

REVISTA COLOMBIANA DE NEUMOLOGÍA

ISSN - 0121 - 5426
TARIFA POSTAL REDUCIDA No. 962

VOLUMEN 27 No. 3 AÑO 2015

EDICIÓN ESPECIAL: ASMA

Editorial

Asma. *Página 221*

Artículos de revisión

Epidemiología del asma en Colombia. *Página 223*

Asma en la infancia: controversias que conllevan al subdiagnóstico. *Página 231*

Ventilación mecánica no invasiva en crisis asmática. *Página 266*

Presentación de casos

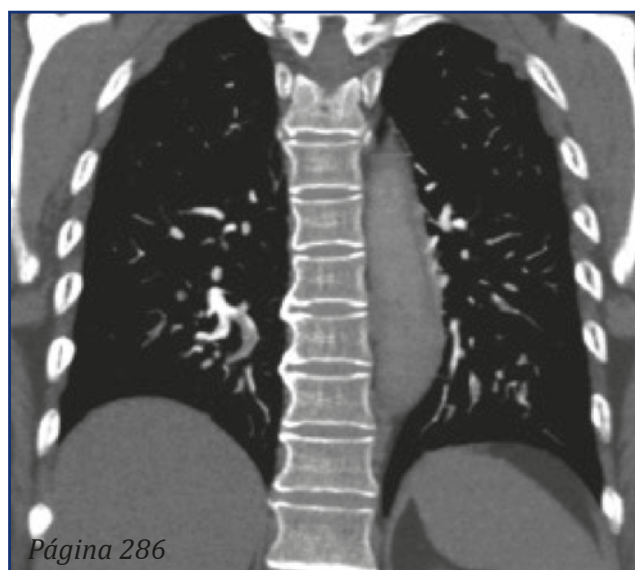
La historia natural de la sensibilización fúngica en el asma. *Página 272*

Imágenes en broncoscopia

Traqueobroncomalacia: una causa alternativa para el asma que no mejora. *Página 292*

Club de revistas

Eventos serios en asma con fluticasona/salmeterol en comparación con fluticasona: Estudio AUSTRI. *Página 295*



PUBLICACIÓN OFICIAL



Neumología

VOLUMEN 27 N° 3 AÑO 2015

Carrera 7 Bis No. 123 - 52 Oficina 202, Teléfonos: 322 23 35 Cel. 316 693 42 60
Página Internet: www.asoneumocito.org / E-mail: asoneumocito@asoneumocito.org

Incluida en el Índex Medicus Latinoamericano y su base de datos LILACS.
Incluida en SIBRA

Regida por las normas del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas

ASOCIACIÓN COLOMBIANA DE NEUMOLOGÍA Y CIRUGÍA DE TÓRAX JUNTA DIRECTIVA NACIONAL 2015 – 2017

PRESIDENTE

José Gabriel Bustillo Pereira

VICEPRESIDENTE

Román José Zamarrigo P.

TESORERO PRINCIPAL

Clara María Amezcua M.

TESORERO SUPLENTE

Plutarco García Herrerros

FISCAL PRINCIPAL

Jaime Andrés Alvarado Castillo

FISCAL SUPLENTE

José Andrés Jiménez Quijano

SECRETARIO

Manuel Andrés Garay Fernández

VOCALES

Julio Cesar Forero Forero

Maximiliano Parra Tamarillo

Luis Fernando Rueda Marulanda

Carlos Ernesto Garavito Barandica

Elkin Enrique Llanos Sarmiento

Audrey Piotrostanalzki Vargas

PRESIDENTE XVII CONGRESO COLOMBIANO DE NEUMOLOGÍA Y CIRUGÍA DE TÓRAX 2017

Jorge Luis Quintero Barrios

EDITOR EN JEFE

Liliana Fernández Trujillo

COMITÉ EDITORIAL

Carlos Eli Martínez

Adnan Majid

Luz Fernanda Sua V.

Luis Fernando Giraldo

Alirio Rodrigo Bastidas

Fabio Varón

Mauricio Velásquez

Mauricio Orozco-Levi

COPY EDITOR

Fabian Fernández

IMPRESIÓN

EDITORIAL SERVIOFFSET LTDA.

COMITÉ CIENTÍFICO CONSULTOR

Gustavo Aristizábal D.

Juvenal Baena P.

José Gabriel Bustillo

Andrés Caballero A.

Hugo Caballero D.

Agustín Castillo B.

Fernando Londoño P.

Pablo Latorre T.

Darío Maldonado G.

Paulina Ojeda L.

Pedro M. Pacheco A.

Gilberto Rueda P.

Carlos Salgado T.

Carlos Torres D.

Humberto Varón A.

COORDINACIÓN EDITORIAL, COMERCIAL Y DE PRODUCCIÓN



Cila María Russi

Tel.: 476 2800

E-mail: cilarussi@hotmail.com

Los contenidos emitidos son responsabilidad de los autores:
No comprometen el criterio del Comité Editorial o el de la Asociación
Colombiana de Neumología y Cirugía del Tórax.

TARIFA POSTAL REDUCIDA N° 962
de la Administración Postal Nacional

Neumología

VOLUMEN 27 N° 3 AÑO 2015

CONTENIDO

EDITORIALES

- Asma.....221
Liliana Fernández T.

ARTÍCULOS DE REVISIÓN

- Epidemiología del asma en Colombia223
Pablo Ramón Gil Torres
- Fisiopatología del asma: una mirada actual226
Ricardo Durán A.
- Asma en la infancia: controversias que conllevan al subdiagnóstico231
José Miguel Escamilla Arrieta; María Isabel Escamilla; César Andrés Muñoz Mejía
- Fracción de óxido nítrico exhalado como biomarcador en asma239
Gustavo Adolfo Hincapié Díaz; Javier Iván Lasso Apráez
- Asma en el embarazo247
Clara Patricia García
- Fenotipos del asma en Pediatría254
Sonia M. Restrepo-Gualteros; Milena Villamil-Osorio; Carlos E. Rodríguez-Martínez
- Asma bronquial y síndrome de apnea/hipopnea obstructiva del sueño: ¿el nuevo “síndrome de superposición alternativo”?258
Patricia Hidalgo M.; Andrea P. Cortés, H.; Laura J. Ruíz S.
- Ventilación mecánica no invasiva en crisis asmática266
Eder Cáceres; Fabio Andrés Varón V.

PRESENTACIÓN DE CASOS

- La historia natural de la sensibilización fúngica en el asma272
Luisa Fernanda Manrique; Claudia Patricia Zuluaga
- Asma infantil severa280
Milena Villamil-Osorio; Sonia M. Restrepo-Gualteros; Carlos E. Rodríguez-Martínez

GLOSARIO RADIOLÓGICO

- Patrón de atenuación en mosaico286
Liliana Arias Álvarez; Manuela Tobón

Neumología

VOLUMEN 27 N° 3 AÑO 2015

CONTENIDO

GLOSARIO PATOLÓGICO

- Asma.....290
Luz Fernanda Sua V.; Liliana Fernández T.

IMÁGENES EN BRONCOSCOPIA

- Traqueobroncomalacia: una causa alternativa para el asma que no mejora.....292
Liliana Fernández T.

CLUBES DE REVISTA

- ASMA. Eventos serios en asma con fluticasona/salmeterol en comparación con fluticasona: Estudio AUSTRI.....295
Iván Solarte Rodríguez; Manuela Tobón Trujillo

PÁGINA PARA EL PACIENTE

- Zona amarilla de asma298

Neumología

VOLUMEN 27 N° 3 AÑO 2015

CONTENTS

EDITORIALS

- Asthma.....221
Liliana Fernández T.

TOPICS REVIEW

- Epidemiology of asthma in Colombia223
Pablo Ramón Gil Torres
- Pathophysiology of asthma: a present-day outlook.....226
Ricardo Durán A.
- Asthma in childhood: controversies that lead to underdiagnosis.....231
José Miguel Escamilla Arrieta; María Isabel Escamilla; César Andrés Muñoz Mejía
- Fraction of exhaled nitric oxide as biomarker in asthma.....239
Gustavo Adolfo Hincapié Díaz; Javier Iván Lasso Apráez
- Asthma in pregnancy247
Clara Patricia García
- Phenotypes of asthma in pediatrics.....254
Sonia M. Restrepo-Gualteros; Milena Villamil-Osorio; Carlos E. Rodríguez-Martínez
- Bronchial asthma and obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome: the new “alternative overlap syndrome”?258
Patricia Hidalgo M.; Andrea P. Cortés, H.; Laura J. Ruíz S.
- Non-invasive mechanical ventilation in asthma attacks.....266
Eder Cáceres; Fabio Andrés Varón V.

CASE REPORTS

- The natural history of fungal sensitization in asthma.....272
Luisa Fernanda Manrique; Claudia Patricia Zuluaga
- Severe asthma in childhood280
Milena Villamil-Osorio; Sonia M. Restrepo-Gualteros; Carlos E. Rodríguez-Martínez

RADIOLOGIC GLOSSARY

- Mosaic pattern of attenuation286
Liliana Arias Álvarez; Manuela Tobón

Neumología

VOLUMEN 27 N° 3 AÑO 2015

CONTENTS

PATHOLOGIC GLOSSARY

- Asthma.....290
Luz Fernanda Sua V.; Liliana Fernández T.

IMAGES IN BRONCHOSCOPY

- Tracheobronchomalacia: an alternative cause for asthma that does not improve292
Liliana Fernández T.

JOURNAL CLUBS

- ASTHMA. Serious events in asthma with fluticasone/salmeterol in comparison with fluticasone: AUSTRI trial295
Iván Solarte Rodríguez; Manuela Tobón Trujillo

PATIENT PAGE

- Yellow zone of asthma.....298

Asma

Asthma

LILIANA FERNÁNDEZ T., MD.⁽¹⁾

El asma es una de las enfermedades respiratorias crónicas más frecuentes en la actualidad, y pese al progreso en el entendimiento de los mecanismos y al uso de nuevas estrategias de tratamiento, permanece como un problema de salud pública que disminuye la calidad de vida y afecta la capacidad laboral y la asistencia escolar.

El primer martes de mayo de cada año se celebra el día mundial del asma desde 1998, como una iniciativa para llamar la atención a la población en general y al cuerpo médico, acerca del impacto que supone la enfermedad en los pacientes, las familias y la sociedad.

Desde 2008 hasta la actualidad el lema ha sido “tu puedes controlar el asma”, el cual pretende estimular a los pacientes a ser parte activa en el control del asma.

En tal sentido, un elemento crucial es alcanzar el mejor control de la enfermedad con las herramientas actuales y la innovación en los tratamientos, de modo que se llegue ese control en los casos más severos.

El reto es encontrar una forma de interferir la historia natural del asma de manera individualizada y personalizada en cada paciente identificando los casos difíciles o no respondedores a las terapias usuales y minimizando los efectos adversos en los que tendrán un curso indolente.

Este número de la Revista Colombiana de Neumología y Cirugía de Tórax, está dedicado al asma a partir de una propuesta que surgió en el comité científico de asma de nuestra asociación. Explora los factores epidemiológicos del asma en Colombia, su fisiopatología, las enfermedades concomitantes que la agravan o que en algún momento representan un síndrome mixto como sucede con la apnea del sueño, la identificación de biomarcadores para diagnóstico y seguimiento entre otros, además de casos clínicos de mucho interés.

Esperamos que disfruten este ejemplar e invitamos a los otros comités científicos a desarrollar iniciativas académicas similares utilizando la plataforma que brinda la revista.

⁽¹⁾Medicina Interna, Neumología, Neumología Intervencionista, Línea del Investigación Biomédica en Tórax, Fundación Valle del Lili. Profesora Clínica Asociada, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Icesi. Cali, Colombia.
Correspondencia: Liliana Fernández T., correos electrónicos: lfernandez@fcvl.org, lilianafernandeztrujillo@gmail.com
Recibido: 15/05/15, Aceptado: 20/05/15.

Epidemiología del asma en Colombia

Epidemiology of asthma in Colombia

PABLO RAMÓN GIL TORRES, MD.⁽¹⁾

Resumen

Actualmente tenemos elementos de juicio que nos permiten evaluar la prevalencia del asma, su control y los factores asociados a su diagnóstico en Colombia.

En 1992 se publicó el primer estudio sobre prevalencia del asma en Cartagena incluyendo 4.000 sujetos, en el 2004 se obtuvo información por un estudio de corte transversal que además incluyó los diagnósticos de rinitis y dermatitis en seis ciudades de Colombia, en 2012 se publicó otro estudio que evaluó la prevalencia de síntomas de asma así como también rinitis y eczema, llama la atención en estos estudios que hay un porcentaje bajo de individuos con síntomas que reportan diagnóstico de asma por el médico, a pesar de incluso múltiples consultas a urgencias por esta causa.

En términos generales se observa una tendencia al aumento de la prevalencia del asma en Colombia en los últimos años especialmente en el grupo etario entre los 5 a 17 años y en los sujetos con atopia.

En el estudio PREPOCOL cuyo objetivo fue evaluar la prevalencia de enfermedad pulmonar obstructiva crónica en Colombia se encontró una prevalencia de 9% de asma con un sub diagnóstico de 69,9%.

En cuanto a mortalidad hay un estudio publicado en 1998, los análisis del mismo reportan mortalidad por asma en Colombia más baja que la reportada en otros países latinoamericanos, pero se requiere de estudios más actualizados para evaluar la mortalidad por esta patología en Colombia.

Palabras clave: prevalencia de asma, mortalidad por asma, síntomas respiratorios.

Abstract

There is updated evidence that enables us to assess the prevalence of asthma in Colombia, and allows us to gain insight on factors associated with its diagnosis and control.

In 1992, the first study about the prevalence of asthma in the city of Cartagena was published. It included 4000 subjects. In 2004, information was brought about by a cross-cut study that also included the diagnoses of rhinitis and dermatitis in six cities of Colombia. In 2012, a study was published that assessed the prevalence of symptoms of asthma, as well as rhinitis and eczema. In these studies, it is noteworthy that a low percentage of individuals with symptoms report having been diagnosed with asthma by a physician, even despite multiple visits to the emergency ward for this reason.

In general terms, a tendency to an increase in the prevalence of asthma has been observed over the past few years, especially in the 5-17 years age group and in subjects with atopy.

In the PREPOCOL study, whose objective was to assess the prevalence of chronic obstructive pulmonary disease in Colombia, a 9% prevalence of asthma was found, with a 69,9% rate of underdiagnosis.

With regard to mortality, there is a study published in 1998 whose analyses report that asthma mortality rates in Colombia are lower than those reported in other Latin American countries. However, updated studies are required to assess the mortality of asthma in Colombia.

Keywords: prevalence of asthma, mortality of asthma, respiratory symptoms.

⁽¹⁾Médico internista, Departamento de Medicina Interna, Hospital Universitario San Ignacio. Bogotá, Colombia .

Correspondencia: Pablo Ramón Gil Torres, correo electrónico: pablogil@outlook.com

Recibido: 01/05/15. Aceptado: 15/05/15.

Introducción

Respecto a la epidemiología del Asma en Colombia en adultos, se han publicado cuatro estudios que aportan información que permite tener una visión muy completa de la prevalencia de la enfermedad, su control y los factores asociados a su diagnóstico.

Estudios publicados

La epidemiología del asma en Colombia comenzó a estudiarse por Caraballo et al. en 1992, cuando se publicó el primer estudio sobre prevalencia en Cartagena (1). Se entrevistaron 4.000 sujetos considerándose como asmáticos aquellos que consultaron al médico en el último año debido a disnea acompañada de sibilancias y recibían medicamentos para el asma. Se observó una prevalencia acumulada del 8,8%, donde un 60% correspondió a los pacientes menores de 15 años. Además se documentó que un 45% de los individuos tenían historia familiar de asma (1).

Posteriormente, en 2004, se obtuvo información sobre la prevalencia del asma en otras regiones del país. Dennis et al. llevaron a cabo un estudio de corte transversal para determinar la prevalencia del asma, la rinitis y la dermatitis en seis ciudades colombianas, mediante el empleo de un cuestionario estandarizado y pruebas de laboratorio para determinar la presencia de atopia (2). Se recolectó información de 6.507 sujetos con edad menor a 59 años entre los años 1998 y 2000, en Bogotá, Cali, Barranquilla, Medellín, San Andrés y Bucaramanga, documentándose una prevalencia de asma del 10,4%, siendo estas últimas tres ciudades las de las cifras más altas. De estos pacientes, un 76% se consideró atópico con base en niveles altos de IgE total o la presencia de IgE específica contra al menos un alérgeno.

A pesar de la prevalencia documentada, solo el 6,2% de los sujetos encuestados reportó haber sido diagnosticado con asma por su médico, cifra que indicaría un posible subdiagnóstico (2). Además, se evidenció que un 38% de los sujetos asmáticos había consultado al servicio de urgencias o había sido hospitalizado por esta causa. Finalmente, era preocupante que un 48,8% de los encuestados reportaron haber perdido al menos un

día de trabajo o escuela en los últimos seis meses debido al asma, evidenciándose así la alta carga económica de esta enfermedad.

Con el fin de evaluar la variación epidemiológica del asma en Colombia se publicó otro estudio en 2012 que nuevamente evaluó la prevalencia de síntomas de asma, así como del eczema atópico y la rinitis en las mismas seis ciudades evaluadas en el estudio anterior, en menores de 59 años (3). Entre los años 2009 y 2010 se practicó el mismo cuestionario empleado previamente en 5.978 personas y se obtuvo una prevalencia del 12%. Bucaramanga y Cali fueron las ciudades con mayor prevalencia de síntomas de asma reportada durante toda la vida. Un 60% de los encuestados fueron clasificados como atópicos con base en las pruebas descritas.

Al igual que en el estudio previo, solo un 7% de los encuestados reportó haber sido diagnosticado con asma por algún médico y un 43% afirmó haber requerido consultar al servicio de urgencias u hospitalización en el último año (3). Un 55% de los sujetos con asma reportaron haber perdido algún día de trabajo o estudio en los últimos seis meses, con una mediana de 4 días, hecho que reafirma la gran carga económica de la enfermedad para el país.

Pese a que los autores principales de estos estudios fueron los mismos y se usó una metodología similar, las diferencias en los grupos de edades de los sujetos, los métodos y el análisis de la información, así como los alérgenos empleados para determinar la presencia de atopia precluyen la posibilidad de una comparación formal entre los mismos. No obstante, se puede observar una tendencia al aumento de la prevalencia del asma en Colombia en los últimos años, principalmente en el grupo etario entre los 5 y 17 años, y adicionalmente, se evidencia una prevalencia persistentemente alta de sujetos con atopia. Por otra parte, la severidad de la enfermedad permanece alta, lo cual puede ser secundario a subdiagnóstico. Esto lleva a pensar que hay un acceso limitado a la valoración por medicina especializada, lo que da lugar a un control subóptimo de la enfermedad. El seguimiento inapropiado del asma también contribuye a la severidad del cuadro y al alto empleo de los servicios de salud.

Por otra parte, en 2015 se publicó un estudio de corte transversal, basado en la población, con el fin de evaluar la prevalencia, el subdiagnóstico y los factores de riesgo para asma en sujetos mayores de 40 años de edad (4). En el trabajo, 5.539 individuos entre los 40 y 93 años de edad de Barranquilla, Bucaramanga, Cali, Medellín y Bogotá fueron encuestados para evaluar los síntomas respiratorios y factores de riesgo para la enfermedad. Además se les practicó una espirometría para confirmar el diagnóstico.

Esta información fue extraída del estudio PRE-POCOL, cuyo objetivo principal fue la evaluación de la prevalencia de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica en Colombia (5). Se encontró una prevalencia del 9% de asma en este grupo poblacional, con un subdiagnóstico importante del 69,9%, mayor en los sujetos de 64 o más años de edad (79%). Las ciudades con más alta prevalencia fueron Bogotá y Medellín, encontrándose otros factores de riesgo como: género femenino, familiar en primer grado con asma, haber padecido una enfermedad respiratoria antes de los 16 años de edad, obesidad, bajo nivel educativo, exposición al humo de leña y exposición ocupacional a las partículas del polvo, gases o vapores. Estos datos demuestran una prevalencia similar a los estudios anteriores y preocupa el alto grado de subdiagnóstico que puede deberse a una menor percepción de los síntomas en este grupo etario.

Finalmente, en cuanto a mortalidad, solo se ha publicado un estudio en 1998 en el que se evaluaron las tasas entre 1979 y 1994 (6). Mediante la revisión de los certificados de defunción del Departamento Nacional de Estadísticas (DANE), se documentó una tendencia al descenso de la mortalidad por asma al pasar de 2,06 por cada 100.000 habitantes en 1979 a 1,6 en 1994. Las muertes por asma fueron más frecuentes en sujetos mayores de 35 años comparados con menores de 5 años o sujetos entre los 5 y 34 años. No se observó una variación significativa en la mortalidad entre hombres y mujeres. Un 62% de

las muertes por asma ocurrieron en el hogar, 31% en los hospitales y 6,7% en otros lugares. En la mayoría de los casos las muertes se dieron en áreas urbanas, con un 73%. Estos resultados demuestran que la mortalidad por asma en Colombia es más baja que la reportada en otros países latinoamericanos como Costa Rica, Argentina, Cuba, Uruguay y Venezuela, pero más alta que en Chile (7). La mejoría en esta tasa puede obedecer a las políticas de salud pública implementadas en años recientes en el país para mejorar la atención en salud, en particular en cuanto a esta enfermedad. No obstante, se requieren estudios actualizados respecto a mortalidad por esta patología en Colombia.

Conflictos de interés

El autor declara no tener conflictos de interés.

Bibliografía

1. Caraballo L, Cadavid A, Mendoza J. Prevalence of asthma in a tropical city of Colombia. *Ann Allergy*. 1992;68(6):525-9.
2. Dennis R, Caraballo L, García E, Caballero A, Aristizábal G, Córdoba H, et al. Asthma and other allergic conditions in Colombia: a study in 6 cities. *Ann Allergy Asthma Immunol Off Publ Am Coll Allergy Asthma Immunol*. 2004;93(6):568-74.
3. Dennis RJ, Caraballo L, García E, Rojas MX, Rondon MA, Pérez A, et al. Prevalence of asthma and other allergic conditions in Colombia 2009-2010: a cross-sectional study. *BMC Pulm Med*. 2012;12:17.
4. Gonzalez-Garcia M, Caballero A, Jaramillo C, Maldonado D, Torres-Duque CA. Prevalence, risk factors and underdiagnosis of asthma and wheezing in adults 40 years and older: A population-based study. *J Asthma Off J Assoc Care Asthma*. 2015;52(8):823-30.
5. Caballero A, Torres-Duque CA, Jaramillo C, Bolívar F, Sanabria F, Osorio P, et al. Prevalence of COPD in five Colombian cities situated at low, medium, and high altitude (PREPOCOL study). *Chest*. 2008;133(2):343-9.
6. Vergara C, Caraballo L. Asthma mortality in Columbia. *Ann Allergy Asthma Immunol Off Publ Am Coll Allergy Asthma Immunol*. 1998;80(1):55-60.
7. Neffen H, Baena-Cagnani CE, Malka S, Solé D, Sepúlveda R, Caraballo L, et al. Asthma mortality in Latin America. *J Invest Allergol Clin Immunol*. 1997;7(4):249-53.

Fisiopatología del asma: una mirada actual

Pathophysiology of asthma: a present-day outlook

RICARDO DURÁN A., MD.⁽¹⁾

Resumen

El asma es una enfermedad heterogénea y compleja en constante evolución, ahora hablamos de fenotipos moleculares que van cambiando lentamente su enfoque diagnóstico y terapéutico e identificando nuevos blancos para las herramientas farmacológicas en desarrollo.

Existen factores del huésped que predisponen a los pacientes a desarrollar la enfermedad, factores ambientales y situaciones clínicas que favorecen o agravan el asma.

Se describe la cascada inmunológica con los eventos individuales que llevan al desarrollo del asma y las características de la respuesta inmune en el asma severa además de la remodelación de la vía aérea.

Palabras clave: asma, fenotipos moleculares del asma, linfocitos TH1, linfocitos TH2, eosinófilos, asma severa, remodelación de la vía aérea.

Abstract

Asthma is a constantly evolving, heterogeneous, and complex disease. We now talk about molecular phenotypes that have slowly changed its diagnostic and therapeutic approach; these phenotypes identify new targets for pharmacologic tools currently under development.

There are host factors that predispose patients to develop the disease, as well as environmental factors and clinical situations that favor the appearance or worsening of asthma.

We describe the immunological cascade with the individual events that lead to the development of asthma, and the characteristics of the immune response in severe asthma, plus the remodeling of the airway.

Keywords: asthma, molecular phenotypes of asthma, TH1 lymphocytes, TH2 lymphocytes, eosinophils, severe asthma, remodeling of the airway.

Introducción

El asma se presenta cada vez más, como una situación clínica de heterogeneidad y complejidad extremas (1).

A medida que se conocen los mecanismos biológicos de esta patología y los diferentes fenotipos moleculares que participan en ella, se ha podido cambiar, si bien de manera lenta, su enfoque diagnóstico y terapéutico (1), y han comenzado a vislumbrarse alternativas farmacológicas que reforzarán el armamento terapéutico, hasta ahora disponible para tratarla.

Factores de riesgo

Existen factores del huésped que predisponen a que los pacientes manifiesten esta enfermedad. En primer lugar se expresa de base una susceptibilidad genética, con controles poligénicos, aun no aclarados totalmente, en la

⁽¹⁾Internista, Neumólogo, Unidad de Neumología, Hospital de San José. Bogotá, Colombia.

Correspondencia: Ricardo Durán A., correo electrónico: rimacada@hotmail.com

Recibido: 15/05/15. Aceptado: 25/05/15.

que un grupo importante de individuos presenta un componente atópico que favorecerá la producción de inmunoglobulina E (IgE) (2-5). Por otra parte, y siguiendo la misma línea, se presenta susceptibilidad a la diferenciación celular de linfocitos T ayudadores tipo 2 (TH2), en la que se favorece la liberación de mediadores y señales químicas que caracterizan y definen la enfermedad.

Existen factores de riesgo ambientales, que en aquellos individuos susceptibles se convierten en disparadores o iniciadores de la enfermedad. Es así como cierto tipo de infecciones virales respiratorias, que a temprana edad son causantes de cuadros agudos como bronquiolitis, *croup*, o infecciones del tracto respiratorio inferior como el virus sincitial respiratorio, terminan una vez superada la infección aguda, generando como secuela cuadros típicos de asma (6-10) (figura 1).

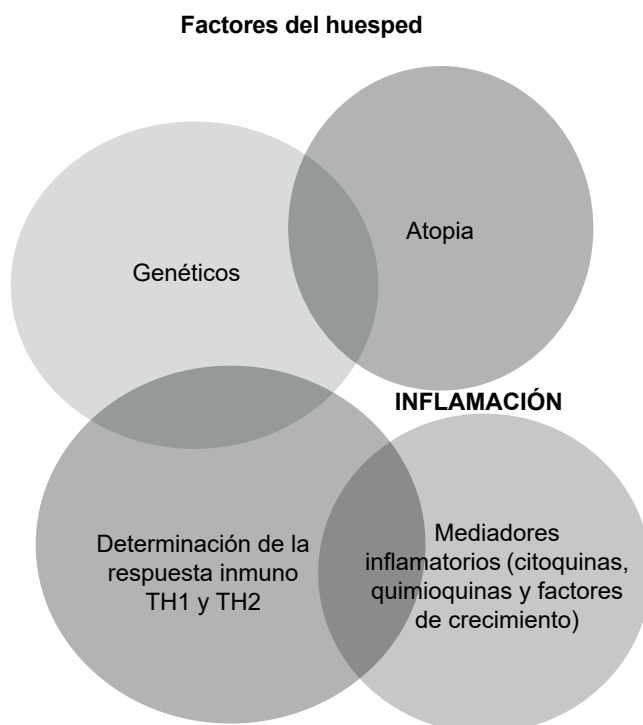


Figura 1. Inflamación como resultado final de una serie de situaciones que confluyen, al unísono, favorecidos por susceptibilidades propias del huésped, donde la genética cumple un papel importante como lo hace en gran parte de las patologías del ser humano.

Por otra parte, se ha visto mayor prevalencia de cuadros alérgicos en niños usualmente citadinos, con “inusuales” ambientes domésticos altamente higiénicos, libres de bacterias o residuos orgánicos que impiden la exposición a los mismos a tempranas edades de la vida (hipótesis higienista), y que al generarse una exposición posterior a estos ambientes (granjas, fincas, animales, etc.) se convierten en disparadores del componente atópico de estas enfermedades, entre ellas las formas alérgicas de asma (9).

Otras exposiciones ambientales, por ejemplo áreas con alto nivel de contaminación del aire por polución, o ambientes laborales con exposición a químicos o gases tóxicos o cigarrillo, pueden generar incrementos locales tisulares de estrés oxidativo, favorecer y estimular la inflamación y la lesión bronquial, y beneficiar la respuesta exagerada de la vía aérea a los alérgenos y a las noxas respiratorias (11).

Es evidente que la exposición ambiental a diferentes noxas, sean de origen infeccioso, químico, irritativo, alérgico o de cualquier otro, en individuos susceptibles puede llevar a activar las células epiteliales, las cuales expresan sobre su superficie una serie de receptores de patrón de reconocimiento a señalizaciones dañinas como los patrones asociados a moléculas patógenas (PAMP), los receptores tipo Toll (TLR) (12), o los receptores endógenos para alarminas como ácido úrico y adenosín trifosfato, que son moléculas de señalización de daño, que finalmente estimulan la liberación por parte del epitelio respiratorio de una serie de sustancias que se mencionarán más adelante, y que inician de cierta forma la llamada cascada inmunológica del asma (13).

Existen situaciones clínicas que favorecen o agravan los cuadros asmáticos, por ejemplo la rinitis alérgica (situación obvia entendiendo el tracto respiratorio como uno solo), el reflujo gastroesofágico, la sinusitis crónica, la poliposis nasal y la obesidad; el papel de esta última situación clínica en el asma no es muy claro (19, 20).

Inicio de la cascada inmunológica

En la normalidad, las células dendríticas realizan la vigilancia inmunológica; poseen una vida media corta, lo cual lleva a que se genere una respuesta

inmunológica relativamente leve, cuando hay, por ejemplo, una exposición alérgica y se da la presentación antigénica a los linfocitos T, los cuales guardarán esa memoria inmunológica y generarán ante una segunda o tercera exposición a la noxa, mecanismos de defensa que intentarán controlar la agresión, sin que se genere una respuesta exagerada (11).

Por otra parte, en el asma, las células dendríticas tienen una vida media más larga, situación que es favorecida por el factor de crecimiento granulocito-macrófago (GM-CSF) que se encuentra en el sobrenadante epitelial respiratorio. Este fenómeno lleva a que se exceda la respuesta inmunológica, y haya una respuesta inflamatoria marcada en la lámina basal y la mucosa respiratoria (8-11).

Al exponerse a una noxa, el epitelio respiratorio se ve lesionado, hecho que conduce a la liberación de citocinas proinflamatorias como la interleucina 5 (IL-5), IL-13, IL-25, IL-33, la linfopoyetina tímica estromal (TSLP), el óxido nítrico (ON) y la perioxina (estos dos últimos se usan en clínica como indicadores del proceso inflamatorio eosinofílico en la vía aérea), elementos celulares y moleculares que, en conjunto con las células dendríticas, serían los iniciadores probables de la cascada inmunológica en el asma.

Respuesta linfocitaria (activación TH2)

Una vez comienza la cascada de presentación y activación inmunológica mencionada, inicia la participación activa de los LTH2, los cuales liberan IL-13 e IL-4 y favorecen la diferenciación celular, así como la activación de los linfocitos B (LB). De este modo, emprendan una producción importante de IgE, que ante una exposición alérgica es liberada por estas células y es depositada sobre la superficie de mastocitos provistos de receptores específicos para la IgE. Así, se estimula la liberación de histamina por parte de las células mastocitarias, prostaglandina D2 (PGD2), leucotrienos y quimasas, mediadores químicos, que tienen efecto directo sobre el músculo liso bronquial (el cual había sido previamente sensibilizado por la IL-6 liberada por los LTH2 y macrófagos alveolares (MA) para responder activamente y favorecer la hiperreactividad bronquial) y generar contracción de sus fibras

musculares. Por otra parte, la histamina liberada favorece la permeabilidad capilar y el edema de la mucosa bronquial, hallazgos característicos en las vías respiratorias del paciente asmático.

La importancia de la PGD2 liberada por los mastocitos, es su capacidad para estimular directamente a los LTH2 y a los eosinófilos (13), ya que por una parte incrementa su concentración en el tracto respiratorio y por otra disminuye la apoptosis de estas células, fenómeno que perpetúa aún más el componente inflamatorio, favoreciéndose así el componente de cronicidad de la enfermedad.

Respuesta eosinofílica

La liberación de IL-5 por parte de los LTH2, genera señalización en la médula ósea con el fin de estimular la producción de eosinófilos, los cuales esperarán el “llamado molecular” por parte de los MA activados durante esta respuesta inmunológica, liberando el factor activador de plaquetas (PAF), que a su vez estimulará la migración de los eosinófilos hacia el tracto respiratorio, donde encontrarán las llamadas moléculas de adhesión intercelular e intervascular (ICAM/VCAM), cuya función principal es abrir la “puerta” para el ingreso de estas células a la mucosa respiratoria, la cual será infiltrada e inflamada de manera importante por este grupo celular.

Al entrar en contacto con estas inmunoglobulinas, los eosinófilos, que tienen receptores tanto para IgE como para IgG, liberarán una serie de sustancias proinflamatorias, dentro de las cuales se encuentran la proteína básica mayor (PBM), leucotrienos y la proteína catiónica eosinofílica, IL-4 e IL-6. Las primeras tres potenciarán aún más el componente de broncoespasmo, estimularán la fase inflamatoria y, por otra parte, favorecerán con el paso del tiempo la fibrosis peri-bronquial y la remodelación de la vía aérea.

Por su parte, las interleucinas liberadas continuarán su efecto ya mencionado previamente, estimulando a los linfocitos B para elevar la producción de inmunoglobulinas, mientras que la IL-6 estimulará al músculo liso bronquial para incrementar el componente hiperreactivo.

Receptores nerviosos

En la medida en que se genera el daño epitelial, concomitantemente con el “despulimiento” de la mucosa bronquial, quedan expuestas una serie de terminaciones nerviosas de los sistemas peptidérgico, colinérgico y adrenérgico, situaciones que modulan en cierta forma el tono de la vía aérea; estas terminaciones quedan fácilmente expuestas a ser estimuladas por las diferentes citocinas, y adicionalmente poseen receptores peptídicos que responden con rapidez al estímulo de taquiquininas, neuropéptidos tipo sustancias A y sustancia P, que agravan la extravasación vascular, favorecen la vasodilatación, estimulan la secreción glandular, e incrementan de esta forma el componente inflamatorio favoreciendo la contracción del músculo liso bronquial.

Asma severa: respuesta inmune diferente (No TH2)

Dentro del amplio espectro clínico del asma, cerca de un 10% de los pacientes, tiene un comportamiento clínico diferente a lo habitualmente visto, puesto que no responden en forma adecuado a dosis plenas de corticoides inhalados asociados a terapia broncodilatadora de larga acción con otros controladores y presentan exacerbaciones a pesar de estar bajo tratamiento, crisis que con frecuencia requieren de atención hospitalaria (15, 16). Desde el punto de vista funcional, en este grupo de pacientes existe un componente obstructivo importante, como resultado de una inflamación eosinofílica persistente, asociada a remodelación de la vía aérea (8).

Estos cuadros de asma no controlada severa, probablemente están asociados a mecanismos fisiopatológicos que envuelven elementos y actores participantes algo distintos a los mencionados hasta ahora; por otro lado, se aprecia que cuando los participantes son los mismos, pareciera incrementar la actividad de alguno de estos actores dentro de la fisiopatología del asma. Un ejemplo de esta situaciones cuando la prostaglandina D2 comienza a incrementar su actividad estimulante sobre linfocitos TH2 y eosinófilos, para disminuir la apoptosis celular de los últimos y estimular la acción de los primeros, perpetuando e incrementando el componente inflamatorio tisular.

A diferencia de las formas habituales y alérgicas de la enfermedad en las que predomina la vía de activación de los LTH2 con la consecuente participación de eosinófilos, en el paciente severo se activan vías distintas a partir de linfocitos tipo TH1, TH17 con participación de los neutrófilos. Aquí la respuesta inmune tipo 1, involucra a otros actores, por ejemplo producción de interleucina IL-17, IL-17A, IL-17F (línea celular TH17) y activación de LTH17, linfocitos CD4, CD8 y células NK.

Estas interleucinas señalizan a través de receptores para generar la liberación de factores proinflamatorios tales como IL-6 e IL-8, estimulando de manera importante el componente hiperreactivo muscular; si bien hasta el momento no hay claridad sobre el posible estímulo para la participación y la activación de neutrófilos, está en consideración una asociación entre IL-17 y la activación de este grupo celular, con aumento de la producción de elastasas, catepsinas G y metaloproteinasas.

En las biopsias de tejido bronquial de pacientes con asma severa se ha encontrado inflamación granulomatosa, y no ha sido posible dilucidar si corresponde a una complicación del asma en su forma severa, o si es secundaria a la terapia farmacológica (21).

Remodelación de la vía aérea en asma

Aunque la mayoría de pacientes asmáticos suele presentar formas de asma que muestran reversibilidad funcional, en los estados intercríticos un grupo importante presenta, en cuanto al componente funcional, obstrucción no reversible completa, que puede explicarse por la remodelación de la vía aérea.

Esta alteración estructural es el resultado de cambios epiteliales, en la membrana basal, la submucosa, el músculo liso bronquial y los vasos sanguíneos de la pared bronquial y bronquiolar, como respuesta al estímulo inflamatorio prolongado (14). Dichos cambios incluyen despulimiento y daño del epitelio respiratorio, depósito de colágeno maduro y fibrosis subepitelial, aumento de la masa muscular, concomitantemente con incremento en el número de miofibroblastos, depósito de matriz extracelular y neovascularización, que se traducen

en engrosamiento y fibrosis periluminal, y por ende en obstrucción de las vías aéreas que lleva a una pérdida del retroceso elástico, hiperinsuflación e irreversibilidad o reversibilidad parcial con terapia broncodilatadora (5-7).

Conflictos de interés

El autor declara no tener conflictos de interés.

Bibliografía

1. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Global Initiative for Asthma (GINA) 2015. <http://www.ginasthma.org/> [Acceso 23 May 2015].
2. Stone KD, Prussin C, Metcalfe DD. IgE, mast cells, basophils, and eosinophils. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;125:S73.
3. Salo PM, Calatroni A, Gergen PJ, et al. Allergy-related outcomes in relation to serum IgE: results from the National Health and Nutrition Examination Survey 2005-2006. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;127:1226.
4. Kaan A, Dimich-Ward H, Manfreda J, et al. Cord blood IgE: its determinants and prediction of development of asthma and other allergic disorders at 12 months. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2000;84:37.
5. Oettgen HC, Geha RS. IgE regulation and roles in asthma pathogenesis. *J Allergy Clin Immunol.* 2001;107:429.
6. James AL, Elliot JG, Abramson MJ, Walters EH. Time to death, airway wall inflammation and remodelling in fatal asthma. *Eur Respir J.* 2005;26:429.
7. Gelb AF, Schein A, Nussbaum E, et al. Risk factors for near-fatal asthma. *Chest.* 2004;126:1138.
8. Miranda C, Busacker A, Balzar S, et al. Distinguishing severe asthma phenotypes: role of age at onset and eosinophilic inflammation. *J Allergy Clin Immunol.* 2004;113:101.
9. Von Ehrenstein OS et al: Reduced risk of hay fever and asthma among children of farmers. *Clin Exp Allergy.* 2000;30:187-93.
10. Sigurs N, Gustafsson PM, et al. Severe respiratory syncytial virus bronchiolitis in infancy and asthma and allergy at age 13. *Am J Respir Crit. Care Med.* 2005;171:137-41.
11. Jahnsen FL, Moloney ED, Hogan T, et al. Rapid dendritic cell recruitment to the bronchial mucosa of patients with atopic asthma in response to local allergen challenge. *Thorax.* 2001;56:823.
12. Wong CK, Cheung PF, Ip WK, Lam CW. Intracellular signaling mechanisms regulating toll-like receptor-mediated activation of eosinophils. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2007;37:85.
13. Xue L, Gyles SL, Wettestad FR, et al. Prostaglandin D2 causes preferential induction of proinflammatory TH2 cytokine production through an action on chemoattractant receptor-like molecule expressed on TH2 cells. *J Immunol.* 2005;175:6531.
14. Berry M, Morgan A, Shaw DE et al. Pathological features and inhaled corticosteroid response of eosinophilic and non eosinophilic asthma. *Thorax* 2007;62:1043-9.
15. Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL, et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *Eur Respir J.* 2014;43:343.
16. Moore WC, Meyers DA, Wenzel SE, et al. Identification of asthma phenotypes using cluster analysis in the Severe Asthma Research Program. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010;181:315.
17. Moore WC, Hastie AT, Li X, et al. Sputum neutrophil counts are associated with more severe asthma phenotypes using cluster analysis. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;133:1557.
18. Moore WC, Hastie AT, Li X, et al. Sputum neutrophil counts are associated with more severe asthma phenotypes using cluster analysis. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;133:1557.
19. Burgess JA, Walters EH, Byrnes GB, et al. Childhood allergic rhinitis predicts asthma incidence and persistence to middle age: a longitudinal study. *J Allergy Clin Immunol.* 2007;120:863.
20. Beuther DA, Sutherland ER. Overweight, obesity, and incident asthma: a meta-analysis of prospective epidemiologic studies. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007;175:661.
21. Wenzel SE, Vitari CA, Shende M, et al. Asthmatic granulomatosis: a novel disease with asthmatic and granulomatous features. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012;186:501.

Asma en la infancia: controversias que conllevan al subdiagnóstico

Asthma in childhood: controversies that lead to underdiagnosis

JOSÉ MIGUEL ESCAMILLA ARRIETA, MD.⁽¹⁾; MARÍA ISABEL ESCAMILLA, MD.⁽²⁾; CÉSAR ANDRÉS MUÑOZ MEJÍA, MD., MSc.⁽³⁾

Resumen

El asma es la enfermedad crónica más frecuente en la niñez y conduce a múltiples complicaciones, fenómeno que en la actualidad representa un problema de salud pública. El reporte de síntomas bronco-obstructivos es mucho mayor que el diagnóstico médico de asma durante la infancia, hecho que sugiere que hay una tendencia a no reconocer que los niños en esta edad sufren de esta enfermedad y por tanto eventualmente se ocasiona retraso en su tratamiento. El rechazo a clasificar a los pacientes como asmáticos, la falta de un consenso diagnóstico, los múltiples fenotipos, la flexibilidad de las escalas de severidad y el desconocimiento del asma en la infancia como una enfermedad intermitente pero potencialmente grave, son factores del manejo médico que podrían favorecer una alta morbilidad. Esta revisión plantea la necesidad de ser más contundentes en el diagnóstico del asma en la infancia, sin caer en retrasos que permitan iniciar un tratamiento oportuno y adecuado.

Palabras clave: asma, infancia, diagnóstico, tratamiento, fenotipos.

Abstract

Asthma is the most common chronic disease occurring in childhood. It leads to many complications, and has therefore become a public health concern. Broncho-obstructive symptoms are much more often reported than the medical diagnosis of childhood asthma, which suggests that there is a tendency to disavow the fact that children suffer from this disease. Eventually, this leads to delayed diagnosis. The reluctance to classify patients as suffering from asthma, the lack of diagnostic consensus, the multiple phenotypes, the flexibility of severity scores, and the lack of awareness of childhood asthma as an intermittent but potentially serious disease are factors of medical management that could favor high morbidity. This review states that it is necessary to be more assertive in diagnosing childhood asthma, in order to avoid delayed initiation of adequate treatment.

Keywords: asthma, childhood, diagnosis, treatment, phenotypes.

⁽¹⁾Médico Neumólogo Pediatra. Profesor titular Departamento de Pediatría, Universidad de Cartagena. Profesor Posgrado de Pediatría, Universidad del Sinú. Director Departamento de Neumología y Alergia Pediátrica, Hospital Infantil Napoleón Franco Pareja. Cartagena, Colombia.

⁽²⁾Médico Residente de Pediatría. Universidad Militar Nueva Granada, Hospital Militar Central. Bogotá, Colombia.

⁽³⁾Médico Inmunólogo, Residente de Pediatría. Universidad del Sinú, Cartagena Colombia.

Correspondencia: José Miguel Escamilla Arrieta, correo electrónico: josescar@gmail.com

Recibido: 01/06/15. **Aceptado:** 15/06/15.

Introducción

Pese a que el asma se considera la principal enfermedad crónica en la niñez (1), los datos sobre su diagnóstico y las estrategias terapéuticas son muy limitados, adicional a que son pocos los documentos que se han centrado en forma exclusiva a este diagnóstico en la infancia temprana (período de lactancia y pre-escolar), lo cual contribuye a que no se logre un consenso universal respecto a cómo diagnosticar, cuándo y con qué tratar.

Opiniones muy destacadas hablan de la necesidad de un diagnóstico temprano; los clínicos que atienden lactantes con síntomas recurrentes de asma no deberían esperar a que se aclare la patogenia altamente compleja de esta condición para establecer su diagnóstico y tratamiento antiasmático (2), pues el asma crónica iniciada en la niñez se asocia con daño significativo e irreversible de la función pulmonar debido a la inflamación de la vía aérea que ocurre en el momento del crecimiento pulmonar rápido (3).

Si bien la mayoría de los estudios epidemiológicos, incluyendo los llevados a cabo en Colombia, reconocen que el asma del adulto regularmente inicia desde la infancia (4, 5) y que el asma en niños es más frecuente y grave que a edades mayores, la misma es poco diagnosticada y consecuentemente poco tratada en este grupo etario (6, 7).

Los eufemismos del asma en la infancia

Un temor, por cierto infundado, a la palabra “asma” parece ser responsable de una paradójica y problemática situación en la salud de la infancia con esta enfermedad en donde se aprecia, tal como lo destaca el Programa Nacional de Educación y Prevención de Asma (*National Asthma Education and Prevention Program*, NAEPP) (5) cómo en el mundo se usan denominaciones con criterios de eufemismos, como: bronquitis crónica, bronquitis sibilante, hiperreactividad bronquial, neumonía recurrente, infección respiratoria recurrente y reflujo gastro-esofágico para no utilizar el término “asma”.

Pareciera que documentos de muy alto valor científico apoyan esta tendencia histórica. La

Sociedad Respiratoria Europea (*European Respiratory Society*, ERS) (8) reconoce la limitación de las pruebas diagnósticas a estas edades y propone usar el término “sibilancias” para no usar el de asma en niños de esta edad, recomendando el apéndice de “sibilancias episódicas y/o multidisparador”, desconociendo la posible progresión y/o variabilidad de la misma a través del tiempo, hacia grados de mayor o menor frecuencia y severidad, y que dependen en mucho de las condiciones ambientales del individuo (9).

La que hoy ha sido referida como la mejor y más consensuada definición de asma en niños, fue descrita hace ya más de dos décadas: La presencia de tos y/o sibilancias en el contexto donde otros diagnósticos menos frecuentes han sido excluidos razonablemente (10-14); esta se ha convertido en la definición más aceptada por los clínicos, porque tiene el gran mérito de no confundir situaciones clínicas con hallazgos anatómo-patológicos, epidemiológicos o fisiológicos que solo son evaluables con pruebas de laboratorio y que no son capaces por sí solas de confirmar o excluir el diagnóstico de asma (15).

La guía NAEPP2 describe textualmente: aunque los episodios recurrentes de tos y sibilancias con mayor frecuencia se deben a la presencia de asma, otras causas, significativamente menos comunes, deben considerarse en la evaluación inicial al igual que cuando no existe una clara respuesta al tratamiento (5). Esta aseveración parece ser, una juiciosa pero también clara aceptación a la definición de asma pediátrica que se mencionó anteriormente y una conceptualización a aquel tradicional adagio que reza “si bien, no todo lo que sibila es asma, eso casi siempre lo es”, ya que otras causas son significativamente menos comunes.

Recientemente, la Sociedad Torácica Canadiense (16) emitió un artículo especial donde propone operativamente cuándo y cómo hacer el diagnóstico de asma en preescolares. En esta guía se definen tres criterios fundamentales para el diagnóstico: la documentación objetiva de la bronco-obstrucción, la reversibilidad de esta y el descarte razonable de otros diagnósticos. En estos se prefiere la evidencia

médica de la bronco-obstrucción y como alternativa el reporte de los cuidadores. Esta evaluación es aplicable para niños con dos o más crisis bronco-obstructivas o síntomas sugestivos de asma. Un aspecto interesante de esta publicación es que pese a que las características de atopía del niño y los antecedentes familiares de asma aumentan la sospecha clínica, no son necesarios para el diagnóstico, lo que permite incluir a los niños cuyos síntomas son inducidos por infecciones virales (16).

Identificar al niño con asma en la infancia es más importante que predecirla

El asma es la enfermedad crónica más prevalente en niños (1) y se encuentra en aumento en todo el mundo (17), especialmente en países en vía de desarrollo como Colombia (18, 19). La prevalencia de síntomas de asma en nuestro país se incrementó en un 2% en 11 años (de 1998 a 2009) (19, 20). En ambos períodos se encontró un subdiagnóstico médico en comparación con el reporte paterno de síntomas respiratorios, siendo dicha brecha mayor en los niños más pequeños. Este fenómeno también se ha visto en países desarrollados como Estados Unidos (21). Adicionalmente, el asma es la principal causa de ausentismo escolar (22) y una de las enfermedades que más gastos directos e indirectos acarrea al sistema de salud y a los gobiernos (23).

La exposición temprana y sostenida a un ambiente agresivo (fuertes agentes inhalados) parece determinar un fenotipo de sibilancias y/o asma relacionado comúnmente con infecciones respiratorias virales, que comienza en los primeros tres meses de vida, progresa con episodios más severos y frecuentes de sibilancias y se asocia generalmente con complicaciones como la neumonía (24).

La neumonía es la principal causa de mortalidad en niños menores de cinco años (25) y un alto porcentaje de estos individuos tienen antecedentes de “sibilancias recurrentes” (26); es decir, hay una condición inflamatoria en los niños asmáticos y la neumonía constituye realmente una complicación en ellos. Lo anterior, sumado al subdiagnóstico del asma en la infancia, influyen en la alta morbilidad y mortalidad de la neumonía pero también ofrece

un punto de intervención temprana para la prevención de esta enfermedad: si se mejora el control del asma (enfermedad de base) se disminuiría entonces la incidencia de sus complicaciones (procesos infecciosos graves).

A principios de la década de los noventa se publicaron los primeros datos de la cohorte de Tucson, uno de los más importantes hitos en el conocimiento del asma infantil, el cual ha permitido descubrir hechos cruciales relacionados con el desarrollo del asma, sus factores de riesgo así como la caracterización de algunos patrones evolutivos (27). Sin embargo, los tres perfiles de niños afectados de sibilancias: sibilantes precoces transitorios, sibilantes no atópicos y sibilantes asociados a IgE elevada (o “asmáticos”) se han identificado como “fenotipos de asma infantil”. Al tratarse de un rasgo que no puede observarse al atender al paciente en la consulta, no puede preverse su evolución hasta cuando cumpla 10 o 12 años.

Los trabajos que estudian la evolución del asma desde el nacimiento documentan que hasta el 50% de los niños sibilan en la edad preescolar y que aproximadamente el 80% de ellos deja de tener sibilancias al llegar a la adolescencia, lo que explicaría que algunos autores vean poco lógico considerar que todos tengan que tener asma con inflamación eosinofílica y que deban ser tratados con esteroides inhalados.

El planteamiento que debemos hacernos es el siguiente: si el niño menor de 5 a 6 años tiene historia de sibilancias recurrentes, ¿tiene “asma” ahora? Si se ha hecho un ejercicio clínico para descartar otras enfermedades que cursan con bronco-obstrucción, lo respuesta más probable es SI y debe ser intervenido en ese momento para disminuir todas las complicaciones mencionadas.

Es poco útil denominar solo como asmáticos a los niños que sufren de sibilancias y son atópicos, dejando al resto con un manejo expectante, pues ellos representan una gran carga de morbilidad respiratoria. Lo anterior representa un problema de salud pública en el que el diagnóstico oportuno, las intervenciones adecuadas y las actividades

de promoción y prevención impactarían de manera positiva en el bienestar de la población infantil. Todas estas son oportunidades de investigación en la actualidad.

La utilidad de clasificar los fenotipos en el asma infantil

Hoy se reconoce ampliamente que muchos consideran el asma como una enfermedad inflamatoria heterogénea, multigénica y multifactorial, por lo que es apenas obvio que existan diferentes fenotipos de expresión clínica y fisiopatológica, los cuales son el resultado de múltiples factores como la genética, la exposición ambiental, el género, las infecciones, la nutrición, la obesidad, la edad y la epigenética (28-31).

Es así que el término asma debe ser interpretado a la luz que existen muchas formas o fenotipos de asma en el niño pequeño, que no son iguales al asma del adulto, debiendo ser considerado como un síndrome y no como una única enfermedad (29).

Algunos consensos y documentos pediátricos recientes (13, 27-28) suponen prioritario un análisis crítico de los fenotipos, aunque también hoy se sabe que las diferentes condiciones fenotípicas no son mutuamente excluyentes, pudiendo coexistir en un mismo individuo. La mayoría de los niños, tanto atópicos como no atópicos, hacen infecciones virales recurrentes y frecuentes, que pueden inducir sibilancias y clínica característica de lo que se ha consensado como asma, lo que inclinaría a establecer el diagnóstico e iniciar el tratamiento oportuno.

Si bien ha sido tradicional explicar la fisiopatología del asma bajo el modelo Th2 (linfocitos T ayudadores tipo 2) mediada por IgE y eosinófilos, también ha sido documentado el modelo del asma inducida por virus (32) y se evidencia que el asma no atópica (33), en mucho inducida por estas infecciones, alcanza más altas prevalencias y mayor morbilidad en comunidades pobres como la nuestra (34, 35).

La evidencia científica (36) sugiere que la inmunidad congénita del individuo podría ser alterada por exposiciones ambientales y biológicas durante

los tres primeros meses, lo que daría por resultado un número mayor de episodios de sibilancias durante el primer año, y relaciona exposiciones ambientales más altas con episodios más frecuentes y posiblemente más severos de sibilancias (37). Es probable que los factores de riesgo ambiental como aquellos relacionados con condiciones socioeconómicas bajas, desempeñen un papel en la frecuencia y severidad de las sibilancias y los broncoespasmos de esta población (24).

Un interesante estudio experimental evidencia la importancia del broncoespasmo recurrente, documentando que el inducido por metacolina es igual de lesivo en condicionar remodelación de la vía aérea al de la inflamación eosinofílica persistente inducida por la inhalación de alérgenos de ácaros (38).

Un diagnóstico e intervención precoz de la enfermedad resulta clave para hacer tratamientos más eficaces con el fin de preservar el crecimiento y/o función pulmonar y disminuir su alta morbimortalidad. Al aceptar la existencia de diversos fenotipos de asma, se amplía el concepto de la enfermedad como síndrome y abre el debate a diversas posibilidades terapéuticas.

La clasificación del asma infantil: definiendo quién necesita tratamiento farmacológico

Al establecer el diagnóstico de asma, todas las guías recomiendan iniciar con una clasificación en severidad que permitirá indicar terapias escalonadas en el primer momento.

Las características fisiopatológicas de los lactantes y su estado inmunológico en maduración, con una mayor frecuencia de infecciones virales, permite explicarnos la alta frecuencia y severidad, aunque regularmente intermitentes, de las exacerbaciones asmáticas (39). Por ello nos unimos al concepto de no parecernos apropiado, ni evidenciado, considerar la clasificación en severidad de “persistente leve” en el niño menor con asma (40).

Algunas guías pediátricas que consideran que el asma infantil es una entidad frecuentemente

intermitente por su condición de ser inducida por infecciones virales, las cuales pueden ser graves, y la pobre posibilidad de la evaluación de la función pulmonar, así mismo, proponen clasificar la severidad de la enfermedad de acuerdo con los síntomas solamente (41, 42) en episódica ocasional, episódica frecuente, persistente moderada y persistente grave, recomendando el uso de tratamientos controladores con base en corticoides inhalados y/o anti-leucotrienos, a partir de los episodios frecuentes.

Es destacable también que en el mismo sentido pudiéramos seguir las pautas descritas por el informe del Panel de Expertos (Expert Panel Report-3) del NAEPP (8) y adaptadas por la Guía de la Asociación Colombiana de Neumología Pediátrica (ACNP) y el Ministerio de Salud de Colombia (14), que recomienda en niños menores de 4 años iniciar el tratamiento de control cuando ocurra cualquiera de las siguientes condiciones:

- Tratamiento sintomático con broncodilatadores más de 2 veces/semana durante un mes.
- Al menos 2 exacerbaciones de asma que requirieron corticoides sistémicos en los últimos 6 meses (intermitentes, pero frecuentes y severas).
- Al menos 4 episodios de sibilancias en el último año y el Índice Predictor de Asma (IPA) es positivo (intermitentes, pero con factor de riesgo de asma persistente alérgica).

En la práctica, la introducción del tratamiento controlador se hará en función de la frecuencia, intensidad de los síntomas y sospecha del fenotipo de asma del niño, pero con el objetivo final del buen control de la enfermedad.

Si bien las guías más reconocidas proponen establecer una clasificación de control de asma basada en opinión de expertos y no en evidencias de historia natural del asma o validación de las mismas, un documento denominado TRACK proporciona la primera herramienta validada para evaluar el asma en niños menores de 4 años de edad (43). Este instrumento con un cuestionario sencillo y práctico, de cinco preguntas, que se hacen a los padres o cuidadores del menor, categoriza solo dos

niveles de control: controlado y/o no controlado. Si el resultado es 80 o menos (de un total de 100), el asma no está bajo control y motivará al médico y a los cuidadores a revisar la terapéutica instaurada para ascender en la terapia y procurar lograr el control de la misma.

Las ventajas del tratamiento temprano

Pese a que los estudios son escasos, un trabajo realizado hace más de dos décadas (44), documentó una relación significativa inversa entre la duración del asma antes del tratamiento con budesonida y el incremento anual del VEF₁ después de 3 años de tratamiento con esta. Los enfermos que empezaron el tratamiento después de 5 años del comienzo de la enfermedad obtuvieron un VEF₁ significativamente menor que el de los niños que lo empezaron en los dos primeros años del comienzo de la misma.

Este estudio observó al tiempo una reducción significativa del número de ingresos hospitalarios por agudización grave del asma en los niños que recibían esteroides a edades más tempranas. Con base en lo anterior, el tratamiento temprano con anti-inflamatorios podría prevenir la declinación de la función pulmonar que ocurre a través del tiempo en los pacientes asmáticos y su gran morbilidad. El mensaje de este trabajo es que el tratamiento debe ser iniciado de manera precoz, y probablemente esta intervención ofrezca más beneficios que riesgos (44).

Otro estudio donde participaron 285 niños asmáticos persistentes con IPA positivo y con un tiempo mayor a dos años de enfermedad activa, mostró que el tratamiento diario con fluticasona inhalada se asoció con una mejoría clínica significativamente mayor en comparación con el grupo placebo, y al retirar los esteroides a los dos años de tratamiento el grupo con corticoides inhalados (CI) tuvo un índice de recaídas similar a los que no lo recibieron. Lo anterior demuestra la eficacia de los CI en niños con asma persistente atópicos (45).

Los fármacos disponibles que mejor han demostrado y categorizado su utilidad en el control del asma en menores de 4 años son los CI y los

antagonistas de los leucotrienos. Al evaluar distintas revisiones, algunas sugieren más a los CI cuando el fenotipo inflamatorio es eosinofílico, el IPA es positivo y la severidad es más persistente y severa (46, 47), mientras que los antagonistas de los receptores de los leucotrienos tendrían mejor respuesta cuando el fenotipo inflamatorio es de predominio neutrofílico o inducido por virus, lo que encaja mejor en las formas episódicas, en niños menores y con corto tiempo de evolución (48).

Sin embargo, un metaanálisis de 29 ensayos clínicos aleatorizados, que estudió la eficacia de los CI en 3.592 niños menores de 5 años, con sibilancias recurrentes o asma, concluyó que reducen las exacerbaciones cerca de un 40%, al compararlos con placebo, independientemente de parámetros la edad, diagnóstico (sibilancias o asma), presencia de atopia, modo de dispensación del esteroide y CI utilizado. Los autores proponen que se podría realizar un ensayo terapéutico con CI en estos pacientes, independientemente del fenotipo, a pesar de ser menos probable la eficacia en los niños con “sibilancias” que en los “asmáticos” atópicos (49).

Un metaanálisis reciente evidenció que la terapia con CI inhalados debe preferirse sobre otros medicamentos (antagonistas de los leucotrienos, β -adrenérgicos de acción prolongada y corticoides orales) y que su utilización diaria es mejor que la intermitente para disminuir los síntomas respiratorios cotidianos (50).

Actualmente muchas preguntas siguen sin respuesta, las cuales incluyen el tratamiento adecuado para cada paciente (eficacia/efectividad/ seguridad), tipo de horario (regular versus según sea necesario) y la dosis (dosis alta versus dosis baja).

Conclusiones

El asma durante la infancia, en lactantes y preescolares, es una enfermedad frecuentemente subdiagnosticada. Algunos factores de la práctica médica como la utilización de eufemismos para el asma, no reconocer los potenciales riesgos y complicaciones que tiene esta población y la falta de homogeneidad en los criterios diagnósticos, en

especial en nuestro medio donde se ha evidenciado mayor severidad, gastos y complicaciones fatales como la neumonía, predisponen a que consecuentemente haya un inicio tardío del tratamiento.

Es necesario establecer criterios diagnósticos que incluyan a todos los fenotipos de asma durante estas edades para poder reconocer oportunamente al niño que necesita ser intervenido con medicamentos.

Conflictos de interés

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Bibliografía

- Centers for Disease Control and Prevention, National Health Interview Survey--2011. Available online Last accessed. 2015;1:143.
- Mallol J. Asma del lactante: Bases para el diagnóstico y tratamiento. *Pulmão RJ*. 2013;22(3):48-52.
- Martinez FD. Present and future treatment of asthma in infants and young children. *J Allerg Clin Immunol*. 1999;104(4 Pt 2):169-74.
- Martinez FD. The origins of asthma and chronic obstructive pulmonary disease in early life. *Proc Am Thorac Soc*. 2009;6(3):272-7.
- National Asthma Education Prevention Program. Expert Panel Report 3 (EPR-3): Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma-Summary Report 2007. *J Allerg Clin Immunol*. 2007;120(5 Suppl):S94-138.
- Caraballo L, Cadavid A, Mendoza J. Prevalence of asthma in a tropical city of Colombia. *Ann Allergy*. 1992;68(6):525-9.
- Dennis RJ, Caraballo L, Garcia E, Rojas MX, Rondon MA, Perez A, et al. Prevalence of asthma and other allergic conditions in Colombia 2009-2010: a cross-sectional study. *BMC Pulmonary Medicine*. 2012;12:17.
- Brand PL, Baraldi E, Bisgaard H, Boner AL, Castro-Rodriguez JA, Custovic A, et al. Definition, assessment and treatment of wheezing disorders in preschool children: an evidence-based approach. *Eur Resp J*. 2008;32(4):1096-110.
- Schultz A, Brand PL. Episodic viral wheeze and multiple trigger wheeze in preschool children: a useful distinction for clinicians? *Paediat Resp Rev*. 2011;12(3):160-4.
- Phelan PD OA, Oswald H. Asthma: classification, clinical patterns and natural history. *Clinical paediatrics*. London: Ed. Bailliere Tindall; 1995.
- Warner JO, Naspitz CK. Third International Pediatric Consensus statement on the management of childhood asthma. International Pediatric Asthma Consensus Group. *Pediat Pulmonol*. 1998;25(1):1-17.

12. V. M. Evidence-based paediatrics and child health. London, UJ: BMJ Books; 2000.
13. Castillo Laita JA, De Benito Fernández J, Escribano Montaner A, Fernández Benítez M, García de la Rubia S, Garde Garde J, et al. Consenso sobre tratamiento del asma en pediatría. *Anal Pediat*. 2007;67(3):253-73.
14. ACNP. Guía de práctica clínica (GPC) para el diagnóstico, atención integral y seguimiento de niños y niñas con diagnóstico de asma. 2013.
15. Vega-Briceño LE, Prado F, Sánchez I. Fenotipos de asma en el lactante y preescolar. *Boletín de la Escuela de Medicina*. 2005;30(2):26-30.
16. Ducharme FM, Dell SD, Radhakrishnan D, Grad RM, Watson WT, Yang CL, et al. Diagnosis and management of asthma in preschoolers: A Canadian Thoracic Society and Canadian Paediatric Society position paper. *Can Resp J*. 2015;22(3):135-43.
17. Masoli M, Fabian D, Holt S, Beasley R. The global burden of asthma: executive summary of the GINA Dissemination Committee report. *Allergy*. 2004;59(5):469-78.
18. Pearce N, Ait-Khaled N, Beasley R, Mallol J, Keil U, Mitchell E, et al. Worldwide trends in the prevalence of asthma symptoms: phase III of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Thorax*. 2007;62(9):758-66.
19. Rodriguez C, Sossa M, Goss CH. Factors associated with severe disease in a population of asthmatic children in Bogotá, Colombia. *J Asthma*. 2008;45:141-147.
20. Dennis R, Caraballo L, García E, Caballero A, Aristizábal G, Córdoba H, et al. Asthma and other allergic conditions in Colombia: a study in 6 cities. *Ann Allergy, Asthma & Immunol*. 2004;93(6):568-74.
21. Clark BR, Burkett SA, Andridge RR, Buckley TJ. Evidence of high rates of undiagnosed asthma in central Ohio elementary schoolchildren. *J School Health*. 2013;83(12):896-906.
22. Akinbami LJ, LaFleur BJ, Schoendorf KC. Racial and income disparities in childhood asthma in the United States. *Ambulatory Pediatrics*. 2002;2(5):382-7.
23. Murthy K, Sastry J. Economic burden of asthma. *Burden of Disease in India*. 2005:251.
24. Mallol J, Andrade R, Auger F, Rodriguez J, Alvarado R, Figueroa L. Wheezing during the first year of life in infants from low-income population: a descriptive study. *Allergologia et Immunopathologia*. 2005;33(5):257-63.
25. Bryce J, Boschi-Pinto C, Shibuya K, Black RE, Group WCHER. WHO estimates of the causes of death in children. *The Lancet*. 2005;365(9465):1147-52.
26. Cabezuelo HG, Vidal MS, Abeledo GA, Frontera IP, editors. [Underlying causes of recurrent pneumonia]. *Anal Pediat*. (Barcelona, Spain: 2003); 2005.
27. Martinez FD, Wright AL, Taussig LM, Holberg CJ, Halonen M, Morgan WJ. Asthma and wheezing in the first six years of life. *The Group Health Medical Associates*. *New Eng J Med*. 1995;332(3):133-8.
28. Bacharier LB, Boner A, Carlsen KH, Eigenmann PA, Frischer T, Gotz M, et al. Diagnosis and treatment of asthma in childhood: a PRACTALL consensus report. *Allergy*. 2008;63(1):5-34.
29. Castro-Rodríguez J. Factores de riesgo para asma infantil. *Neumol Pediat*. 2006;1:55-8.
30. Bush A. Phenotype specific treatment of asthma in childhood. *Paediat Resp Rev*. 2004;5 Suppl A:S93-101.
31. Townshend J, Hails S, McKean M. Management of asthma in children. *BMJ*. 2007;335(7613):253-7.
32. Gern JE. Viral respiratory infection and the link to asthma. *Pediat Infect Dis J*. 2008;27(10 Suppl):S97-103.
33. Just J, Fournier L, Momas I, Zambetti C, Sahraoui F, Grimfeld A. Clinical significance of bronchoalveolar eosinophils in childhood asthma. *J Allerg Clin Immunol*. 2002;110(1):42-4.
34. Weinmayr G, Weiland SK, Bjorksten B, Brunekreef B, Buchele G, Cookson WO, et al. Atopic sensitization and the international variation of asthma symptom prevalence in children. *Am J Resp Crit Care Med*. 2007;176(6):565-74.
35. Penny ME, Murad S, Madrid SS, Herrera TS, Pineiro A, Caceres DE, et al. Respiratory symptoms, asthma, exercise test spirometry, and atopy in schoolchildren from a Lima shanty town. *Thorax*. 2001;56(8):607-12.
36. Garcia-Marcos L. EISL study (Estudio Internacional de Sibilancias en Lactantes): A global perspective of wheezing during the first year of life. *Allergologia et immunopathologia*. 2016;44(1):1-2.
37. Guerra S, Lohman IC, Halonen M, Martinez FD, Wright AL. Reduced interferon gamma production and soluble CD14 levels in early life predict recurrent wheezing by 1 year of age. *Am J Resp Crit Care Med*. 2004;169(1):70-6.
38. Grainge CL, Lau LC, Ward JA, Dulay V, Lahiff G, Wilson S, et al. Effect of bronchoconstriction on airway remodeling in asthma. *New Eng J Med*. 2011;364(21):2006-15.
39. Warner JO, Gotz M, Landau LI, Levison H, Milner AD, Pedersen S, et al. Management of asthma: a consensus statement. *Arch Dis Childhood*. 1989;64(7):1065-79.
40. Bacharier LB, Phillips BR, Bloomberg GR, Zeiger RS, Paul IM, Krawiec M, et al. Severe intermittent wheezing in preschool children: a distinct phenotype. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;119(3):604-10.
41. Moral VP. GEMA 4.0. Guía española para el manejo del asma. *Arch Bronconeumol*. 2015;51:2-54.
42. Guía de práctica clínica en el tratamiento del niño con asma. Guía No 4. Eds.: Álvaro Posada Díaz, William Parra Cardeño. Segunda ed. Bogotá. Asociación Colombiana de Neumología Pediátrica; 2010. p. 17.

43. Murphy KR, Zeiger RS, Kosinski M, Chipps B, Mellon M, Schatz M, et al. Test for respiratory and asthma control in kids (TRACK): a caregiver-completed questionnaire for preschool-aged children. *J Allerg Clin Immunol*. 2009;123(4):833-9 e9.
44. Agertoft L, Pedersen S. Effects of long-term treatment with an inhaled corticosteroid on growth and pulmonary function in asthmatic children. *Resp Med*. 1994;88(5):373-81.
45. Guilbert TW, Morgan WJ, Zeiger RS, Mauger DT, Boehmer SJ, Szeffler SJ, et al. Long-term inhaled corticosteroids in preschool children at high risk for asthma. *New Eng J Med*. 2006;354(19):1985-97.
46. Castro-Rodriguez JA, Rodrigo GJ. Efficacy of inhaled corticosteroids in wheezy infants/preschoolers. *Resp Med*. 2013;107(1):153-4.
47. Merkus PJ, de Jongste JC. Inhaled corticosteroids in wheezy infants. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;172(8):1058-9; author reply 9.
48. Warner J, Naspitz C, Cropp G. Third International Pediatric Consensus statement on the management of childhood asthma. *Pediatr Pulmonol*. 1998;25(1):1-17.
49. Castro-Rodriguez JA, Rodrigo GJ. Efficacy of inhaled corticosteroids in infants and preschoolers with recurrent wheezing and asthma: a systematic review with meta-analysis. *Pediatrics*. 2009;123(3):e519-25.
50. Castro-Rodriguez JA, Custovic A, Ducharme FM. Treatment of asthma in young children: evidence-based recommendations. *Asthma Research and Practice*. 2016;2(1):1.

Fracción de óxido nítrico exhalado como biomarcador en asma

Fraction of exhaled nitric oxide as biomarker in asthma

GUSTAVO ADOLFO HINCAPIÉ DÍAZ, MD.⁽¹⁾; JAVIER IVÁN LASSO APRÁEZ, MD.⁽²⁾

Resumen

El asma es un síndrome heterogéneo en el cual la identificación y utilización de biomarcadores, puede contribuir a agrupar los pacientes en fenotipos y predecir quienes responderán a una terapia específica y evaluar además la respuesta al tratamiento. Un biomarcador ideal debe tener relevancia clínica, alta sensibilidad, ser confiable, repetible, simple, rápido, económico y contar con buena correlación con la respuesta al tratamiento. Se describen los diferentes biomarcadores utilizados en asma y se profundiza en la fracción de óxido nítrico exhalado su fisiopatología y utilidad clínica en el abordaje de pacientes asmáticos, su biosíntesis y regulación, su relación con la inflamación en el asma, se describen los estudios relacionados con el diagnóstico del asma y la fracción exhalada de óxido nítrico y como puede servir como herramienta para iniciar el tratamiento, cuáles son sus valores normales y los avances en la estandarización de la medición que han permitido que se convierta en un biomarcador que permite evaluar la inflamación de la vías aéreas.

Palabras clave: biomarcadores en asma, fracción de óxido nítrico exhalada, eosinófilos, periostina.

Abstract

Asthma is a heterogeneous syndrome in which the identification and utilization of biomarkers can help in grouping patients according to phenotypes, and predicting which patients will respond to a specific therapy. Biomarkers are also useful for assessing the response to treatment. An ideal biomarker should have clinical relevance, as well as high sensitivity and reliability. It should be repeatable, simple, fast, cheap, and have a good correlation with the response to treatment. We describe the biomarkers used in asthma, laying emphasis on the fraction of exhaled nitric oxide, its pathophysiology and clinical usefulness, its biosynthesis and regulation, and its relation with inflammation in asthma. We describe the studies related with the diagnosis of asthma and the fraction of exhaled nitric oxide, and show how it can be used as a tool for beginning the treatment. We discuss its normal values, and the advancements in the standardization of its measurement. All these factors have made it possible to assess inflammation of the airways by means of this biomarker.

Keywords: biomarkers in asthma, fraction of exhaled nitric oxide, eosinophils, periostin.

⁽¹⁾Coordinador del Servicio de Neumología del Hospital Militar Central. Profesor Asociado de la Universidad Nueva Granada. Bogotá, Colombia.

⁽²⁾Internista. Neumólogo del Hospital Universitario San Ignacio. Profesor ad-honorem de la Pontificia Universidad Javeriana. Bogotá, Colombia.

Correspondencia: Gustavo Adolfo Hincapié Díaz, correo electrónico: gahincapie@gmail.com

Recibido: 05/05/15. **Aceptado:** 23/05/15.

Introducción

El asma es un síndrome heterogéneo. No obstante, la clasificación en fenotipos y endotipos puede mejorar el entendimiento y el tratamiento de la enfermedad. La identificación y utilización de biomarcadores, particularmente aquellos unidos a la inflamación mediada por linfocitos T ayudadores tipo 2 (TH2), pueden contribuir a agrupar a los pacientes en fenotipos, predecir quienes responderán a una terapia específica y evaluar la respuesta de un tratamiento (1).

Los biomarcadores están presentes en el esputo, el aire exhalado y la sangre de pacientes con asma. Se incluyen eosinófilos y neutrófilos en esputo, fracción de óxido nítrico exhalado (FENO, del inglés *fractional exhaled nitric oxide*), eosinofilia sanguínea, IgE y periostina. Muchos de estos biomarcadores se asocian con inflamación eosinofílica propagada principalmente por citocinas tipo 2 tales como interleucina 5 (IL-5) e IL-13, las cuales son liberadas por células TH2 y células linfoides innatas tipo 2 (1).

En respuesta a un estímulo las células dendríticas (CD) en la vía aérea liberan IL-4 y OX40, las cuales promueven la diferenciación de linfocitos T en linfocitos TH2. Estas células en contacto con linfocitos B-alérgico específicos, estimulan la producción de IgE (1), que se une luego a la superficie de los mastocitos y basófilos y ante una nueva exposición al alérgeno se liberan citocinas, histamina y leucotrienos. Las células TH2 migran al epitelio y a la submucosa de la vía aérea y liberan IL-5 e IL-13 promoviendo la inflamación eosinofílica y la remodelación de la pared bronquial (1).

Los corticoides inhalados (CI) continúan siendo la piedra angular del tratamiento del asma, pero son ineficaces en algunos pacientes quienes presentan síntomas persistentes y exacerbaciones frecuentes. El mayor conocimiento de la fisiopatología de la enfermedad ha permitido entender que se trata de un síndrome heterogéneo con perfiles patogénéticos distintos, de tal forma que una estrategia personalizada de tratamiento dirigido a características específicas en el futuro proporcionará alivio y control de la enfermedad (2).

Biomarcadores en asma

Con el propósito de clasificar la heterogeneidad de la enfermedad se ha subdividido el asma en *fenotipos* o grupos de individuos que comparten características similares como síntomas o variables clínicas cuantificables.

Los *endotipos* hacen referencia a la subdivisión de la enfermedad basada en la fisiopatología. Los endotipos son más objetivos y potencialmente más útiles en el entendimiento del asma (3).

En 2012, Wenzel dividió el asma en dos grandes fenotipos: asma TH2 y no TH2. Dentro del primer grupo están los pacientes con asma inflamatoria clásica que responden al tratamiento con CI como los niños con asma alérgica; y en el segundo se incluyen los individuos con asma-obesidad y asma-neutrofílica quienes usualmente son resistentes a los CI (4).

La identificación de los fenotipos en asma, necesita del uso de biomarcadores. Un biomarcador ideal debería tener las siguientes características (5):

1. Tener relevancia clínica, es decir que cambie en un periodo de tiempo corto y su cambio refleje un proceso fisiopatológico o respuesta al tratamiento.
2. Poseer alta sensibilidad, especificidad y valores predictivos, permitiendo la identificación real del fenotipo y excluyendo otros.
3. Ser confiable, repetible, simple, rápido y económico.
4. Contar con buena correlación con la respuesta al tratamiento.

Recuento celular en esputo

Los eosinófilos en esputo son un fuerte predictor de inflamación TH2 de la vía aérea, y los neutrófilos en esputo representan un fenotipo diferente de asma severa potencialmente menos susceptible a la terapia TH2 dirigida. Su determinación en esputo es técnicamente difícil y no está disponible en la mayoría de los entornos clínicos. Es necesario disponer de un marcador más eficiente, menos invasivo y que pueda predecir el tipo de células inflamatorias en el esputo con exactitud (6).

Periostina

Es una proteína de la matriz extracelular, originalmente descubierta en los osteoblastos, que se encuentra en las células mesenquimales de varios órganos. El gen que la codifica (POSTN) es altamente expresado en el epitelio de la vía aérea de pacientes con asma. Actúa como ligando e integrina implicada en la remodelación. Shidu et al. probaron de manera experimental que la periostina es secretada por las células epiteliales en respuesta a IL-4 e IL-13, contribuyendo a la activación del factor beta transformante del crecimiento (TGF- β , del inglés *transforming growth factor beta*), incremento de la síntesis de colágeno y remodelación de la vía aérea (7).

Es útil para la medición de la severidad del asma, y sus niveles disminuyen con los CI. Los pacientes asmáticos que no tienen aumento de la periostina se han denominado TH2 *low* que significa que tienen niveles bajos de IL-13 e IL-5, en contraste con los TH2 *high* que tienen alta expresión de estas citocinas.

Fracción de óxido nítrico exhalado (FENO)

En esta revisión se profundizará sobre los principales aspectos de este biomarcador, su fisiología y la utilidad clínica en el abordaje de los pacientes asmáticos.

El óxido nítrico (ON) es un gas de radicales libres que actúa como mediador paracrino en varios tejidos, inicialmente identificado como factor relajante derivado del endotelio (8).

Posteriormente se reconoció como parte de una nueva familia de moléculas llamadas *gasotransmisores*, mediadores gaseosos responsables de una variedad de procesos fisiológicos (9). El ON es producido en la conversión de L-arginina a L-citrulina por acción de la óxido nítrico sintetasa (ONS). Esta enzima produce ON en estados inflamatorios como el asma. En los primeros estudios se encontró que el ON en el aire exhalado de los asmáticos era dos a tres veces más alto que en los controles sanos (10).

Biosíntesis y regulación

En el tracto respiratorio el ON es producido por células epiteliales, nervios de las vías aéreas, células inflamatorias y células del endotelio vascular (11). La ONS existe en tres isoformas que se expresan en la vía aérea: ONS constitutiva neural (nONS), ONS constitutiva endotelial (eONS) y ONS inducible (iONS). En el pulmón el ON derivado de las isoformas constitutivas de ONS media el desarrollo pulmonar, la relajación del músculo liso, la protección contra los estímulos broncoconstrictores y la motilidad ciliar. El ON derivado de la isoforma inducible iONS media algunos mecanismos de defensa inespecíficos contra patógenos en la sepsis, así como en enfermedades inflamatorias crónicas (12).

La mayoría de estos efectos proviene de la formación de peroxinitrito (ONOO⁻), un oxidante altamente reactivo sintetizado por la reacción de ON con el anión superóxido (O₂⁻) generado en la vía aérea inflamada (figura 1) (13).

FENO en inflamación y asma

La inflamación pulmonar aumenta significativamente la síntesis de ON en las células inflamatorias por activación de la iONS en un proceso dependiente del factor nuclear kappa-beta (NF- κ B, del inglés *nuclear factor kappa-beta*). Debido a su estado gaseoso, el ON difunde al aire que pasa a través de la vía aérea durante la exhalación. Se prevé una concentración alta de ON en el aire exhalado, en la inflamación aguda o crónica de la vía aérea como asma, bronquitis aguda viral o bacteriana, neumonitis infecciosa y enfermedades autoinmunes con compromiso pulmonar. Dos enfermedades son la excepción, la fibrosis quística por razones aún no dilucidadas y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) a través de inhibición de la síntesis de ON endógeno por el alto contenido de ON en el humo de cigarrillo (14).

La inflamación de la vía aérea en asma es un proceso crónico variable en el tiempo, responsable de hiperreactividad bronquial, obstrucción y remodelación estructural.

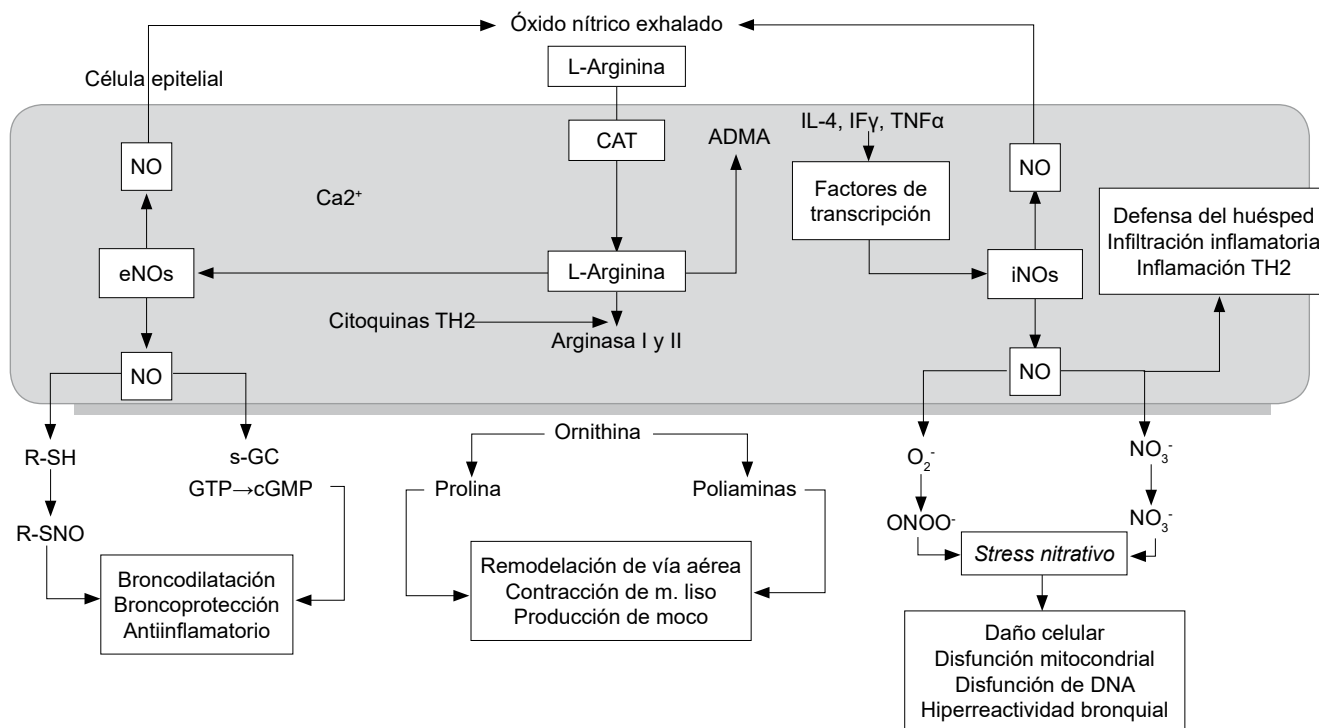


Figura 1. Modelo de la síntesis de óxido nítrico y regulación en las vías aéreas. La L-arginina es transportada dentro de la célula epitelial, por vía del sistema de transporte del aminoácido catiónico (CAT) y puede ser metabolizada por cualquiera de las isoenzimas de óxido nítrico sintetasa y las arginasas I y II. Fisiológicamente hay activación por agonistas del receptor y aumento de la concentración de Ca^{2+} intracelular y activación de cNOS la cual cataliza la síntesis de ON, que se une a grupos thiol formando la S-nitrosothiol (R-SNO) o guanil ciclasa soluble (sGC), estimulando la conversión de GTP a cGMP todos con un papel regulatorio en la fisiología de la vía aérea. Las citocinas proinflamatorias [IL-4, interferón γ (INF γ) y factor de necrosis tumoral (TNF α)] activan los factores de transcripción que inducen la expresión de la isoenzima iNOS la cual libera ON con efectos benéficos, pero también deletéreos. La unión de ON con moléculas como radicales superóxido (O_2^-) y metales de transición causan el “stress nitrativo”. En asma, las citocinas TH2 en conjunto con el polimorfismo genético producen sobreexpresión de las arginasas I y II que incrementa la prolina y poliaminas. Finalmente, la dimetil arginina asimétrica (ADMA), que es un análogo de la L arginina, compete inhibiendo las isoformas de NOS, generando O_2^- y consecuentemente “stress nitrativo”.

Hay varios tipos de inflamación en asma: eosinofílica, neutrofílica y mixta con pocos neutrófilos. La inflamación predominante en asma es la eosinofílica, sensible a los corticosteroides. La infiltración eosinofílica se correlaciona con aumento de la fracción de ON exhalado (FENO) tanto en niños como en adultos con asma y durante las exacerbaciones (15, 16).

De acuerdo con los resultados del *National Health and Nutrition Examination Survey 2007-2010* (NHANES), el percentil 95 para FENO es 39 partes por billón (ppb) para sujetos de 12 a 80 años y 36 ppb para niños menores de 12 años. Valores superiores indican alto riesgo de inflamación de la vía aérea (17).

Utilidad de la FENO en la tamización del asma

Algunos estudios muestran excelente correlación. Investigaciones realizadas en pacientes con rinitis alérgica, encontraron que muchos tenían hiperreactividad bronquial subclínica, y se asociaba al desarrollo de asma en el futuro (18, 19).

Lee et al. investigaron la utilidad de la FENO en la tamización de asma en niños chinos en edad escolar. Midieron la FENO en controles y en niños con diagnóstico médico de rinitis alérgica (RA), asma o dermatitis atópica (DA). Encontraron que el asma y la RA tenían una asociación independiente con FENO

umentada, concluyendo que otras enfermedades además de asma deben ser consideradas cuando se use la FENO como una herramienta de detección (20).

De otra parte, Ciprandi et al. encontraron que los niños con RA o asma y FENO mayor a 34 ppb tuvieron reversibilidad después de la administración de broncodilatador, especialmente si estaban sensibilizados a alérgenos perennes, sugiriendo que FENO y el patrón de exposición a alérgenos ayudaría a la identificación de niños quienes tendrían beneficio de estudio pulmonar (21).

Schleich et al. examinaron la capacidad de la FENO para predecir un resultado positivo en la prueba de provocación con metacolina en pacientes con VEF₁ normal. Encontraron que la FENO mayor a 34 ppb tuvo valor predictivo positivo (VPP) de 88%, especificidad de 95%, sensibilidad de 35% y valor predictivo negativo (VPN) de 66% respecto a una prueba de metacolina positiva; puesto que ésta es dispendiosa y consume tiempo en su elaboración, la FENO tiene un papel en la detección temprana de hiperreactividad bronquial en pacientes asintomáticos, pues permite un seguimiento cercano de quienes están en riesgo de desarrollar asma (22).

Fukuhara et al. tamizaron pacientes con tos, disnea y sibilancias, y hallaron que la FENO mayor de 40 ppb tuvo una sensibilidad del 78,6%, y una especificidad del 89,5% para identificar asma (23).

En conclusión, los estudios con FENO demuestran su utilidad como prueba de tamizaje de asma en pacientes con rinitis alérgica y síntomas de hiperreactividad bronquial.

FENO en el diagnóstico del asma

Un meta-análisis de 21 estudios de casos y controles (n=4691) evaluó la capacidad de la FENO como marcador diagnóstico del asma, encontrando sensibilidad, especificidad, *likelihood ratio* (LR) positivo, LR negativo y *odds ratio* diagnóstico (DOR) de 78%, 74%, 3,7, 0,35 y 11,37, respectivamente. Los autores concluyeron que la FENO tiene baja sensibilidad y especificidad para diagnosticar el asma, pero que su utilidad mejora cuando se usa en combinación con manifestaciones clínicas y pruebas de función pulmonar (24).

Una revisión sistemática reciente de la literatura y metaanálisis de 25 estudios prospectivos investigó la exactitud diagnóstica de la FENO para el diagnóstico del asma. La sensibilidad, especificidad y DOR para la población estudiada (n=3.983) fue 72%, 78% y 15,92 respectivamente. El área bajo la curva ROC fue 0,88. En el análisis por subgrupos el DOR para pacientes tosedores crónicos, sin uso de corticosteroides o no fumadores fue 35,36, 21,40 y 19,84 respectivamente, concluyéndose en este estudio que la FENO es exacta para el diagnóstico del asma en estos subgrupos de pacientes (25).

En las guías actuales se recomienda utilizar FENO para diferenciar asma de otras enfermedades respiratorias, con alta sensibilidad y alta especificidad de acuerdo con los puntos de corte aplicados. La medición de la FENO en pacientes con síntomas respiratorios es un buen predictor de asma. Tiene como limitación que no todos los pacientes asmáticos tienen inflamación que se relacione con aumento de la FENO. Las guías de la *American Thoracic Society* (ATS) señalan que la FENO en 26 ppb es un punto de corte de buena correlación con eosinofilia significativa en esputo (>3%). La FENO menor de 25 ppb tiene un VPN de 85% para inflamación eosinofílica. Un valor inferior a 25 ppb (<20 ppb en niños) predice mala respuesta a los CI, en tanto que la FENO mayor a 50 ppb (>35 ppb en niños) es predictor de buena respuesta a los CI. Valores de FENO entre 25 y 50 ppb (20 - 35 ppb en niños) deben ser interpretados con cautela (13, 26).

La FENO superior a 31 ppb tiene un VPP de 82% para diagnóstico de asma, en tanto que la menor de 12 ppb tiene VPN de 81% para descartarla (27). Además, la FENO es sensible a la pérdida de control del asma. De otra parte, valores de FENO por encima de 300% del valor normal, identifican personas en riesgo de uso excesivo de rescataadores y uso de esteroide oral (28).

En las guías recientes del *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE), publicadas *on line*, se recomienda usar FENO en adultos y jóvenes mayores de 16 años si se está pensando el diagnóstico de asma, considerando positivo un valor de FENO de 40 ppb o más. En niños entre 5 y 16 años,

recomiendan usar un valor de FENO de 35 ppb o más como positivo en los casos de incertidumbre, espirometría normal o broncoprovocación negativa (29).

FENO como herramienta para indicar tratamiento

Mediciones de FENO menores a 45 ppb se asocian a mejoría clínica, espirométrica y de la hiperreactividad bronquial con el uso de CI (30).

Taylor, en una recopilación de varios estudios, encontró, en sujetos con síntomas respiratorios inespecíficos, que la FENO tuvo VPP y VPN altos para predecir respuesta a los CI y por tanto mejoría (31).

Syk et al. evaluaron en 187 pacientes con asma la medición del FENO como guía para ajustar el tratamiento antiinflamatorio. Es el primer estudio de asignación aleatoria y controlado en el que se estima FENO como guía en el tratamiento del asma. El cuestionario de control del asma (ACQ, del inglés *Asthma Control Questionnaire*) mejoró

significativamente en el primer año en el grupo seguido por FENO $-0,17$ [rango intercuartil {IQRm, su sigla en inglés}, $-0,67$ a $0,17$] vs. $0,0$ [IQR $-0,33$ a $0,50$], $p = 0,045$. No hubo cambios en el AQLQ (del inglés, *Asthma Quality of Life Questionnaire*), pero hubo cambio clínicamente significativo en las subpoblaciones de peor control. Las exacerbaciones se redujeron en más del 50% en el grupo guiado por FENO sin incrementar el uso de CI (32).

Valores normales

El rango de normalidad de FENO es muy amplio, luego la recomendación razonada es utilizar los puntos de corte. Olin et al. analizaron valores de referencia en población general y encontraron que la media está en 16 ppb, pero el rango es muy amplio (2,4 a 199 ppb). El percentil 25 está en 11 ppb y el percentil 75 en 22,3 ppb (33). En los pacientes sin asma pero con atopia, los límites de normalidad están en rangos de 27 a 57 ppb, valores que se superponen con los de pacientes asmáticos con eosinofilia (figura 2).

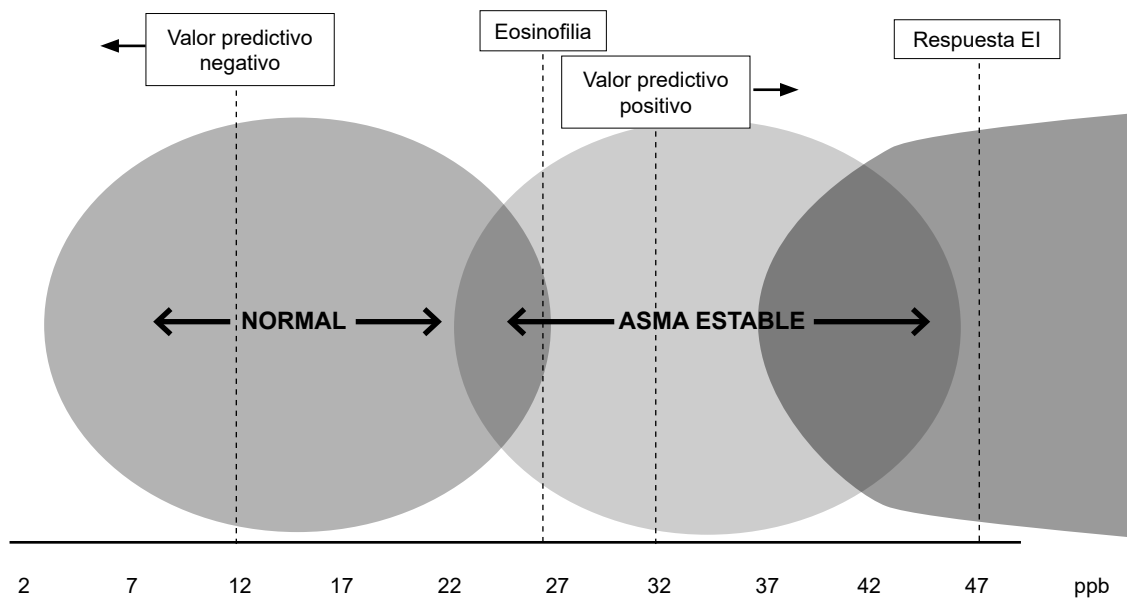


Figura 2. Representación esquemática de los niveles de distribución de la FENO. El valor promedio es 16 ppb, pero con rango entre 2,4–199 ppb. El punto de corte de 26 ppb es óptimo para correlacionar con eosinofilia en esputo. Sin embargo, un 20% de pacientes con valores superiores a este punto de corte no necesariamente tienen eosinofilia. En el estudio de Olin et al. el intervalo de confianza de 95% localiza la FENO en pacientes con asma estable entre 22 y 44 ppb. El punto de corte de 47 ppb es el valor óptimo para esperar respuesta con CI. De acuerdo con la guía ATS los valores por debajo de 12 ppb tienen VPN de 81% y por encima de 31 ppb el VPP es 82%.

El punto de corte que se correlaciona con eosinofilia en esputo >3% es 26 ppb; sin embargo, pacientes con asma estable se encuentran en rango entre 22 y 44 ppb. Hay sobreposición entre los valores de la población normal y los de los individuos con asma estable. La guía ATS advierte que valores de FENO < 25 ppb indican que hay baja probabilidad de inflamación eosinofílica y por lo tanto mala respuesta a los CI. Por el contrario, la FENO > 50 ppb indica inflamación eosinofílica y usualmente respuesta a los CI. Valores de FENO entre 25 y 50 ppb deben ser interpretados con cautela y en el contexto clínico. Todas son recomendaciones fuertes con calidad de evidencia moderada (26).

En cuanto a las recomendaciones anteriores se sugiere hacer la interpretación y el análisis con base en la tabla 1.

Conclusiones

La FENO es una medición no invasiva, que revela la inflamación alérgica mediada por linfocitos TH2. Ayuda a los médicos a identificar pacientes con inflamación de la vía aérea, y a predecir su respuesta al tratamiento con CI.

La utilización de esta medición ayuda a encontrar los pacientes con mayor inflamación, hecho que se traduce en reducción de las exacerbaciones.

Los avances en la estandarización de la medición de la FENO han permitido que se convierta en un biomarcador que permite evaluar la inflamación de las vías aéreas. Dado que el asma es una enfermedad heterogénea con diversas presentaciones fisiopatológicas, la FENO ayuda a encontrar tal heterogeneidad permitiendo identificar los fenotipos.

Si bien su limitación son los valores de normalidad, es muy útil si se analiza a partir de los puntos de corte recomendados.

Conflictos de interés

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Tabla 1. Decisiones terapéuticas basadas en la FENO.

FENO ppb	Inflamación alérgica de la vía aérea	Considere
<25 ppb	Poco probable	Sintomático con CI Revise el diagnóstico
		Asintomático con CI Considere reducción de CI
25–35 ppb	Posible, interpretación cuidadosa	Sintomático con CI Adicione LABA Incremente dosis de CI Investigue infección Evalúe exposición a alérgenos
		Asintomático No cambie dosis de CI
>50 ppb	Probable	Sintomático Incremente dosis de CI Revise técnica de uso y adherencia Exacerbación Alta exposición a alérgeno Resistencia a esteroides
		Asintomático No cambie CI si hay estabilidad en valor de la FENO

Bibliografía

1. Deckers J, Branco Madeira F, Hammad H. Innate immune cells in asthma. *Trends Immunol.* 2013;34:540–7.
2. Busse WW. Asthma diagnosis and treatment: filling in the information gaps. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;128:740–50.
3. Lötval J, Akdis CA, Bacharier LB, Bjermer L, Casale TB, Custovic A, et al. Asthma endotypes: a new approach to classification of disease entities within the asthma syndrome. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;127:355–60.
4. Wenzel SE. Asthma phenotypes: the evolution from clinical to molecular approaches. *Nat Med.* 2012;18:716–25.
5. Bartmiski G, Crossley M, Turcanu V. Novel biomarkers for asthma stratification and personalized therapy. *Expert Rev Mol Diagn.* 2015;15:415–30.
6. Hastie AT, Moore WC, Li H, Rector BM, Ortega VE, Pascual RM, et al. Biomarker surrogates do not accurately predict spu-

- tum eosinophil and neutrophil percentages in asthmatic subjects. *J Allergy Clin Immunol.* 2013;132:72–80.
7. Sidhu SS, Yuan S, Innes AL, Kerr S, Woodruff PG, Hou L, et al. Roles of epithelial cell-derived periostin in TGF- β activation, collagen production, and collagen gel elasticity in asthma. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2010;107:14170–5.
 8. Furchgott RF, Zawadzki JV. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature.* 1980;288:373–6.
 9. Szabo C. Gaseotransmitters: new frontiers for translational science. *Sci Transl Med.* 2010;2:59ps54.
 10. Alving K, Weitzberg E, Lundberg JM. Increased amount of nitric oxide in exhaled air of asthmatics. *Eur Respir J.* 1993;6:1368–70.
 11. Ricciardolo FLM. Multiple roles of nitric oxide in the airways. *Thorax.* 2003;58:175–82.
 12. Ricciardolo FLM. cNOS-iNOS paradigm and arginase in asthma. *Trends Pharmacol Sci.* 2003;24:560-63.
 13. Ricciardolo FLM. Revisiting the role of exhaled nitric oxide in asthma. *Curr Opin Pulm Med.* 2014;20:53–9.
 14. Dinh-Xuan AT, Annesi-Maesano I, Berger P, Chambellan A, Chanez P, Chinet T, et al. Contribution of exhaled nitric oxide measurement in airway inflammation assessment in asthma. A position paper from the French Speaking Respiratory Society. *Rev Mal Respir.* 2015;32:193–215.
 15. Ricciardolo FLM, Di Stefano A, Silvestri M, Van Schadewijk AM, Malerba M, Hiemstra PS, et al. Exhaled nitric oxide is related to bronchial eosinophilia and airway hyperresponsiveness to bradykinin in allergen-induced asthma exacerbation. *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2012;25:175–82.
 16. Silkoff PE, Lent AM, Busacker AA, Katial RK, Balzar S, Strand M, et al. Exhaled nitric oxide identifies the persistent eosinophilic phenotype in severe refractory asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2005;116:1249–55.
 17. See KC, Christiani DC. Normal values and thresholds for the clinical interpretation of exhaled nitric oxide levels in the US general population: results from the National Health and Nutrition Examination Survey 2007-2010. *Chest.* 2013;143:107–16.
 18. Lee JE, Rhee CK, Lim JH, Lee SM, Shim YS, Lee C-T, et al. Fraction of exhaled nitric oxide in patients with acute eosinophilic pneumonia. *Chest.* 2012;141:1267–72.
 19. Marcon A, Cerveri I, Wjst M, Antó J, Heinrich J, Janson C, et al. Can an airway challenge test predict respiratory diseases? A population-based international study. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;133:104-14.
 20. Calhoun KH. The role of fractional exhaled nitric oxide in asthma management. *Otolaryngol Clin North Am.* 2014;47:87–96.
 21. Ciprandi G, Tosca MA, Capasso M. High exhaled nitric oxide levels may predict bronchial reversibility in allergic children with asthma or rhinitis. *J Asthma Off J Assoc Care Asthma.* 2013;50:33–8.
 22. Schleich FN, Asandei R, Manise M, Sele J, Seidel L, Louis R. Is FENO50 useful diagnostic tool in suspected asthma? *Int J Clin Pract.* 2012;66:158–65.
 23. Fukuhara A, Saito J, Sato S, Sato Y, Nikaido T, Saito K, et al. Validation study of asthma screening criteria based on subjective symptoms and fractional exhaled nitric oxide. *Ann Allergy Asthma Immunol Off Publ Am Coll Allergy Asthma Immunol.* 2011;107:480–6.
 24. Li Z, Qin W, Li L, Wu Q, Wang Y. Diagnostic accuracy of exhaled nitric oxide in asthma: a meta-analysis of 4,691 participants. *Int J Clin Exp Med.* 2015;8:8516–24.
 25. Guo Z, Wang Y, Xing G, Wang X. Diagnostic accuracy of fractional exhaled nitric oxide in asthma: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *J Asthma Off J Assoc Care Asthma.* 2016;53:404–12.
 26. Dweik RA, Boggs PB, Erzurum SC, Irvin CG, Leigh MW, Lundberg JO, et al. An official ATS clinical practice guideline: interpretation of exhaled nitric oxide levels (FENO) for clinical applications. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;184:602–15.
 27. Schneider A, Schwarzbach J, Faderl B, Welker L, Karsch-Völkl M, Jörres RA. FENO measurement and sputum analysis for diagnosing asthma in clinical practice. *Respir Med.* 2013;107:209–16.
 28. Zeiger RS, Schatz M, Zhang F, Crawford WW, Kaplan MS, Roth RM, et al. Elevated exhaled nitric oxide is a clinical indicator of future uncontrolled asthma in asthmatic patients on inhaled corticosteroids. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;128:412–4.
 29. National Institute for Health and Care Excellence. Asthma: diagnosis and monitoring of asthma in adults, children and young people. 2016. URL: Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-cgwave0640/documents>. [Acceso 27 Abr 2016].
 30. Barnes PJ, Dweik RA, Gelb AF, Gibson PG, George SC, Grasmann H, et al. Exhaled nitric oxide in pulmonary diseases: a comprehensive review. *Chest.* 2010;138:682–92.
 31. Taylor DR. Advances in the clinical applications of exhaled nitric oxide measurements. *J Breath Res.* 2012;6:47102.
 32. Syk J, Malinowski A, Johansson G, Undén A-L, Andreasson A, Lekander M, et al. Anti-inflammatory treatment of atopic asthma guided by exhaled nitric oxide: a randomized, controlled trial. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2013;1:639-648-8.
 33. Olin A-C, Rosengren A, Thelle DS, Lissner L, Bake B, Torén K. Height, age, and atopy are associated with fraction of exhaled nitric oxide in a large adult general population sample. *Chest.* 2006;130:1319–25.

Asma en el embarazo

Asthma in pregnancy

CLARA PATRICIA GARCÍA, MD.⁽¹⁾

Resumen

El asma es una condición que ocurre también en el embarazo, y no es posible predecir si empeorará, se mantendrá igual o mejorará durante este. Es claro que requiere un control total de síntomas para la prevención de complicaciones, las cuales pueden aparecer frecuentemente durante la gestación, dada la fisiología que se modifica durante el embarazo. Por tanto, es crucial conocer los cambios fisiológicos, las pruebas diagnósticas y los métodos para evaluar el control de la enfermedad y estar al tanto de los riesgos de tratar y no tratar a las asmáticas durante el embarazo.

En esta revisión se abordan estos temas para el conocimiento de todos los llamados a manejar este grupo de pacientes.

Palabras clave: asma, exacerbaciones, fisiología en el embarazo, tratamiento, embarazo.

Abstract

Asthma is a condition that can appear during pregnancy. It is impossible to predict whether asthma will worsen, remain the same, or improve during pregnancy. It is clear that total control of symptoms is necessary to prevent complications, which can often appear during pregnancy due to gestational physiological changes. It is important to be acquainted with the physiological changes, the diagnostic tests, and the methods for assessing the control of the disease. It is likewise important to know the risks associated with treating and not treating women with asthma during pregnancy.

This review covers these subjects in order to increase the knowledgeability of all health-care professionals who manage this group of patients.

Keywords: asthma, exacerbations, physiology in pregnancy, treatment, pregnancy.

⁽¹⁾Internista, Neumóloga, Hospital Pablo Tobón Uribe, Neumóloga Fundación Antioqueña de Infectología, Laboratorio de Función Pulmonar. Medellín, Colombia. Docente Honorario Universidad Tecnológica de Pereira, Colombia.

Correspondencia: Clara Patricia García, correo electrónico: patogar@hotmail.com

Recibido: 27/05/15. **Aceptado:** 07/06/15.

Introducción

El asma es una enfermedad respiratoria común, que acarrea una gran carga social y económica. Las embarazadas no son la excepción; se considera que el asma es la enfermedad respiratoria que más se reporta en ese estado. No obstante, se desconoce su prevalencia en ese contexto en Colombia, pero en el mundo se estima que está entre el 3 y el 8% (1).

Los efectos del embarazo en el asma son variables. Aún se menciona la “hipótesis del tercio” la cual se traduce en un tercio que mejora, uno que empeora y uno que permanece igual que antes del embarazo. Así mismo, se han descrito algunas tendencias en el comportamiento del asma y su relación con el embarazo; la mayoría de autores consideran que la severidad del asma antes del embarazo se relaciona con la severidad durante el mismo (2).

Se cree que el asma es usualmente menos severa en las últimas cuatro semanas y en mujeres cuya enfermedad mejora con el embarazo; dicha mejoría será progresiva mientras trascurren los meses gestacionales. Una teoría que pudiera explicar este fenómeno es que en la medida que progresa el embarazo, la progesterona contribuye a la broncodilatación inducida por AMP cíclico. En aquellas mujeres en quienes empeora el control, esto es más pronunciado entre las semanas 29 a la 36 pero los síntomas usualmente son infrecuentes durante el trabajo de parto o el nacimiento, y el comportamiento del asma en embarazos subsecuentes será similar al previo (2).

Un marcador novedoso en asma y embarazo es la proteína de choque térmico 70 (HSP70), la cual es

un marcador de inmunotolerancia reducido en pacientes embarazadas sanas comparadas con embarazadas con asma, pero aún no se conoce su relación con inflamación o desenlaces perinatales (3).

Cambios fisiológicos durante el embarazo

Para comprender un poco la relación entre asma y embarazo es importante repasar algunos conceptos sobre los cambios fisiológicos respiratorios en el embarazo. La mecánica de la vía aérea no cambia durante el embarazo. La capacidad vital forzada (CVF), el volumen espiratorio en el primer segundo (VEF_1) y la relación VEF_1/CVF y pico espiratorio no cambian o están levemente aumentados. Por esto, una espirometría se interpreta igual en pacientes embarazadas y el diagnóstico se establece de la misma manera.

Los cambios fisiológicos durante el embarazo sí alteran otras variables. El incremento en los estrógenos ocasiona edema de la mucosa de la vía aérea e hipervascularización. A medida que la altura uterina aumenta, el diafragma se desplaza en forma cefálica y se eleva un promedio de 4 a 5 cm, lo cual reduce la capacidad funcional residual. Los volúmenes pulmonares se modifican como se ve en la tabla 1. El consumo de oxígeno se eleva un promedio de 20% al incrementarse la tasa metabólica materna en un 15%, y para compensar aumentos en la demanda, la ventilación minuto se aumenta un 40-50%, pero a expensas de subir el volumen corriente y no la frecuencia respiratoria. Estos cambios se dan por el aumento de la progesterona, la cual estimula el centro respiratorio (4).

Tabla 1. Cambios en volúmenes pulmonares.

Volumen o capacidad pulmonar	Cambio durante el embarazo
Capacidad vital	No se modifica
Capacidad pulmonar total	No se modifica excepto en el tercer trimestre donde disminuye levemente
Volumen residual	Disminuye (20%–25% o 200–300 ml)
Capacidad funcional residual	Disminuye (17%–20% o 300–500 ml)
Volumen de reserva espiratoria	Disminuye (5%–15% o 100–300 ml)

Los gases arteriales se deben interpretar de diferente manera ya que la PaCO_2 es menor (28 a 30 mm Hg a nivel del mar), mientras que la presión arterial de oxígeno es mayor (PaO_2 alrededor de 106 a 110 mm Hg a nivel del mar) con un pH ligeramente alcalino (7,40-7,45). En compensación, el bicarbonato aumenta su eliminación renal, lo que conlleva poliuria en los primeros meses de embarazo. Conviene tener presente que la presión arterial en la vena umbilical es menor que en las venas placentarias y por ello cualquier grado de hipoxemia materna se traduce en un descenso rápido en el contenido de oxígeno que le llega al feto. Si la hipoxemia es crónica se produce retraso del crecimiento uterino y bajo peso al nacer. En cualquier exacerbación, se necesario tener en cuenta los cambios en los gases, pues cualquier CO_2 normal para un estado no gravídico, en el embarazo es criterio de fatiga ventilatoria (4).

En relación con las pruebas de broncoprovocación durante el embarazo, existe muy poca información pues la mayoría de los obstetras y otros especialistas no las solicitan durante ese estado (1).

Afectación por asma en embarazadas y recién nacidos

Muchos estudios relacionan asma y aumento de mortalidad perinatal, aborto espontáneo, hiperémesis, sangrado vaginal, preeclampsia, mortalidad neonatal, prematuridad, enfermedad hipertensiva y bajo peso al nacer. Sin embargo, no todos los estudios son consistentes y tienen variabilidad en cuanto al tamaño y la selección de las muestras.

El estudio más grande elaborado es de 281.019 embarazos de los cuales 37.585 tenían asma. De igual forma, los embarazos de las asmáticas se relacionan con más abortos (OR 1,10; IC95% 1,06-1,13), hemorragia preparto (OR 1,20; IC95% 1,08-1,34), hemorragia postparto (OR 1,38; IC95% 1,21-1,57), anemia (OR 1,06; IC95% 1,01-1,12) y necesidad de cesárea (OR 1,11; IC95% 1,07-1,16); no obstante, en estudios de cesáreas la mayoría eran electivas y no relacionadas con necesidad urgente de las mismas, razón por la cual ese dato debe interpretarse con cautela (1, 2).

Otro estudio de 36.985 pacientes con asma demostró un 20% de aumento de mortalidad perinatal, preeclampsia, parto pretérmino y de recién nacidos de bajo peso al nacer comparado con no asmáticas. Sin embargo, en estudios donde el asma se manejó de manera adecuada y activa no se demostró aumento de complicaciones perinatales. Así mismo, los estudios que han demostrado incremento en el retraso del crecimiento intrauterino o bajo peso al nacer son retrospectivos. En ninguna de las cohortes prospectivas se ha demostrado esto pero son estudios de pocos pacientes. Lo que sí es claro es que si las mujeres no venían usando esteroides inhalados si tenían más riesgo de este evento (1, 2).

En relación con la preeclampsia, la severidad del asma antes del embarazo sí es un factor asociado, en tanto que no se ha encontrado relación con la diabetes gestacional (3, 4).

La etiología de la mayoría de estas comorbilidades es conexas al no uso o abandono de uso de los esteroides inhalados así como de otros medicamentos, lo cual es frecuente dado que las mujeres renuncian a los medicamentos sin autorización de su médico al saber de su estado (5).

Otro factor por considerar es el psicológico. Se ha demostrado que el estrés y la ansiedad exacerbaban el asma en no embarazadas mientras que en incrementan en las embarazadas. Se ha demostrado, de igual forma, que hay un 52% de riesgo de sufrir depresión y se agrava cuando tienen una exacerbación durante el embarazo, lo cual contribuye al mal control de esta en dicho período (2).

Crisis de asma

Las exacerbaciones del asma en el embarazo suceden en un 20–36% de los casos, de los cuales un 5,8% requiere hospitalización. Aunque pueden aparecer en cualquier momento del embarazo, son más comunes al final del segundo trimestre. Así mismo, a mayor severidad del asma, más probabilidad de exacerbaciones durante el embarazo. En el estudio de Murphy et al. se reportaron exacerbaciones en un 8% de las pacientes con asma leve, en 47% con asma moderada y en 65% con asma severa (6, 7).

De otro lado, se cree que el reflujo gastro-esofágico, la sinusitis, la obesidad, el mal control prenatal y especialmente la falta de uso de corticosteroides inhalados contribuyen al mal control de la enfermedad. En efecto, un tercio de las pacientes que tienen exacerbaciones o crisis severa no venía utilizando el esteroide inhalado antes del evento. Adicionalmente, hay estudios que demuestran una mayor tasa de ingresos a urgencias y consulta en pacientes no adherentes al esteroide inhalado (8).

De igual manera, las infecciones respiratorias virales están implicadas en las crisis asmáticas severas. Se sabe que la inmunidad celular se modifica en el embarazo pues no hay cambios humorales, disminución de la producción de anticuerpos en respuesta a antígenos solubles, menos células citotóxicas, menor cantidad de linfocitos T y disminución de la actividad de los NK (*natural killers*), lo cual aumenta la susceptibilidad a virus y hongos. Se ha visto, igualmente, menos síntomas de asma en mujeres vacunadas contra virus de influenza que en aquellas sin inmunización (2,9).

Tratamiento del asma durante el embarazo

La Administración de Drogas y Alimentos (FDA, su sigla en inglés), ha determinado categorías para describir si una medicación ocasiona un efecto

adverso durante el embarazo. Estas se elaboran con base en resultados de estudios en animales, información de estudios en humanos y consideraciones sobre riesgo/beneficio (tabla 2).

Las medicaciones de categoría N no ha sido clasificadas por la FDA.

Hasta el momento no hay ninguna medicación para asma o alergia en categoría A. Por tanto, es posible elegir medicamentos B y C pero las categorías D y X están contraindicadas en el embarazo.

Los dos objetivos primarios en el asma son la prevención de un evento de exacerbación lo cual puede disminuir el riesgo de hipoxia aguda fetal, hipocapnia, alcalosis y deshidratación que puede afectar al bebe en desarrollo; y la optimización de la función pulmonar en la madre para prevenir hipoxemia crónica, crisis de asma y mejorar síntomas.

Para lograr estos objetivos una parte involucra la monitorización de la función pulmonar, en particular en este grupo de pacientes en quienes puede ser difícil diferenciar la disnea fisiológica del embarazo de una crisis. Para esto se propone el control con medidor de pico flujo o medición espirométrica del VEF₁; sin embargo, el espirómetro está poco disponible en nuestro medio en

Tabla 2. Categorías de seguridad de la FDA para medicamentos empleados en asma durante el embarazo.

Categoría de la FDA	Característica de la categoría
A	Estudios bien controlados no han demostrado riesgo al feto durante el primer trimestre del embarazo (no hay evidencia de riesgo en otros trimestres).
B	Los estudios en animales han fracasado en demostrar riesgo en el feto pero no hay estudios bien controlados en mujeres embarazadas.
C	Los estudios en animales han mostrado efecto adverso en el feto y no hay estudios adecuados bien controlados en humanos pero los beneficios pueden ser superiores a los riesgos potenciales.
D	Hay evidencia positiva de riesgo en el feto humano por eventos adversos en datos de estudios experimentales en humanos pero los beneficios pueden requerir su formulación a pesar de riesgos potenciales.
X	Los estudios en animales y en humanos han demostrado anomalías fetales y hay evidencia positiva de riesgo en feto humano basado en estudios experimentales o promocionales. Los riesgos de la medicación claramente sobrepasan posibles beneficios.

los consultorios médicos. El pico espiratorio flujo durante el embarazo oscila entre 380 y 550 L/min y es deber del médico tratante educar a la paciente en cuanto a su utilización de manera que sepa cuál es su mejor pico flujo histórico (100%) y de ahí establezca límites para modificar conductas. Cuando el pico flujo esté entre el 80–100% de su mejor valor, está controlado; si está entre 50 y 80% deberá consultar para ajustar la terapia y es menor del 50% deberá asistir por urgencias si no hay cita prioritaria disponible.

En cuanto a herramientas de control por síntomas en embarazadas, el ACT (*Asthma Control Test*) es una herramienta disponible desde el 2004. Originalmente se compone de cinco preguntas con relación a la frecuencia de síntomas de asma e impacto funcional de la enfermedad y necesidad de rescates en las últimas cuatro semanas. El puntaje oscila entre 5 (pobre control) y 25 (control total). Por encima de 20 se considera buen control y por debajo de 15 mal control; ya se tiene un estudio de validez en el embarazo en un grupo en Brasil (10, 11).

Sin embargo, recientemente otro grupo propuso una modificación en la pregunta 2 referente a la disnea para discriminar mejor de disnea fisiológica del embarazo con una validez adecuada, poder diferenciar entre control bueno y pobre y hacer seguimiento, incluso telefónico, de manera que sea más objetiva la evaluación del control de la enfermedad en este grupo (12).

En cuanto al manejo no farmacológico es importante el cese del tabaquismo, educación en asma con énfasis en la seguridad de las medicaciones, el control del estrés y la ansiedad que agravan la enfermedad y el estímulo al buen control de ésta para minimizar complicaciones durante la gestación.

El manejo farmacológico incluye medicamentos que se describen a continuación.

Beta dos agonistas inhalados: la mayoría de estudios reportan seguridad durante el embarazo. La experiencia clínica es superior con drogas antiguas como beta dos de corta acción (SABA)

que con los de la larga acción (BALA). Son medicamentos que proveen alivio rápido de los síntomas. Aunque existen reportes de algunos casos de gastroquiasis en pacientes que los usaron desde el primer trimestre, se cree que estaban más relacionados con el asma no controlada que con la droga por sí misma (13).

Hay menor evidencia del uso de BALA (beta dos de larga acción) en especial formoterol y salmeterol. En los estudios animales no hay aumento de anomalías congénitas; por tanto, si la paciente lo requería antes del embarazo para mantener el control de su enfermedad, no debe ser suspendido. Sin embargo, se recomienda su uso con corticosteroide inhalado por las mismas razones cardiovasculares descritas en no embarazadas.

Los corticosteroides orales o sistémicos son la piedra angular para el control de las pacientes asmáticas en estado de embarazo. Algunos estudios reportan alarmas respecto al riesgo de algunas malformaciones fetales. En estudios animales, el uso de altas dosis sistémicas puede conllevar a paladar hendido. El cierre del paladar usualmente se presenta en la semana 12, por lo cual algunos sugieren que no se usen sistémicos en el primer trimestre. En un metaanálisis que incluye seis estudios de cohorte y cuatro de casos y controles del uso de esteroides sistémicos en el primer trimestre, no halló una asociación clara con malformaciones congénitas totales (OR=1,45; IC95% 0,80–2,60), si bien en los casos y controles sí encontraron más labio y paladar hendido (OR=3,35; IC95% 1,97–5,69) (14, 15).

En cuanto a parto pretérmino y recién nacido de bajo peso al nacer hay una cohorte prospectiva de 2.123 embarazadas con asma, en la que el uso de esteroide oral, sin ser específico el tiempo de duración de su uso, se asocia con parto prematuro (OR=1,54; IC 95% 1,02–2,33) y bajo peso al nacer (OR=1,80; IC95% 1,13–2,88) (16).

Otros efectos descritos son preeclampsia, diabetes gestacional e hipertensión materna por el uso de esteroides orales.

Por el contrario, los estudios con el uso de corticosteroide inhalado han demostrado seguridad, especialmente con budesonida, la cual es la única en categoría B según la FDA. Sin embargo, también hay estudios de seguridad con beclometasona y otros con fluticasona en los que se indica riesgo de malformaciones mayores (OR de 1,1; IC 95% 0,5–2,3). En otro estudio de 13.280 embarazos de pacientes asmáticas con dosis consideradas bajas o moderadas, se concluyó que esto no lleva a malformaciones pero las dosis de beclometasona mayores de 1.000 mcg o sus equivalentes en el primer trimestre aumenta algunas malformaciones totales; sin embargo, nuevamente los autores concluyen que no pueden diferenciar si es un efecto por la medicación o por la severidad del asma por sí misma. Sin embargo, estudios prospectivos de manejo con beclometasona después de una crisis *versus* no usarla, han demostrado que el uso disminuye los reingresos a urgencias, sin encontrarse efectos adversos, por lo cual se recomienda su formulación (17-20).

En relación al omalizumab se considera categoría B y se recomienda no usarlo a menos que se haga necesario por mal control. Los estudios fueron hechos en animales predominantemente, aunque hay reportes de casos de seguridad en alguna mujer que lo venía recibiendo antes de quedar en embarazo. Y el estudio EXPECT que mostró seguridad pero con bajo número de pacientes y presencia de algunos efectos adversos similares a los descritos para otras drogas como prematuridad, embarazo pretérmino, bajo peso y algunas malformaciones menores en bajo número de pacientes (21, 22).

Con relación a las crisis de asma las recomendaciones generales son las siguientes:

1. Las dosis de esteroides sistémicos en crisis son iguales a las de mujeres no embarazadas.
2. No se recomienda el uso de aminofilina o teofilina.
3. El sulfato de magnesio puede ser útil en crisis severa como coadyuvante de esteroide intravenoso y beta dos inhalado, más si hay amenaza de parto prematuro o hipertensión.
4. Se recomienda el uso de beta dos agonistas y anticolinérgicos y esteroides inhalados de igual forma que en no embarazadas.

En las recomendaciones periparto es de mencionar que no hay contraindicación para el uso de oxitocina. De los análogos de prostaglandinas para dilatar el cérvix o control de hemorragia uterina el F2 alfa está completamente contraindicado pues se asocia a broncoconstricción; se puede usar análogo de prostaglandina E₂ en gel o supositorio o el misoprostol que es análogo de la prostaglandina E₁.

Para analgesia postparto no se recomienda morfina o meperidina pues pueden inducir broncoconstricción por liberación de histamina pero no se ha demostrado que suceda agudamente. El fentanil sí es seguro. El uso de anestesia epidural es ideal para reducir consumo de oxígeno y ventilación minuto en el trabajo de parto (1).

Conclusión

El asma durante el embarazo es la enfermedad respiratoria más prevalente y es vital el tratamiento adecuado a fin de evitar complicaciones maternas y fetales. La mayoría de métodos diagnósticos se interpretan igual durante el embarazo pero sí hay cambios fisiológicos que afectan de manera intrínseca algunos de estos parámetros, en particular los gases arteriales. Algunas pruebas como la metacolina no se realizan durante el embarazo, pero en general son las mismas que para la población no embarazada. En la actualidad, el ACT es el cuestionario validado durante la gestación para determinar el control; adicionalmente, siempre se debe estimular a llevar a la embarazada al control total. El manejo es similar al de las no embarazadas, en cuyo caso los esteroides inhalados siguen siendo la piedra angular en el manejo aunque se han descrito enfermedades congénitas ligadas a su uso; sin embargo, la mayoría de autores considera gran parte de los medicamentos, excepto la teofilina, seguros en el embarazo y sus efectos secundarios parecen estar más ligados a la severidad del asma que a estos por sí mismos.

Conflictos de interés

La autora declara no tener conflictos de interés.

Bibliografía

- Weinberger SE, Schatz M. Physiology and clinical course of asthma in pregnancy (internet). (place unknown). 2016. (updated 2016 Feb) Disponible en: <http://www.uptodate.com/home>
- Murphy VE, Gibson PG. Asthma in Pregnancy. *Clin Chest Med.* 2011;32:93-110.
- Tamasi L, Bohacs A, Tamasi V, Stenczer B, Prohászka Z, Rigó J Jr, et al. Increased circulating heat shock protein 70 levels in pregnant asthmatics. *Cell Stress Chaperones.* 2010;15:295.
- Hardy-Fairbanks AJ, Baker ER. Asthma in pregnancy: pathophysiology, diagnosis and management. *Obstet Gynecol Clin N Am.* 2010;37:159-72.
- Schatz M, Leibman C. Inhaled corticosteroid use and outcomes in pregnancy. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2005;95:234.
- Murphy VE, Gibson P, Talbot PI, et al. Severe asthma exacerbations during pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2005;106:1046-54.
- Stenius-Aarniala BS, Hedman J, Teramo KA. Acute asthma during pregnancy. *Thorax.* 1996;51:411.
- Schatz M, Leibman C. Inhaled corticosteroid use and outcomes in pregnancy. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2005;95:234.
- Graves C. Pneumonia in pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2010;53(2):329-36.
- Nathan RA, Sorkness CA, Kosinski M, Schatz M, Li JT, Marcus P, et al. Development of the asthma control test: a survey for assessing asthma control. *J Allergy Clin Immunol.* 2004;113:59-65.
- Monteiro M, Rizzo JA, de Melo Junior EF, Pires Lins ESLME, et al. Validation of the Asthma Control Test in pregnant asthmatic women. *Respir Med.* 2014;108:1589-93.
- Palmsten K, Schatz M, Chan PH, et al. Validation of the pregnancy asthma control test. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2015;4(2):310-5.
- Garne E, Hansen AV, Morris J, et al. Use of asthma medication during pregnancy and risk of specific congenital anomalies: A European case-malformed control study. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;136:1496.
- Eltonsy S, Forget A, Beauchesne MF, Blais L. Risk of congenital malformations for asthmatic pregnant women using a long-acting β_2 -agonist and inhaled corticosteroid combination versus higher-dose inhaled corticosteroid monotherapy. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;135:123.
- Park-Wyllie L, Mazzotta P, Pastuszak A, et al. Birth defects after maternal exposure to corticosteroids: prospective cohort study and meta-analysis of epidemiological studies. *Teratology.* 2000;62:385.
- Schatz M, Dombrowski MP, Wise R, et al. The relationship of asthma medication use to perinatal outcomes. *J Allergy Clin Immunol.* 2004;113:1040.
- Källén B, Rydhstroem H, Aberg A. Congenital malformations after the use of inhaled budesonide in early pregnancy. *Obstet Gynecol.* 1999;93:392.
- Charlton RA, Snowball JM, Neghtingale AL, Davis KJ. Prescribed for Asthma During Pregnancy: A UK Population-Based Cohort Study. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2015;3:772.
- Blais L, Beauchesne MF, Lemièrre C, Elftouh N. High doses of inhaled corticosteroids during the first trimester of pregnancy and congenital malformations. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;124:1229.
- Wendel PJ, Ramin SM, Barnett-Hamm C, et al. Asthma treatment in pregnancy: a randomized controlled study. *Am J Obstet Gynecol.* 1996;175:150.
- Hirashima J, Hojo M, Ikura M. A case of an asthma patient receiving omalizumab during pregnancy. *Arerugi.* 2012;61(11):1683-7.
- Namazy J, Cabana MD, Scheuerle AE. The Xolair Pregnancy Registry (EXPECT): the safety of omalizumab use during pregnancy. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;135(2):407-12.

Fenotipos del asma en Pediatría

Phenotypes of asthma in pediatrics

SONIA M. RESTREPO-GUALTEROS, MD.⁽¹⁾; MILENA VILLAMIL-OSORIO, MD.⁽²⁾;
CARLOS E. RODRÍGUEZ-MARTÍNEZ⁽³⁾

Resumen

El conocimiento de la existencia de varios fenotipos de sibilancias, junto con sus características distintivas, proporciona una visión del desarrollo del asma y de su historia natural. El asma es una enfermedad compleja con múltiples mecanismos fisiopatológicos. La identificación de estos fenotipos es importante para el estudio de las vías de desarrollo del asma y los mecanismos subyacentes de la enfermedad, para ayudar a decidir cuál es la terapia más adecuada y predecir la evolución clínica de los pacientes. El propósito de esta revisión es describir los diferentes estudios disponibles en la literatura para el abordaje y a descripción de los fenotipos de sibilancias en la infancia y sus factores de riesgo.

Palabras clave: asma, sibilancias, niños, fenotipos.

Abstract

Knowledge of the existence of various types of wheezing, together with their distinctive characteristics, gives a view of the development of asthma and its natural history. Asthma is a complex disease with multiple pathophysiological mechanisms. Identification of these phenotypes is important for the study of the developmental pathways of asthma and the underlying mechanisms of the disease, in order to better decide what the most adequate therapy is and to predict the clinical evolution of these patients. The purpose of this review is to describe the studies available in the literature, in order to approach and describe the phenotypes of wheezing in childhood and their risk factors.

Keywords: : asthma, wheezing, children, phenotypes.

El conocimiento de la existencia de varios fenotipos de sibilancias, junto con sus características distintivas, proporciona una visión del desarrollo del asma y de su historia natural y muestra que el asma es una enfermedad compleja con múltiples mecanismos fisiopatológicos (1). La identificación de estos fenotipos es importante para el estudio de las vías de desarrollo del asma y los mecanismos subyacentes de la enfermedad, con mira a ayudar a decidir cuál es la terapia más adecuada y predecir la evolución clínica de los pacientes (2).

En el estudio respiratorio de niños de Tucson (*Tucson Children's Respiratory Study*, TCRS), con base en el inicio y la persistencia de las sibilancias en los participantes, los pacientes se clasificaron en 4 fenotipos de sibilancias: sibilantes tempranos transitorios, persistentes, de inicio tardío, y no sibilantes (3).

⁽¹⁾Neumóloga Pediatra, Universidad Nacional de Colombia, Universidad El Bosque, Hospital de la Misericordia. Bogotá, Colombia.

⁽²⁾Neumóloga Pediatra Hospital de la Misericordia, Universidad El Bosque. Bogotá, Colombia

⁽³⁾Neumólogo Pediatra, Universidad Nacional de Colombia, Universidad El Bosque, Universidad Militar Nueva Granada. Bogotá, Colombia.

Correspondencia: Sonia M. Restrepo-Gualteros, correo electrónico: smrestrepog@unal.edu.co

Recibido: 23/05/15. Aceptado: 01/06/15.

Los participantes que experimentaron uno o más episodios sibilantes antes de la edad de 3 años, con resolución antes de los 6 años de vida, se clasificaron como sibilantes tempranos transitorios. Los que no presentaron sibilancias antes de los 3 años pero sí las presentaron entre los 3 y los 6 años, como sibilantes de inicio tardío; aquellos que presentaron episodios sibilantes antes de los 3 años y persistieron con dichos episodios a los 6 años de vida, como sibilantes persistentes, y el resto de participantes se clasificaron como no sibilantes (3).

Se identificaron factores de riesgo para cada uno de estos fenotipos: mientras que el tabaquismo materno se asoció con el fenotipo sibilante temprano transitorio; el asma materna, el sexo masculino y la presencia de rinitis alérgica durante el primer año de vida se asociaron con el fenotipo sibilantes de inicio tardío. El asma materna, el tabaquismo materno, la presencia de rinitis alérgica, la dermatitis atópica durante el primer año de vida y el sexo masculino fueron predictores independientes del fenotipo sibilante persistente. El hecho de que cada uno de los fenotipos tenga distintos factores de riesgo sugiere que cada fenotipo refleja entidades fisiopatológicas diferentes. Luego de que fueran practicadas las pruebas cutáneas de alergia a los 6 años de vida, el TCRS realizó una clasificación adicional de los fenotipos de sibilancias en 3 categorías: sibilantes tempranos transitorios, no atópicos, y asma/sibilancias asociadas a inmunoglobulina E (IgE), con base en los resultados del test de reto a metacolina, la variación diurna del flujo espiratorio pico, y las respuestas a un cuestionario que indagaba la presencia o ausencia de sibilancias/atopia (4).

En el estudio de la isla de Wright, así como en el estudio multicéntrico de alergia (*The Multicenter Allergy Study*, MAS) y en el de Manchester de asma y alergias (*The Manchester Asthma and Allergy Study*, MAAS) se adoptaron clasificaciones similares a la del TCRS, pero los criterios en cuanto a la edad fueron diferentes: mientras que en el de la isla de Wright se realizaron evaluaciones a los 4 y 10 años (5), en el MAS se realizaron a los 3 y a los 7 años y en el MAAS a los 3 y 5 años de edad. Los predictores de sibilancias persistentes fueron la historia familiar de asma, las infecciones respiratorias recurrentes a edades tempranas y la sensibilización alérgica.

La presencia de sibilancias en la niñez tardía fue el criterio para clasificar a los participantes. En el estudio de la isla de Wright, los participantes que aún presentaban episodios sibilantes a los 10 años de vida se subclasificaron como sibilantes atópicos y no atópicos, cada uno de ellos con diferentes factores de riesgo; mientras que la presencia de asma en los hermanos, la dermatitis atópica en el primer año de vida, la rinitis a la edad de 4 años y el sexo masculino fueron más prevalentes en los sibilantes atópicos, el asma materna y las infecciones respiratorias recurrentes a los 2 años de vida fueron más prevalentes en los sibilantes no atópicos (6).

En el MAS, la presencia de sibilancias a la edad de 13 años se utilizó para subclasificar a los pacientes, y se relacionó con la atopia en los padres, la atopia en el paciente, los niveles elevados de IgE en edades tempranas y la exposición excesiva a alérgenos intradomiciliarios (7). En el MAAS se incluyó la medición de resistencia de las vías respiratorias (sRaw) a edades tempranas, y se tuvo en cuenta como un factor de riesgo para la persistencia de sibilancias a los 5 años de vida.

En los estudios ALSPAC y PIAMA, los autores emplearon el sistema de clasificación utilizado en el TCRS, pero con análisis latentes longitudinales de clases, agregaron otros subgrupos. Mientras que en el estudio ALSPAC se describieron los fenotipos denominados sibilantes tempranos prolongados (asociados con asma materna, función pulmonar disminuida, leve hiperreactividad bronquial, pero no con atopia) y sibilantes de inicio intermedio (asociados con atopia, hiperreactividad bronquial severa, función pulmonar muy disminuida), en el estudio PIAMA solo se adicionó el fenotipo sibilantes de inicio intermedio. En ambos estudios, cada fenotipo tenía características similares, no solo en prevalencia, sino también en relación con sensibilización atópica, función pulmonar e hiperreactividad bronquial (8).

Los trabajos mencionados han aumentado el conocimiento y han permitido entender mejor los mecanismos y la historia natural de las sibilancias durante los primeros años de vida, además de los factores de riesgo para la persistencia de síntomas de asma; así mismo, han proporcionado gran ayuda para predecir

parámetros de función pulmonar. Sin embargo, clasificar a un determinado paciente con sibilancias recurrentes en uno de estos fenotipos en la práctica clínica diaria es muy difícil, si no imposible, ya que se requiere hacerlo en forma retrospectiva (9).

Por tal motivo, un sistema de clasificación basado en síntomas propuesto en un consenso acerca de sibilancias en preescolares realizado por la Sociedad Respiratoria Europea (*European Respiratory Society*, ERS), que se ha considerado más útil para aplicarse en la práctica clínica diaria; divide a los preescolares sibilantes en dos grupos: uno denominado sibilancias inducidas por virus (*Episodic Viral Wheeze*, EVW) y otro denominado sibilancias de múltiples desencadenantes (*Multiple-Trigger Wheeze*, MTW) (10).

De acuerdo con esta definición, el fenotipo EVW se refiere a niños que presentan exacerbaciones exclusivamente desencadenadas por infecciones virales respiratorias sin evidencia de síntomas entre los episodios. Por el contrario, el fenotipo denominado MTW se refiere a niños que sibilan en respuesta no solo a infecciones virales respiratorias, sino también a otros desencadenantes tales como alérgenos, actividad física, cambios de clima o exposición al humo de cigarrillo (11).

Dicha clasificación, inicialmente se consideró pragmática y útil en la práctica clínica diaria para pacientes preescolares con sibilancias recurrentes y con potenciales implicaciones terapéuticas. Mientras que dosis bajas a moderadas de esteroides inhalados en forma continua han mostrado eficacia en pacientes con MTW, no ha sido así en pacientes con EVW; en estos últimos se ha descrito que el montelukast y las dosis altas intermitentes de esteroides inhalados podrían tener un papel en su tratamiento. Sin embargo, en la actualidad se considera que hay poco soporte para el sistema de clasificación EVW/MTW, y es probable que cambie cuando aparezca evidencia adicional al respecto.

Dada no solo la importancia de establecer los fenotipos de asma, sino sus consecuencias a largo plazo se ha encontrado compromiso de la función pulmonar de niños con sibilancias en la edad adulta. Los resultados en el Estudio de Cohorte de Atopia de Melbourne, en donde se siguieron niños que nacieron con alto

riesgo de alergia, se registraron sus síntomas respiratorios y se les tomó espirometría a los 12 y 18 años, demostraron que de los fenotipos tempranos (nunca/infrecuentes, transitorios tempranos, tempranos persistentes, intermedios y los de presentación tardía), los sibilantes transitorios no tenían ninguna secuela respiratoria a los 18 años, los de fenotipo persistente tenían una reducción del VEF₁ sostenida durante el todo tiempo hasta los 18 años y los de aparición intermedia tenían una limitación irreversible al flujo aéreo a los 18 años (12).

En el último año se ha propuesto un nuevo fenotipo de asma en mujeres con obesidad y menarquia temprana, a causa de la influencia hormonal e inflamatoria de las dos condiciones (13).

Factores de riesgo

Un gran número de estudios han demostrado que la aparición de los diferentes fenotipos de asma en la infancia es multifactorial y resulta de la interacción de factores genéticos y ambientales (4-15).

Se ha logrado establecer que cambios tempranos en la microbioma intestinal inducidos por el uso temprano de antibióticos puede favorecer el desarrollo de asma y otras condiciones alérgicas. De la misma manera, se ha encontrado que niños con bajo nivel socioeconómico tiene mayor riesgo de tener sibilancias persistentes (16).

La contaminación ambiental y la polución aumentan el número de ingresos hospitalarios por síntomas respiratorios y crisis. La exposición al humo de tabaco tanto en la vida fetal, como en la extrauterina, incrementa el riesgo de sibilancias tempranas (17).

Hasta ahora se han descrito múltiples polimorfismos en genes que regulan mecanismos de respuesta inmune y el desarrollo de sibilancias recurrentes en la infancia. El gen del factor nuclear I/A fue descrito como candidato para asma y rinitis alérgica (18).

Estudios de esputo en pacientes adultos ha demostrado avances en el hallazgo de biomarcadores que puedan identificar los fenotipos inflamatorios en asma (eosinofílico *versus* neutrofílico) y de esta manera predecir la respuesta a la terapia con corticoides

inhalados; así que se requieren estudios de este tipo en la población pediátrica (19).

Variantes del gen protocaderina 1, importante en los procesos de adhesión celular, aumentan el riesgo de desarrollo de asma en la infancia temprana. Polimorfismos de nucleótido único (SNP, por su sigla en inglés de *Single Nucleotide Polymorphism*) se han relacionado con la presencia de sibilancias; el rs10063472 SNP se asoció con sibilancias transitorias tempranas y el rs6888135 SNP se identificó en pacientes que presentan síntomas de asma desde el nacimiento hasta los 7 años. En estudios realizados recientemente se ha asociado el rs10044254 SNP con una mejor respuesta a corticoides inhalados en pacientes pediátricos. También se ha encontrado que variaciones en la respuesta de endotoxinas están relacionados con asma y atopia en la infancia (18, 20).

Conclusiones

Los estudios en niños que presentan sibilancias han permitido describir los diferentes fenotipos del asma durante la infancia, sus características clínicas, y temporalidad, además de establecer correlación de su evolución hasta la edad adulta.

Por tanto, es vital establecer factores de riesgo cruciales en el abordaje de estos pacientes, y plantear la posibilidad de emprender hoy en día estudios genéticos que permitan conocer con antelación la respuesta a intervenciones.

Conflictos de interés

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Bibliografía

- Von Mutius E. Trajectories of childhood wheeze. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;127:1513-4.
- Hultz A, Brand PL. Episodic viral wheeze and multiple trigger wheeze in preschool children: a useful distinction for clinicians? *Paediatr Respir Rev.* 2011;12:160-4.
- Martínez FD, Wright AL, Taussig LM, Holberg CJ, Halonen M, Morgan WJ. Asthma and wheezing in the first six years of life. *The Group Health Medical Associates. N Engl J Med.* 1995;332(3):133-8.
- Stein RT, Holberg CJ, Morgan WJ, Wright AL, Lombardi E, Taussig L, Martinez FD. Peak flow variability, methacholine responsiveness and atopy as markers for detecting different wheezing phenotypes in childhood. *Thorax.* 1997;52:946-52.
- Kurukulaaratchy RJ, Fenn M, Matthews S, Arshad SH. Characterization of atopic and non-atopic wheeze in 10 year old children. *Thorax.* 2004;59:563-8.
- Lau S, Illi S, Sommerfeld C, Niggemann B, Volkel K, Madloch C, Gruber C, et al. Transient early wheeze is not associated with impaired lung function in 7-yr-old children. *Eur Respir J.* 2003;21:834-41.
- Matricardi PM, Illi S, Gruber C, et al. Wheezing in childhood: incidence, longitudinal patterns and factors predicting persistence. *Eur Respir J.* 2008;32:585-92.
- Savenije OE, Granell R, Caudri D, Koppelman GH, Smit HA, Wijga A, et al. Comparison of childhood wheezing phenotypes in 2 birth cohorts: ALSPAC and PIAMA. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;127:1505-12.e14.
- Bhatt JM, Smyth AR. The management of preschool wheeze. *Paediatr Respir Rev.* 2011;12:70-7.
- Brand PL, Baraldi E, Bisgaard H, et al. Definition, assessment and treatment of wheezing disorders in preschool children: an evidence-based approach. *Eur Respir J.* 2008; 32:1096-110.
- Brand PL, Caudri D, Eber E, Gaillard EA, Garcia-Marcos L, Hedlin G, et al. Classification and pharmacological treatment of preschool wheezing: changes since 2008. *Eur Respir J.* 2014;43:1172-7.
- Lodge CJ, Lowe AJ, Allen KJ, Zloumis S, Gurrin LC, Matheson MC, et al. Childhood wheeze phenotypes show less than expected growth in FEV1 across adolescence. *Am J Respir Crit Care Med.* 2014;89:1351-8.
- Castro-Rodríguez JA. A new childhood asthma phenotype: obese with early menarche. *Paediatric Respiratory Reviews.* 2016;18:85-9.
- Wenzel SE. Complex phenotypes in asthma: Current definitions. *Pulmonary Pharmacology & Therapeutics* 2013;26:710-5.
- Wahn U, Matricardi P. Toward a definition of asthma phenotypes in childhood: Making a long way shorter? *J Allergy Clin Immunol* 2012;130:111-2.
- Tenero L, Piazza M, Piacentini G. Recurrent wheezing in children. *Transl Pediatr* 2016;5(1):31-6.
- Gilmour MI, Jaakkola MS, London SJ, Nel AE, Rogers CA. How exposure to environmental tobacco smoke, outdoor air pollutants, and increased pollen burdens influences the incidence of asthma. *Environ Health Perspect.* 2006;114: 627-33.
- Reddy M, and Covar R. Asthma phenotypes in childhood. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2016;16(2):127-34.
- Diamant Z, Hanania N. The new look on asthma: linking phenotypes, endotypes and biomarkers to asthma management. *Curr Opin Pulm Med.* 2015;21:1-2.
- Aspectos particulares del tratamiento de asma en niños. Capítulo 41. En: García, Caraballo. *Asma: Enfoque integral y nuevas tendencias.* Segunda Edición. Ed Médica Panamericana; 2014.

Asma bronquial y síndrome de apnea/hipopnea obstructiva del sueño: ¿el nuevo “síndrome de superposición alternativo”?

Bronchial asthma and obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome: the new “alternative overlap syndrome”?

PATRICIA HIDALGO M., MD.⁽¹⁾; ANDREA P. CORTÉS, H., MD.⁽²⁾; LAURA J. RUÍZ S.⁽³⁾

Resumen

El sueño es un tema apasionante, actualmente se están entendiendo muchos procesos que tienen lugar desde el punto de vista fisiológico durante el sueño. Se sabe que las crisis de asma tienden a empeorar durante la noche y que generan incremento del riesgo de mortalidad. En estudios epidemiológicos de corte trasversal la prevalencia de hipersomnolencia, ronquido y apnea ha sido mayor en los pacientes con asma. En pacientes con asma de difícil control se ha encontrado que el 74,5% tienen SAHOS y se sugiere que todos los pacientes con asma de difícil tratamiento eventualmente deben ser evaluados para SAHOS. Parece ser que la prevalencia del síndrome de sobreposición, asma y apnea/hipopnea del sueño es especialmente alta en pacientes con formas más severas de asma y actualmente independiente de los factores de confusión, el asma bronquial ha emergido como un factor de riesgo importante para desarrollar ronquido habitual. Se describen los factores de riesgo y fisiopatología para el síndrome de sobreposición, los efectos del asma sobre el SAHOS, los efectos del SAHOS sobre el asma, los desenlaces clínicos y las propuestas de tratamiento de este síndrome de sobreposición. Se insiste que se requiere un alto índice de sospecha para detectar la sobreposición, se recomienda la evaluación y el tratamiento individualizado encaminado a controlar factores desencadenantes de ambas enfermedades.

Palabras clave: asma, apnea/hipopnea del sueño, síndrome de sobreposición.

Abstract

Sleep is a fascinating subject. Many processes that take place during sleep are currently being understood from the physiological standpoint. It is known that asthma crises tend to worsen during the night, and that this increases the risk of mortality. In cross-cut epidemiological studies, the prevalence of hypersomnia, snoring, and apnea has been greater in patients with asthma. In patients with difficult to control asthma, it has been found that 74,5% have SAHOS; it has been suggested that all patients with difficult to control asthma should be evaluated for SAHOS. It seems that the prevalence of asthma and sleep apnea/hypopnea overlap syndrome is especially high in patients with severer forms of asthma. Currently, leaving aside confusing factors, bronchial asthma has emerged as an important risk factor to develop habitual snoring. We describe the risk factors and the pathophysiology of overlap syndrome, the effects of asthma on SAHOS, the effects of SAHOS on asthma, the clinical outcomes, and the suggested treatment of this overlap syndrome. We insist on the fact that a high index of clinical suspicion is required for detecting the overlap. We recommend individualized assessment and treatment in order to control the triggering factors of both diseases.

Keywords: asthma, sleep apnea/hypopnea syndrome, overlap syndrome.

⁽¹⁾Internista Neumóloga-Somnóloga, MSc. Hospital Universitario San Ignacio, Pontificia Universidad Javeriana. Bogotá, Colombia.

⁽²⁾Médico General, Pontificia Universidad Javeriana. Bogotá, Colombia.

⁽³⁾Estudiante Semillero AOS Pontificia Universidad Javeriana. Bogotá, Colombia.

Correspondencia: Patricia Hidalgo M., correo electrónico: phidalgo@husi.org.co

Recibido: 06/05/15. **Aceptado:** 12/05/15.

Introducción

El sueño es un tema apasionante y en la actualidad se están entendiendo muchos procesos que tienen lugar desde el punto de vista fisiológico cuando se duerme, más aún, es pertinente resaltar su relevancia teniendo en cuenta que prácticamente una tercera parte de la vida la dedicamos a dormir.

Se sabe que el sueño tiene un impacto sobre la ventilación y el intercambio gaseoso mediado por el incremento de la resistencia de la vía aérea y la disminución en el volumen pulmonar y en la distensibilidad toracopulmonar (1).

Durante el sueño, el control de los músculos de la vía aérea superior (VAS) y la estabilidad de la vía aérea se encuentran alterados, hecho que al comprometer la anatomía de la VAS, puede desencadenar trastornos obstructivos de la respiración (1).

Se sabe que las crisis de asma tienden a empeorar durante la noche, y que generan incremento del riesgo de mortalidad, con 70% de muertes y 80% de paro respiratorio causado por asma durante las horas nocturnas. De igual forma, se ha reconocido un patrón circadiano en la función pulmonar, específicamente en el VEF_1 y la relación VEF_1/CVF independiente de la etapa del sueño; sin embargo, se está a la espera de más investigaciones al respecto (1).

En resumen, se han propuesto factores fisiopatológicos que podrían explicar el asma nocturna: la resistencia aumentada de la vía aérea, los flujos disminuidos, la disminución de la actividad muscular inspiratoria y de la capacidad residual funcional, el enfriamiento de la vía aérea, el incremento de la hiperreactividad bronquial y del tono parasimpático, la inflamación bronquial y el incremento de la histamina circulante (2).

Habitualmente los pacientes con asma se quejan de despertares frecuentes con pobre calidad de sueño, baja eficiencia de sueño y menor porcentaje de sueño profundo. Adicionalmente, se ha encontrado que cuando hay variación circadiana del pico flujo espiratorio mayor al 20%, hay peor desempeño cognitivo diurno (1).

Síndrome de sobreposición

En la literatura médica se ha acuñado el término OLDOSA, su sigla en inglés por “*obstructive lung disease and obstructive sleep apnea*”, y se refiere a la coexistencia bien sea de enfermedad pulmonar obstructiva crónica o asma bronquial con el síndrome de apnea obstructiva del sueño.

De igual manera, se ha propuesto un término específico para la coexistencia de asma bronquial y síndrome de apnea obstructiva del sueño, “*alternative overlap syndrome*”.

La coexistencia de estas dos enfermedades hace que cada trastorno sea influenciado de forma deletérea por el otro.

Existe también asociación del asma con otras enfermedades como reflujo gastroesofágico, rinosinusitis, obesidad y trastornos mentales.

Epidemiología

Riesgo de SAHOS en pacientes asmáticos

En estudios epidemiológicos de corte transversal, la prevalencia de hipersomnolencia, ronquido y apnea ha sido mayor en los pacientes con asma (3).

En el *Community Health Respiratory Survey* en el Reino Unido, se encontró que personas con asma de todas las edades y pesos roncaban con mayor frecuencia que los controles (29% vs. 9%). Así mismo, en los europeos, el autorreporte de ronquido habitual y apnea fue significativamente más frecuente en personas con asma comparados con los controles sin asma (14% vs. 9% y 3% vs. 1%, respectivamente), independientemente de su edad, peso corporal, sexo o tabaquismo (4).

Se han realizado estudios buscando la asociación prospectiva del asma bronquial con el desarrollo incidente de SAHOS evaluado con polisomnograma. En el estudio del *Wisconsin Sleep Cohort Study* se encontró que el asma bronquial preexistente es un factor de riesgo para el desarrollo de SAHOS clínicamente relevante y la asociación fue dependiente de la duración del asma bronquial. El riesgo relativo ajustado fue de 1,39 (IC95% 1,06–1,82), controlando

por sexo, edad, el IMC y otros factores. También se encontró asociación entre el asma y el SAHOS de reciente inicio con hipersomnolencia habitual (RR: 2,72; IC95% 1,26–5,89; $p=0,04$). La duración del asma fue relacionada con ambos, SAHOS incidente (riesgo relativo: 1,07 por cada 5 años de incremento en la duración del asma (IC95% 1,02–1,13; $p=0,01$) y SAHOS incidente con hipersomnolencia habitual (RR: 1,18; IC95% 1,07–1,31; $p=0,02$) (3).

En la misma cohorte, el riesgo predicho de desarrollar SAHOS en pacientes con asma de inicio en el adultez y en la infancia fue OR de 1,48 y 2,34, respectivamente; es importante anotar que cuando se tiene en cuenta la duración del asma y se crea una unidad de tiempo “5 años de duración del asma”, se correlaciona con 10% de incremento en el riesgo (4).

En otra cohorte de asma, la incidencia global de SAHOS fue 2,51 veces mayor (12,1 versus 4,84 por 1.000 personas-año) comparada con los no asmáticos. El *hazard ratio* (HR) ajustado de SAHOS se incrementó a 1,78 para los pacientes asmáticos con una o menos visitas a urgencias y a 23,8 para aquellos que acudieron al servicio de urgencias más de una vez en el año. Adicionalmente, el HR ajustado en pacientes con tratamiento esteroide inhalado comparado con los pacientes sin tratamiento fue 1,33 (IC95% 1,01–1,76). En conclusión, los pacientes con asma tienen un riesgo significativamente mayor de desarrollar SAHOS que la población general. Los resultados sugieren que el riesgo es proporcional al control del asma y que los pacientes que reciben tratamiento con esteroides inhalados tienen un riesgo mayor de desarrollar SAHOS que los que no lo reciben. Estos HR fueron mayores en hombres que en mujeres (2,14 vs. 1,54) y en aquellos con alguna comorbilidad comparados con los pacientes sin comorbilidades (2,05 vs. 1,90) (5).

En una institución estadounidense se encuestaron pacientes en un servicio de asma y de Medicina interna para analizar el riesgo de SAHOS, mediante el cuestionario de Berlín (valor predictivo positivo de 0,89). Se determinó que el riesgo era mayor en los asmáticos (39,5%) comparado con los del grupo de Medicina interna (27,2%; $p=0,04$) (1).

En una cohorte canadiense de pacientes con asma con criterios de severidad de la ATS, y definiendo SAHOS por índice de apnea e hipopnea por hora (IAH) de 15 o más, se encontró que el 88% de los pacientes con asma severa, el 58% de los que tenían asma moderada y el 31% de los pacientes sin asma, cumplían criterios para SAHOS (1).

Por otra parte, un estudio en Portugal ha reportado prevalencia del 57,4% de SAHOS en pacientes asmáticos sometidos a estudio de sueño, valor que es de hecho mayor que en la población general (6).

Braido et al. han investigado el riesgo de SAHOS en los pacientes con asma y en aquellos con asma acompañada de rinitis alérgica, encontrando valores de 47,3% y 55,9% respectivamente, con un riesgo global de 52,6%. La rinitis se asoció con un OR 1,44 veces más alto de riesgo de SAHOS. La duración de la rinitis y su severidad también fueron factores para el incremento en el riesgo de SAHOS. Con base en los resultados expuestos, se propone que la presencia de asma, concomitante con rinitis, se asocia con mayor riesgo de SAHOS, independiente de la presencia de obesidad y de otros factores (7).

En los pacientes con asma de difícil control, se ha encontrado que el 74,5% tienen SAHOS. Con base en todo lo anterior, se sugiere que todos los pacientes con asma de difícil tratamiento sean evaluados para SAHOS (8). Es más, se ha demostrado que el riesgo de SAHOS se asocia con el empeoramiento de los índices de control de asma, el incremento de la utilización de los sistemas de salud y el deterioro de la calidad de vida. A pesar de que presentan una duración similar de sueño, los pacientes con asma severa y no severa tienen calidad peor de sueño y más somnolencia diurna que la población general. Es así que los síntomas de SAHOS son más prevalentes entre los asmáticos y se sugiere que hay una relación bidireccional entre SAHOS y asma (9).

Finalmente, después de ajustar por covariables, el SAHOS diagnosticado permanece como un predictor de síntomas diurnos persistentes (OR 2,08) pero no de síntomas nocturnos y, de manera similar, en el análisis univariado, el uso de presión continua positiva en la vía aérea (CPAP) estuvo asociado

con riesgos menores de síntomas diurnos (OR 0,5; $p=0,049$) pero no de síntomas nocturnos (4).

Asma en síndrome de apnea/hipopnea del sueño

La prevalencia de asma bronquial en pacientes con y sin SAHOS, es de 10,4% y 5,1% ($p<0,0001$), respectivamente, mientras que la de asma asociada a EPOC es de 3,3% y 0,9% ($p<0,0001$) (10).

Por lo anterior, parece ser que la prevalencia del síndrome de sobreposición, es especialmente alta en los pacientes con formas más severas de asma.

Fisiopatología y factores de riesgo para el síndrome de sobreposición

Independientemente de los factores de confusión, el asma bronquial ha emergido como un factor de riesgo importante para desarrollar “ronquido habitual” (3).

Existen numerosos factores fisiopatológicos y clínicos que contribuyen a esta sobreposición, y las interacciones complejas entre estas dos condiciones deben tener en cuenta mecanismos etiopatogénicos específicos y endotipos de enfermedad diferentes. La existencia del endotipo asma-SAHOS está apoyada en varios argumentos de interacción dual, vías biológicas comunes y respuestas terapéuticas únicas (4).

Las interacciones bidireccionales entre el asma bronquial y el SAHOS pueden ser clasificadas como efectos directos e indirectos, mecánicos, neurales o biológicos por naturaleza.

Efectos del asma sobre el SAHOS

Efectos directos

Existen varias teorías (4) al respecto:

- Teoría de la arquitectura del sueño: cambios en la reactancia durante el sueño REM (movimientos oculares rápidos), confirman que los pulmones se hacen más rígidos con el sueño, particularmente en los pacientes con asma (4).
- Teoría del tirón traqueal: las personas con asma tienen mayores reducciones en los volúmenes

pulmonares durante el sueño, especialmente en el REM, lo cual atenúa el efecto de endurecimiento del tirón traqueal sobre el segmento de la VAS faríngea, lo cual se asemeja al efecto de la posición yacente o la obesidad abdominal (4).

- Teoría de la interdependencia de la fase respiratoria: el asma se caracteriza por la limitación al flujo espiratorio y el incremento de la resistencia de la vía aérea durante la exhalación. Esto puede predisponer a mayor colapsabilidad de la VAS durante la inspiración en el sueño (4).
- Teoría inflamatoria: el asma se asocia con inflamación aguda y crónica, lo cual puede afectar la fuerza de los músculos respiratorios, incluyendo los dilatadores de la VAS (4).

Efectos indirectos

- Efectos de los corticosteroides: el depósito de grasa en y alrededor de la VAS, es resultado de su absorción sistémica así como de miopatía de los músculos dilatadores de la VAS, acumulación de líquido en el cuello y obesidad (4).

Los corticoides inhalados son los medicamentos más efectivos y más utilizados en el asma. Sin embargo, sus efectos a largo plazo sobre la colapsabilidad de la faringe se desconocen. En clínicas de asma, donde los pacientes requieren utilizar frecuentemente corticosteroides orales, se ha encontrado alta prevalencia de SAHOS (mayor a 90%) después de ajustar por el IMC y la circunferencia de cuello (1).

- Enfermedad nasal: el área transversal y el volumen de la vía aérea nasal es más pequeña en las personas con asma, independientemente de su condición alérgica (4).

Muchos de los pacientes con asma no atópica y la mayoría de los pacientes con asma y componente atópico presentan obstrucción nasal debido a rinitis y a sinusitis crónica. Lo anterior se debe a una reducción del calibre de la vía aérea generada por la congestión nasal, la resistencia al flujo de aire y los pólipos nasales, factores que llevan a incremento en la presión negativa intratorácica y

faríngea, promoviendo de esta manera el colapso de la vía aérea durante la inspiración, el ronquido y la apnea obstructiva.

Así mismo, en pacientes con asma crónica, la inflamación persistente de la mucosa afecta la vía aérea superior y disminuye el área transversa de la faringe, promoviendo el colapso de la vía aérea (1).

- Consumo de cigarrillo: es posible que aparezca el endotipo de asmático fumador.

Efectos del SAHOS sobre el asma

Efectos directos

- Teoría mecánica: el SAHOS incrementa la carga resistiva sobre la vía aérea inferior, hecho impuesto a una vía aérea de por sí ya desafiada especialmente durante el sueño (4).

La presión negativa intratorácica durante los eventos obstructivos lleva a pérdida intermitente del tono del esfínter esofágico inferior, en tanto que el reflujo gastroesofágico asociado con microaspiración bronquial de ácido gástrico, promueve potencialmente el asma nocturna (1).

- Teoría del reflejo neural: el cierre de la VAS y el ronquido pueden desencadenar broncoconstricción mediada vagalmente y empeorar la hiperreactividad de la vía aérea (4).

El incremento del tono vagal durante la apnea obstructiva puede contribuir al asma nocturna a través de receptores muscarínicos de las vías aéreas centrales y superiores (1).

- Teoría de la arquitectura del sueño: la privación y fragmentación del sueño causadas por el SAHOS también puede exacerbar el asma nocturna al incrementar la resistencia de la vía aérea y anular el despertar en respuesta a la broncoconstricción (4).
- Teoría de la hipoxia intermitente: en pacientes con SAHOS, las oclusiones repetitivas de la vía aérea durante el sueño llevan a hipoxia intermitente y reoxigenación, además de la producción subsecuente de especies reactivas de oxígeno y desencadenamiento de la cascada de estrés oxidativa,

inflamación, recargas del tono simpático y disfunción endotelial. Todo lo anterior, puede contribuir al fenotipo inflamatorio no eosinofílico de pacientes con asma de difícil control (4).

También, por estimulación de los receptores en los cuerpos carotídeos, la hipoxia intermitente puede incrementar la respuesta bronquial a través de vías vagales (1).

- Teoría de la inflamación local: el SAHOS se asocia con la inflamación de la VAS, lo cual puede tener una influencia potencial sobre las vías aéreas inferiores (4).
- Teoría de inflamación sistémica: adicionalmente, la privación del sueño y la obesidad generan diátesis inflamatoria. El SAHOS podría causar estrés oxidativo e inflamación de la vía aérea inferior y así los efectos proinflamatorios de un trastorno podrían influir en la expresión del otro. El factor de necrosis tumoral (FNT) se encuentra elevado en SAHOS, independientemente del peso corporal, y en algunos casos puede desempeñar un rol en la patogénesis del asma (4).
- Teoría vascular: el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) puede tener un papel importante en la patogénesis del asma. El SAHOS tiene concentraciones elevadas de VEGF que se correlacionan con la severidad de la enfermedad, determinada por el IAH y el grado de desaturación nocturna (4).
- Teoría de la leptina: los pacientes con SAHOS tienen niveles séricos elevados de leptina, cuyos efectos proinflamatorios sugieren que esta hormona puede ser relevante en las exacerbaciones de asma (4).
- Teoría de la disfunción cardíaca: el SAHOS induce disfunción cardíaca, que a su vez podría causar obstrucción de la vía aérea (4).

Efectos indirectos

- Enfermedad nasal
- Consumo de cigarrillo: se considera al tabaquismo como un factor de riesgo independiente para

SAHOS y para reflujo gastroesofágico. Consumir tabaco o marihuana puede desencadenar síntomas como sibilancias, tos y producción de esputo (4).

A pesar de que los fenotipos asma-obesidad y endotipos han sido descritos recientemente, sería interesante estudiar de manera sistemática la contribución de los trastornos respiratorios del sueño a todos ellos (4).

Contrario a una teoría previa, estudios recientes han encontrado que el esfínter esofágico inferior se contrae durante los episodios de apnea, inhibiendo así el reflujo del contenido gastroduodenal hacia el esófago. Las relajaciones transitorias del esfínter (posiblemente asociadas con un alertamiento inducido por la deglución y el peristaltismo esofágico) parecen estar más relacionadas con el mecanismo de reflujo en los pacientes con SAHOS (4).

Evidencia

Los pacientes con asma severa que tienen SAHOS leve concomitante, tienen aumento de la proporción de neutrófilos en el esputo, menor número de macrófagos y cambios en la remodelación de la vía aérea, comparados con los asmáticos sin SAHOS. Así mismo, niveles elevados de interleucina (IL-8) y metaloproteinasa 9 (MMP-9) en el esputo y la membrana basal bronquial más delgada se han correlacionado de manera inversa con el IAH (11).

También se ha encontrado mayor prevalencia de hipertensión arterial y enfermedades cerebrovasculares en pacientes asmáticos severos con SAHOS, hallazgo que podría estar relacionado con la inflamación neutrofílica asociada al SAHOS (11).

Lo anterior puede señalar un fenotipo específico de asma neutrofílica que debe ser identificado para orientar el tratamiento. En efecto, incrementar las dosis de los esteroides puede tener un efecto deletéreo en el contexto de la inflamación neutrofílica/no eosinofílica, que debe tenerse en cuenta en este contexto. Los esteroides contribuyen a la infiltración neutrofílica de la vía aérea a través de la disminución de la apoptosis de los neutrófilos. Lo anterior podría llevar a un aumento en el riesgo de SAHOS en esta población y la severidad de la

enfermedad. El SAHOS contribuye a la inflamación neutrofílica y por tanto a la resistencia a los esteroides y la severidad del asma, llevando a un círculo vicioso (11).

Por su parte, la obesidad es un factor de riesgo para asma y SAHOS. Existe un efecto proporcional al incrementar el IMC sobre el riesgo del asma incidente, especialmente en mujeres (1).

En conclusión, los mecanismos potenciales por los cuales el SAHOS puede empeorar el asma son multifactoriales, sabiendo que los episodios apnéicos obstructivos están asociados con alertamientos repetitivos durante el sueño, alteración de la actividad del sistema autonómico e hipoxemia intermitente (1).

Desenlaces clínicos y tratamiento del síndrome de sobreposición

No hay estudios a largo plazo que hayan evaluado desenlaces, tales como los despertares nocturnos en estos pacientes.

En la actualidad no existen guías específicas para el manejo del síndrome de sobreposición (1). Parece que el CPAP puede representar un beneficio clínico potencial en el tratamiento del síndrome de sobreposición asma-SAHOS y existen datos que documentan que el tratamiento con CPAP para el SAHOS comórbido mejora los síntomas del asma, disminuye el uso de medicamentos de rescate y optimiza la calidad de vida de los pacientes (1).

En un ensayo clínico aleatorizado a corto plazo, el uso del CPAP disminuyó la reactividad de la vía aérea en los pacientes asmáticos sin SAHOS, posiblemente debido a la reducción de la inflamación bronquial (1). Sin embargo, en otro estudio se plantea que es probable que la terapia con CPAP incremente la hiperreactividad bronquial en pacientes no asmáticos con SAHOS y lleve a deterioro de su arquitectura del sueño. En vista de los resultados contradictorios en los diferentes estudios clínicos, se requieren estudios prospectivos con mayor tamaño de muestra sobre fenotipos bien definidos, que permitan determinar el rol y las limitaciones de la terapia con CPAP en estos pacientes (12).

Teniendo en cuenta que la evidencia actual se basa en poblaciones de tamaño pequeño y de características heterogéneas, es difícil emitir conclusiones definitivas acerca del manejo óptimo en pacientes con el síndrome de sobreposición. No obstante, es crucial realizar una evaluación cuidadosa de las comorbilidades presentes y optimizar el tratamiento del SAHOS y el asma (12).

Así mismo, se requieren estudios a largo plazo para determinar la aplicación óptima de CPAP en el paciente con síndrome de sobreposición, que permitan evaluar la mejoría de los síntomas del asma, la necesidad de medicación y los desenlaces cardiorrespiratorios y de calidad de vida (1).

Recientemente, la iniciativa AIRWAYS ICP (del inglés *Integrated Care Pathways for Airway Diseases*) lanzó una propuesta para desarrollar, de forma multisectorial, estrategias para reducir la carga de enfermedades crónicas respiratorias, incluyendo guías y políticas que utilizan las redes de trabajo y los puntos de vista de todos los actores del sistema de salud. En los pacientes con asma se recomienda que el SAHOS debería investigarse cuando existe control inadecuado de los síntomas nocturnos del asma a pesar de recibir el tratamiento recomendado por las guías. Existe evidencia en la literatura de que el uso de CPAP contribuye al control de la enfermedad en pacientes asmáticos con SAHOS y con asma no controlada (13).

Limitaciones

Los humidificadores del circuito del CPAP se necesitan para evitar que el aire seco y frío induzca asma y se formen costras. Deben limpiarse para prevenir que los microorganismos se propaguen en el medio tibio y húmedo y descendan a la vía aérea. Además, Martin y Pak mostraron que los pacientes asmáticos sin apnea, presentaron adherencia baja a la CPAP; de hecho, interrumpió el sueño por ser incómodo para ellos (14).

Los tratamientos de segunda línea para el SAHOS, como los dispositivos de avance mandibular y la cirugía de vía aérea superior, no han sido evaluados de manera prospectiva en este tipo

de pacientes. Sin embargo, la cirugía bariátrica en pacientes con SAHOS y obesidad mórbida puede ser efectiva no solamente para mejorar el SAHOS sino el asma.

No hay estudios que evalúen desenlaces clínicos relacionados con el uso de medicamentos para el síndrome de sobreposición. Por el momento, parece que el manejo del asma en pacientes con SAHOS debe realizarse de acuerdo con las guías actuales, adicional a la optimización del tratamiento del SAHOS comórbido (1).

Conclusiones

- Una vez se presenta SAHOS en pacientes con asma, éste puede impactar de manera negativa los desenlaces relacionados con el asma, afectando así su control diurno y nocturno (3).
- El tratamiento del SAHOS lleva a mejorar los síntomas del asma, el pico espiratorio flujo matutino y la calidad de vida (3).
- Es necesario incluir el SAHOS en las guías actuales de asma (3).
- Se debe evaluar y tratar el SAHOS independiente de la obesidad en los programas de asma (9).

El GINA recomienda investigar su coexistencia en todos los pacientes con asma, especialmente en aquellos con asma severa, de difícil control y asociada con obesidad; en los pacientes con asma nocturna se evaluará la coexistencia (15).

Desde el punto de vista clínico, los pacientes con asma deben ser evaluados de manera proactiva buscando la coexistencia de un trastorno respiratorio del sueño y de igual manera, los pacientes con SAHOS deben ser evaluados para asma, dado que hay dificultad para diferenciar algunos de los síntomas nocturnos (4).

Hay factores potencialmente efectivos en la disminución del riesgo y la severidad del SAHOS en pacientes con asma, tales como la pérdida de peso, la posición decúbito lateral al dormir y la suspensión del tabaquismo (1).

El efecto del ajuste de los medicamentos utilizados para el asma bronquial sobre la mejoría del SAHOS no ha sido estudiado (1).

En pacientes no asmáticos con SAHOS y con rinitis concomitante, hay evidencia de que los corticosteroides inhalados disminuyen la inflamación de la vía aérea superior y mejoran el IAH (1).

Para finalizar y mencionar datos de nuestra población, en una muestra de 6.200 pacientes llevados a polisomnograma en el Hospital Universitario San Ignacio, se encontró que el 5% tenía asma bronquial y de estos el 75% tenía SAHOS en forma concomitante. Estos resultados preliminares confirman la necesidad de tener alta sospecha de la coexistencia de ambas enfermedades y estar atentos a orientar su manejo de la mejor forma.

Resumen

- 1- El SAHOS y el asma son trastornos respiratorios prevalentes que a menudo se sobreponen.
- 2- Se requiere un alto índice de sospecha para detectar la sobreposición.
- 3- Se recomienda tratamiento individualizado y encaminado a controlar factores desencadenantes de ambas enfermedades.
- 4- Factores agravantes: ganancia de peso, rinitis, sinusitis, pólipos nasales, inflamación de la vía aérea superior, uso de corticosteroides.
- 5- Factores protectores: pérdida de peso, postura corporal al dormir, uso de broncodilatadores y uso de corticosteroides inhalados.

Futuro

- 1- Identificación de fenotipos y factores genéticos.
- 2- Determinación del papel y limitaciones de las terapias estándar para SAHOS y asma.
- 3- Identificación de biomarcadores para uso clínico.

Conflictos de interés

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Bibliografía

1. Kryger, MH, Roth, T, Dement, WC. Principles and practice of sleep medicine. Sixth edition. Principles and Practice of Sleep Medicine. Elsevier Health Sciences; 2016.
2. Khan WH, Mohsenin V, D'Ambrosio CM. Sleep in asthma. Clinics in chest medicine. 2014;35 (3):483-93.
3. Teodorescu M, Barnet JH, Hagen EW, Palta M, Young TB, Peppard PE. Association between asthma and risk of developing obstructive sleep apnea. JAMA. 2015;313 (2):156-64.
4. Puthalapattu S, Ioachimescu OC. Asthma and Obstructive Sleep Apnea. J Invest Med. 2014;62(4):665-75.
5. Shen TC, Lin CL, Wei CC, Chen CH, Tu CY, Hsia TC, et al. Risk of obstructive sleep apnea in adult patients with asthma: a population-based cohort study in Taiwan. PLoS one. 2015;10(6):e0128461.
6. Madama D, Silva A, Matos MJ. Overlap syndrome—Asthma and obstructive sleep apnea. Rev Portuguesa Pneumol. English Edition. 2015.
7. Braido F, Baiardini I, Lacedonia D, Facchini FM, Fanfulla F, Molinengo G, et al. Sleep apnea risk in subjects with asthma with or without comorbid rhinitis. Respiratory care. 2014;59 (12):1851-6.
8. Guven SF, Dursun AB, Ciftci B, Erkekol FO, Kurt OK. The prevalence of obstructive sleep apnea in patients with difficult-to-treat asthma. Asian Pacific J Allergy Immunol. 2014;32 (2):153.
9. Teodorescu M, Broymant O, Curran-Everett D, Sorkness RL, Crisafi G, Bleecker ER, et al. Obstructive sleep apnea risk, asthma burden, and lower airway inflammation in adults in the Severe Asthma Research Program (SARP) II. J Allerg Clin Immunol. In Practice. 2015;3(4):566-75.
10. Greenberg-Dotan S, Reuveni H, Tal A, Oksenberg A, Cohen A, Shaya FT, et al. Increased prevalence of obstructive lung disease in patients with obstructive sleep apnea. Sleep and Breathing. 2014;18(1):69-75.
11. Taillé C, Rouvel-Talleg A, Stoica M, Danel C, Dehoux M, Marin-Esteban V, et al. Obstructive sleep apnoea modulates airway inflammation and remodelling in severe asthma. PLoS one. 2016;11(3):e0150042.
12. Prasad B, Nyenhuis SM, Weaver TE. Obstructive sleep apnea and asthma: associations and treatment implications. Sleep Med Rev. 2014;18 (2):165-71.
13. Bousquet J, Cruz AA, Robalo-Cordeiro C. Obstructive sleep apnoea syndrome is an under-recognized cause of uncontrolled asthma across the life cycle. Rev Portuguesa Cardiol. 2016;22(1):1-3.
14. Qiao YX, Xiao Y. Asthma and obstructive sleep apnea. Chinese Med J. 2015;128(20):2798.
15. Pocket guide for asthma management and prevention GINA updated 2016; [Acceso Abr 2016].

Ventilación mecánica no invasiva en crisis asmática

Non-invasive mechanical ventilation in asthma attacks

EDER CÁCERES, MD.⁽¹⁾; FABIO ANDRÉS VARÓN V., MD., MSc.⁽²⁾

Resumen

Crisis asmática es un término que agrupa una serie de entidades de severidad variable que pueden presentarse en el paciente con asma, tienen en común la presencia de fatiga muscular debido al aumento exagerado del trabajo respiratorio, y pueden causar complicaciones, incluso paro cardiorrespiratorio.

En los pacientes con exacerbación asmática severa o moderada la necesidad del soporte ventilatorio, invasivo o no invasivo, dependerá en parte del juicio clínico y de la respuesta al tratamiento farmacológico, los signos clínicos y gasimétricos de fatiga muscular y la alteración del estado de conciencia.

En esta revisión se describen los conceptos fisiológicos del paciente con exacerbación severa y asma que tienen la probabilidad de requerir soporte ventilatorio invasivo o no invasivo, sus metas y parámetros de control.

Palabras clave: asma severa, crisis asmática severa, ventilación mecánica no invasiva.

Abstract

“Asthma attack” is a term that comprises a series of conditions, with various degrees of severity, that can occur in patients with asthma. Their common ground is the presence of muscular fatigue due to an exaggerated increase of respiratory work, which puts the patient at risk for complications, including cardiopulmonary arrest.

In patients with severe or moderate exacerbations of asthma, the need for invasive or non-invasive ventilatory support will depend on clinical judgment and response to pharmacologic treatment, clinical and gasometric signs of muscular fatigue, and alteration of consciousness.

This review describes the physiological concepts of the patient with severe exacerbation of asthma who probably requires invasive or non-invasive ventilatory support, its goals and control parameters.

Keywords: severe asthma, severe asthma attack, non-invasive mechanical ventilation.

⁽¹⁾Intensivista, Fundación Neumológica Colombiana. Fundación Cardioinfantil-Instituto de Cardiología. Bogotá, Colombia.

⁽²⁾Jefe Unidad de Cuidado Intensivo-Programa de Trasplante pulmonar, Fundación Neumológica Colombiana. Fundación Cardioinfantil-Instituto de Cardiología. Bogotá, Colombia.

Correspondencia: Fabio Andrés Varón V., correo electrónico: fvaron@neumologica.org

Recibido: 13/05/15. **Aceptado:** 30/05/15.

Introducción

Crisis asmática es un término que comprende una serie de entidades de severidad variable que pueden presentarse en el paciente con asma y que tienen en común la presencia de fatiga muscular debido al aumento exagerado del trabajo respiratorio hecho que pone en riesgo de complicaciones, incluso de paro cardiorrespiratorio.

La crisis o exacerbación asmática es el empeoramiento de los síntomas y de la función pulmonar, de curso agudo o subagudo (horas a días) y que puede manifestarse por un aumento progresivo de la disnea, la tos, las sibilancias y la opresión torácica (1).

Esta revisión estará dirigida al paciente con exacerbación severa y asma que amenaza la vida, que son los grupos de pacientes que deben identificarse de manera temprana y que tienen mayor probabilidad de requerir soporte ventilatorio invasivo o no invasivo. Dentro de la identificación del paciente con crisis asmática severa y asma que amenaza la vida las guías GINA mencionan los elementos clínicos que se muestran en la tabla 1.

Estatus asmático y asma casi fatal son términos que también se usan y que en general están relacionados con el asma que amenaza la vida. El estatus asmático es la exacerbación severa que no responde al manejo inicial (usualmente en el servicio de urgencias), mientras que el asma casi fatal o que amenaza la vida es aquella exacerbación que progresa a falla respiratoria que requiere ventilación mecánica invasiva o no invasiva (2, 3).

Existen elementos clínicos que pueden ayudar a identificar a los pacientes con alto riesgo de complicaciones y de asma fatal: tres o más consultas a urgencias en el último año, hospitalización en el último mes, uso frecuente de beta-2 agonistas de corta acción (más de 1 cánister/mes), historia de requerimiento de ventilación mecánica o estancia en UCI, dificultad para percibir la severidad de la crisis y comorbilidades (4, 5).

Mecánica respiratoria

La obstrucción de la vía aérea es el factor determinante de la crisis asmática y del aumento del componente resistivo del trabajo respiratorio ya que la limitación al flujo del aire requiere de la generación de un mayor gradiente de presión en la vía aérea para mantener la ventilación alveolar.

$$R = (8 * L * u) / r^4$$

Donde: R: resistencia, L: longitud, u: viscosidad del fluido, r: radio del conducto

La ecuación anterior no es aplicable literalmente a un sistema con flujo turbulento como el sistema respiratorio pero destaca cómo el radio del conducto, en este caso la vía aérea, es el elemento más relevante en la magnitud de la resistencia al flujo.

Hiperinflación dinámica

Cuando el aumento de la resistencia alcanza cierta severidad, el tiempo espiratorio comienza a ser insuficiente para que el paciente retorne a la capacidad

Tabla 1. Criterios clínicos de crisis asmática severa y casi fatal (7).

Asma que amenaza la vida	Exacerbación severa (FEP < 50%)
Tórax silencioso	No puede hablar con frases completas
Somnoliento, confuso	Frecuencia respiratoria > 30/min
Bradycardia, hipotensión, arritmias	Frecuencia cardíaca > 120 lpm
	Uso de músculos accesorios
	Saturación de O ₂ al aire ambiente < 90%

residual funcional (CRF) en cada ciclo respiratorio, generándose el fenómeno de hiperinsuflación dinámica. En consecuencia, la inspiración comienza a un volumen pulmonar en el cual todavía existe una presión positiva generada por el retroceso elástico de la caja torácica y no se ha alcanzado el equilibrio de volumen inspirado y espirado; lo anterior es conocido como PEEP intrínseco o auto-PEEP (por las iniciales en inglés de *Positive End Expiratory Pressure*) (6).

La hiperinsuflación dinámica y el aumento asociado de la CRF y la capacidad pulmonar total (CPT) generará un efecto de expansión que aumentará el calibre de la vía aérea y, por tanto, disminuirá el trabajo resistivo. Sin embargo, la hiperinsuflación dinámica tiene otras consecuencias desfavorables sobre la mecánica respiratoria. El aumento progresivo de la CRF comenzará a comprometer la distensibilidad del sistema respiratorio, aumentando la presión intratorácica y por ende el trabajo elástico, ya que el paciente deberá generar cada vez mayores cambios de presión para lograr el cambio necesario en la presión transpulmonar y la expansión alveolar secundaria (7).

De acuerdo con lo anterior, el paciente ahora tiene un aumento del trabajo total respiratorio, tanto resistivo como elástico:

$$P_t = (E_r \cdot V) + (\dot{V} \cdot R_{va})$$

Donde: P_t : presión total, E_r : elastancia, V : volumen corriente, \dot{V} : flujo aéreo, R_{va} : resistencia de la vía aérea

De esta forma, al evaluar los elementos de la ecuación del movimiento, la presión total en la vía aérea deberá ser mayor para mantener un volumen y un flujo constantes a pesar del aumento de la elastancia y de la resistencia en la vía aérea.

Cambio en la disposición del diafragma

Por otro lado, el aumento de los volúmenes pulmonares generará desplazamiento caudal y aplanamiento del diafragma, cambiando la longitud de la fibra muscular al inicio de la contracción y la relación longitud-tensión, disminuyendo la fuerza de la contracción (8).

Alteración V/Q

Desde el punto de vista de la relación ventilación/perfusión, y como consecuencia de la hiperinsuflación dinámica, hay un aumento del espacio muerto secundario al incremento de los volúmenes pulmonares a expensas de la utilización de unidades alveolares con pobre perfusión y del colapso de capilares por alvéolos sobredistendidos, cuando la presión alveolar supera la presión capilar. El resultado final será la necesidad de un volumen minuto más alto para mantener una ventilación adecuada (8).

La obstrucción de la vía aérea periférica a causa de contracción del músculo bronquial y de tapones mucosos genera pérdida de la ventilación de unidades alveolares con adecuada perfusión, y como mecanismo compensatorio existe vasoconstricción hipóxica que permite derivar el flujo sanguíneo de aquellas zonas con pobre ventilación; sin embargo, esto no impide que haya cierto aumento del cortocircuito con un compromiso asociado de la oxigenación, inicialmente leve (8).

Cambios en los gases arteriales

En la evaluación de gases arteriales es frecuente la presencia inicial de una hipoxemia leve con hipocapnia y alcalosis respiratoria, reflejo del aumento de la frecuencia respiratoria por parte del paciente en respuesta a la sensación de disnea. Si la obstrucción bronquial progresa, se normalizará la $PaCO_2$ y, posteriormente, aparecerá hipercapnia y acidosis respiratoria a causa de la fatiga de los músculos respiratorios y pérdida de la capacidad de compensación. A la acidosis respiratoria se suma el componente metabólico por aumento del lactato sérico a partir del metabolismo anaerobio de los músculos respiratorios, el descenso de la PaO_2 y el uso de dosis altas de medicamentos adrenérgicos (4).

Cambios hemodinámicos asociados

En la crisis asmática, los cambios hemodinámicos están marcados por aumento en la fluctuación en las presiones intratorácicas asociadas al ciclo respiratorio: durante la inspiración se requiere la generación de mayor presión negativa intrapleurar para vencer el auto-PEEP y lograr la expansión alveolar.

Esta presión negativa aumentará el retorno venoso y el volumen de fin de diástole del ventrículo derecho, con dilatación del mismo, desplazamiento del septum interventricular que resulta en disfunción diastólica del ventrículo izquierdo y compromiso del volumen sistólico (6).

Además, el aumento de la presión transmural del ventrículo izquierdo aumenta el trabajo ventricular, lo cual conduce a mayor consumo de oxígeno y riesgo de isquemia miocárdica, disfunción y arritmias letales, riesgo por sí mismo elevado por el deterioro de los índices de oxigenación pulmonar y el uso de catecolaminas como parte del esquema terapéutico. Durante el esfuerzo espiratorio, y a medida que aumenta la CRF, el aumento de la presión intratorácica generará finalmente disminución del retorno venoso y del gasto cardiaco; esta fluctuación aumentada en las presiones intratorácicas y la interacción cardiopulmonar es la causa del pulso paradójico presente en pacientes con asma aguda severa (6).

Soporte ventilatorio durante la crisis asmática

Un porcentaje relativamente bajo de pacientes con asma aguda requerirá soporte ventilatorio, entre 2-4%. Dentro de estos pacientes, el subgrupo de asma que amenaza la vida tiene una indicación absoluta de ventilación mecánica invasiva, no sólo por insuficiencia respiratoria sino además por el compromiso hemodinámico y/o neurológico asociado (10-12). En los pacientes con exacerbación asmática severa o moderada la necesidad del soporte ventilatorio, invasivo o no invasivo, dependerá en parte del juicio clínico y de la respuesta al tratamiento farmacológico, los signos clínicos y gasimétricos de fatiga muscular y la alteración del estado de conciencia (8, 13, 14).

Uso de ventilación mecánica no invasiva

Durante la última década, la frecuencia del uso de ventilación mecánica no invasiva (VMNI) ha ido en aumento, así como sus indicaciones y la evidencia que avala su seguridad y ventajas, con ciertas precauciones. A pesar de que en la crisis asmática la evidencia que respalda su uso es menos contundente, algunos estudios han demostrado su seguridad, teniendo en cuenta, como en todos los escenarios,

que es clave la selección adecuada del paciente y el seguimiento de la respuesta una vez se encuentre bajo ventilación mecánica no invasiva (15).

Desde el punto de vista teórico, la aplicación de presión positiva (*bi-level*) a través de una interfaz no invasiva tiene beneficios fisiológicos al aliviar el trabajo respiratorio, disminuir la resistencia de la vía aérea y mejorar el intercambio gaseoso. La PEEP_i representa una presión positiva intratorácica que debe ser vencida por el paciente para generar un flujo inspiratorio lo que impone una carga adicional a los músculos inspiratorios. La aplicación de una PEEP externa de una magnitud cercana a la de la PEEP_i disminuye la presión necesaria para iniciar la inspiración y por lo tanto el trabajo respiratorio. La PEEP externa también contribuye a la homogeneización alveolar, disminuyendo el espacio muerto y mejorando el acople ventilación perfusión. Adicionalmente, el uso de presión soporte (PS) va a contribuir a un alivio adicional del trabajo respiratorio y a mejorar la ventilación (16).

Evidencia del uso de ventilación mecánica no invasiva en asma

La evidencia, aunque escasa, ha mostrado que en pacientes seleccionados adecuadamente, sin contraindicaciones y bajo el cuidado de personal experimentado con los equipos apropiados, la VMNI es una alternativa segura en los casos con crisis asmática (tabla 2). Las contraindicaciones no son diferentes a las conocidas en otros escenarios: inestabilidad hemodinámica, arritmias, riesgo de broncoaspiración (exceso de secreciones, emesis, cirugía reciente del tracto gastrointestinal alto), agitación severa, hipoxemia severa (19).

Por otro lado, existen algunas condiciones que deben tenerse en cuenta ya que aumentan el riesgo fracaso de la VMNI: acidosis metabólica severa (pH < 7,2) y pobre respuesta durante la primera hora. Una vez se instaure la VMNI, se debe hacer un seguimiento cercano clínico y gasimétrico durante las primeras horas y tener la disponibilidad técnica para intubación orotraqueal si es necesario. En caso de un paciente ansioso una opción para mejorar la tolerancia a la VMNI es dexmedetomidina en infusión (19).

Tabla 2. Estudios de ventilación mecánica no invasiva en crisis asmática.

Autor	Tipo de estudio	Pacientes (n)	Diseño del estudio	Duración de soporte	Desenlace
Meduri (24)	Prospectivo observacional	17	17 estatus asmáticos manejados con VMNI	CPAP/PS** durante 16 horas	VMNI mejoró el intercambio gaseoso
Fernández (25)	Retrospectivo observacional	33	Comparación retrospectiva de 22 pacientes tratados con VMNI y 11 pacientes con ventilación invasiva	CPAP/PS por 12 horas	Prevención de intubación en el grupo de VMNI
Sorosky (17)	Prospectivo aleatorizado	30	15 pacientes con BiPAP* comparados con placebo y con tratamiento estándar	BiPAP por 3 horas	Mejoría de VEF ₁ y tasa de hospitalización en el grupo con VMNI
Soma (18)	Prospectivo aleatorizado	44	Comparación de presión baja y alta con VMNI y manejo médico estándar	BiPAP por 1 hora	Mejoría del VEF ₁ con el aumento de la presión de soporte

*BiPAP: *bilevel positive airway pressure*.

**CPAP/PS: *continuous positive airway pressure and pressure support*.

Uno de los elementos fundamentales es la selección del paciente. El uso de VMNI en pacientes con crisis leve o moderada y buena respuesta al manejo médico, tal vez no sea necesaria; en el otro extremo está el paciente en estatus asmaticus en franca falla respiratoria e inestable en quien el uso de VMNI retrasa una intubación inevitable (20, 21).

El candidato a ventilación mecánica no invasiva es aquel, de acuerdo con los criterios de inclusión usados en los estudios disponibles, con asma aguda moderada a severa y pobre respuesta después del manejo médico inicial de nebulizaciones continuas con salbutamol y esteroide sistémico. Esto permite descartar aquellos pacientes con respuesta rápida al manejo médico y que no requieran soporte ventilatorio. Los criterios a tener en cuenta son los siguientes (17, 18, 22):

- Frecuencia respiratoria > 30/min.
- Taquicardia (> 110 l pm).
- Uso de músculos accesorios.
- Hipercapnia no mayor a 60 mm Hg con pH > 7,2 y/o PaFi > 200.

Ajuste de parámetros ventilatorios en ventilación mecánica no invasiva

Desde el punto de vista de la evidencia y la experiencia clínica se han utilizado en crisis asmática BiPAP y CPAP con PS. El uso de CPAP solo, no tiene evidencia y el uso de dos niveles de presión o una presión soporte, alivia en mayor medida el trabajo respiratorio y mejora la ventilación. Se recomienda iniciar con presiones bajas y titularlas según la tolerancia del paciente; el objetivo es mantener un PEEP bajo (5 ± 2 cm H₂O) que se puede ajustar teniendo en cuenta que no debe superar el PEEPi. En cuanto a la PS, se debe mantener cercana a 14 ± 2 cm H₂O. El objetivo durante la primera hora es lograr un descenso de la frecuencia respiratoria a < 25/min con V_T > 6 ml/kg y descenso de la PaCO₂ en los gases arteriales (20, 21, 23).

Si se alcanza una respuesta adecuada, la VMNI debe mantenerse en sesiones de 4 a 6 horas, hasta que resuelva el broncoespasmo, con recesos durante las comidas y/o durante los horarios de visita, manteniendo de esa forma la vía oral y la comunicación del paciente.

Algunos ventiladores en UCI permiten el ajuste del ciclado espiratorio por flujo en PS; usualmente este parámetro viene ajustado para iniciar el ciclado espiratorio una vez el flujo cae a un 25% del flujo inspiratorio pico. En los pacientes con obstrucción severa, las constantes de tiempo están aumentadas y se benefician de un mayor tiempo espiratorio lo cual puede lograrse aumentando el umbral de ciclado por flujo a un 50%, hecho que se traduce en un ciclado más temprano con acortamiento del tiempo inspiratorio y prolongación de la espiración (20, 21, 23).

Conclusiones

El paciente con crisis asmática, especialmente asma aguda severa, puede requerir soporte ventilatorio dependiendo de la condición clínica y la respuesta al manejo médico; en caso tal, la decisión de iniciar ventilación mecánica tanto invasiva como no invasiva debe tomarse de forma oportuna, anticipándose a la aparición de complicaciones adicionales. La ventilación mecánica debe utilizarse como una medida de soporte vital y terapéutica, paralela al manejo médico, buscando estabilizar las alteraciones hemodinámicas y de la mecánica respiratoria mientras el paciente se recupera del episodio agudo, siempre teniendo en cuenta los riesgos y complicaciones asociados a esta intervención. A pesar de la escasa evidencia, la ventilación mecánica no invasiva, se usa en la práctica clínica y los estudios han mostrado que bajo las condiciones apropiadas y en pacientes bien seleccionados es una medida segura, que además ofrece ciertas ventajas.

Conflictos de interés

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Bibliografía

- Kenyon N, Zeki A, Albertson TE, Louie S. Definition of critical asthma syndromes. *Clinic Rev Allerg Immunol*. 2015;48:1-6.
- Alberston T, Sutter M, Chan A. The acute management of asthma. *Clinic Rev Allerg Immunol*. 2015;48:114-25.
- Schivo M, Phan C, Louie S, Harper R. Critical asthma syndrome in the ICU. *Clinic Rev Allerg Immunol*. 2015;48:31-44.
- Hoder R, Loughheed D, FitzGerald JM, Rowe BH, Kaplan AG, Melvor RA. Management of acute asthma in adults in the emergency department. *CMAJ*. 2010;182:265-72.
- Asthma Control in General Practice. Quality in Practice Comitee. Asthma Society of Ireland. 2nd Ed. 2012.
- Papiris S, Kotanidou A, Malagari K, Roussos C. Clinical Review: severe asthma. *Crit Care*. 2002;6:30-44.
- Guide for Asthma Management and Prevention. Global Initiative for Asthma. GINA. 2015.
- Rodrigo J, Rodrigo C, Nannini L. Fatal or near fatal asthma: Clinical entity or incorrect management. *Arch Bronconeumol*. 2004;40:24-33.
- Brenner B, Corbridge B, Kazzi A. Intubation and mechanical ventilation of the asthmatic patient in respiratory failure. *J Emerg Med*. 2009;37:S23-34.
- Garcia E, Sandoval J. Invasive mechanical ventilation in COPD and asthma. *Med Int*. 2011;35:288-98.
- Leatherman J. Mechanical ventilation for severe asthma. *Chest*. 2015;147:1671-80.
- Oddo M, Feihl F, Schaller M, Perret C. Management of mechanical ventilation in acute severe asthma: practical aspects. *Intensive Care Med*. 2006;32:501-10.
- Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL, Bush A, Castro M, Sterk PJ, et al. International ERS/ATS Guidelines on definition, Evaluation and Treatment of severe asthma. *Eur Respir J*. 2014;43:343-73.
- Rogovik A, Goldman R. Permissive hypercapnia. *Emerg Med Clin N Am*. 2008;26:941-52.
- Limm W, Mohammed Akram R, Carson KV, Mysore S, Labiszewski NA, Wedzicha JA, et al. Non-invasive positive pressure ventilation for treatment of respiratory failure due to severe acute exacerbation of asthma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;12:CD004360.
- Pallin M, Hew M, Naughton T. Is non invasive ventilation safe in acute severe asthma? *Respirology*. 2015;20:251-7.
- Sorosky A, Klinowski E, Ilgyev E, Mizrahi A, Miller AM, Ben Yehuda TM, et al. Noninvasive positive pressure ventilation in acute asthmatic attack. *Eur Respir Rev*. 2010;19(115):39-45.
- Soma T, Hino M, Kida K, Kudoh S. A Prospective and randomized study for improvement of acute asthma by non invasive positive pressure ventilation. *Inter Med*. 2008;47:493-501.
- Nowak R, Corbridge T, Brenner B. Non invasive ventilation. *J Emerg Med*. 2009;37:S18-22.
- Dhiel J, Guerot E. Non invasive ventilation in severe asthma attacks. *Minerva Anesthesiol*. 2013;79:926-33.
- Carson K, Usmani Z, Smith B. Non invasive ventilation in acute severe asthma: current evidence and future perspectives. *Curr Opin Pulm Med*. 2014;20:118-23.
- Sorosky A, Stav D, Shpirer I. A pilot prospective randomized placebo controlled trial of Bilevel positive airway pressure in acute asthmatic attack. *Chest*. 2003;123:1018-25.
- Mas A, Masip J. Non invasive ventilation in acute respiratory failure. *Int J COPD*. 2014;9:837-52.
- Meduri U, Cook TR, Turner RE, Cohen M, Leeper KV. Noninvasive positive pressure ventilation in status asthmaticus. *Chest*. 1996;110:767-74.
- Fernandez M, Villagra A. Non-invasive mechanical ventilation in status asthmaticus. *Intensive Care Med*. 2001;27:486-92.

La historia natural de la sensibilización fúngica en el asma

The natural history of fungal sensitization in asthma

LUISA FERNANDA MANRIQUE, MD., MSc.⁽¹⁾; CLAUDIA PATRICIA ZULUAGA, MD.⁽²⁾

Resumen

El asma severa con sensibilización fúngica forma parte del continuo de enfermedad, que inicia con el asma y finaliza con la aspergilosis broncopulmonar alérgica. Este grupo de entidades comúnmente son subdiagnosticadas y se pueden asociar a daños pulmonares irreversibles como bronquiectasias y fibrosis pulmonar. Recientemente se han descrito nuevos criterios diagnósticos que ayudarán a un manejo más temprano y beneficiarán la investigación clínica.

Palabras clave: asma, *Aspergillus*, aspergilosis broncopulmonar alérgica, ABPA, asma severa con sensibilización fúngica.

Abstract

Severe asthma with fungal sensitization (SAFS) is part of the continuum of diseases that begins with asthma and ends with allergic bronchopulmonary aspergillosis. These conditions often run underdiagnosed, and can be associated with irreversible pulmonary damage such as bronchiectasis and pulmonary fibrosis. New diagnostic criteria have been recently described, which are expected to aid in earlier management and to benefit clinical investigation.

Keywords: asthma, *Aspergillus*, allergic bronchopulmonary aspergillosis, severe asthma with fungal sensitization, ABPA.

Introducción

La relación entre asma y exposición fúngica no es nueva, pero la descripción de nuevos fenotipos que representan un continuo en la evolución de la enfermedad, es reciente. Este continuo abarca inicialmente el asma y finaliza con la aspergilosis broncopulmonar alérgica (ABPA). Dentro de este espectro de manifestaciones se encuentra el asma severa con sensibilización fúngica (SAFS) (1), el cual se presenta luego de la exposición a *Aspergillus* u otros hongos, y produce una cascada inflamatoria en la que predomina la respuesta de las células T helper 2 (TH2) y finaliza, de acuerdo con la susceptibilidad genética del individuo, en ABPA con cambios irreversibles como bronquiectasias y fibrosis (1, 2, 5).

El asma severa con sensibilización fúngica es un diagnóstico de exclusión y se basa en la presencia de asma severa, sensibilización fúngica y ausencia de ABPA (1). Allí radica la dificultad en el diagnóstico, ya que los criterios diagnósticos de ABPA son variables y contradictorios, lo que posiblemente

⁽¹⁾Internista, Neumóloga, Hospital General de Medellín y CEMDE S.A, Medellín, Colombia.

⁽²⁾Radióloga, Hospital Militar de Medellín, Hernán Ocazonez y Cia S.A, Clínica Medellín de Occidente, Medellín, Colombia.

Correspondencia: Luisa Fernanda Manrique, correo electrónico: luisa40co@gmail.com

Recibido: 18/05/15. Aceptado: 28/05/15.

conduce al subdiagnóstico de la enfermedad. Se plantean por tanto nuevos criterios diagnósticos por parte de la *ISHAM* (del inglés *International Society for Human and Animal Micology*) para lograr un diagnóstico más temprano y así minimizar las complicaciones relacionadas con la enfermedad (2).

Se expone el caso de un paciente con asma severa con sensibilización fúngica con criterios incompletos para ABPA.

Caso

Hombre de 54 años con diagnóstico de asma alérgica severa, antecedentes personales de pansinusitis crónica, migraña y tabaquismo pasivo, conocido en la consulta externa de Neumología desde el año 2015, con historia de tres exacerbaciones asmáticas durante el 2014, uso de esteroides sistémicos y persistencia de síntomas respiratorios. Las pruebas de función pulmonar mostraron obstrucción moderada con hiperreactividad, atrapamiento e hiperinsuflación y aumento de resistencias. En los exámenes de laboratorio se evidenció eosinofilia en sangre (1.670 células/ μ l) pero no en esputo, e inmunoglobulina E total elevada (554 UI/ml), (posiblemente subestimada por el uso de esteroides sistémicos).

La radiografía de tórax fue normal y el *prick test* demostró sensibilización para hongos (*Alternaria alternata*, *Cladosporium herbarum* y *Trichophyton mentagrophytes*). Al manejo previamente establecido de esteroide combinado con beta 2 de larga acción, antileucotrienos, esteroide nasal, vacunación para influenza y neumococo y rehabilitación pulmonar se adicionó omalizumab, evidenciándose marcada mejoría clínica y del ACT (*Asthma Control Test*), menor variabilidad en la medición del pico flujo espiratorio (PEF) y menor uso de recursos de salud.

Ocho meses después de iniciado el manejo se evidenció deterioro clínico y espirométrico con disminución de ACT y de PEF y múltiples consultas al servicio de urgencias. Ante la evidencia de deficiencia de vitamina D (14,59 ng/ml) se inició reposición y se adicionó manejo anticolinérgico de larga acción. En la tomografía de tórax se observaron bronquiolectasias y engrosamientos de paredes bronquiales (figura 1). Ante estos hallazgos se sospechó

aspergilosis versus micosis broncopulmonar alérgica y se repitieron las pruebas cutáneas *prick test* con evidencia de sensibilización a *Aspergillus fumigatus*, IgE específica positiva para *Aspergillus fumigatus* y para *Trichophyton* y una IgG negativa para *Aspergillus fumigatus*. Con estos hallazgos se consideró asma severa con sensibilización fúngica con criterios incompletos para ABPA pero que representa un paciente “en riesgo para ABPA” y ante el deterioro clínico se inició prednisona e itraconazol por 16 semanas, con buena respuesta clínica.

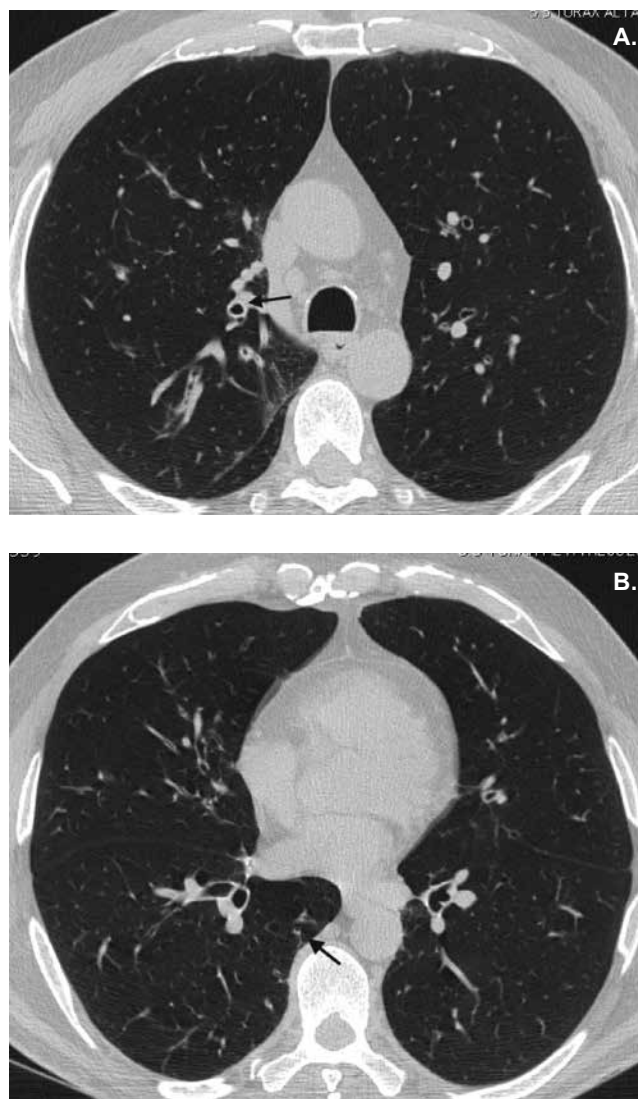


Figura 1. Tomografía de tórax; corte axial. A: Engrosamiento de paredes bronquiales. B: Escasas bronquiolectasias.

En la tabla 1 se resumen los datos de los paraclínicos del paciente.

Discusión

La prevalencia para SAFS y ABPA se estima en 28 y 12,9% respectivamente en clínicas de asma (3). Varias especies de hongos han sido descritas en casos de SAFS y ABPA, y es posible que una prevalencia más alta de sensibilización a varios alérgenos fúngicos se relacione con mayor uso de recursos de salud (2).

Aun no es claro si la relación entre asma severa y sensibilización fúngica es una asociación causal directa o indirecta, pero se cree que esa sensibilización es un continuo que lleva a aspergilosis broncopulmonar alérgica, posiblemente por mayor respuesta inflamatoria en ABPA mediada por TH2 (1, 4). En pacientes con predisposición genética (polimorfismos HLA) la exposición fúngica produce colonización, liberación de antígenos y proteasas que aumentan la respuesta de las células TH2 y la

Tabla 1. Datos de laboratorio y función pulmonar.

Variable	Rangos de referencia	2015	2016
Espirometría			
VEF ₁ litros prebroncodilatador (post)	-	2,30 (2,61)	1,14 (1,80)
VEF ₁ % predicho prebroncodilatador (post)	-	69 (79)	34 (54)
Caminata de 6 minutos			
Metros caminados	-	533	460
% predicho	-	96	69
Cuestionario respiratorio St. George puntaje total	0 - 100	57,4	-
Inmunoglobulina E total (UI/ml)	0 - 100	554	-
Prick test (mm)			
<i>Alternaria alternata</i>	-	4	NA
<i>Aspergillus fumigatus</i>	-	neg	6
<i>Aspergillus niger</i>	-	neg	NA
<i>Trichophyton mentagrophytes</i>	-	3	NA
<i>Cladosporium herbarum</i>	-	4	NA
Eosinófilos en esputo	-	-	neg
Eosinófilos en sangre (no absoluto)	0 - 700	1.670	880
Vitamina D 25 hidroxí (ng/ml)	30 - 100	-	14,59
Inmunoglobulina E específica (kU/L)			
<i>Alternaria alternata</i>	nivel muy bajo 0,10 - 0,49	-	0,34
<i>Trichophyton mentagrophytes</i>	alto clase 3: 3,5 - 17,49	-	7,88
<i>Aspergillus fumigatus</i>	bajo clase 1: 0,35 - 0,69	-	0,43
<i>Cladosporium herbarum</i>	negativo < 0,35	-	< 0,35
Inmunoglobulina G <i>Aspergillus fumigatus</i> (mg/L)	0 - 102	-	14,2

neg: negativo, NA: no aplica

liberación subsecuente de interleucinas (IL) como IL-4, IL-5 e IL-13 promoviendo la síntesis de IgE e IgG. Esto a su vez estimula la proliferación de mastocitos y eosinófilos en el epitelio bronquial, que con el tiempo causa destrucción, remodelación, bronquiectasias y fibrosis (2, 5).

Esta respuesta de las células T está restringida por HLA DR2 o HLA DR5 (2, 5). Los alérgenos de *Aspergillus fumigatus* evocan diferentes respuestas inmunológicas que determinan las manifestaciones de la enfermedad; tipo 1 (hipersensibilidad inmediata) tipo 3 (complejos antígeno-anticuerpo) y tipo IVb (respuesta celular inflamatoria mediada por eosinófilos) (5).

Las manifestaciones clínicas en SAFS son similares a las observadas en el asma severa. En general, los pacientes con ABPA cursan con asma no controlada, pero hasta el 19% pueden ser asintomáticos (2). Los síntomas más frecuentes son sibilancias, hemoptisis, tos productiva, fiebre, malestar general, pérdida de peso y fatiga (2-6).

Las pruebas cutáneas de hipersensibilidad inmediata son la base del diagnóstico tanto en ABPA como en SAFS, y representan la presencia de IgE específico para *A. fumigatus*. Se recomienda inicialmente realizar el *prick test*, y si es este es negativo elegir la prueba intradérmica (1, 2, 6).

La inmunoglobulina E total es útil para el diagnóstico como para el seguimiento del ABPA, pero también permite diferenciar SAFS de ABPA (figura 2) (1, 2). Su interpretación no es sencilla; puede verse afectada con el uso de medicamentos como el omalizumab y los esteroides sistémicos y su valor de corte ha sido variable en los diferentes algoritmos propuestos (2, 16). Ciertos grupos proponen el valor de 1.000 mg/ml (417 UI/ml) y otros 1.000 UI/ml (14, 15). No existen curvas de característica operativa del receptor (ROC) que analicen el nivel de IgE en ABPA, SAFS y asma con sensibilización fúngica (2). El grupo de expertos de la *ISHAM* propone el valor de 1.000 UI/ml como punto de corte, realizado temprano en el curso de la enfermedad cuando no se han usado esteroides sistémicos (2).

Los anticuerpos IgE específicos para *Aspergillus fumigatus* son un hallazgo característico del ABPA y SAFS. Se ha propuesto un valor de corte de más del doble de las muestras combinadas de suero de los pacientes sensibilizados para *Aspergillus*, pero como esto rara vez es posible, se plantea el valor $>0,35$ kUA/L (1, 2).

La eosinofilia periférica es un criterio poco específico, es alta en otras enfermedades y puede disminuir rápidamente con el uso de esteroides sistémicos. Ante la evidencia de que solo el 40% de los pacientes con ABPA presentan eosinofilia mayor de 1.000 células/UI se plantea un punto de corte más bajo (500 células/UI) (2, 17).

La IgG para *Aspergillus fumigatus* está presente en el 69 al 90% de los pacientes con ABPA, no es específica para ABPA y es positiva en la aspergilosis pulmonar crónica (2); así mismo, se ha descrito que es negativa en pacientes con SAFS (7). El cultivo de esputo para *Aspergillus fumigatus* no es diagnóstico para ABPA pero puede tener utilidad antes del inicio de la terapia antifúngica (2).

Los pacientes con asma severa y sensibilización fúngica presentan diversas alteraciones parenquimatosas. La radiografía de tórax no tiene buena sensibilidad para detectar bronquiectasias y puede ser normal hasta en el 50% de los pacientes con ABPA (8). Los hallazgos en esta modalidad de imagen son opacidades lineales paralelas y en anillo (bronquiectasias) y opacidades alveolares (consolidación); estas últimas son menos frecuentes en las nuevas series porque con el advenimiento de la tomografía computarizada de tórax de alta resolución (TCAR) se encontró que la mayoría de las consolidaciones visualizadas en la radiografía correspondían a bronquiectasias impactadas (8).

La TCAR tiene una sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de bronquiectasias del 96-98% y 93-99% respectivamente, en tanto que en la serie de Agarwal et al. fue normal en 22 de 60 pacientes con ABPA (36%) (8). En la serie de Menzies et al. los principales hallazgos escanográficos fueron engrosamiento de paredes bronquiales

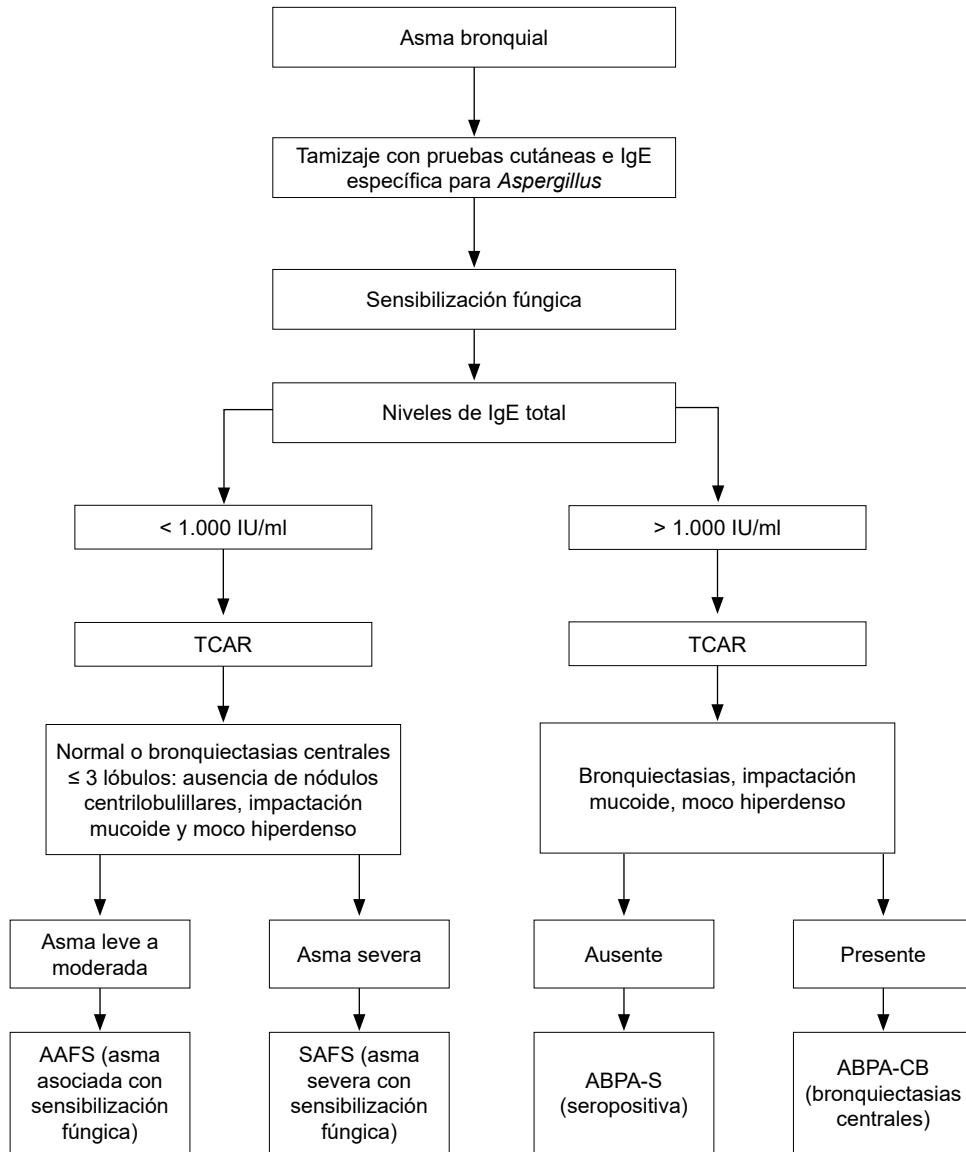


Figura 2. Algoritmo diagnóstico para el asma relacionada con sensibilización fúngica. TCAR: Tomografía computarizada de tórax de alta resolución. Tomado y adaptado de: Agarwal R. Severe asthma with fungal sensitization. *Curr Allergy Asthma Resp.* 2011;11:403–13.

(41,3%), bronquiectasias (35,3%), atrapamiento aéreo (20,3%) y dilatación bronquial (16,3%) (8, 9). Se ha propuesto una nueva clasificación radiológica para la ABPA basada en hallazgos tomográficos (2) (tabla 2).

Las bronquiectasias se distribuyen con mayor frecuencia en los lóbulos superiores y son de localización central (dos tercios mediales de los campos pulmonares); sin embargo hasta el 40% de estas se

extienden a la periferia, de acuerdo con la serie de Agarwal et al., con prevalencia del 11 y 61% en otras series (2).

La impactación mucosa ocurre como consecuencia de la disfunción ciliar y la excesiva producción de moco. Presenta valores de atenuación altos en la tomografía (mayor densidad que la musculatura paravertebral) debido a la presencia de sales de calcio, hierro y magnesio y se observa hasta en el 30% de los pacientes

Tabla 2. Clasificación de la ABPA basada en CT.

Clasificación	Características
ABPA - S	Todos los criterios diagnósticos para ABPA, sin alteraciones en el TCAR
ABPA - B	Todos los criterios diagnósticos para ABPA, incluyendo bronquiectasias en la TCAR
ABPA - MHD	Todos los criterios diagnósticos para ABPA, incluyendo moco hiperdenso
ABPA - FCPP	Al menos dos de tres características dadas por: fibrosis pulmonar, cicatriz parenquimatosa, lesiones fibrocavitarias, aspergiloma y engrosamiento pleural con ausencia de impactación de moco con hiperdensidad

ABPA - S: aspergilosis broncopulmonar alérgica seropositiva, ABPA - B: aspergilosis broncopulmonar alérgica con bronquiectasias, ABPA - MHD: aspergilosis broncopulmonar alérgica con moco hiperdenso, ABPA - FCPP: aspergilosis broncopulmonar alérgica con fibrosis pleuropulmonar crónica, TCAR: tomografía computarizada de tórax de alta resolución, ABPA: aspergilosis broncopulmonar alérgica. 19. Tomado y adaptado de: Agarwal R, Chakrabarti A, Shah A, Gupta D, et al. Allergic broncopulmonary aspergilosis: review of the literature and proposal of new diagnostic and classification criteria. *Clin Exp Allerg.* 2013;43:850–73.

(9-11). El hallazgo de impactación mucosa con hiperdensidad se considera específico para el diagnóstico de ABPA (10). Los tapones de moco impactado contienen *Aspergillus* y eosinófilos que pueden dar la apariencia de imágenes en dedo de guante (11).

Se han descrito otros hallazgos en los pacientes con ABPA; en la serie de Angus et al. se encontró engrosamiento de las paredes bronquiales (94%), engrosamiento pleural y opacidades parenquimatosas (82%), atelectasia/pérdida de volumen y enfisema (52%) (12). Las opacidades transitorias se visualizan generalmente durante la exacerbación aguda de la enfermedad (8). Las manifestaciones radiológicas inusuales de la ABPA son opacidades nodulares de distribución miliar, líquido pleural, masas pulmonares y opacidades parahiliares que simulan adenopatías (2).

Los criterios diagnósticos más usados han sido los de Rosenberg-Patterson (13), pero con múltiples limitaciones. No existe una definición clara del

número de criterios mayores y menores necesarios, las bronquiectasias representan una complicación de la enfermedad no una manifestación inicial, la especificidad de la IgG para *Aspergillus* en ABPA no es adecuada y no existe validación de los puntos de corte usados para los niveles de IgE total y eosinófilos (2). La *ISHAM* propone una clasificación más simple que permita un diagnóstico más temprano (tabla 3). Posiblemente muchos pacientes en la práctica clínica no cumplirán todos los criterios y se propone una categoría “en riesgo para ABPA” que obliga a una monitorización y a un seguimiento más estrecho (2).

El tratamiento para SAFS es igual al manejo descrito para el asma severa (1). Existe evidencia que el omalizumab puede ser beneficioso en ABPA y podría esperarse que también lo sea para SAFS,

Tabla 3. Criterios diagnósticos para ABPA propuestos por la *ISHAM*.

Criterios diagnósticos
Condiciones que predisponen
Asma bronquial, fibrosis quística
Criterios obligatorios (ambos deben estar presentes)
Pruebas cutáneas de hipersensibilidad tipo I positiva para <i>Aspergillus</i> o IgE específico para <i>Aspergillus fumigatus</i> positivo
IgE total elevada (>1.000 IU/ml)*
Otros criterios (al menos dos de tres)
Presencia de precipitinas o anticuerpos IgG para <i>Aspergillus fumigatus</i> en suero
Hallazgos radiográficos consistentes con ABPA°
Conteo de eosinófilos > 500 células/ μ l (sin ingesta de esteroides, puede ser un dato histórico)

* Si el paciente cumple todos los otros criterios, un valor de IgE total < 1.000 IU/ml puede ser aceptable.

° Los hallazgos radiográficos puede ser transitorios (p. ej. consolidación, nódulos, opacidades en dedo de guante, opacidades en carrilera) o permanentes (p. ej. líneas paralelas y en anillo, bronquiectasias y fibrosis pleuropulmonar). ABPA: aspergilosis broncopulmonar alérgica.

Tomado y adaptado de: Agarwal R, Chakrabarti A, Shah A, Gupta D, et al. Allergic broncopulmonary aspergilosis: review of the literature and proposal of new diagnostic and classification criteria. *Clin Exp Allerg.* 2013;43:850–73.

no obstante, esto requiere confirmación ya que la mayoría de los estudios realizados son reportes de casos y pequeñas series (18). El tratamiento para ABPA busca controlar el asma, prevenir las exacerbaciones y evitar la aparición de bronquiectasias (2). Se basa en el uso de esteroides sistémicos e itraconazol; sin embargo, cabe resaltar que los regímenes descritos en cuanto a duración y dosis, aun no son claros (2), y que existen pocos estudios acerca del uso de itraconazol en el tratamiento de SAFS que por el momento no permiten recomendar su empleo rutinario (1). Los azoles actúan al disminuir la colonización fúngica en la vía aérea y por ende la respuesta inmune, posiblemente potenciando el efecto de los esteroides y por medio de efectos inmunológicos directos (1, 2).

El seguimiento del tratamiento se realiza a través de la medición de IgE total, radiografía de tórax, función pulmonar y medición de calidad de vida (2). Las complicaciones de ABPA incluyen exacerbaciones recurrentes, colapso de las vías aéreas por impactación de moco, bronquiectasias, aspergilosis broncopulmonar crónica, fibrosis, *cor pulmonale* y falla respiratoria crónica (2, 5).

En este artículo se reporta el caso de un paciente con asma severa con evidencia de sensibilización fúngica tanto por *prick test* como por IgE específica para *Aspergillus*. El valor de IgE total fue menor de 1.000 UI/ml y mediante escanografía se evidenciaron engrosamiento peribronquial y bronquiolectasias que podrían tratarse de una manifestación inicial del daño pulmonar debido a la hipersensibilidad a *Aspergillus*. Lo anterior configura un asma severa con sensibilización fúngica, pero en vista del nivel de IgE total posiblemente subestimado por el uso de esteroides y ante el deterioro clínico del paciente, persistió la duda diagnóstica de una aspergilosis broncopulmonar alérgica seropositiva y se inició de manejo médico.

Conclusión

Con el fin de minimizar complicaciones potencialmente irreversibles en pacientes con asma, se recomienda un gran índice de sospecha para ABPA y SAFS, y por tanto es conveniente plantear la

búsqueda activa de sensibilización fúngica por medio de pruebas de hipersensibilidad cutánea. Infortunadamente, una vez se observan las manifestaciones radiológicas descritas, la enfermedad podrá estar muy avanzada y conllevar mal pronóstico. De ahí que la meta sea llegar a un diagnóstico temprano para así prevenir su progresión, y no solo mejorar la sobrevida de los pacientes sino minimizar el uso de recursos de salud.

Conflictos de interés

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Bibliografía

1. Agarwal R. Severe asthma with fungal sensitization. *Curr Allergy Asthma Resp*. 2011;11:403–13.
2. Agarwal R, Chakrabarti A, Shah A, Gupta D, et al. Allergic broncopulmonary aspergilosis: review of the literature and proposal of new diagnostic and classification criteria. *Clin Exp Allerg*. 2013;43:850–73.
3. Agarwal R, Aggarwal N, Gupta D, Jindal K. *Aspergillus* hypersensitivity and allergic bronchopulmonary aspergillosis in patients with bronchial asthma: systematic review and meta-analysis. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2009;13:936–44.
4. Patterson K, Strek Mary E. Diagnosis and treatment of pulmonary aspergillosis syndromes. *Chest*. 2014;146 (5):1358–68.
5. Hogan C, Denning D. Allergic bronchopulmonary aspergillosis and related allergic syndromes. *Sem Resp Crit Care Med*. 2011;32(6):682–92.
6. Agarwal R. Allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Chest*. 2009;135:805–26.
7. Greenberg P. When to suspect and work up allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2013;111:1–4.
8. Agarwal R, Khan A, Garg M, Aggarwal AN, Gupta D. Chest radiographic and computed tomographic manifestations in allergic bronchopulmonary aspergillosis. *World J Radiol*. 2012;4:141–50.
9. Menzies D, Holmes L, McCumesky G, Prys-Picard C, Niven R. *Aspergillus* sensitization is associated with airflow limitation and bronchiectasis in severe asthma. *Allergy*. 2011;66:679–85.
10. Agarwal R, Hhan A, Gupta D, Aggarwal A, Saxena AK, Chakrabarti A. An alternate method of classifying allergic bronchopulmonary aspergillosis based on high-attenuation mucus. *PLoS One*. 2010;12:e15346.
11. Franquet T, Müller NL, Gimenez A, Gumbe P, de la Torre J, Bagué S. Spectrum of pulmonary aspergillosis: histolo-

- gic, clinical, and radiologic findings. *RadioGraphics*. 2001; 21:825-37.
12. Angus RM, Davies ML, Cowan MD, McSharry C, Thomson NC. Computed tomographic scanning of the lung in patients with allergic bronchopulmonary aspergillosis and in asthmatic patients with a positive skin test to *Aspergillus fumigatus*. *Thorax*. 1994;49:586-89.
 13. Patterson R, Greenberg PA, Halwig JM, et al. Allergic bronchopulmonary aspergillosis: natural history and classification of early disease by serologic and roetgenographic. *Arch Intern Med*. 1986;146(5):916-18.
 14. Greenberger PA. Allergic bronchopulmonary aspergillosis. *J Allergy Clin Immunol*. 2002;110: 685-92.
 15. Mahdavinia M, Grammer LC. Management of allergic bronchopulmonary aspergillosis: a review and update. *Ther Adv Respir Dis*. 2012;6:173-87.
 16. Hamilton Rg, Marcotte GV, Saini SS. Immunological methods for quatifying free and total serum IgE levels in allergy patients receiving omalizumab (Xolair) therapy. *J Immunol Methods*. 2005;303(1-2):81-91.
 17. Agarwal R, Khan A, Aggarwal AN, et al. Clinical relevance of peripheral blood eosinophil count in allergic bronchopulmonary apergillosis. *J Infect Public Health*. 2011;4:235-43.
 18. Jat KR, Walia DK, Khairwa A. Anti-IgE therapy for allergic bronchopulmonary aspergillosis in people with cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;4:11.

Asma infantil severa

Severe asthma in childhood

MILENA VILLAMIL-OSORIO, MD.⁽¹⁾; SONIA M. RESTREPO-GUALTEROS, MD.⁽²⁾;
CARLOS E. RODRÍGUEZ-MARTÍNEZ, MD.⁽³⁾

Resumen

El asma es una enfermedad crónica de distribución global heterogénea con importantes diferencias en niños y adultos, incluye todos los grupos étnicos y tiene un impacto socioeconómico considerable, la forma severa afecta al 4,5% de la población infantil. Se describe el caso de una paciente con asma severa y se revisa la literatura.

Se ha intentado establecer fenotipos de asma severa en niños considerando 4 grupos, de inicio tardío con función pulmonar normal, de inicio temprano, atópico con función pulmonar normal, de inicio temprano atópico con leve limitación al flujo aéreo y de inicio temprano con avanzada limitación del flujo aéreo. El tratamiento incluye manejo farmacológico y no farmacológico y es fundamental la adherencia a las medidas ordenadas.

Palabras clave: asma severa, asma severa en niños, fenotipos, terapia combinada en asma.

Abstract

Asthma is a chronic disease characterized by an heterogeneous worldwide distribution and important differences between children and adults. It includes all ethnic groups and has considerable socioeconomic impact. The severe form affects 4,5% of the pediatric population. We describe the case of a patient with severe asthma and review the literature.

The attempt has been made to describe the phenotypes of severe asthma in children considering 4 groups: of late initiation with normal pulmonary function, of early initiation, atopic with normal pulmonary function, of early atopic initiation with slight airflow limitation, and of early initiation with advanced airflow limitation. Treatment includes pharmacologic and non-pharmacologic management, and adherence to ordered measures is fundamental.

Keywords: severe asthma, severe asthma in children, phenotypes, combined therapy in asthma.

⁽¹⁾Neumóloga Pediatra Hospital de la Misericordia, Universidad El Bosque. Bogotá, Colombia.

⁽²⁾Neumóloga Pediatra, Universidad Nacional de Colombia, Universidad El Bosque, Hospital de la Misericordia. Bogotá, Colombia.

⁽³⁾Neumólogo Pediatra, Universidad Nacional de Colombia, Universidad El Bosque, Universidad Militar Nueva Granada, Bogotá, Colombia. Bogotá, Colombia.

Correspondencia: Milena Villamil-Osorio, correo electrónico: mile_villamil1002@hotmail.com

Recibido: 17/05/15. **Aceptado:** 27/05/15.

Introducción

El asma es una enfermedad crónica, de distribución global, que afecta alrededor de 300 millones de personas, cerca al 1 al 8% de la población, incluye todas las edades y grupos étnicos y tiene un impacto socioeconómico considerable (1, 2).

Se ha descrito que la forma severa afecta al 0,5% de la población general y al 4,5% de la infantil (3), con variaciones entre las series de acuerdo con la definición aplicada. En 2009, la Organización Mundial de la Salud (OMS) propuso una definición uniforme de asma severa en la que incluyó la severidad intrínseca de la misma, el grado de control y la respuesta a los medicamentos. Se expone el caso de una paciente con asma severa y se hace una revisión de la literatura.

Caso

Paciente de 4 años y 5 meses de edad, de sexo femenino, quien ingresó a urgencias del Hospital de la Misericordia por cuadro clínico de 5 días de evolución de tos con movilización de secreciones, no emetizante ni cianozante, fiebre de 38°C, dificultad respiratoria dada por taquipnea y retracciones generalizadas en el tórax, desaturación de oxígeno y broncoobstrucción. Se inició manejo de la vía aérea.

Es fruto de la segunda gestación, nacimiento pretérmino a las 32 semanas por ruptura prematura de membranas; peso: 2.300 gramos, talla: 45 cm, estancia en Unidad de Cuidado Intensivo Neonatal 11 días, con ventilación mecánica invasiva durante 3 días; egresó en ese entonces sin oxígeno suplementario.

Presentó alergia a la proteína de la leche de vaca y fue hospitalizada al mes de vida durante 8 días. A los 10 meses de edad fue hospitalizada por pielonefritis. Desde los 2 años y medio refirió varias hospitalizaciones por crisis asmática, una de en cuidado intermedio y otra en cuidado intensivo, sin necesidad de ventilación mecánica. Antecedente familiar de hermano con asma severa,

compromiso pulmonar por citomegalovirus en tratamiento y linfocitos T CD4 bajos.

Recibía manejo con beclometasona inhalada a dosis moderadas sin respuesta; presentaba tos persistente todos los días del mes.

Se inició manejo con terapia combinada salmeterol más fluticasona 100/500 mcg cada 12 horas. En la tomografía axial computarizada se evidenció engrosamiento del intersticio peribroncovascular con opacidades parenquimatosas en ambos campos pulmonares por atelectasias subsegmentarias. En el lóbulo inferior derecho zonas de opacidad parenquimatosa del espacio aéreo y en vidrio esmerilado, más compatible con proceso bronconeumónico (figuras 1 y 2).

Por severidad del cuadro, se llevó a broncoscopia flexible con estudios en lavado broncoalveolar (figura 3) y para inmunodeficiencia; los resultados se listan en la tabla 1.

Se evidenció asma de predominio alérgico por inmunoglobulina E elevada; evolucionó a la mejoría, se trató infección por *Haemophilus influenzae* y se descartó infección por micobacterias, CMV y hongos. Por el diagnóstico de asma severa se continuó manejo con inhaloterapia combinada. Dada su edad, no se consideró como candidata a tratamiento con terapia inmunomoduladora.

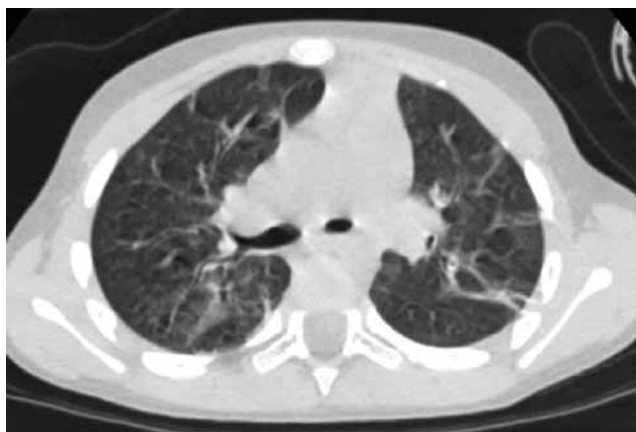


Figura 1. Tomografía axial computarizada con engrosamiento del intersticio peribroncovascular y atelectasias subsegmentarias.

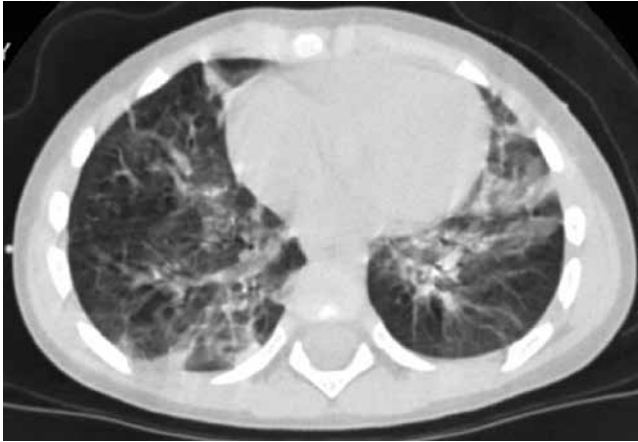


Figura 2. Tomografía axial computarizada con opacidades parenquimatosas en ambos campos pulmonares y atelectasias subsegmentarias. Zonas de opacidad parenquimatosas del espacio aéreo y en vidrio esmerilado, en parches.

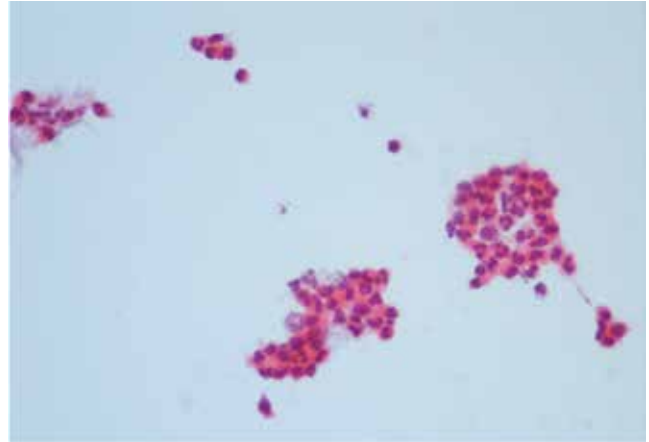


Figura 3. Muestra de lavado broncoalveolar, tinción hematoxilina & eosina, aumento 40x. Predominio de polimorfonucleares neutrófilos y algunos histiocitos; no se observaron microorganismos.

Discusión

El asma severa es una enfermedad heterogénea con peor curso clínico y mayor compromiso de la función pulmonar que el asma persistente no severa (4). En 2009 se intentó unificar la definición y posteriormente en 2014 la *European Respiratory Society* (ERS) y la *American Thoracic Society* (ATS) publicaron la guía para asma severa (5); la definición acordada en este consenso se anexa en la tabla 2.

La paciente del caso cumple varios criterios para asma severa: asma no controlada según las Guía GINA, más de dos ciclos de corticoides orales en el último año, ingreso a cuidado intensivo en el último año y dado que no se ha logrado instaurar un manejo médico adecuado con los pasos 4 o 5, según el GINA se desconoce su respuesta pero su curso es severo, criterio incluido por la OMS.

Al asma severa se han asociado varias características. Se considera significativo el antecedente de sensibilización a alérgenos con OR 4,73 (IC95% 1,12-18,53; $p=0.03$), tiempo de hospitalización por asma con OR 3,71 (IC95% 1,11-12,33; $p=0.03$), visitas a urgencias por asma en el año anterior con OR 11,98 (IC95% 2,7-53,11; $p=0,001$) y síntomas desencadenados por actividad física con OR 12,78 (IC 95% 2,66-61,4; $p=0,001$) (4).

Fenotipos de asma severa en niños

Se ha intentado establecer fenotipos de asma severa en niños pues estos son diferentes a los descritos en adultos (6), de ahí que los enfoques terapéuticos que parten de los fenotipos en adultos no se pueden extrapolar a los niños. El estudio SARP realizado entre 2001 y 2011 (7), caracterizó cuatro grupos:

1. Inicio tardío con función pulmonar normal.
2. Inicio temprano, atópico con función pulmonar normal.
3. Inicio temprano, atópico con leve limitación al flujo aéreo.
4. Inicio temprano con avanzada limitación del flujo aéreo.

La paciente corresponde inicio temprano y es atópica, tuvo alergia a la proteína de la leche de vaca e inmunoglobulina E elevada; quedó pendiente el reporte de la función pulmonar.

Dada la heterogeneidad, además de los fenotipos por estudios de grupos, se han estudiado fenotipos por análisis molecular comparando especialmente niños con asma severa y no severa y además

Tabla 1. Resumen de los principales resultados de los estudios realizados.

Hemograma: Leu 7.530 N 73,2% I 17,9% E 4,6% (Abs 350) Hb 12,6 Hcto 37,6 plaquetas 457.000 Normal, sin eosinofilia
Inmunoglobulina E: 478 UI/ml (Elevada) Inmunoglobulina A: 130 mg/dl (Normal) Inmunoglobulina G: 693 mg/ml (Normal) Inmunoglobulina M: 119 mg/dl (Normal)
Fagocitosis: 98% Adherencia: 85%: normales
CD3: 49% (1.230) CD3+C8+: 22,9% (569) CD3+CD4+: 23,4% (581) CD3+CD4+CD8+: 0,08 (2) CD45+: 2.481 Relación CD4/CD8: 1,02 Linfocitos CD4 disminuidos
Ecocardiograma 26 marzo 2015 Sin alteraciones estructurales cardiacas No signos de HTP. Presión pulmonar sistólica 26 mm Hg normal
VIH negativo
Broncoscopia flexible: endobronquitis generalizada, lavado broncoalveolar en bronquio para lóbulo inferior derecho, líquido con contenido mucoso, turbio, blanquecino claro
Examen anatomopatológico Descripción microbiológica: Se indentifican agregados polimorfonucleares neutrófilos y muy ocasionales macrófagos. No se observan eosinófilos. La histoquímica no muestra hongos ni depósitos anormales. Diagnóstico: lavado broncoalveolar: inflamatorio agudo severo (exudado purulento) Histoquímica de hongos: negativo
Cultivo lavado broncoalveolar: <i>Haemophilus influenzae</i> Ampicilina: S Ceftriaxona: S Cefuroxime: S Cefotaxime: S Trimetropim Sulfa: S ZN: No se observan B.A.A.R. en la muestra analizada Examen directo para hongos (KOH): no se observan estructuras compatibles con hongos.
Cultivo para hongos: negativo a los 20 días de incubación Cultivo para Micobacterias: negativo a las 12 semanas de incubación PCR para <i>Mycobacterium tuberculosis</i> : no detectable en la muestra Detección de antígeno Galactomano de <i>Aspergillus</i> : índice 0,27 negativo PCR para citomegalovirus: negativa

fenotipos basados en genética, con resultados limitados que plantean una respuesta alterada a los corticoides en esta población (8).

Los fenotipos solos no identifican la inmunopatología que permitiría identificar y distinguir la

población específica para cada tratamiento; cuando se identifican las características biológicas los fenotipos deben evolucionar a endotipos. De otra parte, integrar genética, biología y clínica debe mejorar la capacidad de tratar con eficacia el asma

Tabla 2. Definición de asma severa para pacientes menores a 6 años de edad.

Asma que requiere tratamiento con medicamentos incluidos en el paso 4 o 5 según las Guías GINA (altas dosis de corticoides inhalados más Beta 2 agonistas de larga acción o modificadores de leucotrienos/teofilina) en el año previo o corticoides sistémicos por más del 50% del año previo para prevenir estar “no controlado” o que permanece no controlado a pesar de esta terapia.
Asma no controlada definida como mínimo uno de los siguientes:
1. Pobre control de síntomas: ACQ consistentemente >1,5, ACT <20 (O “no bien controlada” por guías NAEPP/GINA).
2. Exacerbaciones frecuentes severas: 2 o más ciclos de corticoides orales (>3 días cada uno) en el año previo.
3. Exacerbación severa: como mínimo una hospitalización, estancia en Unidad de Cuidado Intensivo o ventilación mecánica en el año previo.
4. Limitación al flujo aéreo: tener VEF ₁ menor al 80% después de adecuado manejo broncodilatador (teniendo disminuido el VEF ₁ /CVF, es decir menor al límite inferior de la normalidad).
Asma controlada que empeora al disminuir estas altas dosis de corticoides inhalados o sistémicos (o biológicos adicionales).

severa en niños (9). Se han descrito, en adultos, endotipos como:

- Alergia de inicio temprano: sensibilidad a aeroalergenos u otra enfermedad alérgica con claros biomarcadores como FeNo, IgE específica y periostina.
- Inicio adulto, asma severa con eosinofilia persistente de progresión no conocida; se han identificado alteraciones en la vía de los cisteinil leucotrienos.
- Micosis broncopulmonares alérgicas con IgE e IgG elevadas para las que entre otros manejos, se aconseja el tratamiento antifúngico.
- Mujer – obesidad con pobre respuesta a corticoides, genética no conocida.
- Neutrofílica con posible respuesta a macrólidos.

Estudios clínicos de manejo del asma guiado con eosinófilos en esputo, han mostrado buenos resultados en adultos pero no han reducido las exacerbaciones ni han mejorado el control del asma en niños (10). Se ha visto que esta población puede tener conteo de eosinófilos fluctuante entre eosinofílicos y no eosinofílicos y se ha cuestionado la presencia del fenotipo neutrofílico, pues aunque se ha observado un aumento de los neutrófilos en la vía aérea de niños con asma severa la cantidad no difiere de niños

con asma más leve (11); estudios como el SARP han mostrado potenciales endotipos en niños pero estos no han sido completamente elucidados (12).

El lavado broncoalveolar de la paciente del caso mostró predominio de neutrófilos con un claro desencadenante infeccioso, pero no fue posible definir que este fuera su patrón predominante. Es llamativo, además, el conteo de linfocitos CD4 bajos, patrón que se presenta igualmente en su hermano que tiene diagnóstico de asma severa.

Linfocitos CD4/CD8⁺ en asma severa

El asma severa se caracteriza por un fenotipo molecular de inflamación de la vía aérea diferente que no tiene un claro patrón TH1 o TH2 (13). Variantes genéticas en numerosos genes pueden interactuar e influir en la función pulmonar, la susceptibilidad para el asma y su severidad (14), al igual que la farmacogenética puede condicionar la respuesta al tratamiento. Los cambios epigenéticos pueden llevar a no codificar cambios estructurales en el ADN y efectos de pequeños ARN no codificantes o microARN. Estos últimos regulan la función de las células T ayudadoras (TH2) llevando a enfermedad alérgica de la vía aérea y producción de interleucina 13; igualmente, se han propuesto microARN en células CD4 y CD8 sin conocer su importancia en asma severa (5).

Estudios con transcriptómica en sangre periférica, sugieren activación diferencial de células T CD8⁺ en asma severa, comparado con células T CD4⁺ secundario a múltiples vías de activación y regulación de la función de las células T CD8⁺, dándoles así un lugar importante en la fisiopatología (15).

Tratamiento

Incluye manejo farmacológico y no farmacológico, y es fundamental la adherencia a las medidas ordenadas (16); la paciente se ha tratado con inhaloterapia con corticoide más beta 2 inhalado de larga acción y no ha tenido recurrencia de exacerbaciones. Así mismo, deben estudiarse y tratarse comorbilidades que puedan descompensar el asma.

Conclusión

El asma severa es una enfermedad heterogénea con importantes diferencias en niños y adultos, de ahí que sea fundamental el diagnóstico adecuado y enfoque terapéutico individualizado que se facilita al entender los factores que caracterizan y regulan su presentación. Aumentar nuestro entendimiento en fenotipos y endotipos del asma severa en niños podrá llevarnos a desarrollar terapéuticas específicas para esta compleja patología.

Conflictos de interés

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Bibliografía

- Bousquet J, Mantzouranis E, Cruz AA, Aït-Khaled N, Baena-Cagnani CE, Bleeker ER, et al. Uniform definition of asthma severity, control, and exacerbations: document presented for the World Health Organization Consultation on Severe Asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;126(5):926–38.
- 2015 GINA Report, Global Strategy for Asthma Management and Prevention [Internet]. Global Initiative for Asthma - GINA. [Acceso 2016 Apr 10]. Disponible en: <http://ginasthma.org/gina-report-global-strategy-for-asthma-management-and-prevention/>
- Lang A, Carlsen KH, Haaland G, Devulapalli CS, Munthe-Kaas M, Mowinckel P, et al. Severe asthma in childhood: assessed in 10 year olds in a birth cohort study. *Allergy*. 2008;63(8):1054–60.
- Montella S, Baraldi E, Cazzato S, Aralla R, Berardi M, Brunetti LM, et al. Severe asthma features in children: a case-control online survey. *Ital J Pediatr*. 2016;42(1):9.
- Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL, Bush A, Castro M, Sterk PJ, et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *Eur Respir J*. 2014;43(2):343–73.
- Fainardi V, Saglani S. The need to differentiate between adults and children when treating severe asthma. *Expert Rev Respir Med*. 2015;9(4):419–28.
- Fitzpatrick AM, Teague WG, Meyers DA, Peters SP, Li X, Li H, et al. Heterogeneity of severe asthma in childhood: confirmation by cluster analysis of children in the National Institutes of Health/National Heart, Lung, and Blood Institute Severe Asthma Research Program. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;127(2):382–9.e1–13.
- Guilbert TW, Bacharier LB, Fitzpatrick AM. Severe asthma in children. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2014;2(5):489–500.
- Wenzel S. Severe asthma: from characteristics to phenotypes to endotypes. *Clin Exp Allergy J Br Soc Allergy Clin Immunol*. 2012;42(5):650–8.
- Fleming L, Wilson N, Regamey N, Bush A. Use of sputum eosinophil counts to guide management in children with severe asthma. *Thorax*. 2012;67(3):193–8.
- Coverstone A, Bacharier LB, Fitzpatrick AM. Severe asthma in school-age children: evaluation and phenotypic advances. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2015;15(5):20.
- Fitzpatrick AM. Severe asthma in children: lessons learned and future directions. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2016;4(1):11–9.
- Fitzpatrick AM, Higgins M, Holguin F, Brown LAS, Teague WG, National Institutes of Health/National Heart, Lung, and Blood Institute's Severe Asthma Research Program. The molecular phenotype of severe asthma in children. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;125(4):851–7.e18.
- Li X, Howard TD, Moore WC, Ampleford EJ, Li H, Busse WW, et al. Importance of hedgehog interacting protein and other lung function genes in asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;127(6):1457–65.
- Tsitsiou E, Williams AE, Moschos SA, Patel K, Rossios C, Jiang X, et al. Transcriptome analysis shows activation of circulating CD8⁺ T cells in patients with severe asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;129(1):95–103.
- Custovic A, Johnston SL, Pavord I, Gaga M, Fabbri L, Bel EH, et al. EAACI position statement on asthma exacerbations and severe asthma. *Allergy*. 2013;68(12):1520–31.

Patrón de atenuación en mosaico

Mosaic pattern of attenuation

LILIANA ARIAS ÁLVAREZ, MD.⁽¹⁾; MANUELA TOBÓN, MD.⁽²⁾

⁽¹⁾Radióloga. Subespecialista en Imagen Corporal, Departamento de Radiología e Imágenes Diagnósticas, Hospital Universitario San Ignacio, Bogotá, Colombia.

⁽²⁾Fellow de Neumología, Pontificia Universidad Javeriana, Hospital Universitario San Ignacio, Bogotá, Colombia.

Correspondencia: Liliana Arias Álvarez, correo electrónico: liliarias75@gmail.com

Recibido: 03/05/15. **Aceptado:** 16/05/15.

El patrón de atenuación en mosaico se encuentra definido en el Glosario de la Sociedad Fleischner como una apariencia del pulmón en parches, secundaria a regiones de diferente atenuación que pueden representar áreas de enfermedad intersticial, enfermedad obstructiva de la vía aérea pequeña o enfermedad vascular oclusiva (1).

Esta definición considera dentro del patrón de atenuación en mosaico entidades de naturaleza y fisiopatología diferentes: por una parte, enfermedades intersticiales caracterizadas por parches de vidrio esmerilado (en las que las áreas anormales son las de mayor densidad) y por otra, entidades que condicionan vasoconstricción hipóxica por enfermedad vascular o de la vía aérea (en las que las áreas anormales son las de menor densidad).

En las primeras descripciones de este patrón se planteó como causa de la alteración las diferencias regionales en el flujo pulmonar (2) y se utilizó el término de mosaico de oligoemia. Posteriormente, trabajos como el de Hansell et al. (3) y Arakawa et al. (4) demostraron la relación de las alteraciones con la enfermedad de la vía aérea. Finalmente, se amplió el término y se incluyó la enfermedad intersticial.

Fisiopatología

Enfermedad de la vía aérea pequeña

La vía aérea pequeña se define como aquella con diámetro inferior a 2 milímetros. El término “enfermedad bronquiolar y de vía aérea pequeña” se utiliza indistintamente (aunque estrictamente no son lo mismo). La enfermedad de la vía aérea pequeña puede ser clasificada según causas como bronquiolitis celular, bronquiolitis respiratoria (asociada a tabaquismo), neumonitis de hipersensibilidad y bronquiolitis folicular (hiperplasia linfoide) entre otras (1, 2).

Las áreas de menor densidad en estas entidades se explican por la presencia de atrapamiento de aire y por la aparición de vasoconstricción refleja secundaria a la hipoxemia. Es importante tener en cuenta que aunque existe obstrucción bronquiolar, el pulmón distal puede tener algo de ventilación a través de los poros de Kohn, los canales de Lambert y/o los canales de Martin; sin embargo, esta ventilación colateral no es suficiente para normalizar el intercambio gaseoso y la perfusión es redistribuida a las áreas con mejor ventilación, fenómeno que genera hipoperfusión con disminución en el calibre de los vasos sanguíneos (7). Estudios funcionales como los de Gückel et al. (8) y Suga et al. (9) demostraron que a pesar de la etiología, la hipoperfusión es en definitiva la causa

principal de las áreas hipodensas con algunas (en menor proporción) generadas por el atrapamiento de aire (figuras 1 A y B).

Enfermedades vasculares pulmonares

En las enfermedades tromboembólicas y/o en la hipertensión arterial pulmonar principalmente, se origina alternancia de zonas hiperperfundidas, las cuales corresponden a las áreas de mayor densidad

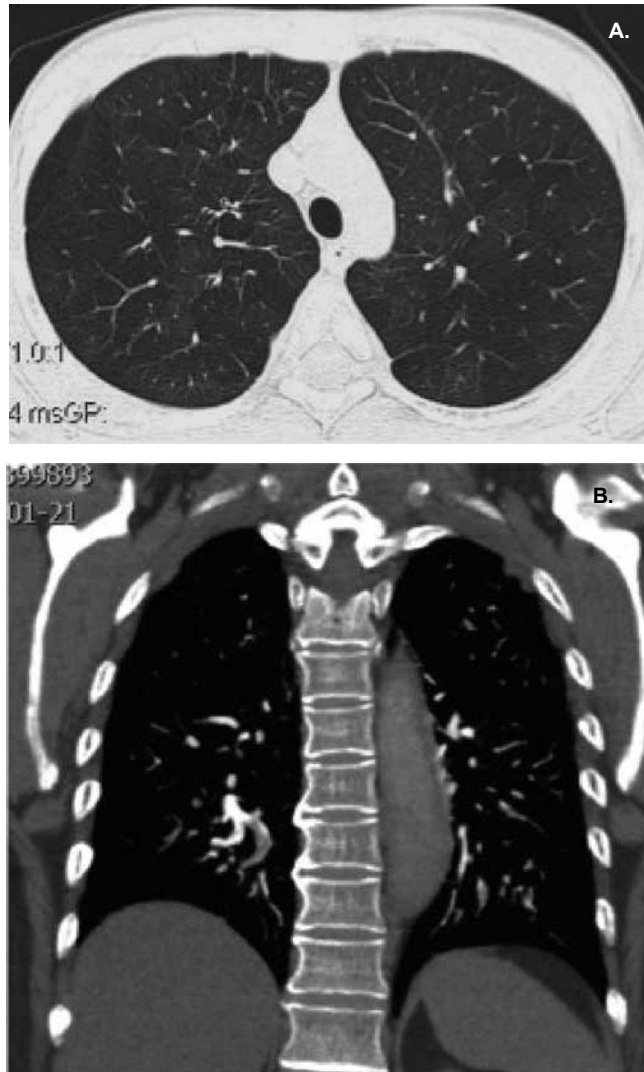


Figura 1. A y B. TC en inspiración y espiración. Mosaico de atenuación con evidencia de adelgazamiento de estructuras vasculares en las áreas hipodensas. Los cortes en espiración evidencian incremento en la densidad del parénquima sano y persistencia de hipodensidad por atrapamiento de aire. Estos hallazgos confirman enfermedad de la vía aérea pequeña.

radiológica con áreas hipoperfundidas que se evidencian como densidad radiológica menor. El calibre de los vasos pulmonares es mayor en las zonas hiper/normo perfundidas y menor en las hipoperfundidas (figuras 2 A y B).

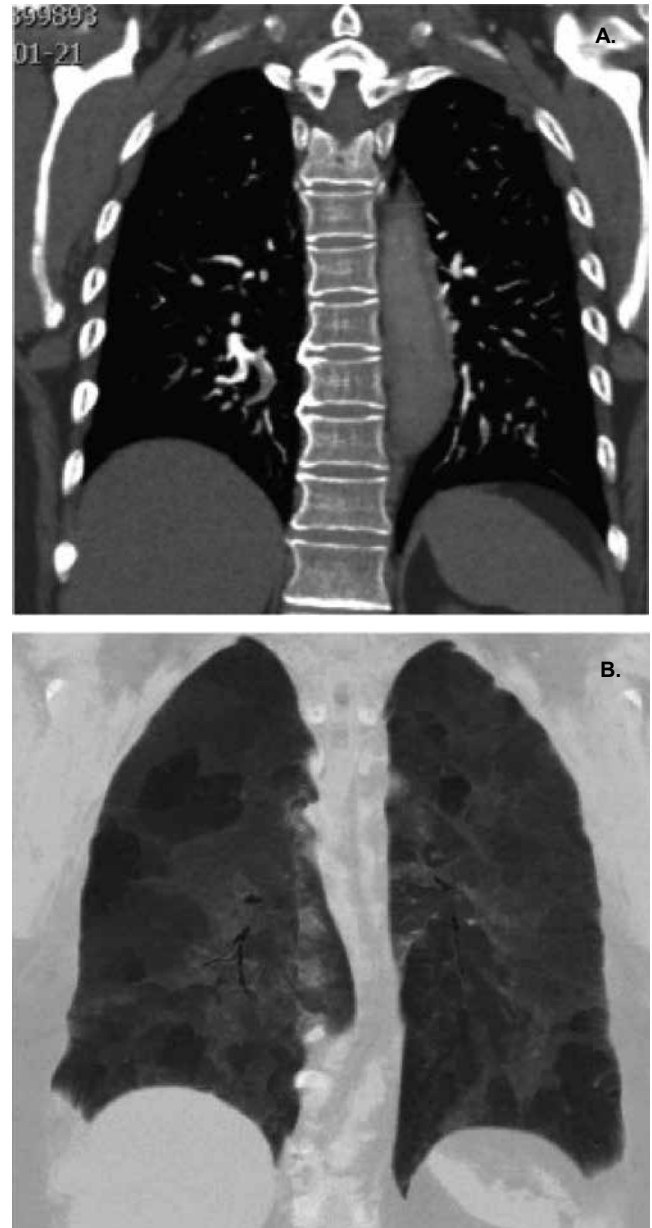


Figura 2. A y B. TC reconstrucción coronal y proyecciones de mínima intensidad (MinIP). Trombos en ramas segmentarias para el lóbulo inferior derecho (embolia pulmonar). Las MinIP permiten evidenciar mejor la atenuación en mosaico.

Enfermedades infiltrativas difusas

Estas condiciones no se acompañan de alteración de la perfusión vascular y es por esto que los vasos son del mismo calibre, tanto en las zonas de menor atenuación (que corresponden al parénquima normal) como en las de mayor atenuación (parénquima enfermo). Sin embargo, existen ciertas entidades infiltrativas como la alveolitis alérgica extrínseca, la sarcoidosis y enfermedades del tejido conectivo, que pueden tener un componente parenquimatoso y de la vía aérea pequeña, de modo que en espiración puede ser evidente la presencia de zonas hiperlucentes (10) (figura 3).



Figura 3. TC corte axial. Parches de vidrio esmerilados subpleurales con apariencia heterogénea del pulmón. No hay alteraciones regionales de flujo. En este caso las alteraciones corresponden a embolia de sílica.

Utilidad de los cortes en espiración

En las enfermedades caracterizadas por vasoconstricción hipóxica la utilización de cortes en espiración puede ser ventajosa para identificar su origen. En las enfermedades de la vía aérea pequeña algunas de las áreas de menor atenuación persisten hipodensas durante los cortes espiratorios, hallazgo que explica el atrapamiento de aire.

Por el contrario, en las enfermedades de origen vascular este fenómeno no se produce. En el caso de la enfermedad intersticial, no es útil la utilización de cortes en espiración.

En conclusión, si se considera la vasoconstricción hipóxica como la causa de la disminución en la atenuación del parénquima pulmonar, condición que explica la heterogeneidad de la apariencia tomográfica, es posible asociar el patrón a enfermedad de la vía aérea y/o vascular y estrechar el diagnóstico diferencial. Por otra parte, la inclusión de las enfermedades caracterizadas por vidrio esmerilado dificulta el algoritmo diagnóstico debido a que son múltiples las entidades que se manifiestan con este hallazgo semiológico y básicamente todas ellas pueden tener distribución parcheada.

Conflictos de interés

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Bibliografía

1. Hansell D, Bankier A, MacMahon H, McLoud T, Müller N, Remy J. Fleischner Society: Glossary of Terms for Thoracic Imaging. *Radiology*. 2008;246:3.
2. Martin KW, Sagel SS, Siegel BA. Mosaic oligoemia simulating pulmonary infiltrates on CT. *AJR* 1986;147:670-3.
3. Hansell DM, Wells AU, Rubens MB, Cole PJ. Bronchiectasis: functional significance of areas of decreased attenuation at expiratory CT. *Radiology* 1994;193:369-74.
4. Arakawa H, Webb WR, McCowin M, Katsou G, Lee KN, Seitz RF. Inhomogeneous lung attenuation at thin-section CT: diagnostic value of expiratory scans. *Radiology*. 1988;206:89-94.
5. Pipavath SJ, Lynch DA, Cool C, Brown KK, Newell JD. Radiologic and pathologic features of bronchiolitis. *AJR Am J Roentgenol*. 2005;185:354-63.

6. Howling SJ, Hansell DM, Wells AU, Nicholson AG, Flint JD, Müller NL. Follicular bronchiolitis: thin-section CT and histologic findings. *Radiology*. 1999;212:637-42.
7. Worthy SA, Müller NL, Hartman TE, Swensen SJ, Padley SP, Hansell DM. Mosaic attenuation pattern on thin-section CT scans of the lung: differentiation among infiltrative lung, airway, and vascular diseases as a cause. *Radiology*. 1997;205:465-70.
8. Gückel C, Wells A, Taylor D, Chabat F, Hansell D. Mechanism of mosaic attenuation of the lungs on computed tomography in induced bronchospasm. *J Appl Physiol* 1999;86:701-8.
9. Suga, K, Yasuhiko K, Iwanaga H, Tokuda O, Matsunaga N. Functional mechanism of Lung Mosaic CT attenuation: Assessment with deep-inspiration breath-hold perfusion SPECT-CT fusion imaging and non-breath-hold Technegas SPECT. *Acta Radiol*. 2009;50:34-41.
10. Stern EJ, Swensen SJ, Hartman TE, Frank MS. CT mosaic pattern of lung attenuation: distinguishing different causes. *AJR Am J Roentgenol*. 1995;165:813-6.

Asma

Asthma

LUZ FERNANDA SUA V., MD., PHDC.⁽¹⁾; LILIANA FERNÁNDEZ T., MD.⁽²⁾

⁽¹⁾Anatomía Patológica y Patología Clínica, Departamento de Patología y Medicina de Laboratorio, Patología pulmonar. Ciencias Biomédicas. Línea de investigación Biomédica en Tórax, Fundación Valle del Lili. Profesora Clínica Auxiliar, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Icesi. Cali, Colombia.

⁽²⁾Medicina Interna, Neumología y Neumología intervencionista. Línea de Investigación Biomédica en Tórax. Fundación Valle del Lili. Profesora Clínica Asociada, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Icesi. Cali, Colombia.

Correspondencia: Luz Fernanda Sua, correos electrónicos: lufer24@hotmail.com, lfsua@fcv1.org

Recibido: 10/05/15. **Aceptado:** 23/05/15.

Introducción

El asma es una enfermedad heterogénea que se caracteriza por la inflamación crónica de la vía aérea. Los síntomas principales son tos, sibilancias, disconfort torácico y disnea, los cuales varían en intensidad y duración. Se acompaña de limitación al flujo aéreo, usualmente reversible (1, 2), y afecta al 7% de la población de los Estados Unidos y al 10-12% de la población en Colombia (3). Se presenta tanto en niños como en adultos y es una causa importante de ausentismo laboral y estudiantil (3). El

tratamiento actual hace énfasis en el control de los síntomas y en la disminución de los factores de riesgo que desencadenan las exacerbaciones; la terapia farmacológica se basa en la combinación de medicamentos antiinflamatorios y broncodilatadores con un enfoque personalizado (1, 4).

Definición

Es la obstrucción reversible al flujo aéreo, con inflamación crónica e hiperreactividad no específica de la vía aérea.

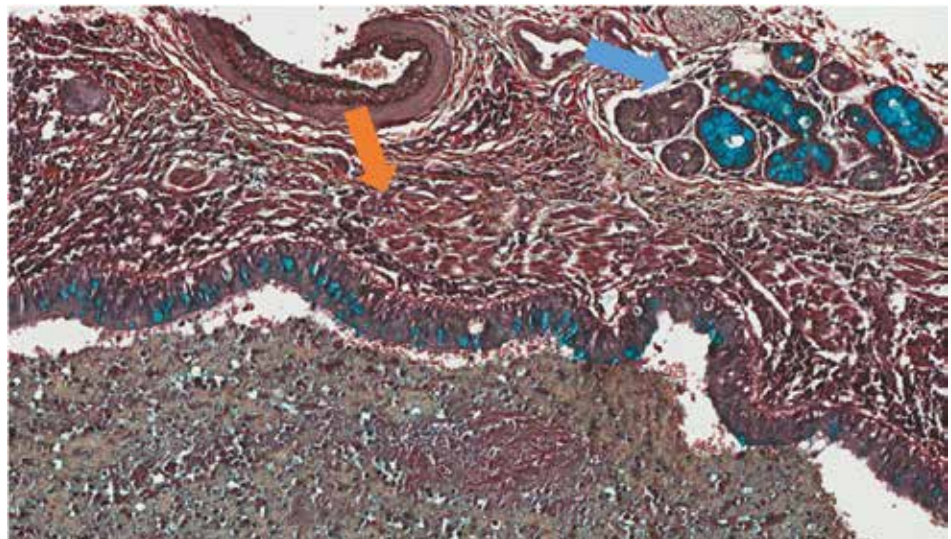


Figura. Coloración especial de pentacrómico de Movat. Se observa (flecha azul) el incremento en la producción de mucina de las glándulas de los bronquiolos, presencia de inflamación crónica mononuclear peribronquial e incremento de la producción de moco en las luces bronquiales. Se observa, además (flecha naranja) hiperplasia de la capa muscular.

Etiología

Comúnmente es desencadenada por antígenos animales como pelo de mascotas o caspa, polvo, cambios de clima, químicos aéreos o de los alimentos, ejercicio, polen, infecciones respiratorias, estrés emocional, tabaco o medicamentos como la Aspirina.

Anormalidades asociadas

- Aspergilosis broncopulmonar alérgica
- Granulomatosis broncocéntrica
- Neumonía eosinofílica sólida
- Síndrome de Churg-Strauss
- Descripción macroscópica

Usualmente se observa el parénquima alrededor de los bronquios y bronquiólos acompañado de edema intersticial. Las biopsias abiertas no son frecuentes en esta patología.

Descripción microscópica

Se observa inflamación crónica compuesta por linfocitos, plasmocitos y eosinófilos alrededor de

los bronquiólos, de tamaño mediano y pequeño, con cambios que conducen a bronquiolitis constrictiva. En las glándulas bronquiales existe hiperproducción de mucina.

Diagnóstico diferencial

Parálisis de cuerdas vocales, traqueobroncomalacia, obstrucción carinal o traqueal o bronquiolitis constrictiva, entre otras.

Bibliografía

1. GINA. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Vancouver USA: Global Initiative for Asthma. 2014.
2. Boulet LP, FitzGerald JM, Reddel HK. The revised 2014 GINA strategy report: opportunities for change. *Curr Opin Pulm Med.* 2015;21:1-7.
3. Dennis RJ, Caraballo L, García E, Rojas MX, Rondón MA, Pérez A, et al. Prevalence of asthma and other allergic conditions in Colombia 2009-2010: a cross-sectional study. *BMC Pulm Med.* 2012;12:17.
4. Woods AQ, Lynch DA. Asthma: an imaging update. *Radiol Clin North Am.* 2009;47(2):317-29.

Traqueobroncomalacia: una causa alternativa para el asma que no mejora

Tracheobronchomalacia: an alternative cause for asthma that does not improve

LILIANA FERNÁNDEZ T., MD.⁽¹⁾

⁽¹⁾Medicina Interna, Neumología y Neumología intervencionista. Línea de Investigación Biomédica en Tórax. Fundación Valle del Lili. Profesora Clínica Asociada, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Icesi. Cali, Colombia.

Correspondencia: Liliana Fernández T., correos electrónicos: lfernandez@fcvl.org, lilianafernandeztrujillo@gmail.com

Recibido: 10/05/15, Aceptado: 23/05/15.

El asma severa resistente al tratamiento o refractaria se define como el asma no controlada a pesar de los más altos niveles de tratamiento farmacológico y no farmacológico recomendados. Solamente menos de 5% del total de los pacientes asmáticos presentan un asma refractaria (1). Es más probable que los individuos a quienes se aplica este diagnóstico, tengan una exacerbación lentamente progresiva o severa en curso que requiere admisión hospitalaria u otras enfermedades que simulan el asma o la complican haciendo más difícil su manejo, como la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), la disfunción severa de las cuerdas vocales y la traqueobroncomalacia (TBM) (2).

La traqueobroncomalacia es una enfermedad de la vía aérea central, caracterizada por debilidad de las paredes de la tráquea y los grandes bronquios causada por ablandamiento del soporte cartilaginoso y redundancia de la pared posterior. Como resultado, la vía aérea central pierde rigidez presentando colapso dinámico durante el ciclo respiratorio con reducción de la luz en el área transversa mayor del 50% (3). La prevalencia es desconocida, pero parece que es más común en la edad media de la vida y en hombres, los síntomas son disnea, ortopnea, sibilancias,

estridor, tos crónica y ocasionalmente hemoptisis, los cuales pueden acompañar o simular un cuadro no controlado de asma (4).

El diagnóstico se confirma con la evaluación endoscópica de la vía aérea identificándose el colapso dinámico durante la fase espiratoria del ciclo respiratorio el cual se puede cuantificar y calificar por grados de severidad (5), y la evaluación radiológica con TAC dinámico tanto en inspiración profunda como durante la espiración los cuales son altamente sensitivos para detectar la TBM (6)

La imagen corresponde a un paciente de 30 años diabético tipo I con diagnóstico de asma moderada a severa no controlada quien ingresa con una neumonía severa que requiere soporte hemodinámico y ventilatorio invasivo. La figura 1 A y B y la figura 2 A y B muestran la evaluación dinámica de la vía aérea en inspiración (A) y durante la espiración (B) donde se nota el colapso de la vía aérea de 80%, la figura 3 a nivel de la carina donde se identifica el colapso severo de ambos bronquios fuentes. La figura 4 A, B, C y D corresponde a las imágenes radiológicas tomadas durante el proceso agudo donde se identificó el colapso severo de la vía aérea concomitante con la neumonía basal izquierda.

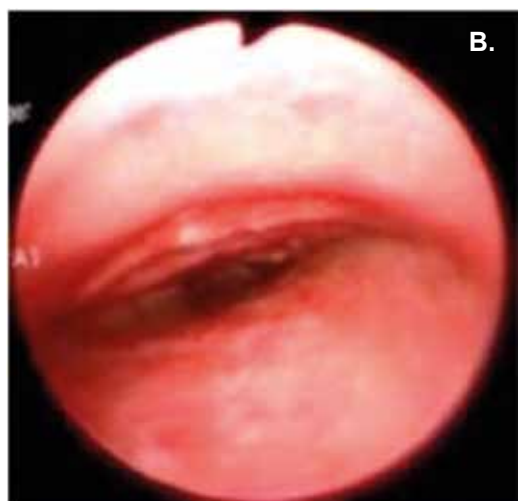
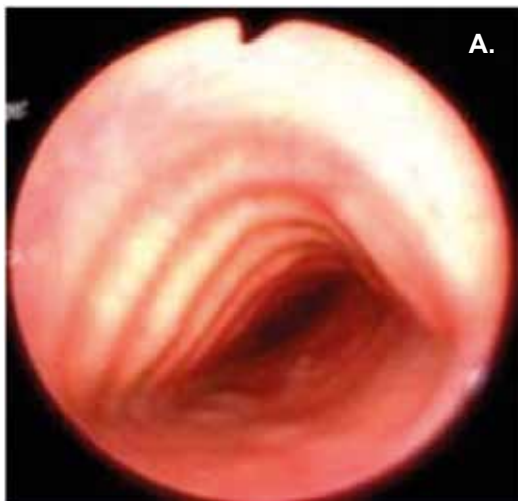


Figura 1 A y B. A. Fibrobroncoscopia durante inspiración. B. Fibrobroncoscopia durante espiración al mismo nivel.

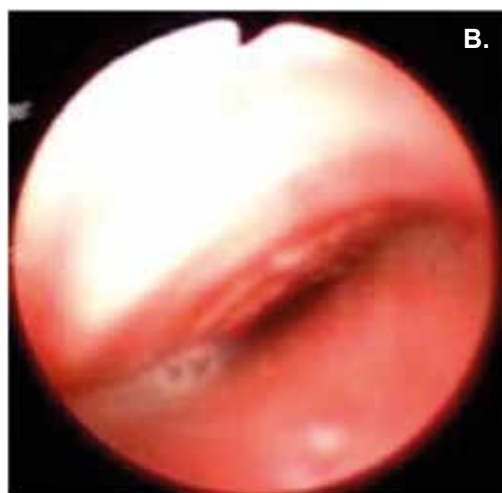
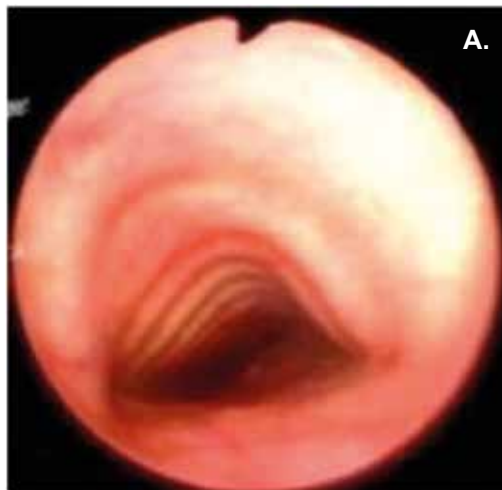


Figura 2 A y B. A. Fibrobroncoscopia durante inspiración en el tercio medio de la tráquea. B. Fibrobroncoscopia durante la espiración en el tercio medio de la tráquea.

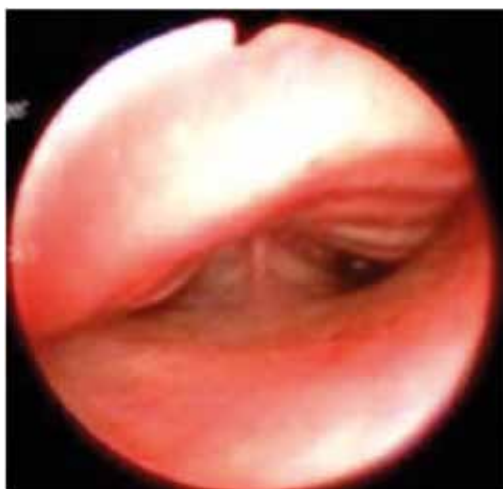


Figura 3. Fibrobroncoscopia durante espiración a nivel de la carina y grandes bronquios.

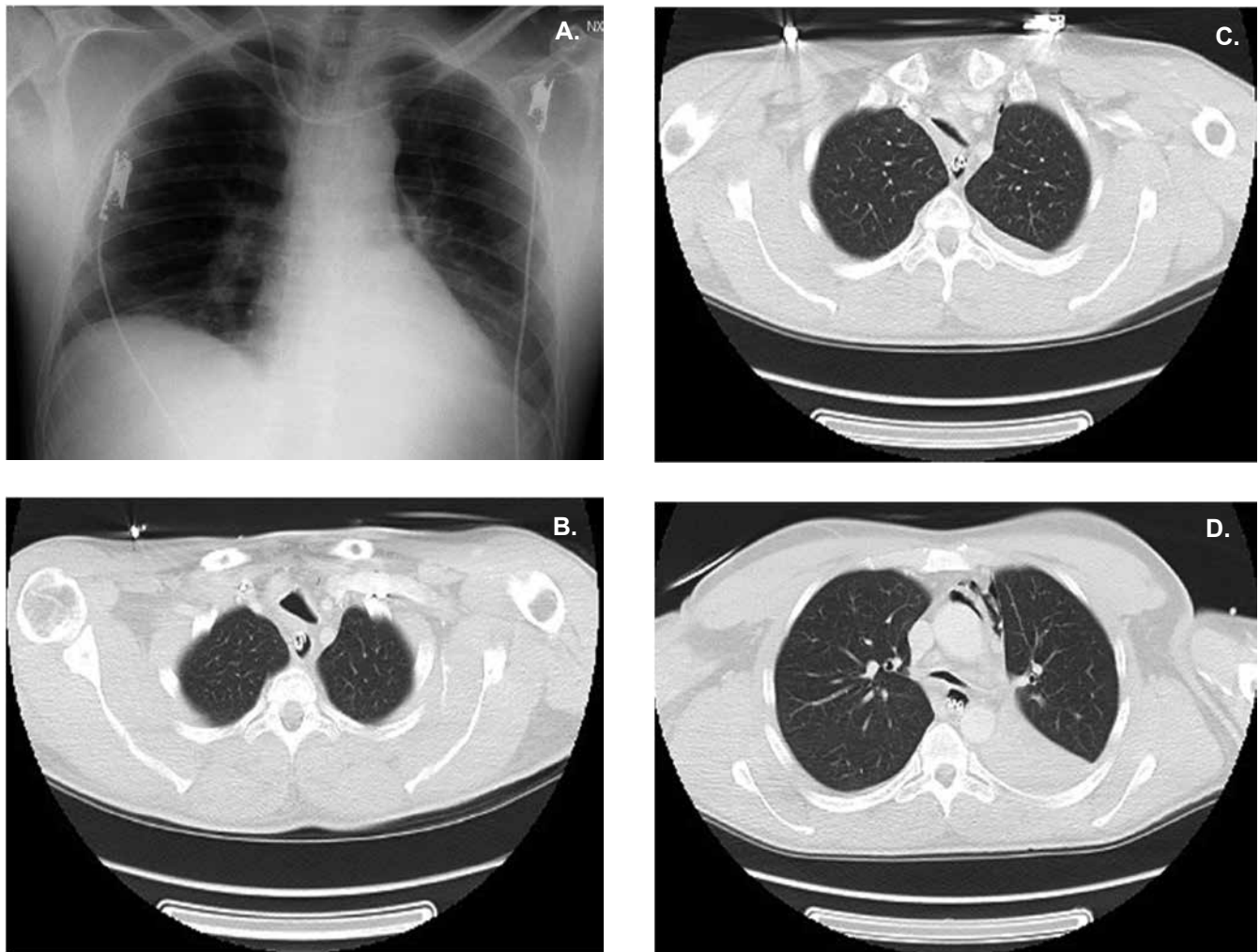


Figura 4 A-D. A. Radiografía de tórax en la que usualmente en estos casos no se identifican mayores cambios en la vía aérea central, en la que observa una opacidad retrocardiaca izquierda. B. TAC de tórax que muestra una forma triangular de la tráquea en el tercio superior. C. TAC de tórax con colapso de la vía aérea durante la espiración. D. TAC de tórax a nivel de los bronquios fuentes con colapso de los mismos, presencia de neumomediastino anterior y se insinúa la imagen de la condensación del lóbulo inferior izquierdo.

Después de la resolución del cuadro neumónico, se inició manejo con presión positiva nocturna con mejoría parcial y posteriormente se llevó a corrección quirúrgica de la traqueobroncomalacia.

Bibliografía

1. "Proceedings of the ATS workshop on refractory asthma: current understanding, recommendations, and unanswered questions. American thoracic society". The American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. Vol. 162, No. 6, pp. 2341-2351, 2000.
2. Vicchow JC. Diagnostic challenges of adult asthma. *Curr Opin Pulm Med.* 2016 Jan;22(1):38-45.
3. Majid A, Fernandez L, Fernandez-Bussy S, et al. Tracheobronchomalacia. *Arch Bronconeumol.* 2010 Apr;46(4):196-202.
4. Barros D, Fernandez-Bussy S, Folch E, et al. Non-malignant central airway obstruction. *Arch Bronconeumol.* 2014 Agus;50(8):345-54.
5. Majid A, Gaurav k, Sanchez JM, et al. Evaluation of tracheobronchomalacia by dynamic flexible bronchoscopy. A pilot study. *Ann Am Thorac Soc.* 2014 Jul;11(6):951-5.
6. Ciet P, Boiselle PM, Michaud G, et al. Optima imaging protocol for measuring dynamic expiratory collapse of the central airways. *Clin Radiol.* 2016 Jan;71(1):e49-55.

ASMA

Eventos serios en asma con fluticasona/salmeterol en comparación con fluticasona: Estudio AUSTRI

ASTHMA. Serious events in asthma with fluticasone/salmeterol in comparison with fluticasone: AUSTRI trial

IVÁN SOLARTE RODRÍGUEZ, MD.⁽¹⁾; MANUELA TOBÓN TRUJILLO, MD.⁽²⁾

⁽¹⁾Médico Internista, Neumólogo, Pontificia Universidad Javeriana, Hospital Universitario San Ignacio.

⁽²⁾Fellow Primer año Neumología, Internista, Pontificia Universidad Javeriana, Hospital Universitario San Ignacio..

Correspondencia: Manuela Tobón Trujillo, correo electrónico: manuelatobon@hotmail.com

Recibido: 10/06/15. Aceptado: 20/06/15.

Referencia

Stempel DA, Raphiou IH, Kral KM, Yeakey AM, Emmett AH, Prazma CM, et al. Serious asthma events with fluticasone plus salmeterol *versus* fluticasone alone. *N Engl J Med.* 2016 Mar 6; [Epub ahead of print]

Pregunta

En pacientes con asma, ¿cuál es el riesgo de desenlaces adversos al administrar una combinación de corticosteroide inhalado (CI) y beta-agonista de larga acción (BALA) (fluticasona/salmeterol) en comparación con CI solo (fluticasona)?

Diseño

Estudio multicéntrico, de asignación aleatoria, doble ciego.

Cegamiento

Pacientes y clínicos evaluadores. El ciego del tratamiento se mantuvo respecto a los grupos fluticasona/salmeterol *versus* fluticasona, pero no en relación con la dosis del esteroide inhalado.

Período de seguimiento

Tratamiento activo 26 semanas, una semana de seguimiento posterior.

Lugar

710 centros en 33 países. Centros en Colombia: Bogotá: Hospital Universitario San Ignacio (Doctor Iván Solarte); Bucaramanga: Instituto Neumológico del Oriente (Doctor Fabio Bolívar).

Pacientes

Mayores de 12 años con asma moderada a severa, con historia de la enfermedad de al menos un año, con requerimiento de medicación diaria para lograr control y que hubieran recibido tratamiento con glucocorticoides sistémicos para el manejo de una exacerbación o hubieran requerido manejo intrahospitalario por una exacerbación de asma en los 12 meses previos, con exclusión de los 30 días previos a la aleatorización.

Los pacientes fueron excluidos si presentaban historia de asma que amenazara la vida, tabaquismo de más de 10 paquetes/año o asma inestable.

Intervención

- Combinación de propionato de fluticasona más salmeterol en dosis de 100 mcg de fluticasona y 50 mcg de salmeterol, 250 mcg/50 mcg y 500 mcg/50 mcg, respectivamente.
- Propionato de fluticasona sola, en dosis de 100 mcg, 250 mcg o 500 mcg, administrado dos veces al día en un inhalador de polvo-seco.

Resultados

Se incluyeron 11.679 pacientes, de los cuales 67 presentaron 74 eventos severos relacionados con asma, con 36 eventos en 34 sujetos en el grupo de fluticasona/salmeterol y 38 eventos en 33 pacientes en el grupo de fluticasona; HR de 1,03 (IC 95% 0,64-1,66) .

Se reportaron una o más hospitalizaciones en 34 pacientes en el grupo de fluticasona/salmeterol y en 33 pacientes del otro grupo, para un total de 36 hospitalizaciones para cada uno de ellos (tabla 1).

El riesgo de exacerbaciones severas fue 21% menor en el grupo de fluticasona/salmeterol que en el grupo de fluticasona sola (HR 0,79; IC95% 0,70-0,89; $p < 0,001$), con al menos una exacerbación severa ocurrida en 480 de 5.834 pacientes en el grupo de fluticasona/salmeterol comparado con 597 en 5.845 sujetos en el grupo de fluticasona ($p = 0,001$) (tabla 2).

En el análisis de subgrupos, el riesgo de exacerbaciones severas fue consistentemente menor en

el grupo de fluticasona/salmeterol que en aquellos tratados con fluticasona sola, con un 35% menos de riesgo en el grupo de los adolescentes.

Conclusiones

Los pacientes que recibieron terapia con fluticasona/salmeterol no tienen riesgo mayor de presentar eventos serios relacionados con asma en comparación con aquellos que recibieron fluticasona sola. Los pacientes del grupo fluticasona/salmeterol tuvieron menos exacerbaciones severas que los del grupo de fluticasona sola.

Comentario

Hace mas de 30 años se relacionó el uso de terapia con broncodilatadores beta 2 agonistas de acción corta en asma con el incremento de eventos adversos severos y mortalidad (1, 2). Estas consideraciones se extendieron al uso de BALA, con los resultados evidenciados en estudios como el SNS (del inglés *Serevent Nation-wide Surveillance*) y SMART (del inglés *Salmeterol Multicenter Asthma Research Trial*) (3-6).

El uso de BALA ha demostrado tener un efecto favorable en cuanto a la disminución de la exacerbaciones, pero los estudios previamente mencionados no tenían un control estricto de la dosis y el uso concomitante de esteroide inhalado, de tal modo que ello podría explicar las exacerbaciones severas. Se había solicitado la realización de estudios con BALA y dosis controladas de esteroide inhalado para evaluar

Tabla 1. Desenlaces primarios de seguridad.

Desenlace primario	Fluticasona/salmeterol n=5.834	Fluticasona n=5.845
Desenlace compuesto n (%)	33 (<1%)	33 (<1%)
• Muertes relacionadas con asma	0	0
• Intubación relacionada con asma	9	2
• Hospitalización relacionada con asma	34 (<1%)	33 (<1%)
Número total de hospitalizaciones relacionadas con asma	36	36
Muerte de cualquier causa n y %	3 (<1%)	6 (<1%)

Tabla 2. Análisis de subgrupos: primera exacerbación severa.

Subgrupo	Fluticasona/ salmeterol	Fluticasona sola	HR IC 95%	Valor P
Control del asma				
• Previamente sin control con CI sin BALA	91/1.405 (6)	106/1.398 (8)	0,83 (0,63-1,10)	0,20
• Previamente sin control con CI más BALA	102/1.016 (10)	124/1.040 (12)	0,84 (0,65-1,09)	0,19
• Previamente adecuado con CI más BALA	239/2.652 (9)	304/2.663 (11)	0,76 (0,65-0,91)	0,002
• Previamente buen control con CI	38/612 (6)	54/608 (9)	0,68 (0,45-1,03)	0,07
Edad (años)				
• 12-17	42/615 (7)	64/615 (10)	0,65 (0,44-0,95)	0,03
• 18-64 años	386/4.576 (8)	469/4.605 (10)	0,81 (0,71-0,93)	0,002
• Mayor de 64 años	52/643 (8)	64/625 (10)	0,78 (0,54-1,12)	0,17

el riesgo de añadir BALA al tratamiento con esteroide inhalado. La existencia de presentaciones combinadas de BALA y corticosteroide inhalado facilitó la realización de este estudio.

Con los resultados del estudio AUSTRI es posible concluir que en pacientes sin antecedentes de eventos que amenacen la vida relacionados con asma, como lo fueron los sujetos incluidos en este trabajo, el uso de la combinación fija fluticasona/salmeterol muestra un perfil de seguridad similar al de fluticasona sola y está asociado con un menor riesgo de exacerbaciones.

Estas conclusiones no pueden ser extrapolables a aquellos pacientes con historia previa de eventos serios asociados a asma o con exacerbaciones en los últimos 30 días, grupo con mayor probabilidad de presentar eventos serios relacionados con asma durante un periodo similar al de seguimiento del estudio, de ahí que el perfil de seguridad del uso de CI/BALA sigue siendo una pregunta sin resolver en aquel grupo de sujetos.

Adicionalmente, consideramos que la comparación de esteroide inhalado a la misma dosis en la combinación o en el esteroide solo, ofrece una

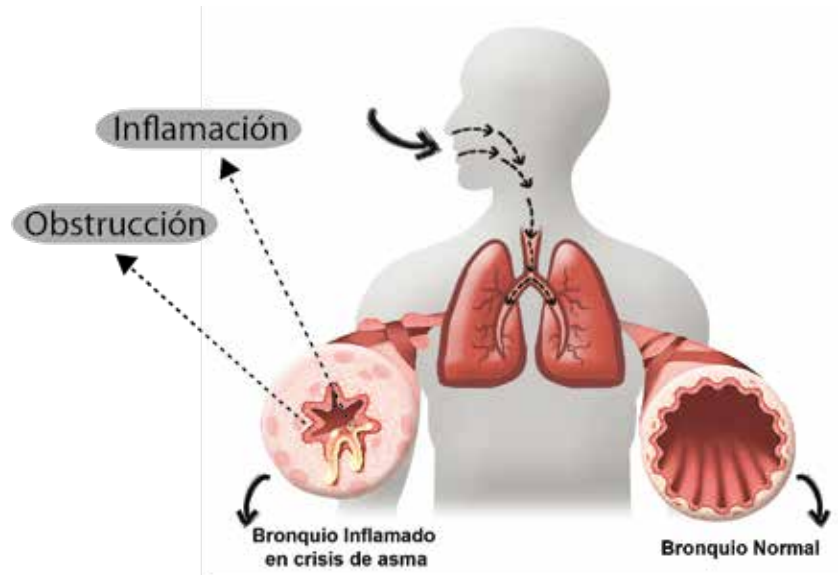
ventaja frente a la combinación, en cuanto a la disminución de exacerbaciones que ya ha sido demostrada en estudios previos.

Bibliografía

1. Ernst P, Habbick B, Suissa S, et al. Is the association between inhaled beta agonist use and life-threatening asthma because of confounding by severity? *Am Rev Respir Dis.* 1993;148:75-9.
2. Spitzer WO, Suissa S, Ernst P, et al. The use of beta-agonist and the risk of death and near death from asthma. *N Engl J Med.* 1992;326:501-6.
3. Castle W, Fuller R, Hall J, Palmer J. Serevent nationwide surveillance study: comparison of salmeterol with salbutamol in asthmatic patients who require regular bronchodilator treatment. *BMJ* 1993;306:1034-7.
4. Nelson HS, Weiss ST, Bleecker ER, Yancey SW, Dorinsky PM. The Salmeterol Multicenter Asthma research Trial: a comparison of usual pharmacotherapy for asthma or usual pharmacotherapy plus salmeterol. *Chest.* 2006;129:15-26.
5. Weatherall M, Wijesinghe M, Perrin K, Harwood M, Beasley R. Meta-analysis of the risk of mortality with salmeterol and the effect of concomitant inhaled corticosteroid therapy. *Thorax* 2010;65:39-43.
6. Salpeter SR. An update on the safety of long-acting beta agonists in asthma patients using inhaled corticosteroids. *Exper Opin Drug Saf.* 2010;9:407-19.

Zona amarilla de Asma

¿Qué le pasa a mis bronquios cuando tengo síntomas?

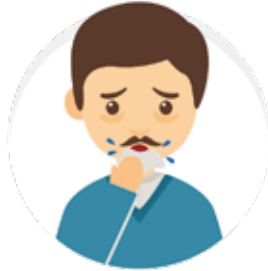


Semaforización de los síntomas del Asma

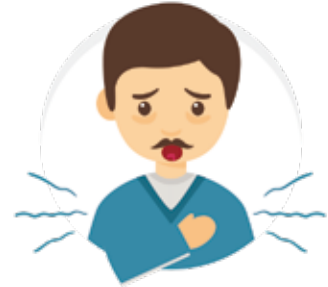


¿Cuándo estoy en la Zona amarilla?

1. Incremento en la tos



2. Sibilancias (silbido en el pecho)



- Aumento del uso de inhalador de rescate: 1-4 disparos al día.
- Aumento de los síntomas de asma (más de 2 veces/día) o no mejoría o recurren tras uso de medicamentos de rescate por 4 horas.
- Disminución del Pico flujo (PEF) personal mayor al 80%.
- Presencia de síntomas nocturnos: durante 1 a 3 noches.
- Infección respiratoria superior, si pérdida de control previa asociado.

Si usted está en la Zona amarilla

- Realizar 2 a 4 *puff* de salbutamol **AHORA**.
- Repetir la misma dosis de salbutamol cada 20 minutos por una hora.

...y además utilice la estrategia que le indicó su médico en la consulta (marque con una X)

- Continuar mi terapia inhaladora de larga acción y cuadriplique la dosis del esteroide inhalado así
- Incremente la frecuencia de uso de el inhalador formoterol/esteroide así: frecuencia
- Use su inhalador de rescate concomitantemente con esteroide inhalado así

Si no hay mejoría o tiene limitación para hablar o tiene coloración azul en las manos o labios consulte inmediatamente a su médico.