

Parece ficción, pero puede salvar vidas reales

El arte de la guerra contra el asma



Tácticas probadas para
combatir una crisis respiratoria.



MATPROM EC-0957 Prep 04.2023

Si requiere mayor información favor comunicarse con el teléfono abajo

Productos propiedad de AstraZeneca y distribuidos por Dyvenpro Distribución y Venta de Productos S.A. Oficina Matriz: Urbanización Ciudad Colón, Mz 275, Solar 5, Etapa III, Edificio Corporativo 1, Guayaquil-Ecuador, tel.: 43731390. Oficina Regional: Avenida 6 de Diciembre N31-110 y Whymper, Edificio Torres Tenerife, Piso 7

La información que contiene este material es únicamente de carácter informativo, no pretende influenciar la prescripción o consumo de ningún medicamento y no reemplaza la consulta a un profesional de la salud para el diagnóstico o tratamiento de ningún síntoma o enfermedad

CONSENSO ECUATORIANO DEL MANEJO INTEGRAL DE ASMA (CEA)



Dr. Luis Eduardo Castro Rubio
Dra. Mónica Graciela Fernández Bolaños
Dr. Efrén Ricardo Guerrero Cadena
Dra. Gilda Reina Salgado Girón
Dra. Paulina Alejandra Montenegro Orellana
Dr. Edison Fernando Gualpa Álvarez

Dra. Gioconda Cristina Garcés Acosta
Dr. Juan Pablo Almeida Rueda
Dr. Santiago Ramiro Cadena Mosquera
Dr. Víctor Hugo Guzmán Suárez
Dra. Liliana Elizabeth Páez Vargas

CONSENSO ECUATORIANO DEL MANEJO INTEGRAL DE ASMA (CEA)

ISBN:978-9942-44-076-1

Derecho de Autor:063292

Tiraje : 1 ejemplar

Texto digital proporcionado por los autores

**Esta obra no puede ser reproducida, total o
Parcialmente, sin autorización escrita de los autores**

Impresión:

TALLPA Publicidad Impresa / 2236296

Tabla de contenido

<i>Autores</i>	8
<i>Abreviaturas y siglas</i>	9
<i>Introducción</i>	11
<i>Objetivo</i>	12
<i>Metodología</i>	12
<i>Conflicto de interés</i>	12
<i>Independencia editorial</i>	13
<i>Alcance</i>	13
<i>Definición</i>	13
<i>Prevalencia</i>	13
Prevalencia de asma en Latinoamérica	14
<i>Fisiopatogenia</i>	15
Factores de riesgo de asma	19
<i>Diagnóstico del asma</i>	21
Estudios iniciales	21
Función pulmonar	24
Espirometría	24
Prueba de broncoprovocación	25
Flujo espiratorio máximo	25
Pruebas de reto bronquial	26
Biomarcadores	26
<i>Nivel de severidad</i>	29
<i>Nivel de control del asma</i>	30
<i>ACT Test de control del asma (para mayores de 12 años)</i>	32
<i>Fenotipos del asma</i>	33
<i>Tratamiento</i>	34
Manejo no farmacológico	34
Tratamiento de factores de riesgo modificables	34
Factores de riesgo	34
Hábito tabáquico:	34
Actividad física	34
Asma laboral	34

Obesidad.....	34
Problemas psicológicos.....	35
Problemas socioeconómicos.....	35
Confirmar alergia alimentaria.....	35
Bmbxv Evitar los medicamentos que pueden empeorar el asma.....	35
Rehabilitación respiratoria.....	35
Vacunación	36
Manejo farmacológico.....	36
Medicamentos	36
Broncodilatadores	36
Corticosteroides	37
Corticoides inhalados (CSI)	37
Efectos secundarios:.....	39
Corticoides sistémicos.....	39
Dosis.....	39
Efectos secundarios del uso de corticosteroides sistémicos:.....	40
Antagonistas de los receptores de leucotrienos (antileucotrienos)	40
Medicación biológica en el asma	41
Dispositivos de inhalación.....	44
Cartuchos presurizados de dosis medida.....	45
Nebulizadores:	46
Manejo farmacológico escalonado del asma estable en el adulto de más de 12 años.....	47
Opción 1:.....	47
Opción 2:.....	47
Otras opciones de tratamiento:.....	48
Opción 3:.....	48
Opción 4:.....	49
Otras opciones de tratamiento controlador	49
Opción 5:.....	49
Otras opciones:.....	50
PASO 6	50
Frecuencia con la que debe evaluarse a pacientes con asma:.....	50
Aumento del tratamiento para el asma:	51
Reducción del tratamiento cuando el asma está bien controlado:	51
Asma en situaciones especiales.....	52
Asma /EPOC.....	52

Asma y embarazo	53
Asma ocupacional	53
Asma inducida por el ejercicio físico	55
Algoritmo 2. Abordaje del paciente en crisis asmática.....	55
Manejo de las exacerbaciones del asma en la atención primaria (GINA 2022).....	55
Cuando derivar al especialista	57
Asma de difícil control.....	58
Definición.....	58
Manejo clínico de especialidad	58
Evaluación del fenotipo.....	59
Determinación de los endotipos.....	59
Evaluación de la inflamación de las vías respiratorias	59
Tratamiento.....	60
Tratamiento de asma inflamatoria TH2	60
Tratamiento de asma inflamatoria no TH2	60
Terapia con biológicos.....	61
Anti-IgE	61
Aparición de asma en la infancia.....	61
Dosis:.....	61
Resultados esperados:.....	62
Conclusiones:	62
Anti-IL 5	63
Mepolizumab	63
Reslizumab	64
Usos:.....	64
Anti-ILR 4R e IL-13.....	64
Macrólidos	65
Termoplastia bronquial en coadyuvancia al esquema de los corticosteroides inhalados (CSI) + Beta2 agonistas de larga acción (LABA) en el tratamiento de pacientes adultos con asma grave	65
Parámetros de monitoreo.....	66
ASMA EN NIÑOS.....	67
Diagnóstico de asma en niños ≤ 5 años	67
TODO LACTANTE CON SIBILANTES RECURRENTES TIENEN ASMA	68
CUAL ES LA UTILIDAD DE LA FENOTIPIFICACION DE LOS SIBILANTES RECURRENTES.....	68
CUAL ES LA UTILIDAD DEL INDICE PREDICTIVO.....	68

PRUEBAS PARA AYUDAR AL DIAGNOSTICO.....	71
DIAGNOSTICO DIFERENCIAL EN NIÑOS CON SIBILANTES RECURRENTES.....	72
INDICACIONES CLAVE PARA LA DERIVACIÓN DE UN NIÑO DE 5 AÑOS O MENOS PARA INVESTIGACIONES DIAGNÓSTICAS ADICIONALES O DECISIONES TERAPÉUTICAS.....	74
CLASIFICACION DEL ASMA	75
Por la gravedad	75
Clasificación según el grado de control de la enfermedad	75
QUE SIGNIFICA EL CONTROL DEL ASMA EN GRUPO DE EDAD < 5 AÑOS (GINA 2022; GEMA 5.2 2022).....	76
Manejo farmacológico escalonado del asma estable en el niño menos de 12 años	77
CUANDO INICIAR UN TRATAMIENTO CONTROLADOR NIÑOS MENORES 5 AÑOS (GINA 2022; GEMA 5.2 2022; Brand 2014).....	77
¿Qué tratamiento controlador debe elegirse en niños de 5 años o menores?	78
GLUCOCORTICOIDES	78
Antagonistas de los receptores de los leucotrienos	79
Cuáles son los objetivos del tratamiento escalonado y control del asma.....	79
Descenso escalonado del tratamiento de control	80
PASO 1: Agonista beta2 de acción corta inhalado según sea necesario	81
PASO 2: Tratamiento de controlador inicial más SABA según sea necesario.....	81
PASO 3: Tratamiento de control adicional, más SABA según sea necesario considerar la remisión a un especialista	82
Opción preferida:	82
PASO 4: Continuar con el tratamiento del controlador y derivar para evaluación de expertos	82
TRATAMIENTO DEL ASMA EN NIÑOS > DE 6 AÑOS A 11 AÑOS (GINA 2022).....	83
PASO 1	83
PASO 2	84
PASO 3	84
PASO 4	84
PASO 5	85
Asma de difícil control en niños.....	86
ASMA DE DIFÍCIL CONTROL:.....	86
ASMA SEVERA VERDADERA.....	87
DEFINICION DE ASMA SEVERA EN NIÑOS MAYORES DE 6 AÑOS.....	87
Paso 1: confirmar el diagnóstico	88
PASO 2 Identificar factores modificables del mal control.....	88
PASO 3	88
PASO 4	89

PASO 5	89
<i>TRATAMIENTO EN PACIENTES CON ASMA GRAVE</i>	90
FARMACOS BIOLOGICOS	90
Complicaciones del asma (generalidades)	91
<i>Asma y COVID-19.....</i>	91
Epidemiología.....	92
Manifestaciones clínicas.....	92
Espirometría en asma y COVID-19.....	93
Tratamiento	94
Covid-19 y asma: recomendaciones de SEPAR sobre la vacunación	95
Pacientes con asma grave.....	96
Asma e infección por el SARS-CoV-2	97
<i>Conclusiones.....</i>	97
<i>Referencias Bibliográficas</i>	98

Autores

Dr. Luis Eduardo Castro Rubio, Neumólogo Hospital Eugenio Espejo, Quito, Ecuador

Dra. Mónica Graciela Fernández Bolaños, Neumóloga, Hospital General del Sur de Quito, Quito, Ecuador

Dr. Efrén Ricardo Guerrero Cadena, Neumólogo en actividad privada, Quito, Ecuador

Dra. Gilda Reina Salgado Girón, Neumóloga en actividad privada, Quito, Ecuador

Dra. Paulina Alejandra Montenegro Orellana, Neumóloga, Hospital Pablo Arturo Suarez, Quito, Ecuador

Dr. Edison Fernando Gualpa Álvarez, Neumólogo, Hospital de la Policía, Quito, Ecuador

Dra. Gioconda Cristina Garcés Acosta, Neumóloga, Hospital General del Sur de Quito, Quito, Ecuador

Dr. Juan Pablo Almeida Rueda, Neumólogo, Hospital Pablo Arturo Suarez, Quito, Ecuador

Dr. Santiago Ramiro Cadena Mosquera, Neumólogo, Hospital Carlos Andrade Marín, Quito, Ecuador

Dr. Víctor Hugo Guzmán Neumólogo, IESS El Batán, Quito, Ecuador

Dra. Liliana Elizabeth Páez Vargas, Neumóloga, Clínica Pasteur, Quito, Ecuador

Abreviaturas y siglas

ACQ, Cuestionario de Control de Asma
 ACT, Asthma Control Test (prueba de control del asma)
 AGREE-II, Instrumento para la Evaluación de Guías de Práctica Clínica
 AINES, antiinflamatorios no esteroideos
 Anti-IgE, anticuerpo monoclonal contra IgE
 Anti-IL-4/IL-13, anticuerpo monoclonal contra interleucina-4 (IL-4)/interleucina-13 (IL-13)
 Anti-IL-5, anticuerpo monoclonal contra IL-5
 Anti-IL-5/IL-5R α , anticuerpo monoclonal contra el receptor de IL-5
 API, Índice Predictivo del Asma
 AQLQ, Cuestionario de Calidad de Vida en pacientes con Asma
 ARIA, Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma
 ATS, American Thoracic Society
 BTS/SIGN, Guía Británica del Asma de la British Thoracic Society/Scottish Intercollegiate Guidelines Network
 CEIN, corticosteroides intranasales
 CEAB Consenso ecuatoriano de asma bronquial
 CSI, corticosteroide inhalado
 CSI(A), corticosteroide inhalado en dosis alta
 CSI(B), corticosteroide inhalado en dosis baja
 CSI(M), corticosteroide inhalado en dosis media
 CSO, corticosteroide oral
 CVF, capacidad vital forzada
 EA, efectos adversos
 EPOC, enfermedad pulmonar obstructiva crónica
 EREA, enfermedad respiratoria exacerbada por aspirina
 ERS, European Respiratory Society
 FDA, Food and Drug Administration
 FeNO, fracción exhalada de óxido nítrico
 GDL-nuclear, grupo nuclear del desarrollo de los lineamientos
 GEMA, Guía Española para el Manejo del Asma

GINA, Global Initiative for Asthma
HRB, hiperrespuesta bronquial
Ig, inmunoglobulina
IgE, inmunoglobulina E
IL, interleucina
IOS, Oscilometría de impulso
ITA, inmunoterapia con alérgenos
ITSC, inmunoterapia subcutánea
ITSL, inmunoterapia sublingual
LABA, β 2-agonista de acción prolongada
LAMA, antagonista muscarínico de acción prolongada
LTh1 linfocitos ayudadores 1
MART, tratamiento de rescate y mantenimiento
MIA, Manejo Integral del Asma
Mini-AQLQ, Cuestionario de Calidad de Vida en Pacientes con Asma versión reducida
PFE, pico de flujo espirado
PN, poliposis nasosinusal
ppb, partes por billón
RA, rinitis alérgica
RGE, reflujo gastroesofágico
RS, rinosinusitis
SABA, β 2-agonista de acción corta
SEN, Sociedad Ecuatoriana de Neumología
T2, tipo 2
VEF1, volumen espiratorio forzado en el primer segundo

Introducción

El asma es una enfermedad prevalente que limita las actividades de los pacientes que la padecen, ocasionando un elevado gasto sanitario. Hemos aprendido que el asma no es una única enfermedad, sino un síndrome que engloba diferentes fenotipos.

Las guías de práctica clínica (guía española para el Manejo del Asma: Guía Española del manejo del Asma-GEMA), Manejo Integral del Asma de México (MIA), Global Initiative for Asthma (GINA) inciden en el control de la enfermedad como objetivo del tratamiento.

El control del asma, definido como el grado en el que las manifestaciones de la enfermedad están ausentes o se ven reducidas al máximo por las intervenciones terapéuticas, continúa siendo sub-óptimo. Así, los resultados fuera de ensayos clínicos no superan un 20-50% de pacientes bien controlados.

Existe una generación constante de conocimiento nuevo, y se tiene la imperiosa necesidad de su aplicación, que permita protocolos de diagnóstico generales acordes a cada caso. Se requiere también de sistemas de clasificación de conocimiento sobre las interacciones del asma con otras enfermedades y, medicamentos; así como esquemas de tratamiento seguros, eficaces y prácticos y programas de educación continua para el personal de salud, enfermos y sus cuidadores acerca del impacto del asma en la mortalidad, economía y la sociedad en general.

Este documento ha logrado conjuntar el esfuerzo profesional y académico de los/las especialistas más relevantes en el manejo del asma en Ecuador, con el objetivo de analizar el estado actual del conocimiento de esta entidad, las guías internacionales de diagnóstico y los esquemas de tratamiento más importantes, procurando diseñar la mejor guía ecuatoriana que sea de fácil aplicación y amplia difusión.

De esta forma nació la Actualización Consenso Ecuatoriano de Asma Bronquial (CEA), con la renovación de conceptos, utilizando la misma rigurosa metodología de análisis de la información, la discusión de cada uno de los

temas abordados, y, finalmente, con la obtención de un texto de aplicación clínica.

Objetivo

El objetivo del CEA es presentar lineamientos actualizados y consensuados acerca del abordaje, diagnóstico y tratamiento del asma en Ecuador. Los usuarios serán médicos, tanto de primer nivel como especialistas, que tratan a pacientes con asma. El CEA se enfoca en pacientes adultos y pediátricos, atendidos en cualquiera de los tres niveles de atención. Abarca desde la fisiopatogenia, el diagnóstico clínico, y el tratamiento tanto en el de mantenimiento o control como en el tratamiento de rescate. Se aborda desde el asma leve, con síntomas esporádicos, hasta el asma grave; también se considera el manejo de la crisis asmática. El CEA se desarrolló con la finalidad de optimizar y homologar el manejo de los pacientes asmáticos del Ecuador, para perfeccionar el control de su enfermedad y reducir las crisis, al igual que los efectos adversos de la medicación y así mejorar la calidad de vida del paciente y reducir el riesgo futuro.

Metodología

El CEA se desarrolló con el método ADAPTE, que establece la adaptación local de guías internacionales de alta calidad, que sirven de guías de referencia.

Con el grupo nuclear del desarrollo de los lineamientos para el CEA se definirán las tres áreas de mayor controversia y renovación del actual manejo del asma. Solo en estas tres áreas se formularán preguntas clínicas clave que se discutirán con el grupo amplio del desarrollo de la guía, mientras que el resto del documento se basará en los textos de las guías de referencia.

Conflicto de interés

Al inicio del proyecto todos los integrantes del grupo de desarrollo de la guía del CEA declararon sus conflictos de interés. Estas se actualizaron antes de

la reunión final. En caso de existir algún conflicto de interés, se dio la oportunidad al médico en cuestión de no emitir su voto. Además, no se consideró que la votación sesgada de uno de ellos pudiera tener mayor impacto sobre el contenido final del texto.

Independencia editorial

El CEA recibió fondos de su patrocinador ASTRAZENECA, sin embargo, los textos se desarrollaron con completa independencia editorial, a base de la evidencia de las guías de referencia y la opinión consensuada de todos los miembros del grupo.

Alcance

La presente guía está dirigida a estudiantes de medicina, médicos de primer nivel y especialistas.

Definición

El asma es una enfermedad heterogénea con fenotipos y manifestaciones clínicas similares, pero con una etiología variable. Se caracteriza por la inflamación crónica de las vías aéreas que cursa con un cuadro de dificultad para respirar, presencia de sibilancias, opresión en el pecho y tos (cuya intensidad puede variar con el tiempo), acompañados de una obstrucción del flujo aéreo que puede ser total o parcialmente reversible, mediante medicación o de manera espontánea (GEMA 5.2, 2022).

Prevalencia

El asma está aumentando a nivel global. Se estima que del 1 al 18% de la población de varios países sufren asma. La Organización Mundial de la Salud ha estimado la muerte anual de casi 250,000 pacientes asmáticos. No obstante, con los nuevos avances médicos en relación con el control de asma se ha disminuido el número de muertes considerablemente en relación con el siglo pasado (Rehman 2018).

El estudio ISAAC realizó en 61 países encuestas estándar entre muestras representativas en dos grupos de niños en edad de 6 a 7 y 13 a 14 años. La fase uno del ISAAC (1994-1995) evidenció grandes variaciones en la prevalencia de los síntomas de asma, rinitis y eczema con diferencias de 20 y 60 veces entre centros, lo que mostró marcadas diferencias en la prevalencia de asma en poblaciones con similares características genéticas o étnicas (Stern 2020).

Prevalencia de asma en Latinoamérica

Se estima en 17%, pero con fluctuaciones entre los países que van de 5% en algunas ciudades de México a 30% en Costa Rica. La prevalencia promedio de asma en el grupo de edad de 6-7 años es de 17.3% (rango de 41- 26.9%) y en el grupo de 13-14 años es del 15.8% (rango de 5.5-28%) (Rehman 2018).

En Brasil en la ciudad de Salvador hubo un descenso anual en la prevalencia de asma con el aumento de la edad. Al primer, segundo, tercer y cuarto año de vida se observaron frecuencias de sibilancias de 23, 41, 34 y 37%, respectivamente. A los 4 años, siendo la prevalencia de asma en esta edad de 37%, a los 6 años la prevalencia de 24% y en el grupo de 13-14 años fue de aproximadamente 14% (Rehman 2018).

En Perú fueron incluidos 1,441 pacientes, encontrando una prevalencia de asma de 12% en Lima y 3% en la región de Tumbes, y de estos, 5 y 14% fueron clasificados con asma grave persistente, respectivamente. En el estudio ISAAC realizado en 2003 en Lima se encontró una prevalencia de asma de 19.6% (Rehman 2018).

En Colombia en una primera fase por diagnóstico médico la prevalencia de asma fue de aproximadamente el 20% y de 10%, con intervalo entre 5 y 18% entre las ciudades. En la segunda fase se observó un leve incremento de 24% y 12% en diagnóstico médico con intervalo de 10 y 13% (Rehman 2018).

En Ecuador, específicamente en Esmeraldas, se analizaron los factores ambientales en el que se incluyó 59 comunidades con población predominantemente afroecuatoriana con edades entre 7 y 15 años., Se encontró una prevalencia general de asma de 10.1%, con un amplio rango entre las comunidades que iba de 0 a 31.4% (Rehman 2018). Se evaluó a comunidades rurales para correlacionar la prevalencia de asma comunitaria con diferentes índices contruidos para representar el proceso de urbanización en las comunidades en Ecuador. El estudio mostró que mayores niveles de urbanización, particularmente con respecto al estilo de vida y los índices socioeconómicos, se asociaron positivamente con la prevalencia del asma (Rodríguez 2019).

En el estudio se encontró que los indicadores socioeconómicos y de estilo de vida tuvieron efectos generales más fuertes sobre la prevalencia del asma que los indicadores de infraestructura. La prevalencia de asma fue mayor en comunidades con un nivel socioeconómico más alto y un estilo de vida más urbanizado (Rodríguez 2019).

En un estudio realizado en Quito del 2021 se evaluaron un total de 2,380 adolescentes con edades comprendidas entre los 13 y 14 años. La prevalencia del diagnóstico médico de asma, rinitis y eczema fue 3.4%, 8.5% y 2.2%, respectivamente. En comparación con los resultados de ISAAC, se encontró una menor prevalencia de asma: sibilancias alguna vez (37.6% frente a 12.7%), sibilancias recientes (17.8% frente a 6.5 %), asma alguna vez (6.9% frente a 4.6%).

Fisiopatogenia

Se produce por una inflamación que afecta a toda la vía respiratoria incluida la mucosa nasal. El epitelio inicia la respuesta a sustancias inhaladas secretando citocinas como el Thymic Stromal Lymphopoietin (TSLP), IL-33 y IL-25 para la activación del sistema inmunitario innato tipo 2:

- **Epitelio bronquial:** está dañado, con pérdida de células ciliadas y secretoras. Las células epiteliales son sensibles a los cambios de su microambiente, expresan múltiples proteínas inflamatorias y liberan citocinas, quimiocinas y

mediadores lipídicos en respuesta a modificaciones físicas. Los agentes contaminantes y las infecciones víricas también pueden estimular su producción. El proceso de reparación que sigue al daño epitelial puede ser anormal, aumentando las lesiones obstructivas que ocurren en el asma.

- **Musculatura lisa bronquial:** sus células muestran hiperplasia e hipertrofia expresando mediadores proinflamatorios, similares a los de las células epiteliales.
- **Células endoteliales:** participan en el reclutamiento de células inflamatorias desde los vasos sanguíneos hacia la vía aérea, mediante la expresión de moléculas de adhesión.
- **Fibroblastos y miofibroblastos:** producen componentes del tejido conectivo, como colágeno y proteoglicanos, que están implicados en la remodelación de la vía aérea.
- **Nervios colinérgicos de la vía aérea:** se pueden activar por reflejos nerviosos y causar broncoconstricción y secreción de moco. Los nervios sensoriales pueden provocar síntomas como la tos y la opresión torácica, y pueden liberar neuropéptidos inflamatorios.
- **Linfocitos T (LT):** están elevados en la vía aérea, con un desequilibrio en la relación linfocito T ayudadores 1/linfocitos T ayudadores 2 (LTh1/Th2), con predominio de los Th2, que liberan citocinas específicas, incluidas IL-4, 5, 9, y 13, que orquestan la inflamación eosinofílica y la producción de IgE por los linfocitos B. Los LT reguladores están disminuidos y los LT asesinos naturales (NK) elevados.
- **Mastocitos:** están aumentados en el epitelio bronquial e infiltran el músculo liso de la pared. Su activación libera mediadores con efecto broncoconstrictor y pro-inflamatorio, como histamina, leucotrienos y prostaglandina D2.
- **Eosinófilos:** están elevados en la vía aérea y su número se relaciona con la gravedad. Liberan enzimas inflamatorias que dañan las células epiteliales y generan mediadores que amplifican la respuesta inflamatoria.
- **Neutrófilos:** están elevados en la vía aérea en algunos pacientes con asma grave, durante exacerbaciones y sujetos con asma y fumadores. Su papel fisiopatológico no está bien establecido y su aumento puede ser debido al tratamiento glucocorticoide.
- **Células dendríticas:** son presentadoras de antígeno que interactúan con células reguladoras de los ganglios linfáticos y estimulan la producción de linfocitos Th2.
- **Macrófagos:** pueden ser activados por alérgenos a través de receptores de baja afinidad para la IgE y liberar mediadores que amplifican la respuesta inflamatoria, especialmente en el asma grave.

- **Células pulmonares neuroendocrinas:** contribuyen a la respuesta Th2 y estimulan las células productoras de moco.

Las células dendríticas promueven el desarrollo de linfocitos Th2 con secreciones de citocinas tipo 2. Estudios recientes muestran que no todos los pacientes desarrollan la inflamación Th2, también hay otras moléculas como la IL-17 y el interferón gama (IF- γ), que intervendrían en la denominada asma Th2 bajo. Las moléculas que hacen posible este proceso inflamatorio se resumen:

- **Quimiocinas.** Expresadas por las células epiteliales siendo importantes en el reclutamiento de las células inflamatorias en la vía aérea.
- **Cisteinil leucotrienos.** Potentes broncoconstrictores liberados por mastocitos y eosinófilos.
- **Citocinas.** Dirigen y modifican la respuesta inflamatoria en el asma y determinan su gravedad:
- **IL-1 β y factor de necrosis tumoral alfa (TNF α):** amplifican la respuesta inflamatoria.
- **GM-CSF (Granulocyte-Macrophage Colony-Stimulating Factor humano):** prolongan la supervivencia de los eosinófilos en la vía aérea.

Citocinas derivadas del epitelio:

- **IL-33:** promueve las propiedades inflamatorias pro-alérgicas de las células CD4 y actúa como quimioatrayente de las células Th2.
- **IL-25:** implicada en la inflamación eosinofílica, en la remodelación y en la hiperreactividad bronquial.
- **TSLP:** induce eosinofilia, aumenta el nivel de IgE, la hiperrespuesta y el remodelado de la vía aérea.

Citocinas derivadas de células Th2:

- **IL-4:** importante para la diferenciación de células Th2, el aumento de la secreción de moco y la síntesis de IgE.
- **IL-5:** necesaria para la diferenciación y supervivencia de los eosinófilos.
- **IL-13:** importante para la síntesis de la IgE y la metaplasia de las células mucosas.
- **Histamina:** liberada por los mastocitos que contribuye a la broncoconstricción y la respuesta inflamatoria.
- **Óxido nítrico.** Potente vasodilatador producido predominantemente en las células epiteliales por la enzima óxido nítrico sintetasa inducible.

- **Prostaglandina D₂**. Broncoconstrictor derivado fundamentalmente de los mastocitos, está implicada en el reclutamiento de células Th2 en las vías respiratorias.

Finalmente, la vía aérea es la que se estrecha debido a los cambios fisiopatológicos descritos.

Dependiendo del cuadro asmático, la limitación del flujo aéreo y sus síntomas pueden resolver de forma espontánea o en respuesta a la medicación, o estar ausente en un tiempo determinado.

Entre los mecanismos que contribuyen a la aparición de la obstrucción destacan:

- **Contracción del músculo liso bronquial**: Es la consecuencia de la respuesta a mediadores como neurotransmisores que destacan por efecto broncoconstrictor; en gran parte se puede revertir el estado con medicación broncodilatadora.
- **Edema de las vías respiratorias**: Por el exudado microvascular en respuesta a mediadores inflamatorios (importante en exacerbaciones agudas).
- **Hipersecreción de moco**: Efecto ocasionado por aumento en número de células caliciformes en el epitelio y el aumento en el tamaño de las glándulas de la submucosa; todo lo cual aumenta la posibilidad de producir tapón de moco.
- **Cambios estructurales de la vía respiratoria**: Debido al depósito de fibras de colágeno y proteoglicanos, existe fibrosis subepitelial; hiperplasia e hipertrofia del músculo liso.

La intensidad de la respuesta se relaciona con la inflamación de base, además la hiperrespuesta bronquial (HRB) ocasiona el estrechamiento de las vías respiratorias en respuesta a estímulos que son inocuos para personas sin asma.

La HRB se ha vinculado con la inflamación y reparación de las vías respiratorias, reversible parcial o totalmente dependiendo del cuadro clínico del paciente.

Entre los mecanismos de la HRB encontramos:

- **Contracción excesiva del músculo liso de la vía respiratoria**: Se relaciona con un aumento del volumen y/o de la contractilidad de las células del músculo liso bronquial.

- **Desacoplamiento de la contracción de la vía respiratoria:** Debido a cambios inflamatorios en la pared de las vías respiratorias con la posibilidad de ocasionar un estrechamiento, acompañado de una reducción de la contracción de las vías respiratorias sanas cuando se inhala un agente broncoconstrictor.
- **Engrosamiento de la pared de la vía respiratoria:** Tanto el edema como los cambios estructurales amplifican el estrechamiento de la pared bronquial debido a la contracción de la musculatura de las vías respiratorias.
- **Nervios sensoriales sensibilizados:** Pueden aumentar su sensibilidad debido a la inflamación, produciendo una broncoconstricción exagerada en respuesta a estímulos sensoriales.

Factores de riesgo de asma

Los factores de riesgo se clasifican en dos grupos, aquellos asociados a la aparición del síndrome asmático (Tabla 1) y los desencadenantes de síntomas o de agudizaciones de asma (Tabla 2) (GEMA, 2022).

Tabla 1. Factores de riesgo asociados a la aparición de asma

Factores del huésped	
	Menarquia temprana
	Obesidad
	Hiperrespuesta bronquial rinitis
Factores perinatales	Edad de la madre
	Preeclampsia
	Prematuridad
	Cesárea
	Ictericia neonatal
	Lactancia
	Consuma de tabaco durante la gestación
	Dieta de la madre
	Dieta del lactante
	Función pulmonar del neonato
Factores Ambientales	Aeroalérgenos
	Alérgenos laborales
	Infecciones respiratorias
	Tabaco

	Contaminación ambiental
Fármacos	Paracetamol
	Antiácidos
	Antibióticos
	Terapia hormonal sustitutiva

Tabla 2. Factores desencadenantes de síntomas y agudizaciones de asma

Factores ambientales	Atmosféricos	Polución
		Vegetales
	Domésticos	Ácaros del polvo
	Hongos y virus	Alternaria alternata
		Cladosporium herbarum
Factores sistémicos	Fármacos	Rinovirus y otros virus respiratorios
		Antibióticos
	Alimentos	Ácido acetilsalicílico
		Leche de vaca
		Huevo
		Frutos secos
		Alimentos con sulfitos
		Panalérgenos vegetales como profilinas o proteína transportadora de lípidos (LTP)
Factores laborales Sustancias de masa molecular baja	Otros	Veneno de himenópteros
	Fármacos	Industria farmacéutica
	Anhídridos	Industria del plástico
	Diisocianatos	Industrias de poliuretano, plástico, barnices y esmaltes
	Maderas	Aserraderos, carpinterías, ebanisterías
	Metales	Fundiciones, industrias de niquelados, plateados, curtidos de piel, limpieza de calderas

	Otros	Industrias de cosméticos, peluquerías, revelado de fotografía, refrigeración, tintes
Factores laborales Sustancias de masa molecular alta	Sustancias de origen vegetal, polvo y harinas	Granjeros, trabajadores portuarios, molinos, panaderías, industria cervecera, procesamiento de soja, industria del cacao, del café, del té, industria textil
	Alimentos	Industria alimentaria
	Enzimas vegetales	Industria alimentaria, industria farmacéutica
	Gomas vegetales	Industria alimentaria, imprentas, industria del látex, sanitarios
	Hongos y esporas	Panaderías, granjas, agricultores
	Enzimas animales	Molinos, fabricación de carmín

Diagnóstico del asma

El diagnóstico de asma es de exclusión. Se construye en base a la clínica, función pulmonar y marcadores de inflamación. Ninguno de los componentes del diagnóstico es por sí solo suficiente para el diagnóstico de asma (NICE 2017).

Estudios iniciales

Respecto a la evaluación clínica debemos tener en cuenta la sintomatología, examen físico, antecedentes personales y familiares (GEMA 5.2, 2022).

El síntoma más característico del asma es la respiración sibilante (Holleman 1995), que, junto con la disnea, la tos y la opresión torácica son los llamados síntomas cardinales o guía de la enfermedad.

La tos en el asma puede aparecer en dos momentos. Al inicio, es debida a la broncoconstricción y a la irritación de receptores vagales por los mediadores inflamatorios, por lo que es de tipo irritativa, mientras que en la fase de resolución se acompaña de expectoración, ya que es la consecuencia de la presencia de moco desprendido de las paredes bronquiales (Alcántara 2019).

El moco presente en el asma es habitualmente mucoide claro, aunque una coloración muco-purulenta no necesariamente se traduce en infección debido a la presencia de eosinófilos (Alcántara 2019).

La disnea es el síntoma que mejor refleja la gravedad del proceso y a la pérdida de control de este. No hay una correlación entre el grado de disnea y la pérdida de la función pulmonar. (Alcántara 2019; Yawn 2017).

La opresión torácica es debida a la irritación de los receptores vagales pulmonares y a la limitación al flujo aéreo que incrementa la presión intratorácica (Alcántara 2019).

Las siguientes condiciones en presencia de los cuatro síntomas cardinales hacen más probable el diagnóstico de asma (Levy 2006).

- Síntomas que a menudo tienden a empeorar en la noche o en las primeras horas de la mañana.

- Los síntomas son variables tanto en tiempo como en intensidad.

- Los síntomas tienen como desencadenantes habituales a infecciones virales, ejercicio físico, exposición a alérgenos, cambios climáticos, risa, llanto, o irritantes ambientales como gases de smog de los autos, humo de tabaco u olores fuertes (British Guideline 2022).

- Las siguientes condiciones disminuyen la probabilidad de que los síntomas arriba descritos sean debidos a asma (GINA 2022):

- Tos aislada que no se acompañe de otros síntomas (British Guideline 2019).

- Producción crónica de expectoración

- Dificultad respiratoria asociada con mareos, lipotimias o parestesias.

- Dolor torácico.

- Disnea inducida por ejercicio con inspiración ruidosa.

En la anamnesis se deben considerar, edad de inicio de los síntomas, los antecedentes patológicos personales como la presencia de rinosinusitis crónica con o sin pólipos, rinitis alérgica, dermatitis alérgica y la historia familiar de asma o alergias (Burke 2003).

El antecedente de atopia en uno de los padres determina una probabilidad de desarrollar asma en un 20%, y si son los dos padres la probabilidad es de más de un 50% (Coronel 2010).

El antecedente familiar de atopias en los padres tiene un alto valor diagnóstico y ha servido para elaborar índices de probabilidad diagnóstica de asma en niños (Castro-Rodríguez 2011).

Se puede usar las siguientes preguntas que han demostrado ser claves en la sospecha diagnóstica de asma (García P 2012; Martín P 2001):

1. ¿Ha tenido alguna vez “pitos” en el pecho?
2. ¿Ha tenido tos, sobre todo por las noches?
3. ¿Ha tenido tos, “pitos”, dificultad al respirar en algunas épocas del año o en contacto con animales, plantas, tabaco o en su trabajo?
4. ¿Ha tenido tos, “pitos”, dificultad al respirar después de hacer ejercicios moderados o intensos?
5. ¿Ha padecido resfriados que le duren más de 10 días o le “bajan al pecho”?
6. ¿Ha utilizado medicamentos inhalados que le alivian o que le bajan estos síntomas?
7. ¿Tiene usted algún tipo de alergia? ¿Tiene algún familiar con asma o alergia?

En el examen físico el dato destacable es la presencia a la auscultación de sibilancias, que tienen la característica de ser sonidos polifónicos, musicales o sonidos silbantes, de tono más bien agudo o subagudo, predominante o exclusivamente exhalatorios (Nice 2017; Kaiser 2021). Otros ruidos adventicios como crepitantes no se relacionan con asma (GINA 2022).

Es importante en el examen físico constatar la ausencia de hipocratismo digital. La presencia de dicho signo obliga a orientar el diagnóstico a otra patología o la coexistencia de asma con otras enfermedades cardíacas, pulmonares o hepáticas, pero el asma, *per se* no es causa de hipocratismo digital (Manual MSD 2021; Barrueto 2009).

Función pulmonar

El paciente con una clínica sugestiva de asma tiene que ser sometido a valoración con pruebas de función pulmonar para demostrar: obstrucción de la vía aérea, reversibilidad de esta, variabilidad e HRB (GEMA 5.2 2022).

Las pruebas de función pulmonar tienen por objeto el documentar:

1. La obstrucción (espirometría)
2. La reversibilidad (prueba broncodilatadora positiva)
3. La variabilidad (cambio en el pico de flujo espirado)
4. La hiperreactividad (pruebas de broncoprovocación) (GEMA 5.2 2022).

No necesariamente se debe recurrir a todas estas pruebas para documentar el diagnóstico de asma.

Espirometría

La espirometría es el primer estudio de función pulmonar que debe practicarse. Dentro de la misma son importantes los valores de volumen espiratorio forzado en el primer segundo (VEF1), capacidad vital forzada (CVF), y relación VEF1/CVF. Los valores de referencia deben tomarse en cuenta en base a las características antropométricas del paciente, incluyendo talla, peso, sexo, raza, altura sobre el nivel del mar. La espirometría no debería realizarse mediando en ella el uso de fármacos controladores y los fármacos aliviadores deben ser suspendidos según su tiempo de acción (Graham 2019).

La obstrucción se define como un cociente VEF1/CVF por debajo de los límites de referencia que arbitrariamente se ha colocado en 0.7 (es decir que el VEF1 debe ser por lo menos el 70% de la CVF). No obstante, este valor puede sobreestimar la obstrucción en adultos mayores (falsos positivos), por lo que en esos casos se recomienda aplicar los valores por debajo del límite inferior de la normalidad (Pelegriño 2005; Quanjer 2012).

Por otro lado, un cociente VEF1/CVF por debajo de 0.7 puede subestimar la presencia de obstrucción en personas adultas jóvenes por lo que se recomienda aplicar las dos medidas simultáneamente, es decir valorar el VEF1/CVF cuando el VEF1 esté por debajo del valor normal (80%) (Brigham 2015).

Para fines de consenso se aplicará como valores normales un VEF1 sobre 80% y relación VEF1/CVF sobre 70%.

Para la prueba broncodilatadora se deben aplicar 400 µg de salbutamol inhalado por inhalocámara y repetir la espirometría a los 15 minutos. Una prueba broncodilatadora positiva y por tanto que configura el componente de obstrucción reversible es:

1. Mejoría del VEF1 igual o mayor a 200 ml en volumen y 12% o más en el valor porcentual (ambas simultáneamente) en el adulto.
2. Mejoría del pico de flujo espirado (PFE) en más del 20%
3. Mejoría del VEF1 o del PFE luego de 2 semanas de 40 mg diarios de prednisona o equivalente o 2 a 8 semanas de 1,200 a 2,000 µg inhalados de propionato de fluticasona (GEMA 5.2 2022).

Es importante indicar que una espirometría normal no descarta el diagnóstico.

Prueba de broncoprovocación

Se realizará siempre y cuando en la espirometría inicial no se haya demostrado obstrucción (es decir el cociente VEF1/CVF sea mayor a 0.7) y que la prueba broncodilatadora sea negativa. No debería realizarse si no se cumplen estos dos prerequisites.

Para la prueba de broncoprovocación se pueden usar fármacos directos como la metacolina o histamina o indirectos como manitol, adenosina monofosfato o la solución salina hipertónica. De los antes mencionados, la metacolina es el más usado por su facilidad de uso y sobre todo el perfil de seguridad. La prueba de hiperreactividad es positiva cuando se logra una caída del VEF1 del 20% o más con una dosis acumulada determinada para cada fármaco que se emplee. Es necesario destacar que puede haber pruebas de hiperreactividad positivas en rinitis alérgica sin asma, en enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), bronquiectasias, fibrosis quística, insuficiencia cardíaca, infecciones virales, sarcoidosis. Por otro la HRB está presente en el 10 a 16% de adultos sanos (GEMA 5.2 2022; Perpiñán 2013).

Flujo espiratorio máximo

La flujometría medida por el pico de flujo espirado es una alternativa a emplearse cuando no se dispone de espirometría. se debe monitorizar el pico

flujo espirado entre 1 a 2 semanas y demostrar una variabilidad de más del 20%, una variabilidad igual o mayor al 20% es diagnóstica de asma bronquial (Louis 2022; Boezen 1994).

Si bien es cierto un medidor de pico de flujo es barato y fácil de usar debe explicarse correctamente el modo de uso. Lamentablemente se ha observado que la adherencia al dispositivo es baja, alrededor de un 9% por lo que implica realizar 3 maniobras, escoger la mejor y registrarla diariamente. Por otro lado, es importante explicar en detalle al paciente el correcto uso del dispositivo. En estudios de seguimiento se ha observado que un porcentaje importante de pacientes usan inadecuadamente el medidor de pico de flujo lo que da lugar a lecturas erróneas (Self 2014). Una alternativa que hace más fácil su aplicabilidad son dispositivos que funcionan con programas que se instalan en teléfonos inteligentes y que calculan automáticamente la variabilidad (Antalfy 2020).

Pruebas de reto bronquial

Las pruebas de alergia por punción intraepidérmica o prick test no deben utilizarse para establecer el diagnóstico de asma (Nice 2017). Deben utilizarse una vez se haya establecido un fenotipo Th2. Por otro lado, deben emplearse extractos estandarizados y emplearse una batería estándar de antígenos de ácaros, epitelios, pólenes y hongos a los cuales se añadirán extractos adicionales según cada realidad geográfica (GEMA 5.2 2022).

Biomarcadores

La implementación de la medicina de precisión en el tratamiento del asma requiere la identificación de marcadores específicos medibles en fluidos biológicos.

Para ser útiles, estos biomarcadores deben ser cuantificables por sistemas fiables, reproducibles en el entorno clínico, fáciles de obtener y rentables.

A continuación, se detallan los marcadores biológicos más frecuentemente utilizados en el diagnóstico del asma.

Tabla 3. Marcadores biológicos más usados en el diagnóstico del asma

BIOMARCADOR	LUGAR DE OBTENCIÓN	VENTAJAS	LIMITACIONES	UTILIDAD	INDICADOR
Conteo de eosinófilos	Sangre mucosa nasal	Fácil obtención y costo efectivo	Puede estar elevado por otras causas (ej. parasitosis)	Biomarcador pronóstico predice respuesta terapéutica en pacientes asmáticos con inflamación tipo 2	Más de 400 eosinófilos indican mayor riesgo de exacerbaciones de asma severa. La atopia severa predice la respuesta a los corticoides y la eficacia de la terapia biológica
IgE	Sangre	Fácil obtención permite identificar candidatos para recibir anti-IgE	No predice la respuesta a los anti-IgE	Asociado con severidad y remodelamiento de la vía aérea	Valor normal menor a 100 UI/ml

Fracción exhalada de óxido nítrico	Aire espirado	No invasivo y no requiere de esfuerzo del paciente	Rrequiere equipo especializado	Identifica la inflamación de las vías respiratorias. Predice la respuesta a los corticosteroides	En adultos sanos la fracción exhalada de óxido nítrico (FeNO) varía entre 5 y 20 ppb (partes por billón) mientras que en niños sanos lo hace entre 5 y 15 ppb
Periostina	Sangre	Marcador de actividad de la IL-13	Elevado por otras causas (crecimiento)	Predice una mayor obstrucción de la vía aérea y disminución de la función pulmonar	valor normal menor a 20 ng/ml

El uso de biomarcadores para predecir los resultados del asma y la respuesta terapéutica a las terapias dirigidas tiene una gran utilidad clínica, particularmente en el asma grave (Tiotiu A 2018).

Nivel de severidad

La gravedad del asma es una propiedad intrínseca de la enfermedad, que refleja la intensidad de las anomalías fisiopatológicas. Hay que tener en cuenta que la gravedad implica tanto la intensidad del proceso, como la respuesta al tratamiento. La gravedad habitualmente se evalúa cuando el paciente está siendo tratado y se clasifica en función de las necesidades de tratamiento de mantenimiento que se requieren para alcanzar el control de los síntomas y las exacerbaciones.

Tradicionalmente la gravedad del asma se divide en cuatro categorías: intermitente, persistente leve, persistente moderada y persistente grave (Tabla 4).

Tabla 4. Severidad del Asma

		PERSISTENTE		
	INTERMITENTE	LEVE	MODERADA	GRAVE
Síntomas diurnos	no (2 veces o menos a la semana)	más de dos veces a la semana	síntomas a diario	síntomas continuos (varias veces al día)
Medicación de alivio	no (2 veces o menos a la semana)	más de dos veces a la semana	todos los días	varias veces al día
Síntomas nocturnos	no más de 2 veces al mes	más de 2 veces al mes	más de una vez a la semana	frecuentes
Limitación de la actividad	ninguna	algo	bastante	mucha
Función Pulmonar	más 80%	más 80%	más de 60 menos de 80%	menos de 60%

(VEF1 o PEF) % teórico				
Exacerbaciones	ninguna	una o ninguna	dos o más	dos o más

La gravedad no es necesariamente una característica constante del asma, sino que puede variar a lo largo del tiempo, por lo que es necesario reevaluarla periódicamente.

Nivel de control del asma

El control del asma es el grado en el que los síntomas de la enfermedad están ausentes o se ven reducidas por las intervenciones terapéuticas reflejando en buena medida la idoneidad del tratamiento del asma (GEMA 5.2 2022).

Tabla 5. Clasificación del control del asma en adultos.

	Bien controlada	Parcialmente controlada	Mal controlada
Síntomas diurnos	Ninguno o menos de 2 días al mes	Más de dos días al mes	Sí más de 3 características de asma parcialmente controlada
Limitación de actividades	Ninguno	Cualquiera	
Síntomas nocturnos/despertares	Ninguno	Cualquiera	
Necesidad de medicación de alivio	Ninguno o menos de 2 días al mes	Más de dos días al mes	
Función pulmonar VEF1 FEP	Más del 80% del teórico más del 80% del mejor valor personal	Menos del 80% del teórico menos del 80%	

		del mejor valor personal	
Exacerbaciones	Ninguna	Más 1/año	Más de 1 en cualquier semana

En la Tabla 5 se expone la clasificación del control del asma en adultos. De acuerdo con el nivel de control los pacientes pueden ser bien, parcialmente o mal controlados. Los parámetros usados son: presencia de síntomas diurnos, limitación de actividades, síntomas nocturnos/despertares, necesidad de medicación de alivio, la frecuencia de uso de medicación de rescate para el alivio de esos síntomas; el mantenimiento de una función pulmonar dentro o cerca de los límites normales; la ausencia de limitaciones en la vida diaria y la satisfacción del paciente.

En relación con los factores de riesgo futuro, el control incluye: la ausencia de exacerbaciones, la falta de necesidad de utilizar glucocorticoides sistémicos, visitas a los servicios de urgencias y hospitalizaciones, la prevención de una pérdida exagerada de función pulmonar y del desarrollo de obstrucción fija del flujo aéreo.

La herramienta fundamental para evaluar el nivel de control es la visita médica de seguimiento, en donde se evaluarán los dominios del control actual y riesgo futuro de exacerbaciones, la posible existencia de obstrucción fija al flujo aéreo y de efectos adversos asociados al tratamiento y la adhesión terapéutica.

Varios cuestionarios han sido validados para la evaluación del dominio de control actual como el Test de Control del Asma (ACT) y el Cuestionario de Control del Asma (ACQ). El ACT tiene una validación más detallada para su uso en la clínica diaria, con puntos de corte definidos, de forma que una puntuación igual o superior a 20 es muy consistente con un asma bien controlado, una puntuación entre 19 y 16 con un asma parcialmente o no bien controlado, y una puntuación igual o inferior a 15 con un asma mal controlado. La diferencia mínima clínicamente relevante es de 3 puntos. También se han validado el ACQ en versión española, siendo la puntuación para el asma bien controlado < 0.5 , entre 0.5 a 0.99 para el asma parcialmente controlado y ≥ 1 , para el asma mal controlado. Sin embargo, la fiabilidad de ambos cuestionarios para detectar el asma mal controlado es escasa, por lo que no se deben utilizar como única herramienta para la valoración del control.

ACT Test de control del asma

(para mayores de 12 años)

Marque con un círculo el valor de cada respuesta. Sume los cinco valores.

A. Durante las últimas 4 semanas, ¿con qué frecuencia le impidió el asma llevar a cabo sus actividades en el trabajo, la escuela o el hogar?

1. Siempre
2. Casi siempre
3. Algunas veces
4. Pocas veces
5. Nunca

B. Durante las últimas 4 semanas, ¿con qué frecuencia ha sentido que le faltaba el aire?

1. Más de una al día
2. Una vez al día
3. De tres a seis veces por semana
4. Una o dos veces por semana
5. Nunca

C. Durante las últimas 4 semanas, ¿con qué frecuencia le despertaron por la noche o más temprano de lo habitual por la mañana los síntomas de asma (sibilancias/pitos, tos, falta de aire, opresión o dolor en el pecho)?

1. Cuatro noches o más por semana
2. De dos a tres noches por semana
3. Una vez por semana
4. Una o dos veces
5. Nunca

D. Durante las últimas 4 semanas, ¿con qué frecuencia ha utilizado su inhalador de rescate (por ejemplo, salbutamol)?

1. Tres veces o más al día
2. Una o dos veces al día
3. dos o tres veces por semana
4. Una vez por semana o menos
5. Nunca

E. ¿Cómo calificaría el control de su asma durante las últimas 4 semanas?

1. Nada controlado
2. Mal controlada

3. Algo controlada
4. Bien controlada
5. Totalmente controlada

Fenotipos del asma

Se define fenotipo al conjunto de características visibles. En asma se describen los siguientes fenotipos:

-Asma alérgica: es el fenotipo más reconocible, el cual inicia en la niñez y está asociada a una historia familiar de la enfermedad o de enfermedades alérgicas, tales como rinitis alérgica, dermatitis atópica o alergias alimentarias o a medicamentos. En estudios de esputo se encuentra inflamación eosinofílica de la vía aérea. Los pacientes que presentan este fenotipo tienen una buena respuesta al uso de corticosteroides inhalados (CSI).

-Asma no alérgica: es el asma que no está asociado a alergias, presente en algunos adultos. Los estudios de esputo en estos pacientes pueden contener neutrófilos, eosinófilos y algunas células inflamatorias. Estos pacientes presentan respuesta moderada al uso de CSI.

-Asma de inicio tardío: aquellos pacientes que presentan asma en la edad adulta, en especial en mujeres, que no tienen antecedentes de alergias. Estos pacientes requieren dosis más altas de CSI.

-Asma con limitación del flujo de aire: algunos pacientes con antecedente de asma de larga data desarrollan limitación del paso del aire por remodelación de la pared de la vía aérea.

-Asma con obesidad: algunos pacientes con asma presentan sintomatología respiratoria acentuada con pequeña evidencia de inflamación eosinofílica en vía aérea (Moncayo 2018).

La determinación del fenotipo tiene únicamente utilidad en el asma grave no controlada para la elección del tratamiento (GINA 2.2 2022).

Tratamiento

Manejo no farmacológico

Tratamiento de factores de riesgo modificables

Tener una exacerbación incrementa el riesgo de otra dentro de los siguientes 12 meses. Esto lleva al interés de identificar los factores de riesgo modificables y tratarlos.

Factores de riesgo

Hábito tabáquico:

Estimular a cesación.

Proveer el acceso a asesoramiento y recursos.

Actividad física

Asesor sobre manejo de la broncoconstricción inducida por el ejercicio.

Asma laboral

Identifique y elimine los sensibilizadores laborales

Obesidad

Estrategias para reducción de peso

Problemas psicológicos

Atención por salud mental

Problemas socioeconómicos

Identificar el régimen de CSI más rentable

Confirmar alergia alimentaria

Evitar alimentos conocidos, considerar uso de epinefrina

Bmbxv Evitar los medicamentos que pueden empeorar el asma

La aspirina y los AINES generalmente no están contraindicados a menos que haya antecedentes de reacciones adversas.

Rehabilitación respiratoria

Engloba varias técnicas que utilizan modalidades respiratorias distintas.

- El método Buteyko mejora los síntomas del asma y la calidad de vida de los pacientes, disminuye el uso de broncodilatadores y de antiinflamatorios inhalados.
- El método Papworth mejora los síntomas respiratorios del asma y la calidad de vida resultante, disminuye la gravedad de los síntomas relacionados con la hipocapnia y mejora la ansiedad y la depresión en los pacientes con asma.
- La rehabilitación diafragmática mejora la calidad de vida y disminuye la frecuencia respiratoria de los pacientes asmáticos.
- El refuerzo de los músculos inspiratorios tiene un potencial efecto favorable sobre el uso de β 2-agonistas y sobre la percepción de la disnea en todos los tipos de asma.
- El yoga se ha demostrado efectivo únicamente cuando incluye técnicas respiratorias. Sin embargo, la disparidad de los estudios hace que no se pueda considerar una intervención de rutina.

Vacunación

Se recomienda a los pacientes con asma moderada a severa reciba la vacuna para influenza anual (Evidencia C).

No existe suficiente evidencia para recomendar rutinariamente en paciente con asma la vacunación para Neumococo (Evidencia D).

Se recomienda vacunación para COVID-19.

Manejo farmacológico

Medicamentos

Broncodilatadores

Se pueden utilizar SABA inhalados (salbutamol o terbutalina), exclusivamente a demanda, en aquellos pacientes con síntomas diurnos ocasionales y leves (un máximo de 2 veces al mes), y sin síntomas nocturnos.

El paciente debe estar asintomático entre los episodios, mantener una función pulmonar normal, no haber tenido exacerbaciones en el año previo ni presentar factores de riesgo para sufrirlas.

El uso de un SABA inhalado a demanda más de 2 veces al mes para tratar los síntomas (sin contar cuando se utilice de forma preventiva antes del ejercicio), o el haber tenido exacerbaciones en el año previo o un VEF1 < 80%, indica un control del asma inadecuado y requiere instaurar la terapia de mantenimiento. Los SABA inhalados administrados con una antelación de unos 10-15 minutos son los medicamentos de elección para prevenir la broncoconstricción inducida por el ejercicio.

Sólo en los raros casos de intolerancia a los SABA, se recomienda utilizar un anticolinérgico inhalado como medicación de alivio.

Tabla 6. Características de los agonistas β_2 adrenérgicos inhalados

	Cantidad por inhalación (μ g)	Tiempo del efecto (minutos)

Fármaco	Inhalador presurizado	Polvo seco	Inicio	Máximo	Duración
Acción corta					
Salbutamol	100	100	3-5	60-90	180-360
Terbutalina	-	100	3-5	60-90	180-360
Acción larga					
Formoterol	12	4,5-9-12	3-5	60-90	660-720
Salmeterol	25	50	20-45	120-240	660-720
Vilanterol	-	22	3-5	180-240	1.440
Indacaterol	-	125*	5	120-240	1.440

*Dosis autorizada en asma en combinación con mometasona. Existen otras dosis disponibles pero indicadas en EPOC (85 µg en combinación con glicopirronio; 150 y 300 µg como único principio activo).

Efectos secundarios: Taquicardia sinusal, temblor, nerviosismo.

Corticosteroides

Corticoides inhalados (CSI)

Los CSI, administrados de forma continua, constituyen el tratamiento de mantenimiento más eficaz del asma persistente, tanto para controlar los síntomas diarios, como para disminuir el riesgo de exacerbaciones.

Los CSI en dosis bajas proporcionan la mayor parte del beneficio clínico para la mayoría de los pacientes con asma, y su respuesta varía entre pacientes. Muy pocos pacientes necesitan dosis altas de CSI (en combinación con un β_2 -agonista de acción prolongada (LABA) o por separado), y su uso a largo plazo

se asocia con un mayor riesgo de efectos secundarios locales y sistémicos, que deben equilibrarse con los beneficios potenciales.

La siguiente tabla nos muestra la dosis recomendada según información del producto:

Tabla 7 Dosis de corticoide inhalados en adultos y adolescentes mayores de 12 años

Adultos y adolescentes (a partir de 12 años)			
Corticosteroide inhalado (CSI)	Dosis diaria total de CSI (µg)		
	Bajo	Medio	Alto
Dipropionato de beclometasona	200-500	> 500-1000	> 1000
Dipropionato de beclometasona	100-200	> 200-400	> 400
Budesonida	200-400	> 400-800	> 800
Ciclesonida	80-160	> 160-320	> 320
Furoato de fluticasona	100		200
Propionato de fluticasona	100-250	> 250-500	> 500
Propionato de fluticasona	100-250	> 250-500	> 500
Furoato de mometasona (pMDI (en inglés, pressured metered dose inhaler o cartucho presurizado dosificador o de dosis medida o controlada, partícula estándar)	200-400		> 400

Efectos secundarios:

Reportados para el uso de CSI de manera crónica.

Efectos locales: Candidiasis oral, disfonía, tos irritativa. Los cuales se pueden reducir con el uso de inhalocámara, enjuague bucal posterior a su uso, uso de dispositivos en polvo seco.

Efectos sistémicos: No tiene repercusión sobre la talla final adulta, ni mineralización ósea. El uso en dosis altas puede provocar supresión adrenal subclínica que sería dosis dependiente.

Corticoides sistémicos

Se usan en una proporción de pacientes con asma grave adicional al tratamiento inhalado. Su administración se realiza a la dosis efectiva más baja; además de estar incluido en tratamiento de agudización de asma, ya que tiene una serie de efectos antiinflamatorios e inmunosupresores.

Dosis

Prednisolona 50 mg dosis única matutina ó

Hidrocortisona 200 µg en dosis divididas.

Duración: Se ha encontrado que los ciclos de 5 y 7 días en adultos son tan efectivos como los ciclos de 10 y 14 días respectivamente (Evidencia B).

Dexametasona oral 0.6 mg/kg, administrada una vez al día durante 1 o 2 días en niños y adultos. Con su uso, la tasa de recaída fue similar al de la prednisolona durante 3 a 5 días, con un menor riesgo de vómitos. La dexametasona oral no debe continuarse más de 2 días debido a los efectos secundarios metabólicos.

Efectos secundarios del uso de corticosteroides sistémicos:

Osteoporosis, riesgo de fracturas, miopatía por esteroides, alteraciones del crecimiento en niños, supresión adrenal, hiperglicemia, supresión inmunitaria (innata y adquirida), hipertensión, retención de los líquidos, dislipidemia, arteriosclerosis prematura, arritmias, gastritis, depresión, psicosis, síndrome de Cushing, glaucoma, cataratas.

Antagonistas de los receptores de leucotrienos (antileucotrienos)

Los antagonistas de los receptores de leucotrienos (ARLT) forman parte del grupo de fármacos de tratamiento en el escalón 5; pero también pueden ser parte del tratamiento alternativo en el escalón 2, principalmente en aquellos que no pueden recibir CSI o que no desean recibirlos, o incluso en aquellos pacientes que tienen rinitis alérgica añadida (GEMA 2.2 2022). En la guía GINA 2022, se han incluido los ARLT en el tratamiento de pacientes adultos y mayores de 12 años, quienes no tienen evidencia de inflamación de tipo 2 o que requieren mantenimiento con corticoides orales.

Los ARLT facilitan la broncodilatación e inhiben la inflamación de la vía aérea resultando en la mejoría de los síntomas, las exacerbaciones y en el índice de calidad de los pacientes.

Su uso está recomendado en combinación con otras terapias, debido al efecto inferior comparado con otras terapias únicas utilizadas en tratamiento de asma. Además, su recomendación principal es en aquellos pacientes que tienen diagnóstico de asma complicada con rinitis alérgica, asma inducida por el ejercicio o enfermedad respiratoria exacerbada por aspirina (Nakumura Y 2020).

En nuestro país hay disponibilidad de Montelukast cuya dosis recomendada es de 10 mg diarios.

Medicación biológica en el asma

El uso de biológicos en asma está indicado para la forma severa de la enfermedad conocida como aquellos pacientes que no han logrado su control, pacientes que han modificado todos los factores de riesgo, que tienen poco control de la enfermedad a pesar del uso de CSI en dosis alta. Estos han sido estratificados como pacientes de alto riesgo. La guía GINA estratifica a este grupo de pacientes como escalón 5 del tratamiento, clasificándolos como mal controlados (Chung 2014; GINA 2022).

Basados en el compromiso de la vía inmuno-inflamatoria mayor, los endotipos de tipo 2 alto (Th2), tipo 2 bajo (No Th2) y mixtos, son descritos para asma severa. Fundamentado en esto el uso de medicamentos biológicos representa un gran paso en el manejo del asma grave o asma de difícil control, y este se direcciona una vez que se hayan identificado los fenotipos de asma que ocasionan su gravedad, sean de tipo eosinofílico, alérgico o no Th2 (Agache & Akdis 2021; Agache I, Eguiluz-Gracia 2021; Bousquet 2017).

Los productos biológicos pueden ser de amplio rango desde vacunas, componentes sanguíneos, alergénicos, células somáticas, terapia genética; que pueden ser aislados de una variedad de fuentes naturales: animales, humanos o microorganismos.

Actualmente se han aprobado el uso de 5 agentes monoclonales, entre los que se encuentran: benralizumab, dupilumab, mepolizumab, omalizumab, y reslizumab, de los cuales únicamente contamos en el país con el omalizumab. Cada uno de ellos tiene un distinto mecanismo de acción e indicación específica, tal como se menciona en la siguiente Tabla (Agache & Rocha 2021).

Tabla. 8 Fármacos Biológicos disponibles para el tratamiento del asma

MEDICAMENTO	MECANISMO DE ACCIÓN	POSOLOGÍA	INDICACIÓN
Benralizumab	Inhibición de la IL-5, al ligarse al receptor IL-5Ra. Depleta los eosinófilos y reduce los niveles de basófilos	30 mg subcutánea cada cuatro semanas para las primeras 3 dosis, y luego cada 8 semanas para las siguientes	Tratamiento de mantenimiento, en adultos y adolescentes con asma eosinofílica severa, inadecuadamente controlada a pesar de dosis altas de CSI y LABA
Dupilumab	Anticuerpo monoclonal humano IgG4. Inhibe la IL4 y la IL13, envueltas en la orquestación de la respuesta inmune tipo 2	Comorbilidades o uso de corticoides dosis inicial 600 mg, seguido de 300 mg subcutánea pasando una semana. Otros pacientes: dosis inicial de 400 mg, seguido de 200 mg subcutánea pasando una semana	Adultos y adolescentes mayores a 12 años, catalogados como asma con inflamación tipo 2, caracterizado por incremento de eosinófilos (>150, incremento de FeNO >20). Inadecuado control con CSI en dosis altas más otros tratamientos de mantenimiento
Mepolizumab	Anticuerpo monoclonal	Mayores 12 años: 100 mg	Asma eosinofílica severa refractaria en adultos,

	humanizado IgG1 kappa, específico para IL-5. Inhibe la maduración, activación, proliferación y reclutamiento de eosinófilos.	subcutánea cada 4 semanas. Entre 6-11 años: 40 mg subcutánea cada 4 semanas	adolescentes y niños mayores de 6 años
Omalizumab	Se liga a la porción libre de la IgE, bloqueando la respuesta alérgica mediada por IgE	75-350 mg SC cada 4 semanas, dependiendo de los niveles de IgE y del peso corporal.	Mayores de 12 años: añadir a terapia para mejorar el control de asma en pacientes con asma alérgica persistente, con un skin test positivo o reactividad positiva a aeroalergenos con una función pulmonar reducida ($FEV_1 < 80\%$), así como síntomas diarios frecuentes o despertares nocturnos o exacerbaciones severas documentadas a pesar de altas dosis de CSI + LABA
Reslizumab	Se liga a un epítipo específico de IL5 y previene su unión a su receptor.	3 mg/kg cada 4 semanas IV en infusión de 20 a 50 minutos.	Adultos con asma eosinofílica severa inadecuadamente controlada a pesar de altas dosis de CSI más otro tratamiento de mantenimiento

	Inhibe la maduración, activación, proliferación y reclutamiento de eosinófilos.		
--	---	--	--

Dispositivos de inhalación

La terapia inhalada es un punto clave en el tratamiento de las enfermedades respiratorias, principalmente en el asma. El uso correcto del dispositivo elegido es parte esencial en lograr el control de la enfermedad. El personal médico debe estar en la capacidad de direccionar a los pacientes en el uso correcto del dispositivo de inhalación, recordando que su correcto uso hace que el fármaco inhalado sea depositado en las vías aéreas, y de esta manera se aproveche y cumpla el objetivo por el cual se inició su uso (De Ávila-Cabezón 2015).

La terapia inhalada tiene características muy particulares. En efecto, el depósito pulmonar de un medicamento inhalado a través del tracto respiratorio es más efectivo en comparación con la vía oral; sin embargo, va a depender de factores inherentes al sujeto como al medicamento y a la forma de administrarlo. Una de las aristas más importantes es el tamaño de la partícula requerida para poder llegar hasta las vías aéreas más pequeñas y los alvéolos. Las partículas > 5 micras se depositan en la orofaringe y son deglutidas, las partículas de 4 a 5 micras son depositadas en los bronquios principales, las partículas más pequeñas permanecen en las corrientes de aire y son llevadas a las vías periféricas y a los alvéolos donde ejercen su función. Dentro de la vía aérea las partículas se depositan por tres mecanismos (Dolovich 2011; Labiris 2003):

- **Impacto:** que se produce por el choque de las partículas de aerosol en la vía aérea, y generalmente afecta a las partículas de más de 5

micras. Mediante este mecanismo el depósito de los fármacos se da en las primeras siete divisiones bronquiales.

- **Sedimentación:** es el asentamiento de partículas de entre 0.5 y 5 micras por efecto de la gravedad. Se genera en las vías aéreas de mediano calibre y donde la velocidad del aire es menor. Es aprovechada de forma correcta con inhalaciones profundas y aplazamiento de las exhalaciones.
- **Difusión:** afecta a las partículas menores a 1 micra. La mayor parte de estas se deposita a nivel pulmonar.

En este sentido los dispositivos de utilidad en asma son los siguientes (Fernández-Soto 2019; Plaza-Moral 2015):

Cartuchos presurizados de dosis medida

Dispositivos de dosis medida convencionales

(pMDI): Dispositivo que contiene en su interior el fármaco suspendido en el propelente (gas vehiculizador) que al contactar con la presión atmosférica se convierte en gas. Sus ventajas principales son su portabilidad, la precisión de las dosis y el costo bajo. Entre sus desventajas tenemos la dificultad en la maniobra de inhalación correcta y el alto impacto a nivel orofaríngeo.

Inhaladores de niebla fina (Respimat): son una combinación de un dispositivo portable nebulizador y un dispositivo de dosis medida pMDI, que no requieren de un suplemento de energía para liberar el fármaco, lo que disminuye la probabilidad de depósito orofaríngeo. El inhalador de niebla fina aerosoliza partículas entre 1 a 5.8 μm , lo que ayuda a evitar la pérdida del medicamento durante la exhalación y a facilitar el depósito pulmonar.

Cámaras de inhalación espaciadoras:

Es un dispositivo al que se ajusta el pMDI, y se encarga de separar la boca del dispositivo pMDI y disminuye el impacto orofaríngeo de las partículas grandes. Entre sus ventajas tenemos que no requiere la coordinación entre la inspiración-pulsación, y disminuye los efectos adversos. Su principal desventaja es la falta de portabilidad.

Dispositivo de polvo seco:

Conocidos como DPI (dry powder inhaler), que tienen en común que son pequeños, portátiles, no contienen propelentes y se liberan con la inspiración, la presión inspiratoria y la turbulencia del flujo generan la liberación de las partículas. Como ventaja tiene que no requieren coordinación entre inspiración y pulsación, y es una técnica sencilla de inhalación. Entre sus inconvenientes tenemos la necesidad de una inspiración voluntaria y con flujos altos.

Existen 2 dispositivos que utilizan este mecanismo:

Sistemas Unidosis (Breezhaler / Handihaler): en este sistema el medicamento se encuentra dentro de una cápsula de gelatina dura que se introduce manualmente en el equipo, su principal inconveniente es la cantidad de pasos necesarios hasta llegar a absorber el fármaco.

Sistemas Multidosis (Ellipta / Turbuhaler / Handihaler): el fármaco se encuentra en un reservorio del que se retira mediante un dosificador o está precargado en pequeños alvéolos.

Nebulizadores:

Generan una corriente de partículas de aerosol a partir de una solución en fase líquida, formándose aerosoles por la atomización de un líquido tras aplicarle determinada energía (gaseosa, eléctrica). Su ventaja principal es que no requiere colaboración del paciente y permiten administrar diferentes fármacos; y como desventajas son la necesidad de tiempos prolongados para la administración del fármaco, y los altos niveles de contaminación.

Manejo farmacológico escalonado del asma estable en el adulto de más de 12 años

Las dos más grandes referencias a nivel mundial sobre el tratamiento de asma, recomiendan un tratamiento escalonado con el objetivo de mantener un control de la enfermedad.

Opción 1:

Tratamiento controlador preferido: Budesonida-Formoterol a dosis bajas según sea necesario.

Se pueden utilizar SABA inhalado (salbutamol), exclusivamente a demanda.

Indicado en pacientes con síntomas < de dos veces al mes y sin factores de riesgo de exacerbación.

Se encontró una reducción del 64% en las exacerbaciones severas con budesonida-formoterol a dosis bajas según sea necesario en comparación con SABA en monoterapia.

Los SABA inhalados administrados con una antelación de unos 10-15 minutos son los medicamentos de elección para prevenir la broncoconstricción inducida por ejercicio.

Solo en los casos poco frecuentes de intolerancia a los SABA, se recomienda utilizar un anticolinérgico inhalado como medicación de alivio.

Opción 2:

El tratamiento de elección en este nivel es un CSI (beclometasona, budesonida, fluticasona) a dosis bajas y administrado diariamente. Este

escalón suele ser el inicial para la mayoría de los pacientes con asma persistente que no han recibido tratamiento previo. La dosis habitual oscila entre 200 y 400 µg/día de budesonida o equivalente. Los CSI administrados de forma continua, constituyen el tratamiento de mantenimiento más eficaz del asma persistente, tanto para controlar los síntomas diarios, como para disminuir el riesgo de exacerbaciones.

También se recomienda a más del corticoide inhalado a dosis bajas el uso de SABA según sea necesario, o CSI-formoterol a dosis bajas según sea necesario.

Otras opciones de tratamiento:

En pacientes que no hayan recibido previamente tratamiento de mantenimiento con CSI, la combinación de un CSI a dosis bajas y un LABA como tratamiento de inicio mejora los síntomas y la función pulmonar, comparado con dosis bajas de CSI.

Para el asma alérgica puramente estacional, el consejo es iniciar el tratamiento con CSI de inmediato y suspender 4 semanas después del final de la exposición.

Opción 3:

En este nivel, el tratamiento de elección es la combinación de un CSI a dosis bajas con un LABA (salmeterol, formoterol o vilanterol) inhalado, que pueden administrarse preferiblemente en un mismo dispositivo, o por separado. Con esta combinación disminuyen los síntomas, mejora la función pulmonar, se reducen las exacerbaciones y el uso de medicación de alivio, de forma más pronunciada que aumentando la dosis de CSI. No obstante, es necesario realizar una adecuada valoración individualizada del riesgo/beneficio de ambas estrategias.

El tratamiento con LABA siempre debe ir acompañado de un CSI. Los SABA nunca deben utilizarse como monoterapia en el asma, ya que se han asociado con un mayor riesgo de hospitalizaciones y exacerbaciones de riesgo vital.

El formoterol es un LABA, pero de inicio rápido. Por este motivo, si se elige la combinación de budesonida/formoterol o beclometasona/formoterol, puede utilizarse tanto como tratamiento de mantenimiento como de alivio.

Alternativamente, puede utilizarse un CSI a dosis bajas asociado a un ARLT, que ha mostrado ser superior a la monoterapia con CSI y, aunque no es tan eficaz como la combinación de CSI y LABA, ofrece una excelente seguridad. Sin embargo, no parece que la adición de un ARLT permita reducir la dosis del CSI.

Opción 4:

El tratamiento de elección en este nivel es la combinación de un CSI a dosis media con un LABA, más SABA según sea necesario

Como alternativa, puede utilizarse la combinación de un CSI a dosis media con un ARLT, aunque la adición del LABA al CSI es superior en la prevención de exacerbaciones, en el control diario de síntomas y en la mejoría de la función pulmonar.

Otras opciones de tratamiento controlador

Tiotropio complementario mediante inhalador de niebla fina para pacientes de ≥ 6 años con antecedentes de exacerbaciones.

Opción 5:

El siguiente paso consiste en aumentar la dosis de CSI hasta una dosis alta en combinación con un LABA. A dosis media y alta, la mayoría de los GCI se administran habitualmente dos veces al día, pero con la budesonida puede incrementarse su eficacia terapéutica aumentando su frecuencia de administración hasta 4 veces al día.

Se pueden añadir otros fármacos de mantenimiento, pudiendo responder un subgrupo de pacientes a la adición de ARLT o de teofilinas de liberación retardada.

En pacientes que no estén bien controlados con la combinación de un CSI a dosis alta y un LABA y que tengan un post-broncodilatador ≤ 70 %, la adición

de tiotropio como tratamiento de mantenimiento ha demostrado mejorar la función pulmonar y reducir las exacerbaciones.

Los antibióticos macrólidos, y en concreto azitromicina administrada tres días a la semana durante meses, pueden tener un papel como tratamiento añadido en pacientes con asma grave no eosinofílica y con exacerbaciones frecuentes, así como también en el asma eosinofílica.

Otras opciones:

Algunos pacientes podrían beneficiarse del uso de corticoides sistémicos a dosis bajas, aunque los efectos secundarios sistémicos a largo plazo son frecuentes.

PASO 6

En aquellos pacientes cuya asma permanezca mal controlada y con exacerbaciones frecuentes, debe considerarse la adición de fármacos biológicos tras evaluación especializada y según el fenotipo del paciente.

Monitoreo del tratamiento y conducta de acuerdo con el mismo (cuando escalar y descalar).

Frecuencia con la que debe evaluarse a pacientes con asma:

- De preferencia deben ser evaluados de 1-3 meses después de iniciar el tratamiento y cada 3-12 meses en adelante.
- En el embarazo debe valorarse cada 4-6 semanas.
- Después de una exacerbación, debe programarse una visita de revisión dentro de un plazo de una semana.
- La frecuencia depende del nivel del control inicial de los síntomas, factores de riesgo, respuesta al tratamiento y al plan de acción.

Aumento del tratamiento para el asma:

- Aumento sostenido durante al menos 2-3 meses: Si los síntomas y/o exacerbaciones persisten, antes de considerar un aumento del tratamiento, hay que tomar en cuenta lo siguiente:
 - Uso del inhalador con técnica incorrecta.
 - Falta de adherencia al tratamiento.
 - Factores de riesgo modificables (por ejemplo: tabaquismo).
 - Síntomas debidos a padecimientos concurrentes (por ejemplo: rinitis alérgica).
- Aumento a corto plazo durante 1-2 semanas:
 - Durante infección viral o exposición a alérgenos.
- Ajuste diario por parte del paciente para aquellos a quienes se les recetó CSI-formoterol a dosis bajas según sea necesario para el asma leve o CSI-formoterol a dosis bajas como terapia de mantenimiento de rescate.

Reducción del tratamiento cuando el asma está bien controlado:

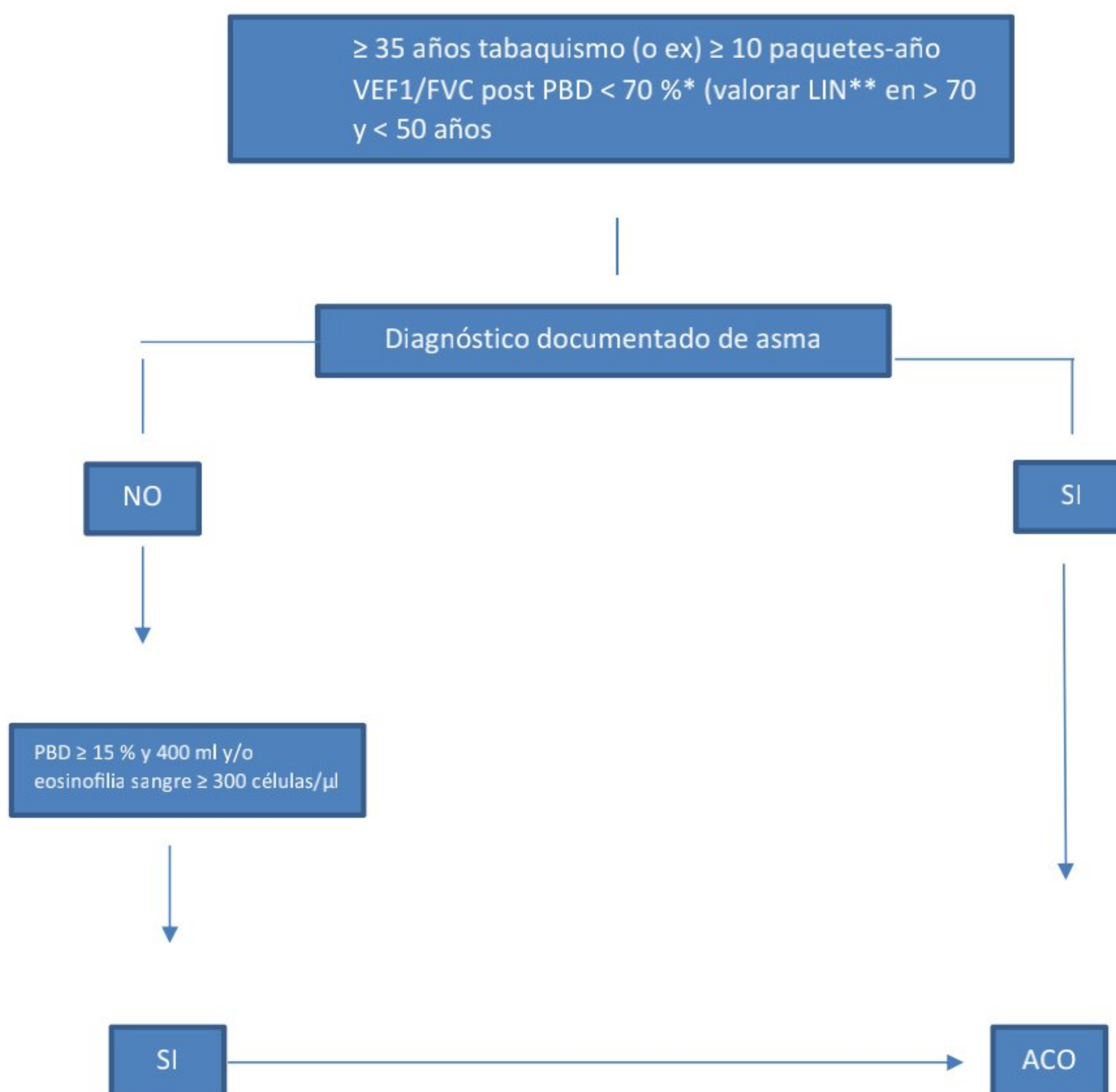
- Considerar reducir el tratamiento si se ha logrado un buen control del asma durante 3 meses, para encontrar el tratamiento que funcione y minimice los efectos secundarios:
 - Elija un momento oportuno: cuando no haya infecciones respiratorias, que no esté viajando el paciente o que no esté embarazada.
 - Documente la situación de referencia; control de síntomas y función pulmonar, brinde un plan de acción para el asma por escrito, monitoree estrechamente y re programe una visita de seguimiento.
 - Reduzca el tratamiento utilizando las formulaciones disponibles para reducir la dosis de CSI en un 25-50% a intervalos de 2-3 meses.
 - No detenga la administración de los CSI completamente en adultos o adolescentes que tengan un diagnóstico de asma, a menos que sea necesario temporalmente.
 - Asegúrese de que se gestione una cita de seguimiento.

Asma en situaciones especiales

Asma /EPOC

-Es la condición en la cual una persona tiene características clínicas de ambas patologías (Postma 2015).

-Confirmación diagnóstica del solapamiento de asma y EPOC (ACO siglas en inglés del Asthma-COPD Overlap Syndrome) (GEMA 5.2 2022).



**Mantenida tras tratamiento con GCI/LABA (6 meses). En algunos casos además tras ciclo de esteroides orales (15 días). ACO: solapamiento de asma y EPOC; GCI: glucocorticoide inhalado; LABA: agonista b2 adrenérgico*

*de acción larga; PBD: prueba broncodilatadora. **LIN: límite inferior de la normalidad.*

Si la evaluación confirma ACO: iniciar una combinación de CSI a dosis bajas o moderadas, según síntomas, junto con un LABA (GEMA 5.2 2022).

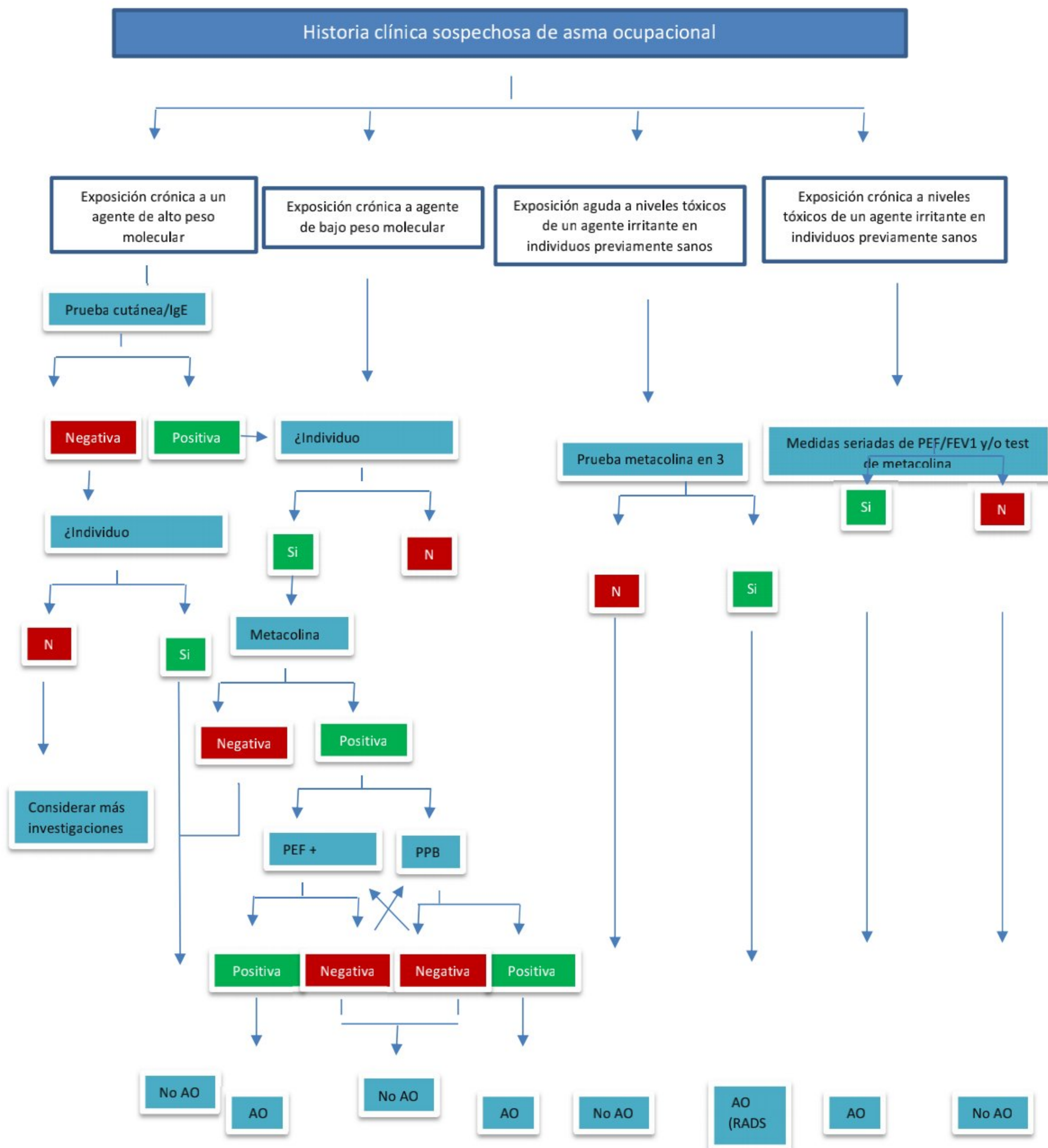
Asma y embarazo

-La utilización adecuada de un CSI, LABA, montelukast y teofilina no se asocia con un aumento de anomalías fetales (Lim 2011).

-Los glucocorticoides orales (GCO) ocasionan efectos teratógenos, por lo que su prescripción debe limitarse a las exacerbaciones asmáticas y al asma grave (Namazy 2018).

Asma ocupacional

Algoritmo1. diagnóstico del asma ocupacional



AO: asma ocupacional; RADS síndrome reactivo de disfunción de la vía aérea; PPBE: prueba de provocación bronquial específica; PEF: flujo espiratorio máximo; *mediciones realizadas tras 15 días de periodo

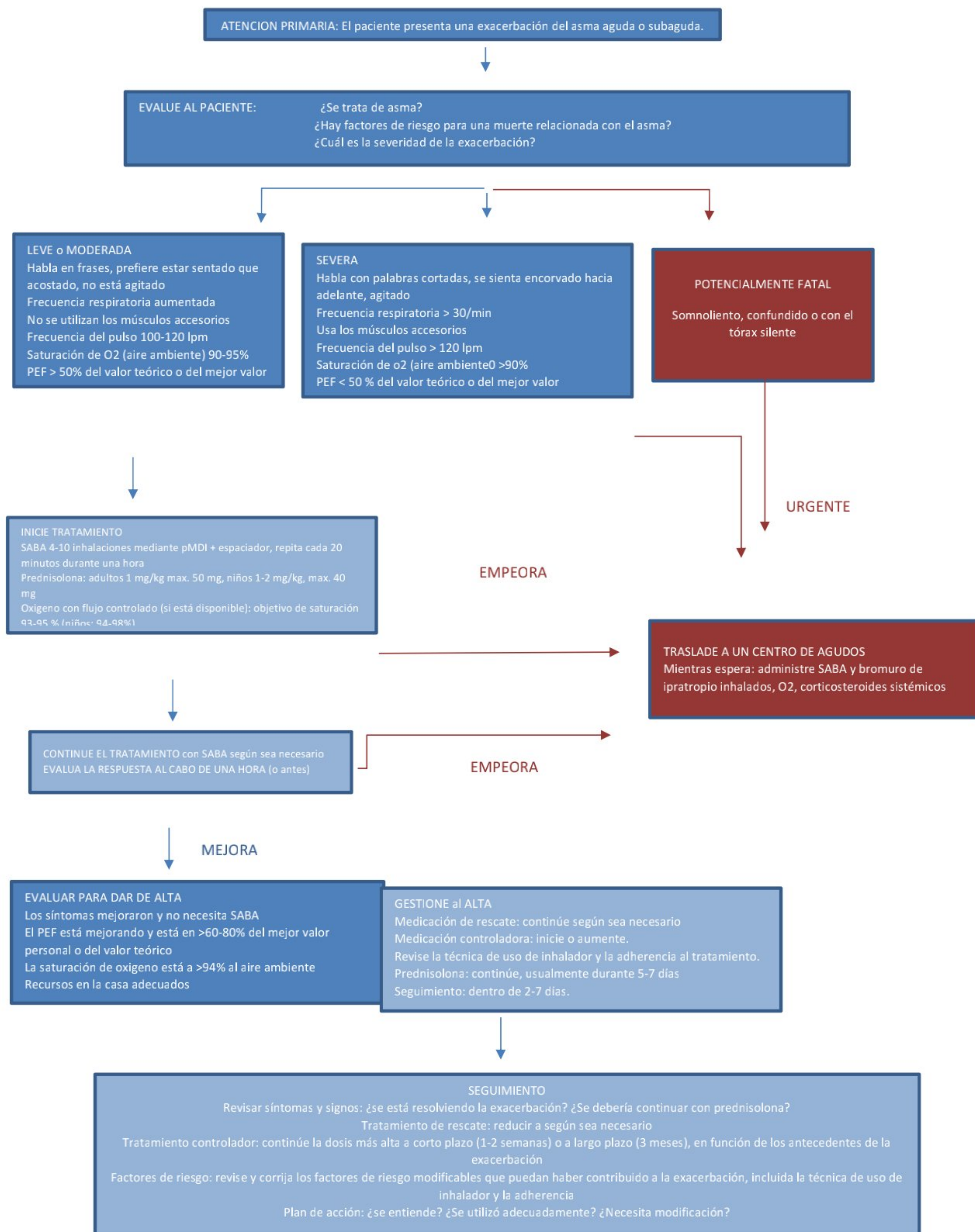
laboral y 15 días de baja laboral: análisis del cambio en el número de eosinófilos.

Asma inducida por el ejercicio físico

Se la define como la obstrucción transitoria y reversible de las vías aéreas bajas desencadenada por la práctica de ejercicio físico enérgico (Parsons 2007). Los síntomas autodefinidos no sirven para el diagnóstico. La caída del VEF1 por encima del 10% con respecto al valor previo, medido 30 minutos después del ejercicio y comparada con el VEF1 previo es la prueba diagnóstica (GEMA 5.2 2022).

Algoritmo 2. Abordaje del paciente en crisis asmática

Manejo de las exacerbaciones del asma en la atención primaria (GINA 2022).



O2: oxígeno; PEF: flujo espiratorio pico; SABA: beta2-agonista de acción corta (las dosis son para el salbutamol); lpm: latidos por minuto

Cuando derivar al especialista

Criterios que indican la evaluación especializada en el plazo de un mes de los pacientes tras un episodio de crisis de asma (Piñera 2018).

- Crisis grave o vital.
- Crisis reiteradas que precisan atención en el Servicio de Urgencias.
- Crisis que precisan hospitalización.
- Asma grave no controlada; sobre todo, en el caso de corticodependencia, aspergilosis broncopulmonar alérgica, vasculitis.
- Gestación
- Crisis desencadenada por AINE, aeroalérgenos, alérgenos alimentarios o que cursan con anafilaxia.
- Comorbilidades asociadas conocidas.
- Sospecha clínica de disfunción de cuerdas vocales, poliposis nasal, rinosinusitis, reflujo gastroesofágico, síndrome de apnea-hipopnea del sueño, síndrome de solapamiento asma/ EPOC.

AINE: antiinflamatorio no esteroideo; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

A continuación, adjuntamos la herramienta en línea con la que contamos para determinar si el paciente amerita derivación www.asthmareferid.com/questionnaire

Asma de difícil control

Definición

El asma es una enfermedad inflamatoria crónica en los Estados Unidos, que afecta a 40 millones de personas. Esta es manejada primordialmente por el médico familiar, solo el 22% de los casos son tratados por el especialista.

El asma de difícil control corresponde al 17% de los casos, su manejo se asocia a un mayor costo con respecto al asma leve, ocasionando pérdida de trabajo, actividades escolares y familiares, por lo que su manejo apropiado por el especialista es vital (Narasimhan 2021).

El asma de difícil control es una enfermedad compleja y heterogénea que involucra rasgos pulmonares, extrapulmonares y de comportamiento que deben ser analizados.

La mayoría de los pacientes tienen factores de riesgo modificables para un pobre control del asma y una falta del control de estos conlleva a pobres resultados en el tratamiento (Hew 2020).

Dentro de las comorbilidades a ser evaluadas en el asma de difícil control se encuentran:

- Trastornos del control y mecanismo respiratorio como ansiedad, depresión, obesidad.
- Trastornos de la vía aérea superior rinitis y rinosinusitis, disfunción de cuerdas vocales, apnea obstructiva del sueño, el reflujo gastroesofágico y traqueomalacia.
- Defectos de la vía aérea pequeña: EPOC, bronquiectasias, granulomatosis eosinofílica con poliangiitis.
- Efectos de los corticoides y diabetes Mellitus (Hew 2020).

Manejo clínico de especialidad

Para un buen manejo clínico se realizará la evaluación del fenotipo, endotipo y grado de inflamación asociada.

El especialista deberá confirmar el diagnóstico utilizando pruebas específicas como prueba de broncoprovocación usando manitol, metacolina o histamina,

pruebas de esfuerzo y pruebas de ejercicio cardiopulmonar para descartar otras causas alternativas de disnea.

Así también un correcto manejo de las comorbilidades y si es necesario con el equipo multidisciplinario como psicólogo, nutricionista y otorrinolaringólogo con realización de rinoscopía, tomografía computarizada de senos paranasales, manometría esofágica y prueba de impedancia y revisión dietética. Si fuera el caso terapia de lenguaje y fisioterapia respiratoria, ya que un manejo inadecuado impedirá la mejoría de los síntomas.

Evaluación del fenotipo

Como parte del trabajo de investigación, el equipo de especialistas necesita esforzarse por realizar una correcta fenotipificación del asma de cada persona y mucho más en el asma severa.

Los fenotipos o "rasgos tratables" (como eosinofilia de las vías respiratorias deben tratarse para mejorar los síntomas cuando se abordan).

Si corresponde al tipo inflamatorio TH2 valorar:

- Eosinófilos en sangra mayor a 150/ μ l y/o
- FeNO más de 20 ppb y
- Asma desencadenada por alérgenos.

Determinación de los endotipos

Los endotipos corresponden a una enfermedad heterogénea con múltiples mecanismos fisiopatológicos subyacentes.

Evaluación de la inflamación de las vías respiratorias

Con el fin de evaluar la patobiología subyacente de un paciente con asma y abordarlo adecuadamente, se debe evaluar la inflamación las vías respiratorias. Se sabe que la FeNO se correlación con la presencia de eosinofilia de las vías respiratorias, aunque su asociación es imperfecta. (Hew 2020).

Tratamiento

El tratamiento depende del fenotipo inflamatorio y las características clínicas e incluyen LAMA, antagonistas de los leucotrienos, bajas dosis de azitromicina y uso de biológicos.

Tratamiento de asma inflamatoria TH2

Se considerarán los siguientes parámetros:

- Test de adherencia.
- Incrementar el CSI entre 3 a 6 meses.
- Considerar añadir o no terapia biológica para fenotipos específicos asociados a reflujo gastroesofágico, aspergilosis broncopulmonar alérgica, sinusitis crónica, poliposis Nasal, dermatitis atópica.

Tratamiento de asma inflamatoria no TH2

- Revisión del diagnóstico diferencial, técnica inhalatoria, adherencia, comorbilidades, efectos adversos.
- Evitar exposiciones (tabaco, alérgenos, irritantes).
- Considerar investigación de:
 - Espujo inducido
 - Tomografía de tórax de alta resolución
- Broncoscopía
- Considerar LAMA, bajas dosis de azitromicina, anti-leucotrienos con corticoides orales sistémicos.
- Termoplastia bronquial.

Terapia con biológicos

Anti-IgE

El omalizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado con alta afinidad a la IgE sérica, que ha sido aprobado para el tratamiento del asma alérgica.

El omalizumab se une a la porción Fc de la IgE, previniendo la unión de la IgE al receptor FCR1, reduciendo la IgE libre y reduciendo su expresión.

El omalizumab es efectivo en reducir las exacerbaciones, hospitalizaciones y el uso de CSI en pacientes con asma alérgica basado en resultados positivos en test cutáneos e IgE elevada.

Indicada también en poliposis nasal y urticaria crónica espontánea idiopática.

Se usará omalizumab en:

- Sensibilización del pick test cutáneo o IgE específica.
- IgE total en suero elevada.
- Número de exacerbaciones en el último año.

Factores que predicen la respuesta adecuada a IgE:

- Eosinofilia en sangre más de 260 UL ++.
- FeNo mayor a 20 ppb.
- Síntomas desencadenados por alérgenos.

Aparición de asma en la infancia

Dosis:

Omalizumab para mayores de 6 años administrados subcutáneo cada 2 a 4 semanas por kilo de peso y valor de IgE.

IgE basal (UI/mL)	Peso (kg)									
	≥ 20- 25	> 25- 30	> 30- 40	> 40- 50	> 50- 60	> 60- 70	> 70- 80	> 80- 90	> 90- 125	> 125- 150
≥ 30-100	75	75	75	150	150	150	150	150	300	300
> 100- 200	150	150	150	300	300	300	300	300	450	600
> 200- 300	150	150	225	300	300	450	450	450	600	
> 300- 400	225	225	300	450	450	450	600	600		
> 400- 500	225	300	450	450	600	600				
> 500- 600	300	300	450	600	600					
> 600- 700	300		450	600	ADMINISTRACIÓN CADA 2 SEMANAS					

Resultados esperados:

En estudios controlados se ha reportado que en el asma alérgica severa hay disminución del 44% de las exacerbaciones con mejoría de la calidad de vida (Agache, 2020).

En un metaanálisis de estudios observacionales en pacientes con asma alérgica grave hubo una reducción del 59% de la tasa de las exacerbaciones con respecto a una reducción del 41% de los pacientes que reciben corticoides orales sistémicos y una mejoría del control de los síntomas (Bousquet 2021).

En pacientes con pólipos nasales el omalizumab mejora los resultados objetivos y subjetivos (Gevaert 2022).

Conclusiones:

La inclusión de omalizumab subcutáneo en pacientes con asma grave mayores de 6 años que no han logrado un adecuado control de la enfermedad. El beneficio parece superar los riesgos de presentar eventos adversos (nivel de evidencia 1+, Grado de recomendación A - Adultos) y (nivel de evidencia 1-, Grado de recomendación A – Pacientes pediátricos) (Recomendación fuerte) (García 2022).

Anti-IL 5

La IL-5 es una citocina tipo 2 pro-eosinofílica que se une a su receptor IL-5R expresada en eosinófilos y basófilos, la cual promueve el reclutamiento de eosinófilos, su activación y contribuye a la inflamación eosinofílica de la vía aérea.

Actualmente disponemos de dos anticuerpos monoclonales humanizados dirigidos contra la interleucina 5 (anti-IL5), mepolizumab y reslizumab. Surge entonces la necesidad de responder dicha pregunta en términos de reducción de las exacerbaciones, mejoría de la calidad de vida, de la función pulmonar y del control del asma (Garcia, 2020).

Mepolizumab

Una revisión sistemática con meta-análisis publicada por Liu et al. (Liu 2013) que incluyó tres estudios clínicos con asma grave eosinofílica, demostró que la administración de mepolizumab se asoció a una reducción significativa del riesgo de exacerbaciones (OR 0.30, IC 95% 0.13, 0.67, $p=0.004$) y mejoría significativa en la calidad de vida evaluada mediante el Cuestionario de Calidad de Vida en pacientes con Asma (AQLQ; Diferencia de media [MD] 0.26, IC 95% 0.03, 0.49, $p=0.03$) comparado con placebo. Una reducción significativa de los eosinófilos en esputo (MD 26.05%, IC 95% 29.34, 22.77%, $p=0.0003$) y en sangre (MD 0.05L, IC 95% 20.04, 0,13 L, $p=0.29$).

Yancey et al. (Yancey 2017) comparó el mepolizumab versus placebo e incluyó cuatro ensayos clínicos ($n=1,388$) de pacientes con asma grave eosinofílica. Se determinó que el mepolizumab produjo una reducción del 51% tanto en la tasa de exacerbaciones que requirieron hospitalización (RR 0.49; IC 95%, 0.30-0.80; $p=0.004$) y de las consultas a emergencias (RR, 0.49; 95% CI, 0.33-0.73; $p < 0.001$) comparado con placebo.

Una revisión sistemática publicada por Powell et al. (Powell 2015) reportó una reducción significativa en la tasa de exacerbaciones (RR 0.52, IC 95%: 0.43, 0.64) con el uso de mepolizumab intravenoso (IV) comparado con placebo.

Un meta-análisis post hoc de la revisión sistemática publicada por Farne et al. (Farne 2017) realizado sobre los datos de los estudios de fase III, MENSA y MUSCA demostró una reducción de la tasa de exacerbaciones 49-70% y

mejoría en los puntajes SGRQ y ACQ-5 en los pacientes que recibieron mepolizumab respecto a los que recibieron placebo.

Reslizumab

Un meta-análisis que comparó el efecto del reslizumab versus placebo publicado por Liu et al. (Liu 2013) reportó una reducción de las exacerbaciones (OR = 0.46, IC 95%: 0.35, 0.59, $p < 0.00001$) y del conteo de eosinófilos en sangre (Diferencia de Medias Estandarizada [SMD] -475.62, IC 95%: -528.41, -422.83, $p < 0.00001$), así como mejoría del VEF1 (SMD 0.16, IC 95%: 0.10 a 0.23, $p < 0.00001$) y del control de síntomas por ACQ (SMD -0.26, IC 95%: -0.36, -0.16, $p < 0.00001$) (García 2020).

Usos:

Benralizumab en pacientes mayores de 18 años, con asma grave eosinofílica no controlada (más 300 cel/mcl en sangre) (nivel de evidencia 1+, Grado de recomendación A - Adultos). (Recomendación fuerte). No se recomienda el uso en población pediátrica ya que no existen a la fecha estudios publicados en esa población (García 2020).

Anti-ILR 4R e IL-13

IL-4, un receptor multi-subunidad expresado en una gran cantidad de células que intervienen en la fisiopatología de la alergia y el asma. Surge entonces la necesidad de conocer qué beneficios generan los fármacos anti-IL-13 o anti-IL-4 en el tratamiento de los pacientes con asma grave.

La IL-13 es una citoquina secretada por linfocitos auxiliares TH2, CD4, linfocitos NK, mastocitos, basófilos, eosinófilos, entre otras; y ha demostrado ser un regulador muy importante en la secreción de IgE, hipersecreción de moco, contractibilidad muscular bronquial (García 2020).

Macrólidos

Los macrólidos han demostrado poseer efectos antibacterianos, antivirales y efectos antiinflamatorios. Se ha reportado un efecto beneficioso en el asma tanto eosinofílica como no eosinofílica. Sin embargo, revisiones sistemáticas no han alcanzado conclusiones definitivas respecto a este tema

Termoplastia bronquial en coadyuvancia al esquema de los corticosteroides inhalados (CSI) + Beta2 agonistas de larga acción (LABA) en el tratamiento de pacientes adultos con asma grave

La termoplastia bronquial es un procedimiento mediante el cual se administra energía de radiofrecuencia controlada (65° C) a las paredes bronquiales con la finalidad de disminuir el grosor de la pared muscular bronquial en los casos de asma grave con mala respuesta al tratamiento farmacológico. Surge entonces la necesidad de responder respecto al beneficio de dicho tratamiento con pacientes con asma grave.

La termoplastia bronquial modestamente mejora la calidad de vida y disminuye la tasa de exacerbaciones en pacientes con asma moderada o grave. No hay evidencia de alta calidad que demuestre la eficacia y seguridad del uso de la termoplastia bronquial en adultos como asma grave, por lo que no

podemos recomendar su uso (Nivel de evidencia 1+, Grado de recomendación B).

No recomendamos el uso de la termoplastia bronquial en niños debido a que no hay estudios publicados que hayan evaluado su eficacia y seguridad en población pediátrica (nivel de evidencia 1++, Grado de recomendación A -).

Parámetros de monitoreo

Un buen control del asma es un objetivo central en el manejo de la enfermedad. Sin embargo, evaluar correctamente el nivel de control, no es fácil y los médicos y pacientes tienden a sobrestimarlo, con el riesgo de que la enfermedad sea sub tratada. Los sistemas de puntajes que se usan para ello, incluyen la presencia de síntomas diurnos, nocturnos, limitación de la actividad física y el uso de medicación de rescate.

Un pobre control del asma se asocia, como ya se dijo, a exacerbaciones, hospitalizaciones, mayor uso de los servicios de salud y también ausentismo escolar. En los niños, el mal control del asma tiene otras implicancias a largo plazo, como disminución en la actividad física, riesgo de obesidad, deficiente estado cardiovascular, estrés, dificultades para concentrarse, trastornos en el aprendizaje y riesgo de depresión (Pedersen 2016).

Los cuestionarios más difundidos para evaluar el control del asma son el Asthma Control Test (ACT) y el Asthma Control Questionnaire (ACQ), ambos diseñados para medir el control de asma en pacientes mayores de 12 años y adultos, con versiones validadas en inglés y español y en distintos países. Para menores de 12 años el C-ACT (test de control de asma en niños) es uno de los más usados y el Cuestionario de Control de Asma en Niños (CAN) ha sido validado en español y ha sido evaluado en nuestro país.

Diversos estudios han tratado de precisar qué puntajes en el ACT y en el C-ACT, indican un asma controlada, parcialmente controlada o no controlada en relación al nivel de control propuesto por Global Initiative for Asthma (GINA 2022).

Hay evidencia que sugiere que complementar la espirometría con Oscilometría de Impulso (IOS) proporciona información relevante en pacientes en tratamiento de asma y sus resultados tendrían una mejor capacidad descriptiva y concordancia con la sintomatología y el control de la enfermedad, comparados con la espirometría. En el tratamiento a largo plazo del asma la

función pulmonar, evaluada por IOS, continúa mejorando después de que ya no hay más cambios en la espirometría

La IOS es una innovadora técnica que permite evaluar por separado la función pulmonar de la vía aérea central y periférica en pacientes con asma. Es una prueba que se realiza respirando a volumen corriente y requiere mínima cooperación del paciente, por lo que se puede realizar en preescolares y su uso a esta edad permite distinguir a los asmáticos de la población normal. De este modo, la IOS podría utilizarse para un diagnóstico precoz de asma y para evaluar el control de la enfermedad (González 2017).

ASMA EN NIÑOS

Diagnóstico de asma en niños ≤ 5 años

En los primeros años de vida, la definición, así como los criterios para el diagnóstico y la clasificación del asma son complicados y están sujetos controversia. Esto se debe a:

- Los síntomas habituales (tos, sibilancias y dificultad respiratoria) son frecuentes en los niños menores de 5 años sin tener asma bronquial. Por lo general, se asocia con infecciones del tracto respiratorio superior (ITRS), que ocurren en este grupo de edad alrededor de 6 a 8 veces por año y se originan por las características anatómicas de la vía aérea.
- La incapacidad de la mayoría de los niños menores de 5 años para realizar maniobras espiratorias reproducibles dificulta hacer el diagnóstico de certeza.
- La utilidad de las pruebas de función respiratoria en el niño para el diagnóstico del asma es menor que en el adulto, ya que la mayoría de los niños con asma (incluidas formas moderadas o graves) presenta un FEV1 dentro de los valores de referencia. Pueden contribuir al diagnóstico, aunque su normalidad no lo excluye (GEMA 5.2 2022; GINA 2022; Aguado Noriega; Gaillard 2021).

El diagnóstico del asma en los menores de 5 años es fundamentalmente clínico.

TODO LACTANTE CON SIBILANTES RECURRENTE TIENEN ASMA

Las sibilancias en este grupo de edad son una condición muy heterogénea y no todas las sibilancias indican asma Tabla 9. Es particularmente importante en este grupo de edad considerar y excluir causas alternativas que pueden provocar síntomas de sibilancias, tos y disnea antes de confirmar un diagnóstico de asma. El diagnóstico a esta edad es probabilístico, probabilidad que se ve aumentada si coexiste atopia personal o familiar (GINA 2022).

CUAL ES LA UTILIDAD DE LA FENOTIPIFICACION DE LOS SIBILANTES RECURRENTE

La fenotipificación de las sibilancias recurrentes, aunque importante en términos de aporte al conocimiento científico de la enfermedad, sigue siendo de muy baja utilidad para el diagnóstico y manejo clínico del asma en niños pequeños. La principal limitación de la clasificación por fenotipos es que no son estables; pueden solaparse características de varios tipos e incluso cambiar con el tiempo en el mismo niño (GINA 2022; Gonzales- Cabrera 2018).

CUAL ES LA UTILIDAD DEL INDICE PREDICTIVO

En preescolares con sibilancias recurrentes para predecir el pronóstico y facilitar la toma de decisiones de tratamiento (GINA 2022; Gonzales-Cabrera 2018).

INDICE PREDICTIVO DE ASMA (IPA) MODIFICADO PARA NIÑOS < 3 AÑOS

IPA POSITIVO 3 o > episodios de sibilantes el año anterior más 1 criterio mayor o 2 menores	
CRITERIOS MAYORES	CRITERIOS MENORES
Historia de asma en alguno de los padres	Sensibilización a alimentos (leche, huevos, frutos secos)
Dermatitis atópica Sensibilización a Aeroalergenos	Sibilancias no relacionadas con resfríos Eosinófilos en sangre periférica > 4%

INDICE PREDICTIVO DE ASMA (IPA): herramientas de perfil de riesgo destinadas a identificar qué niños con sibilancias de 5 años o menos tienen un alto riesgo de desarrollo de síntomas persistentes de asma han sido evaluados para su uso en la práctica clínica. Una revisión sistemática ha demostrado que estas herramientas tienen poca precisión predictiva, con variación en sensibilidad y valor predictivo positivo (GINA 2021).

Un IPA positivo (+) refleja un riesgo de asma del 75%. Un IPA negativo (-) nos sugiere un 95% de posibilidad de no presentar asma en edad escolar.

- Un IPA+ significa que existe un mayor riesgo de atopia y persistencia de los síntomas a los 6 años junto con una mayor probabilidad de respuesta al tratamiento con CSI.

El papel de estas herramientas es ayudar a identificar a los niños con mayor riesgo de desarrollar síntomas persistentes de asma, no como criterio para el diagnóstico de asma en niños pequeños.

CUALES SON LAS CARACTERISTICAS CLINICAS QUE SUGIEREN EL DIAGNOSTICO DE ASMA (Tabla 9).

El diagnóstico de asma en niños de 5 años o menos se puede basar en:

- Patrones de síntomas (episodios recurrentes de sibilancias, tos, disnea [típicamente manifestada por limitación de la actividad]) y síntomas o despertares nocturnos.
- Presencia de factores de riesgo para el desarrollo de asma como antecedentes familiares de atopia, sensibilización alérgica o asma, o antecedentes personales de alergia alimentaria o dermatitis atópica.
- Respuesta terapéutica al tratamiento controlador.
- Exclusión de diagnósticos alternativos (GINA 2021).

Por lo tanto, un diagnóstico de asma en niños pequeños se basa en gran medida en patrones de síntomas recurrentes combinados con una evaluación clínica cuidadosa de los antecedentes familiares y hallazgos físicos con una consideración cuidadosa del diagnóstico diferencial.

TABLA 9. CARACTERÍSTICAS QUE SUGIEREN UN DIAGNOSTICO DE ASMA EN NIÑOS MENORES DE 5 AÑOS

	que puede empeorar por la noche o estar acompañada de sibilancias y dificultad para respirar. Tos durante: Ejercicio, risas, al llorar o exposición al humo de tabaco en ausencia de una infección respiratoria.
SIBILANCIAS	Sibilancias recurrentes, incluso al dormir o con desencadenantes como reír, llorar, exposición al humo de tabaco o contaminación ambiental o actividad.
DIFICULTAD PARA RESPIRAR	Durante ejercicio, el llanto o risa.
ACTIVIDAD REDUCIDA	No corre, ríe, o juega con la misma intensidad que los otros niños de su edad.

	Se cansa rápido en las caminatas.
ANTECEDENTES FAMILIARES	Dermatitis atópica, rinitis alérgica, alergia alimentaria (ASMA en Familiares de primer grado).
ENSAYO TERAPEUTICO: GCI a dosis baja y SABA según sea necesario	Mejoría clínica después de 2 o 3 meses empeoramiento al retirar el tratamiento.

PRUEBAS PARA AYUDAR AL DIAGNOSTICO

- Prueba terapéutica: Una prueba de tratamiento durante al menos 2 a 3 meses con un agonista beta2 de acción corta (SABA) según sea necesario y CSI a dosis baja.

La marcada mejoría clínica durante el tratamiento y el deterioro cuando se interrumpe el tratamiento respaldan el diagnóstico de asma.

- Pruebas de sensibilización alérgica

La sensibilización a los alérgenos se puede evaluar mediante pruebas cutáneas o IgE específica para alérgenos. La sensibilización alérgica está presente en la mayoría de los niños con asma una vez que tienen más de 3 años. La ausencia de sensibilización a aeroalérgenos comunes no descarta el diagnóstico de asma.

- Radiografía de tórax

Puede ayudar a excluir otros diagnósticos.

- Pruebas de función pulmonar

Debido a la incapacidad de la mayoría de los niños menores de 5 años para realizar maniobras espiratorias reproducibles, las pruebas de función pulmonar, las pruebas de provocación bronquial y otras pruebas fisiológicas no tienen un papel importante en el diagnóstico del asma a esta edad.

La mayoría de los niños con asma (incluidas formas moderadas o graves) presenta un FEV1 dentro de los valores de referencia. Pueden contribuir al diagnóstico, aunque su normalidad no lo excluye.

- Óxido nítrico exhalado

Fracción exhalada de óxido nítrico (FeNO): su 'papel en el diagnóstico' (Pinenburg 2019) es un buen predictor de inflamación de las vías respiratorias y los niveles altos pueden reflejar la gravedad del asma.

Los niveles de FeNO deben disminuir con el tratamiento con corticoide inhalado.

La precisión de esta molécula en el diagnóstico del asma en diferentes poblaciones no está bien establecida en niños.

DIAGNOSTICO DIFERENCIAL EN NIÑOS CON SIBILANTES RECURRENTES

Las sibilancias son síntomas muy inespecíficos que aparecen tanto en un niño con una infección viral banal, como en un niño con una enfermedad respiratoria grave. Las sibilancias recurrentes durante las infecciones virales son muy frecuentes y existen otras patologías que pueden presentarse del mismo modo (GINA 2022) (Tabla 10).

Las sibilancias secundarias a asma o a infecciones virales son excepcionales antes de los 2 meses de edad.

Patrón de los episodios: los síntomas persistentes sin remisión entre los episodios deben hacernos descartar un diagnóstico alternativo al de asma.

DIAGNOSTICO DIFERENCIAL DEL ASMA EN < DE 5 AÑOS. TABLA 10	
PATOLOGIAS CARACTERISTICAS	
Infecciones virales recurrentes del tracto respiratorio	Principalmente tos, secreción nasal congestionada durante.
Reflujo gastroesofágico	Tos al alimentarse; infecciones torácicas recurrentes; vomita con facilidad, especialmente después de comidas copiosas; mala respuesta a los medicamentos para el asma.
Aspiración de cuerpo extraño	Episodio de tos severa y abrupta y/o estridor mientras come o juega; infecciones

	torácicas recurrentes y tos; signos pulmonares focales.
Bronquitis bacteriana persistente	Tos húmeda persistente; mala respuesta a los medicamentos para el asma.
Traqueomalacia	Respiración ruidosa al llorar o comer, o durante infecciones de las vías respiratorias superiores (inspiración ruidosa si es extratorácica o espiración si es intratorácica); tos áspera; retracción inspiratoria o espiratoria; síntomas a menudo presentes desde el nacimiento.
Tuberculosis	Respiraciones ruidosas persistentes y tos; fiebre que no responde a los antibióticos normales; ganglios linfáticos agrandados; mala respuesta a broncodilatadores o CSI; contacto con alguien que tiene tuberculosis.
Cardiopatía congénita	Soplo cardíaco; cianosis al comer; falta de crecimiento; taquicardia; taquipnea o hepatomegalia.
Fibrosis quística	Tos que comienza poco después del nacimiento; infecciones torácicas recurrentes; falta de crecimiento (malabsorción); heces voluminosas grasientas.
Discinesia ciliar primaria	Tos e infecciones torácicas recurrentes; dificultad respiratoria neonatal, infecciones crónicas del oído y secreción nasal persistente desde el nacimiento; mala

	respuesta a los medicamentos para el asma; situs inversus ocurre en aproximadamente el 50% de los niños con esta condición.
anillo vascular	Respiración persistentemente ruidosa.
Displasia broncopulmonar	Bebé prematuro; muy bajo peso al nacer; necesitó ventilación mecánica prolongada u oxígeno suplementario; dificultad para respirar presente desde el nacimiento.
Inmunodeficiencia	Fiebre e infecciones recurrentes (incluidas las no respiratorias); fracaso para prosperar.

INDICACIONES CLAVE PARA LA DERIVACIÓN DE UN NIÑO DE 5 AÑOS O MENOS PARA INVESTIGACIONES DIAGNÓSTICAS ADICIONALES O DECISIONES TERAPÉUTICAS

- Sin asociación de síntomas con desencadenantes típicos, como infección del tracto respiratorio de etiología viral.
 - Síntomas neonatales o de aparición muy temprana (especialmente si se asocian con retraso del crecimiento).
- Hipoxemia fuera del contexto de una enfermedad viral.
- Signos pulmonares o cardiovasculares focales o dedos en palillo de tambor.
- Falta de respuesta a los medicamentos para el asma (CSI, esteroides orales o SABA).
- Falta de crecimiento.

CLASIFICACION DEL ASMA

Por la gravedad

Establecido el diagnóstico, es necesario clasificar la gravedad, idealmente en paciente sin tratamiento para establecer un manejo adecuado.

En los niños pequeños en los que no sea posible realizar un estudio de la función pulmonar, la gravedad se clasifica inicialmente de manera exclusiva de acuerdo con la sintomatología,

En la práctica la gravedad se define y se mide retrospectivamente en relación con el nivel de tratamiento farmacológico requerido (número de fármacos y dosis administradas) para controlar los síntomas y exacerbaciones.

Tabla 11. Clasificación de la gravedad antes que se inicie el tratamiento

	Episódica ocasional	Episódica frecuente	Persistente moderada	Persistente grave
Episodios	- De pocas horas o días de duración, < de uno cada 10-12/semanas - Máximo 4-5 crisis/año	- < de uno cada 5-6 semanas - Máximo 6-8 crisis/año	> de uno cada 4-5 semanas	Frecuentes
Síntomas intercrisis	Asintomático con buena tolerancia al ejercicio	Asintomático	Leves	Frecuentes
Sibilancias	-	Con esfuerzos intensos	Con esfuerzos moderados	Frecuentes
Síntomas nocturnos	-	-	≤ 2 noches por semana	>2 noches por semana
Medicación de alivio	-	-	≤ 3 días por semana	3 días por semana

Modificado de Guía Española para el manejo del Asma GEMA 4.0

Clasificación según el grado de control de la enfermedad

En la actualidad se clasifica el asma en función del grado de control que se logra durante el seguimiento del paciente (GINA 2022; GEMA 5.2 2022). Las variables son: síntomas diarios, limitación de actividades, síntomas nocturnos con despertares frecuentes, medicación de rescate y exacerbaciones.

Es importante destacar que independientemente de la gravedad los pacientes pueden estar controlados o no.

De esta forma, el paciente que requiera:

- un escalón de tratamiento 5 o 6 tendrá un asma grave.
- un escalón 3 o 4, un asma moderada.
- escalón 1 o 2, un asma leve (GINA 2022; GEMA 5.2 2022; Brand 2014).

QUE SIGNIFICA EL CONTROL DEL ASMA EN GRUPO DE EDAD < 5 AÑOS (GINA 2022; GEMA 5.2 2022).

El control del asma significa el grado con que se controlan las manifestaciones del asma, con o sin tratamiento. Su valoración es útil para la modificación del tratamiento e incluye dos componentes

- 1.- Control actual de los síntomas: el estado del asma del niño durante las cuatro semanas anteriores
- 2.- Riesgo futuro: cómo el asma puede afectarlos en el futuro.

TABLA 12. EVALUACION DEL CONTROL DEL ASMA EN NIÑOS DE 5 AÑOS O MENORES

Grado de control de los síntomas		
En las últimas 4 semanas en el niño tuvo	controlado	parcial sin control
controlado		
¿Síntomas diurnos más de 2 veces por semana?	Si	No
¿Algún despertar nocturno debido a asma?	Si	No
ninguno 1 - 2 3 o mas		
Ha necesitado medicación de rescate más de 2 veces por semana?	Si	No

¿Alguna limitación de actividad física por asma? SI No
--

El riesgo futuro valora:

- Factores de riesgo de exacerbaciones del asma en los próximos meses
Asma no controlada, exacerbaciones graves, contaminación exterior o interior, mala adherencia, técnica inhalación incorrecta.
- Factores de riesgo para limitación persistente del flujo del aire.
Asma grave con varias hospitalizaciones, historia de bronquiolitis.
- Factores de riesgo para efectos secundarios de los medicamentos
Ciclos frecuentes de GCO o CSI.

Debe evitarse el riesgo futuro de daño debido a dosis excesivas de corticosteroides sistémicos o inhalados asegurándose de que el tratamiento prescrito sea apropiado y se reduzca a la dosis más baja que mantenga un control (GINA 2022).

Manejo farmacológico escalonado del asma estable en el niño menos de 12 años

CUANDO INICIAR UN TRATAMIENTO CONTROLADOR NIÑOS MENORES 5 AÑOS (GINA 2022; GEMA 5.2 2022; Brand 2014).

Puede ser difícil decidir cuándo se debe administrar un tratamiento de control a un niño.

1.- Tener en cuenta la frecuencia y gravedad de los episodios de sibilancias y el patrón temporal de los síntomas (solo con resfriados virales o también en respuesta a otros desencadenantes).2.- Si el diagnóstico de asma es dudoso

pero la utilización de los SABA inhalados es frecuente tres o más episodios en una temporada.

3.- Puede estar indicado en un niño con episodios menos frecuentes, pero más graves, de sibilancias inducidas por virus.

Cualquier tratamiento de control debe verse como un ensayo de tratamiento, con un seguimiento programado después de 2 a 3 meses para revisar la respuesta. La revisión también es importante ya que el patrón de síntomas tiende a cambiar con el tiempo en una gran proporción de niños.

El tratamiento debe ser individualizado y ajustado de manera continua en función de los factores etiopatogénicos, la gravedad y la respuesta obtenida.

Las medidas terapéuticas deben ser las adecuadas para obtener el máximo control de la enfermedad, al tiempo que se reduce la posibilidad de efectos adversos, el coste económico y los esfuerzos que esas medidas condicionan la calidad de vida del paciente y su familia.

¿Qué tratamiento controlador debe elegirse en niños de 5 años o menores?

GLUCOCORTICOIDES

Fármacos más utilizados en pediatría son la budesonida y el propionato de fluticasona, debido a su baja biodisponibilidad sistémica, gracias a un metabolismo hepático de primer paso.

El tratamiento controlador de asma con CSI siempre debe ser iniciado con la dosis más baja posible de acuerdo con la clasificación que se le haya asignado al paciente.

Las dosis bajas-medias de CSI proporcionan un beneficio clínico para la mayoría de los pacientes con asma (GINA 2022, GEMA 5.2 2022) (Tabla 13). Los estudios sugieren que la consideración de factores como la sensibilización alérgica y/o el hemograma periférico puede ayudar a identificar mejor qué niños tienen más probabilidades de tener una respuesta a corto plazo a los CSI.

TABLA 13. DOSIS DE CORTICOIDE INHALADOS USADOS EN MENORES DE 12 AÑOS (GEMA 5.2)

	DOSIS BAJA	DOSIS MEDIA	DOSIS ALTA
--	------------	-------------	------------

Budesonida	< 200 mcg	200 – 400 mcg	➤ 400 mcg
Propionato de fluticasona	< 100 mcg	100 -250 mcg	➤ 250mcg

Antagonistas de los receptores de los leucotrienos

Estos poseen propiedades antiinflamatorias y broncodilatadoras. Puede emplearse tanto en monoterapia en el asma no grave, como en asociación con CSI y otros.

Los anti-leucotrienos son menos efectivos que los CSI en su capacidad antiinflamatoria; pueden ser útiles en pacientes que no aceptan los CSI, o en pacientes con rinitis alérgica asociada al asma.

La asociación de ARLT y GCI podrían permitir la reducción de la dosis de GCI, pero no debiera promoverse a menos que asocie el paciente rinitis alérgica.

Fármacos en el asma de control difícil

Dosis • 6 meses - 5 años: 4 mg • 6 -14 años: 5 mg • >15 años: 10 mg

Agonistas selectivos de los receptores β_2 adrenérgicos de acción prolongada (LABA, por su sigla en inglés) están autorizados para niños a partir de 4 años.

Antagonistas de los receptores muscarínicos de acción prolongada.

El bromuro de tiotropio se añade al tratamiento de pacientes con asma mal controlada pese a utilizar GCI a dosis altas, asociados a otros fármacos (generalmente LABA).

Aprobado para niños a partir de 6 años y la dosis es de 5 μ g (2 pulsaciones) al día en una sola vez.

Cuáles son los objetivos del tratamiento escalonado y control del asma

Las guías recomiendan el tratamiento según un modelo escalonado en el que los fármacos empleados y las dosis de los GCI se aumentan o disminuyen en función de la gravedad de la enfermedad y de la respuesta al tratamiento.

Una vez iniciado el tratamiento controlador se debe mantener mínimo durante 3 meses debido a la latencia de respuesta a estos fármacos. Es necesaria una evaluación periódica para determinar si se cumplen o no los objetivos.

Debe asegurarse de que el tratamiento prescrito sea apropiado y se reduzca a la dosis más baja que mantenga un control satisfactorio de los síntomas y minimice las exacerbaciones.

Cuando los síntomas del asma estén controlados durante al menos 2-3 meses, se puede bajar de escalón terapéutico con el objetivo de encontrar el tratamiento mínimo efectivo. Si no se consigue una respuesta adecuada o se pierde el control previo, se debe evaluar al paciente antes de subir de escalón.

La talla del niño debe medirse y registrarse al menos una vez al año, ya que la velocidad de crecimiento puede ser menor en los primeros 1 o 2 años de tratamiento con GCI, y el asma mal controlada puede afectar el crecimiento. Se debe usar la dosis mínima eficaz de GCI para mantener un buen control del asma.

Es prioritario reducir las crisis de asma, consideradas un factor de riesgo de mal control y de disminución de la función pulmonar; son un marcador de mal pronóstico y se pueden asociar a daño pulmonar permanente.

Si el control de los síntomas es deficiente y/o las exacerbaciones persisten a pesar de 3 meses de terapia de control adecuada:

- Confirme que los síntomas se deben al asma y no a una condición concomitante o alternativa.
- Comprobar y corregir la técnica del inhalador.
- Indagar sobre factores de riesgo como exposición a alérgenos o humo de tabaco

Descenso escalonado del tratamiento de control

- El descenso del escalón terapéutico se realizará de acuerdo con la mejoría clínica en forma progresiva hasta llegar a la dosis mínima u óptima para el control.
- Se recomienda una reducción gradual del 25-50% de la dosis cada 2-3 meses si se mantiene un buen control para alcanzar la dosis mínima efectiva.

Elección de medicamentos para niños de 5 años y menores

¿Cuál es la opción de medicación 'preferida' en cada paso del tratamiento para controlar los síntomas del asma y minimizar el riesgo futuro?

Pasos de tratamiento para controlar los síntomas del asma y minimizar el riesgo futuro para niños de 5 años o menos (GINA 2022; Caruso 2011).

PASO 1: Agonista beta2 de acción corta inhalado según sea necesario

- Todos los niños que experimentan episodios de sibilancias deben recibir SABA inhalado para el alivio de los síntomas.
- El uso de SABA para el alivio de los síntomas en promedio más de dos veces por semana durante un período de un mes indica la necesidad de una prueba de medicación de control.

PASO 2: Tratamiento de controlador inicial más SABA según sea necesario

- Se recomiendan dosis bajas diarias regulares de GCI como el tratamiento inicial preferido para controlar el asma en niños de 5 años o menos. Este tratamiento inicial debe administrarse durante al menos 3 meses para establecer su efectividad para lograr un buen control del asma.
- Otra opción: anti-leucotrienos

En niños pequeños con asma persistente, el tratamiento regular con un antagonista del receptor de leucotrienos (ARLT) reduce modestamente los síntomas y la necesidad de corticosteroides orales.

PASO 3: Tratamiento de control adicional, más SABA según sea necesario considerar la remisión a un especialista

Si 3 meses de terapia inicial con una dosis baja de CSI no logran controlar los síntomas, o si continúan produciéndose exacerbaciones, verifique lo siguiente antes de considerar cualquier incremento en el tratamiento.

- Confirme que los síntomas se deban al asma y no a una afección concomitante o alternativa.
- Comprobar y corregir la técnica del inhalador. Considere sistemas de entrega alternativos si se indica.
- Confirmar la buena adherencia a la dosis prescrita.
- Indagar sobre factores de riesgo como exposición a alérgenos o humo de tabaco.

Opción preferida:

- Dosis media de CSI (el doble de la dosis diaria 'baja') valorar en 3 meses.
- Otras opciones: Se puede considerar la adición de un ARLT a dosis bajas de corticoide inhalado.

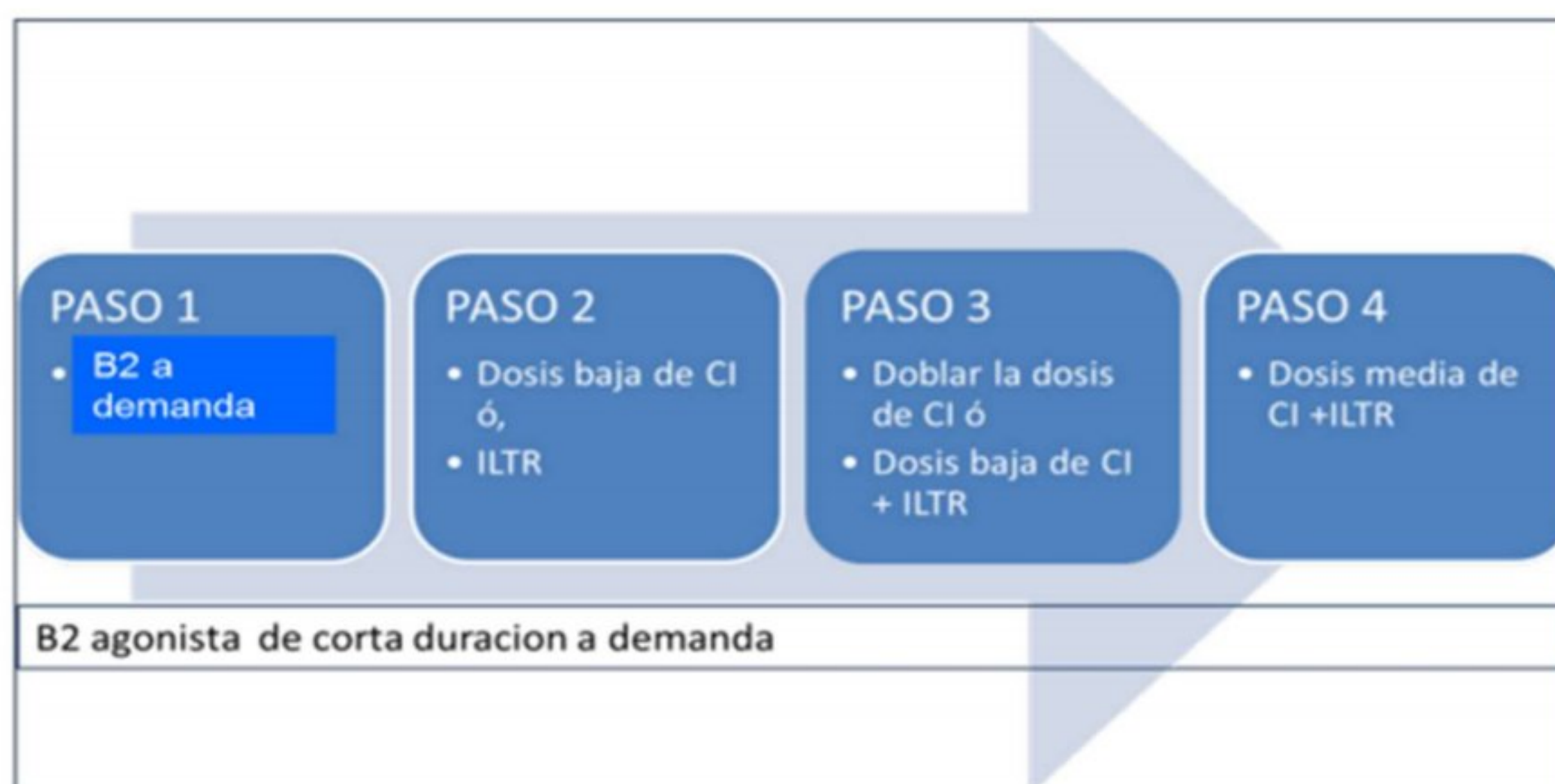
⁺⁺ No hay datos suficientes sobre la eficacia y seguridad de CSI-LABA en niños < 4 años.

PASO 4: Continuar con el tratamiento del controlador y derivar para evaluación de expertos

Si se ha confirmado el diagnóstico de asma, las opciones a considerar, con el asesoramiento del especialista son:

- Aumentar aún más la dosis de CSI durante algunas semanas hasta que mejore el control del asma del niño. Vigilar efectos secundarios.

- Agregar ARLT (datos basados en estudios en niños mayores). Los beneficios y los riesgos de los efectos secundarios deben considerarse.
- Agregar una agonista beta de acción prolongada (LABA) en combinación con GCI; datos basados en estudios en niños mayores 4 años.
- Agregar una dosis baja de corticosteroides orales solo en preescolares con severas sibilancias admitidos al hospital (Brand 2014) hasta que mejore el control del asma (Evidencia D); monitor.
- Agregue CSI en dosis altas intermitentes al inicio de las enfermedades respiratorias a los CSI diarios regulares si las exacerbaciones son la causa



TRATAMIENTO DEL ASMA EN NIÑOS > DE 6 AÑOS A 11 AÑOS (GINA 2022)

PASO 1

Síntomas de asma poco frecuentes, por ejemplo, menos de dos veces al mes y sin factores de riesgo de exacerbaciones

- Salbutamol según sea necesario
- Otras opciones incluyen tomar CSI siempre que se tome SABA, en combinación o inhaladores separados.

PASO 2

Síntomas de asma o necesidad de SABA dos veces al mes o más, pero menos de una vez al día

- CSI en dosis bajas con SABA según sea necesario.
- Otras opciones incluyen ARLT diario
CSI siempre que necesite SABA.

PASO 3

En niños, tras comprobar la técnica y adherencia al inhalado y si continua con síntomas de asma 4 a 5 días a la semana o despertares nocturnos una o más veces por semana en especial si hay factores de riesgo se debe iniciar con cualquiera de las opciones terapéuticas siguientes:

- GCI-LABA en dosis baja con SABA según sea necesario o
- GCI de dosis media con SABA según sea necesario o
- Mantenimiento y alivio de dosis muy bajas de CSI-formoterol.

En niños entre 4 y 11 años de edad, la terapia MART ha demostrado prevenir exacerbaciones respecto a otros regímenes terapéuticos, si bien aún falta realizar más estudios con pacientes de estas edades para considerarla como opción de elección (Blitz-Castro 2021).

Las respuestas individuales de los niños varían, por lo que se deben probar las otras opciones de control antes de considerar el paso 4 del tratamiento.

PASO 4

- Niños cuyos síntomas no se controlan adecuadamente con una dosis baja de mantenimiento de CSI-LABA y con SABA según sea necesario. El tratamiento de elección es dosis media de CSI-LABA.
- Para la terapia de mantenimiento y de rescate con budesonida-formoterol, la dosis de mantenimiento se puede aumentar a 100/6 mcg dos veces al día (dosis medida; 80/4.5 mcg de dosis liberada en niños mayores de 12 años)
- Otras opciones de control incluyen aumentar a dosis pediátricas altas de CSI-LABA. Se debe considerar los efectos adversos.

- El tiotropio (antagonista muscarínico de acción prolongada) por inhalación en forma de neblina se puede usar como terapia adicional en niños de 6 años o más; mejora modestamente la función pulmonar y reduce las exacerbaciones.

PASO 5

Si no hay respuesta con síntomas persistentes o exacerbaciones a pesar de la técnica de inhalación correcta y buena adherencia al tratamiento del Paso 4 y en los que se hayan considerado otras opciones de control, deben ser derivados a un especialista con experiencia en el manejo de asma grave.

Tabla 14. Nivel de control del Asma en niños

SINTOMAS	Nivel de Control	Controlador Preferido	Opción del Controlador
Síntomas < 2 veces al mes	Paso 1	Salbutamol si necesita	CSI a dosis baja siempre que use salbutamol
Síntomas > 2 veces al mes, pero no diario	Paso2	CSI a dosis baja	Anti-leucotrieno o CSI dosis baja cuando use SABA
Síntomas 4 a 5 días a la semana o, despertares por asma >1 vez por semana	PASO 3	CSI a dosis baja + LABA o GCI a dosis media o CSI+Formoterol a dosis muy baja mantenimiento y rescate	CSI a dosis media + anti-leucotrieno

Síntomas la> de los días de la semana y despertares nocturnos	PASO 4	CSI a dosis media +LABA o CSI+Formoterol a dosis baja mantenimiento y rescate	Añadir tiotropio o anti-leucotrieno si necesita
Síntomas persistentes y exacerbaciones a pesar de buena adherencia y técnica de inhalación	PASO 5	Enviar a un especialista para el manejo y fenotipificación	
RESCATADOR: salbutamol si es necesario			

Asma de difícil control en niños

Es aquella en la que pacientes que no logran el control después de un tratamiento con máximas terapias.

En este grupo se incluyen 2 subcategorías:

ASMA DE DIFICIL CONTROL:

Corresponde a los pacientes que tienen dificultad en lograr el control por un manejo terapéutico inadecuado, diagnóstico incorrecto o bien tienen asociadas comorbilidades que empeoran su condición basal.

Si se identifican y manejan adecuadamente, logran el control de sus síntomas y no se requiere seguir escalando en la terapia (Mackenney 2017).

ASMA SEVERA VERDADERA

Cuando se confirma un diagnóstico de asma y se abordan las comorbilidades, el asma grave se define como "asma que requiere tratamiento con altas dosis de CSI más un segundo controlador (y/o corticoides sistémicos) para evitar que se vuelva 'incontrolado' o que permanezca 'incontrolado' a pesar de esta terapia" (Chung 2014).

*Se considera alta dosis de corticoides entre los 6-12 años budesonida >800 mcg o fluticasona >500 mcg.

Así según la definición el asma grave solo incluye a los pacientes con asma refractaria y aquellos en que las comorbilidades en los que como obesidad y enfermedad de senos paranasales permanece sin resolver (GEMA 5.2 2022; Holguin 2022).

El asma grave pediátrica es más frecuente a partir de la edad escolar con una prevalencia del 2-5%. Tiene una elevada morbilidad costes y riesgo futuro de EPOC (GEMA 5.2 2022).

En niños de 5 años o menores, con o sin síntomas inter-crisis, se podría considerar un asma grave no controlada en aquellos que a pesar de un adecuado tratamiento con GCI a dosis altas, presentan:

- 1) ≥ 1 ingreso en una Unidad de Cuidados Intensivos (UCI).
- 2) ≥ 2 ingresos hospitalarios que requieran tratamiento intravenoso.
- 3) ≥ 2 ciclos de GCO en el año previo.

La definición en niños mayores de 5 años coincide con la de los adultos según GEMA 5.2.

DEFINICION DE ASMA SEVERA EN NIÑOS MAYORES DE 6 AÑOS

El no control debe tener al menos uno de los siguientes criterios

1. Poco control de síntomas.
2. Exacerbaciones severas frecuentes: 2 o más cursos de corticoides orales en el año anterior.

3. Exacerbaciones graves con hospitalización, ingreso a UCI o uso de ventilación mecánica en el último año.

4. Limitación al flujo aéreo.

Los pacientes que no cumplen con los criterios de asma no controlada pero que su asma empeora con la reducción de los corticoides gradualmente cumplirá la definición de asma grave.

Niños con asma grave no controlada menores de 5 años y en los no atópicos, la posibilidad de otros diagnósticos es alta y debe realizarse una valoración minuciosa escalonada (GEMA 5.2 2022).

El asma grave es difícil de definir en menores de 5 años en los que predominan las exacerbaciones desencadenadas por infecciones respiratorias.

Asma grave no controlado en niños: evaluación escalonada GEMA 5.2 (Tabla 1).

Paso 1: confirmar el diagnóstico

Hasta un 12-30 % de los pacientes con asma grave no controlada puede tener otro diagnóstico que simula los síntomas de asma (Tabla 2).

PASO 2 Identificar factores modificables del mal control

- La falta de adhesión al tratamiento.
- Una técnica de inhalación inadecuada.
- La exposición a alérgenos.
- Contaminantes ambientales al humo del tabaco y otros tóxicos inhalados.

PASO 3

- Investigar comorbilidades asociadas que dificultan el control (rinitis alérgica, RGE, obesidad disfunción de las cuerdas vocales, trastornos psicosociales, alergia alimentaria e infecciones).

PASO 4

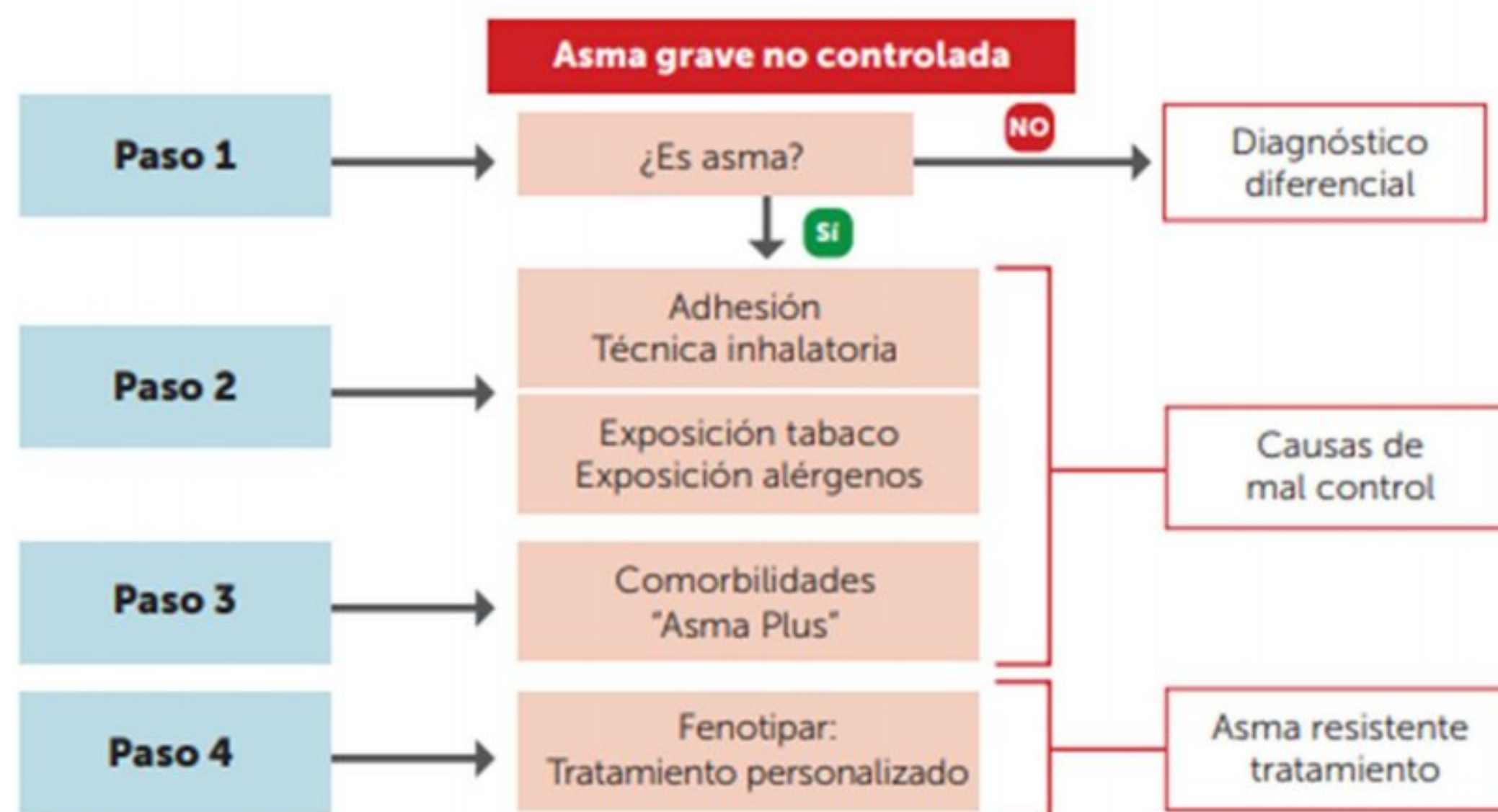
- Valorar resistencia a los glucocorticoides tras la administración de un ciclo de glucocorticoide oral.

PASO 5

¿Qué tipo de asma tiene el paciente? Identificar el fenotipo e indicar un tratamiento personalizado. El más frecuente en la edad pediátrica es el alérgico.

Al controlar el o los factores modificables podremos generar el control de la enfermedad sin necesidad de escalar en el plan terapéutico. Ahora si luego de una evaluación protocolizada y multidisciplinaria confirmamos el asma grave, el paciente debe ser atendido en unidades especializadas, donde se considerará el uso de fármacos biológicos.

Tabla 15. Evaluación escalonada del asma grave y mal controlada (GEMA 5.2).



TRATAMIENTO EN PACIENTES CON ASMA GRAVE

El tratamiento general del asma grave no controlada incluye:

La prescripción de los fármacos recomendados en los escalones 5 y 6 (combinación de GCI/LABA a dosis elevadas, y un tercer fármaco controlador, preferentemente tiotropio), adhesión a un programa de educación de asma, tratamiento de las comorbilidades/agravantes y prevención/tratamiento de los efectos secundarios de los glucocorticoides.

En el tratamiento del asma grave no controlada T2, atendiendo al nivel de eosinófilos en sangre o esputo y, a la presencia de clínica alérgica relevante con sensibilidad demostrada a aeroalérgenos perennes, se elegirá uno u otro de los anticuerpos monoclonales disponibles.

En el caso del asma no T2, se recomienda tratamiento con azitromicina.

FARMACOS BIOLOGICOS

Omalizumab: Es un anticuerpo monoclonal anti-IgE que ha mostrado ser eficaz para el tratamiento de niños de 6 o más años con asma alérgica persistente moderada o grave insuficientemente controlada con dosis altas de GCI y LABA. Se administra por vía subcutánea cada 2-4 semanas y la dosis depende del peso y del nivel de IgE total (Moral 2021; Holguin 2020).

Mepolizumab: es un anticuerpo monoclonal dirigido frente a la IL-5, por lo que disminuye la población de eosinófilos y la inflamación eosinofílica autorizado para el tratamiento del asma grave eosinofílica a partir de los 6 años. Se administra por vía subcutánea cada 4 semanas y la dosis es de 40 mg para niños entre 6-11 años y de 100 mg a partir de los 12 años.

En el caso del asma no T2, se recomienda tratamiento con azitromicina.

Complicaciones del asma (generalidades)

Dentro de las complicaciones del asma tenemos como principal las exacerbaciones agudas de la enfermedad. Se trata de episodios agudos o subagudos de empeoramiento progresivo de los síntomas habituales de asma y descenso del flujo espiratorio, lo que se refleja en un empeoramiento de la función pulmonar. Estos episodios precisan un cambio en la intensidad del tratamiento para evitar un mayor deterioro clínico (Greenberg 2013).

Así también se encuentran complicaciones como:

- Muerte.
- Disminución de la capacidad para hacer ejercicio y actividades de la vida diaria.
- Trastornos del Sueño por presencia de síntomas nocturnos.
- Cambios permanentes en la función pulmonar.
- Tos persistente.
- Disnea crónica con necesidad de ventilación asistida

Asma y COVID-19

La aparición del virus pandémico del COVID-19 en el mundo provocó un colapso en los sistemas de salud de muchos países y las diversas comorbilidades en adultos incrementaron la mortalidad. Con respecto al asma, no se ha podido establecer una relación directa o determinante en la mortalidad. Las manifestaciones clínicas del paciente con asma e infección por SARS-CoV-2 (COVID-19) se presentan desde formas asintomáticas hasta las graves que determinan que los pacientes presenten cuadros de insuficiencia respiratoria aguda. El método más sensible para el diagnóstico de la infección por SARS-CoV-2 es la RT-PCR. Las pruebas de antígeno y serológicas son más rápidas que la RT-PCR, pero menos sensibles. Los estudios radiológicos y la tomografía computarizada de tórax constituyen ayuda diagnóstica y de seguimiento de la infección por SARS-CoV-2. El uso de la espirometría en general se restringe para el diagnóstico y seguimiento debido al alto riesgo de contagio. Se ha demostrado que la eosinofilia y la inflamación TH2, debido a su efecto inmunológico antivírico, son factores protectores contra SARS-CoV-2/COVID-19 severo. Los pacientes con asma leve expresan menos receptores

de la enzima convertidora de angiotensina (ECA-2) y aquellos con asma neutrofílica expresan mayor proporción de receptores, lo que sugiere presentaciones más severas de COVID-19. El tratamiento convencional del asma modula la respuesta inmunitaria del SARS-CoV-2/COVID-19, por lo cual, los pacientes con asma controlados tienen manifestaciones no graves de COVID-19, aunque los mecanismos no están claros.

Epidemiología

- La incidencia del SARS-CoV-2/COVID-19 en pacientes asmáticos es variable, con registros desde 5.6% en Corea del Sur hasta 11% en los Estados Unidos de Norteamérica.
- No se han observado diferencias en la severidad y mortalidad en pacientes asmáticos hospitalizados por SARS-CoV-2 (6.9%), en comparación con otros virus respiratorios como la influenza estacional (11%), un comportamiento fuertemente contrastante a lo estimado al inicio de la pandemia en el que se conjeturaba que la presencia de asma podría aumentar la severidad o mortalidad durante la infección por SARS-CoV-2/COVID-19.
- Diversos estudios han reportado que los pacientes con SARS-CoV-2/COVID-19 y asma, podrían tener un riesgo de mortalidad significativamente menor en comparación con pacientes sin asma, sugiriendo que el asma podría ser un factor protector independiente para desarrollar desenlaces fatales por COVID-19. Los mecanismos detallados que esclarezcan a la asociación entre el asma y la reducción del riesgo de mortalidad por COVID-19 no están muy claros.

Manifestaciones clínicas

- La presentación clínica del SARS-CoV-2/COVID-19 puede desarrollarse en condiciones clínicas leves asintomáticas, hasta condiciones clínicas graves como neumonía, síndrome de dificultad respiratoria aguda, disfunción orgánica y muerte.
- Los virus del tracto respiratorio como rinovirus, virus respiratorio sincitial, herpes simple, enterovirus, influenza son causas frecuentes de agudización del asma.

- Diversas publicaciones establecen que los coronavirus no pandémicos pueden causar ataques de asma en menor frecuencia. Tampoco se ha demostrado una relación entre los coronavirus pandémicos (SARS-CoV y MERS-CoV) en los ataques de asma.
- Como se señaló inicialmente, se pensaba que el SARS-CoV-2/COVID-19 podría ser causa importante de exacerbaciones del asma, sin embargo, a lo largo de la pandemia y múltiples estudios, no se establecen datos concretos que respalden o refuten dicha asociación.
- La carencia de exacerbaciones graves que hayan requerido asistencia hospitalaria alude que no existe relación con la infección por SARS-CoV-2/COVID-19 en asma.
- Los síntomas del SARS-CoV-2/COVID-19, incluyen tos, disnea y opresión en el pecho, condiciones difíciles de distinguir en una exacerbación grave del asma, lo que podría dificultar el diagnóstico y un tratamiento oportuno. No obstante, las sibilancias es un síntoma generalmente no asociado al SARS-CoV-2/COVID-19.
- Diversos estudios han reportado que pacientes con asma grave no desarrollaron una forma agresiva del SARS-CoV-2/COVID-19 ni tampoco, hubo diferencias significativas en la atención de cuidados intensivos en relación con la población general.
- Las posibles explicaciones de este hecho, es que los fármacos utilizados, incluyendo el uso de los anticuerpos monoclonales para el control del asma, también pueden contribuir a la inhibición de la replicación viral.
- Los esteroides inhalados, broncodilatadores de acción prolongada o terapias biológicas, han demostrado reducir sustancialmente el riesgo de complicaciones por COVID-19 en asma.
- Las guías como GINA y GEMA en el manejo del asma han propuesto que, durante la pandemia por el SARS-CoV-2/COVID-19, no se suspendan los tratamientos, con la certeza de no reducir los riesgos y las complicaciones inducidas por el SARS-CoV-2/COVID-19.

Espirometría en asma y COVID-19

- Las recomendaciones emitidas por la AAAAI, EAACI, ATS y CDC, para la realización de la espirometría debe efectuarse de manera selectiva y

en condiciones especiales por el riesgo que conlleva su elaboración por el personal de salud.

- Hay poca información con respecto al uso de las pruebas de función pulmonar para diagnóstico de asma durante la pandemia por COVID-19, sin embargo, existe un estudio realizado en el Hospital Universitario 12 de octubre, Madrid, España, en el cual revisaron expedientes clínicos de pacientes con asma severa durante marzo y diciembre de 2020. La muestra fue de 132 pacientes; 19 tuvieron diagnóstico de COVID-19, a todos se les realizó espirometría pre y pos-COVID-19, encontrando un mejor puntaje en la prueba de control de asma (ACT) y sin diferencias en la prueba de función pulmonar, concluyendo este resultado a una mejor adherencia al tratamiento, miedo a exacerbaciones, y mayor protección personal en los pacientes asmáticos.

Tratamiento

Las medidas de protección emitidas por la Organización Mundial de la Salud para disminuir el riesgo de contagio por el nuevo coronavirus SARS-CoV-2 y sus complicaciones, incluye:

- Continuar el manejo que permita mantener el control del asma de acuerdo con la gravedad y el nivel de control terapéutico en el que se encuentre.
- Los CSI, los broncodilatadores de acción prolongada, los glucocorticoides sistémicos y agentes biológicos aprobados para el control del asma, deben mantenerse ininterrumpidamente en pacientes que han sido infectados por SARS-CoV-2/COVID-19.
- El manejo de la infección por el nuevo coronavirus SARS-CoV-2 debe ser igual al de un paciente no asmático siendo acorde a la gravedad de los síntomas que desarrolle durante el proceso inflamatorio por el COVID-19.
- Los esteroides inhalados y sistémicos, así como el uso de anticoagulantes y los diversos tratamientos biológicos que se han propuesto para el manejo y control del SARS-CoV-2/COVID-19, no tienen una acepción diferente en pacientes asmáticos.
- No hay pruebas sólidas de que los CSI o los agentes biológicos utilizados para el asma tengan un efecto deletéreo en el curso del

SARS-CoV-2/COVID-19 sobre todo, cuando están plenamente indicados y han mostrado su eficacia en el asma.

- Los pacientes que emplean glucocorticoides orales por largos periodos y que los suspenden abruptamente, pueden tener una serie de consecuencias graves; por otro lado, tampoco se ha demostrado que reduzcan el riesgo de contraer la enfermedad por SARS-CoV-2/COVID-19 o la gravedad de esta.
- Las guías internacionales establecen seguir las pautas habituales para el inicio rápido de glucocorticoides sistémicos durante las exacerbaciones del asma e infección por SARS-CoV-2/COVID-19, ya que, el retrasar el tratamiento, puede aumentar el riesgo de una exacerbación potencialmente mortal.
- En caso de infección por COVID-19, los medicamentos inhalados deben administrarse con inhalador en lugar de un nebulizador para evitar la formación de aerosoles que contengan el virus y evitar la propagación de la enfermedad.
- La monitorización del flujo espiratorio máximo tiene el potencial de generar aerosoles durante la exhalación forzada o la tos provocada por la maniobra. Es prudente limitar la medición del PEF a lugares con suficiente ventilación requiriendo debidamente el equipo de protección personal; también, los pacientes pueden realizar la medición del PEF de forma aislada en casa antes de acudir al consultorio.
- No automedicarse, ni suspender los tratamientos prescritos y administrarse correctamente el inhalador con aerocámara para asegurar la incorporación de las dosis indicadas en el pulmón, especialmente en aquellos con corticoides y efecto antiinflamatorio.
- Asimismo, es muy importante vacunarse contra el COVID-19 y la influenza.

Covid-19 y asma: recomendaciones de SEPAR sobre la vacunación

La Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica, SEPAR, en el documento Recomendaciones SEPAR sobre la vacuna COVID-19 en las enfermedades respiratorias, elaborado por un grupo de expertos de la sociedad científica sobre la literatura científica y de la información aportada por distintas sociedades científicas, agencias del medicamento y estrategias

de organismos gubernamentales señala las vacunas son seguras y eficaces y que en los pacientes con enfermedades respiratorias deben considerarse prioritarias.

En referencia en concreto al asma, en el documento se realizan una serie de consideraciones y recomendaciones entre las que se encuentran:

- Los pacientes con asma grave tratados con biológicos podrían ser un grupo prioritario para la vacuna, ya que los últimos estudios han observado peor evolución de la enfermedad COVID-19 en este subgrupo.
- Los pacientes con asma grave en tratamiento con fármacos biológicos pueden recibir la vacuna del SARS-CoV-2, siendo aconsejable retrasar 5-7 días la administración del biológico, fundamentalmente como vigilancia por la posible aparición de efectos adversos tras la vacuna.
- No se debe administrar la vacuna SARS-CoV-2 a pacientes con antecedente de reacción anafiláctica a fármacos biológicos.
- Se aconseja la administración de la vacuna del SARS-CoV-2 en los pacientes con asma alérgica con sensibilización a alérgenos (ácaros, pólenes, epitelio de animales, hongos), ya que no existe evidencia en contra.
- En el caso de las vacunas vía sublingual se recomienda que el paciente no tome la dosis el día de la administración de la vacuna contra la COVID-19, ni en los siguientes siete días.
- La única contraindicación absoluta es la constancia de reacción alérgica a cualquier componente de la vacuna.
- Los pacientes con enfermedades respiratorias no deben retrasar la vacunación, ni suspender el tratamiento habitual, salvo infección activa o agudización.
- Igualmente, la vacunación frente al nuevo coronavirus no interfiere con la vacunación antigripal ni anti-neumocócica por lo que ambas deben seguir administrándose.

Pacientes con asma grave

- El documento analiza en concreto la situación de los pacientes con asma, sobre los que, afirma, ha habido mucho debate sobre si el asma es factor o no de riesgo para mayor susceptibilidad al virus, o para progresión a formas graves de la COVID19.

- Meta-análisis recientes, afirma SEPAR, sugieren que no es factor de riesgo. Sin embargo, añaden hay pocos estudios publicados sobre pacientes con asma grave, ni con aquellos que reciben tratamientos biológicos. Los pocos casos clínicos descritos no han observado ninguna reacción clínica adversa con la administración de los fármacos biológicos en pacientes con infección por el virus SARS-CoV-2, aunque se desconoce su efecto en la respuesta inmune al virus y si puede prolongar el tiempo para la recuperación de la infección.

Asma e infección por el SARS-CoV-2

Para el caso de infección por el SARS-CoV-2 se recomienda:

- Continuar el tratamiento de mantenimiento habitual del asma y/o rinitis para no perder el control de la enfermedad.
- En caso de infección por SARS-CoV-2 se aconseja demorar la administración del biológico hasta la resolución clínica (aproximadamente 10 a 14 días), ya que se desconoce su efecto en la respuesta inmune al virus.
- En casos de infección por SARS-CoV-2 y asma agudizada se debe individualizar la administración del biológico, ya que no se han observado reacciones adversas en los escasos casos administrados durante la infección.

Conclusiones

- La infección por SARS-CoV-2/COVID-19 es una afección con una amplia gama de manifestaciones que ha colapsado en algunos países a nivel mundial los sistemas de salud por su alta contagiosidad y mortalidad.
- Las comorbilidades en pacientes que cursan con un proceso infeccioso por COVID-19 aumentan la mortalidad; el asma grave de fenotipo neutrofílico puede ser uno de ellos.
- El asma de fenotipo alérgico con patrón inflamatorio Th2 y eosinofilia reducen notoriamente la expresión de receptores de angiotensina 2 (ECA-2), sugiriéndose que son factores protectores para desarrollar SARS-CoV-2/COVID-19 grave.

- El uso regular de esteroides inhalados modula la respuesta inmunológica contra el SARS-CoV-2, recomendándose la no interrupción de estos, incluyendo los tratamientos biológicos en pacientes con asma.
- Se requieren más estudios para confirmar que el asma como entidad natural guarde una relación estrecha con la evolución y mortalidad por el SARS-CoV-2/COVID-19.

Referencias Bibliográficas

- Agache I, Akdis CA, Akdis M, et al. EAACI Biologicals Guidelines-Recommendations for severe asthma. *Allergy*. 2021;76(1):14-44.
- Agache I, Eguiluz-Gracia I, Cojanu C, Laculiceanu A, Del Giacco S, Zemelka-Wiacek M, Kosowska A, Akdis CA, Jutel M. Advances and highlights in asthma in 2021. *Allergy*. 2021;76(11):3390-3407.
- Agache I, Rocha C, Beltran J, et al. Efficacy and safety of treatment with biologicals (benralizumab, dupilumab and omalizumab) for severe allergic asthma: A systematic review for the EAACI Guidelines - recommendations on the use of biologicals in severe asthma. *Allergy*. 2020;75(5):1043-1057.
- Aguado Noriega J, Villalobos Arévalo P. Guía de práctica clínica del asma infantil en atención primaria. NORD, SAP Girona; GIRONA, Comarcal de la Garrotxa. Disponible en: <https://neumoped.org/wp-content/uploads/2019/07/GUIA-ASMA-PEDIATRIA-2019.pdf>
- Alcántara M. Hacia un Mejor Control de Nuestros Pacientes con Asma 2019. Disponible en: <https://www.unia.es/es/publicaciones-libre-descarga/item/hacia-un-mejor-control>
- Antalffy T, De Simoni A, Griffiths CJ. Promising peak flow diary compliance with an electronic peak flow meter and linked smartphone app. *NPJ Prim Care Respir Med*. 2020;30(1):19.
- Asthma Diagnosis and Treatment Guideline. Kaiser Permanente 2021. <https://wa.kaiserpermanente.org/static/pdf/public/guidelines/asthma.pdf>
- Asthma: diagnosis and monitoring of asthma in adults, children and young people. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2017 Nov. PMID: 29206391.

- Barrueto L. Asma bronquial. Medwave 2009;9(7)e4038. Disponible en: <https://www.medwave.cl/medios/medwave/julio2009/PDF/10.5867medwave.2009.07.4038.pdf>
- Blitz-Castro E. Mesa Pediatría. Rev Patol Respir. 2021;(Supl. 1):S203-S204. Disponible en: https://hp.dev3.link/descargas/PR_24-S1_S203-S204.pdf
- Boezen HM, Schouten JP, Postma DS, Rijcken B. Distribution of peak expiratory flow variability by age, gender and smoking habits in a random population sample aged 20-70 yrs. Eur Respir J. 1994;7(10):1814-20.
- Bousquet J, Brusselle G, Buhl R, et al. Care pathways for the selection of a biologic in severe asthma. Eur Respir J. 2017;50(6):1701782.
- Brand PL, Caudri D, Eber E, et al. Classification and pharmacological treatment of preschool wheezing: changes since 2008. Eur Respir J. 2014;43(4):1172-7.
- Brigham EP, West NE. Diagnosis of asthma: diagnostic testing. Int Forum Allergy Rhinol. 2015;5 Suppl 1:S27-30.
- British guideline on the management of asthma. NHS Scotland. British Thoracic Society. 2022. Disponible en: <https://www.sign.ac.uk/media/1980/20220125-asthma-guideline-outcomes-report-mb-bc-final.pdf>
- Burke W, Fesinmeyer M, Reed K, Hampson L, Carlsten C. Family history as a predictor of asthma risk. Am J Prev Med. 2003;24(2):160-9.
- Cabrera A, Picado C, Rodriguez A, Garcia-Marcos L. Asthma, rhinitis and eczema symptoms in Quito, Ecuador: a comparative cross-sectional study 16 years after ISAAC. BMJ Open Respir Res. 2021;8(1):e001004.
- Caruso C, Colantuono S, Arasi S, Nicoletti A, Gasbarrini A, Coppola A, Di Michele L. Heterogeneous Condition of Asthmatic Children Patients: A Narrative Review. Children (Basel). 2022;9(3):332.
- Castro-Rodriguez JA. The Asthma Predictive Index: early diagnosis of asthma. Curr Opin Allergy Clin Immunol. 2011;11(3):157-61.
- Chhiba KD, Patel GB, Vu THT, et al. Prevalence and characterization of asthma in hospitalized and nonhospitalized patients with COVID-19. J Allergy Clin Immunol. 2020;146(2):307-314.e4.
- 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(2):343-73.
- Codispoti CD, Bandi S, Patel P, Mahdavinia M. Clinical course of asthma in 4 cases of coronavirus disease 2019 infection. Ann Allergy Asthma Immunol. 2020;125(2):208-210.

- Coronel C. Historia Familiar del asma: Su influencia en la aparición y evolución de la enfermedad. *Rev Mex Pediatr*. 2010;77(4):148-151.
- De Ávila-Cabezón GR, González-Rey J, Balaguer- Balaguer EM. Las 4 reglas de la terapia inhalada. Asociación Galega de Medicina Familiar e Comunitaria. 2015. Disponible: <https://www.agamfec.com/wp/wp-content/uploads/2015/05/Las4reglasdelaterapiainhalada.pdf>
- Dolovich MB, Dhand R. Aerosol drug delivery: developments in device design and clinical use. *Lancet*. 2011;377(9770):1032-45.
- Farne HA, Wilson A, Powell C, Bax L, Milan SJ. Anti-IL5 therapies for asthma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;9(9):CD010834.
- Fernández-Soto JR, Navarrete-Rodríguez EM, Del-Río-Navarro BE, et al. Asma: uso adecuado de dispositivos para inhalación. *Bol Med Hosp Infant Mex*. 2019;76(1):5-17.
- Gaillard EA, Kuehni CE, Turner S, et al. European Respiratory Society clinical practice guidelines for the diagnosis of asthma in children aged 5-16 years. *Eur Respir J*. 2021;58(5):2004173.
- García G, et al. Guía de Práctica Clínica Latinoamericana de Asma Grave. Basada en Evidencia 2020, Capítulo 4 Recomendaciones clínicas, pp. 48-55.
- García P. Proceso Asistencial Integrado Asma. Consejería de salud y familias de la Junta de Andalucía, 2012. Disponible en <https://www.juntadeandalucia.es/organismos/saludyfamilias/areas/calidad-investigacion-conocimiento/gestion-conocimiento/paginas/pai-asma.html>
- Garvey C, Bayles MP, Hamm LF, et al. Pulmonary Rehabilitation Exercise Prescription in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Review of Selected Guidelines: an official statement from the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation. *J Cardiopulm Rehabil Prev*. 2016;36(2):75-83.
- Gaspar-Marques J, van Zeller M, Carreiro-Martins P, Chaves Loureiro C. Severe asthma in the era of COVID-19: A narrative review. *Pulmonology*. 2022;28(1):34-43.
- GEMA 5.2. Guía española para el manejo del asma. 2022. Disponible en <https://www.gemasma.com/>
- Gevaert P, Omachi TA, Corren J, et al. Efficacy and safety of omalizumab in nasal polyposis: 2 randomized phase 3 trials. *J Allergy Clin Immunol*. 2020;146(3):595-605.
- GINA 2022 Report. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2022. Disponible en <https://ginasthma.org/gina-reports/>

- Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention; Global Initiative for Asthma: Fontana, Wisconsin, USA, 2021. Disponible en <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2021/05/GINA-Main-Report-2021-V2-WMS.pdf>
- González-Cabrera N, et al. Efectividad del índice predictivo de asma Castro-Rodríguez en niños de 3-14 años con diagnóstico de asma que son atendidos en el servicio de Pediatría del Hospital MINSA II-2 Tarapoto. Agosto-diciembre. 2018. Disponible en: <https://repositorio.unsm.edu.pe/bitstream/handle/11458/3211/MEDIC.%20HUM.%20-%20Napole%C3%B3n%20Gonz%C3%A1les%20Cabrera.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
- González R. Monitoreo Del Asma: Aporte De La Oscilometría De Impulso (los). Revist Med Clin Las Cond. 2017;28(1):55-59.
- Graham BL, Steenbruggen I, Miller MR, et al. Standardization of Spirometry 2019 Update. An Official American Thoracic Society and European Respiratory Society Technical Statement. Am J Respir Crit Care Med. 2019;200(8):e70-e88.
- Greenberg S. Asthma exacerbations: predisposing factors and prediction rules. Curr Opin Allergy Clin Immunol. 2013;13(3):225-36.
- Guía Española para el Manejo del Asma (GEMA 4.0). 2021. Disponible en: www.gemasma.com
- Guía Española para el Manejo del Asma (GEMA 5.2). 2021. Disponible en: www.gemasma.com
- Haroun-Díaz E, Vázquez de la Torre M, Ruano FJ, et al. Severe asthma during the COVID-19 pandemic: Clinical observations. J Allergy Clin Immunol Pract. 2020;8(8):2787-2789.
- Hekking PW, Wener RR, Amelink M, Zwinderman AH, Bouvy ML, Bel EH. The prevalence of severe refractory asthma. J Allergy Clin Immunol. 2015;135(4):896-902.
- Hew M, Menzies-Gow A, Hull JH, et al. Systematic Assessment of Difficult-to-Treat Asthma: Principles and Perspectives. J Allergy Clin Immunol Pract. 2020;8(7):2222-2233.
- Holguin F, Cardet JC, Chung KF, et al. Management of severe asthma: a European Respiratory Society/American Thoracic Society guideline. Eur Respir J. 2020;55(1): 1900588.
- Holleman DR Jr, Simel DL. Does the clinical examination predict airflow limitation? JAMA. 1995;273(4):313-9.

- Hou H, Xu J, Li Y, Wang Y, Yang H. The Association of Asthma With COVID-19 Mortality: An Updated Meta-Analysis Based on Adjusted Effect Estimates. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2021;9(11):3944-3968.e5.
- Johnston SL. Asthma and COVID-19: Is asthma a risk factor for severe outcomes? *Allergy*. 2020;75(7):1543-1545.
- King GG, James A, Harkness L, Wark PAB. Pathophysiology of severe asthma: We've only just started. *Respirology*. 2018;23(3):262-271.
- Kouri A, Gupta S, Yadollahi A, et al. Addressing Reduced Laboratory-Based Pulmonary Function Testing During a Pandemic. *Chest*. 2020;158(6):2502-2510.
- Labiris NR, Dolovich MB. Pulmonary drug delivery. Part I: physiological factors affecting therapeutic effectiveness of aerosolized medications. *Br J Clin Pharmacol*. 2003;56(6):588-99.
- Levy ML, Fletcher M, Price DB, Hausen T, Halbert RJ, Yawn BP. International Primary Care Respiratory Group (IPCRG) Guidelines: diagnosis of respiratory diseases in primary care. *Prim Care Respir J*. 2006;15(1):20-34.
- Lim A, Stewart K, König K, George J. Systematic review of the safety of regular preventive asthma medications during pregnancy. *Ann Pharmacother*. 2011;45(7-8):931-45.
- Liu Y, Zhang S, Li DW, Jiang SJ. Efficacy of anti-interleukin-5 therapy with mepolizumab in patients with asthma: a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *PLoS One*. 2013;8(3):e59872.
- Louis R, Satia I, Ojanguren I, et al. European Respiratory Society Guidelines for the Diagnosis of Asthma in Adults. *Eur Respir J*. 2022;2101585.
- Mackeeney J. Asma severa problemática en pediatría. *Revist Med Clin Las Cond*. 2017;28(1):45-54.
- Manual MSD 2021. Evaluación del paciente con trastornos pulmonares. Disponible en: <https://www.msdmanuals.com/es/professional/trastornos-pulmonares/abordaje-del-paciente-con-trastornos-pulmonares/evaluaci%C3%B3n-del-paciente-con-trastornos-pulmonares>
- Martín P (Coord.). El Asma en Atención Primaria. Guía de práctica clínica basada en la evidencia. Grupo de respiratorio de la Sociedad Andaluza de Medicina Familiar y Comunitaria. Granada: Ed SAMFYC; 2001.
- Ministerio de Salud Pública. Cuadro Nacional de Medicamentos Básicos CNMB. Disponible: <https://www.salud.gob.ec/cuadro-nacional-de-medicamentos-basico-cnmb/>
- Moncayo B. Asma: fenotipos, factores de riesgo y desencadenantes. Elsevier. 2018. Disponible en: <https://www.elsevier.com/es-es/connect/medicina/asma-factores->

[riesgo#:~:text=Entre%20los%20elementos%20que%20pueden,los%20pacientes%20a%20los%20mismos.](#)

- Morais-Almeida M, Aguiar R, Martin B, et al. COVID-19, asthma, and biological therapies: What we need to know. *World Allergy Organ J.* 2020;13(5):100126.
- Moral L, Asensi Monzó M, Juliá Benito JC, et al. Asma en pediatría: consenso REGAP. *Anales de Pediatría.* 2021;95:125.e1-125.e11.
- Nakamura Y, Tamaoki J, Nagase H, et al.; Japanese Society of Allergology. Japanese guidelines for adult asthma 2020. *Allergol Int.* 2020;69(4):519-548.
- Namazy JA, Schatz M. Management of Asthma during Pregnancy: Optimizing Outcomes and Minimizing Risk. *Semin Respir Crit Care Med.* 2018;39(1):29-35.
- Narasimhan K. Difficult to Treat and Severe Asthma: Management Strategies. *Am Fam Physician.* 2021;103(5):286-290.
- Ochoa-Avilés AM, Ochoa-Avilés C, Morillo-Argudo DA, et al. Impact of COVID-19 pandemic on asthma symptoms and management: A prospective analysis of asthmatic children in Ecuador. *World Allergy Organ J.* 2021;14(6):100551.
- Ochoa-Avilés AM, Ochoa-Avilés C, Morillo-Argudo DA, et al. Impact of COVID-19 pandemic on asthma symptoms and management: A prospective analysis of asthmatic children in Ecuador. *World Allergy Organ J.* 2021;14(6):100551.
- Parsons JP, Kaeding C, Phillips G, Jarjoura D, Wadley G, Mastronarde JG. Prevalence of exercise-induced bronchospasm in a cohort of varsity college athletes. *Med Sci Sports Exerc.* 2007;39(9):1487-92.
- Pedersen S. Asthma control in children: Is it important and can we measure it? *Paediatr Respir Rev.* 2016;17:36-8.
- Pellegrini Belinchón J, Ortega Casanueva C, de Arriba Méndez S. Nuevo abordaje en el tratamiento del niño con asma. *Pediatría integral.* 2021;25(2):67-75.
- Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, et al. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur Respir J.* 2005;26(5):948-68.
- Perpiñá Tordera M, García Río F, Álvarez Gutierrez FJ, et al.; Spanish Society of Pulmonology and Thoracic Surgery (SEPAR). Guidelines for the study of nonspecific bronchial hyperresponsiveness in asthma. Spanish Society of Pulmonology and Thoracic Surgery (SEPAR). *Arch Bronconeumol.* 2013;49(10):432-46.

- Pijnenburg MW. The Role of FeNO in Predicting Asthma. *Front Pediatr*. 2019;7:41.
- Piñera Salmerón P, Delgado Romero J, Domínguez Ortega J, et al. Management of asthma in the emergency department: a consensus statement. *Emergencias*. 2018;30(4):268-277.
- Plaza Moral V, Giner Donaire J. Terapia inhalada en el asma [Inhaled therapy in asthma]. *Med Clin (Barc)*. 2016;146(7):316-23.
- Plaza V, Alobid I, Alvarez C, et al. Spanish Asthma Management Guidelines (GEMA) VERSION 5.1. Highlights and Controversies. *Arch Bronconeumol*. 2022;58(2):150-158.
- Postma DS, Rabe KF. The Asthma-COPD Overlap Syndrome. *N Engl J Med*. 2015;373(13):1241-9.
- Powell C, Milan SJ, Dwan K, Bax L, Walters N. Mepolizumab versus placebo for asthma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;(7):CD010834.
- Quanjer PH, Stanojevic S, Cole TJ, et al.; ERS Global Lung Function Initiative. Multi-ethnic reference values for spirometry for the 3-95-yr age range: the global lung function 2012 equations. *Eur Respir J*. 2012;40(6):1324-43.
- Reddel HK, Bacharier LB, Bateman ED, et al. Global Initiative for Asthma Strategy 2021: Executive Summary and Rationale for Key Changes. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2022;10(1S):S1-S18.
- Rehman A, Amin F, Sadeeqa S. Prevalence of asthma and its management: A review. *J Pak Med Assoc*. 2018;68(12):1823-1827.
- Rodriguez A, Brickley E, Rodrigues L, Normansell RA, Barreto M, Cooper PJ. Urbanisation and asthma in low-income and middle-income countries: a systematic review of the urban-rural differences in asthma prevalence. *Thorax*. 2019;74(11):1020-1030.
- Sarioğlu N. Asthma and COVID-19: What do we know? *Tuberk Toraks*. 2020;68(2):141-147.
- Self TH, George CM, Wallace JL, Patterson SJ, Finch CK. Incorrect use of peak flow meters: are you observing your patients? *J Asthma*. 2014;51(6):566-72.
- Stern J, Pier J, Litonjua AA. Asthma epidemiology and risk factors. *Semin Immunopathol*. 2020;42(1):5-15.
- Terry PD, Heidel RE, Dhand R. Asthma in Adult Patients with COVID-19. Prevalence and Risk of Severe Disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2021;203(7):893-905.
- Vega-Briceño LE. Asma en niños: una revisión en torno a los cambios en su tratamiento. *Neumología Pediátrica*. 2021;16(3):114-118.

- Villar-Álvarez F, Martínez-García MA, Jiménez D, et al. Recomendaciones SEPAR sobre la vacuna COVID-19 en las enfermedades respiratorias. *Open Respiratory Archives* 2021;3:100097.
- Yancey SW, Ortega HG, Keene ON, et al. Meta-analysis of asthma-related hospitalization in mepolizumab studies of severe eosinophilic asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;139(4):1167-1175.e2.
- Yawn BP, Han MK. Practical Considerations for the Diagnosis and Management of Asthma in Older Adults. *Mayo Clin Proc*. 2017;92(11):1697-1705.

El asma es una enfermedad inflamatoria crónica de las vías aéreas en la cual muchas células y productos celulares juegan un papel importante. La inflamación crónica produce un incremento en la reactividad de la vía aérea y episodios recurrentes de sibilancias, dificultad respiratoria, tiraje intercostal, tos y opresión torácica, especialmente en la noche y en la mañana. Estos episodios se asocian con obstrucción del flujo aéreo, reversible espontáneamente o con tratamiento. La inflamación también causa un aumento en la respuesta bronquial a una gran variedad de estímulos. Es la enfermedad crónica más común en la infancia, los estudios epidemiológicos en América Latina han revelado diferencias en prevalencia del asma con cifras que demuestran un incremento en la población. Varios factores de riesgo se asocian con el desarrollo de esta enfermedad, los cuales deben de ser identificados y definidos para reconocer a la población con mayor riesgo. Actualmente existen varios métodos de tratamiento, por lo que es importante definir acorde a la evidencia científica el tratamiento mas ó ptimo en cada paciente con el fin de evitar complicaciones y aumento en la morbilidad y motalidad de los pacientes.

ISBN: 978-9942-44-076-1



9789942440761