

UNIVERSIDAD DE EXTREMADURA

TESIS DOCTORAL

PORCENTAJE DE CASOS DE ASMA DE DIFÍCIL CONTROL
EN NIÑOS DEL ÁREA SANITARIA DE BADAJOZ Y
FACTORES ASOCIADOS

©ALICIA HABERNAU MENA

DEPARTAMENTO DE CIENCIAS BIOMÉDICAS

2016

UNIVERSIDAD DE EXTREMADURA

TESIS DOCTORAL

PORCENTAJE DE CASOS DE ASMA DE DIFÍCIL CONTROL EN
NIÑOS DEL ÁREA SANITARIA DE BADAJOZ Y FACTORES
ASOCIADOS

ALICIA HABERNAU MENA
DEPARTAMENTO DE CIENCIAS BIOMÉDICAS

Conformidad de los Directores:



Fdo: Dr. E. Galán Gómez / Fdo: Dr. P. Bobadilla González / Fdo: Dr. FF. Rodríguez Vidigal



**VICERRECTORADO DE INVESTIGACIÓN,
TRANSFERENCIA E INNOVACIÓN**

Campus Universitario
Avda de Elvas s/nº
06071 BADAJOZ

Tel.: 924 28 93 05
Fax: 924 27 29 83

NºRegistro: 06//2014

**D. FERNANDO HENAO DÁVILA, PRESIDENTE POR DELEGACIÓN DE LA
COMISION DE BIOÉTICA Y BIOSEGURIDAD DE LA UNIVERSIDAD DE
EXTREMADURA.**

INFORMA: Que una vez analizada, por esta Comisión la solicitud de PROYECTO DE TESIS DOCTORAL titulado “Prevalencia y factores determinantes del asma de difícil control en niños del área de Badajoz“, cuyo Investigador Principal es D/Dª. Alicia Habernau Mena ha decidido por unanimidad valorar positivamente el precitado proyecto por considerar que se ajusta a las normas éticas esenciales cumpliendo con la normativa vigente al efecto.

Y para que conste y surta los efectos oportunos firmo el presente informe en Badajoz a 13 de febrero de 2014.

Fernando Henao Dávila

*A mi padre, del que aprendí
la constancia en el trabajo, la humildad
y la persecución de aquello en lo que cada uno cree.*

AGRADECIMIENTOS

Este pequeño apartado es el más emotivo del trabajo, aquí se recogen todas las sensaciones vividas durante la elaboración de esta tesis doctoral.

Es obligado comenzar expresando mi gratitud al Dr. Pedro Bobadilla González, por darme la oportunidad de vivir esta experiencia. Ha sido uno de los Directores de esta tesis y gracias a él embarqué en este viaje, donde he aprendido y crecido, partiendo de mi inexperiencia en el mundo de la investigación. En segundo lugar, mis agradecimientos al Dr. Enrique Galán Gómez, Jefe de Servicio de Pediatría del Hospital Materno Infantil de Badajoz y Catedrático de la UEX, Director de la tesis, que a pesar de su agenda siempre completa, me ha dedicado parte de su tiempo. Gracias por haber permitido utilizar las instalaciones de su servicio para el estudio, y porque su evaluación ha sido indispensable en este trabajo realizado en la población infantil. Y en tercer lugar, y no menos importante, mis agradecimientos a mi otro Director de tesis, el Dr. Rodríguez Vidigal, mi antiguo maestro, que me ha regalado su incondicional colaboración y ayuda. Él me ha guiado, ya desde la época de estudiante de medicina, por este mundo de pacientes, hospitales y revistas científicas, enseñándome siempre con mucho rigor científico y disciplina; y durante la elaboración de esta tesis, ha estado a mi lado, en los buenos y no tan buenos momentos, dándome apoyo científico y moral, que me ha servido para mi desarrollo profesional y personal.

No puedo dejar atrás mis agradecimientos a la Dra M^a Angeles Gonzalo Garijo, Jefe del Servicio de Alergología del Hospital Infanta Cristina. Allí he estado trabajando durante la realización de este estudio, y ella ha permitido modificar y anular mis agendas de consultas, para facilitarme la organización de las visitas de los niños del estudio. Estas cosas y sus buenos consejos no se olvidan.

Dar la gracias a las pediatras y al equipo de enfermería de las consultas de Alergia Infantil, la Dra. Coronada Santos y la Dra. Capataz Ledesma, por su colaboración y por la derivación de una gran parte de los niños incluidos en el estudio. Y a todos los pediatras de Centros de Salud del Área de Badajoz que han colaborado, en especial a la Dra. Remedios Parejo, del Centro de Salud de Montijo.

Mi total reconocimiento al equipo de la Dra. Victoria del Pozo Aguijón, del Servicio de Inmunología de la Fundación Jiménez Díaz de Madrid, por su gran calidad profesional y actitud

solidaria con los pequeños investigadores, al colaborar de forma desinteresada en la medición de la perióstina. Lo que pensé que iba a ser lo más difícil de conseguir, lo obtuve de forma fácil, gracias a ellos.

Mil gracias al Dr. Fernando De La Torre Martínez, que me ha obsequiado con su amable disponibilidad, y con su sabiduría y experiencia en el mundo de la investigación. Y a la Dra Marta Leonart Dormua, del Departamento Médico de Novartis Farmaceútica, por su colaboración académica y en la gestión del estudio.

Al equipo de trabajo de Fundesalud. Este ha sido el primer estudio en el que han actuado como promotores, lo que supone un avance en la investigación en Extremadura. Agradezco su gestión, a pesar de las dificultades, y haber tenido que soportar mi tozudez ante algunos problemas burocráticos.

A todos los niños y padres que han participado, por su inmejorable actitud y su ilusión, que han alimentado mi afán de mejorar sus vidas. He aprendido con ellos, y estoy segura que ellos y yo recordaremos esta experiencia por mucho tiempo.

Y para finalizar con emociones, dedico este final a mi familia y mis amigos. Sobre todo a mi compañero de viaje, que desde hace ya muchos años sigue demostrando que está a mi lado, haciéndome sentir segura y apoyándome en todas mis decisiones. A mi madre, por contagiarme su fuerza. Y a mis tres muñecos, que entre arrumacos y abrazos han hecho que estos meses de trabajo hayan sido más fascinantes.

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN	19
1. Historia del asma.....	21
2. Definición de asma	28
3. Severidad y grados de control del asma	33
4. Clasificación del asma severa y grados de control	36
5. Exacerbaciones	37
6. Instrumentos de medida	41
7. Guías de Práctica Clínica	44
8. Epidemiología del asma	46
9. Factores agravantes y comorbilidades del asma	49
10. Fisiopatología del asma	60
11. Marcadores biológicos	68
12. Fenotipos y endotipos de asma	74
13. Diagnóstico de asma	77
14. Tratamiento del asma	82
15. Vía clínica de actuación en Asma de Dificil Control	89
16. Omalizumab	91
17. Costes del asma grave	95
LITERATURA	97
JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO	101
HIPÓTESIS	105
OBJETIVOS	107
MÉTODOS	109
1. Diseño del estudio	111

2. Tamaño de la muestra	113
3. Reclutamiento de pacientes	114
4. Aspectos éticos	115
5. Necesidades materiales.....	117
6. Plan de trabajo	118
7. Protocolo de estudio	120
8. Material para estudio de investigación	137
LIMITACIONES	139
ANÁLISIS ESTADÍSTICO	141
1. Métodos estadísticos	141
2. Presentación y formato de resultados.....	141
3. Hipótesis y métodos estadísticos	141
RESULTADOS	143
1. Porcentaje de casos de asma de difícil control.....	145
2. Características demográficas	145
3. Características clínicas	146
4. Estudio alergológico	150
5. Biomarcadores	150
6. Instrumentos de medida	151
7. Tratamiento	152
8. Diagnóstico según GINA/GEMA	154
9. Análisis comparativo entre el grupo con ADC y “no ADC”	157
10. Niveles de periostina	166
11. Modelo de regresión logística	172
DISCUSIÓN	173
1. Generalidades	175
2. Número de casos de asma de difícil control.....	177
3. Datos sociodemográficos	180
4. Características clínicas	181

5. Comorbilidades	183
6. Estudio alergológico	183
7. Biomarcadores	184
8. Instrumentos de medida	187
9. Diagnóstico	188
10. Tratamiento	189
11. Periostina	190
12. Costes de asma grave	195
13. Consulta monográfica de asma	196
CONCLUSIONES	199
BENEFICIOS DEL ESTUDIO	201
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	205
ANEXOS	217
1. Test de Control del Asma para niños	219
2. Referencia del PAQLQ	221
3. Mapa del Área Sanitaria de Badajoz	223
4. Carta a los pediatras	225
5. Aprobación del CEIC	227
6. Propuesta de clasificación de la AEMPS	231
7. Conformidad de la Dirección del Hospital	233
8. Consentimiento informado.....	235
9. Hoja de identificación	239
10. Cuestionario para los padres	240
11. Cuaderno de recogida de datos	241
12. Plan de actuación por escrito	243
RESUMEN	245

ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

AAS: Ácido acetilsalicílico

ABPA: Aspergilosis broncopulmonar alérgica

ACQ: Asma Control Questionary (Cuestionario de Control del Asma)

ACT: Asma Control Test (Test de Control del Asma)

ADC: Asma de Difícil Control

AINEs: Antiinflamatorios no esteroideos

aLC: Antagonistas de los leucotrienos

AQLQ: Asthma Quality of Life Questionary (Cuestionario de Calidad de Vida en Asma)

ATS: American Thoracic Society (Sociedad Torácica Americana)

BAL: Lavado broncoalveolar

BD: Broncodilatación

BTS: British Thoracic Society (Sociedad Torácica Británica)

cACT: Children Asthma Control Test (Test de Control del Asma para niños)

CAN: Cuestionario de Asma para Niños

CI: Corticoides inhalados

CO: Corticoides orales

CPR: Capacidad Pulmonar Residual

DE: Desviación estándar

DCV: Disfunción de Cuerdas Vocales

EGF: Epithelial growth factor (Factor de crecimiento epitelial)

EGFR: Epithelial growth factor receptor (Receptor de Factor de crecimiento epitelial)

ELISA: Enzyme-linked immunosorbent assay (Ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas)

EMA: Agencia Española del Medicamento

EMA: European Medicaments Agency (Agencia Europea del Medicamento)

EREA: Enfermedad Respiratoria Exacerbada por Aspirina

ERGE: Enfermedad por reflujo gastroesofágico

ERS: European Respiratory Society (Sociedad Europea de Respiratorio)

FDA: Food and Drug Administration (EEUU)

FENO: Fracción Exhalada de Óxido Nítrico

FEV1: Fracción espiratoria en el primer segundo

GALAXIA: Guía de Actuación en Anafilaxia

GEMA: Guía Española del Manejo del Asma

GINA: Global Initiative of Asthma (Iniciativa Global para el Asma)

GPC: Guías de Práctica Clínica

HRB: Hiperreactividad bronquial

IC: Intervalo de confianza

ICON: International consensus on pediatric asthma (Consenso internacional sobre asma pediátrica)

IFN: Interferón

Ig: Inmunoglobulina

IL: Interleucina

IVR: Infección de vías respiratorias

IMC: Índice de Masa Corporal

MEC: Matriz extracelular

NHLBI: National Health Lung and Blood Institute

LABA: Agonistas beta-adrenérgico de acción prolongada (*long acting beta-adrenergic*)

LAMA: Agonistas muscarínico de acción prolongada (*long acting muscarin adrenergic*)

LB: Linfocitos B.

LC: Leucotrienos

LT: Linfocitos T

LTh: Linfocitos T de ayuda

LTh1: Linfocitos T de ayuda de respuesta no alérgica

LTh2: Linfocitos T de ayuda de respuesta alérgica

NO: Óxido nítrico

OPN: Osteopontina

OR: Odd ratio

OMS: Organización Mundial de la Salud

PAQLQ: Paediatric Asthma Quality of Life Questionary (Cuestionario de Calidad de Vida en Asma versión pediátrica)

PCE: Proteína catiónica del eosinófilo

PEF: Flujo Espiratorio Máximo

PG: Prostaglandinas

RGE: Reflujo Gastroesofágico

SAFS: Severe Asthma Fungus Sensibilization (Asma severo con sensibilización a hongos)

SEPAR: Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica

TGF- β : Transforming growth factor beta (Factor de crecimiento transformante beta)

TNF: Tumor necrosis factor (Factor de necrosis tumoral)

UCI: Unidad de Cuidados Intensivos

VEGF: Vascular endotelial growth factor (Factor de crecimiento endotelial)

VPP: Valor predictivo positivo

VPN: Valor predictivo negativo

WAO: World Allergy Organization (Organización Mundial de Alergia)

WHO: World Health Organization (Organización Mundial de la Salud)

INTRODUCCIÓN

HISTORIA DEL ASMA

La historia del asma, es larga y está llena de batallas e intentos de cambios y mejoras, no siempre conseguidas. Desde el conocimiento de los síntomas respiratorios asociados al asma, en la era antes de Cristo (a. C), el hombre ha buscado remedios para mejorarlos, y aún hoy, ya avanzado el siglo XXI, los investigadores siguen trabajando para encontrar respuestas a la etiopatogenia y mecanismos fisiopatológicos del asma y mejorar las armas terapéuticas para esta dolencia.

Asma es una palabra procedente del latín *asthma* (*âsth-ma*), y esta procede del griego *ασθ-μα/-μας* (“jadeo”). Los síntomas asmáticos han sido descritos desde las primeras civilizaciones y durante toda la historia. Hay evidencias de asma desde las más antiguas poblaciones en el antiguo Egipto, La India, China y las culturas Asirio-Babilónicas.

El Papiro de Ebers (Figura 1) que data de 1550 a.C., fue encontrado en Tebas, Egipto, en 1864. Se trata de un manual para médicos, que contiene jeroglíficos de más de mil recetas médicas para diversas enfermedades (p ej: “*calentar mezcla de hierbas para aspirar sus vapores*”) y es la primera vez que se describe los síntomas respiratorios como tos, expectoración y sibilancias. Ya aquí se hace mención de la terapia inhalada para el tratamiento de la patología bronquial. George Moritz Ebers (Figura 2), abogado y arqueólogo alemán, compró el antiguo papiro durante un viaje a Egipto en 1873.



Fig 1. Papiro de Ebers

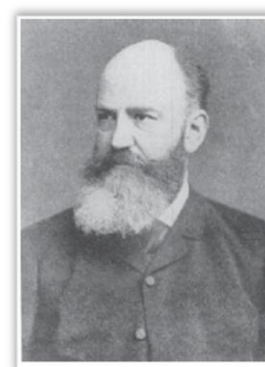


Fig 2. George Moritz Ebers

En textos homéricos de la *Ilíada* del siglo VIII a.C, primer poema épico de Occidente, se describen signos y síntomas respiratorios: “*pero era preso de un penoso jadeo (ασθ-μα)*”

continuado, y un sudor abundante le corría por doquier de sus miembros para abajo y no podía de modo ninguno recobrar el aliento”.

En el arte escultórico precolombino americano, es habitual encontrar reproducciones de procesos patológicos, generalmente figuritas que en ocasiones reproducen con tan gran fidelidad las lesiones que no dejan lugar a dudas sobre la etiología. Una de estas figuritas ha sido interpretada como típica crisis de asma, Mexico, 400-600 a.C (Figura 3).



Fig 3. Figura precolombina

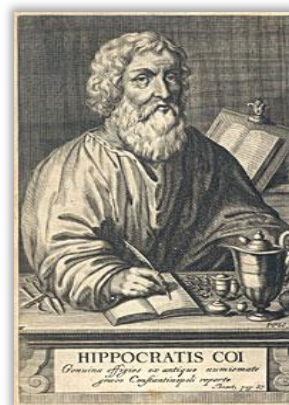


Fig 4. Hipócrates

La palabra “asma” también es utilizada por los griegos, y es Hipócrates (Figura 4) quien describe la disnea como un síntoma más que como una enfermedad. La asocia a tos, ahogo, sudores y respiración entrecortada; y se incluían bajo este término entidades distintas, como la disnea de origen cardíaco o la debida a otras enfermedades pulmonares. Hipócrates también observa que los espasmos vinculados al asma eran más propensos a ocurrir entre los pescadores, sastres y trabajadores metalúrgicos. Esto podría ser la primera alusión a la existencia de asma ocupacional.

Areteo de Capadocia (año 100 d.C.) (Figura 5), fue un antiguo maestro griego y es el autor de una de las primeras descripciones clínicas del asma, traducidas al latín en 1552, donde se hace énfasis en las sibilancias, la tos seca, no productiva y describe la respiración ruidosa y agitada del asmático (*“si corriendo, al hacer gimnasia o cualquier otro trabajo, la respiración se vuelve dificultosa, a eso se le llama asma”*).



Fig 5. Areteo de Capadocia

En la época del Imperio Romano, Galeno (Figura 6) (130-200 d.C.), también hizo varias menciones de la palabra “asma”, y describió la hiperreactividad bronquial, que en parte coincidían con los textos de Hipócrates y de Areteo de Capadocia. Galeno describe el asma como obstrucciones bronquiales relacionadas con infecciones bronquiales y propone tratarlas con leche de búho mezclada con vino.



Fig 6. Galeno

Moisés Maimónides (1135-1204 d.C.), rabino y filósofo que vivió en Andalucía, Marruecos y Egipto, fue también médico que practicó la medicina en la corte del Sultán Saladino de Egipto. Este escribió el “*Tratado del Asma*”, donde revelaba que los síntomas a menudo se iniciaban como un resfriado común durante los meses húmedos (“*finalmente el paciente quedaba sin aliento y tosía hasta que expulsaba flemas, lo que mejoraba su estado*”). Señaló que los meses secos de Egipto ayudaban a los enfermos de asma.

En la Edad Media, los árabes ya nombran un tratamiento escalonado del asma. Podemos decir que el conocido tratamiento en pasos que nos describen las guías de práctica clínica actuales ya tenían un antecedente hace cientos de años. Johann Baptista van Helmont (1577-1644), fue un médico y químico belga, que describió síntomas respiratorios con la exposición al polvo doméstico y lo relacionó con el clima (primeras anotaciones sobre el asma alérgica). Bernardino Ramazzini (1633-1714), conocido como el padre de la medicina deportiva, reconoció el asma inducido por ejercicio. En el s XVII Hoffman habló de proceso inflamatorio en el asma. En el s XVIII – XIX aparecieron los primeros espirómetros.

A mediados del siglo XIX y principios del XX, William Osler describe en su obra “*Principles and Practice of Medicine*”, las nociones originales básicas, que manifiestan que en

el asma se produce una contracción del musculo bronquial, edema de la mucosa y secreción excesiva de moco en la luz de la vía aérea¹. En 1859 Henry Hyde Salter, que padeció asma desde su infancia, publicó el tratado *“On asthma, on pathology and treatment”*, donde describió el asma como una enfermedad caracterizada por obstrucción reversible al flujo aéreo y se refirió a otros factores exógenos como las plumas de aves, o epitelio de gato. Como tratamiento recomendaba diversos fármacos y los “cigarrillos antiasmáticos”².

En este s XIX se define el broncoespasmo y John Bostock, médico homeópata y catedrático de las Universidades de Liverpool y Londres, habla de alérgenos y de la fiebre del heno. En una reunión de la Sociedad Médico-Quirúrgica de Londres, comunicó a otros colegas las manifestaciones alérgicas que el padecía desde su infancia: *“los siguientes síntomas aparecen cada año a mediados de junio... se nota una sensación de calor y plenitud en los ojos, irritación de la nariz, produciendo estornudos, que ocurren en forma de salvas de una extrema violencia... se suma una sensación de opresión torácica y dificultad para respirar... volviéndose la voz ronca y existiendo una incapacidad para hablar de forma prolongada sin tener que pararse..”*. En 1928 publicó un trabajo con observaciones de 18 casos, utilizando el término de “fiebre del heno”. En esa misma época, en 1928, el médico neoyorquino Arthur Fernández Coca utilizó el término “atopia” (*atopos* = inusual ó raro), para referirse a algunos sujetos que sufrían rinitis, asma o urticaria y en los que había un componente hereditario. Aún seguimos utilizando el termino “Dermatitis atópica” para describir a un tipo de dermatitis eccematosa presente en pacientes con riesgo de padecer enfermedades alérgicas como la alergia alimentaria, la rinitis o el asma.

A principios del siglo XX (coincidiendo con la 1ª y 2ª Guerra Mundial) el asma se considera una enfermedad psicósomática. Freud describió el asma como “las sibilancias de un niño son vistas como un grito reprimido por su madre”. Los psicoanalistas creían que los pacientes con asma debían ser tratados por depresión. En 1963, el Dr A Jaquelin hace referencia en sus trabajos a “choque emocional intenso” como desencadenante de manifestaciones alérgicas diversas, en particular de asma grave. Este autor comenta un caso de asma grave en un paciente con psicosis ansiosa y depresiva a continuación de una emoción violenta: *“fue objeto de una cuidadosa investigación clínica alergológica,...pero fue preciso el choque emocional para que la alergia se revelase con manifestaciones asmáticas”*.

Durante el s XX se describen la mayoría de los hallazgos fisiopatológicos del asma. En 1927, el Dr L Hofbauer publica en la revista alemana *Detsche Med. Wochenschr* un artículo que resume la etiología y el tratamiento del asma conocidos hasta ese año: *“en la imagen de las vías aéreas inferiores de todos los asmáticos, aún de los que no presentan síntomas clínicos,*

obsérvase un refuerzo de la sombra hilar, expresión visible de una hiperemia de dicha región o de una tumefacción inflamatoria de los ganglios. Esta alteración orgánica es la consecuencia de un trastorno vasomotor. El asma bronquial es el efecto de dos trastornos funcionales, de una debilidad irritativa permanente...y de una excitación de las terminaciones nerviosas bronquiales por las sustancias que se mezclan con el aire inspirado (asma del heno), o por el mismo aire cuando no ha sido debidamente calentado o purificado...hay que establecer el diagnóstico diferencial entre unos y otros casos...pues solo así es posible instituir el tratamiento causal”.

Hasta 1967 no se descubrió el mecanismo fisiopatológico de las enfermedades alérgicas. Fueron dos grupos de investigadores, uno formado por el matrimonio Ishizaka, en Baltimore y el otro por tres científicos suecos de la Universidad de Uppsala, los doctores Wide, Bennich y Johansson, quienes llegaron al descubrimiento de una proteína, la inmunoglobulina E (IgE), causante de la cascada inflamatoria presente en el asma alérgico.

En 1995 el National Heart and Lung Institute define el asma “como una enfermedad inflamatoria crónica de las vías respiratorias en las que intervienen muchos tipos de células, especialmente mastocitos, eosinófilos y linfocitos T (LT). En personas susceptibles, la inflamación causa episodios recurrentes de sibilancias, disnea, opresión torácica y accesos de tos, especialmente por la noche o por la mañana temprano. Se asocia a obstrucción reversible del flujo aéreo”. Esta definición tiene conceptos ya descritos por Areteo de Capadocia, Galeno ó Hipócrates.

Historia del tratamiento del asma

En el s. XIX comienza a utilizarse la aerosolterapia, ya conocida desde civilizaciones antiguas. *Nébulas*, procede del latín “*niebla*” o “*vapor*”. Hace 4000 años, en Egipto, China e India, ya se utilizaban sustancias relajantes de la musculatura bronquial (atropina, escopolamina). A lo largo de los años ha sido frecuente el uso de vahos y fumigaciones acuosas de plantas balsámicas en los balnearios. Los avances científicos en el siglo XIX nos llevaron al conocimiento de la fisiología respiratoria y al diseño técnico de aparatos más perfeccionados. En 1828 Schneider y Waltz crearon un pulverizador “*hidroconion*”, pulverizador que permitía reducir los líquidos a una lluvia menuda. y en 1949 Auphan diseñó una sala de inhalación (“*vaporium*”) en el balneario

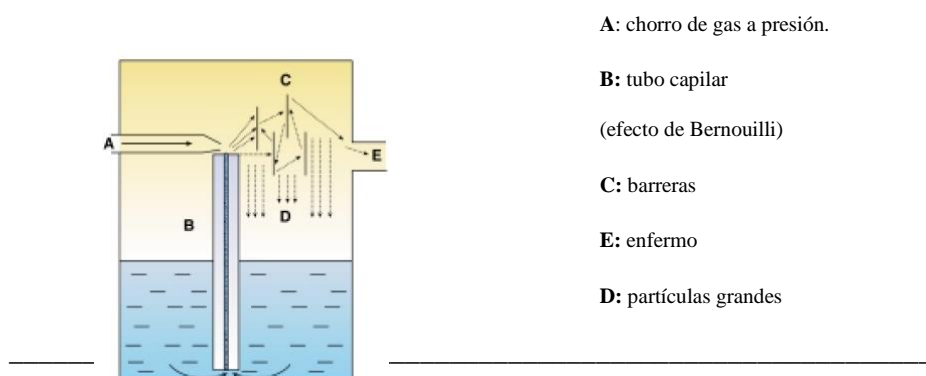


Fig 7. Pulverizador de Siegle, s XIX

Euzet-les-Bains, Francia. Poco a poco surgieron múltiples variantes de las cuales la más importante fue el “pulverizador de caldera” de Siegle (Figura 7), en el que la nebulización tenía lugar por la mezcla de un fármaco líquido con vapor de agua generado por una fuente de calor.

Por esta vía el medicamento alcanza las zonas más alejadas del aparato respiratorio. El aerosol, definido así por los americanos, son partículas sólidas o líquidas suspendidas en un gas. Los inhaladores contienen partículas sólidas y los nebulizadores partículas líquidas de diferentes tamaños, en conexión con un generador de corriente gaseosa, que puede ser oxígeno puro sometido a hiperpresión en un depósito, o el mismo aire ambiente a través del sistema compresor. El nebulizador tiene un dispositivo con aire comprimido que administra la medicina de forma de neblina. A partir del Principio de Filtración del Líquido (Figura 8), se llegó al perfeccionamiento de la técnica de aerosolización.

Fig 8. PRINCIPIO DE FILTRACIÓN DEL LÍQUIDO.



En 1901 se aísla la adrenalina, que posee un efecto broncodilatador, inotrópico y vasoconstrictor. La identificación de los receptores α y β adrenérgicos la realizaron Ahlquist (1947) y Lands (1967). En el año 1935 el investigador E Kendall obtuvo la cortisona de la corteza de las glándulas suprarrenales, siendo sintetizada posteriormente por Savett a partir del ácido desoxicólico. El asma como enfermedad inflamatoria, no fue reconocida hasta 1960, cuando los medicamentos antiinflamatorios comienzan a ser utilizados y se demostró la eficacia terapéutica de los corticoides inhalados (CI).

En 1956 se diseñó el primer cartucho presurizado en Estados Unidos (George Maisson). Estos cartuchos presentaban un gran impacto medioambiental por la destrucción de la capa de ozono debido a gases clorofluorcarbonados.

Una unidad aerosol consiste en un recipiente (Figura 8) que encierra en su interior un líquido a presión; en su parte superior dispone de una válvula que, al ser presionada, abre camino al líquido, y éste se pulveriza finamente a medida que se proyecta al exterior. El agente propulsor suele ser un gas disolvente del el principio activo. El tamaño de partícula que se consigue con los aerosoles es muy reducido (0,1 - 50 micras). Una innovación muy importante en su época consistió en las válvulas dosificadoras, cuya importancia es fácilmente previsible en medicina. En efecto, al adelanto que ya suponía disponer de una niebla de partículas pequeñísimas capaz de introducirse hasta la vía respiratoria más distal, para el tratamiento del asma, se une ahora el poder dosificar justamente la cantidad adecuada de ciertos fármacos. Posteriormente aparecieron otros dispositivos mejorados, en 1967 se creó el primer inhalador de polvo seco y en 1970 se describieron las cámaras de inhalación, como ventaja en la técnica de inhalación con dispositivos de polvo seco. Finalmente surgió la utilización de forma combinada de un agonista adrenérgico de acción prolongada con los CI.

En 1911, Leonard Noon trata la enfermedad del heno con la inoculación de sustancias derivadas de pólen de hierba en dosis progresivamente mayores y comienza aquí la era de la Inmunoterapia Específica (término introducido por Norman y Lichtestein en 1971) contra alérgenos para la enfermedad respiratoria alérgica. En 1998 se publicó un artículo de la Organización Mundial de la Salud (OMS), donde recogían las indicaciones de la inmunoterapia donde se manifestaba que “este tratamiento es el único que puede alterar el curso natural de las enfermedades alérgicas y también puede impedir el desarrollo de asma en los pacientes con rinitis alérgica”

En las últimas décadas, los avances en inmunología y genética han aportado un notable desarrollo en el conocimiento de la patogenia del asma. Actualmente se puede clasificar el asma basándose en fenotipos, endotipos y genotipos. De esta clasificación se describen diferentes “tipos” de asma, dependiendo de su etiopatogenia, enfermedades asociadas y respuesta a los diferentes tratamientos.

Desde el inicio de la era de los tratamientos biológicos, el omalizumab es el único aprobado para el asma, introducido en 2003 en América (aprobado por la FDA) y en España en 2005 (aprobado por la EMA). Otros tratamientos como el mepolizumab, anti-interleukina 5 (IL-5), lebrikizumab, (anti IL13) o pintrankira (anti IL 4/IL 13) están en fase de desarrollo. Para el futuro se habla de terapias individualizadas por existir diferentes respuestas a fármacos en cada paciente.

DEFINICIÓN DE ASMA

En los últimos años se han publicado varias guías de práctica clínica (GPC) de asma. Todas están respaldadas por sociedades científicas nacionales e internacionales muy prestigiosas y se han basado en la mejor evidencia o pruebas científicas disponibles. Las principales GPC son:

- Guía Española del Manejo del Asma (GEMA)
- Global Initiative for Asthma(GINA), patrocinada por la Organización Mundial de la Salud (OMS)
- British Guideline on the Management of Asthma, de la British Thoracic Society (BTS)
- National Institutes of Health o Expert Panel Report (EPR3), norteamericana
- American Thoracic Society (ATS)

Según la GEMA³ el asma es una “enfermedad inflamatoria respiratoria crónica en cuya patogenia intervienen diversas células y mediadores de la inflamación, condicionada en parte por factores genéticos y que cursa con una hiperrespuesta bronquial y una obstrucción variable al flujo aéreo, total o parcialmente reversible, ya sea por la acción medicamentosa o de forma espontánea”.

La GINA⁴ define el asma como “una enfermedad inflamatoria crónica de la vía aérea, en la cual diversas células y mediadores celulares desempeñan un papel importante. La inflamación crónica induce a un aumento en hiperreactividad de la vía aérea que provoca los episodios recurrentes de sibilancias, disnea, dificultad respiratoria, y tos, particularmente durante la noche o por la mañana temprano. Estos episodios se asocian generalmente a una obstrucción extensa y variable del flujo aéreo pulmonar que es a menudo reversible ya sea espontáneamente o con el tratamiento”.

Ambas definiciones basan la descripción de la enfermedad en las características clínicas (dificultad respiratoria tos y sibilancias), fisiológicas (obstrucción reversible de la vía aérea) y patológicas (inflamación asociada en ocasiones a cambios estructurales).

DEFINICIÓN DE ASMA DE DIFÍCIL CONTROL (ADC)

No existe una definición unificada por las diferentes GPC de asma grave ó ADC. Algunas guías definen el ADC con diferentes criterios y la propia GINA no tiene ninguna descripción de este estadio del asma (Tabla 1). Parece que no hay unos criterios establecidos para el asma de difícil control o asma grave, al igual que no existen unos valores consensuados

de equivalencia de dosis de los corticoides inhalados utilizados en los diferentes escalones del tratamiento. No podemos decir que existan unos criterios universales de diagnóstico igual que existe en la Diabetes Mellitus o Hipertensión arterial.

Según la GEMA³, ADC es un “asma insuficiente o mal controlada pese a una estrategia terapéutica apropiada y ajustada el nivel de gravedad. Es aquella asma en la que no se han controlado las comorbilidades, factores desencadenantes u otras enfermedades que pueden provocar asma, que impiden el control diario de los síntomas y la prevención de exacerbaciones”. La ERS (European Respiratory Society) estableció unos criterios para el diagnóstico de ADC (que posteriormente fueron avalados por la GEMA). Estos criterios se dividen en mayores y menores (Tabla 2). El diagnóstico se establece cuando se cumplen los dos mayores o uno mayor y dos menores.

La OMS define el asma grave como un “asma no controlada que puede resultar en riesgo de exacerbaciones frecuentes graves (o fallecimiento) y/o reacciones adversas a la medicación y/o morbilidad crónica (reducción de la función pulmonar o disminución del crecimiento pulmonar en niños)⁵.

El grupo de trabajo de la ERS (European Respiratory Society)/ATS (American Thoracic Society) define el asma severo como “asma que requiere tratamiento con altas dosis de corticoides inhalados (CI) y un segundo fármaco (y/o corticoides orales) para prevenir exacerbaciones, o el cual permanezca no controlado a pesar de este tratamiento”. Los criterios de asma severo en pacientes mayores de 6 años han sido descritos por el grupo de trabajo ERS/ATS, el pasado año 2014 (Tabla 3). Estos pacientes presentan un alto grado de riesgo futuro de exacerbaciones, pérdida de función pulmonar y efectos adversos de la medicación⁶.

En pacientes mayores de seis años, el tratamiento según las guías internacionales, está basado en altas dosis de corticoides inhalados más un β -agonista de acción prolongada (LABA), antileucotrienos (aLC) o teofilinas y/o corticoides orales en exacerbaciones, incluyendo en este grupo a asma refractario al tratamiento y asma complicado con comorbilidades^{3,4}. Antes de diagnosticar ADC, se debe verificar el tratamiento correcto y el cumplimiento adecuado, se deben descartar enfermedades que simulan asma y asegurar el control de las comorbilidades y factores asociados. Debemos descartar falsa ADC (Tabla 4). Por todo esto el grupo de trabajo de la ERS/ATS recomienda, que los pacientes que presenten “asma difícil”, sean evaluados y manejados por un médico especialista en asma durante un mínimo de tres a seis meses⁶.

Tabla 1. Definiciones de Asma de Difícil Control según las diferentes guías clínicas

Definición	Grupo, consenso o normativa
Asma mal controlada, con síntomas crónicos, exacerbaciones episódicas, obstrucción aérea persistente o variable y necesidad permanente de agonistas β_2 a pesar de recibir corticoesteroides inhalados a las dosis recomendadas.	European Respiratory Society Task Force: Difficult/Therapy-Resistant asthma, 1999.
Pacientes que precisan altas dosis de fármacos para mantener un control adecuado y presentan persistencia de síntomas, exacerbaciones u obstrucción de las vías respiratorias, a pesar de usar dosis elevadas de medicamentos.	Proceedings of the American Thoracic Society Workshop of Refractory Asthma, 2000.
Asma que no responde adecuadamente al tratamiento habitual; de ahí que también se la conozca como "asma refractaria". Se desconocen las causas de su existencia.	Grupo Español para el Manejo del Asma. Guía Española para el Manejo del Asma (GEMA). 2003. http://www.gemasma.com
Asma insuficientemente o mal controlada a pesar de una estrategia terapéutica apropiada y ajustada a la gravedad clínica.	SEPAR: Normativa para el asma de control difícil, 2005.
Pacientes que permanecen con control difícil a pesar de una exhaustiva reevaluación del diagnóstico, el seguimiento del tratamiento y un periodo de observación de al menos 6 meses por un especialista.	American Academy of Allergy, Asthma & Immunology (workshop), 2007.

GEMA: Guía Española para el Manejo del Asma; SEPAR: Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica.

Tabla 2.- Criterios diagnósticos del Asma de Difícil Control (ADC)

Se establece cuando, tras haber descartado una “falsa ADC”, se constatan los 2 criterios mayores o 1 de éstos junto con 2 menores. Se modifica en parte la propuesta de la ATS Workshop on Refractory Asthma
<p>Criterios mayores</p> <ul style="list-style-type: none"> – Empleo de esteroides orales continuos o durante más de 6 meses en el último año – Empleo continuo de esteroides inhalados a dosis elevadas, budesonida (o equivalente) > 1.200 µg/día, o fluticasona > 880 µg/día, junto a otro fármaco antiasmático, habitualmente (dosis de CI para adultos)
<p>Criterios menores</p> <ul style="list-style-type: none"> – Necesidad diaria de un β2-adrenérgico (de acción corta) de rescate – FEV1 < 80% del teórico, o variabilidad del FEM > 20% – Una o más visitas a urgencias en el año previo – Tres o más ciclos de esteroides orales en el año previo – Episodio de asma de riesgo vital previo – Rápido deterioro de la función pulmonar

Tabla 3.- Definición de Asma Severa en niños

Definición de asma severa en niños >6 años
<p>Asma que precisa tratamiento de escalón 4-5 según GINA (altas dosis de CI y LABA, aLC) en el año previo o CO mas de la mitad del año previo para prevenir exacerbaciones o el cual permanece no controlado a pesar del tratamiento</p> <p>1.- Asma no controlado se define al menos con alguno de los siguientes criterios:</p> <ul style="list-style-type: none"> - ACQ >1.5, ACT <20 - Frecuentes exacerbaciones: 2 o más ciclos de CO (>3días) en el año previo - Exacerbaciones previas: 1 o más hospitalizaciones, UCI o ventilación mecánica - Limitación al flujo aéreo: FEV1 <80% después de BD <p>2.- Asma controlado que empeora a pesar de CI a altas dosis o CO (o tratamiento biológico adicional)</p>

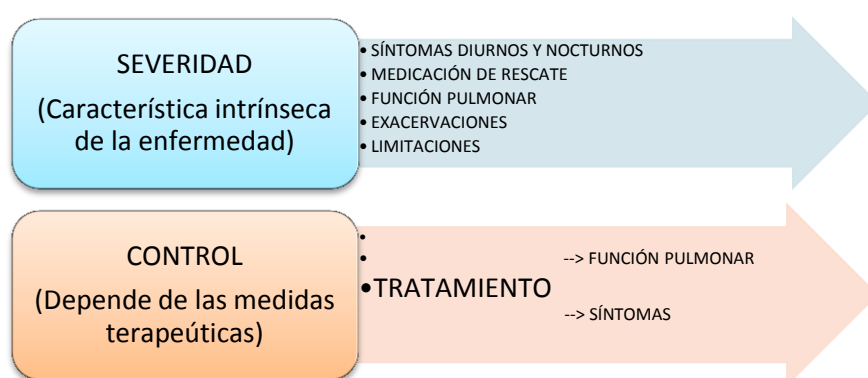
Adaptado de: Kian Fan Chung, Sally E. Wenzel; Jan L. Brozek, et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. Eur Respir J 2014;43:343-373. ACQ: Asthma Control Questionary. ACT: Asthma Control. BD: broncodilatación.

Tabla 4.- Causas de “falsa Asma de Difícil Control”

Causas de falsa asma de difícil control
<p>1.- Diagnóstico incorrecto de asma</p> <p>2.- Existencia de comorbilidad con síntomas similares</p> <ul style="list-style-type: none">• Patología obstructiva de la vía aérea superior (disfunción de cuerdas vocales, estenosis traqueales)• Síndrome de ansiedad-hiperventilación• Nasosinupatía• Reflujo gastroesofágico• Bronquiectasias <p>3.- Factores agravantes no controlados</p> <ul style="list-style-type: none">• Exposición a alérgenos• Asma ocupacional• Fármacos (bloqueadores beta, antiinflamatorios no esteroideos).

SEVERIDAD Y GRADOS DE CONTROL DEL ASMA

La severidad del asma fue definido en el National Heart Lung and Blood Institute (NHLBI) basándose en los síntomas, limitación de la actividad diaria, uso de medicación de rescate y frecuencia de exacerbaciones⁷. En el año 2007 se modificó el manejo del asma severa basándose en los síntomas diarios y en el riesgo futuro. A partir de ahí el NHLBI y la GINA reconocieron la importancia de evaluar el riesgo futuro de exacerbación basándose en el control clínico, la función pulmonar y la historia de exacerbaciones⁸.



Conocer con exactitud los conceptos de severidad y control de la enfermedad es imprescindible tanto para el correcto manejo de los pacientes y para valorar la respuesta al tratamiento, como para los registros en los centros médicos y para los estudios de investigación. La severidad es una característica intrínseca de la enfermedad. El control se define como el estado en el cual las manifestaciones del asma (síntomas, exacerbaciones y limitación de actividades) y la función pulmonar han sido mejoradas o modificadas por el tratamiento. El control se establece una vez pautado el tratamiento y es el principal objetivo de este. En el asma grave, para alcanzar el control se necesita, además de un tratamiento adecuado, tener en cuenta el cumplimiento terapéutico, la presencia de comorbilidades y de factores desencadenantes.

Severidad del Asma

La severidad está basada en la presencia de síntomas diurnos y nocturnos, el uso de medicación de rescate, restricción de actividades de la vida diaria, la función pulmonar, y el número de exacerbaciones. Según estos criterios, el asma puede ser clasificada en intermitente, persistente leve, persistente moderada y persistente severa. El III Consenso Internacional

Pediátrico⁹ utiliza otros criterios de gravedad, adaptados en España por la GEMA (Tabla 5), y clasifica el asma en niños en:

- Episódica ocasional
- Episódica frecuente
- Persistente moderada
- Persistente grave

Tabla 5.- Clasificación de los grados de severidad de asma en niños (GEMA^{4,0})

	Episódica ocasional	Episódica frecuente	Persistente moderada	Persistente grave
Episodios	Max 4-5 crisis/año	Max 6-8 crisis/año	Crisis <4-5/semana	Frecuentes
Síntomas intercrisis	Asintomático Tolera ejercicio	Asintomático	Leves	Frecuentes
Sibilancias	-	Con esfuerzos intensos	Con esfuerzos moderados	Con esfuerzos mínimos
Síntomas nocturnos	-	-	<2noches/semana	>2noches/semana
Medicación de rescate	-	-	<3 días/semana	>3días/semana
Función pulmonar (FEV1)	>80%	>80%	>70% - <80%	<70%

Adaptado de GEMA^{4,0} 2015

Control del Asma

El asma está controlada cuando desaparecen los síntomas diurnos y nocturnos, cuando la función pulmonar mejora, cuando no se precisa medicación de rescate, si no hay limitación de las actividades de la vida diaria, y el número de exacerbaciones, visitas a servicios de urgencias o ingresos hospitalarios desaparecen (Tabla 6 y Tabla 7). El mal control está asociado con baja calidad de vida, restricciones en la vida diaria, absentismo escolar/laboral, elevados costes sanitarios, alto riesgo de crisis que precisan asistencia médica urgente e ingresos hospitalarios.

Para evaluar correctamente el asma deben tenerse en cuenta tanto el control actual como el riesgo futuro, valorado por el riesgo de exacerbaciones, disminución de la función pulmonar y los efectos adversos del tratamiento. El período mínimo para la evaluación del control del asma es de 4 semanas en niños y de 1-4 semanas en adultos.

El tratamiento deberá estar ajustado al grado de severidad, según las guías. El grado de control dependerá de la respuesta de los síntomas y de la función pulmonar al tratamiento pautado.

Tabla 6.- Control del asma en niños (GEMA^{4.0})

	Componente	Controlado	Buen control	Control parcial	No control
DISCAPACIDAD	• Síntomas diarios -----	NO	<2/sem.	>2/sem.	Continuos
	• Síntomas nocturnos -----	NO	<1/mes	>1/mes	Semanal
	• Mediación de rescate -----	NO	<2/sem	>2/sem	Continúa
	• Limitación actividad -----	NO	NO	Algo	Frecuente
	• Función pulmonar (FEV1)	>80%	>80%	60-80%	<60%
RIESGO	• Exacerbaciones	NO	1	2	>2/año
	• Efectos 2º de fármacos	NO	NO	Variable	Varibale

Tabla 7. Control del asma en niños. GINA 2014

A. Evaluación del control actual (preferiblemente de las últimas 4 semanas)			
Característica	Controlada (todas las siguientes)	Parcialmente controlada (cualquiera presente en la semana)	No controlada
Síntomas diarios	No (2 o menos/semana)	Más de 2 veces/semana	3 o más características de asma parcialmente controlada (una crisis significa falta de control esa semana y debe evaluarse si el tratamiento es adecuado)
Limitación de actividades	No	Cualquiera	
Síntomas nocturnos / despiertan al paciente	No	Cualquiera	
Necesidad de medicamento de rescate	No (2 o menos/semana)	Más de 2 veces/semana	
Función pulmonar (PEF/FEV ₁) (antes de BD)	Normal	<80% del valor predictivo o el mejor valor personal	
B. Evaluación de riesgo futuro (riesgo de exacerbaciones, inestabilidad, rápida disminución de la función pulmonar, efectos adversos)			
Las características que se asocian con mayor riesgo de eventos adversos en el futuro son: mal control clínico, exacerbaciones frecuentes en el último año, ingreso en UCI por asma, FEV ₁ disminuido, exposición al humo de tabaco, altas dosis de medicamentos			

Adaptado de GINA 2014

CLASIFICACIÓN DEL ASMA SEVERA Y GRADOS DE CONTROL

- **Asma persistente severa:** asma que necesita altas dosis de CI, con o sin corticoides orales (CO) para lograr el control de los síntomas. Este grado de asma tiene riesgo de exacerbaciones, de deterioro de la función pulmonar y de presentar efectos adversos de la medicación. Para este tipo de asma engloba tratamientos con otros fármacos recogidos en la guías, como los β -adrenérgicos de larga duración (LABA) ó antileucotrienos.
- **Asma persistente severa no tratada:** asma severa que no recibe la dosis adecuada de CI que necesita para su control, por no haberse prescrito, por no adherencia al tratamiento o por uso incorrecto del dispositivo de inhalación. Dentro de la no adherencia tenemos factores económicos (por no poder asumir el coste del fármaco), factores psicológicos (poca conciencia de enfermedad frecuente en adolescentes, escasa capacidad intelectual, o trastornos psiquiátricos mayores) y sociales (niveles sociales bajos, creencias no científicas ó miedo a efectos secundarios).
- **Asma persistente severa controlada:** asma controlada con altas dosis de CI (asociado a otros fármacos). Para mantener el control diario de los síntomas y prevenir el riesgo de futuras exacerbaciones, no es posible reducir dosis de los fármacos.
- **Asma persistente severa parcialmente controlada:** asma tratada con altas dosis de CI que no está bien controlada. El tratamiento de este tipo de asma engloba asociación con beta-agonistas de larga duración (LABA), antileucotrienos, ciclos de CO y/o aumento de dosis de CI.
- **Asma persistente no controlada:** asma que necesita CO para alcanzar el control y en el que el paciente sufre los efectos secundarios de la medicación y/o presenta dependencia de ellos para alcanzar el control. Son pacientes caracterizados por pobre control a pesar de una adecuada estrategia de tratamiento. Estos pacientes deben estar en seguimiento por un especialista durante al menos 6 meses, antes de realizar este diagnóstico. Los pacientes podrán englobarse en dos grupos:
 - Corticodependientes: requieren CO diarios para alcanzar el control de los síntomas y prevenir las reagudizaciones
 - Corticorresistentes: a pesar de altas dosis de CO, no se alcanza el control de los síntomas, ni se previenen las exacerbaciones

EXACERBACIONES

Las exacerbaciones son episodios agudos de asma, también llamadas crisis o agudizaciones de asma, en los que aumenta de forma progresiva los síntomas de asma, disnea, tos, sibilantes y dolor torácico, en los que el paciente necesita un cambio de medicación. Son uno de los cuadros clínicos más frecuentes en urgencias debido a la alta prevalencia del asma. El tiempo de instauración del episodio puede variar desde minutos u horas hasta semanas, y el tiempo de resolución también puede ser variable. Las exacerbaciones de asma se consideran el punto más utilizado en investigación para medir la efectividad del tratamiento en asma y se consideran uno de los componentes más importantes para establecer el control del asma y el riesgo futuro. Se produce un deterioro en la clínica y en la función pulmonar que puede conducir a un desenlace fatal. Se caracterizan por una disminución del volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV₁) o del flujo espiratorio máximo (PEF).

No se incluyen en la definición si el empeoramiento es o no progresivo o cursa en un período largo o corto de tiempo. En el año 2009, la ATS/ERS publicó un documento donde se define la agudización como “evento que se caracteriza por un cambio en la situación previa del paciente”¹⁰.

A continuación se definen diferentes tipos de exacerbaciones según la gravedad:

- **Severas.-** requieren tratamiento urgente para evitar la hospitalización o la muerte. Es un marcador de asma mal controlada. Existen crisis de compromiso vital, fatal o casi fatal del asma, cuando aparece insuficiencia respiratoria y severidad extrema a pesar del tratamiento correcto. Este tipo de situaciones precisan atención hospitalaria urgente, incluso ingreso en Unidad de Cuidados Intensivos (UCI). Este tipo de exacerbaciones pueden aparecer en asma severo, incluso en asma moderado, con una frecuencia mayor de la esperada. En algunos casos los AINEs provocan broncoespasmos severos, siendo muy característicos de las exacerbaciones en pacientes con EREA (Enfermedad respiratoria Exacerbada por Aspirina)

Deben incluir al menos, uno de los siguientes criterios:

- 1.- uso de corticoides sistémicos o aumento de la dosis de mantenimiento de corticoterapia oral, al menos durante 3 días consecutivos
 - 2.- hospitalización ó visitas a servicios de urgencias, precisando corticoides sistémicos.
- **Moderadas.-** requieren cambios temporales en el tratamiento para prevenir el empeoramiento del asma. Incluyen uno o más de los siguientes criterios:
 - 1.- deterioro de los síntomas
 - 2.- deterioro de la función respiratoria

3.- aumento del uso de medicación de rescate.

Las visitas a los servicios de urgencias que no necesitan corticoterapia sistémica se consideran exacerbaciones moderadas.

- **Leves.-** existe una pérdida de control por infecciones respiratorias (especialmente rinovirus), alérgenos, polución ambiental, sensibilización a sustancias o irritantes en medio laboral o por fármacos como los AINEs.

Podemos diferenciar las agudizaciones dependiendo del tiempo de instauración:

- **Instauración rápida** (menos de 3 horas). El mecanismo fisiopatológico fundamental es el broncoespasmo. La etiología fundamentalmente es por alérgenos inhalados, fármacos, alimentos o estrés emocional. Presenta mayor gravedad en su inicio pero la respuesta al tratamiento es rápida. Están caracterizadas por bajo nivel de inflamación, con alto recuento de neutrófilos en ocasiones y broncoconstricción importante del musculo liso.
- **Instauración lenta** (días o semanas). Suponen el 80% de las agudizaciones. El mecanismo principal es la inflamación de las vías respiratorias. Debidas principalmente a infecciones respiratorias altas o por un mal control de la enfermedad. Existe un aumento de la respuesta inflamatoria, por lo que se produce un aumento de la obstrucción bronquial y del atrapamiento aéreo que conllevan a un deterioro del cociente ventilación/perfusión, lo que modifica el intercambio gaseoso pulmonar. Presentan una respuesta al tratamiento más lenta.
Están caracterizadas por inflamación eosinofílica, degranulación de mastocitos, aumento de linfocitos CD8 y abundante secreción de moco.

Es imprescindible el diagnóstico y tratamiento precoz de las agudizaciones, ya que la mayoría de las muertes por esta enfermedad están asociadas a fracasos iniciales en el reconocimiento de la gravedad del ataque. Para valorar la gravedad de la crisis nos basaremos en los síntomas y signos de compromiso vital y en el FEV₁ o PEF. La respuesta del FEV₁ al tratamiento es el principal factor pronóstico de la crisis. Las exploraciones complementarias a realizar son una analítica general y gasometría arterial si la saturación de O₂ es menor de 95% en niños y 90% en adultos. En el asma severa más del 40% de los pacientes presentan exacerbaciones graves, que es el componente principal de los altos costes del asma mal

controlada. El mayor predictor de exacerbaciones en niños con asma grave es la historia previa de crisis frecuentes debido a factores ambientales o genéticos.

Los factores desencadenantes de las exacerbaciones se enumeran la siguiente Tabla 8.

Tabla 8.- Factores desencadenantes de exacerbaciones

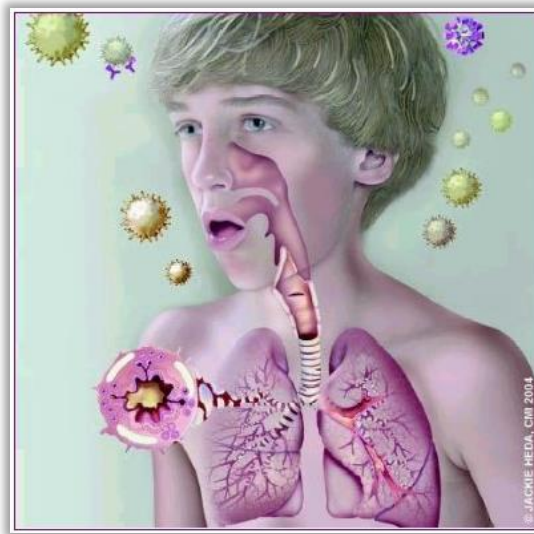
Directos
- Infecciones virales respiratorias (<i>VRS, rinovirus, virus influenza, C. pneumoniae, M. pneumoniae</i>)
- Tabaco
- Frío y humedad
Indirectos
- Ejercicio físico
- Fármacos
- Alérgenos y aditivos alimentarios
- Sinusitis
- Menstruación
- Gestación
- Reflujo gastroesofágico
- Factores psicológicos
- Tormentas o cambios meteorológicos

De forma añadida existen una serie de **factores de riesgo** en pacientes con asma grave:

- **Modificables:** exposición al humo del tabaco, exposición a aeroalérgenos, obesidad, RGE, sinusitis, factores psicológicos y factores ocupacionales. Los factores más frecuentemente asociados a exacerbaciones con compromiso de la vida son no tener tratamiento, falta de adherencia al tratamiento y factores psicológicos como la ansiedad

y la depresión¹¹. Los factores mas frecuentes en Estados Unidos fueron, la raza negra con bajo nivel socioeconómico, alto IMC, fumadores y con factores psicológicos asociados¹².

- **No modificables:** infecciones virales, etnia, asma premenstrual y factores genéticos. Sandford et al describieron polimorfismos en el gen IL-4 y su receptor (IL-4R α) y el gen IL-10, como factores relacionados con exacerbaciones severas¹³.



La variable que mejor predice y más fuertemente se asocia con el riesgo de sufrir exacerbaciones, es el haber presentado una exacerbación grave reciente en los tres meses previos. También son predictores de riesgo futuro de exacerbaciones los pacientes que ganan peso, los que presentan obstrucción fija al flujo aéreo o los que presentan hipersensibilidad a AAS¹⁴. La función pulmonar también se ha asociado con el riesgo de exacerbaciones, tanto el FEV1 como la variabilidad circadiana del PEF. El FEV1 antes de la broncodilatación refleja el control y es útil en la enfermedad más leve, sin embargo el FEV1 después de la broncodilatación nos indica la presencia de limitación persistente al flujo aéreo y de remodelación bronquial, que son características del asma grave o refractaria. Por último, la obesidad también está asociada a un mayor riesgo de exacerbaciones.

INTRUMENTOS DE MEDIDA

INTRUMENTOS PARA MEDIR EL CONTROL

Al mismo tiempo que la GEMA y la GINA han clasificado los niveles de control del asma en: controlados, parcialmente controlados y no controlados, se han desarrollado y validado varios instrumentos para evaluar el asma en términos de control, según la percepción del propio paciente. Estos instrumentos que evalúan el grado de control en cada paciente nos dan información complementaria útiles para tomar decisiones clínicas. Los dos cuestionarios mejor validados y más utilizados en adultos son el ACQ (Asthma Control Questionnaire) y el ACT (Asthma Control Test). Ninguno de los dos cuestionarios evalúa las exacerbaciones.

El ACQ ha sido validado frente al AQLQ (Asthma Quality of Life Questionnaire), mostrando una buena consistencia interna entre ambos.

El ACT consta de 5 preguntas referidas a las 4 últimas semanas (Anexo A):

- limitaciones de las actividades de la vida diaria
- frecuencia de la disnea u otros síntomas de asma
- frecuencias del uso de medicación de rescate
- opinión personal sobre el control del asma.

Las preguntas se puntúan del 1 al 5, siendo 5 el valor máximo de control. Puntuaciones menores de 15 significan asma mal controlada. Es válido para pacientes mayores de 12 años. Es una medida sencilla y rápida que aporta una información valiosa, ya que nos da una idea global del control del asma. Se ha demostrado su validez, consistencia y sensibilidad a la hora de detectar cambios en el control. Para niños de 4 a 11 años se utiliza el ACT infantil o Childhood Asthma Control Test (cACT), que es una herramienta sencilla, involucrando la participación tanto de los niños como de los padres ó cuidadores, útil en investigación y en la práctica clínica. Requiere de unos pocos minutos para su aplicación, ampliando información importante y complementaria para la evaluación clínica. La GINA 2009 reconoce la utilidad de este instrumento en la práctica clínica de Atención Primaria, siendo una prueba más para tomar la decisión de enviar al paciente a atención especializada. Es un cuestionario con una escala análogo visual que facilita a los niños identificar a través de la expresión emocional de las caras dibujadas, como se sienten respecto a su asma. Consta de 4 preguntas para los niños, cuyo puntaje va desde el 0 (muy mal) al 3 (muy bien) y se interroga además a los padres preguntando por la frecuencia de los síntomas, durante el día, ejercicio, y durante el sueño, en una escala de 0 (todos los días) a 5 (nunca). La escala alcanza un puntaje de 27 puntos. Se considera como buen

control de la enfermedad asmática un punto de corte igual o mayor de 20 puntos. La sensibilidad y especificidad del test para el punto de corte ≤ 19 , son elevadas, suponiendo un 70% y 88% respectivamente, con un valor predictivo positivo (VPP) de 69,6% y un valor predictivo negativo (VPP) de 88.3%¹⁵. El ACT infantil es capaz de diferenciar un grupo de pacientes asmáticos en los que se debería ajustar la terapéutica según las Guías de Práctica Clínica (GPC). Las limitaciones de este test es que no predice el riesgo futuro, ni la función pulmonar¹⁶.

Otros cuestionarios como Cuestionario de Asma en Niños (CAN), interrogan solamente a niños de 9 a 14 años de edad, y para niños de 2 a 8 años, el cuestionario se aplica a los padres o tutores, ignorando la percepción de la enfermedad de propio paciente y estando sujeto a la percepción subjetiva de los padres, no siempre acorde con la situación clínica real.

INSTRUMENTOS PARA MEDIR LA CALIDAD DE VIDA EN ASMA

El significado de “calidad de vida” no está bien definido, pero se podría decir que es el efecto que una enfermedad y su tratamiento produce en un paciente, descrito por el propio paciente. Quizás lo más importante de la medición de la calidad de vida es la percepción de la enfermedad que el propio paciente tiene, no siendo medido por el médico, ni por las pruebas diagnósticas. Es importante incluirla en los estudios de investigación para conocer el verdadero estado de salud de los pacientes¹⁷. El cuestionario de Calidad de Vida en Asma para la población pediátrica (Paediatric Astham Quality of Life Questionary) (PAQLQ) es un cuestionario de calidad de vida específico para esta enfermedad. Se ha desarrollado para valorar los problemas físicos emocionales y sociales que afectan a niños y adolescentes asmáticos de 7-17 años¹⁸. El cuestionario ha sido evaluado para comprobar su reproducibilidad, su validez y la sensibilidad a los cambios, aunque sean pequeños. Este cuestionario es útil para comparar la calidad de vida en dos períodos de tiempo, por lo que es útil para el seguimiento del tratamiento en pacientes asmáticos. Existen varias versiones de este cuestionario, la autoadministrada para el propio paciente, la administrada a través del entrevistador y la autoadministrada para el cuidador o administrada a través del entrevistador dirigida al cuidador. En este estudio hemos utilizado la versión autoadministrada para el paciente, ayudados por sus padres en caso de niños de corta edad. Como dato aislado solo nos da una idea del estado de salud de los niños con asma incluidos en el estudio.

El PAQLQ contiene 23 ítems que engloban a los problemas identificados por los niños en su vida diaria y que suponen un problema debido al asma. Los ítems se dividen en tres grupos:

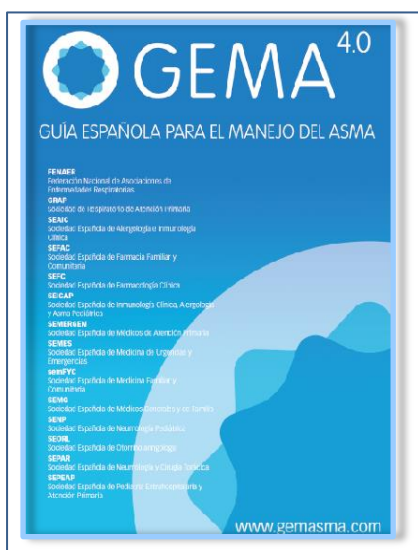
- Síntomas (10 ítems)
- Función emocional (8 ítem)
- Limitación de la actividad (5 ítems).

Las opciones de respuesta tienen una escala de 7 puntos, donde 1 indica máxima limitación y 7 ninguna limitación (Anexo B).

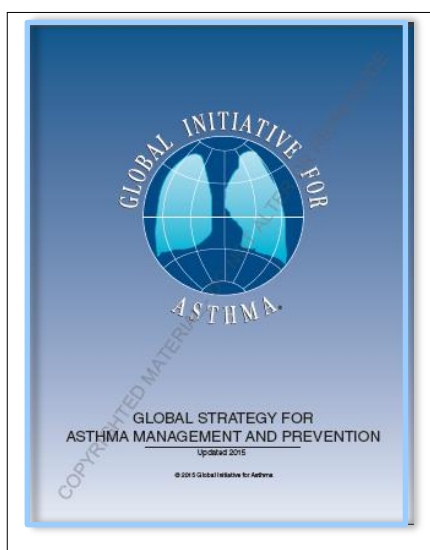
GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA

En los últimos años se han publicado, a lo largo de todo el mundo, varias guías de práctica clínica (GPC) para el manejo del asma, avaladas por prestigiosas sociedades científicas. Las principales GPC son GINA (Global Initiative Asthma), BTS (British Thoracic Society), EPR3 (National Institute of Health o Expert Panel Report) y GEMA (Guía Española de Manejo de Asma), todas ellas basadas en la evidencia científica disponible. Existen diferencias sustanciales entre las diferentes guías, sobre todo respecto a medidas de tratamiento.

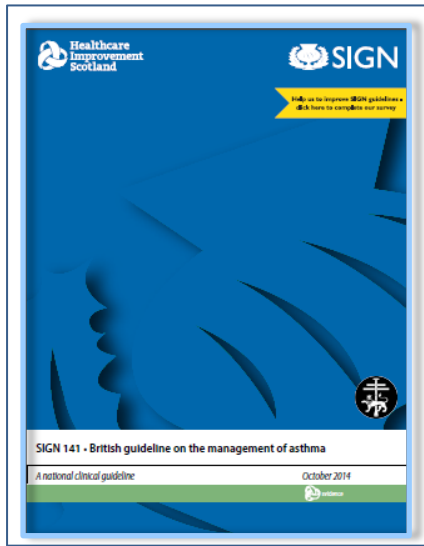
La GEMA y la BTS utilizan la calidad del grado de la evidencia y las recomendaciones (confianza en que una determinada medida proporcionará más beneficios que riesgos). Cuando se proponen recomendaciones se precisa ponderar la calidad de la información en la que se basan (evidencia), junto al balance beneficio riesgo de las intervenciones, los costes económicos y las posibles preferencias de los pacientes. La GEMA, la BTS y, en menor medida, la GINA abordan el tema de Asma de Difícil Control. Coinciden en que este grupo de pacientes debería ser remitido a unidades especializadas con experiencia en la atención de dicha patología, para ser evaluados mediante algoritmos de decisión secuenciales para el correcto manejo y uso de tratamiento adecuado. Estos pacientes precisan un seguimiento exhaustivo, con estudios que confirmen la naturaleza asmática de los síntomas y el estudio del fenotipo, con evaluación de la estrategia terapéutica (manejo de inhaladores y cumplimiento del tratamiento), sin olvidar descartar otras enfermedades agravantes del asma.



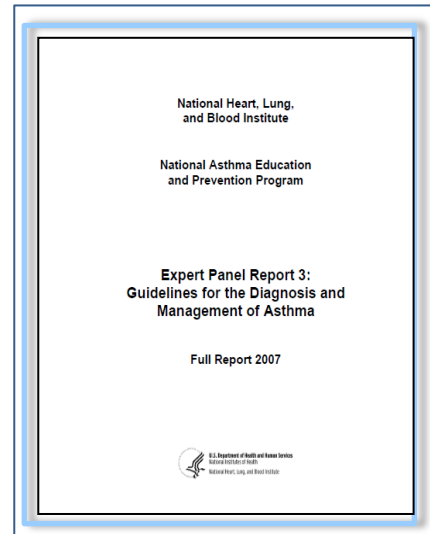
GEMA 2015



GINA 2014



BTS 2014



EPR3 2007

EPIDEMIOLOGÍA DEL ASMA

El asma es un problema de salud en todo el mundo que afecta a más de 300 millones de personas de cualquier edad, grupo étnico y país¹⁹. El estudio *Global Burden of Disease* cifra en 333 millones las personas con asma en el mundo (160 millones de hombre y 173 millones de mujeres)²⁰. Se prevé que para el año 2025 el asma afectará a 400 millones de personas, debido al constante aumento de prevalencia de esta enfermedad en todas las edades de la población mundial. Actualmente el asma es la enfermedad crónica más frecuentes en los niños y adolescentes. La prevalencia de asma varía dependiendo de la zona geográfica, el clima, las interacciones ambientales y genéticas, el estilo de vida y grado de desarrollo de la sociedad, así como los criterios utilizados para definir la enfermedad y la edad de los pacientes estudiados. En los últimos años parece existir un aumento de la prevalencia del asma, fundamentalmente en niños y adolescentes de ambientes urbanos en países desarrollados. Algunos autores creen que este aumento se debe a la mejora de los procedimientos diagnósticos.

Los datos mas recientes de prevalencia del asma están sacados de dos estudios epidemiológicos internacionales que se comenzaron en la década de los 90. Uno es el Estudio Internacional de Asma y Alergias en Niños (International Study of Asthma and Allergies in Childhood o ISAAC), que analizó la población infantil y otro es el Estudio Europeo de Salud Respiratoria (European Community Respiratory Health Survey o ECRHS), que estudió la prevalencia de asma en adultos jóvenes de 22 a 40 años. Los estudios de prevalencia a nivel mundial presentan datos muy variables, desde un 6.6% a 33.5%, debido a la falta de criterios definidos universales y diferencias en la metodología. Según el estudio ISAAC (*International Study of Asthma and Allergy in Childhood*). En España la prevalencia del asma en niños y niñas de 6-7 años es del 10.7% y 8.7%, y de 13-14 años, del 9.3% y del 9,2%, respectivamente. La prevalencia de asma en niños de los países mediterráneos europeos es del 8-13.5%, excepto en Grecia (3.7%), y a lo largo del mundo varía desde el 2% en Indonesia hasta el 32% en Reino Unido, con amplias diferencias entre los distintos países²¹.

En España, entre el 5% y el 15% de la población padece asma²². La prevalencia en nuestro país varía también según la zona geográfica, oscilando entre un 6,3% en Huelva y un 2,1% en Galdakao²³. Estas cifras de prevalencia son relativamente bajas, por lo que se estima que el asma estaba mal diagnosticada.

Posteriormente, en el último análisis de este estudio se muestra un aumento del número de pacientes tratados y diagnosticados, debido a un mejor cumplimiento de las guías de práctica clínica por parte de los profesionales. En el Estudio Europeo de Salud Respiratoria en España se mostraron unas tasas de 4,7% en Albacete, 3,5% en Barcelona, 1,7% en Oviedo y 1% en

Huelva. Además un 52% de las personas con asma no habían sido diagnosticadas y hasta un 26% no seguían ningún tratamiento²⁴.

El Grupo de Asma de la Sociedad de Pediatría de Atención Primaria de Extremadura (SPAPEX) realizó un estudio publicado en el año 2001, donde mostró una prevalencia del 10% de asma en la población pediátrica estudiada.

Hay poca literatura científica sobre la epidemiología del Asma de Dificil Control (ADC) en niños. Se estima que en adultos, un 5-10% de los pacientes con asma, presentan asma grave o ADC. En el año 2014 se publicó un estudio multicéntrico sobre prevalencia y perfil clínico del ADC en España, donde se encontró un 8,8% de pacientes con asma severa, dentro de la población pediátrica asmática, y un 33,3% de pacientes bien controlados según criterios médicos, no estaban controlados según criterios de la GEMA²⁵. Quirce y cols. encontraron un 3.9% la proporción de adultos asmáticos mal controlados y con formas graves de asma²⁶.

El asma grave se presenta como una enfermedad heterogénea condicionada por factores socioculturales, biológicos y ambientales, por el manejo terapéutico y por la adherencia al tratamiento prescrito. En la actualidad no conocemos con exactitud la prevalencia de ADC en niños, y algunos datos de los que disponemos son extrapolables de los estudios realizados en adultos. Se acepta que el grupo de pacientes con asma severa o de difícil control supone un porcentaje pequeño (<15% según diferentes estudios) de la población asmática total, pero ese grupo tiene una alta morbilidad, mortalidad y un alto impacto social y sanitario por los elevados costes directos e indirectos que produce.

Respecto a la mortalidad del asma, se atribuye alrededor de 180000 muertes al año en todo el mundo, por esta enfermedad. Las tasas de mortalidad son muy variables en el mundo, debido a factores como el tratamiento inadecuado, la pobreza y las limitaciones en la accesibilidad a servicios de salud apropiados. En países con servicios sanitarios desarrollados (Centroeuropa, Inglaterra), la mortalidad por asma oscila entre el 0.78 y el 1/100000. En España ha disminuido la mortalidad por asma debido a la mejora en el cuidado y control, y al uso de corticoides inhalados. Según los datos recogidos por el Instituto Nacional de Estadística, en 1960 la tasa de mortalidad era del 9,36/100000 y en el 2005 de 2,22/100000. En el grupo de edad de 5-34 años los valores de tasa de mortalidad para ambos sexos oscilan entre 0.4 y 0.1/100000, con una gran variabilidad en su evolución a lo largo de los años²⁷.

En cuanto a costes, el asma genera un gran consumo de recursos sanitarios y, por tanto, una carga económica importante, suponiendo en países desarrollados entre un 1-2% del total de los recursos destinados a la salud pública. Supone gastos indirectos como el absentismo laboral (16%) y escolar (38%) y gastos directos que suponen alrededor de 1600euros por adulto

asmático por año, siendo mayor en pacientes mayores de 65 años y en aquellos con asma de mayor gravedad (2600 euros para asma grave). Los pacientes con asma grave son responsables de más del 70% de los costes relacionados con el asma, debido a uso masivo de fármacos y la frecuencia de asistencia médica por falta de control y exacerbaciones. El coste anual por niños asmático en España en el año 2008 era de 1500 euros aproximadamente, alcanzado la cifra de 5000 euros para la forma más grave²⁸.

La medición de la calidad de vida de los niños con ADC y de los tutores de estos niños es importante tanto por su influencia en la función emocional y en la evolución clínica.

No existen estudios previos en nuestro medio, sobre los factores y comorbilidades asociados al asma no controlada y el porcentaje de casos de asma de difícil control dentro de este grupo de pacientes.

FACTORES AGRAVANTES Y COMORBILIDADES DEL ASMA

Dada la elevada prevalencia del asma, en un elevado porcentaje de pacientes, esta enfermedad coincidirá con otras enfermedades en alto porcentaje de casos. Existen además, enfermedades que son más frecuentes en pacientes asmáticos, como el RGE y la rinitis. La presencia de comorbilidades es más frecuente en asma grave que en las formas leves o moderadas. Según la Normativa SEPAR (Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica), la GEMA, la GINA y la ATS, para confirmar la presencia de ADC, se debe verificar el cumplimiento del tratamiento, realizar un exhaustivo diagnóstico diferencial con otras enfermedades que puedan ser confundidas con asma y asegurar el control de los factores agravantes de la enfermedad (Tabla 9).

Se han descrito variables que pueden afectar el control del asma, como índice de masa corporal (IMC), tabaquismo, sexo, raza, nivel sociocultural y actividad física.

RINITIS

La prevalencia de rinitis en pacientes asmáticos es mucho más alta que en la población general. Hasta el 80% de los pacientes asmáticos presentan rinitis y el 20-50% de los sujetos con rinitis presentan asma. Se considera a la rinitis como un factor de riesgo para el desarrollo posterior de asma, y existe una correlación directa entre la gravedad de la rinitis y el asma y el número de visitas médicas, de hospitalizaciones y de costes sanitarios²⁹. Existen unos mecanismos fisiopatológicos similares en asma y rinitis, de tal forma que se han considerado como procesos inflamatorios de una “única vía respiratoria”, tanto en pacientes atópicos como no atópicos. La guía ARIA (Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma) describe la importancia de la vía aérea alta en el desarrollo y mantenimiento del asma y en las exacerbaciones. Además la presencia de rinitis en asmáticos aumenta el consumo de recursos sanitarios. Aun así la asociación de rinitis y asma severa no está aclarada³⁰.

RINOSINUSITIS CRÓNICA

La rinosinusitis se engloba en un grupo heterogéneo de enfermedades con diferentes etiologías y mecanismos patogénicos. Incluyen la poliposis nasal y la sinusitis crónica. Esta patología se ha asociado a asma severa, especialmente cuando ocurre con rinosinusitis crónica, poliposis nasal e hipersensibilidad a aspirina, que ocurre hasta en un 20% de los asmáticos adultos³¹.

La poliposis nasal se ha relacionado con un peor control del asma y con aumento del número de exacerbaciones. Se sabe que el ácido acetilsalicílico u otro AINE, son desencadenantes de asma de riesgo vital.

El tratamiento adecuado de la patología nasosinusal mejora el control del asma, por lo que forma parte fundamental del manejo del asma (GINA, GEMA, ARIA).

Tabla 9.- Comorbilidades y factores agravantes del asma

Comorbilidades
Rinitis
Rinosinusitis crónica
Reflujo gastroesofágico
Obesidad
Síndrome de Apnea Obstructiva del Sueño (SAOS)
Disfunción de cuerdas vocales
Otras (ABPA, Sdr carcinoide, hipertiroidismo...)
Factores agravantes
Exposición a aeroalérgenos
Exposición al humo del tabaco
Factores psicológicos
Infecciones respiratorias
Polución ambiental
Fármacos (AINES, IECA, β -bloqueantes...)
Cambios hormonales (menarquia, menstruación, embarazo)

OBESIDAD

La obesidad es una enfermedad crónica cuya prevalencia está en aumento a nivel mundial, se estima que más de 1100 millones de personas pueden llegar a padecerla para el 2030, por lo que se puede hablar de “epidemia del siglo XXI”. La ganancia de peso está

asociado a un aumento de la prevalencia de algunas enfermedades crónicas como la diabetes, la hipertensión arterial y problemas respiratorios como la apnea obstructiva del sueño o el asma.

Se ha publicado en numerosas ocasiones, que el riesgo de desarrollar asma es mayor en pacientes obesos que en el resto de la población. Parece ser que la obesidad es un factor de riesgo para el desarrollo de asma, en especial en mujeres, y la pérdida de peso está relacionada con mayor control del asma. Aunque en otros estudios no se encuentra asociación entre el diagnóstico de asma (basados en la presencia de síntomas e hiperreactividad bronquial) y obesidad. En los pacientes asmáticos obesos se han observado una mayor resistencia a corticoides, y estos datos indican que estos pacientes pueden representar un fenotipo específico de la enfermedad³².

Entre los mecanismos por los que la obesidad podría influir en el desarrollo del asma están:

- Reducción en el calibre de la vía aérea y aumento de la hiperreactividad bronquial (HRB)
- Inflamación sistémica (citoquinas, leptina, adiponectina)

En la Tabla 10 se enumeran los mecanismos por el cual la obesidad puede influir en el desarrollo del asma. La relación entre obesidad y asma está en debate. Se cree que los trastornos metabólicos de la glucosa y los lípidos que se producen en la obesidad, contribuyen en la inflamación bronquial. Un estudio de más de 3200 niños entre 5-17 años concluye que la obesidad está asociada a un peor control del asma y de sus exacerbaciones³³.

REFLUJO GASTROESOFÁGICO (RGE)

Existe una asociación entre el asma severa y el RGE, aunque esta asociación es muy compleja. El reflujo gastroesofágico puede causar patología pulmonar ó ser no significativo clínicamente. Dependiendo del criterio utilizado, del 20-80% de los niños con enfermedad respiratoria crónica, tienen RGE.

Se han publicado numerosos estudios donde se observa una relación directa entre la intensidad y la frecuencia de los síntomas de RGE o la gravedad de los hallazgos endoscópicos y la gravedad del asma³⁴.

Para explicar como el RGE actúa como agravante del asma tenemos dos teorías:

- Aspiraciones recurrentes del contenido gástrico hacia la vía aérea

- La activación de los reflejos vagales en el esófago provocan broncoconstricción al estimularse neuroreceptores en el esófago Si la historia clínica es sugestiva, un ensayo terapéutico o tratamiento empírico sería razonable.

Tabla 10.- Influencia de la obesidad en el desarrollo del asma

Influencia sobre la función pulmonar
<ul style="list-style-type: none"> - Reducción de la Capacidad Pulmonar Residual y la Capacidad Vital - Volúmenes pulmonares bajos - Cambios reducidos en el calibre de vía aérea
Influencia de la inflamación sistémica asociada a la obesidad
<p>1.- Aumento de producción de:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Citokinas pro-inflamatorias (TNFα, IL 16) - Quimiokinas (eotaxina) - Reactantes de fase aguda <p>2.- Aumento del estrés oxidativo</p> <p>3.- Aumento de leptina y reducción de niveles de adiponectina</p>
Aumento de la prevalencia de las comorbilidades relacionada con el asma
<ul style="list-style-type: none"> - Reflujo gastroesofágico - Síndrome de apnea obstructiva del sueño - Diabetes, dislipemia, hipertensión - Depresión
Factores etiológicos comunes:
<ul style="list-style-type: none"> - Factores genéticos y desarrollo intraútero - Factores dietéticos - Hábitos de vida

Por el contrario, para explicar que el asma pueda empeorar el RGE, mediante los siguientes mecanismos:

- Hipotonía del esfínter esofágico inferior debido a la acción de los agonistas β -adrenérgicos
- Estimulación de receptores de estiramiento del árbol traqueobronquial
- Cambios en la presión intratorácica e intrabdominal producidos por la tos.

Se recomienda tratar la Enfermedad por RGE (ERGE) en los pacientes asmáticos con el tratamiento convencional utilizado en el resto de los pacientes.

DISFUNCIÓN DE CUERDAS VOCALES

La disfunción de cuerdas vocales (DCV) debe ser incluida en el diagnóstico diferencial de ADC. Se diferencian de las crisis de asma en la dificultad respiratoria inspiratoria, sin sibilantes. Mejoran tranquilizando al paciente y haciéndole inspirar a través de una resistencia externa. En casos graves se tratara con sedación farmacológica, inhalación de Heliox, aplicación de lidocaína tópica en la laringe o la inyección de toxina botulínica en las cuerdas vocales. La necesidad de utilizar presión positiva continua en la vía aérea y la traqueostomía, son otras de las maniobras terapéuticas utilizadas en la DCV.

ASPERGILOSIS BRONCOPULMONAR ALÉRGICA (ABPA)

La ABPA afecta a pacientes con asma persistente y con fibrosis quística. En la enfermedad existe una colonización de la mucosa bronquial por *Aspergillus fumigatus* y consecuentemente aparece anticuerpos IgE e IgG frente a sus antígenos.

Existen dos tipos de ABPA:

- 1.- Con bronquiectasias centrales. Los criterios diagnósticos para este tipo de enfermedad son: asma, bronquiectasias centrales o proximales, IgE total elevada (>417 kU/L), prick test a *A. fumigatus* positivo y elevación en suero de IgE y/o IgG específicas a *A. fumigatus* en niveles dobles a los pacientes sensibilizados.
- 2.- Sin bronquiectasias. Los criterios mayores para su diagnóstico son: asma, prick test positivo, IgE total elevada y elevación de IgE e IgG específicas. La presencia de infiltrados pulmonares o precipitinas frente a *A. fumigatus* son criterios menores.

Si los niveles de anticuerpos no son lo suficientemente elevados para cumplir los criterios estaremos ante un Asma Severa con Sensibilización a Hongos (SAFS).

El tratamiento de la ABPA son los corticoides orales. Se ha utilizado también antifungicos como el itraconazol o voriconazol oral o la anfotericina inhalada. En los últimos años se han publicado casos de tratamiento de ABPA con omalizumab, con buenos resultados³⁵.

HIPERTIROIDISMO

Existe alguna relación entre la patología tiroidea y el asma por aparición de exacerbaciones asmáticas causadas por hipertiroidismo, mala respuesta a broncodilatadores β -adrenérgicos, o por confusión de los síntomas de hipertiroidismo con los efectos secundarios de estos fármacos.

No obstante no está indicado el estudio de hormonas tiroideas en todos los pacientes con ADC, salvo en los pacientes con sospecha clínica.

EXPOSICIÓN A AEROALÉRGENOS

La inhalación diaria de pequeñas cantidades de alérgenos provoca inflamación bronquial en los pacientes sensibilizados y esta inflamación conlleva a una hiperreactividad bronquial, que puede ser reversible. La inhalación repetida de aeroalérgenos también puede inducir a asma grave, apareciendo cambios estructurales de remodelación bronquial. En el estudio ENFUMOSA (European Network for Understanding Mechanisms of Severe Asthma) se encontró hipersensibilidad inmediata a aeroalergenos en el 60% de pacientes con asma grave³¹. En niños los datos varían, según un reciente estudio, los niños con asma grave presentan sensibilización a neumoaérgenos en un 94% de los casos. El número de exacerbaciones asmáticas está influenciado por la sensibilización a alérgenos inhalados de exterior como los pólenes y la *Alternaria alternata*. Se ha demostrado que la combinación de alergia a neumoaérgenos y la infección por rinovirus se asocia al riesgo de exacerbación. Diversos estudios clínicos nos afirman la sinergia entre las infecciones virales y la sensibilización alérgica en la presentación de un escaso control del asma, especialmente en la población pediátrica. En niños asmáticos sensibilizados, la infección viral se asoció a mayor gravedad, duplicó la duración de los episodios de crisis de asma y provocó una mayor pérdida del control del asma en comparación con los niños no sensibilizados³⁶.

En el estudio TENOR se describió una elevada asociación entre la severidad del asma y la existencia de enfermedades alérgicas y sensibilización a alérgenos³⁷.

El fenotipo de asma alérgico ha sido estudiado ampliamente. Normalmente comienza en la infancia y a menudo es acompañado de rinitis y/o eccema. Más del 80% de los niños asmáticos en edad escolar, presentan sensibilización a neumoaérgenos. En niños con asma severa hay unos niveles más altos de alérgenos perennes como las lipocalinas ó alternaria, que en niños con asma controlado. La exposición al alérgeno provoca un aumento de linfocitos Th2

a través de células proinflamatorias, que produce una respuesta de citoquinas como IL-4, IL-5, IL-13, eosinófilos y producción de IgE local y sistémica. La unión de la IgE con el receptor de alta afinidad Fc ϵ RI de mastocitos y basófilos, y su degranulación, inducen la respuesta alérgica tipo 1. El patrón histológico se caracteriza por infiltración eosinófila de la mucosa, expresión de receptores IgE de alta afinidad, daño del epitelio e hipertrofia de músculo liso. Los biomarcadores medidos en esputo, suero, lavado broncoalveolar ó biopsia bronquial como IL-4, IL-5 (que está presente si hay eosinófilos), IL-13 y periostina, serán importantes en el futuro para definir los diferentes endotipos de asma, para ello son necesarios amplios estudios. La medición de óxido nítrico exhalado reproduce la inflamación eosinofílica.

Las principales guías de práctica clínica recomiendan incluir la evitación de alérgenos en el tratamiento del asma

TRASTORNOS PSICOLÓGICOS O PSIQUIÁTRICOS

Un 10% de los pacientes con asma presentan algún trastorno psiquiátrico, siendo la ansiedad y la depresión los dos procesos más frecuentes relacionados con el asma. Se han publicado estudios en los que se demuestra que los asmáticos jóvenes tienen una tasa de mortalidad por suicidio que superan más del doble del resto de la población (OR 2.26; IC 95%,43-3.58)³⁸ y en otros estudios se ha observado un mayor riesgo de padecer esquizofrenia en los pacientes con asma (OR 1.59 IC 95%, 1.31-1.90)³⁹.

Existen diferentes rasgos de personalidad asociados al asma:

- La alexitimia, está relacionada especialmente con asma de riesgo vital. La alexitimia ha sido definida por la dificultad para reconocer y verbalizar emociones, así como para localizar las sensaciones del propio cuerpo. Los pacientes asmáticos con alexitimia pueden presentar mayor riesgo de ingresos hospitalarios y asistencias a urgencias por exacerbaciones, peor calidad de vida y en general peor control del asma.
- La negación de la enfermedad también está presente en un alto porcentaje de pacientes asmáticos. Incluso se ha descrito que en niños con crisis de asma de riesgo vital encontraron que en un 80% de los casos presentaban negación de la enfermedad (los propios niños o sus familiares).

Se han descrito algunos mecanismos para explicar la relación del asma con las alteraciones psicológicas:

- La percepción de la disnea y la respuesta ventilatoria a la hipoxemia o la hipercapnia pueden variar según algunas características de la personalidad

- En la depresión existe un aumento del tono colinérgico que podría favorecer la broncoconstricción.
- El cumplimiento terapéutico o los planes de automanejo pueden verse alterados según el comportamiento de los pacientes.

CAMBIOS HORMONALES

Es conocido que la evolución del asma puede modificarse por cambios hormonales como los producidos durante el embarazo, la menopausia, la menarquia o el ciclo menstrual. Se ha descrito el empeoramiento clínico en el período premenstrual y durante la menstruación, afectando a un 30% de las mujeres asmática en edad fértil, aunque algunas asmáticas mejoran de sus síntomas habituales durante el período menstrual.

Durante el embarazo es clásicamente conocido que 1/3 de las mujeres asmática presentan un empeoramiento de la enfermedad, 1/3 se mantienen igual, y el resto (1/3) mejoran. Estos cambios están influenciados por los cambios físicos y psicológicos propios de la gestación, además de los cambios hormonales.

INFECCIONES DE VÍAS RESPIRATORIAS

Las infecciones de vías respiratorias (IVR) son un conocido desencadenante de exacerbaciones asmáticas. Las más frecuentes son las víricas (rinovirus, adenovirus, influenza) seguidas de infecciones crónicas producidas por *Mycoplasma pneumoniae* y *Chlamidia pneumoniae*, en las que se está prestando especial atención en los últimos años como factor agravante del asma. Los estudios sobre el efecto del tratamiento con macrólidos en el control y evolución del asma son contradictorios.

FACTORES ASOCIADOS

Existen factores que juegan un papel importante en el control del asma como son la no adherencia al tratamiento ó el uso incorrecto de los inhaladores, exposición al humo del tabaco, patologías asociadas (rinitis, rinosinusitis, RGE, obesidad, alergia a neumoalergenos y alimentos)⁸ y factores ambientales, socioeconómicos y psicológicos. El asma es una enfermedad dinámica, que cambia en el espacio y tiempo, según determinantes demográficos y también en relación con su expresión, debido a factores modificables, ya enumerados como el tabaquismo, y que están involucrados en la respuesta o no al tratamiento.

Asma y rinitis son consideradas partes de un mismo síndrome, basado en la hipótesis de “via respiratoria única”. La asociación en niños de asma y rinoconjuntivitis es bien conocida.

Según numerosos estudios, alrededor del 80% de niños con asma, tienen rinitis, y más del 20% de pacientes con rinitis alérgica ó no alérgica tienen asma.

ASMA Y ALERGIA A ALIMENTOS

En pacientes atópicos existe una susceptibilidad a desarrollar respuestas IgE mediadas frente a alérgenos. Estas respuestas pueden llevar a desarrollar enfermedades alérgicas, que tienen un origen multifactorial, entre los que destacamos los factores genéticos y ambientales.

Existe una relación estrecha entre el asma y la alergia alimentaria. Es importante saber reconocer y diagnosticar estas patologías para un correcto tratamiento valorando el riesgo específico de cada paciente. La alergia a alimentos es más frecuente en pacientes con asma, y el asma se considera un factor de riesgo para presentar anafilaxia. Así mismo la presencia de dermatitis atópica o alergia a alimentos en la infancia son factores de riesgo para desarrollar asma posteriormente. Es frecuente la aparición de diversas enfermedades alérgicas en un mismo paciente atópico. Por eso es necesaria una valoración global del paciente alérgico y del riesgo de presentar anafilaxia, para poder llevar un correcto manejo terapéutico.

Existen varias hipótesis sobre las vías de sensibilización a alimentos en pacientes atópicos:

- Vía digestiva
- A través de la piel, especialmente en pacientes con dermatitis atópica en las que existen una alteración de la barrera cutánea⁴⁰.
- A través del tracto respiratorio⁴¹. Hay pacientes que presentan síntomas respiratorios con la exposición a alérgenos aerovagantes o vapores de cocción de alimentos a los que están sensibilizados⁴². Además la sensibilización por vía respiratoria de alérgenos es uno de los mecanismos fisiopatológicos de la esofagitis eosinofílica, donde existe una inflamación de la mucosa esofágica con una infiltración característica de eosinófilos que afecta principalmente a pacientes atópicos sensibilizados a neumoalérgenos y alimentos.

En la primera infancia la alergia alimentaria se presenta principalmente a leche, huevo y trigo, y a pescados y frutos secos más tarde, dependiendo de la edad de introducción de estos alimentos en la dieta. La alergia al primer grupo de alimentos suele superarse de forma

espontánea antes de los cinco años, aunque en los últimos años estamos teniendo una prevalencia cada vez mayor de alergia persistente a leche y huevo en niños escolares y de adolescentes con clínica anafiláctica por alergia alimentaria persistente. La alergia a pescados y frutos secos no suele superarse de forma espontánea. Los datos indican que la alergia alimentaria continúa en aumento. En el estudio epidemiológico realizado en España, Alergológica 2005, basado en pacientes nuevos de las consultas de alergia, se diagnosticó alergia a alimentos en el 7.4% de los pacientes, siendo los grupos de alimentos más frecuentes, las frutas (33.3%), frutos secos (26%), el marisco (22%), huevo (16%), leche de vaca (13.9%) y pescados (9.8%). En niños menores de 5 años, las proteínas de leche de vaca (PLV) y las proteínas de huevo fueron los alérgenos más frecuentes. En la actualidad estamos esperando los resultados de un estudio multicéntrico “Alergológica 2014”, cuando los conozcamos podremos comprobar si sigue esa tendencia al aumento de la prevalencia de alergia alimentaria en nuestra población.

Los síntomas de alergia alimentaria pueden ser cutáneos, respiratorios, digestivos o sistémicos, siendo la anafilaxia la manifestación clínica más grave de las enfermedades alérgicas. La WAO (World Allergy Organization) ha definido la anafilaxia como “una reacción alérgica grave de hipersensibilidad generalizada ó sistémica que amenaza la vida”⁴³. Se debe sospechar una anafilaxia cuando se presenta de forma rápida un síndrome de empeoramiento progresivo que afecta a la piel y/o mucosas y que se acompaña de compromiso respiratorio o/y circulatorio. Se habla de shock anafiláctico cuando aparece afectación del aparato cardiovascular (hipotensión, síncope, o síntomas de afectación de órganos diana como el corazón o el sistema nervioso central)⁴⁴.

El diagnóstico de la anafilaxia se basa en criterios clínicos (Tabla 11). Se recomienda la monitorización seriada de la triptasa sérica total como biomarcador en casos de sospecha de anafilaxia, según la Guía de Actuación en Anafilaxia (GALAXIA). Las determinaciones se hacen en el momento de la sospecha clínica, al iniciar el tratamiento y después de 1-2 horas. En caso de elevación se deberá hacer una determinación de triptasa basal (días después) para descartar un síndrome mastocitario.

El tratamiento de elección de la anafilaxia es la adrenalina intramuscular. Se debe administrar de forma precoz. Es necesario prescribir un autoinyector de adrenalina a los pacientes con riesgo de presentar una anafilaxia (GALAXIA).

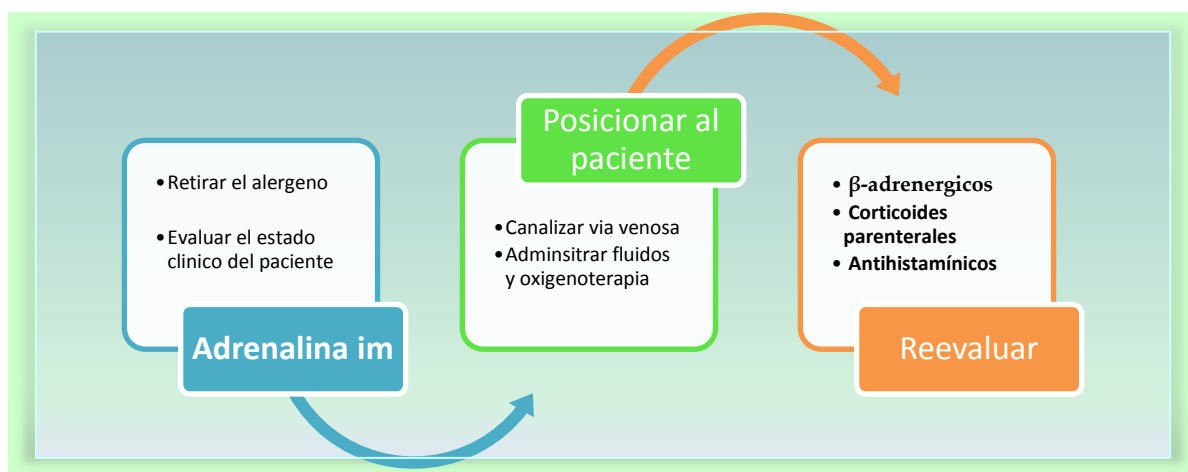
La guía de actuación ante una anafilaxia se resume en el esquema de la Figura 8.

Tabla 11.- Criterios diagnósticos de anafilaxia

<p>Anafilaxia (debe cumplir uno de los tres siguientes criterios):</p> <p>1.- Instauración rápida (minutos u horas) de afectación de piel y/o mucosas y al menos uno de los siguientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Compromiso respiratorio - Disminución de la TA o síntomas de disfunción orgánica (hipotonía, síncope, incontinencia) <hr/> <p>2.- Instauración rápida de 2 o más de los siguientes síntomas tras la exposición a un alérgeno:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Afectación de piel y/o mucosas - Compromiso respiratorio - Disminución de la TA o síntomas asociados de disfunción orgánica - Síntomas gastrointestinales persistentes <hr/> <p>3.- Disminución de la TA de instauración rápida tras la exposición a un alérgeno</p> <ul style="list-style-type: none"> - Lactantes y niños: TA baja o descenso superior al 30% de la TA sistólica* - Adultos: TA sistólica inferior a 90mmHg o descenso superior al 30% sobre la basal <p>*TA baja en niños: <70mm Hg (niños de 1mes a 1 año), <70mm Hg +(2xedad)(de 1-10 años) y <90mm Hg(de 11 a 17 años)</p>
--

TA: Tensión arterial (mmHG)

Figura 8.- Algoritmo de actuación ante una anafilaxia (GALAXIA)



FISIOPATOLOGÍA DEL ASMA

El asma es una enfermedad heterogénea y compleja que puede caracterizarse por diferentes grados de severidad, patrones de inflamación celular, fenotipos moleculares y respuestas al tratamiento. La característica principal de la fisiopatología del asma es la inflamación de la vía respiratoria, mediada por infiltración de células inflamatorias, incluyendo mastocitos, eosinófilos, linfocitos Th₂, neutrófilos, células dendríticas, células epiteliales, linfocitos Th₁₇ y macrófagos. Esta infiltración de células provoca una hiperrespuesta bronquial y, en el caso de inflamación crónica, aparecen cambios persistentes en la vía aérea ó remodelado (“*remodeling*”). Casi la totalidad de las estructuras existentes en la pared bronquial participan en estos fenómenos, incluyendo el epitelio, el músculo liso, las glándulas secretoras de la submucosa, las células secretoras del epitelio, los vasos sanguíneos y las terminaciones nerviosas (Figura 9). La HRB provoca episodios recurrentes de obstrucción reversible de la vía aérea. Parece existir diferentes mecanismos fisiopatológicos de una misma enfermedad, o podría decirse que existen diferentes subtipos de asma (fenotipos, endotipos), cada uno con unas características específicas.

El tejido bronquial está compuesto de diferentes estructuras, que a continuación se describen:

1. **Epitelio respiratorio.-** Se ha demostrado que el epitelio también participa en las reacciones inmunológicas e inflamatorias. El daño epitelial en el asma, que ocurre incluso en las formas leves, se debe al edema subepitelial y a las acciones tóxicas de las proteínas granulares de los eosinófilos y neutrófilos, el TNF- α y enzimas proteolíticas de mastocitos y metaloproteasas. Se produce una interrupción de las uniones intercelulares, que actúan en condiciones normales como una barrera selectiva al paso de agua, moléculas e iones entre las células. Esto provoca un aumento de las estimulaciones nerviosas intraepiteliales, produciendo una liberación de neuropéptidos, que estimulan la secreción de moco por las glándulas secretoras, vasodilatación y edema. Es característico de la lesión epitelial, la expresión de la molécula de adhesión CD44 y del receptor del factor de crecimiento epitelial (EGFR). Se produce una metaplasia mucoide debida a una hiperplasia de células caliciformes. La extensión del daño epitelial se correlaciona con la severidad de la enfermedad.
2. **Membrana basal (MB).-** En el asma se produce un engrosamiento de la MB subepitelial, por el depósito de colágeno, tipo I, II III y IV y de fibronectina, producidos por miofibroblastos subepiteliales. Se produce en la lámina reticular, sin afectación de la

densa y lúcida. Está regulado por el factor transformador del epitelio (TGF- β), en particular el isotipo β 1. En engrosamiento de la membrana basal es un signo constante en todos los tipos de asma y no se relaciona con el grado de severidad.

3. **Lamina propia.-** Situada entre la membrana basal y la capa muscular, puede encontrarse engrosada. En ella se distribuye la circulación vascular y está compuesta por la matriz extracelular, que es otro de los componentes de la remodelación. La fibrosis subepitelial se produce por aumento de varios componentes de la matriz extracelular. Se duda si la fibrosis subepitelial puede contribuir al efecto de estrechamiento de la vía respiratoria o si ejerce un efecto protector por la rigidez de la zona interna y contrarrestar la fuerza de contracción del músculo liso y evitar la oclusión de la vía respiratoria.
4. **Matriz extracelular (MEC).-** Se compone de proteínas fibrosas (colágeno, elastina, tenascina), estructurales o de adhesión (fibronectina y laminina), dispuestas en un gel de polisacáridos hidratado de glicosaminoglicanos (ácido hialurónico) que le confiere viscoelasticidad y facilita los procesos de reparación. Algunas proteínas de la MEC producen un ciclo de estimulación y *feedback* de inflamación y remodelado.
5. **Células caliciformes y glándulas mucosas.-** También aparece un aumento del número (hiperplasia) y tamaño (hipertrofia) de este tipo de células en el asma, lo que conlleva a un aumento de producción de moco. La IL-4 y la IL-13 juegan un papel importante en la aparición de hiperplasia de las células caliciformes. El moco está compuesto por un exudado cuya principal proteína es la mucina. Esta proteína es liberada por estímulos irritantes, nerviosos o inflamatorios. Todo esto conlleva a un aumento de la producción de moco que facilita la obstrucción al flujo aéreo, y la oclusión total de vías respiratorias observadas en ocasiones en el asma fatal.
6. **Musculo liso bronquial.-** Es característico del asma la aparición de hiperplasia e hipertrofia de las fibras de músculo liso bronquial y bronquiolar. Un concepto primordial en la remodelación bronquial es el incremento de la capa de músculo liso bronquial. Es conocido que con las mismas condiciones de intensidad de contracción y grado de acortamiento de las células musculares, una capa de músculo liso bronquial engrosada puede originar obstrucción al flujo aéreo.

7. **Adventicia.-** Es la capa más externa de la pared de las vías respiratorias. Al igual que la lámina propia está compuesta por circulación vascular, fibras nerviosas y tejido conjuntivo. Externamente contacta con las paredes alveolares del parénquima pulmonar.
8. **Vascularización de la submucosa.-** Los vasos sanguíneos de la pared de las vías respiratorias juegan un papel importante. Cuando existe un aumento del volumen de la pared, aparece un aumento de la red vascular, estimulado por la expresión local de factores angiogénicos (VEGF y TNF- α), que dan lugar a vasos neoformados con permeabilidad alterada, contribuyendo al edema subepitelial.
9. **Sistema nervioso autónomo.-** En la regulación nerviosa autónoma del tracto respiratorio, intervienen las vías adrenérgicas y colinérgicas, las fibras no adrenérgicas y no colinérgicas y algunos neuropéptidos.

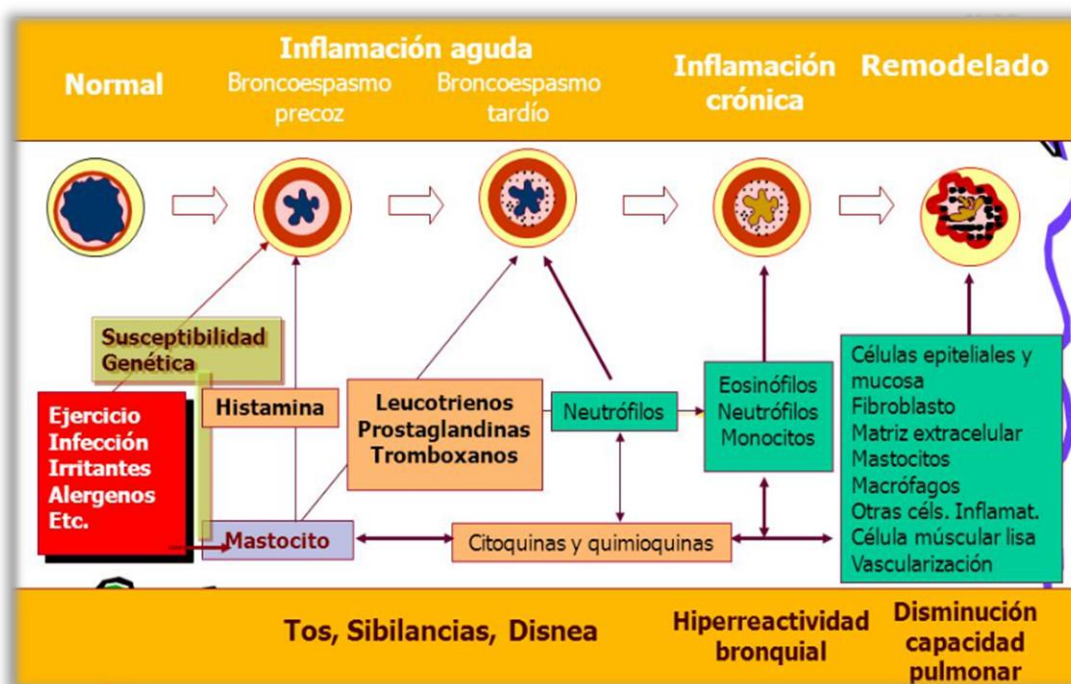


Figura 9.- Etapas de la inflamación en el asma

INFLAMACIÓN EN EL ASMA

Aún hoy, ya avanzado el siglo XXI, los investigadores siguen intentando dilucidar algunas cuestiones de los mecanismos que intervienen en esta enfermedad y poder identificar posibles dianas terapéuticas. Ya en el s. XIX, Willian Osler consideró el asma una enfermedad inflamatoria, con la presencia de moco, edema y cristales de Charcot-Lyden¹. El conocimiento de la fisiopatología del asma sería mucho más fiable si se pudiera estudiar directamente a los pacientes con biopsia pulmonar mediante broncoscopia o con estudios genéticos de células extraídas de esos pacientes. Con esos datos se podría identificar los diferentes tipos de inflamación bronquial que pueden estar presentes en el asma.

Respecto al asma alérgica, varios modelos animales como el cobaya, el ratón o la oveja han demostrado, al igual que en humanos, una fase aguda y una fase tardía tras el contacto con un alérgeno, ésta última caracterizada por la presencia de una inflamación eosinofílica pulmonar e hiperreactividad bronquial. La inflamación en el asma constituye el elemento central de su patogenia y está presente en todas las formas clínicas de asma, independientemente de su gravedad. La inflamación es un proceso consecutivo desde la inflamación aguda hasta llegar a la fase de inflamación crónica o “*remodeling*” (Figura 9). La inflamación aguda es una respuesta fisiológica de los tejidos frente a una lesión y, generalmente conduce a la reparación y restauración de la estructura inicial. El asma representa una inflamación crónica de las vías respiratorias, que deriva en una alteración de la estructura, fenómeno que se conoce como remodelación (“*remodeling*”). La inflamación en el asma crónica es muy compleja y están implicadas todas las estructuras y células de las vías respiratorias.

Los eosinófilos se consideran las células características e infiltran el epitelio bronquial en las vías respiratorias grandes y pequeñas. La inflamación crónica es consecuencia del mecanismo proinflamatorio y de la supresión de la respuesta antiinflamatoria mediada por monocitos, macrófagos y LT CD4⁺ y CD25⁺ (45). El incremento del espesor de la pared de la vía aérea en el asma está relacionado con la gravedad de la enfermedad. A este aumento de espesor contribuyen el epitelio, la capa submucosa, la adventicia y el músculo liso. En los pacientes con asma fatal se incrementa desde un 50% al 300% y del 10% al 100% en los casos de asma no fatales. Los tapones de moco favorecen la obstrucción de las vías aéreas, pudiendo extenderse a los bronquiolos. Están formados por moco, proteínas séricas, células inflamatorias, y restos celulares como células epiteliales descamadas que forman espirales de Curshmann y cuerpos de Creola. Los eosinófilos juegan un papel importante en la patogénesis del asma severo, confirmado en estudios longitudinales donde se demuestra una disminución de las exacerbaciones en pacientes que mantienen el recuento de eosinófilos en esputo menor del

2%⁴⁵. Las células lifoides innatas y las células Th2 estimulan la secreción de IL 13 y estimulan la inflamación eosinofílica, induciendo una hiperplasia celular y fibrosis de la vía aérea, y una alteración en la homeostasis del Ca⁺⁺ intracelular de las células musculo liso de la vía aérea que produce finalmente remodelado. IL-5 es una interleukina secretada por linfocitos T, mastocitos y eosinófilos, y está encargada de la diferenciación, proliferación y activación de los eosinófilos. Varios estudios con anticuerpos monoclonales anti IL-5 en adultos con asma eosinofílico han mostrado resultados prometedores⁴⁶. IL-4 e IL-13, dos citocinas Th2 tienen un papel importante en los cambios que se producen en el asma, como la infiltración eosinofílica, la producción de moco y en la fibrosis subepitelial⁴⁷. La IL-13 es derivada de las células Th2 y de las células lifoides innatas y produce un aumento de la inflamación eosinofílica, hiperplasia y fibrosis de la vía aérea y alteración en la homeostasis de calcio intracelular en la células musculo liso bronquial, con resultado de remodelado de la vía aérea⁶ (Figura 10).

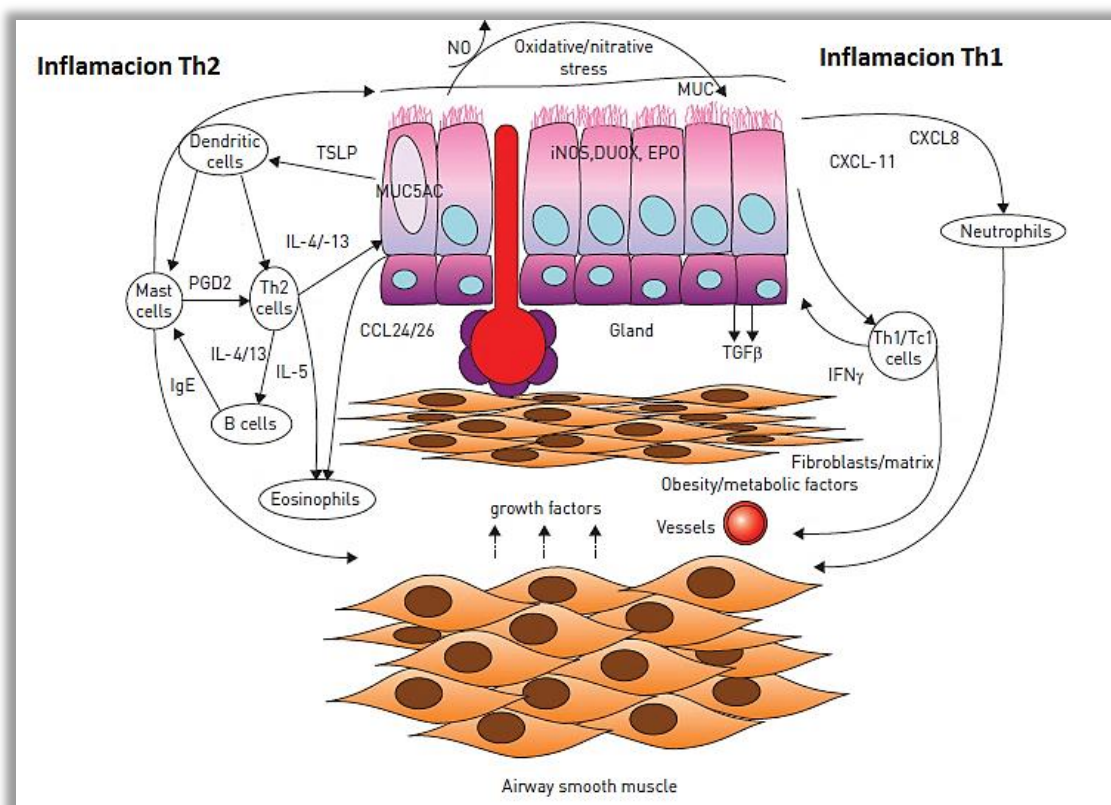


Figura 10.- Mecanismos inflamatorios en el asma.

Adaptado de: International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. Eur Respir J 2014; 43:343-373. Inflamacion e interacciones celulares de la patogénesis y fenotipos de asma. CXCL, CC: ligandos de citocinas. DUOX: oxidasa, EPO: eosinófilos peroxidasa, IFN γ : interferón gamma, IgE: inmunoglobulina E, IL: interleukinas, iNOS: óxido nítrico sintetasa; NO: óxido nítrico; PGD2: prostaglandina D2, Tc1: Linfocitos tipo 1 citotóxicos, TGF β : factor de crecimiento beta, Th1: linfocitos T helper tipo 1, Th2: linfocitos T helper tipo 2, TSLP: linfopoyetina del estroma tímico.

Existe evidencia sobre el papel que juega la IL-13 en la inflamación de la vía aérea y “*remodeling*”, a través de la vía Th2, en pacientes con asma alérgica⁴⁸. El tratamiento con lebrikizumab (un anticuerpo monoclonal anti IL13, actualmente en fase de investigación) ha sido asociado con mejoría en la función pulmonar en pacientes adultos con asma no controlado⁴⁹.

Periostina

La periostina, también denominada factor 2 específica de osteoblastos, fue descrita por primera vez en 1993, basándose en su expresión en el ligamento periodontal y periostio de ratones adultos. Posteriormente se ha demostrado que la periostina está presente en gran variedad de tejido normal en adultos (tejido fetal, ligamento periodontal, válvulas cardíacas, pulmón y tiroides) y se le ha reconocido un papel importante en el desarrollo de tejido óseo o dental y en el desarrollo de varios tumores.

Parece que la periostina juega un papel importante en la forma eosinofílica de asma en modelos murinos, además se ha relacionado con las formas más severas de asma y con la hiperrespuesta bronquial. El mecanismo del asma eosinofílico envuelve la activación de la vía Th2, en la mayoría de los casos producidos por un alérgeno, y la secreción de citocinas Th2 como la IL13, IL4 e IL5. Esta proteína de la matriz celular, es secretada por las células epiteliales de la vía aérea y por otras células estructurales, bajo la influencia de IL-13 e IL-4, y forma parte de la fibrosis subepitelial del asma bronquial, mediante la estimulación de la inflamación Th2/eosinofílica y la aparición de *remodeling*. Podría contribuir a este proceso por la unión a otras proteínas de la matriz extracelular⁵⁰, interactuando con las integrinas (receptor de periostina) de la superficie celular dando lugar a la amplificación y persistencia de la respuesta inmune Th2 mediante la producción de quimiocinas por los fibroblastos, reclutamiento de eosinófilos o activación de activación de TGF- β en las células epiteliales de la vía aérea⁵¹. Masumoto, en un estudio con 224 pacientes asmáticos adultos encontró que los niveles de periostina en sangre eran significativamente más altos que la medición de periostina en pacientes sanos y halló una correlación positiva con la eosinofilia en sangre, niveles séricos de IgE y Proteína Catiónica del Eosinófilo (PCE) e historia de crisis agudas de asma⁵². El estudio EXTRA mostró que en los pacientes con niveles elevados de periostina, en sangre la media de exacerbaciones disminuían un 30% después del tratamiento con omalizumab, mientras que la disminución en pacientes con niveles bajos de periostina en sangre fue solo del 3%⁵³. En el estudio BIOAIR los niveles de periostina en suero descendieron significativamente respecto a los niveles basales, después de 14 días de tratamiento con perdnisona oral (0,5mg/kg/d)⁵⁴. Son

muy limitados los trabajos publicados que estudien la relación de esta proteína con la gravedad o con el patrón inflamatorio del asma en la población infantil, y hasta ahora existen datos poco concluyentes al respecto.

Osteopontina

En los últimos años algunos investigadores ha descrito el papel de la osteopontina (OPN) en la inflamación alérgica. Es una citokina, descrita como un componente estructural de la matriz celular, que tiene la propiedad de unirse a proteínas y a colágeno. Existen dos formas de OPN, una secretada que interactúa con las células de adhesión y una forma no secretada que es la intracelular. Es producida por la mayoría de células del sistema inmune (LT, LB, macrófagos, neutrófilos, eosinófilos, natural killer y mastocitos), así como por células estructurales incluidas fibroblastos y células epiteliales. Hasta ahora la OPN ha sido clasificada como una citokina Th₁, sin embargo existen nuevas evidencias que sostienen el papel en la inflamación Th₂ y en el *remodeling*. Se ha descrito recientemente la relación entre el asma en niños y los niveles de OPN en suero⁵⁵. En estudios anteriores se ha demostrado que la OPN tiene un papel importante en asma, rinitis. Samitas y colaboradores demostraron que la expresión de OPN en asma en adultos está asociada a cambios en el remodelado y la expresión subepitelial se correlaciona con la severidad de la enfermedad⁵⁶.

LA INFLAMACIÓN EN ESTADIOS GRAVES DE ASMA

La inflamación bronquial aparece en todos los fenotipos de asma y el tipo de células inflamatorias y la expresión de citoquinas parece ser similar. El aumento de gravedad del asma puede deberse a la obstrucción junto a la secreción de moco, a la remodelación o a la alteración de los mecanismos inflamatorios. En el asma bronquial grave se detectan mayores cantidades de colágeno bronquial, aumento del número de fibroblastos, de la inflamación neutrofílica, incluso hay estudios donde se ha descrito la ausencia de eosinófilos en el asma grave o fatal⁵⁷. Se ha demostrado una mayor cantidad de músculo liso bronquial e hipertrofia de miocitos en la mucosa de pacientes con asma grave y se ha relacionado con pérdida de la función pulmonar acelerada con aumento del número de los eosinófilos.

La fibrosis subepitelial es una alteración importante del asma bronquial que se produce como consecuencia de la respuesta inflamatoria. A menudo ocurre que el resultado final de la inflamación Th₂ es la modificación tisular que conlleva a cambios estructurales crónicos, que conllevan a deterioro irreparables en la función pulmonar⁵⁸. En la Figura 11 se describen las

alteraciones histológicas que ocurren en la vía respiratoria de un paciente con asma ante la exposición a un alérgeno, frente a un sujeto normal.

Las alteraciones estructurales presentes en el remodelado bronquial son:

- Deposito subepitelial de colágeno y glicoproteínas
- Deposito de matriz extracelular en submucosa, músculo y adventicia
- Hiperplasia/hipertrofia de musculo liso
- Hiperplasia de glándulas mucosas
- Denudación y metaplasia epitelial
- Angiogénesis
- Proliferación de nervios sensitivos

Algunos estudios describen que la fibrosis puede existir en estadios tempranos de la enfermedad y en asma resistente a corticoides⁵⁹⁻⁶⁰. Existen evidencias que relacionan la fibrosis o remodelado con la clínica y la gravedad funcional del asma⁶¹. La fibrosis se caracteriza por la producción *de novo* y depósito de proteínas de la matriz extracelular (ECM). La principal función de estas proteínas es el mantenimiento de la estructura tisular, aunque algunas de ellas como la osteopontina y la tenascina-C también modulan la respuesta inmune. La fibrosis subepitelial se produce como resultado de un engrosamiento de la lámina reticularis, por depósito de proteínas de la matriz extracelular (colágeno I, II y V, fibronectina y tenascina C) en la membrana basal.

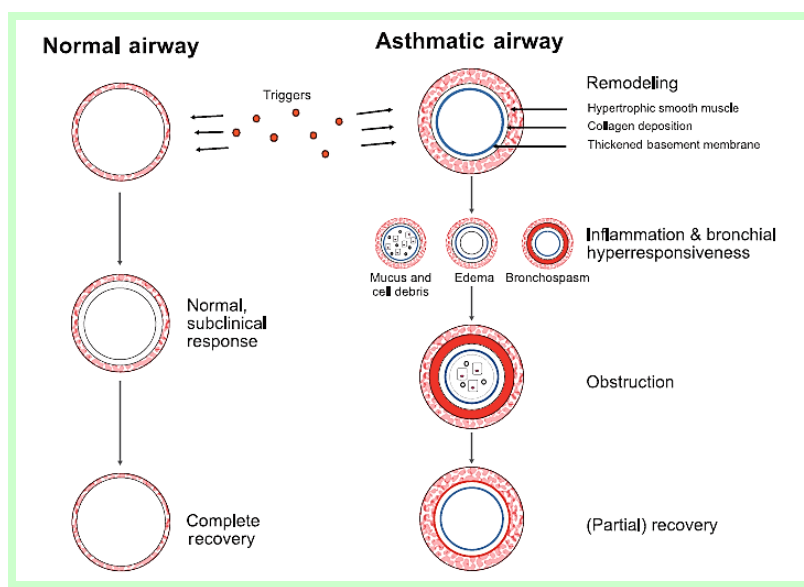


Figura 11.- Mecanismo de remodelado en asma.

Adaptado de: International consensus on (ICON) pediatric asthma. Allergy 2012; 67:976-97.

MARCADORES BIOLÓGICOS

El asma es considerada un síndrome con una gran heterogeneidad en su inicio, curso, respuesta al tratamiento y pronóstico y engloba a diferentes enfermedades con mecanismos fisiopatológicos diferentes. Es necesario conocer marcadores biológicos que nos midan la naturaleza y severidad de la enfermedad. Hasta ahora los biomarcadores utilizados han sido el recuento de células del lavado broncoalveolar (BAL), biopsia bronquial, estudio de celularidad en esputo y medición de fracción exhalada de óxido nítrico (FENO), pero todas estas pruebas están limitadas, unas por ser invasivas y otras por su escasa especificidad en algunos casos. El BAL con biopsia es el “*gold estándar*” para la medición de la inflamación bronquial, pero no se aplica en la práctica clínica habitual por ser un método invasivo, más si estamos estudiando la población pediátrica.

Existen otros biomarcadores para la medición de la inflamación en pacientes asmáticos que son la IgE total en suero, eosinofilia, recuento de eosinófilos en esputo y niveles de FENO. Cada uno de ellos es insuficiente, solo la combinación de estos marcadores, junto a la historia clínica y el FEV1 nos ayudan en el diagnóstico del fenotipo del paciente asmático. Los estudios realizados en asma en niños muestran resultados controvertidos y a día de hoy la eosinofilia en esputo no es un biomarcador de la inflamación Th2 en la población pediátrica, por lo que tenemos que utilizar el resto de pruebas no invasivas (IgE, Hemograma y FENO) para el estudio de este grupo de pacientes asmáticos. Aún no se ha descrito ningún biomarcador definitivo para identificar a niños con fenotipos de alto riesgo que desarrollarán asma grave persistente.

La **eosinofilia** periférica es una técnica muy sencilla y menos invasiva que el esputo inducido o el BAL. Ha sido reconocida como un biomarcador de asma y está directamente relacionada con la hiperrespuesta e inflamación bronquial. Para el diagnóstico de asma posee una baja especificidad ya que la eosinofilia está presente también en otros procesos alérgicos, en enfermedades autoinmunes y parasitarias.

El **estudio de esputo inducido**, es una técnica en la que el paciente inhala una solución salina para disminuir la densidad del esputo y poder tomar una muestra con más facilidad. Se han identificado cuatro fenotipos inflamatorios en el análisis de esputo: eosinofílico, neutrofílico, mixto y paucigranulocítico. El patrón celular es diferente en niños y adultos. Esta técnica es también compleja e invasiva, está contraindicada en asma no controlado y en la población pediátrica no es reproducible por los factores que pueden modificar la muestra como las infecciones de vías respiratorias y el tratamiento antiinflamatorio.

La **periostina**, descrita anteriormente, es una proteína de la matriz celular secretada por el epitelio bronquial bajo la influencia de la Interleukina 13 (IL-13). La presencia de perisotina en suero está directamente relacionada con la eosinofilia en esputo⁵¹, y presenta una estrecha relación con la periostina presente en vía aérea, secretada por la célula epitelial en respuesta a la estimulación de IL-13. Esta proteína pasa fácilmente al interior de los capilares de vía aérea. Ha sido identificado como el mejor predictor de inflamación Th2 eosinofílica y de *remodeling* en vía aérea, en adultos con asma severa que no alcanzan el control de los síntomas a pesar de tratamiento con CI a altas dosis (>1000mcg diarios de fluticasona propionato) en el estudio⁵¹. Los niveles de periostina en suero se miden utilizando inmunoabsorbent test.

El recuento de **metabolitos de leucotrienos en orina** es utilizado para la medición de la producción total de leucotrienos. Los cistenilleucotrienos C4 (LCC4) y D4(LCD4) son mediadores lipídicos que juegan un papel importante en la patogénesis del asma. Pueden ser secretados por varias células (eosinófilos, neutrófilos, mastocitos). LCC4 y LTD4 son rápidamente convertidos a un metabolito menos activo LCE4, que será eliminado en parte, en la orina.

En la era de la **genómica**, ya hay numerosos estudios que demuestran que el asma cuenta con componentes genéticos. Dentro de estos incluimos el locus ORMDL3, ADAM33, y varios genes de citocinas o de receptores de citocinas (IL-18R1, IL-333, IL-2RB, IL-10, TGFB, y IL-6R)⁶². Estudios más prometedores para su utilidad en la práctica clínica es la farmacogenómica, la variación en la codificación de proteínas implicadas en la metabolización de fármacos, que juegan un papel importante en la eficacia y la concentración del fármaco. Ya se han encontrado variaciones en STIP1, responsable de receptor de glucocorticoides. Polimorfismo en el gen FCER2, que codifica el receptor IgE de baja afinidad, está relacionado con un aumento del riesgo de visitas al hospital por crisis de asma y altas dosis de corticoides orales diarios⁶³. En niños se ha relacionado una mejor respuesta a CI en variaciones de TBX21, y niños asmáticos homocigotos para la variante del gen del receptor de beta-adrenérgicos, tuvieron escasa respuesta al añadir LABA al tratamiento con CI⁶⁴. Todos estos estudios están limitados por la muestra pequeña y población heterogénea.

En una reciente revisión se analiza la utilidad clínica de biomarcadores en asma en pacientes adultos (Figura12)⁶⁵.

Se describen como marcadores con valor clínico establecido, en fase de investigación ó con valor clínico controvertido

- 1) Marcadores con valor clínico establecido:
 - Fenotipos inflamatorios en esputo (eosinofilos/neutrófilos)

- Eosinofilia y *remodeling* en LBA y biopsia
- Niveles de periostina en sangre periférica.

2) Marcadores en fase de investigación:

- Proteína catiónica del eosinófilo (ECP) y citocinas en esputo
- Eosinofilia, IgE total, ECP y citocinas y quimiocinas en sangre periférica
- Citocinas en BAL y biopsia,
- Componentes volátiles orgánicos en aire exhalado
- Citocinas y quimiocinas, pH, marcadores de estrés oxidativo y leucotrienos en aire condensado exhalado
- Citocinas en saliva

3) Marcadores con valor clínico controvertido:

- Estudio genéticos
- FENO
- Estudio genético en saliva
- Metabolitos de leucotrienos en orina (uLCE4)

Para el estudio de asma, un solo biomarcador no posee la rentabilidad diagnóstica suficiente por lo que se necesita la suma de varios de ellos, junto la historia clínica, la exploración física y la valoración del fenotipo. Existe un grupo de niños con asma grave, atópicos, con obstrucción persistente al flujo aéreo, eosinofilia en esputo, engrosamiento de la membrana basal reticular, y mala respuesta al tratamiento. Según los estudio TENOR³⁶, los niños con asma grave tuvieron más síntomas de asma, una frecuencia mayor de exacerbaciones a pesar del tratamiento con corticoides inhalados u orales, y mayor necesidad de ciclos de corticoides sistémicos, mayor número de visitas a urgencias y hospitalización. Comparando a niños y adultos con asma grave, los primeros presentan una mayor frecuencia de visitas a servicios de urgencias y son altamente atópicos, con niveles elevados de eosinofilia en sangre periférica, sensibles a aeroalergenos y muestran elevadas concentraciones de IgE sérica. Además los niños con asma grave presentan elevadas concentraciones de óxido nítrico exhalado, a diferencia de los adultos con asma grave que no presentan cifras elevadas en la medición del FENO. En el BAL de pacientes asmáticos se ha observado un nivel de citocinas Th2 superior que en individuos sanos y se ha encontrado remodelado de la vía aérea en biopsia bronquial de niños y adultos⁶⁶.

La medición de la inflamación Th2 en pacientes asmáticos adultos se hace con la IgE total en suero, eosinofilia, recuento de eosinófilos en esputo y niveles de FENO. Cada uno de ellos es insuficiente, solo la combinación de estos marcadores, junto a la historia clínica y el FEV1 nos ayudan en el diagnóstico del fenotipo del paciente asmático. Los estudios realizados en asma en niños muestran resultados controvertidos y a día de hoy la eosinofilia en esputo no es un biomarcador de la inflamación Th2⁷ en la población pediátrica. A día de hoy no existe ningún biomarcador definitivo para identificar a niños con fenotipos de alto riesgo que desarrollarán asma grave persistente.

MEDICIÓN DE ÓXIDO NÍTRICO EN EL AIRE ESPIRADO EN NIÑOS CON ASMA

En 1991 un grupo de investigadores demostraron que la presencia de óxido nítrico (NO) podía cuantificarse en el aire exhalado de humanos y que la concentración de este gas estaba significativamente más elevada en los sujetos asmáticos. La medición del FENO en la práctica clínica se sustenta en su capacidad de reflejar la inflamación bronquial, y más concretamente la inflamación eosinofílica. El tratamiento con corticoides da lugar a una reducción de la eosinofilia de la vía aérea, al mismo tiempo que aparece una mejoría de los síntomas asmáticos. Por esto la medición de FENO es útil para predecir la respuesta a esteroides, existiendo una relación de dosis-respuesta, más consistente que con la espirometría o la medición del flujo espiratorio máximo.

Comparando a niños y adultos con asma grave, los primeros presentan una mayor frecuencia de visitas a servicios de urgencias y son altamente atópicos, con niveles elevados de eosinofilia en sangre periférica, sensibles a aeroalergenos y muestran elevadas concentraciones de IgE sérica. Estos niños con asma grave presentan elevadas concentraciones de óxido nítrico exhalado, a diferencia de los adultos con asma grave que no presentan cifras elevadas en la medición del FENO.

Aplicaciones de la medición de FENO

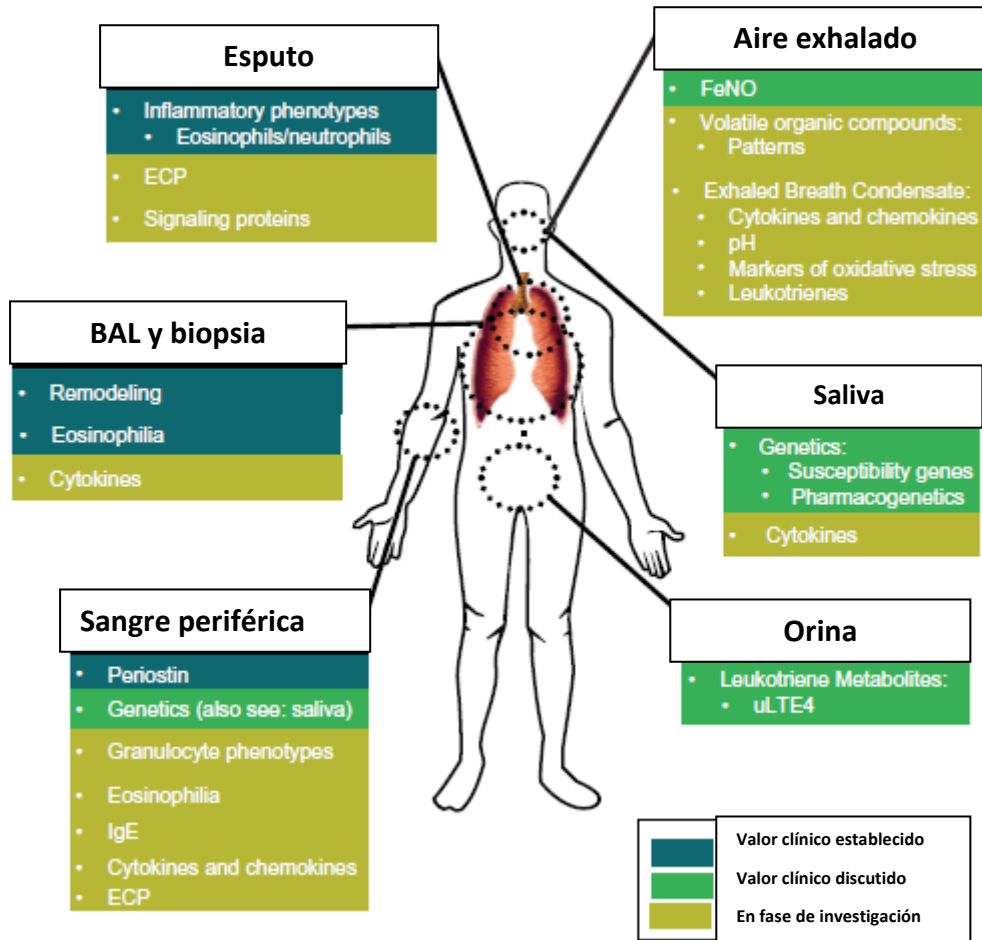
Los resultados de la medición de FENO no deben valorarse de forma aislada, sino que forma parte de la evaluación de la clínica, la función pulmonar y el cumplimiento terapéutico del paciente.

La guía de la ATS establece una serie de recomendaciones sobre las aplicaciones clínicas de la medición de la FENO, según el grado de recomendación y el nivel de evidencia existente⁶⁷ (Tabla 12).

Tabla 12.- Recomendaciones de la ATS para el uso clínico de la medición de la Fracción Exhalada de Óxido Nítrico (FENO).

APLICACIÓN	GRADO DE EVIDENCIA	NIVEL DE RECOMENDACIÓN
Diagnóstico de inflamación eosinofílica	Fuerte	Moderado
Estimación de la respuesta a corticoides	Fuerte	Bajo
Diagnóstico de asma	Débil	Moderado
Valores bajos de FENO predicen ausencia de eosinofilia	Fuerte	Moderado
Valores altos de FENO predicen respuesta a corticoides	Fuerte	Bajo
Se recomienda monitorizar el FENO en asmáticos	Fuerte	Bajo

Figura 12. Biomarcadores en asma



Adaptado de: Susanne Jh Vijverberg at al. Clinical utility of asthma biomarkers: from bench to bedside. *Biologics: Targets and Therapy* 2013;7: 199-210. **BAL**: lavado broncoalveolar; **ECP**: proteína catiónica del eosinofilo, **FeNO**: fracción exhalada de Oxido Nitrico; **uLTE4**: leucotrieno E4 urinario.

FENOTIPOS Y ENDOTIPOS DE ASMA

Se define fenotipo como la manifestación visible del genotipo en un determinado ambiente. Endotipo se define como un subtipo de una enfermedad, caracterizado por un mecanismo funcional o fisiopatológico distintivo. En los últimos años, el concepto de endotipo se ha incrementado de forma importante en el estudio de asma. Un fenotipo puede expresar diferentes tipos de endotipos.

Según la GEMA³ el asma es un síndrome que incluye diversos fenotipos clínicos que comparten manifestaciones clínicas similares, pero de etiologías probablemente diferentes. Para definir a un fenotipo/endotipo se requiere una historia clínica uniforme y unas características fisiopatológicas estables, biomarcadores identificables, bases genéticas similares y una respuesta al tratamiento predecible.

Se sabe que la edad de comienzo del asma, los factores genéticos, la duración de la enfermedad, las exacerbaciones y las características inflamatorias son importantes a la hora de clasificar la enfermedad en diferentes fenotipos⁵⁸ (Figura 13). La edad de inicio más precoz se asocia con una condición alérgica y antecedentes de atopía. Un comienzo más tardío se asocia con enfermedad eosinofílica y obesidad, más frecuente en el sexo femenino y con menor relación con la atopía⁶⁸. La aparición de asma severa en adultos suele estar relacionada con sexo femenino, función pulmonar reducida y en algunos grupos existe relación con poliposis nasal, Enfermedad Respiratoria Exacerbada por Aspirina (EREA) e infecciones respiratorias.

Fenotipos de asma

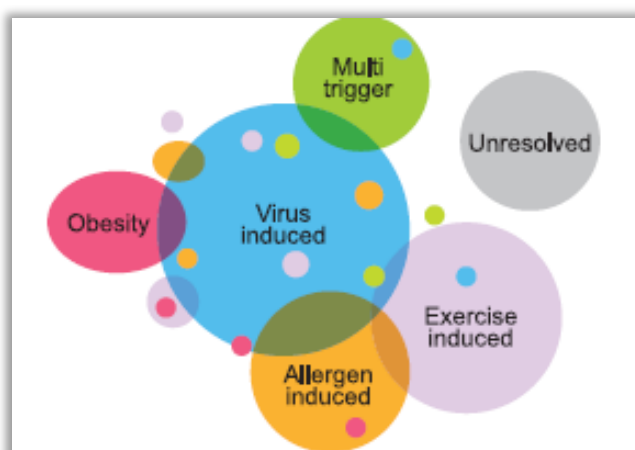


Figura 13.- Fenotipos de asma.

Adaptado de: International consensus on (ICON) pediatric asthma. Allergy 2012; 67:976-97.

FENOTIPOS DE ASMA EN NIÑOS

La clasificación de los diferentes fenotipos de asma grave en niños son los siguientes:

- **Niños menores de 5 años con sibilantes.**- Los sibilantes en preescolares muestran un patrón inflamatorio heterogéneo. El patrón clínico típico es la presencia de reagudizaciones con los procesos infecciosos de vías respiratorias, y a veces presentan síntomas crónicos, sobre todo en niños con inicio de los síntomas en el primer mes de vida. Se caracteriza por sensibilización alérgica, historia familiar de atopia, y factores genéticos relacionados con atopia. La presencia de dermatitis atópica y/o la sensibilización a neumoalérgenos puede servirnos de indicador de asma grave en niños y de riesgo de presentar obstrucción fija del flujo aéreo en las edades de 6 a 13 años. Dentro del patrón inflamatorio hay heterogeneidad, ya que unos presentan un patrón eosinofílico y otros neutrofílico, quizás relacionado este último con la presencia de infecciones virales⁷¹.
- **Asma en la edad escolar (6-11 años).**- La respuesta inflamatoria se caracteriza por altos niveles de FENO, eosinófilos en vía aérea y en asma severa es característico la presencia de niveles elevados de linfocitos CD4, eosinofilos en vía aérea, altos niveles de FENO⁷². Los niños que presentan hiperreactividad bronquial con 9 años, tienen 3 veces más riesgo de presentar remodelado de la vía aérea en la vida adulta; y aquellos que presentan sibilantes persistentes en edad preescolar presentarán obstrucción al flujo aéreo en la adolescencia⁷¹.
- **Asma en la adolescencia.**- Los pacientes con asma de inicio en la etapa escolar que permanecen sintomáticos en la adolescencia, son el grupo que presentan peor pronóstico y desarrollan obstrucción fija al flujo aéreo. Por norma, los pacientes de este grupo de edad con asma severa tienen un FEV1 bajo y una respuesta broncodilatadora negativa, sugiriendo que ya existe remodelado de vía aérea. La mayor parte de este grupo presenta sensibilización a aeroalérgenos⁶⁸.

La clasificación en fenotipos puede hacerse también según el curso de la enfermedad y de las exacerbaciones. Según esta tendríamos la siguiente clasificación:

- Exacerbaciones poco frecuentes pero severas: reagudizaciones difíciles de tratar con un estado basal controlado. Pueden ocurrir por exposición masiva a algún alérgeno.
- *Brittle* asma: pacientes que presentan reducciones severas de la función pulmonar, muy resistentes a tratamiento, con una buena función pulmonar basal.

- Asma severo con sensibilización a hongos: pacientes que presentan sensibilización *in vivo* e *in vitro* a hongos ambientales. En estos pacientes se debe descartar ABPA.

La clasificación de fenotipo inflamatorio en el asma severo de la población pediátrica no está definido, por existir numerosas reagudizaciones por infecciones del tracto respiratorio y poder variar a lo largo del tiempo⁷³. El patrón mas frecuente en el asma estable es el eosinofílico, presente en pacientes atópicos. Durante las exacerbaciones el patrón principalmente también es eosinofílico. Existe un porcentaje escaso de niños con patrón neutrofilico, más resistente al tratamiento con corticoides. Para futuras terapias es importante la diferenciación entre los dos patrones, se conseguirá mejorar así la respuesta al tratamiento.

El asma alérgica de inicio precoz puede suponer un elevado porcentaje de asma grave en la infancia. Suele haber una historia familiar de asma y presentar una buena respuesta a broncodilatadores. El grupo de asma alérgica más grave, presenta un mayor número de sensibilizaciones a alérgenos y mayor duración de la enfermedad. Aún no está demostrada la relación con ningún patrón genético ni la existencia de biomarcadores característicos ya que la IgE y el FENO no son sensibles ni específicos por si solos. Quizás en un futuro la periostina pueda ser un marcador, pero actualmente se encuentra en fase de investigación. Este grupo de pacientes son candidatos a inmunoterapia, omalizumab y en un futuro podrían ser tratados con antiIL4 y antiIL13, apostando así por una terapia individualizada para cada tipo de endotipo/fenotipo de asma. En nuestro estudio medimos los niveles de periostina en suero de los pacientes, y posteriormente analizamos los resultados que serán expuesto en el apartado de resultados y discusión.

DIAGNÓSTICO DE ASMA

El diagnóstico de asma podría ser confirmado con los síntomas típicos de tos, junto a la demostración de obstrucción reversible al flujo aéreo ó hiperrespuesta bronquial (HRB). La obstrucción reversible se mide con la prueba broncodilatadora. La respuesta broncodilatadora positiva se define como un incremento del FEV1 $> 12\%$ o $> 200\text{cc}$, después de la administración de β_2 agonista de acción corta (SABA). La HRB se evidencia con una variación espontánea del PEF $> 20\%$. En un subgrupo de pacientes asmáticos no se objetiva HRB ni obstrucción reversible por presentar una obstrucción fija o debido al uso de la medicación antiasmática. La provocación bronquial inespecífica con manitol o metacolina, es más sensible y específica que la demostración de obstrucción reversible con adrenérgicos de acción corta o con corticoides. Sin embargo cuando la obstrucción de la vía aérea es importante, la provocación bronquial no puede llevarse a cabo por razones de seguridad.

Para llegar al diagnóstico de asma, el primer paso es establecer un diagnóstico de sospecha. Según las guías de diagnóstico y tratamiento del asma, se sospechará asma en las siguientes circunstancias: niños y adultos que presenten síntomas de tos seca persistente, sensación de disnea, autoescucha de sibilantes, dolor torácico, tos nocturna y despertares por tos, sibilantes o falta de aire y síntomas similares desencadenados por el esfuerzo físico.

Las pruebas complementarias para el diagnóstico de asma son:

- Espirometría con Test broncodilatador positivo (aumento del FEV1 $>12\%$ o $> 200\text{cc}$)
- Variabilidad del PEF $>20\%$
- Provocación bronquial inespecífica
- FENO
- Pruebas cutáneas en prick test con neumoalérgenos
- IgE total e IgE específicas a neumoalérgenos perennes y estacionales

Una vez diagnosticado el asma deberán clasificarse según los criterios de gravedad (GEMA), basados en la frecuencia de los síntomas diurnos y nocturnos, las exacerbaciones, el uso de medicación de rescate y la función pulmonar (Tabla 13 y 14).

Tabla 13.- Clasificación de la gravedad del asma en niños. Adaptado de: GEMA 4.0 2015

	Episódica ocasional	Episódica frecuente	Persistente moderada	Persistente grave
Episodios	Pocas horas o días(<1/2-3meses) *Maximo 4-5 crisis/año	< 1/5-6 semanas *Máximo 6-8crisis/año	>1/4-5 semanas	Frecuentes
Síntomas intercrisis	Asintomatico. Buena tolerancia al ejercicio.	Asintomático	Leves	Frecuentes
Sibilancias	NO	Con esfuerzos intensos	Con moderados esfuerzos	Con mínimos esfuerzos
Síntomas nocturnos	NO	NO	< 2 noches/sem	>2noches/sem
Medicación de alivio (SABA)	NO	NO	< 3días/semana	3 días / semana
Función pulmonar(FEV1)	>80%	>80%	>70% - <80%	<70%

Tabla 14.- Control del asma según el Consenso Internacional del Asma Pediátrico (ICON). Allergy (67) 2012; 976-997

	Control	Completo	Bueno	Parcial	Malo
Discapacidad	Síntomas diurnos	Ninguno	<2/semana	>2/semana	Continuos
	Síntomas nocturnos	Ninguno	<2/mes	>2/mes	semanal
	Medicación de rescate	Ninguno	<2/semna	>2/semana	Diarios
	Limitación de las actividades	Ninguna	Ninguna	Algunas	Importantes
	FEV1 %	>80%	>80	60-80%	<60%
Riesgo	Exacerbación/año	0	1	2	>2
	Efectos secundrios de los fármacos	Ninguno		Variables	Variables

Para diagnosticar un ADC debemos conocer en primer lugar que el paciente cumple los criterios que recomienda la GEMA³ (Tabla 15). Cuando no se demuestra obstrucción reversible o HRB, se deberán considerar otras enfermedades que simulan asma⁶⁸ (Tabla 16).

Es importante hacer un diagnóstico diferencial exhaustivo, descartando otros procesos (EPOC, Fibrosis quística, Bronquiectasias, cardiopatía, Enfisema bulloso, Deficit de Alfa1-antitripsina, obstrucción traqueal, enfermedad neuromuscular), o que coexistan otras enfermedades junto al asma (rinosinusitis, ABPA, Disfunción de las cuerdas vocales, Síndrome de Churg-Strauss, SAOS, RGE, Hipertiroidismo, trastornos psiquiátricos). Necesitaremos entonces ampliar el número de pruebas complementarias para un correcto diagnóstico (Tabla 17). Hay que confirmar que el tratamiento es correcto y se cumple de manera adecuada e identificar agravantes del asma y exposiciones medioambientales (incluidos los fármacos) y controlar ambos. Así se descartará causas de “falsa asma de difícil control” (Tabla 18).

Tabla 15.- Criterios de Asma de Difícil Control en niños

Criterios diagnósticos del Asma de Difícil Control en niños
<p>Se establece cuando, tras haber descartado una falsa ADC, se constatan los 2 criterios mayores o 1 de éstos junto con 2 menores. Se modifica en parte la propuesta de la ATS Workshop on Refractory Asthma</p>
<p>Criterios mayores</p>
<ul style="list-style-type: none"> – Empleo de esteroides orales continuos o durante más de 6 meses en el último año – Empleo continuo de esteroides inhalados a dosis elevadas, budesonida (o equivalente) > 400 µg/día, o fluticasona > 500 µg/día, junto a otro fármaco antiasmático, habitualmente un β2-adrenérgico de acción prolongada
<p>Criterios menores</p>
<ul style="list-style-type: none"> – Necesidad diaria de un β2-adrenérgico (de acción corta) de rescate – FEV1 < 80% del teórico, o variabilidad del PEF > 20% – Una o más visitas a urgencias en el año previo – Tres o más ciclos de esteroides orales en el año previo – Episodio de asma de riesgo vital previo – Rápido deterioro de la función pulmonar

Tabla 16.- Enfermedades que simulan asma.

Diagnostico diferencial de asma en niños
Rinoconjuntivitis
Hipertrofia adenoidea
Estenosis de coanas
Goteo postnasal
Malformación congénita o discinesia ciliar primaria
Compresión traqueal/bronquial
Anillos vasculares
Elongación de cavidades cardiacas
Adenopatías (TBC, linfoma)
Inmunodeficiencias sistémicas
Cuerpo extraño, tumor
Infecciones respiratorias (tos no más de 8 semanas)
Bronquitis bacteriana persistente
Obstrucción fija: bronquiolitis obliterante
Fibrosis quística
Displasia broncopulmonar
Traqueomalacia congénita o adquirida
Hipertensión pulmonar idiopática
Enfermedades neurológicas con disfagia
Reflujo gastro-esofágico

Tabla 17.- Pruebas complementarias en el estudio de asma.

Pruebas complementarias
<ul style="list-style-type: none"> • TAC de senos • TAC de tórax • Pruebas cutáneas a Aspergillus • Analítica sanguínea: cuantificación de inmunoglobulinas, ANCAS, IgE total, IgE esp e IgG a Aspergillus, α-1 antitripsina, hormonas tiroideas • Test del sudor • Electrocardiograma • Broncofibroscopia • Valoración por ORL • PH metría esofágica • Valoración psicológica

Tabla 18.- Causas de “falsa Asma de Difícil Control”

Causas de falsa asma de control difícil
<p>1.- Diagnóstico incorrecto de asma</p> <p>2.- Existencia de comorbilidad con síntomas similares</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patología obstructiva de la vía aérea superior (disfunción de cuerdas vocales, estenosis traqueales) <ul style="list-style-type: none"> • Síndrome de ansiedad-hiperventilación • Nasosinupatía • Reflujo gastroesofágico • Bronquiectasias <p>3.- Factores agravantes no controlados</p> <ul style="list-style-type: none"> • Exposición a alérgenos • Asma ocupacional • Fármacos (bloqueadores beta, antiinflamatorios no esteroideos) • Estrés, ansiedad, síndrome premenstrual

TRATAMIENTO

Según las GPC, el tratamiento del asma se lleva a cabo en pasos secuenciales o escalonados ajustado al control de la enfermedad. Se recomienda un ajuste dinámico, donde se añadirán fármacos o se aumentará la dosis de forma escalonada para alcanzar el control y se disminuirán si el control permaneció estable durante un mínimo de tres meses. Las cuatro guías que sirven de referencia en este trabajo (GEMA, GINA, BTS y ATS) coinciden en que antes de incrementar el tratamiento se deberá revalorar al paciente confirmando la adhesión al tratamiento, la evitación de aeroalérgenos y la naturaleza asmática de sus síntomas (Tabla 18, Figura 13)

Tabla 18.- Tratamiento de mantenimiento del asma según GEMA^{4,0}

	Escalón 1	Escalón 2	Escalón 3	Escalón 4	Escalón 5	Escalón 6
De elección		GCI a dosis bajas	GCI a dosis bajas + LABA	GCI a dosis medias + LABA	GCI a dosis altas + LABA	GCI a dosis altas + LABA + tiotropio o aLC o teofilina
Otras opciones		aLC	GCI a dosis medias ----- GCI a dosis bajas + aLC	GCI a dosis medias + aLC	Añadir <ul style="list-style-type: none"> • Tiotropio • aLC • Teofilinas Si mal control: 1.Omalizumab (alergia) 2.Azitromicina (neutrofilica) 3.Reducción peso (obesidad)	Termoplastia Triamcinolona CO

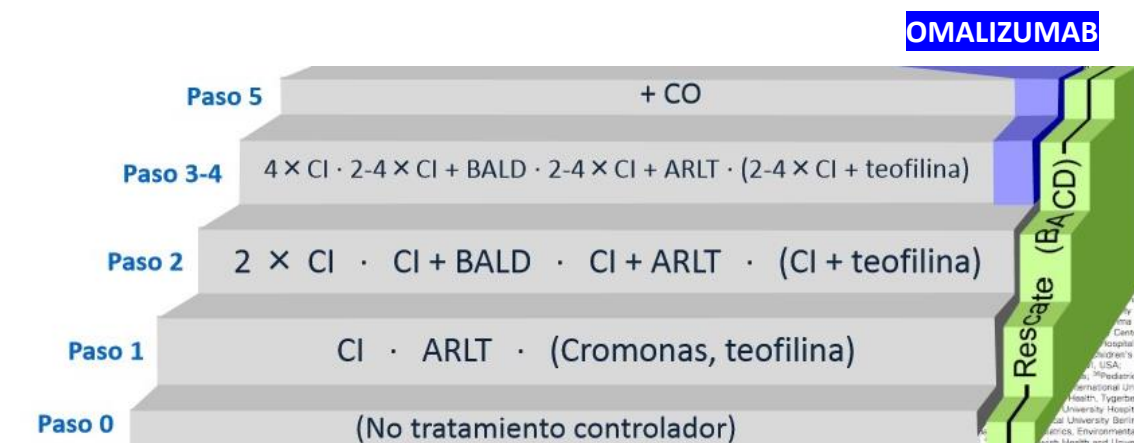
A demanda: SABA o GIC a dosis bajas + formoterol

Educación, control ambiental, tratamiento de la rinitis y otras comorbilidades

Considerar inmunoterapia con alérgenos

aLT: Antagonistas de los receptores de los leucotrienos; GCI: glucocorticoide inhalado; LABA: Agosnitas beta-adrenérgico de acción larga; SABA: Agonista beta-adrenérgico de acción corta.

Figura 13.- Escalones de tratamiento según en Consenso Internacional del Asma Pediátrico.



Adaptado de: International Consensus on pediatric asthma (ICON). Allergy 2012; 67:976-97. ARLT: Antagonistas de los receptores de los leucotrienos; GCI: glucocorticoide inhalado; LABA: Agonistas beta-adrenérgicos de acción larga; SABA: Agonista beta-adrenérgico de acción corta.

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

- **Agonistas β -adrenérgicos inhalado de acción corta (SABA.- short acting beta-agonist)** se consideran el tratamiento de elección para la broncoconstricción aguda, llamada medicación de rescate. Podrán ser utilizados en todos los escalones del asma y a demanda, según las necesidades del paciente. El uso de estos fármacos (salbutamol, terbutalina) de forma muy frecuente, superando los límites recomendados puede empeorar el control del asma, incluso se han descrito casos de éxitus por el uso excesivo de medicación de rescate⁶.
- **Agonistas β -adrenérgicos inhalado de acción larga (LABA.- long acting beta-agonist)** se incluyen en el escalón 3, cuando con los CI y los SABA no son suficientes para alcanzar el control. En estos niños, la asociación de un LABA (formoterol, salmeterol, vilanterol) es más efectivo que el aumento de dosis de CI o la asociación con montelukast⁷⁰.
- **Glucocorticoides inhalados.-** todas las guías coinciden en que los GI son el tratamiento de mantenimiento de elección. La BTS establece la dosis inicial según la gravedad de la enfermedad. La GEMA y la GINA recomiendan el inicio de tratamiento con dosis bajas de CI en los casos mas leves de la enfermedad, y aumentar de forma progresiva según

aumenta la severidad del asma. No existe una clasificación exacta de dosis bajas, medias y altas de CI, estas pueden cambiar según los autores (Tabla 19, 20 y 21). En asma grave se utilizan dosis más elevadas de CI que en los estadios leves o moderados. En las exarcebaciones se aumenta la dosis de CI, y en asma grave, que el paciente ya está con tratamiento de mantenimiento con CI a dosis altas, será necesario el uso de corticoides orales. Dosis elevadas de CI están relacionadas con un riesgo elevado de supresión adrenal y retardo de crecimiento en niños⁷¹ por lo que sería útil un control anual de la función adrenal por el endocrinólogo. En niños prepúberes el inicio de uso de 400mcg de budesonida diario lleva a una disminución de la talla de una media de 1,3cm, que va acompañada de una disminución de la talla del adulto. Las guías aconsejan que los pacientes con uso continuo de CO y CI a altas dosis, deberían ser monitorizados para controlar el peso, las cifras de Tensión Arterial, la glucemia, los ojos, la densidad ósea y el crecimiento⁷⁵. Sería conveniente que estos pacientes recibiesen un ciclo de CO en casos de estrés como una intervención quirúrgica.

La GEMA recomienda la terapia SMART (*Symbicort maintenance and rescue treatment*), que combina formoterol y budesonida en un solo inhalador, y puede utilizarse tanto como tratamiento de mantenimiento como a demanda.

- **Antagonistas muscarínico de acción corta** (SAMA- *short action muscarin antagonist*).- el uso de bromuro de ipatropio en aerosol en asma severa, está aceptado, sobre todo en pacientes con efectos secundarios de los SABA (temblor o palpitaciones) y en las exarcebaciones agudas. Aunque son considerados menos efectivos, son bien tolerados y pueden utilizarse como alternativa al uso frecuente de SABA.
- **Antagonistas muscarínico de acción larga** (LAMA.- *long action muscarin antagonist*). El tiotropio mejora la función pulmonar en pacientes con asma moderada-severa, que no esta controlada con CI a altas dosis, con o sin LABA, y disminuya la necesidad de SABA de rescate⁷⁶. No existen estudios de este fármaco en niños. En la última actualización de la GEMA de 2015 se ha incluido el tiotropio en el escalon 5 del tratamiento.

El uso de dispositivos presurizados (MDI.- *metered dosis inhaler*) con una cámara espaciadora es tan efectivo como los nebulizadores en adultos y niños con empeoramiento de su asma o que presentan exarcebación⁷⁷.

- **Glucocorticoides orales.-** no está bien definido cuando comenzar con CO en asma, ni existe en la actualidad ningún biomarcador para utilizar como guía del uso de corticoterapia sistémica. En un alto porcentaje de pacientes adultos con asma severa existe insensibilidad a corticoterapia, asociada a diferentes comorbilidades como la obesidad, bajos niveles de vitamina D e inflamación no esinofílica. No existen estudios en niños.
- **Omalizumab.-** anticuerpo monoclonal humanizado con capacidad para bloquear la IgE. Indicado para el tratamiento de asma grave y asma moderada alérgica. Según la GEMA estaría indicado en los escalones 5 y 6, antes de que el paciente precise CO con frecuencia. Sin embargo la BTS y la GINA contemplan su empleo solo al final de la escala terapéutica, en pacientes corticodependientes o con más de 2 ciclos de CO al año y con fracaso de todos los tratamientos.

Tabla 19.- Dosis equipotentes de corticoides inhalados. GEMA 4.0. 2015

	Dosis bajas ($\mu\text{g}/\text{día}$)	Dosis medias ($\mu\text{g}/\text{día}$)	Dosis altas ($\mu\text{g}/\text{día}$)
<u>Beclometasona</u>	200 - 500	> 500-1000	> 1000-2000
<u>Budesonida</u>	200 – 400	> 400 - 800	> 800 – 1600
<u>Fluticasona</u>	100 - 250	> 250 - 500	> 500 - 1000
<u>Ciclesonida</u>	80 - 160	> 160 - 320	> 320 - 1280
<u>Mometasona</u>	200 - 400	> 400– 800	> 800 - 1200

Tabla 20.- Dosis equipotentes de GI en niños (mcg/d). GEMA^{4.0}. 2015

Corticoides inhalados	Dosis bajas	Dosis medias	Dosis altas
Budesonida	<200	200-400	>400
Fluticasona propionato	<100	100-250	>250

Tabla 21.- Definición de altas dosis de GI en relación con la edad del paciente

Corticoides inhalados	<u>Dosis altas diaria de corticoides inhalados(mcg)</u>	
	Niños de 6-12años	Niños >12 años
Beclometasona dipropionato	>800	>2000
Budesonida	>800	>1600
Ciclesonida	>160	>320
Fluticasona propionato	>500	>1000

Adaptado de: Kian Fan Chung, Sally E. Wenzel; Jan L. Brozek, et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *Eur Respir J* 2014;43:343-373.

TRATAMIENTO PARA EL ASMA EN FASE EXPERIMENTAL

La introducción del tratamiento antiIgE abrió, hace ahora una década, la era de los tratamientos biológicos en la patología alérgica. Más recientemente han aparecido otras terapias biológicas dirigidas a diferentes mecanismos inflamatorios del asma, actualmente en fase experimental, y que han sido incluidas en el escalón de tratamiento del asma grave en la nueva versión GEMA 4.0, 2015. Con la evolución del conocimiento científico y los avances en los conocimientos de los mecanismos fisiopatológicos del asma, se ha podido avanzar en el tratamiento del asma y el horizonte está en la terapia personalizada para cada tipo de asma (Figura 14). Estos tratamientos personalizados para cada endotipo de asma severa, mejorarán los resultados y disminuirán los efectos adversos de los fármacos hasta hoy utilizados. Algunos de los fármacos biológicos en estudio se enumeran a continuación:

- Anti IL5: mepolizumab y lebrikizumab, estudiados en pacientes con persistente eosinofilia en esputo, disminuyen las exacerbaciones, y el uso de CO, mejoran los síntomas y mejoran la función pulmonar^{78,79}. Anti IL13: lebrikizumab, mejora el FEV1 antes de la broncodilatación, en pacientes con evidencia de inflamación Th2 medida con elevación de periostina en suero (Tabla 22)⁸⁰.

TRATAMIENTO NO FARMACOLÓGICO

1. Evitación de los aeroalérgenos

2. Educación sanitaria. Es esencial para el tratamiento del asma, ya que esta es una enfermedad en la que el paciente y sus familiares tienen una participación muy activa. Se debe implicar todo el personal sanitario. El principal objetivo es hacer comprender al paciente y sus familiares de la repercusión de la adherencia al tratamiento para conseguir el control de la enfermedad. Para ello hay que cumplir los siguientes puntos:

- Organizar un programa de educación.
- Instrucciones sobre el uso de dispositivos y cámaras espaciadoras.
- Fisioterapia respiratoria.
- Maniobras de control de los movimientos respiratorios y de la ansiedad.
- Educación sobre pautas de actuación ante crisis de asma.
- Reconocer síntomas de exacerbaciones.
- Entregar informe con planes de actuación escritos basados en los síntomas.
- Utilizar escalas de calidad de vida validadas.
- Evaluación de resultados

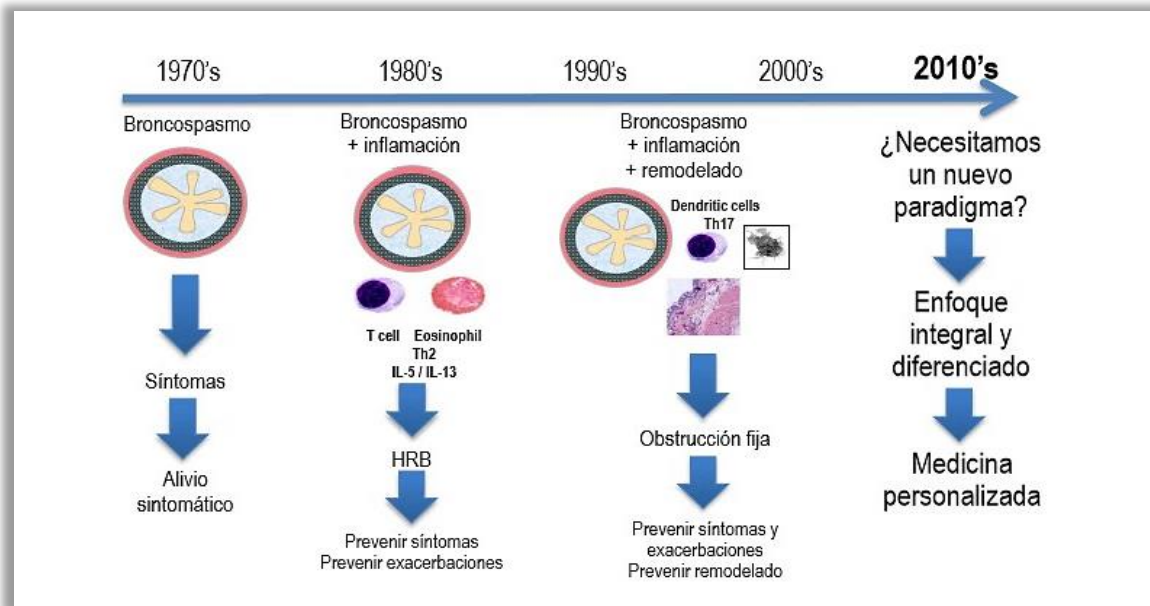
Se debe enseñar al paciente y sus familiares o entorno social conceptos y actuaciones que se deben conocer fuera del entorno sanitario para que los pacientes puedan cooperar en el tratamiento y control de la enfermedad. Se debe conseguir la capacidad de identificar una exacerbación y de su tratamiento, de saber manejar aspectos psicosociales que están íntimamente relacionados con los síntomas de asma. El programa educativo siempre debe ser individualizado para cada paciente, teniendo en cuenta las siguientes variables:

- Conocimientos básicos de salud
- Conocimiento de la enfermedad
- Conciencia de enfermedad
- Motivación del paciente y/o familiares
- Nivel socioeconómico

3. Termoplastia bronquial. Actualmente utilizada en adultos, en casos muy seleccionados. Resultados controvertidos.

4. Vacunación antigripal y antineumocócica. Actualmente no existe una indicación universal. Las sociedades pediátricas aconsejan la administración en niños con patología crónica como el asma mal controlada.

Figura 14 . Evolución del tratamiento del asma



Adaptado de: Chest 2013; 144: 1026-1032

Tabla 22. Tratamiento del asma grave según fenotipo

Asma	Características	Tratamientos específicos
Asma severo alérgico	Eosinofilia en sangre y esputo	Anti IgE (niños y adultos)
	IgE elavada	Anti IL-14/II-13
	FENO elevado	
Asma eosinofílica	Eosinófilos en sangre y esputo	Anti IL-5
	Exacerbaciones frecuentes	Anti IL-4/IL-13
Asma neutrofílica	FENO elevado	
	Corticorresistencia	Macrólidos (niños y adultos)
	Infecciones bacterioanas	Anti-IL-18
Obstrucción fija	Remodelado	Anti Il-13
		Termoplastia
Exacerbaciones frecuentes	Eosinófilos en esputo	Macrólidos(niños y adultos)
	Baja respuesta a CI o CO	Teofilinas (niños y adultos)

Adaptado de: Kian Fan Chung, Sally E. Wenzel; Jan L. Brozek, et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *Eur Respir J* 2014;43:343-373.

VÍA CLÍNICA DE ACTUACIÓN EN ASMA DE DIFÍCIL CONTROL

En la actualidad no existe un plan de actuación ni una evaluación sistemática del ADC o del asma grave. Según la GEMA³ “el asma grave debería ser identificada y controlada en consultas especializadas y por personal sanitario con experiencia. En el abordaje diagnóstico y terapéutico se recomienda seguir un esquema protocolizado mediante algoritmos de decisión que, de forma secuencial, establezcan los procedimientos y fármacos que se deben emplear de forma racional. Se recomienda que el paciente tenga un plan de acción por escrito individual. Se debe realizar un seguimiento estrecho con revisiones repetidas hasta conseguir los mejores resultados”.

El estudio sistemático del ADC debe incluir pruebas diagnósticas que confirmen asma y que descarten otras enfermedades que simulan asma, valorar la gravedad de la enfermedad, conocer los factores de riesgo y comorbilidades asociadas (Tabla 23) y hacer un seguimiento integral del paciente cada 6-8 semanas, durante un mínimo de 3 a 6 meses para llegar al diagnóstico. Posteriormente al diagnóstico el seguimiento será estrecho, con medidas de educación, valoración de la efectividad del tratamiento y elaboración de plan de acción por escrito. El plan de acción debería dividirse en los siguientes pasos:

1.- Conocer los criterios clínicos de asma moderada-persistente no controlada, según las guías clínicas, GEMA, GINA, ya descritos en capítulos anteriores.

2.- Identificar lo antes posible el asma grave o moderada no controlada, para poder corregirla lo más precozmente posible, según criterios clínicos y medición de la función pulmonar y de la existencia o no de hiperreactividad bronquial, con espirometría forzada y test broncodilatador (TBD). En la edad pediátrica, para la valoración óptima de la función pulmonar es importante evaluar los mesoflujos, ya que nos pueden dar información sobre la broncodilatación y el patrón obstructivo.

3.- Valorar al paciente globalmente, descartando otras enfermedades que simulen asma, tratando comorbilidades asociadas al asma como la rinosinusitis o la obesidad.

4.- Tratar al paciente según las GPC con el objetivo de conseguir un buen control de asma y mantener una vida activa adecuada a la edad de cada niño, y minimizar los riesgos de exacerbaciones y de efectos secundarios de los fármacos. Se inicia el tratamiento con CI a dosis medias o altas y se añade o no LABA (en niños mayores de 6 años y según la respuesta previa a CI solos). Se reevalúa a las 4 semanas. Si presenta control de los síntomas se mantiene el mismo tratamiento durante 3 meses y si existe mal control se sube un escalón en el tratamiento (Figura 15).

El tratamiento farmacológico debe ser intenso desde el inicio, incluyendo altas dosis de CI, LABA, antileucotrienos, omalizumab y CO cuando sea necesario. Una vez alcanzado el control se valorará iniciar estrategia de bajada de dosis o reducción de fármacos.

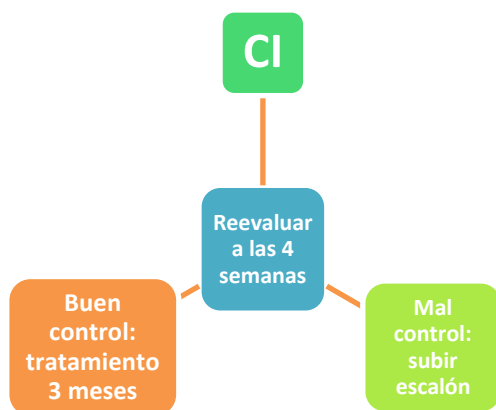


Figura 15. CI: corticoides inhalados

Tabla 23.- Factores de riesgo y comorbilidades asociadas al mal control del asma

Principales causas de mal control de asma
<ul style="list-style-type: none"> • Bajas expectativas (médico y/o paciente) • Tratamiento inadecuado o insuficiente • Mala adherencia al tratamiento • Falta de educación e información • Mala percepción de los síntomas • Factores desencadenantes (alérgenos, agentes físicos, irritantes...) • Comorbilidades (rinosinusitis, RGE, trastornos psicológicos, obesidad)

OMALIZUMAB

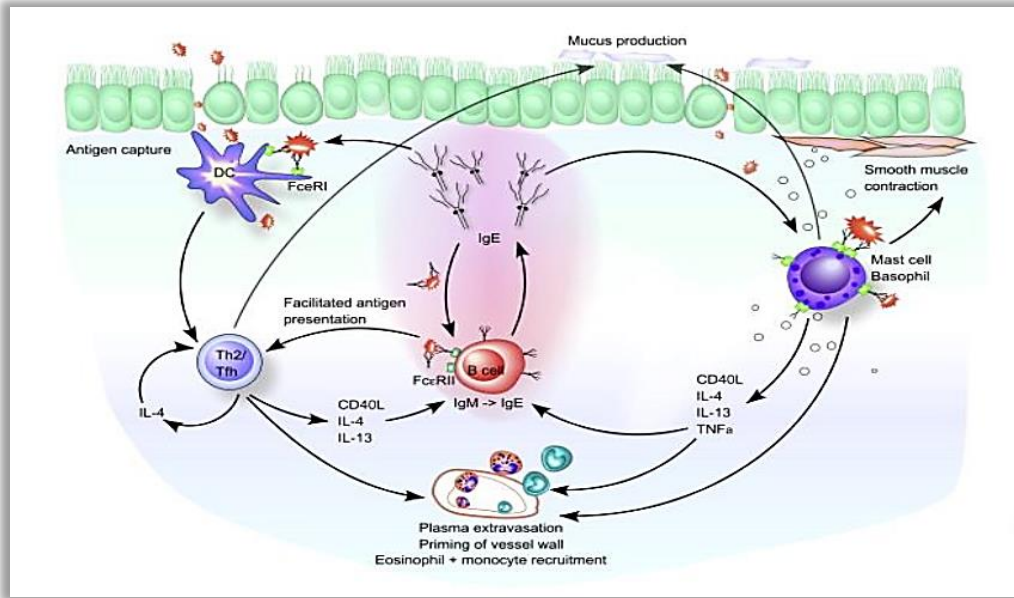
En los últimos años los tratamientos biológicos han mejorado las posibilidades terapéuticas de muchas enfermedades. Dentro de estos nuevos tratamientos tenemos los anticuerpos monoclonales (mAb- "*monoclonal antibody*"), entre ellos omalizumab, anti-inmunoglobulina E (anti-IgE). Los anticuerpos monoclonales modifican el sistema inmunitario, produciendo así un cambio en el curso natural de la enfermedad. Son anticuerpos idénticos, producidos por un clon de linfocitos B que proceden de una célula híbrida, que parte de la fusión de una sola célula madre del sistema inmune y una célula plasmática tumoral. Algunos anticuerpos moleculares poseen la capacidad de unirse de forma específica a moléculas con carácter antigénico, por lo que este fenómeno es de gran utilidad en la biología molecular. Tienen la ventaja de su alta especificidad y la fuerte unión a sus moléculas diana, pero tienen la desventaja de su elevado coste económico y generalmente de su administración parenteral.

Hasta la actualidad, omalizumab es el primer y único anticuerpo monoclonal recombinante humanizado, autorizado para el tratamiento del asma bronquial alérgico. Existen estudios en Fase II y III con otros mAb, entre ellos anti IL-5, anti-IL13 y anti IL-4.

La IgE es la molécula diana de este mAb. Esta inmunoglobulina fue descubierta en 1967 por Johansson e Ishizaka. A través de la acción de la IgE se desencadenan una serie de mecanismos que dan lugar a la respuesta alérgica, y juega un papel destacado en la inflamación alérgica. El primer contacto del paciente atópico con un alérgeno, induce la producción de IgE alérgeno-específica (sensibilización). La re-exposición al mismo antígeno (alérgeno) produce en algunos individuos una respuesta alérgica iniciada por el reconocimiento del alérgeno por un mínimo de dos anticuerpos IgE alérgenos-específicos unidos a los receptores FcεRI de mastocitos y basófilos a partir de ahí se desencadena una cascada de liberación de gránulos de las células efectoras al medio extracelular. Gracias a los avances en el conocimiento de los mecanismos inmunológicos de cada uno de estos mediadores responsables de la patogénesis del asma, se está alcanzando el desarrollo de nuevas terapias biológicas. Dentro de la cascada inmunológica que se produce en el asma tenemos la captación y presentación del antígeno por las células dendríticas, aparición de una respuesta Th2 y la producción de inmunoglobulina E (IgE) específica para el antígeno y liberación de mediadores proinflamatorios desde mastocitos, basófilos y linfocitos, como las proteasas, prostaglandinas (PG), leucotrienos (LC) y citoquinas como IL-4, IL-5, IL-13⁸¹. Estos mediadores tienen efecto inmediato en el tejido pulmonar y bronquial e intervienen en el reclutamiento de eosinófilos y neutrófilos. Por todo esto, cada

mediador supone una molécula diana para el desarrollo de mAb como nuevas modalidades terapéuticas (Figura 16).

Figura 16 .- Mecanismos inflamatorios del asma.



Adaptado de: Duallers M. et al. J Allergy Clin Immunol 2012;129:635-645.

Omalizumab es un mAb humanizado, con 5% de residuo murino, que reconoce la IgE como diana y cuyo efecto principal es el bloqueo de la IgE, mediante la unión a su porción Fc de la IgE libre. La unión con la IgE limita la unión de esta inmunoglobulina a sus receptores de alta (FcεRI) y baja (FcεRII) afinidad, presentes en mastocitos, basófilos y células dendríticas (Figura 17).

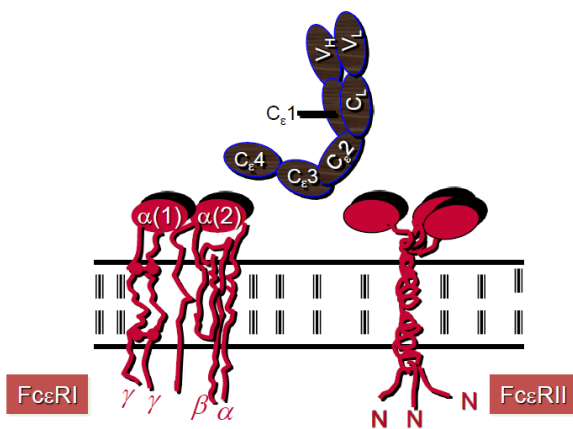


Figura 17. IgE y sus receptores de alta y baja afinidad. Adpatado de Sutton &Gould

La disminución de IgE libre circulante conlleva a una disminución de la expresión de receptores de IgE en las células inflamatorias. La reducción de la actividad de las células dendríticas, al disminuir los receptores FcεRI, conlleva un descenso en la diferenciación de linfocitos Th0 a linfocitos Th2, con la consiguiente bajada en la producción y liberación de citoquinas Th2 (IL-13, IL-5, IL-4), disminuyendo así la activación y el reclutamiento de eosinófilos. También actúa como estabilizador del mastocito al regular los FcεRI y los complejos IgE-FcεRI. Este mecanismo de reducción de células efectoras necesita alrededor de 16 semanas⁸³ (Tabla 24). Los efectos en la cascada alérgica de omalizumab son muy numerosos, debido a los diferentes mecanismos de acción y probablemente queden algunos por descubrir.

Tabla 24.- Efectos de omalizumab

Célula/Alteración	Efecto de omalizumab
Mastocito	Reducción de los receptores de alta afinidad
	Disminución del número en tejido bronquial
	Disminución de la liberación de mediadores
Basófilos	Reducción de los receptores de alta afinidad
	Disminución de la liberación de mediadores
Células dendríticas	Reducción de receptores de alta afinidad
	Disminución del número en tejido bronquial
	Disminución de la capacidad de activar CD4
Eosinófilos	Disminución del número en tejido bronquial
Linfocitos T	Disminución de totales, <i>helper</i> y citotóxicos
Linfocitos B	Disminución en el tejido bronquial
Remodelado	Reducción de la matriz celular y el colágeno
	Disminución del remodelado en estudios de imagen

OMALIZUMAB EN ASMA

Omalizumab es el único anticuerpo monoclonal anti IgE (rhuMab-E25) del que se dispone en la actualidad para tratar a los pacientes con asma alérgica moderada-grave. La FDA (Food and Drugs Administration) aprobó su uso en pacientes con asma moderada o severa

persistente que presenten estudio *in vivo* ó *in vitro* positivo a neumoalergenos perennes y con síntomas no controlados a pesar de tratamiento con altas dosis de corticoides inhalados. La EMEA (European Medicines Agency) autorizó omalizumab además de LABA, in niños mayores de 6 años de edad, con asma alérgica y frecuentes exacerbaciones graves, a pesar de tratamiento con altas dosis de CI. Estos pacientes pueden presentar también un volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV1) <80%.

El rango permitido de nivel de IgE total es de 30 a 1500kU/L. Fue autorizada en España por la EMA (Agencia Española de Medicamentos) en el año 2006, en pacientes con más de 12 años de edad, y en el 2009 se aprobó para niños mayores de 6 años. Para la indicación del tratamiento, los pacientes deben presentar un asma no controlada con síntomas diurnos y nocturnos, historia de múltiples exacerbaciones, a pesar de cumplir el tratamiento convencional con glucocorticoides inhalados a altas dosis junto a agonistas β_2 inhalados de larga duración. La dosis de omalizumab se determina según el peso del paciente y el nivel de IgE total. La dosis a administrar puede oscilar entre 75 y 600mg cada 4 semanas o 225 y 600mg cada 2 semanas⁸³. La mejoría clínica se puede manifestar entre 7 y 14 días después de la primera administración del fármaco.

En 2014 se publico una revisión sobre el uso de omalizumab en el tratamiento del asma de niños y adolescentes, donde se concluyó que omalizumab presenta un buen perfil de seguridad y tolerabilidad⁸⁴. La frecuencia de anafilaxia esta en torno al 0.02%, no se han demostrado mayor incidencia de neoplasias que en la población general con asma. La mayoría de las reacciones anafilácticas detectadas ocurrieron en las 2 primeras horas después de las 3 primeras dosis por lo que se aconseja monitorizar durante 2 horas posteriores en las 3 primeras dosis y media hora después del resto de dosis.

A lo largo de estos años se han publicado numerosos estudios sobre la eficacia de omalizumab en pacientes con asma grave. En la mayoría este tratamiento disminuía significativamente las exacerbaciones, las visitas a urgencias, los síntomas diurnos y nocturnos, y mejoraba la calidad de vida de los pacientes^{85,86}.

COSTES DEL ASMA GRAVE

Al consumo de recursos del sistema de salud debido al asma, se le llama coste directo. Estos costes varían según el número de casos de pacientes con asma y las diferentes categorías de gravedad de la enfermedad.

Podríamos dividir los costes en costes directos y costes indirectos. Los costes directos engloban a los costes por visitas de atención especializada, primaria y servicios de urgencias, hospitalizaciones, pruebas diagnósticas (radiografía de tórax, espirometría, analíticas y pruebas alérgicas en prick test) y tratamiento farmacológico. Los costes indirectos incluyen las pérdidas de producción laboral (pacientes o padres/tutores) y conceptos de transporte. La farmaeconomía describe y analiza los costes del tratamiento con fármacos para los sistemas de salud y la sociedad

Según el estudio ISAAC, la prevalencia del asma infantil en el mundo supera el 12%. En España la prevalencia oscila entre el 7 y el 15%, con una media similar al resto de la Unión Europea²¹. En países desarrollados la carga económica del asma representa el 1-2% del gasto sanitario, sobre todo del asma infantil⁸⁷.

En el estudio sobre el coste del asma en pediatría en España⁸⁸, se describen los costes unitarios en 2008 de los recursos utilizados en el manejo del asma. Algunos de estos costes se recogen en la Tabla 24. El resto de los costes no entablados son los medicamentos utilizados y el resto de atención sanitaria como el personal de enfermería, o las consultas sucesivas a médicos. Según este estudio se estima que el coste total del manejo del asma en niños en España en el año 2008 fue de unos 532 millones de euros. Existe una importante variabilidad de los costes medios en función de la gravedad del asma. El coste anual de un niño con asma, según este estudio fue de 1149 euros, oscilando entre 400 y más de 5000 euros según la gravedad. Más del 50% de estos recursos se dedicaron al asma persistente moderada y grave. Dentro de esta categoría del asma, el coste más elevado es debido a hospitalizaciones (20%), seguido del consumo de medicamentos (19%).

Como se reflejan en los datos anteriores, una parte importante de los costes de niños con asma persistente moderada y grave se debe a causas prevenibles, como hospitalizaciones y atención en urgencias. La morbilidad y discapacidad por asma se puede prevenir realizando intervenciones mediante medidas de educación a los pacientes y sus familias y atención médica adecuada con profesionales especializados en la atención en asma⁸⁹. Para poder adecuar los recursos humanos, sanitarios y materiales a la necesidad asistencial de esta enfermedad, es necesario conocer la magnitud del problema y los costes de los recursos utilizados en el asma

infantil. Muchos de estos costes serán debidos al mal control del asma, que a su vez, dependerá de la propia enfermedad, del paciente y de la atención médica recibida.

Tabla 25.- Costes unitarios de algunos recursos utilizados en asma

VARIABLE	COSTE (euros)	UNIDAD DE COSTE
Costes directos		
• Consulta AP	57,56	Consulta
• Consulta especializada	122	Consulta
• Urgencias	138	Visita
• Hospitalización	1929-2985	Ingreso
• Espirometría	54	Unidad
• Prick test	87	Unidad
• Ambulancia	291	Trayecto

Adaptado del estudio AsmaCost.- Martínez-Moragón E, Serra-Batlles J, De Diego A, et al. y por el Grupo de Investigadores del Estudio AsmaCost. Coste económico del paciente asmático en España (Estudio AsmaCost). Arch Bronconeumol. 2009; 45:481-6.

LITERATURA

En la literatura científica reciente hay innumerables trabajos sobre asma, a nivel internacional, nacional y local. En cuanto a la prevalencia del asma, los estudios publicados nos muestran resultados dispares a lo largo de toda la geografía mundial. La metodología utilizada en la mayoría de los estudios es diferente, ya que tanto los grupos de población estudiada, la definición de asma o los métodos diagnósticos son muy variables de unos estudios a otros, por lo que la mayoría de estos trabajos no son comparables. Hasta ahora, son escasos los trabajos sobre la prevalencia de asma grave en la población infantil. Al mismo tiempo tenemos datos insuficientes sobre la frecuencia de los diferentes niveles de control de la enfermedad en niños.

Los datos disponibles sobre prevalencia de asma en niños en nuestra sociedad muestran que esta enfermedad afecta aproximadamente a un 10% de la población infantil de 5 a 14 años, y se estima que el 5 al 10% de este grupo, presentan formas graves de la enfermedad. De la lectura de la literatura mas reciente, se extrae una idea uniforme, y es que el control del asma está sobreestimado por los médicos y que el mal control del asma es mucho más frecuente que los casos de asma controlada, todo ello causado por múltiples y variados factores determinantes dependientes de los profesionales y la gestión sanitaria, las características clínicas y psicológicas de cada paciente, los factores de riesgo y comorbilidades asociadas y de la naturaleza de la propia enfermedad.

El estudio AIRE (Asthma Insight and Reahty in Europe)⁸⁹ demostró el escaso control del asma en niños y adultos en el oeste de Europa. Según este trabajo, solo un 5.3% de la población atendida consigue los objetivos de la guía GINA. El Estudio del Control del Asma en España (ESCASE), detectó que más de las dos terceras partes de los pacientes estudiados tenían un mal control del asma⁹⁰. Estos dos trabajos son representativos de la realidad actual sobre el control del asma en nuestro medio y sobre los deficientes recursos disponibles al respecto.

Respecto al asma grave en niños, en el año 2014 se publicó un estudio multicéntrico llevado a cabo en Unidades de Alergología y Neumología de hospitales españoles. Detectaron que el 33% de pacientes con asma controlada según criterios médicos, estaban pobremente

controlados de acuerdo con criterios de la GEMA, y encontraron una prevalencia del 8.8% de asma severa dentro del grupo de niños atendidos en las consultas, durante un período de tres meses. De este grupo, uno de cuatro niños presentó asma severo de difícil control, que presentaban un elevado número de exacerbaciones y pobre calidad de vida²⁵. Quirce y cols.²⁶ publicaron en el año 2011 un estudio de prevalencia de asma grave en la población adulta. Los datos se recogieron en Unidades de Alergología y Neumología españolas concluyendo que el asma persistente grave no controlada mostraba una baja prevalencia de acuerdo con el criterio médico, concluyendo que el nivel de control del asma estaba sobreestimado por los médicos. Encontraron que un 3.9% de la población asmática presentaba mal control y formas graves de asma. Estos dos estudios difieren en sus resultados, la prevalencia de asma grave va desde el 8,8% en el estudio de niños y el 3,9% del estudio en adultos. Si coinciden en la subestimación del asma mal controlada por parte de los médicos.

Según los estudios TENOR⁹¹ y SARP⁹², los niños con asma grave tuvieron una carga mayor de síntomas de asma y un aumento de exacerbaciones a pesar del tratamiento con dosis altas de CI y CO. Además tuvieron más visitas a urgencias y hospitalizaciones, hallazgo más frecuente en niños con obstrucción basal. Había una fuerte relación del asma con la atopia en niños, siendo mucho menos prevalente en adultos. Los niños con asma grave presentaban incremento de eosinofilia en sangre, sensibilización a neumoalergenos y cifras elevadas de IgE total en sangre. Además estos niños presentan elevadas concentraciones de óxido nítrico exhalado (FENO), a diferencia de los adultos con asma grave que no presentan cifras elevadas en la medición del FENO. El atrapamiento aéreo y la obstrucción bronquial es menor en niños que en adultos, aunque existe un grupo de niños atópicos, con obstrucción persistente al flujo aéreo, eosinofilia en esputo, engrosamiento de la membrana basal reticular, y mala respuesta al tratamiento. Según estos estudios, comparando el asma grave en adultos y en niños, las visitas a los servicios de urgencias y las hospitalizaciones eran más frecuentes en niños, sobre todo en niños con síntomas diarios. En el estudio TENOR, un tercio de los niños con asma grave tuvieron mejoría de sus síntomas después de dos años de seguimiento, y el resto, más del 60%, permanecieron con mal control y tuvieron 6 veces más de riesgo de desarrollar exacerbaciones graves.

Un grupo de autores norteamericano analizaron la morbi-mortalidad del asma y el uso de los servicios médicos. Concluyeron que los niños asmáticos de 5-17 años presentaron al menos, una crisis de asma y casi el 60% de los asmáticos tuvo al menos un día al año de absentismo escolar y un 5.5% limitación de la actividad (reducción a largo plazo en la

capacidad de una persona para llevar a cabo actividades asociadas con su grupo de edad, como resultado de una enfermedad crónica)⁹³.

Se demuestra en los estudios multicéntricos como TENOR⁹¹, SARP⁹², ENFUMOSA³¹ y BIOAIR⁵⁴, que los pacientes con ADC presentan una mayor morbimortalidad, afectación de la calidad de vida, limitación de las actividades laborales y deportivas y afectación de la actividad sexual. Estos pacientes conllevan un gasto mayor del 50% de los costes relacionados con el asma, ya que requieren más fármacos y más atención médica.

Dentro de los estudios internacionales sobre prevalencia de asma destacan el estudio ISAAC (International Study Asthma and Allergy Children) y el estudio ECRHS (European Community Respiratory Health Survey o ECRHS).

Los datos disponibles más precisos de prevalencia de asma en niños, son los resultados del estudio epidemiológico internacional ISAAC. Según los resultados de este estudio, la prevalencia de asma en niños en los países del Oeste de Europa, es del 9-13.8%. En España la prevalencia del asma en niños y niñas de 6-7 años es del 10.7% y 8.7%, y de 13-14 años, del 9.3% y del 9,2%, respectivamente²¹. La prevalencia media de asma en España fue del 10,3% y oscilaba entre el 5,5% en Pamplona y el 15,4% en Cádiz⁹⁴.

El Estudio de la Comunidad Europea de Salud Respiratoria, iniciado en la década de los 90, examinó la prevalencia del asma en adultos jóvenes (entre los 20 y los 44 años). Los datos correspondientes a los centros españoles que participaron, mostraron una prevalencia muy variable (del 2,1 al 6,3%) dependiendo de la zona geográfica. Este estudio observó que un 52% de las personas con asma no habían sido diagnosticadas y hasta un 26% de éstas, no seguían ningún tratamiento. Los cambios en la prevalencia a los largo de 9 años mostraron un aumento en el número de pacientes tratados y diagnosticados, debido a un mejor seguimiento de las GPC por parte de los profesionales²⁴.

Estos dos estudios internacionales presentaron una buena correlación en los diferentes países, siendo la prevalencia encontrada de asma en la infancia hasta los 13 o 14 años mayor que la encontrada en adultos, con una enorme variabilidad entre los distintos países del mundo.

En las últimas décadas se han publicado trabajos de investigación sobre el papel de la periostina en la inflamación TH2 y eosinofilia presentes en el asma. Asimismo se ha analizado el impacto de la periostina en el remodelado bronquial, obteniendo diferentes resultados. La periostina se mide fácilmente en suero y sus niveles corresponden a la periostina secretada por las células epiteliales bronquiales, que pasan directamente a los capilares de la vía aérea. Se ha

relacionado la expresión de periostina con el grosor de la membrana basal en adultos con asma, según un equipo de investigadores americanos, artículo publicado en 2010⁹⁵.

Según una revisión de Hisako Matsumoto⁵², la periostina en suero es un nuevo biomarcador en asma para dar información sobre pacientes que presentan inflamación Th2 y/o eosinofílica y remodelado.

Otro grupo de trabajo japonés observó que los niveles altos de periostina en asmáticos mayores de 20 años, estaban relacionados con un fenotipo eosinofílico, de inicio tardío y a menudo complicado con obstrucción pulmonar y patología nasal⁹⁶.

El estudio EXTRA mostró que la periostina sérica podría ser un biomarcador predictivo de la respuesta a omalizumab, en pacientes con asma severo, además de la eosinofilia en sangre y los niveles de FENO⁹⁷.

Son escasos los estudios sobre periostina en asma en la población pediátrica. Lopez-Guisa JM y cols.⁹⁸ observaron que las células epiteliales de vía aérea en niños con asma (n = 16) tenían una expresión de periostina significativamente más alta, comparadas con niños atópicos no asmáticos (n = 9) o niños sanos (n = 15). La expresión de periostina fue 3.7 más alta en células bronquiales de niños asmáticos que en células de niños atópicos no asmático o niños sanos.

Otro biomarcador que en la actualidad está en investigación es la osteopontina. En 2013 se publicó el primer trabajo sobre osteopontina en niños con asma. Es un estudio prospectivo y transversal con 93 niños, 51 niños con asma y 42 sanos. Los autores encontraron relación entre la osteopontina y el asma en niños, subrayando que la osteopontina juega un papel importante en la inflamación Th2. Y concluyeron que los niveles de osteopontina en suero eran significativamente más elevados en niños mayores de 5 años con asma, respecto a los niños sanos⁹⁹.

JUSTIFICACIÓN

A pesar de que el asma es la enfermedad crónica más frecuente en la edad infantil y adolescencia, quedan aún algunas lagunas por cubrir respecto a esta enfermedad. Sabemos que el asma es un síndrome dentro del cual se expresan diferentes fenotipos y/o endotipos, aunque existen diferentes clasificaciones de endotipos y fenotipos, según unos u otros autores. Las diferentes GPC, sociedades y grupos de expertos a nivel mundial, no definen de forma clara el asma de difícil control, incluso no existe un consenso universal de cuales son las dosis bajas, medias y altas de CI en niños.

Es necesario tener unos criterios claros de clasificación de la enfermedad, para que todos los profesionales, tanto de Atención Primaria como de Medicina Especializada, que formen parte de la valoración, diagnóstico, tratamiento y seguimiento de niños con asma, utilicen los mismos criterios de gravedad y una única definición de Asma de Difícil Control. Y de acuerdo con estos estadios de gravedad, se utilicen los escalones de tratamiento adecuados, según la GEMA, GINA o ICON.

El asma constituye la patología crónica más frecuente en la población pediátrica, y en la mayoría de los casos se presenta con síntomas leves y relativamente buen pronóstico¹⁰⁰, aunque según estudios sobre el control del asma, más de las dos terceras partes de los pacientes estudiados tenían mal control del asma⁹⁰. Existe un porcentaje no despreciable de niños, con asma no controlada, que constituyen una carga social y sanitaria muy importante. El asma leve y/o controlado no presenta una alta repercusión sanitaria ni socioeconómica, no obstante el asma mal controlada sí conlleva riesgos de morbilidad asociada, exacerbaciones, riesgos futuros, deterioro de la calidad de vida y altos costes sanitarios. Alrededor del 70% del coste total de la enfermedad está determinado por su mal control y seguimiento deficiente. Las causas más importantes de consumo de recursos debido al asma son las exacerbaciones, los ingresos hospitalarios o las visitas a urgencias, por lo que se hace necesario disminuir el riesgo de complicaciones con un seguimiento correcto de estos pacientes, con personal especializado adecuado y entrenado en el manejo de la enfermedad en todos sus estadios.

No existen muchos datos sobre la prevalencia del asma grave en niños, ni sobre la carga que presenta esta enfermedad como problema de salud pública infantil. Durante los últimos años se han publicado algunos estudios sobre prevalencia del asma en diferentes comunidades españolas. Tradicionalmente se estima que entre el 5 y el 10% de la población asmática padece

Asma de Difícil Control, sin embargo no hay estudios que respalden estos datos en la población infantil.

Por todo ello nuestro interés debería ir dirigido a la detección, diagnóstico, tratamiento y seguimiento del asma mal controlada. Es imprescindible conocer el porcentaje de casos con ADC dentro del grupo de niños con asma mal controlado, las características sociodemográficas y clínicas y factores asociados en este estadio de la enfermedad.

Conocer la distribución del asma grave es indispensable para medir la relevancia del problema y poder estimar los recursos materiales y humanos y la infraestructura sanitaria necesaria para hacer un correcto manejo de estos pacientes. Se podrá así conseguir aminorar el impacto sanitario y social de la enfermedad.

No se conocen bien la evolución de la enfermedad a lo largo de los años en niños, ni los factores determinantes del asma grave. Si es conocido que el desarrollo de la función pulmonar en los niños se prolonga hasta la vida adulta (25-30 años). A pesar de detenerse el crecimiento en los 17-19 años, la función pulmonar suele incrementarse en esta etapa de la vida y podemos encontrar aumentos de FEV₁ de 200cc/año en niños y 100cc/año en niñas¹⁰¹. En niños asmáticos, este desarrollo estará disminuido y si no se trata adecuadamente, el paciente presenta riesgo futuro de tener una función pulmonar significativamente disminuida para su edad y peso en la vida adulta. El fenotipo de asma de inicio en los primeros años de vida, que se mantienen con síntomas hasta la adolescencia, son el grupo de población que desarrollará obstrucción fija la flujo aéreo y que presenta un mal pronóstico. Niños que presentan sibilantes desde la etapa preescolar, desarrollarán obstrucción del flujo aéreo hasta la adolescencia, y en aquellos que desarrollen un asma moderada-severa tendrán un riesgo tres veces mayor de presentar remodelado en la edad adulta⁷².

Todos estos datos nos obligan a tomar medidas para mejorar el diagnóstico y el uso de fármacos adecuados. Se conseguirá así mantener un control óptimo de la enfermedad y evitar el riesgo de disminución de la capacidad pulmonar en la vida adulta, con toda la repercusión clínica, emocional y económica que eso conlleva.

No existe un biomarcador definitivo para identificar niños con fenotipos de alto riesgo para desarrollar asma grave. El esputo inducido en niños en una técnica laboriosa que precisa la colaboración del paciente, siendo una prueba de riesgo para niños con asma inestable, no aconsejándose su realización si el FEV₁ <70%. Además los resultados no son reproducibles en niños por la contaminación de células de vía respiratoria alta y por el alto número de infecciones que presentan a lo largo del año (alrededor de 100 en la época de otoño-invierno en niño en edad escolar). La medición de interleukinas en suero muestra una gran variabilidad. Existen

trabajos recientes que subrayan el papel de la periostina en el asma en niños. En este estudio se realiza la medición de periostina en suero y se analiza la relación con el control ó gravedad del asma en niños. El objetivo es investigar la existencia de posibles marcadores de asma en niños que nos ayuden a predecir la evolución y la respuesta al tratamiento.

Dado que el asma mal controlada tiene un gran impacto sociosanitario y económico, es imprescindible conocer su prevalencia, identificar correctamente los factores asociados, y comorbilidades, y definir con exactitud los diferentes niveles de gravedad, con el fin de elaborar un programa de actuación para el correcto diagnóstico, tratamiento y seguimiento a cada paciente. Con estos objetivos se conseguirá mejorar la calidad de vida de los pacientes y sus familiares y disminuir los problemas de salud pública relacionados con la enfermedad, utilizando los recursos materiales y humanos adecuados para conseguir nuestros objetivos.

Nuestro propósito es progresar en la atención del asma infantil en nuestra Area Sanitaria, para mejorar el pronóstico de nuestros pacientes y aliviar el resto de áreas sociales y sanitarias afectadas por el mal control del asma.

HIPÓTESIS

1.- El asma es una patología dinámica y multifactorial, por lo que el control de la enfermedad depende de muchas variables y puede modificarse a lo largo del tiempo. Se piensa que el mal control del asma es frecuente en la población pediátrica y que el porcentaje de los niños con ADC, según criterios de las diferentes sociedades científicas, es mayor del estimado por los médicos responsables del manejo de esta enfermedad.

2.- Probablemente el conocimiento de las GPC en cuanto a diagnóstico y tratamiento del asma no está lo suficientemente extendido ni actualizado entre los profesionales de la salud implicados en la toma de decisiones respecto a la enfermedad.

3.- Hasta la actualidad no se conocen los factores asociados al asma grave en niños en nuestro medio. Por ser una enfermedad multifactorial, son numerosas las causas que intervienen en la presentación de un asma grave y en su evolución. Dejando a un lado los factores genéticos, (no por carecer de relevancia, sino por no estar incluido en el protocolo de este estudio), es posible que existan factores asociados al asma que pueden ser modificados y así mejorar el pronóstico y el control de la enfermedad.

4.- En los últimos años se siguen líneas de investigación sobre tratamiento del asma moderada-severa no controlada, con fármacos biológicos, trabajando con moléculas dirigidas contra mediadores o citocinas específicas. La tendencia actual es a la terapia individualizada para cada paciente. Sería necesario conocer algunos biomarcadores que nos ayuden a diferenciar entre los distintos fenotipo/endotipos de asma y así poder utilizar el tratamiento adecuado en cada tipo de asma. Hay estudios que relacionan la medición de periostina en adultos con asma con la inflamación Th2, la eosinofilia y el remodelado. En este estudio se busca si existe también esta relación en niños con asma mal controlada y si los niveles de periostina en sangre varían según el grado de severidad del asma, el endotipo de asma y la respuesta al tratamiento recomendado en las guías.

OBJETIVOS

1. El objetivo principal del estudio es estimar el porcentaje de casos de Asma de Dificil Control dentro de los pacientes con asma no controlada, en la población infantil del Área de Salud de Badajoz.

2. Los objetivos secundarios son:
 - A. Optimizar el diagnóstico y el protocolo de tratamiento de niños con asma no controlada según criterios de la GINA, para que no exista infra- o sobrevaloración de los síntomas a la hora de clasificar los estadios y el control del asma.
 - B. Evaluar factores de riesgo (exposición al humo del tabaco, factores psicológicos, nivel socioeconómico) y comorbilidades (rinosinusitis, obesidad y alergia a neumoalergenos ó alimentos)
 - C. Estudio de biomarcadores en asma: prick test a batería de neumoalérgenos y alimentos, IgE total y específica, eosinófilos en sangre, FENO y niveles de periostina en suero
 - D. Registro del autocontrol del asma mediante cuestionario para niños (cACT) y de la calidad de vida en niños con asma con el Cuestionario de Calidad de Vida del Asma, versión pediátrica (PAQLQ).
 - E. Comparación de variables entre los niños con ADC y sin ADC.

MÉTODOS

METODOLOGÍA Y PLAN DE TRABAJO

Basándonos en principios estadísticos y en una metodología que busca respuesta para las preguntas de investigación, a través de un diseño que a continuación se detalla, con la selección de una serie de variables e instrumentos de medida y de análisis estadísticos de estos datos, se consigue un estudio epidemiológico descriptivo, sin olvidar los sesgos que puede tener dicho estudio. Se describirá el porcentaje de casos de Asma de Difícil Control dentro del grupo de niños con asma mal controlado, sus características y sus factores asociados en un tiempo y lugar. Y se compararán variables entre dos grupos.

1. Diseño del estudio

Este es un estudio observacional transversal, prospectivo, unicéntrico, llevado a cabo en el Hospital Materno Infantil (HMI) de Badajoz, España.

- **Población de referencia:** población infantil del Área Sanitaria de Badajoz.
- **Población a estudio:** niños atendidos en la consulta de Alergia Infantil del Hospital Materno Infantil de Badajoz y niños derivados desde Pediatría de Atención Primaria del Área Sanitaria de Badajoz: Centros de Salud (CS) de Badajoz (CS Zona Centro, CS Valdepasillas, CS San Fernando, CS San Roque, CS Ciudad Jardín, CS La Paz, CS El Progreso), y zonas rurales del Área (La Albuera, Alburquerque, Barcarrota, Santa Marta, Guadiana del Caudillo, La Roca de la Sierra, Montijo, Puebla de la Calzada, Gévora, San Vicente de Alcantra, Olivenza, Valverde de Leganés, Jerez de los Caballeros) (Figura 18) (Anexo C).
- **Criterios de inclusión:** niños 5 a 14 años de edad diagnosticados de asma, que presenten asma no controlada (Tabla 26).
- **Criterios de exclusión:** niños con patología grave, procesos neoplásicos o trastornos psiquiátricos importantes (Tabla 26).

Se excluyeron del estudio a niños lactantes y preescolares (menores de 5 años) ya que en este grupo de edad, el diagnóstico de asma no tiene criterios definidos. A menor edad del paciente hay mayor probabilidad de otro diagnóstico alternativo como las infecciones virales por rinovirus o VRS, rinosinusitis crónica, alergia alimentaria, fibrosis quística, RGE, TBC, malformaciones, cuerpo extraño, inmunodeficiencias o cardiopatías congénitas. Además, en este grupo de edad hay gran dificultad para la realización de pruebas diagnósticas.

Fig 18. Mapa sanitario de Badajoz

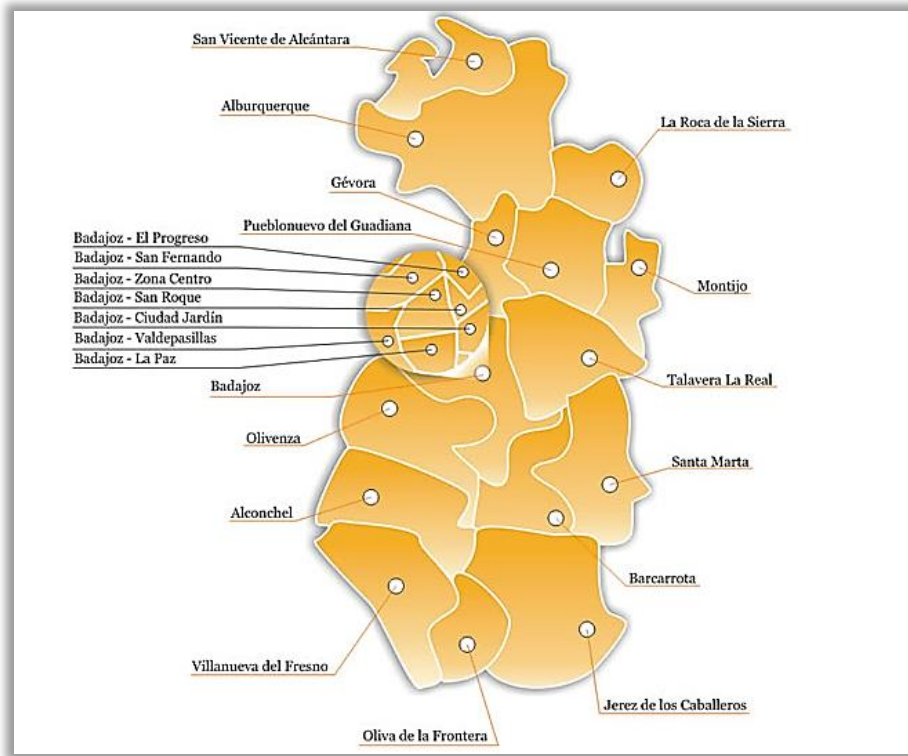


Tabla 26.- Criterios de inclusión y exclusión

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	CRITERIOS DE INCLUSIÓN
-Enfermedades graves cardiopulmonares	-Diagnóstico de asma no controlada
-Cáncer (no incluido cáncer en fase de remisión desde hace >5 años)	-Edad: 5-14 años (ambos inclusive)
- Trastornos psiquiátricos graves	-Consentimiento informado firmado
	-Capaz de leer y comprender castellano

Se incluyeron pacientes con edades comprendidas entre los 5 y 14 años (ambos inclusive), que cumplían criterios de asma mal controlada (Tabla 27), según sus pediatras. Los datos fueron recogidos durante un período de seis meses. La captación de pacientes se llevó a cabo mediante la derivación desde las consultas de pediatría de Centros de Atención Primaria del Área de Salud de Badajoz y desde las consultas de Alergia Infantil del HMI de Badajoz.

Tabla 27.- Criterios de asma mal controlada

ASMA NO CONTROLADA
3 o más de los siguientes criterios:
• Síntomas diurnos >2veces/semana
• Limitación de las actividades de la vida diaria
• Síntomas nocturnos o despertares
• Necesidad de medicación de rescate >2veces/semana
• FEV1 <80%

2. Tamaño de la muestra

El tamaño de muestra previsto fué de 50 niños. Teniendo en cuenta los posibles errores, el tamaño muestral recogido es referencia del control del asma en los niños del Área de Salud de Badajoz.

El tamaño de la muestra del estudio puede no corresponderse con el número de niños con asma no controlada de nuestra área por diferentes motivos: porque los pediatras de Atención Primaria u Hospital no hayan derivado a sus pacientes por motivos personales, por desconocimiento o desinterés por el proyecto, porque hay un porcentaje de niños que no acuden a los centros sanitarios públicos, otro mínimo grupo de niños no acuden al médico ó porque no esten diagnosticados correctamente a pesar de haber recibido asistencia médica. También puede haber pérdidas del número de muestra porque los tutores no autoricen la inclusión del niño en el estudio o por abandonos después de la inclusión. Teniendo en cuenta los posibles errores, el tamaño muestral recogido es referencia del número de niños con asma no controlada del Area de Salud de Badajoz.

El tamaño de la muestra puede calcularse mediante la siguiente fórmula:

$$N = t^2 \times p \times (1-p) / m^2$$

N = tamaño de la muestra requerido

t = nivel de fiabilidad de 95% (valor estándar de 1.96)

p = prevalencia estimada de asma de difícil control en la zona

m = margen de error de 5% (valor estándar de 0.05)

Con 50 pacientes reclutados, y para un intervalo de confianza del 95% y $p = 0,6$, podrá estimarse la prevalencia del asma no controlado con un margen de error de $\pm 0,137$ (un 14% aproximadamente). Asumiendo un 10% de pérdidas, será necesario reclutar un total de 50 pacientes.

Con datos actuales extraídos del Instituto Nacional de Estadística (INE), se ha estimado que el número de niños de edades comprendidas entre los 5 y los 14 años, en el Area Sanitaria de Badajoz, es alrededor de 24000. Esta estimación se realizó mediante la suma de la población de ese grupo de edad en los diferentes municipios de dicha área sanitaria. Por lo tanto en 2015 en el Área Sanitaria de Badajoz habría unos 2400 niños asmáticos, de los cuales unos 240 (alrededor del 10%) presentarían asma severa. Si nuestra población se ajustase a los datos del último estudio multicentrico en España, podríamos esperar encontrar 50-60 pacientes (alrededor del 24% de los casos de asma severa) con ADC en la población investigada en nuestro estudio. Por lo que la muestra seleccionada en el estudio está adecuada la número de casos de niños con ADC que esperamos encontrar en nuestra población.

3. Reclutamiento de pacientes

Era importante que el tamaño de muestra del estudio fuese representativo de la población pediátrica del Área de Salud de Badajoz, por lo que era conveniente que el mayor número de niños con asma no controlada fuesen derivados para incluirlos en el estudio. Para ello se puso en marcha un programa de difusión del estudio por parte del investigador principal. Para que el proyecto fuese de conocimiento público y existiese un buen entendimiento y espíritu de colaboración, se puso en cocimiento a la Dirección Médica de Atención Primaria y a todos los pediatras de los centros de salud, mediante carta dirigida a cada uno de ellos (Anexo D), donde se daba información de las características del estudio. Se describieron los objetivos, la metodología a seguir y sus beneficios, tanto para los niños con asma no controlada y sus

familiares, como para el sistema sanitario en general. También se realizaron llamadas telefónicas a los pediatras para aclarar cualquier duda y para conseguir un contacto más estrecho entre el investigador y los pediatras responsables de los niños, manteniendo, a partir de ese momento, una información bilateral sobre cada paciente, entre el pediatra y el investigador principal, a lo largo del estudio. Respecto a las pediatras de la consulta de Alergia Infantil del Hospital Materno Infantil, Dra Santos y Dra Capataz, se les dió información detallada del estudio de forma directa mediante conversación personalizada y se mantuvo una comunicación directa con ellas durante el estudio.

El método de derivación de los pacientes desde pediatría, fue mediante llamada telefónica al investigador principal, donde se entregaban el nombre, apellidos y edad del paciente junto al número de teléfono de los padres/tutores. Para contactar con los representantes legales de los pacientes, el primer paso fue una llamada de teléfono por parte del investigador principal para dar información verbal sobre el estudio. Posteriormente se programaba una cita para la primera visita a aquellos padres que aceptaban. La selección de casos que forman parte de la muestra se llevó a cabo de forma consecutiva durante seis meses (desde marzo hasta agosto de 2015)

El flujo de los pacientes asmáticos entre el investigador del estudio y los pediatras fue bidireccional. A través del programa informático Jara, común en los diferentes niveles asistenciales, se pudo compartir la información clínica de cada paciente.

4. Aspectos éticos del estudio

A. Realización ética del estudio

Este estudio se ha realizado mediante un contrato de investigación con la Gerencia de Area de Badajoz, cuyo promotor ha sido FundeSalud (Fundación para la Formación e Investigación de los Profesionales de la Salud de Extremadura), y la investigadora principal Alicia Habernau Mena, Especialista en Alergología e Inmunología Clínica. La investigadora principal se comprometió a que el estudio se llevara a cabo siguiendo rigurosamente las recomendaciones éticas internacionales para la investigación y ensayos clínicos, recogidas en la Declaración de Helsinki, normas de Buena Práctica Clínica; y ha sido la responsable de presentar los protocolos de actuación, cuaderno de recogida de datos (CRD) y consentimiento informado al Comité Etico, así como de informarle de cualquier enmienda del protocolo.

El estudio fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC) del Complejo Hospitalario Infanta Cristina (CHIC) del Complejo Universitario de Badajoz, España,

con fecha de cuatro de junio de 2014 (Anexo E.1) con enmienda registrada el 15 de junio de 2015, por aumento del número de muestra, con aprobación por parte del CEIC el día 5 de agosto de 2015 (Anexo E.2).

B. Clasificación del estudio por la Agencia Española del Medicamentos y Productos Sanitarios

La Agencia Española del Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) propuso clasificar el estudio, como “Estudio Postautorización con Otros Diseños diferentes al seguimiento prospectivo” (abreviado como EPA – OD) (Anexo F).

C. Conformidad de la Dirección del Centro.

El gerente de Área de Salud de Badajoz y Llerena-Zafra aceptó la realización de la investigación clínica en el Hospital Materno Infantil, previo cumplimiento de la normativa legal marcada, con la obligación de obtener la aceptación del CEIC y estuvo de acuerdo con el contrato firmado entre el Centro, el Promotor y FundeSalud, con fecha de 25 de marzo de 2015 (Anexo G).

D. Obtención del consentimiento informado

Tras obtener la aprobación para realizar el protocolo por parte del Comité Ético de Investigación Clínica, CEIC del CHIC, así como la aprobación de los documentos de información y documento de consentimiento informado, se realizó entrevista personal con los pacientes y sus representantes legales, previo al inicio del estudio, en la que se daba información verbal y escrita adecuada, respecto a la naturaleza, objetivos, pruebas complementarias a realizar y beneficios del estudio.

Posteriormente se dió el tiempo necesario para que los representantes legales y el paciente (en caso de niños >12años), leyeran la información que se le había facilitado, así como para hacer la preguntas que necesitaran para la total comprensión del estudio.

Se informó de las técnicas que se iban a realizar, incluidas dentro de la práctica clínica habitual (dos visitas médicas a lo largo de 6 meses, la realización de pruebas cutáneas en prick test, la medición de FENO y las pruebas de función pulmonar), así como la extracción de sangre y la recogida de una muestra de suero, que serían guardadas en una seroteca para posterior análisis de biomarcadores.

Tras explicar los anteriores aspectos, se recogió por escrito la firma de los representantes legales mediante el documento “Consentimiento Informado” (Anexo H). Los pacientes de 12 años o mayores, también firmaron el consentimiento informado de forma adicional.

E. Protección de datos de los pacientes

El investigador se comprometió a que todos los datos de los pacientes se manejaran de acuerdo a la Ley de Protección de Datos de Carácter Personal 15/99, respetándose la confidencialidad de los datos en todo momento.

5. Necesidades materiales

- Espacio físico: consulta con ordenador (acceso al programa informático JARA y acceso a internet) y mesa de exploración
- Aparataje: peso y tallímetro, espirómetro, cámaras de inhalación, broncodilatadores beta 2 adrenérgicos de corta duración (terbutalina y salbutamol), boquillas individuales, medidor de FENO y boquillas individuales, extractos alérgicos para realizar pruebas cutáneas y fonendoscopia.
- Cuaderno de recogida de datos (CRD): en el que se registraron todos los datos de cada paciente, identificados con un código de tres dígitos. Se rellenaron los datos clínicos, pruebas complementarias y un cuestionario para los padres.
- Test del Control del Asma para niños y Questionario de Calidad de Vida en el Asma (versión pediátrica)
- Base de datos: se elaboró un sistema de recogida de datos a través del programa SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) y se registraron los resultados de todas las variables. Esta base de datos es útil para autoevaluar el estudio, registrar la evolución de las variables y conocer el impacto de éste sobre la atención de los pacientes con asma mal controlada (reducción de ingresos y adecuación de tratamientos).

PLAN DE TRABAJO

CRONOGRAMA

- Recogida de datos.- Marzo de 2015 a agosto de 2015
- Análisis de datos.- Septiembre de 2015 a octubre de 2015
- Lectura de la tesis.- Febrero de 2016

Se inicia el estudio con la inclusión de los pacientes con edades comprendidas entre 5 y 14 años, ambos inclusive, y con criterios de asma no controlada. En estos niños es necesaria una evaluación cuidadosa. Los niños con asma no controlada constituyen un grupo heterogéneo, condicionado a veces por la existencia de factores de riesgo y comorbilidades.

La definición de ADC verdadera (Tabla 28) pasa por descartar o tratar adecuadamente los factores que influyen en el control de la enfermedad.

Se llevará a cabo un protocolo de actuación basado en las recomendaciones de diferentes consensos ó revisiones de expertos ^{3,4,5,6}, estructurado en un mínimo de 2-3 visitas médicas durante un período de 3-6 meses.

Tabla 28.- Criterios de Asma de Difícil Control

<ul style="list-style-type: none"> • Criterios mayores (1 criterio mayor): <ul style="list-style-type: none"> - Uso de corticoides orales (CO) seis o más meses en el último año - Uso de corticoides inhalados (CI) a dosis altas junto con otro fármaco
<ul style="list-style-type: none"> • Criterios menores (2 criterios menores): <ul style="list-style-type: none"> - Necesidad diaria de agonistas β-adrenérgico de acción rápida de rescate - FEV₁<80% - Variabilidad de pico flujo >20% - Una o más visitas a urgencias en el último año - Tres o más ciclos de CO el último año - Episodio de riesgo vital previo - Deterioro rápido y progresivo de la función pulmonar

VÍA CLÍNICA EN ASMA DE DIFÍCIL CONTROL

En la actualidad no existe un plan de actuación ni una evaluación sistemática del ADC o del asma grave. Según la GEMA³ “el asma grave debería ser identificada y controlada en consultas especializadas y por personal sanitario con experiencia. En el abordaje diagnóstico y

terapéutico se recomienda seguir un esquema protocolizado mediante algoritmos de decisión que, de forma secuencial, establezcan los procedimientos y fármacos que se deben emplear de forma racional. Se recomienda que el paciente tenga un plan de acción por escrito individual. Se debe realizar un seguimiento estrecho con revisiones repetidas hasta conseguir los mejores resultados”.

El estudio sistemático del ADC debe incluir pruebas diagnósticas que confirmen asma y que descarten otras enfermedades que simulan asma, valorar la gravedad de la enfermedad, conocer los factores de riesgo y comorbilidades asociadas (Tabla 29) y hacer un seguimiento integral del paciente cada 6-8 semanas, durante un mínimo de 3 a 6 meses para llegar al diagnóstico⁵. Posteriormente al diagnóstico, el seguimiento del paciente será estrecho, con medidas de educación, valoración de la efectividad del tratamiento y elaboración de plan de acción por escrito.

La vía clínica debería dividirse en los siguientes pasos:

1.- Conocer los criterios clínicos de los diferentes estados de control y de gravedad del asma, según las guías clínicas, GEMA, GINA, ya descritos en capítulos anteriores.

2.- Identificar lo antes posible el asma grave o moderada no controlada, para poder corregirla lo más precozmente posible. Se evaluarán los criterios clínicos y la función pulmonar y la existencia o no de hiperreactividad bronquial, con espirometría forzada y prueba broncodilatadora. En la edad infantil, para la valoración óptima de la función pulmonar es importante evaluar los mesoflujos, que nos pueden dar información sobre la broncodilatación y el patrón obstructivo. La medición de FENO y el estudio alergológico deben ser pruebas de la práctica clínica habitual.

3.- Valorar al paciente globalmente, descartando otras enfermedades que simulen asma, tratando comorbilidades asociadas al asma como la rinosinusitis, el reflujo gastroesofágico ó la obesidad.

4.- Tratar al paciente según las GPC con el objetivo de conseguir un buen control de asma y mantener una vida activa adecuada a la edad de cada niño. Así se disminuye el riesgo de exacerbaciones y de efectos secundarios de los fármacos. Se inicia el tratamiento con CI a dosis medias o altas y se añade o no LABA (en niños mayores de 6 años y según la respuesta previa a CI solos). Se reevalúa a las 4 semanas. Si presenta control de los síntomas se mantiene el mismo tratamiento durante 3 meses y si existe mal control se sube un escalón en el tratamiento. En el asma persistente moderado - grave no controlado el tratamiento farmacológico debe ser intenso desde el inicio, incluyendo altas dosis de CI, LABA, antileucotrienos, omalizumab y CO cuando

sea necesario. Una vez alcanzado el control se valorará iniciar estrategia de bajada de dosis o reducción de fármaco (“*step-down*”).

Tabla 29.- Factores de riesgo y comorbilidades

Principales causas de mal control de asma
<ul style="list-style-type: none"> • Bajas expectativas (médico y/o paciente) • Tratamiento inadecuado o insuficiente • Mala adherencia al tratamiento • Falta de educación e información • Mala percepción de los síntomas • Factores desencadenantes (alérgenos, agentes físicos, irritantes...) • Comorbilidades (rinosinusitis, RGE, trastornos psicológicos, obesidad)

PROTOCOLO DEL ESTUDIO

Tras la firma del consentimiento informado por parte de los representantes legales, los pacientes incluidos en el estudio se evaluaron minuciosamente mediante la Historia clínica, pruebas cutáneas en prick test para neumoaérgenos y/o alimentos (según la Historia Clínica), espirometría y prueba broncodilatadora, y medición de FENO. Además se entregó el Cuestionario para los padres, el Test de Control del Asma para niños (Childhood Asthma Control Test) y el Cuestionario de Calidad de Vida en el Asma para Niños (Pediatric Asthma Quality of Life Questionary). Todos los datos fueron recogidos en el Cuaderno de Recogida de Datos (CRD), en el que se identificó cada paciente con un código numérico de tres cifras.

Los datos fueron recogidos en el CRD de cada paciente. A través del programa universal JARA implantado en todos los centros sanitarios del Servicio Extremeño de Salud, se recogieron los datos necesarios de los pacientes. Se elaboró una base de datos donde se recogieron todas las mediciones y variables de cada paciente.

La valoración de los pacientes la realizó el investigador principal, que es un médico especialista en Alergología e Inmunología Clínica con experiencia en alergia infantil, que llevó

a cabo la recogida de datos y valoración de los niños incluidos en el estudio, en una consulta monográfica. Toda la información se recogió el CRD del paciente. Después de la inclusión del paciente en el estudio, el pediatra/alergólogo continúa con el seguimiento del niño en su consulta, en colaboración con el investigador principal.

Cuaderno de recogida de datos (CRD)

1. Hoja de identificación del paciente (Anexo I)

En los datos personales del paciente se recogieron la fecha de inclusión en el estudio, las iniciales y el número de identificación de cada paciente, la edad, el sexo, la etnia y el Índice de Masa Corporal (IMC).

2. Cuestionario para los padres (Anexo J)

Se entregará un cuestionario a los padres donde se recogen datos sobre el lugar de residencia (urbano si viven en la ciudad de Badajoz o rural si viven en el resto de municipios pertenecientes al área sanitaria), humedad ambiental en el domicilio, convivencia con animales, la exposición del paciente al humo del tabaco, el nivel socioeconómico (según la evaluación que cada padre/tutor tenga de su situación económica), los factores psicológicos del paciente o algún familiar y la adherencia al tratamiento.

Se recogerá también los criterios de control actual del asma según la percepción de los padres/tutores, con registro de síntomas diurnos, síntomas nocturnos, limitación de las actividades y necesidad de medicación de rescate.

3. Cuaderno de recogida de datos (Anexo K)

El perfil clínico de los pacientes será evaluado a través de una historia clínica detallada donde se incluirán los siguientes datos:

- Inicio de los síntomas de asma
- Tipo de síntomas (disnea, tos, sibilantes, dolor torácico y síntomas nocturnos),
- Limitación de la actividad física diaria
- Limitación de las actividades deportivas
- Absentismo escolar
- Absentismo laboral de los padres/tutores

- Estacionalidad o no de los síntomas
- Número de exacerbaciones en el último año
- Duración de las exacerbaciones
- Asistencias a urgencias
- Ingresos hospitalarios
- Necesidad de ventilación mecánica

Se recogerán otros síntomas asociados al asma:

- Rinitis (congestión nasal, prurito, rinorrea)
- Sinusitis (cefalea, rinorrea espesa, congestión nasal)
- Conjuntivitis (prurito, hiperemia, lagrimeo, fotofobia)
- Urticaria/angioedema
- Síntomas digestivos
- Dermatitis atópica, valorada según SCORAIID (SCORing of Atopic Drmatitis) index en la fecha de inclusión.

Pruebas complementarias:

- Función pulmonar a través de la espirometría basal forzada:
 - ✓ Capacidad Vital Forzada (FCV)
 - ✓ Volumen Espiratorio Forzado en el primer segundo (FEV₁)
 - ✓ Medición de mesoflujos (FEF₂₅₋₇₅)
- Test broncodilatador. Considerando un test positivo como aumento del FEV₁ >200cc o un aumento > 12%. Se deberá tener en cuenta también los cambios en los mesoflujos.
- Medición de Oxido Nitrico Exhalado (FENO).
- Prick test a neumoalérgenos

Por último se recogió el tratamiento utilizado hasta el día de la inclusión en el estudio:

- Antileucotrienos (aLCT)
- Corticoides inhalados (CI) y dosis altas, media o bajas
- Beta-2agonistas de larga duración (LABA- Long Acting Beta Agosnist)
- Beta-2agonistas de corta duración (SABA- Short Acting Beta Agonist)
- Antihistamínicos
- Número de ciclos de corticoides sistémicos necesitados en el último año

De acuerdo con la guía GEMA, la medición del control del asma se realizará a través del ACT, versión para niños. La calidad de vida se medirá con la versión pediátrica del Asthma Quality of Life Questionnaire (pAQLQ).

PRIMERA VISITA

Objetivos

- Confirmar el diagnóstico
- Estudiar las comorbilidades y factores de riesgo
- Evaluar la adherencia terapéutica
- Prescribir un tratamiento adecuado a las guías.

Para llegar al diagnóstico de asma, el primer paso es establecer un diagnóstico de sospecha. Según las guías de diagnóstico y tratamiento del asma, se sospechará asma en las siguientes circunstancias:

En niños que presenten síntomas de tos seca persistente, sensación de disnea, autoescucha de sibilantes, dolor torácico, tos nocturna y despertares por tos, sibilantes o falta de aire y síntomas similares desencadenados por el esfuerzo físico.

El diagnóstico definitivo que utilizamos para el estudio se realizó después de la segunda ó tercera visita, una vez tratado al paciente de forma adecuada a las GPC.

1.- Historia clínica

La historia clínica continúa siendo el pilar fundamental para el diagnóstico de asma. Se debe hacer una anamnesis exhaustiva para descartar otras enfermedades concomitantes y valorar factores agravantes del asma.

Los datos que se registraran en las hojas de recogida de datos son:

- Datos de filiación del paciente: nombre completo, número de identificación en el estudio, fecha de nacimiento, fecha de inclusión en el estudio y dirección.
- Características del paciente: edad, sexo, raza, peso y talla

- Índice de masa corporal (IMC) se calculó según la fórmula: peso (en kilogramos)/talla² (metros). Los puntos de corte para definir sobrepeso y obesidad en niños de 5 a 14 años se obtuvieron a partir de extrapolación de los valores en adultos propuestos por la OMS, siendo 25 y 30 kg/m² respectivamente.
- Síntomas: tos, disnea, sibilantes, dolor torácico, despertares nocturnos, limitación de la vida diaria, del esfuerzo físico y de las horas de sueño, absentismo escolar y laboral de los padres/tutores. Tipos de crisis, frecuencia, inicio y duración; asistencias a urgencias y hospitalizaciones. Tratamientos previos.
- Antecedentes personales: características del embarazo y el parto, necesidad de incubadora y su causa, peso al nacimiento, alimentación (lactancia materna), vacunaciones. Historia de patología respiratoria (edad de inicio del asma), cutánea (dermatitis atópica), ORL, digestivo y otros. Historia de otras enfermedades alérgicas. Ingresos e intervenciones quirúrgicas.
- Antecedentes alergológicos: alergia a alimentos, fármacos, inhalantes, látex o picaduras de insectos. Historia de rinitis, asma y Dermatitis Atópica (DA). Registro de la edad del diagnóstico de la DA, persistencia en la actualidad y tratamiento.
- Hábitos dietéticos, actividad física habitual. Valoración psicológica del paciente y sus tutores. Ambiente familiar y escolar.

2.- Cuestionario para los padres

Los padres responderán a un cuestionario de forma voluntaria, donde se recogerán los siguientes datos:

- Habitat urbano (ciudad de Badajoz) ó rural (resto de municipios del área de salud).
- Nivel económico (mediante autoevaluación de los propios padres)
- Exposición al humo del tabaco
- Patología psiquiátrica o psicológica (paciente o familiares)
- Síntomas clínicos (según criterios recogidos en la guía GINA)
- Tratamiento utilizado
- Antecedentes familiares de atopia.

Es importante la evaluación de las posibles comorbilidades (pirosis, vómitos, dolor abdominal, rinorrea, congestión nasal, síntomas sistémicos, disfonía, infecciones frecuentes, retraso psicomotor, etc) y factores desencadenantes (exposición al humo del tabaco, alérgenos, polución, AINEs, estrés emocional, infecciones) que estén implicados en el mal control del asma.

3.- Pruebas diagnósticas

Se realizan las siguientes pruebas diagnósticas:

- Pruebas cutáneas en prick test a batería de neuroalérgenos y alimentos.
- Espirometría y test broncodilatador (TBD).
- Medición de FENO
- Hemograma completo
- IgE total en suero
- IgE específicas a neuroalérgenos o alimentos
- Perioxina en suero

✓ Determinación de la fracción exhalada de Óxido Nítrico (FENO)

La medición de óxido nítrico (NO) exhalado evalúa el componente inflamatorio en las vías respiratorias inferiores, mediante la medición de NO por quimioluminiscencia a concentraciones mayores a 1 parte por billón (ppb).

Para obtener la muestra el paciente inhala 2-3 segundos hasta alcanzar la CPT y después expulsa el aire de forma constante, necesitando la colaboración del paciente para mantener un flujo constante de aire exhalado de 50ml/seg, contra una resistencia fija. Se recomienda no utilizar pinza nasal ya que produce acumulación de NO en las VRS. Debemos conocer los factores y enfermedades que influyen en la fracción exhalada de NO (Tabla 30).

En 2011 la ATS (American Thoracic Society) publicó la versión actualizada de la GPC sobre la interpretación y aplicaciones clínica de la FENO¹⁰² y, en cuanto a su utilización para el control terapéutico. Sugiere el uso de puntos de corte en lugar de valores de referencia al interpretar los niveles de FENO (recomendación débil, calidad de evidencia baja). Recomienda que una FENO bajo, menor 20 ppb en los niños se utilice para indicar que son poco probables la inflamación eosinofílica y la capacidad de respuesta a los corticosteroides (recomendación fuerte, calidad de evidencia moderada) y una medición de FENO superior a 35 ppb en los niños) se utilice para indicar que es probable la inflamación eosinofílica y, en pacientes sintomáticos, la capacidad de respuesta a los corticosteroides (recomendación fuerte, calidad de evidencia moderada). Y recomienda el uso de la FENO en la vigilancia de la inflamación de las vías respiratorias en pacientes con asma (recomendación fuerte, calidad de evidencia baja). El punto de corte utilizado fue de 20ppb, basándonos en las recomendaciones de las ATS¹⁰². El equipo es un aparato NIOX Vero® (Figura 19), cedido para el estudio por el laboratorio Thermo Fisher (distribuidor en España de Aerocrine).

Medición de óxido nítrico en el aire espirado en niños con asma

En 1991 un grupo de investigadores demostraron que la presencia de óxido nítrico (NO) podía cuantificarse en el aire exhalado de humanos y que la concentración de este gas estaba más elevada, de forma significativa, en los sujetos asmáticos. La medición del FENO en la práctica clínica se sustenta en su capacidad de reflejar la inflamación bronquial, y más concretamente la inflamación eosinofílica. El tratamiento con corticoides da lugar a una reducción de la eosinofilia de la vía aérea, al mismo tiempo que aparece una mejoría de los síntomas asmáticos. Por esto la medición de FENO es útil para predecir la respuesta a esteroides, existiendo una relación de dosis-respuesta, más consistente que con la espirometría o la medición del flujo espiratorio máximo.

Según el estudio TENOR⁹², los niños con asma grave tuvieron más síntomas de asma, una frecuencia mayor de exacerbaciones a pesar del tratamiento con corticoides inhalados u orales, y mayor necesidad de ciclos de corticoides sistémicos. Comparando a niños y adultos con asma grave, los primeros presentan una mayor frecuencia de visitas a servicios de urgencias y son altamente atópicos, con niveles elevados de eosinofilia en sangre periférica, sensibles a aeroalergenos y muestran elevadas concentraciones de IgE sérica. Estos niños con asma grave presentan elevadas concentraciones de óxido nítrico exhalado, a diferencia de los adultos con asma grave que no presentan cifras elevadas en la medición del FENO

Existen biomarcadores para la medición de la inflamación en pacientes asmáticos que son la IgE total en suero, eosinofilia, recuento de eosinófilos en esputo, niveles de FENO y recuento de células en lavado broncoalveolar mediante broncoscopia. Cada uno de ellos es insuficiente, solo la combinación de estos marcadores, junto a la historia clínica y el FEV1 nos ayudan en el diagnóstico del fenotipo del paciente asmático. Los estudios realizados en asma en niños muestran resultados controvertidos y a día de hoy la eosinofilia en esputo no es un biomarcador de la inflamación Th2 en la población pediátrica, por lo que fue necesario utilizar el resto de pruebas no invasivas (IgE total, Hemograma y FENO) para el estudio de este grupo de niños asmáticos. A día de hoy no existe ningún biomarcador definitivo para identificar a niños con fenotipos de alto riesgo que desarrollarán asma grave persistente. Los resultados de la medición de FENO no deben valorarse de forma aislada, sino que forma parte de la evaluación de la clínica, la función pulmonar y el cumplimiento terapéutico del paciente. La guía de la ATS establece una serie de recomendaciones sobre las aplicaciones clínicas de la medición de la FENO, según el grado de recomendación y el nivel de evidencia existente¹⁰³ (Tabla 31).

Fig 19.- NIOX Vero® (Aerocrine)



Tabla 30.- Factores que alteran la medición de FENO

AUMENTO	DISMINUCIÓN
Contaminación (ozono, SO ₂ , etc)	Aire rico en O ₂ , vapor de agua, CO ₂ , altitud
Alimentos o medicamentos ricos en nitrógeno	Tabaquismo, alcohol
Metabolismo de las bacterias de la boca	Disminución de la temperatura corporal
Aumento de estrógenos	Hipoxia
Contaminación con aire de VRS	Ejercicio físico
Contener la respiración	Respiración rápidas, espirometría Hipertensión pulmonar
Inducción de esputo	Fibrosis quística, discinesia ciliar
Infecciones respiratorias (rinitis, sinusitis)	Hipoxia, SDR

Adaptado de: Tratado de Alergología. SEIAC

Tabla 31.- Recomendaciones de la **ATS** para el uso clínico de la medición de la fracción de óxido nítrico exhalado (FENO)¹⁰³

APLICACIÓN	NIVEL RECOMENDACIÓN	EVIDENCIA
Diagnóstico de inflamación eosinofílica	Fuerte	Moderado
Estimación de la respuesta a corticoides	Fuerte	Bajo
Diagnóstico de asma	Débil	Moderado
Valores bajos de FENO predicen ausencia de eosinofilia	Fuerte	Moderado
Valores altos de FENO predicen respuesta a corticoides	Fuerte	Bajo
Se recomienda monitorizar el FENO en asmáticos	Fuerte	Bajo

✓ Pruebas cutáneas en prick test

Para demostrar la implicación de neuroalérgenos en la clínica del paciente es necesario demostrar la existencia de un mecanismo IgE mediado implicado en la etiología, además de tener una historia clínica compatible. Las herramientas disponibles para demostrar un mecanismo IgE son las técnicas *in vivo*, prick test o pruebas intraepidérmicas y técnicas *in vitro* para la determinación de IgE específica en suero del paciente

Se realizaron pruebas cutáneas en prick test a batería de alérgenos (inhalantes y alimentos) según la clínica y los factores de riesgo recogidas en la historia clínica. El prick test se debe realizar según las normas internacionalmente aceptadas¹⁰⁴. Se realizaron por personal de enfermería entrenado de las consultas de Alergia Infantil del Hospital Materno Infantil. Se aplica en la cara volar del antebrazo una gota de extracto, debidamente identificado, que posteriormente se punciona con una lanceta en dirección perpendicular a la piel, secando el sobrenadante con papel secante, sin friccionar. Como control positivo se utiliza histamina a una concentración de 10mg/ml y como control negativo solución salina al 0.5%. Se realiza la lectura a los 15 minutos. El tamaño de la prueba se valora mediante el cálculo de la media entre el diámetro mayor y el diámetro ortogonal (diámetro a los 90° del punto medio del diámetro mayor). Como variable se recoge el tamaño de la prueba cutánea así calculada en mm (Figura 20).

Fig 20. Pruebas cutáneas en prick test



✓ Pruebas de función pulmonar

El diagnóstico del asma bronquial se basa en la demostración de una obstrucción al flujo aéreo reversible, de forma espontánea o tras tratamiento, acompañada de una historia clínica sugerente. Esta obstrucción reversible o reactividad exagerada debe ser constatada, en adultos y niños, mediante estudios de función pulmonar. La mayoría de las guías de práctica clínica utilizan las medidas de función pulmonar para clasificar la gravedad de la enfermedad, aunque es sabido que en niños la importancia de estas medidas es controvertida.

En este estudio se realizó espirometría basal y prueba broncodilatadora a todos los niños. El espirómetro utilizado fue un espirómetro modelo Spirolab II® con pantalla en color, Medical International Research. La prueba broncodilatadora consiste en administración de dos inhalaciones de salbutamol con cámara espaciadora o terbutalina inhalada con dispositivo Turbuhaler (en niños mayores de 8 años colaboradores), y repetir espirometría en 15 minutos.

Con la espirometría se objetivan los distintos volúmenes ventilatorios. Con una maniobra espirométrica lenta se cuantifican los volúmenes espiratorios estáticos y con la espirometría forzada se cuantifican los flujos y volúmenes dinámicos, en sus presentaciones de curva volumen-tiempo y de flujo-volumen, con las que se visualiza el patrón ventilatorio (restrictivo, obstructivo ó mixto). En la Tabla 32 se enumeran los diferentes volúmenes pulmonares y en la Figuras 21 y 22 se encuentran representados los diferentes volúmenes según las curvas.

En el asma la alteración ventilatoria característica es el patrón obstructivo, definido por la disminución del flujo aéreo con respecto a la capacidad vital. El parámetro más fiable para diagnosticar un patrón obstructivo es el Índice de Tiffeneau (cociente entre el FEV₁/CVF). No

obstante una espirometría normal no descarta un asma, especialmente en niños y adolescentes, donde algunos de los pacientes con asma moderada y algunos con patología grave, presentan unos valores normales de función pulmonar.

Tabla 32.- Volúmenes pulmonares

Volúmenes pulmonares estáticos (espirometría lenta)	Volúmenes pulmonares dinámicos (espirometría forzada)
Capacidad pulmonar total (CPT)	Capacidad vital forzada (CVF)
Capacidad vital (CV)	Volumen de extrapolación retrógrada (VER)
Capacidad inspiratoria (CI)	Volumen espiratorio forzado en el 1º seg (FEV1)
Volumen residual (VR)	Flujo espiratorio forzado entre 75%-25% (FEF25-75)
Volumen de reserva inspiratoria (VRI)	Pico de expiración forzada (PEF)
Volumen de reserva espiratoria (VRE)	Mesoflujos (MEF)
Volumen corriente (VC)	

Sin embargo una característica patognomónica del asma, fundamental para la definición de la enfermedad es la variabilidad de la función pulmonar, tanto en respuesta a broncodilatadores como en el transcurso de la enfermedad. Principalmente aparece una caída importante de los volúmenes dinámicos en las exacerbaciones. Esta variabilidad se demuestra con la prueba broncodilatadora. Un aumento en valores absolutos de >200cc en el FEV1 o > 9% en niños y >12% en adultos¹⁰⁵, se considera una prueba broncodilatadora positiva. En niños con asma grave de larga evolución podemos encontrar un patrón obstructivo no reversible.

Se podrá monitorizar Peak Flow (PF) domiciliario si la espirometría es normal y la prueba broncodilatadora es negativa. Se realiza mediante medidor de pico flujo, y lo realizará el propio paciente (con sus padres/tutores) en su domicilio, con mediciones diarias cada 8 horas, con recogida de datos por escrito. Así se medirá en FEV1 y la variabilidad diaria del mismo. Una variabilidad >20% es característico de asma.

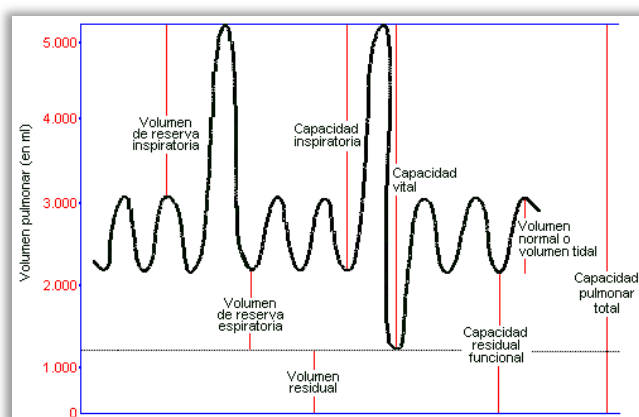


Fig 21.- Volúmenes pulmonares estáticos. Espirometría lenta

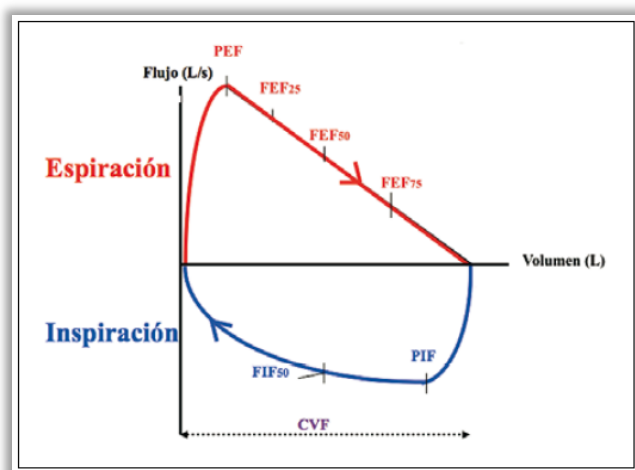


Fig 22 Curvas flujo-volumen. Espirometría forzada

CVF: capacidad vital forzada. FEV1: flujo espiratorio forzado en el 1º segundo.

MEF: mesofujos. PEF: pico de espiración forzada

La Sociedad Europea de Respiratorio (ERS) y la American Thoracic Society (ATS) han elaborado un documento de consenso de estandarización de la espirometría¹⁰⁶. El espirómetro del que se dispone debe cumplir las normativas internacionales. Los requerimientos mínimos del equipo se recogen en la Tabla 33.

✓ Intrumentos de medida de control y calidad de vida en asma

Al final de la anamnesis se entregaron los cuestionarios de Childhood-Asthma Control Test (cACT) y la versión autoadministrada de Asthma Quality of Life Questionary (pAQLQ) para que lo rellenen los niños, ayudados por sus tutores si lo necesitaban, una vez estaban fuera de la consulta.

Tabla 33.- Requerimientos mínimos de un espirómetro según la ATS

Magnitud	Valores de medida
Márgenes de lectura	0.5-8 L
Exactitud	5% ó 100ml
Precisión	3% ó 50ml
Resistencia	<1.5 cm H ₂ O/L/s entre 0-14 L
Linearidad	3%
Resolución	25-50 ml
Volumen mínimo detectable	30 ml

✓ Determinaciones analíticas

Se realizó extracción de sangre venosa para hemograma completo, bioquímica general con determinación de Alfa1Antitripsina, IgE total, IgE específica (según la historia clínica). La extracción se hizo por personal de enfermería del Servicio de Laboratorio del Hospital Materno Infantil. La medición de la IgE total e IgE específica se llevó a cabo mediante la técnica ImmunoCAP®, Thermo Scientific, en el Servicio de Laboratorio del Hospital Infanta Cristina.

Se procedió a recoger las muestras de suero correctamente identificadas con el código de cada paciente y se guardaron en una seroteca. Se conservaron mediante congelación en una nevera del Servicio de Pediatría, para utilizarlos posteriormente para la medición de periostina

La medición de periostina se llevó a cabo en el Servicio de Inmunología del Hospital Fundación Jimenez Diaz (Madrid) mediante ELISA (Enzyme-linked immunosorbent assay), human periostin DuoSet ELISA (Catag DY3548) R&D SYSTEMS.

4.- Tratamiento

Los pasos a seguir para alcanzar un tratamiento correcto son:

- ✓ Ante el diagnóstico de asma se optimiza el tratamiento (según escalones de tratamiento de la GEMA o GINA) y la estrategia terapéutica a realizar. A través de las pediatras de las consultas de Alergia Infantil, se pauta tratamiento biológico con omalizumab, a aquellos niños en los que esté indicado.
- ✓ Se explica al paciente y/o a sus tutores la presunción diagnóstica. Se instruye sobre el uso de inhaladores, sobre la evitación de factores ambientales como el humo del tabaco o neuroalergenos y sobre los hábitos de vida saludables. Y se ayuda a los pacientes y a

los padres a distinguir entre la disnea psicógena y la debida al asma y a distinguir los síntomas característicos de la enfermedad.

- ✓ Se entrega una guía de actuación personalizada por escrito (Anexo L), del tratamiento diario y de las exacerbaciones, incluyendo instrucciones de auto-manejo y autoevaluación. Según la Cochrane la educación del asma y las estrategias del autocontrol han demostrado reducir a morbilidad del asma en adultos y niños (nivel de evidencia A).
- ✓ Se deriva a ORL si presentaba sospecha de disfunción de cuerdas vocales y rinosinusopatía crónica y al Especialista en Digestivo si se sospecha RGE.
- ✓ Se cita al paciente de 2-4 semanas para nueva valoración y seguimiento.

SEGUNDA VISITA

Objetivos

- Valorar de los síntomas, exacerbaciones, cumplimiento terapéutico y respuesta a la medicación.
- Espirometría y FENO.
- Revisar el tratamiento y las habilidades de su uso.
- Cuestionario cACT y PAQLQ.
- Confirmar el diagnóstico de asma, y de sus posibles comorbilidades.
- Valorar el control de los factores de riesgo.
- Estudiar de los resultados de las pruebas complementarias.
- Ajustar de nuevo el tratamiento según el control alcanzado.

Vía clínica

- ✓ Si ha habido un control de los síntomas, mantenemos el tratamiento y diagnosticamos el estadio y el control del asma. Si persiste el mal control, continuaremos con el estudio. Se deben descartar otras patologías que simulen asma (aspiración de cuerpo extraño, Fibrosis Quística, disfunción de las cuerdas vocales, patologías neoplásicas y cardiopatías) y se continúa con las pautas de tratamiento según las GPC (Tabla 34).
- ✓ Se realizará:
 - Radiografía de tórax (si no se dispone de ella).
 - Test del sudor e Inmunoglobulinas (en casos indicados).
 - Se continúa con la estrategia terapéutica y se ajusta dosis de tratamiento (GINA).

- ✓ Se citara para próxima visita en 1-3 meses

Diagnóstico

La gravedad del asma se clasificó según los criterios de gravedad del III Consenso Internacional Pediátrico, adaptados en España en la GEMA:

- Episódica ocasional
- Episódica frecuente
- Persistente moderada (alérgica o no alérgica)
- Persistente grave (alérgica o no alérgica)

El paciente con ADC se englobará dentro de los siguientes fenotipos:

- Asma grave no controlado alérgica ó no alérgica
- Asma inestable ó Brittle asthma (agudizaciones graves inesperadas)
- Asma grave que amenaza la vida (crisis que precisan ingreso en UCI)
- Asma persistente grave resistente a corticoides (asociado a polimorfismo genéticos)
- Asma persistente grave dependiente de corticoides

Dentro del asma no controlada tenemos un grupo de pacientes diagnosticados de asma severa o asma de difícil control y otro grupo con asma moderada que no están controladas ó son difíciles de tratar. Para clasificar un asma como “difícil de tratar” nos basamos en una serie de criterios:

- necesidad de más de tres fármacos
- uso de corticoides orales más de 2 veces al año
- aparición de frecuentes exacerbaciones
- no evitación de los desencadenantes del asma
- crisis graves que precisen ingreso hospitalario y/o en Unidad de Cuidados Intensivos.

Tabla 34.- Esquema de tratamiento de asma moderada-severa no controlada

Esquema de tratamiento
1. Actuar sobre los factores que pueden estar influyendo en la falta de control de la enfermedad (tratar comorbilidades, evitar desencadenantes, mejorar el incumplimiento)
2.- Tratamiento intensivo inicial hasta conseguir la mejor respuesta posible, se comenzará con el recomendado para el asma grave (según guía GINA). Dependerá de la respuesta si se añaden o no otros fármacos
3. Cuando se detecte respuesta deficiente a esteroides orales, investigar las posibles causas: absorción incompleta, fallo de conversión a forma activa, eliminación rápida o resistencia
4. Se utilizará tratamientos “alternativos” (omalizumab), en pacientes que cumplan criterios
5. Organizar un seguimiento regular a la medida de cada paciente con planes de acción por escrito

MATERIAL PARA ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN

- Lancetas, papel secante, vasos de plástico
- Extractos alergénicos*
- Sistemas de extracción de sangre venosa
- Espirómetro, boquillas
- NIOX MINO
- Medicación (salbutamol inhalado, metilprednolona parenteral, hidrocortisona, dexclorfeniramina oral y parenteral, adrenalina a 1/1000)
- Cámaras espaciadoras (niños y adultos) Prochamber

*Extractos alergénicos.

Batería de inhalantes estacionales

- Pólenes de gramíneas salvajes y cultivadas (*Lolium perenne*, *Festuca elatior*, *Phragmites communis*, *Secale cereale*, *Dactylis glomerata*, *Cynodon dactylon*, *Phleum pratense*, *Poa pratensis*, *Triticum aestivum*), pólenes de árboles (*Cupressus arizónica*, *Olea europea*, *Pinus strobus*, *Platanus acerifolia*, *Quercus alba*), pólenes de malezas (*Rumex acetosella*, *Artemisia vulgaris*, *Chenopodium álbum*, *Plantago lanceolata*, *Parietaria judaica*, *Rumex crispus*, *Salsola kali*)

Batería de inhalantes perennes

- Acaros de almacén (*Acarus siro*, *Glycyphagus domesticus*, *Lepidoglyphus destructor*, *Tyrophagus putrescentiae*) y ácaros domésticos (*Dermatophagoides farinae*, *Dermatophagoides pteronyssinus*, *Euroglyphus maynei*)
- Epitelios de animales (gato, caballo, perro, cobaya, periquito, conejo, hámster, canario, gerbo, hurón)
- Mohos (*Penicilium notatum*, *Cladosporium herbarium*, *Aspergillus fumigatus*, *Candida albicans*, *Alternaria alternata*)

Panalergenos: LTP (Pru p3), profilina, tropomiosina

Batería de alimentos

- Frutas y frutos secos
- Legumbres

- Huevo
- Leche de vaca
- Mezcla de pescados blancos y azules y crustáceos.
- Mezcla de cereales

AYUDA SOLICITADA.

Ayuda solicitada para un estudio de investigación sobre asma no controlada en niños, que complementará la formación de la solicitante y a partir del cual realizará la tesis doctoral.

El presupuesto solicitado engloba:

- Gastos de personal del equipo investigador: 7000euros
- Material: 3400 euros

PROMOTOR DEL ESTUDIO

El promotor del estudio ha sido La Fundación para la Formación e Investigación de los Profesionales de la Salud de Extremadura (FundeSalud) del Gobierno de Extremadura.

DIFUSIÓN DE RESULTADOS

Plan de difusión de los resultados: artículo científico, comunicación a congreso regional, nacional y/o internacional.

LIMITACIONES DEL ESTUDIO

La principal limitación de este estudio ha sido no conocer la prevalencia del asma en el Area Sanitaria estudiada, por no disponer de los datos correspondientes en la literatura y no haber tenido a disposición la información acerca del número de casos de niños de 5 a 14 años diagnosticados de asma en el Area de Salud de Badajoz. Además el número de muestra del estudio es pequeña, y será un factor a tener en cuenta en el análisis estadístico.

La siguiente limitación es la variabilidad de síntomas en los pacientes asmáticos. El asma es una enfermedad dinámica, con la posibilidad de encontrar diferentes grados de severidad o control en consultas consecutivas, por depender éstos de múltiples factores (tratamiento adecuado, cumplimiento del tratamiento, factores meteorológicos, exposición a aeroalergenos, infecciones respiratorias intercurrentes y factores emocionales, entre otros). Por ello, un mismo paciente pudo haber presentado diferentes diagnósticos a lo largo del seguimiento del estudio. El diagnóstico definitivo que utilizamos para el estudio se realizó después de la segunda visita, una vez tratado al paciente de forma adecuada a las GPC.

Otra de las deficiencias es no haber podido hacer un seguimiento mas prolongado en el tiempo y haber analizado la modificación de alguna de las características clínicas y variables, de la puntuación del ACT y AQLQ y de diagnóstico, después de un correcto manejo adaptado a las GPC.

Además no ha sido posible disponer de un grupo control de pacientes sanos, o pacientes atópicos sin asma, para poder comparar algunas variables.

Este estudio permite plantearse nuevas hipótesis pendientes de contestar, como los niveles basales de periostina en las diferentes edades de la población infantil y que porcentaje de pacientes con asma no controlada existe dentro de la población asmática infantil de nuestro Area Sanitaria, en estudios prospectivos posteriores, con la posibilidad de añadir un grupo control para la comparación de variables.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Metodos estadísticos

El contenido de la base de datos clínica ha sido transferido a ficheros de datos (*datasets*) de SAS[®] para el análisis estadístico. Todos los análisis estadísticos han sido realizados usando el paquete estadístico SAS[®] versión 9.3.

Presentación/Formato de los resultados

En general, para las variables continuas, la descripción de la media, mediana y desviación estándar se presentan con un decimal adicional y para los valores mínimos y máximos se presentan con el mismo nivel de exactitud que los datos sin procesar.

Para las variables categóricas, los porcentajes se presentan con una cifra decimal.

Hipótesis y métodos estadísticos

1. Análisis descriptivo

Se han realizado análisis descriptivos de las variables recogidas. Dependiendo del carácter de la variable se presenta:

- Las variables **categóricas** se han resumido mediante frecuencias y porcentajes.
- Las variables **continuas** se han resumido mediante las medidas de tendencia central y dispersión: media, desviación estándar, mediana, los percentiles del 25% y el 75% (Q1 y Q3) y valores extremos (mínimo y máximo).

2. Análisis bivalente

Cuando ha sido de interés para responder a los objetivos del estudio, se ha evaluado la relación entre variables:

- Para variables **categóricas** se presentan tablas de contingencia con la frecuencia en cada categoría y el porcentaje por columnas. Para evaluar la posible asociación se han

realizado pruebas de Chi cuadrado o test exacto de Fisher y se presenta el p-valor resultante.

- Para variables **numéricas** se presentan los estadísticos descriptivos por grupos. Para evaluar la posible asociación se han realizado pruebas T-Test, ANOVA o las pruebas no paramétricas de Wilcoxon, Mann Wihtney o Kruskal-Wallis.
- Para valorar la relación entre **dos variables numéricas** se presenta la correlación de Pearson o Spearman, así como su p-valor.

3. Análisis multivariante

Cuando ha sido de interés para el análisis se ha ajustado un modelo de regresión logística, se ha presentado los p-valores de las variables ajustadas en el modelo y sus respectivos odds ratios junto a su intervalo de confianza del 95%.

4. Ajuste por multiplicidad

Cuando se ha realizado un post-HOC, comparación 2 a 2 de las categorías de una variable, se han ajustado los p-valores resultantes mediante la técnica del False Discovery Rate.

RESULTADOS

RESULTADOS

Se derivaron 58 niños con criterios, según los pediatras, de asma no controlada, de edades comprendidas entre 5 y 14 años. De estos, 50 fueron incluidos en el estudio. Cinco pacientes, procedentes de población rural, rechazaron la inclusión por dificultades económicas de los padres, y no poder costearse el transporte al Hospital o no poder perder días de trabajo para poder asistir a las visitas del estudio; una paciente de 13 años rechazó ella misma la inclusión en el estudio; y los dos restantes no pudieron ser localizados con los datos personales de los que disponíamos.

Se incluyeron en el estudio 50 pacientes de edades comprendidas entre los 5 y los 14 años (ambos incluidos), con criterios de asma no controlada. Los pacientes fueron derivados desde la consulta de Alergia Infantil del Hospital Materno Infantil de Badajoz y desde las consultas de pediatría de Centros de Salud del Área de Salud de Badajoz, durante un período de 6 meses, desde marzo hasta agosto de 2015.

1. Porcentaje de casos de Asma de Dificil Control (Tabla 35)

De los 50 pacientes incluidos en el estudio con asma mal controlada, se encontraron 19 pacientes (38%) con Asma de Dificil Control y 31 (62%) pacientes sin ADC.

Tabla 35. Pacientes con Asma de difícil control

Asma de difícil control		Total (n=50)
Sí	n (%)	19 (38.0%)
No	n (%)	31 (62.0%)

2. Características sociodemográficas (Tabla 36)

La media de la edad fue 9,3 con desviación estándar (DE) de 3,5. El grupo de pacientes lo componían 50 niños, de los cuales 36 eran varones (72%) y 14 eran hembras (28%). Los niños que vivían en hábitat urbano fueron 26, y 24 procedían de hábitat rural. El nivel socioeconómico de los padres era bajo en 11 pacientes y nivel medio en 37 pacientes. Ninguno de los padres anotaron un nivel socioeconómico alto en el cuestionario. En dos casos los padres no contestaron en esta pregunta. En 25 de las familias (50%) había algún componente

emocional, con patología psiquiátrica o alteraciones psicológicas en algún componente de la familia o en el propio paciente. Respecto a la exposición al humo del tabaco, 18 de los niños (36%) estaban expuestos y 32 (64%) no estaban expuestos.

3. Características clínicas (Tabla 37)

La media del IMC fue de 19,4 con una DE de 4,2, con un mínimo de 14 y máximo de 30. El inicio de los síntomas bronquiales fue en el primer año de vida en 32 pacientes (64%), en la etapa preescolar en 13 pacientes (26%) y en la escolar en 5 (10%). Respecto a las características clínicas, 49 de los pacientes (98%) presentaban síntomas diurnos y 46 (92%) síntomas nocturnos. De los 50 pacientes, el 72% presentaban limitación de las actividades de la vida diaria y el 92% de los pacientes presentaban limitación en las actividades deportivas. Los síntomas eran estacionales solo en el 26% de los casos y el resto (74%) presentaban síntomas durante todo el año. Respecto a las exacerbaciones, el 32% de los pacientes habían presentado más de una exacerbación al año y el 68%, más de una al mes. Más de la mitad de los niños (55,1%) había asistido a servicios de urgencias más de una vez al año y un tercio (32,7%) habían asistido más de una vez al mes. El resto, 6 niños, no habían asistido a urgencias en el último año. El 38% (19 niños) habían precisado ingreso hospitalario por causa del asma, al menos una vez en los últimos dos años.

Respecto a los antecedentes familiares de atopia (rinoconjuntivitis o asma, dermatitis atópica, alergia alimentaria), 42 de los 50 pacientes (85,7%) si presentaban antecedentes familiares y en el resto de casos no existían o no se conocían.

En el grupo, el asma había sido causa de absentismo escolar por exacerbaciones, al menos un día en el último año, en el 76% de los niños y en 25 casos (50%) los padres habían tenido que faltar al trabajo algún día por causa de reagudización del asma de su hijo.

En cuanto a las comorbilidades (Tabla 38), 48 de los 50 pacientes (96%) presentaba rinitis perenne o estacional, 16 niños (32%) habían sufrido algún episodio de sinusitis; 31 (62%) presentaban o habían presentado en algún momento de su vida, dermatitis atópica, 16 pacientes (32%) referían alergia a alimentos y 9 (18%) tenían sobrepeso (IMC mayor de 25).

Tabla 36. Factores sociodemográficos

Factores	Total (n=50)	Resultados
Edad (años)		
	Media (Desv. estándar)	9.3 (3.5)
	Mediana (Q1, Q3)	8.5 (6.0, 13.0)
	Min, Max	5, 14
Sexo		Total (n = 50)
Varón	n (%)	36 (72.0%)
Hembra	n (%)	14 (28.0%)
Habitat		
Urbano	n (%)	26 (52.0%)
Rural	n (%)	24 (48.0%)
Nivel socio-económico	n = 48	Total (n=50)
Total <i>no-missing</i>	n	48
Bajo	n (%)	11 (22.9%)
Medio	n (%)	37 (77.1%)
Alto	n (%)	0 (0%)
<i>Missing</i>	n	2
Factores psicológicos		Total (n=50)
Sí	n (%)	25 (50.0%)
No	n (%)	25 (50.0%)
Exposición al humo del tabaco		Total (n=50)
Sí	n (%)	18 (36.0%)
No	n (%)	32 (64.0%)

Tabla 37. Datos clínicos de los pacientes

Datos clínicos	Total (n = 50)	Resultados
IMC (Kg/m²)		
	Media (Desv. estándar)	19.4 (4.2)
	Mediana (Q1, Q3)	18.0 (16.0, 20.5)
	Min, Max	14, 30
Inicio de los síntomas		
1º año de vida	n (%)	32 (64.0%)
Preescolar	n (%)	13 (26%)
Escolar	n (%)	5 (10%)
Síntomas nocturnos		
Sí	n (%)	46 (92.0%)
No	n (%)	4 (8.0%)
Síntomas diurnos		
Si	n (%)	49 (98%)
No	n (%)	1 (2%)
Limitaciones en la actividad diaria		
Sí	n (%)	36 (72.0%)
No	n (%)	14 (28.0%)
Estacionalidad de los síntomas		
Sí	n (%)	13 (26.0%)
No	n (%)	37 (74.0%)
Limitaciones en las actividades deportivas		
Sí	n (%)	46 (92.0%)
No	n (%)	4 (8.0%)
Exacerbaciones		Total (n=50)
>1 /año	n (%)	16 (32.0%)
>1/mes	n (%)	34 (68.0%)
Asistencia a urgencias		
>1/año	n (%)	27 (55.1%)
>1/mes	n (%)	16 (32.7%)
No	n (%)	6 (12.2%)

Datos clínicos	Total (n = 50)	Resultados
Ingresos hospitalarios por asma		
Sí	n (%)	19 (38.0%)
No	n (%)	31 (62.0%)
AF de atopia	n = 49	
Si	n (%)	42 (85,7%)
No	n (%)	7 (14,3%)
<i>Missing</i>	n	1
Absentismo escolar		
Sí	n (%)	38 (76.0%)
No	n (%)	12 (24.0%)
Absentismo padres	n = 49	Total (n=50)
Total <i>no-missing</i>	n	49
Sí	n (%)	25 (51.0%)
No	n (%)	24 (49.0%)
<i>Missing</i>	n	1

Tabla 38. Comorbilidades

Comorbilidades	Total n=50 n (%)
Rinitis	
Sí	48 (96.0%)
No	2 (4.0%)
Sinusitis	
Sí	16 (32.0%)
No	34 (68.0%)
Dermatitis atópica	
Si	31 (62%)
No	19 (38%)
Alergia a alimentos	
Si	16 (32%)
No	34 (68%)
Sobrepeso	
Si	9 (18%)
No	41 (88%)

4. Estudio alérgico (Tabla 39)

En el grupo estudiado, el 84% de los niños presentaban sensibilización a neumoalérgenos; 50% presentaba sensibilización a ácaros, 70% sensibilización a pólenes, 40,8% a hongos y 46,9% a epitelios.

Tabla 39. Estudio alérgico

Estudio alérgico	Total (n=50)	Resultados
Sensibilización a neumoalérgenos		
Sí	n (%)	42 (84.0%)
No	n (%)	8 (16.0%)
Ácaros		
Sí	n (%)	25 (50.0%)
No	n (%)	25 (50.0%)
Pólenes		
Sí	n (%)	35 (70.0%)
No	n (%)	15 (30.0%)
Hongos ambientales		
	n = 49	
Total <i>no-missing</i>	n	49
Sí	n (%)	20 (40.8%)
No	n (%)	29 (59.2%)
<i>Missing</i>	n	1
Epitelios		
Sí	n (%)	23 (46.0%)
No	n (%)	27 (54.0%)

5. Biomarcadores (Tabla 40).

Respecto a la espirometría basal forzada el FEV₁ fue mayor del 80% en 40 pacientes; 7 niños presentaron un FEV₁ entre 70 - 80%; y 3 niños tenían un FEV₁ <70%. El recuento de eosinófilos en sangre fue >400 eos/mm³ en 31 pacientes (62%) y 29 (69%), presentaron un FENO >20ppb. La medición de fracción exhalada de óxido nítrico (FENO) no fue posible en 8 pacientes, por dificultad en la realización de la técnica.

La media de la IgE total (UI/L) fue de 535 con una DE de 682 y la mediana 300,5, con un mínimo de 4 y máximo de 3566 UI/ml. Se midieron los niveles de periostina en suero a 43 pacientes, la medición de periostina (ng/ml) mostró una media de 972 (DE 678), una mediana de 1005 con Q1 554 y Q3 1276, con un mínimo de 2 y un máximo de 3493.

Tabla 40. Biomarcadores

FEV1 (%)	Total (n=50)	Resultados
>80%	n (%)	40 (80.0%)
80-70%	n (%)	7 (14.0%)
<70%	n (%)	3 (6.0%)
Eosinófilos en sangre (eos/mm³)		
> 400	n (%)	31 (62.0%)
<400	n (%)	19 (38.0%)
FENO (ppb)		
	n = 42	
Total no-missing	n	42
>15	n (%)	29 (69.0%)
<15	n (%)	13 (31.0%)
Missing	n	8
IgE total (UI/mL)		
	Media (Desv. estándar)	535.6 (682.0)
	Mediana (Q1, Q3)	300.5 (124, 721)
	Min, Max	4, 3566
Periostina (ng/dl)		
	n = 43	
	Media (DE)	972 (678)
	Mediana (Q1, Q3)	1005 (554, 1276)
	Min, Max	2-3493
Missing	n	7

6. Instrumentos de medida (Tabla 41).

Según los instrumentos de medida del asma, el Test de Control del Asma para niños (cACT), el asma estaba controlada (ACT >19puntos) en el 30% de los niños estudiados, y mal

controlada en el 70%; 18 (36,7%) pacientes con ACT ente 14 y 19 puntos y 16 pacientes (32,7%) con ACT <14 puntos. Uno de los pacientes no rellenó el ACT. La media del Cuestionario de Calidad de Vida en Asma (versión para niños), fue de 4,343, mediana 4,65 (rango IQ 3,2 -5,2). Valor mínimo de AQLQ 1,5 y máximo 7.

Tabla 41. Instrumentos de medidas del asma

ACT	n = 49	Total (n=50)
>19	n (%)	15 (30.6%)
14-19	n (%)	18 (36.7%)
<14	n (%)	16 (32.7%)
<i>Missing</i>	n	1
pALQ	n = 46	Total (n=50)
	Media (Desv. estándar)	4.343 (1.388)
	Mediana (Q1, Q3)	4.650 (3.200, 5.200)
	Min, Max	1.50, 7.00
<i>Missing</i>	n	4

7. Tratamiento (Tabla 42)

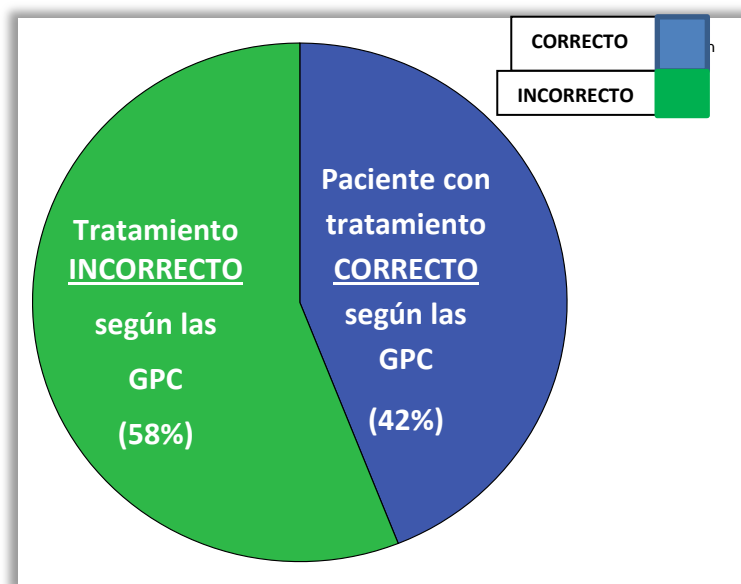
La adherencia al tratamiento, según referían los padres/tutores era del 89,8% (44 pacientes cumplían en tratamiento pautado) y 5 de los pacientes (10,2%), no tenían una correcta adherencia al tratamiento prescrito por sus pediatras. 40 de los niños (81,6%) estaban en tratamiento con montelukast, 36 niños (72%) estaban en tratamiento con dosis altas de corticoides inhalados (CI) (>400mcg de budesonida ó >500mcg de fluticasona), 11 niños (22%) tenían pautado dosis medias o bajas de CI y 3 (6%) no estaban utilizando CI. Respecto a los corticoides orales (CO), 40 de los niños (80%) habían recibido más de dos ciclos de CO al año, en el último año, según referían sus padres en la anamnesis.

De todos los niños incluidos en el estudio, 21 de ellos (42%) tenían prescrito un tratamiento adecuado a las GPC, según la gravedad del asma. El resto, 29 pacientes (58%), no tenían pautado un tratamiento correcto (Figura 23).

Tabla 42. Tratamiento

		Total (n=50)
Adherencia		
Total no-missing	n	49
Sí	n (%)	44 (89.8%)
No	n (%)	5 (10.2%)
<i>Missing</i>	n	1
Corticoides inhalados		
Dosis altas (400mcg budesonida, 500 fluti)	n (%)	36 (72.0%)
Dosis medias-bajas	n (%)	11 (22.0%)
No	n (%)	3 (6.0%)
Montelukast		
Total no-missing	n	49
Sí	n (%)	40 (81.6%)
No	n (%)	9 (18.4%)
<i>Missing</i>	n	1
>2 ciclos de CO/año		
Sí	n (%)	40 (80.0%)
No	n (%)	10 (20.0%)
Tratamiento adecuado según GINA/GEMA		
Sí	n (%)	21 (42%)
No	n (%)	29 (58%)

Fig 23. Tratamiento según las GPC



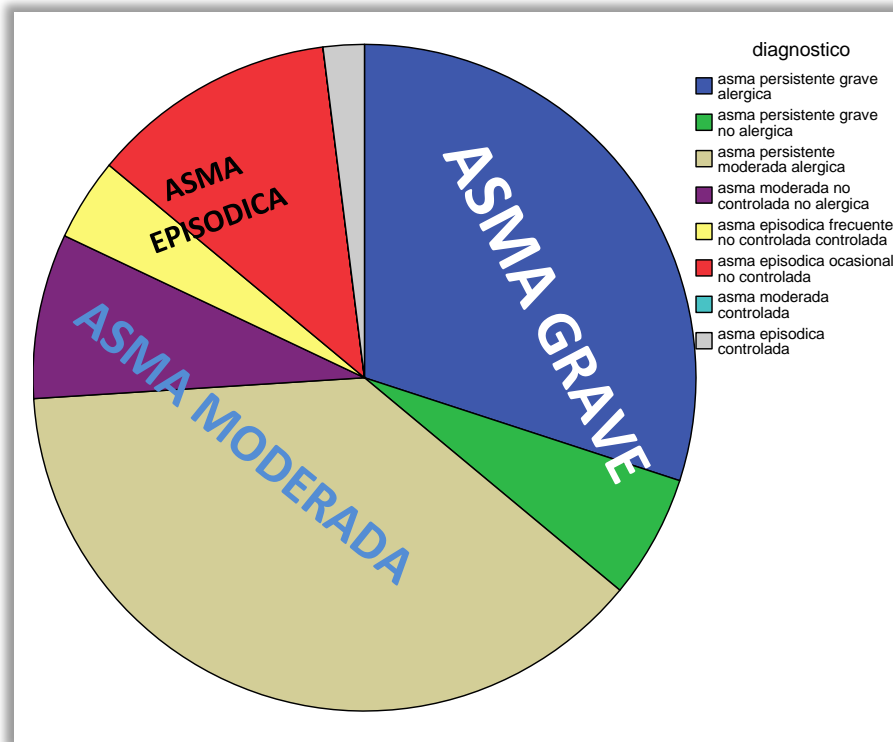
8. Diagnóstico según GINA/GEMA (Tabla 43)

Cada niño se diagnosticó según los criterios de la GINA/GEMA, basándonos en la anamnesis, la exploración clínica y las pruebas complementarias en diferentes estadios de asma, según su gravedad y control.

De los 50 pacientes estudiados, 15 (30%) fueron diagnosticados de asma persistente grave alérgica no controlada; 4 (8%) de asma persistente grave no alérgica no controlada, 18 pacientes (36%) presentaban asma persistente moderada alérgica no controlada y 4 (8%) asma persistente moderada no alérgica no controlada. Un grupo de pacientes presentaba asma episódica, de los cuales se diagnosticaron de episódica frecuente no controlada a 2 pacientes (4%) y episódica ocasional no controlada a 6 niños (12%). Un paciente se diagnosticó de asma controlada, una vez realizada la anamnesis y el estudio, el resto de los niños del grupo (49) presentaban asma no controlada.

Dentro de las diferentes gravedad del asma, 19 niños (38,8%) presentaron asma grave, 22 (44,9%) asma moderada y 8 (16,3%) asma episódica (Figura 24 y 25).

Fig 24. Diagnóstico de asma según la gravedad



- Asma **persistente grave** alérgica no controlada (30%)
- Asma **persistente grave** no alérgica no controlada (8%)
- Asma **persistente moderada** alérgica no controlada (36%)
- Asma **persistente moderada** no alérgica no controlada (8%)
- Asma **episódica frecuente** no controlada (4%)
- Asma **episódica ocasional** no controlada (12%)
- Asma **controlada** (2%)

Fig 25. Porcentaje de casos según la gravedad de asma

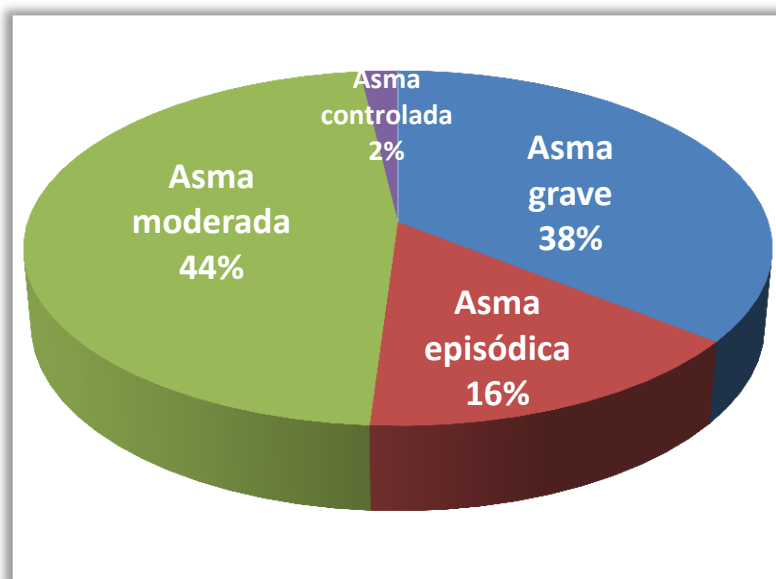


Tabla 43. Diagnóstico según GINA/GEMA

Diagnóstico según la GINA/GEMA	
	n (%)
Asma grave no controlada alérgica	15 (30.0%)
Asma grave no controlada no alérgica	4 (8.0%)
Asma persistente moderada no controlada alérgica	18 (36.0%)
Asma persistente moderada no controlada no alérgica	4 (8.0%)
Asma episódica frecuente no controlada	2 (4.0%)
Asma episódica ocasional no controlada	6 (12.0%)
Asma controlada	1 (2.0%)
Gravedad del asma no controlada	
	n (%)
Grave	19 (38.8%)
Persistente moderada	22 (44.9%)
Episódica	8 (16.3%)

9. Análisis comparativo entre el grupo de ADC y “no ADC”

A. Factores sociodemográficos (Tabla 44)

Los niños del grupo de ADC tenían una media de edad de 9,3, idéntica al grupo “no ADC”, el IMC y el nivel socioeconómico fueron similares en ambos grupos. El porcentaje de varones fue mayor en ambos grupos. Respecto a la exposición al humo del tabaco, estaban expuestos 3 niños (15,8%) con ADC y 15 (48,4%) del grupo “no ADC”. Existen diferencias significativas en la exposición al humo del tabaco entre el grupo de ADC y el grupo de “no ADC”. El porcentaje de niños expuestos al humo del tabaco era mayor en pacientes del grupo de “no ADC”.

B. Datos clínicos (Tabla 45)

El inicio de los síntomas de asma en el grupo de ADC fue en el primer año de vida en 15 pacientes (78%), en la etapa preescolar en 4 (21,1%) y ninguno en la etapa escolar, y para el grupo de “no ADC” 17 (54,8%), 9 (29%) y 5 (16%) respectivamente, sin encontrar diferencias significativas entre los dos grupos.

En el grupo de ADC la frecuencia de las exacerbaciones fue mayor de una al año en 3 pacientes (15,8%) y mayor de una al mes en 16 (84,2%), y en el grupo de “no ADC” 13 (41,9%) presentaron más de una exacerbación al año y 18(58,1%) más de una al mes. Fue mayor el porcentaje de niños que presentaron exacerbaciones más de una vez al mes en el grupo de ADC respecto al otro grupo ($p = 0,0544$). Casi la mitad de los niños del grupo de ADC (47,4%), asistieron a urgencias más de una vez al año y la otra mitad, más de una vez al mes, frente al 60% y 23,3% en el grupo de “no ADC”. Solo un niño del grupo de ADC no acudió a urgencias en el año previo y 5 del grupo de “no ADC” ($p = 0,177$)

En el grupo de ADC hubo 12 niños que precisaron al menos un ingreso hospitalario en los dos años previos, respecto a 7 del grupo de “no ADC” ($p = 0,0041$). Los niños de ambos grupos, presentaban limitaciones en las actividades deportivas con un porcentaje de 100% en niños con ADC y 87,1% (27 pacientes) en los niños “no ADC”. No se hallaron diferencias significativas. En el grupo de ADC el porcentaje de absentismo escolar fue del 94,7% (18 de 19 niños), frente al 64,5% (20 de 31) en el otro grupo ($p = 0,00182$). Las bajas laborales de los tutores presentaron diferencias en el límite de la significación estadística, con un 68,4% en el grupo de ADC y 40% en el grupo “no ADC”. La mayor parte de los niños presentaban síntomas perennes, sin diferencias entre los dos grupos.

Tabla 44. Factores sociodemográficos según ADC

		ADC (n=19)	No ADC (n=31)
Edad (años)	n	19	31
	Media (Desv. estándar)	9.3 (3.6)	9.3 (3.4)
	Mediana (Q1, Q3)	9.0 (6.0, 13.0)	8.0 (6.0, 13.0)
	Min, Max	5, 14	5, 14
p-valor: 0.9947			
Sexo	n	19	31
Varón	n (%)	12 (63.2%)	24 (77.4%)
Hembra	n (%)	7 (36.8%)	7 (22.6%)
p-valor: 0.2756			
IMC (Kg/m²)	n	19	31
	Media (Desv. estándar)	19.6 (4.2)	19.4 (4.3)
	Mediana (Q1, Q3)	19.0 (16.0, 20.0)	18.0 (16.0, 21.0)
	Min, Max	15, 30	14, 29
p-valor: 0.8563			
Nivel socio-económico			
Total <i>no-missing</i>	n	18	30
Bajo	n (%)	5 (27.8%)	6 (20.0%)
Medio	n (%)	13 (72.2%)	24 (80.0%)
<i>Missing</i>	n	1	1
p-valor: 0.7243			
Exposición al humo del tabaco			
	n	19	31
Sí	n (%)	3 (15.8%)	15 (48.4%)
No	n (%)	16 (84.2%)	16 (51.6%)
p-valor: 0,0198			

Existen diferencias entre la exposición al humo del tabaco según el ADC (p=0.0198). El porcentaje de pacientes con exposición al humo del tabaco es menor en pacientes con ADC.

Tabla 45. Datos clínicos

		ADC (n=19)	No ADC (n=31)
Inicio de los síntomas			
1º año de vida	n (%)	15 (78.9%)	17 (54.8%)
Preescolar	n (%)	4 (21.1%)	9 (29.0%)
Escolar	n (%)		5 (16.1%)
		p-valor: 0.1243	
Exacerbaciones			
>1 /año	n (%)	3 (15.8%)	13 (41.9%)
>1/mes	n (%)	16 (84.2%)	18 (58.1%)
		p-valor: 0.0544	
Asistencia a urgencias			
Total no-missing	n	19	30
>1/año	n (%)	9 (47.4%)	18 (60.0%)
>1/mes	n (%)	9 (47.4%)	7 (23.3%)
No	n (%)	1 (5.3%)	5 (16.7%)
Missing	n	0	1
		p-valor: 0.1771	
Ingresos hospitalarios por asma			
Sí	n (%)	12 (63.2%)	7 (22.6%)
No	n (%)	7 (36.8%)	24 (77.4%)
		p-valor: 0.0041	
Limitaciones en la actividad diaria			
Sí	n (%)	19 (100.0%)	17 (54.8%)
No	n (%)		14 (45.2%)
		p-valor: 0.0006	
Limitaciones en las act. deportivas			
Sí	n (%)	19 (100.0%)	27 (87.1%)
No	n (%)		4 (12.9%)
		p-valor: 0.2839	
Absentismo escolar			
Sí	n (%)	18 (94.7%)	20 (64.5%)
No	n (%)	1 (5.3%)	11 (35.5%)
		p-valor: 0.0182	
Absentismo padres/tutores			

		ADC (n=19)	No ADC (n=31)
Total <i>no-missing</i>	n	19	30
Sí	n (%)	13 (68.4%)	12 (40.0%)
No	n (%)	6 (31.6%)	18 (60.0%)
<i>Missing</i>	n	0	1
p-valor: 0.0525			
Estacionalidad de los síntomas			
Sí	n (%)	4 (21.1%)	9 (29.0%)
No	n (%)	15 (78.9%)	22 (71.0%)
p-valor: 0.7415			

Existen diferencias significativas entre los ingresos hospitalarios ($p=0.0041$), limitaciones a la vida diaria ($p=0.0006$) y el absentismo escolar ($p=0.0182$) según el ADC. Los porcentajes de pacientes con absentismo escolar, con limitaciones a la vida diaria y con ingresos hospitalarios son superiores en pacientes con ADC.

C. Estudio (Tabla 46)

Sensibilización a neuroalérgenos

Ambos grupos presentaban un alto porcentaje de niños con sensibilización a neuroalérgenos 84,2% en niños con ADC y 83,9 en niños sin ADC, con sensibilización a ácaros en la mitad de pacientes de cada grupo, a pólenes en el 68,4% y 71%, a hongos 31,6% y 46,7% y a epitelios 47,4% y 45,2%, respectivamente. No se encontraron diferencias significativas entre ambos grupo. Un tercio de ambos grupos referían alergia a alimentos.

Biomarcadores

Respecto a la función pulmonar, en el grupo de “no ADC” 28 de 31 niños tenía un FEV1 >80% y 3 entre 80-70%, mientras que el grupo con ADC 12 de 19 tenían un FEV1>80%, 4 presentaban un FEV1 entre 80-70% y 3 un FEV1 <70%. En el grupo de “no ADC” ningún paciente presentó un FEV1 <70%. Encontramos diferencias significativas en los valores del FEV1 en los dos grupos ($p = 0,023$).

Los niveles de eosinofilia en sangre fueron mayores de $400/\text{mm}^3$ en 10 niños con ADC y en 21 sin ADC, sin encontrar diferencias significativas.

La medición de FENO fue mayor de 20ppb en 12 niños con ADC y en 17 sin ADC ($p = 0,158$). La media (y desviación estándar) de los niveles de IgE total en suero para el grupo de ADC y “no ADC” fue de 608,9UI/L (612,3) y 490,7UI/L (727,5), respectivamente ($p = 0,294$). Para la variable IgE total >500 UI/ml si encontramos diferencias en el límite de la significación estadística, con 52,6% de niños con IgE >500 en el grupo de ADC y 24% en el grupo “no ADC” ($p = 0,05$). Los niveles de periostina en suero fue >1000 ng/ml en el 31% de los niños con ADC y en el 63% de los niños del grupo “no ADC” ($p = 0,04$)

Instrumentos de medida

El resultado del ACT fue >19 en el 40% de los niños del grupo sin ADC, frente al 15,8% en niños con ADC; ACT entre 14 -19 en el 36,7% y 36,8% respectivamente y el ACT fue <14 en 47,7% de los niños con ADC, frente al 23,3% del grupo de “no ADC” ($p = 0,117$).

Los valores del AQLQp presentaron una media de 3,9 en el grupo con ADC y 4,6 en el grupo “no ADC” ($p = 0,07$).

Tabla 46. Estudio alergológico según ADC

		ADC (n=19)	No ADC (n=31)
Sensibilización a neumalérgenos			
Sí	n (%)	16 (84.2%)	26 (83.9%)
No	n (%)	3 (15.8%)	5 (16.1%)
<i>p-valor: 1.0000</i>			
Ácaros			
Sí	n (%)	11 (57.9%)	14 (45.2%)
No	n (%)	8 (42.1%)	17 (54.8%)
<i>p-valor: 0.3821</i>			
Pólenes			
Sí	n (%)	13 (68.4%)	22 (71.0%)
No	n (%)	6 (31.6%)	9 (29.0%)
<i>p-valor: 0.8487</i>			
Hongos ambientales			
Total <i>no-missing</i>	n	19	30
Sí	n (%)	6 (31.6%)	14 (46.7%)

		ADC (n=19)	No ADC (n=31)
No	n (%)	13 (68.4%)	16 (53.3%)
Missing	n	0	1
<i>p-valor: 0.2951</i>			
Epitelios			
Sí	n (%)	9 (47.4%)	14 (45.2%)
No	n (%)	10 (52.6%)	17 (54.8%)
<i>p-valor: 0.8792</i>			
Alergia alimentos			
Sí	n (%)	6 (31.6%)	10 (32.3%)
No	n (%)	13 (68.4%)	21 (67.7%)
<i>p-valor: 0.9601</i>			
FEV1			
>80%	n (%)	12 (63.2%)	28 (90.3%)
80-70%	n (%)	4 (21.1%)	3 (9.7%)
<70%	n (%)	3 (15.8%)	
<i>p-valor: 0.0233</i>			
Eosinófilos en sangre (eos/mm³)			
> 400	n (%)	10 (52.6%)	21 (67.7%)
<400	n (%)	9 (47.4%)	10 (32.3%)
<i>p-valor:0.2853</i>			
FENO (partes por billón)			
Total <i>no-missing</i>	n	14	28
>15ppb	n (%)	12 (85.7%)	17 (60.7%)
<15ppb	n (%)	2 (14.3%)	11 (39.3%)
Missing	n	5	3
<i>p-valor: 0.1587</i>			
IgE total (UI/ml)			
	n	19	31
	Media (Desv. estándar)	608.9 (612.3)	490.7 (727.5)
	Mediana (Q1, Q3)	549.0 (122.0, 859.0)	185.0 (126.0, 721.0)
	Mín, Max	36, 2280	4, 3566
<i>p-valor: 0.2946</i>			

		ADC (n=19)	No ADC (n=31)
Periostina >1000ng/dl	n	16	27
		5 (31,2%)	17(63%)
<i>Missing</i>	n	3	4
		<i>p-valor: 0,04</i>	
ACT (puntos)			
Total <i>no-missing</i>	n	19	30
>19	n (%)	3 (15.8%)	12 (40.0%)
14-19	n (%)	7 (36.8%)	11 (36.7%)
<14	n (%)	9 (47.4%)	7 (23.3%)
<i>Missing</i>	n	0	1
		<i>p-valor: 0.1173</i>	
pALQ	n	18	28
	Media (Desv. estándar)	3.9 (1.5)	4.6 (1.2)
	Mediana (Q1, Q3)	4.6 (2.5, 4.8)	4.8 (4.0, 5.6)
	Min, Max	2, 6	2, 7
<i>Missing</i>		1	3
		<i>p-valor: 0.0729</i>	

Existen diferencias significativas entre los valores de FEV1 y los niveles de periostina >1000ng/ml, entre los dos grupos. El porcentaje de pacientes con valores altos de FEV1 y periostina es superior en pacientes “no ADC”.

D. Tratamiento (Tabla 47)

Los dos grupos referían una buena adherencia al tratamiento, un 94,7% en el grupo con ADC y un 86,7% en el grupo de “no ADC”. De los 19 niños con ADC, 8 (42,1%) tenían prescrito un tratamiento adecuado según la GINA/GEMA, y 13 (41,9%) en el grupo de “no ADC” ($p = 0,61$). Todos los niños con ADC (100%) habían recibido mas de dos ciclos de CO durante el pasado año, frente al 67,7% del grupo sin ADC ($p = 0,0080$), y el 100% del grupo de ADC habían recibido dosis altas de CI, frente al 54,8% del otro grupo ($p = 0,0009$). De los niños del grupo “no ADC”, 11/31 (35,5%) habían recibido dosis medias de CI y 3 de ellos (9,7%) no habían recibido CI.

Existen diferencias significativas entre los dos grupos en el tratamiento con más de dos ciclos de CO al año y el tratamiento con dosis altas de CI. Los porcentajes de pacientes que

reciben más de dos ciclos de CO al año y tratados con dosis altas de CI, son superiores en pacientes con ADC.

Tabla 47. Tratamiento según ADC

		ADC (n=19)	No ADC (n=31)
Adherencia			
Total no-missing	n	19	30
Sí	n (%)	18 (94.7%)	26 (86.7%)
No	n (%)	1 (5.3%)	4 (13.3%)
Missing	n	0	1
<i>p-valor: 0.6359</i>			
Tratamiento adecuado según GINA/GEMA			
Total no-missing	n	19	31
Sí	n (%)	8 (42,11%)	13 (41,94%)
No	n (%)	11 (57,89)	18 (58,06%)
<i>p-valor: 0.61</i>			
>2ciclos CO/año			
Total no-missing	n	19	31
Sí	n (%)	19 (100.0%)	21 (67.7%)
No	n (%)		10 (32.3%)
<i>p-valor: 0.0080</i>			
Corticoides inhalados			
Total no-missing	n	19	31
Dosis altas (400mcg budesonida, 500 fluti)	n (%)	19 (100.0%)	17 (54.8%)
Dosis medias-bajas	n (%)		11 (35.5%)
No	n (%)		3 (9.7%)
<i>p-valor: 0.0009</i>			

Existen diferencias significativas entre los dos grupos en el tratamiento con más de dos ciclos de corticoides orales al año ($p=0.0080$) y el tratamiento con corticoides inhalados ($p=0.0009$) según el ADC. Los porcentajes de pacientes tratados con más de dos ciclos de corticoides orales al año y tratados con corticoides inhalados son superior en pacientes con ADC.

E. Comorbilidades (Tabla 48)

La rinitis estaba presente en 18 de 19 niños del grupo de ADC y en 30 de 31 del grupo “no ADC”, sinusitis en 6 de 19 y en 10 de 31, sobrepeso en 4 de 19 y en 5 de 31, alergia a alimentos en 6 de 19 y en 10 de 31 y DA en 13 de 19 y 18 de 31, respectivamente. No hubo diferencias significativas respecto a la presencia de comorbilidades entre los dos grupos.

Tabla 48. Comorbilidades según ADC

Comorbilidades		ADC (n=19)	No ADC (n=31)
Rinitis			
Sí	n (%)	18 (94.7%)	30 (96.8%)
No	n (%)	1 (5.3%)	1 (3.2%)
p-valor: 1.0000			
Sinusitis			
Sí	n (%)	6 (31.6%)	10 (32.3%)
No	n (%)	13 (68.4%)	21 (67.7%)
p-valor: 0.9601			
Sobrepeso o obesidad			
Sí	n (%)	4 (21.1%)	5 (16.1%)
No	n (%)	15 (78.9%)	26 (83.9%)
p-valor: 0.7152			
Alergia a alimentos			
Sí	n (%)	6 (31.6%)	10 (32.3%)
No	n (%)	13 (68.4%)	21 (67.7%)
p-valor: 0.9601			
Dermatitis atópica			
Sí	n (%)	13 (68.4%)	18 (58.1%)
No	n (%)	6 (31.6%)	13 (41.9%)
p-valor. 0.4640			

No encontramos diferencias significativas entre las comorbilidades y el ADC.

10. Niveles de periostina (Tablas 49 y 50)

Los niveles de periostina (ng/ml) según diferentes grupos de edad de los pacientes presentaron una media (DE) de 838 (462,2) para el grupo de 5-7 años, 961 (723,2) para el grupo de 8-12 años, y de 1242 (918,2) para el grupo de niños mayores de 12 años, sin significación estadística. Los varones presentaron una media de 1081 con 705 desviación estándar y las hembras 690 y 528,5 respectivamente ($p = 0,09$).

En los niños expuestos al humo del tabaco la media de los niveles de periostina (ng/ml) fue de 1074 y en los no expuestos 922,4 ($p = 0,496$). Para los niños con inicio de los síntomas bronquiales en el primer año de vida la media fue de 936ng/ml, para los niños con inicio en la etapa preescolar 1136 ng/ml y en edad escolar 845,8 ng/ml ($p = 0,664$).

La media de los niveles de periostina en el grupo con FEV1>80% fue 1032,3 ng/ml y en el de FEV1 < 80% 662,1 ng/ml ($p = 0,189$). El grupo de niños con medición de FENO > 20 presentó una media de niveles de periostina de 844,8 y los que presentaban un FENO <20 1223,4 ($p = 0,127$). En cuanto a la relación de los niveles de periostina con la IgE total no se encontraron diferencias significativas entre los grupos con diferentes niveles de IgE; los pacientes con niveles menores de 100 UI/ml presentaron una media de periostina de 1354 ng/ml, el grupo con IgE de 100 a 300 UI/mL, 706 ng/ml, el grupo entre 300 y 700UI/L 881,9 ng/ml y los niños con IgE total mayor de 700 UI/L, 1142,7 ng/ml ($p = 0,122$). El grupo de pacientes sensibilizados a neuroalérgenos presentaron unos niveles medios de periostina de 910,4ng/ml y los no sensibilizados 1288,7 ng/ml ($p = 0,1799$).

La media de los niveles de periostina en los diversos grupos de asma mostraron los siguientes resultados: para el grupo de asma grave alérgica no controlada 770,3 ng/ml, el grupo de asma grave no alérgica no controlada 1097,5 ng/ml, el asma persistente moderada alérgica no controlada 1079,8 ng/ml, el asma persistente moderada no alérgica no controlada 1605,3 ng/ml, el asma episódica frecuente no controlada 1263,5 ng/ml, el asma episódica ocasional no controlada 599,5ng/ml y el asma controlada 366. No se obtuvieron datos significativos. Los pacientes diagnosticados de asma grave tuvieron una media de niveles de periostina de 813,9 ng/ml, de asma moderada 1184,9 ng/ml y de asma episódica 789 ($p = 0,1984$).

Entre los grupos de ADC y “no ADC” hubo diferencias al límite de la significación estadística en los niveles de periostina, con cifras de 727,3 ($\pm 498,9$) y 1117,1 (± 735) respectivamente ($p = 0,05$). Si comparamos dos grupos de niveles de periostina, > y < 1000ng/ml, tenemos 5 pacientes en el grupo de ADC (31,2%) y 17 en el grupo de “no ADC” (63%) con periostina >1000 ($p = 0,04$).

En cuanto a las comorbilidades asociadas al asma y los niveles de periostina (ng/ml), el grupo con DA presentaron una media de 944,3 y el grupo sin DA 1014,4 ($p = 0,744$); y el grupo con rintis 986,4 y sin rintis 677 ($p = 0,53$).

En los pacientes que precisaron mas de dos ciclos de CO al año se recogieron unos niveles medios de periostina de 1011,3 ng/ml y en los que no los recibieron 770,2 ng/ml ($p = 0,395$).

Tabla 49.A.- Periostina

	n	Media (Desv. estándar)	Mediana (Q1, Q3)	Min, Max	Missing
Perisotina (ng/ml)	43	972.0 (678.0)	1000.5 (554.0, 1276.0)	2, 3493	7

Tabla 49.B.- Diferencias entre el grupo ADC y “no ADC”

Periostina >1000 ng/dl		ADC n = 19	No ADC n = 31
Total no missing	n	16 5 (31,2%)	27 17 (63%)
Missing	n	3	4
p-valor = 0,04			

Tabla 50. Relación de los niveles de periostina con diferentes factores

	n	Media (Desv estándar)	Mediana (Q1,Q3)	Min, Max	Missing	p-valor
Edad (años)						0.3185
5-7 años	19	838.0 (462.2)	975.0 (307.4, 1210)	2, 1512	1	
8-12 años	14	961.0 (723.2)	873.5 (554.0, 1276)	29, 3043	3	
> 12 años	10	1242.3 (918.2)	1056.0 (1000.5, 1518)	28, 3493	3	
Sexo						0.0901*
Varón	31	1081.1 (705.0)	1005.0 (807.0, 1276)	2, 3493	5	

Hembra	12	690.2 (528.5)	488.5 (261.0, 1191)	28, 1518	2	
Exposición al humo del tabaco						0.4963
Sí	14	1074.8 (767.8)	1016.3 (939.0, 1086)	302, 3493	4	
No	29	922.4 (638.8)	935.0 (554.0, 1317)	2, 3043	3	
Inicio síntomas						0.6685
1º año de vida	28	936.0 (699.7)	1018.5 (385.5, 1290)	2, 3493	4	
Preescolar	10	1136.0 (785.9)	985.3 (716, 1432)	302, 3043	3	
Escolar	5	845.8 (191.2)	812.0 (807.0, 1000)	564, 1046	0	
Eosinófilos/mm³						0.6640
> 400/c	25	933.3 (806.5)	939.0 (405, 1052)	2, 3493	6	
<400/c	18	1025.9 (460.5)	1048.5 (892, 1414)	28, 1564	1	
FEV1						0.1896
>80%	36	1032.3 (704.2)	1039.0 (559, 1310.5)	2, 3493	4	
< 80%	7	662.1 (436.9)	892.0 (29, 939)	28, 1005	3	
FENO						0.1274
>20ppb	24	844.8 (677.1)	871.0 (304.7, 1160.5)	2, 3043	5	
<20ppp	13	1223.4 (753.1)	1032.0 (939, 1324)	405, 3493	0	
Diagnóstico según la GINA/GEMA						0.2158
Asma grave no controlada alérgica	13	770.3 (467.4)	892.0 (302, 1005)	28, 1518	2	
Asma grave no controlada no alérgica	2	1097.5 (224.2)	1097.5 (939, 1256)	939, 1256	2	
Asma persistente moderada no controlada alérgica	16	1079.8 (696.0)	1046.5 (683, 1368)	29, 3043	2	

Asma persistente moderada no controlada no alérgica	4	1605.3 (1296.0)	1178.0 (802, 2408.5)	572, 3493	0	
Asma episódica frecuente no controlada	2	1263.5 (75.7)	1263.5 (1210, 1317)	1210, 1317	0	
Asma episódica ocasional no controlada	5	599.5 (430.8)	563.7 (405, 975.)	2, 1052	1	
Asma controlada	1	366.0 (.)	366.0 (366, 366)	366, 366	0	
Gravedad del asma						0.1984
Grave	15	813.9 (451.8)	935.0 (302, 1065)	28, 1518	4	
Persistente moderada	20	1184.9 (833.2)	1046.5 (692, 1378)	29, 3493	2	
Episódica	7	789.2 (479.2)	975.0 (405, 1210)	2, 1317	1	
ADC						0.06*
Sí	16	727.3 (498.9)	913.5 (226.5, 1035)	2, 1518	3	
No	27	1117.1 (735.0)	1046.0 (572, 1317)	29, 3493	4	
Exacerbaciones						0.1492
>1 /año	14	1187.8 (989.1)	990.0 (563.7, 1512)	2, 3493	2	
>1/mes	29	867.8 (448.0)	1000.5 (554, 1210)	28, 1518	5	
IgE total (UI/ml)						0.1221
<100	9	1354.1 (910.7)	1317.0 (1032, 1414)	233, 3493	1	
[100, 300)	14	706.1 (432.1)	809.5 (366, 1047)	2, 1432	1	
[300, 700)	12	881.9 (406.8)	967.8 (639.9, 1128)	172, 1518	0	
>=700	8	1142.7 (909.4)	1020.0 (620.8, 1394)	29, 3043	5	
Neumoalérgenos						0.1799
Sí	36	910.4 (588.6)	987.8 (460, 1243)	2, 3043	6	

No	7	1288.7 (1028.3)	1032.0 (572, 1324)	405, 3493	1	
Asist. urgencias						0.4196
>1/año	24	1069.9 (831.6)	990.0 (567.9, 1423)	2, 3493	3	
>1/mes	15	879.8 (398.3)	1031.0 (554, 1256)	172, 1324	1	
No	3	571.0 (375.2)	405.0 (307.4, 1000.5)	307, 1001	3	
Ingresos hospitalarios						0.4454
Sí	17	873.0 (760.4)	939.5 (220, 1086)	2, 3043	2	
No	26	1036.8 (625.4)	1018.0 (572, 1276)	233, 3493	5	
Rinitis						0.5350
Sí	41	986.4 (686.3)	1000.5 (563.7, 1276)	2, 3493	7	
No	2	677.0 (530.3)	677.0 (302, 1052)	302, 1052	0	
Dermatitis atópica						0.7445
Sí	26	944.3 (648.9)	1018.0 (405, 1304)	2, 3043	5	
No	17	1014.4 (738.6)	975.0 (563.7, 1065)	220, 3493	2	
ACT						0.1574
>19	12	1287.6 (1019.8)	1066.0 (685.4, 1414.5)	2, 3493	3	
14-19	14	888.1 (394.8)	939.3 (572, 1047)	220, 1564	4	
<14	16	803.8 (522.0)	955.0 (270.2, 1266)	28, 1518	0	
Corticoides inhalados						0.1192
Dosis altas (400mcg bud., 500 flut)	31	868.0 (671.5)	935 (307.4, 1256)	2, 3493	5	
Dosis med-bajas	10	1352.2 (635.2)	1148 (1031, 1432)	812, 3043	1	

No	2	683.3 (448.7)	683.3 (366, 1000.5)	366, 1001	1
Ciclos de CO>2					0.3959
Sí	36	1011.3 (703.4)	1018.0 (567.9, 1290)	2, 3493	4
No	7	770.2 (524.5)	975 (366, 1052)	29, 1564	3

*p-valores ajustados.

1. Con un nivel de significación del 5% encontramos diferencias significativas entre los valores de perisotina > 1000ng/ml y los diferentes grupos (p = 0,04)
2. Con un nivel de significación del 10% encontramos diferencias significativas entre los valores de perisotina según el ADC (p = 0.0678) y el sexo (p = 0.0901):
 - Los pacientes con ADC presentan valores inferiores de perisotina.
 - Los pacientes varones presentan valores superiores de perisotina.

En la Tabla 51 describe un resumen de los resultados, donde se enumeran las variables con significación estadística, en el análisis comparativo entre los dos grupos del estudio.

Tabla 51. Diferencias entre el grupo de ADC y no ADC

Variable	ADC (n=19)	No-ADC (n=31)	p
IgE>500UI/ml	10/19 (52,6%)	6/25 (24%)	0.05*
Exp a tabaco	3 (15,8%)	15 (48,4%)	0.0198
Ingreso hospít	12 (63,2%)	7 (22,6%)	0.0041
FEV1>80%	12 (63,2%)	26 (90,3%)	0.023
CO>2/año	19 (100%)	21 (67,7%)	0,008
CI dosis altas	19 (100%)	17 (54%)	0,0009
Periostina (ng/ml)	727 ± 499	1117 ± 735	0,05*
Periostina >1000	5/16 (31,2%)	17/27 (63%)	0,04

*Al límite de la significación estadística

11.- Modelo de regresión logística (ADC)

Se ha ajustado un modelo de regresión logística con las variables estadísticamente significativas en la comparación univariante con el ADC. Además en el modelo se han testado las posibles interacciones entre las variables. En la tabla 52 se presentan los resultados definitivos del modelo con los efectos significativos.

Encontramos diferencias entre pacientes con o sin ADC según la exposición al humo del tabaco ($p = 0.0337$), los ingresos hospitalarios por asma ($p=0.0027$) y el FEV1% ($p = 0.0283$).

Tabla 52. Modelo de regresión logística (ADC)

		Modelo
Exposición al humo del tabaco (No Vs. Sí)	OR (IC 95%)	5.02 (1.02, 24.70)
	p-valor	0.0337
Ingresos hospitalarios por asma (Sí Vs. No)	OR (IC 95%)	8.48 (1.86, 38.63)
	p-valor	0.0027
FEV1 (<=80% Vs. >80%)	OR (IC 95%)	7.16 (1.11, 46.14)
	p-valor	0.0283

1. Los pacientes con exposición al humo del tabaco están 5 veces más asociados a “no ADC” que los pacientes sin exposición al tabaco.
2. Los pacientes con ingresos hospitalarios por asma están 8.5 veces más asociados al ADC que los pacientes sin estos ingresos.
3. Los pacientes con un FEV1 igual o inferior al 80% están 7 veces más asociados al ADC que los pacientes con un FEV1 superior al 80%.

DISCUSIÓN

DISCUSIÓN

Este es un estudio observacional, que busca identificar el porcentaje de pacientes con Asma de Difícil Control (ADC), dentro del grupo de niños con asma mal controlada incluidos en el estudio. Además hace un análisis de las características sociales, demográficas y clínicas del conjunto total de niños, y compara variables entre el grupo de pacientes que presentan ADC y el resto de niños (grupo “no ADC”). Sintetizando los resultados destacamos que un 38% de niños estudiados presentaban ADC. Los pacientes se han caracterizado por presentar frecuente sintomatología, importantes limitaciones en la vida diaria y numerosas exacerbaciones a lo largo del año. El fenotipo más frecuente encontrado ha sido el paciente alérgico, con niveles elevados de IgE total, FENO y eosinófilos en sangre. La media de los niveles de periostina en suero han sido de más de 900 ng/ml, con niveles más elevados en los niños sin ADC. La mayoría de los pacientes estaban en tratamiento con dosis altas de CI y han precisado ciclos de CO de forma frecuente. Y más de la mitad de los pacientes no tenían un tratamiento adecuado según las GPC, en el momento de la inclusión en el estudio.

✓ Generalidades

El asma es la enfermedad crónica más frecuente en la población infantil. Según datos recogidos de la tercera fase del estudio ISAAC (*International Study of Asthma and Allergies in Childhood*), la prevalencia media mundial de asma en la actualidad es de 11.5% en el grupo de niños de 6-7 años y del 14.1% en el grupo de adolescentes de 13 a 14 años. Según ISAAC, existe una tendencia global en Europa de aumento de la prevalencia del asma severa, pasando de ser menor del 5% en España, a alcanzar el 7,5% en algunas zonas de nuestro país¹⁰⁷. Los datos del último estudio multicéntrico sobre asma de difícil control (ADC) en niños, realizado en 30 hospitales españoles, reflejan que el 8,8% de los niños asmáticos presentan formas graves de la enfermedad y el 24,2% de los pacientes con asma grave presentan ADC²⁵. Otros datos procedentes de estudios multicéntricos internacionales estiman que el asma grave supone un porcentaje <15% de la población asmática total. Existen vacíos en esta área, y los estudios disponibles ofrecen datos diferentes, por la diferente metodología aplicada y por no existir unos criterios universales de asma de difícil control.

Es sabido que la definición de asma grave es confusa, existe una gran variedad de descripciones y clasificaciones de esta entidad clínica. Bush¹⁰⁸ propone el término de asma problemática y dentro de este grupo divide entre “asma difícil de tratar” y “asma resistente al tratamiento”. La OMS ha definido el asma severa como “una forma de asma no controlada que puede aumentar el riesgo de exacerbaciones graves frecuentes (o muerte) y/o reacciones

adversas a la medicación y/o morbimortalidad crónica, incluyendo la afectación de la función pulmonar o reducción del crecimiento pulmonar en los niños”¹⁰⁹. Dentro del asma severa, Bousquet⁵ y su grupo de trabajo clasificó el asma severa en “no tratada”, “difícil de tratar” y “resistente al tratamiento”. Nosotros hemos utilizado el término ADC como aquel tipo de asma severa no controlada que cumplen los criterios de la ATS⁶ y dentro de ellas están incluidas las “difíciles de tratar” y las “resistentes al tratamiento”.

El asma es una enfermedad multifactorial cuyo control depende de variables ambientales y demográficas, de los recursos sanitarios disponibles, de la predisposición genética de cada paciente, de comorbilidades asociadas y de características de la propia enfermedad. En la actualidad no disponemos de datos robustos sobre el porcentaje de asma controlada o no controlada en nuestro medio y los datos que existen son muy dispares. Se estima que la mayor parte de los asmáticos están controlados, pero existen trabajos publicados donde se describen porcentajes superiores al 60% para el asma no controlada y superiores al 30% para el asma no diagnosticada, o no tratada.

Un dato común en la literatura publicada es la infraestimación del mal control del asma por los clínicos. En el reciente trabajo de Plaza-Martín sobre la prevalencia del ADC en niños, encontraron que el 33,3% de los pacientes con buen control según criterios clínicos, presentaban un asma no controlada de acuerdo con la GEMA²⁵; y que un tercio de los pacientes con asma severa no estaban diagnosticados por los médicos²⁵. Melissa y col.¹¹⁰ analizaron las medidas objetivas y subjetivas en la clasificación del asma grave. Según su análisis los síntomas clínicos solos subestiman la severidad del asma en el 31% de los pacientes y el uso de espirometría sola subestima el 40% de los niños con asma severa si los comparamos con el criterio médico; y concluyó que casi la mitad de los niños identificados por los médicos como asma persistente deberían haber sido clasificados como asma severo no controlado de acuerdo con las guías. Quirce y cols.²⁶ publicaron en 2011 un trabajo sobre la prevalencia del asma grave persistente no controlado en adultos que acudían a consultas de Neumología y Alergología de 30 hospitales españoles, y aunque la frecuencia fue baja (3,9%) según criterios clínicos, coincidía en que el nivel del control del asma estaba sobreestimado por los médicos.

Un 10% de los niños asmáticos de la población española pueden considerarse graves. En números absolutos, probablemente unos 50000 niños españoles de entre 6 y 14 años padecen asma mal controlada; y unos 12000 (24%) padecen asma grave. De estos datos se deduce que en España hay unos 120000 niños asmáticos (12000 pacientes con asma grave corresponde al 10% del total de los asmáticos) y que el alrededor del 40% de la población asmática infantil

presenta mal control de la enfermedad (50000 niños no controlados, suponen el 40% del total de niños asmáticos).

Con datos actuales extraídos del Instituto Nacional de Estadística (INE), se ha calculado que el número de niños de edades comprendidas entre los 5 y los 14 años, en el Area de Salud de Badajoz, es alrededor de 24000. Este cálculo se realizó mediante la suma de la población de ese grupo de edad en los diferentes municipios de dicha área sanitaria. Por lo tanto en 2015 en el Area Sanitaria de Badajoz habría unos 2400 niños asmáticos, de los cuales unos 240 (alrededor del 10%) presentarían asma severa. Si nuestra población se ajustase a los datos del último estudio multicentrico en España, podríamos esperar encontrar 50-60 pacientes (alrededor del 24% de los casos de asma severa) con ADC en la población investigada en nuestro estudio. Si hacemos una estimación de los casos de asma mal controlada, serían alrededor de 1100 (40% de los niños con asma), de los cuales 260 presentarían asma grave y alrededor de 60 ADC.

Hay diferentes clasificaciones del asma y las cifras de los diferentes estudios no son comparables, ya que las definiciones de asma no son idénticas en todos los trabajos, ni están catalogadas de forma universal. No podemos comparar esta variabilidad de definiciones y criterios, con las cifras de tensión arterial o glucosa en sangre, de los cuales hay unos parámetros estándar a nivel mundial, para definir y clasificar la Hipertensión arterial o la Diabetes mellitus y sus diferentes estadios o tipos de enfermedad. El asma es una enfermedad multifactorial, que presenta diferentes fenotipos, patrones inflamatorios y genotipos, donde existen numerosos factores asociados y una gran variabilidad interindividual, que resulta demasiado complejo clasificarla. Hemos de dejar claro que el asma se trata de un síndrome (conjunto de signos y síntomas), y no una enfermedad, con diferentes modelos de presentación a lo largo de la vida de un paciente. Es por eso que no podemos comparar los resultados de todos los estudios sobre asma grave.

✓ Numero de casos con asma de difícil control

De los 50 pacientes incluidos en nuestro estudio con diagnóstico de asma mal controlada, 19 (38%) presentaron criterios clínicos de ADC, más de un tercio de los pacientes incluidos. Este porcentaje resulta mayor que lo descrito en la literatura hasta ahora. Podríamos pensar que ha existido un sesgo de selección de los pacientes derivados al estudio desde las consultas de pediatría. Suponemos que se han seleccionado niños asmáticos con muy mala evolución, que presentaban un pobre control de la enfermedad y resistencia al tratamiento habitual, por lo que la derivación de casos con asma mal controlada no ha sido realizada de forma aleatoria. Otro razonamiento a este elevado número de pacientes podría basarse en el

carácter variable y dinámico de esta enfermedad, y en la posibilidad de mejoría clínica a lo largo del seguimiento de los pacientes en el estudio. El diagnóstico se realizó en la segunda visita, y se cumplió el plazo que indican las guías (3-6 meses de seguimiento) para el diagnóstico de ADC³⁻⁶, pero alguno de estos niños se hubieran beneficiado de una nueva visita a la hora de diagnosticar el estadio del asma. Esto quiere decir que es previsible que, en el seguimiento de estos pacientes, se descarten algunos casos de ADC, para pasar al diagnóstico de asma severa o moderada controlada. Es de esperar que en la evolución de alguno de estos niños, se consiga mejorar el control de la enfermedad y disminuir el estadio de gravedad del asma, una vez pautado un tratamiento adecuado a las guías y se haga un seguimiento estrecho de cada paciente; especialmente en los niños en los que se inició tratamiento con omalizumab en la segunda visita, que fueron cuatro pacientes, y otros tres pacientes que estaban en espera de que el fármaco fuese aprobado por la Comisión de Farmacia del Hospital y la Subdirección Médica.

Probablemente estos pacientes pasen en los próximos meses, de presentar un ADC a un asma moderada-severa controlada, después de completar el tratamiento según las guías de práctica clínica (GPC). Si la evolución de estos niños es la esperada la cifra de ADC sería un máximo de 12, que correspondería al 24% de los niños estudiados. Este porcentaje si se aproxima a los estudios ya publicados, anteriormente citados.

Si consideramos que 1/3 de los pacientes del estudio presenta ADC, y que este porcentaje corresponde a la situación en vida real del asma en nuestra área sanitaria, se deduce que la forma grave de presentación de la enfermedad es muy frecuente en el área sanitaria estudiada, que es necesario buscar factores asociados e intensificar las medidas de control de la enfermedad.

A continuación describimos algunos de los casos de ADC que debemos destacar:

- Uno de los casos era una posible “falsa ADC” que correspondía a un paciente varón de 10 años, con antecedentes de malformación congénita lobar, sin poder afirmar que repercusión tiene esta alteración congénita, en la clínica del paciente. Se pautó tratamiento adecuado a las guías y está pendiente de la evolución en el seguimiento en próximas visitas
- Otro niño de 14 años presentaba “asma difícil de tratar” y “asma que amenaza la vida”. Este era un paciente que precisó ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos por crisis de asma grave, procedía de una familia con un nivel socio cultural muy bajo, con un asma persistente moderada-severa, de larga evolución, con escasa adherencia al tratamiento, y con exposición al humo del tabaco. Después de la

primera visita al estudio se inició tratamiento con omalizumab 750mg con pauta quincenal.

- Una paciente, de 5 años de edad se diagnosticó de "brittle asma", con exacerbaciones graves de inicio brusco y mala respuesta al tratamiento habitual, que precisó mas de 3 ingresos hospitalarios en el año previo. Esta paciente presentaba además alergia a proteína de leche de vaca, con clínica de anafilaxias por ingestas inadvertidas. El último episodio sucedió una vez incluida en nuestro estudio, presentó un shock anafiláctico por ingesta inadvertida de leche de vaca. Después del alta hospitalaria fue valorada en la 2º visita del estudio y se detecto un FEV1 <60% en la espirometría, por lo que se pautó tratamiento y se revisó en 4 semanas. Esta paciente esta pendiente de iniciar tratamiento con omalizumab, como uso compasivo por tener menos de 6 años de edad.
- Otra de las pacientes, con 6 años de edad, se diagnosticó de asma persistente grave resistente al tratamiento habitual, asociado a alergia alimentaria persistente a leche de vaca, con mala respuesta a tratamiento biológico con omalizumab y con discreta mejoría con pauta de mantenimiento con macrólidos (azitromicina). Esta niña tenía antecedentes familiares (hermanos y padres) con asma grave. Se sospechó un asma persistente grave neutrofílica, con un probable componente genético.
- Otro de los pacientes, de 14 años de edad, presentaba un asma persistente grave no controlada no alérgica, "dependiente de corticoides" orales y que también presentó buena respuesta a pautas largas de azitromicina.
- Dos de los niños, de 7 y 9 años de edad, además de los episodios de broncoespasmos graves, presentaban infecciones de vías respiratorias de repetición, y había sufrido varios episodios de neumonías que habían precisado ingresos hospitalarios. Se diagnosticaron de Inmunodeficiencia IgM, y fueron derivados al Servicio de Inmunología de nuestro Hospital para control y seguimiento.
- Un niño, de 5 años de edad, se diagnosticó de asma grave alérgica no controlada, con cifras de FEV1 <70%, y con una muy mala calidad de vida. Se prescribió omalizumab como uso compasivo por tener menos de 6 años de edad, que fue autorizado por la administración, y se inició después de la segunda visita, con pauta de 600mg subcutáneo mensual.

✓ Datos socio-demográficos.

Los datos demográficos de nuestro trabajo coinciden con los del estudio TENOR (*The Epidemiology and Natural History of Asthma: Outcomes and Treatment Regimens*)⁹², estudio observacional, multicéntrico, prospectivo iniciado en 2001 en EEUU, y que incluyó a más de 4000 pacientes con asma severa o difícil de tratar. Estudiaron tres grupos, adultos, adolescentes (13 a 17 años) y niños (6 a 12 años). Si comparamos los datos del grupo de 6 a 12 años del grupo TENOR y nuestros resultados hay grandes similitudes. La media de edad de los pacientes incluidos en nuestro estudio fue de 9,3 (con pacientes entre 5 y 14 años) y las del estudio multicéntrico americano fue de 9,5. El porcentaje de varones fue mayor, con un 72% frente al 28% de hembras, similar a los resultados del estudio TENOR, con el 66,5% y el 33,5% respectivamente. Este porcentaje es similar a otros datos publicados, que establecen una mayor frecuencia de asma en varones en la población infantil, a diferencia de la población adulta en el que el porcentaje de mujeres con asma supera al de los varones (con diferencias en los valores según las series). En nuestro estudio, el 77,1 % de los pacientes tenían un nivel socioeconómico medio, frente al 22,9% con nivel bajo, según se autoevaluaron los padres o tutores en el cuestionario. No se clasificó el nivel económico en euros/año, ya que la medición de niveles varía en las diferentes CCAA y resulta difícil comparar los resultados con otros estudios. Fue llamativo que casi un tercio de los niños procedían de familias con nivel económico deficiente, y podría ser un dato representativo de la media del nivel socioeconómico de la zona geográfica estudiada, con un 42% de población rural. A lo largo de los años se han realizado numerosos estudios que han llegado a la misma conclusión, y es que existe evidencia desde revisiones sistemáticas que sugieren, que el asma está asociada con bajo nivel socioeconómico y las enfermedades alérgicas con mejor nivel económico y de ámbito urbano, debido a la conocida “hipótesis de la higiene”. En la mitad de los casos existía alguna alteración psicológica en la familia. Un dato importante fue que de los 50 pacientes, 18 tenían exposición al humo del tabaco (36%), deduciendo que aún queda mucho por hacer en la concienciación de los padres o tutores de los niños, del factor de riesgo modificable que supone la exposición al humo del tabaco, y que es causa importante de mal control del asma en niños expuestos. En nuestro trabajo encontramos diferencias ($p = 0,0198$) en la exposición al humo del tabaco entre los grupo de ADC y “no ADC”, siendo menor el porcentaje de pacientes con exposición al tabaco en el grupo con ADC. Estos niños presentan una muy mala evolución del asma, y suponemos que los padres son más conscientes de la enfermedad y toman medidas para que sus hijos no estén expuestos al humo del tabaco.

✓ Características clínicas

El inicio de los síntomas bronquiales en la mayoría de los pacientes (64%) fue en el primer año de vida, asociado este fenotipo (asma atópica de inicio temprano), según estudios previos, al mal control del asma y peor pronóstico de la enfermedad, con antecedentes personales de atopia en la mayoría de los casos. Es muy llamativo las limitaciones que este grupo de pacientes presentan en su vida diaria, el 92% referían síntomas nocturnos, con limitación de las horas de sueño, el 72% limitaciones en las actividades de la vida diaria como salir con los amigos, ir de viaje o asistir a celebraciones sociales. Esto provoca una afectación importante de la esfera emocional y de la autoestima y conlleva a una limitación importante de la socialización de estos niños y sus familias. Más del 90% de los niños presentaban limitación en las actividades deportivas, a pesar de ello, la mayoría de los niños solían hacer ejercicio físico regular. Se sabe que la disminución de la práctica de ejercicio físico afecta al desarrollo de la capacidad pulmonar a lo largo de la infancia y la adolescencia, afecta al crecimiento del tejido osteomuscular, además del aumento de riesgo de sedentarismo, sobrepeso y alteraciones emocionales. A todo este deterioro de la vida diaria y de la esfera emocional, hay que sumar el deterioro del estado de salud que estos pacientes sufren con las exacerbaciones de su enfermedad. En nuestro grupo, dos de cada tres niños (68%) presentaban más de una exacerbación al mes; además, la mitad de los niños precisaron asistencia a urgencias más de una vez al mes; y más de un tercio (38%) habían sido ingresados alguna vez por asma. Estos datos son muy alarmantes desde un punto de vista sanitario y económico. Los gestores deberían aplicar medidas para mejorar el control de la enfermedad, utilizando los recursos necesarios y la formación adecuada de los profesionales de la salud. Son importantes las consecuencias del absentismo producido por el asma, al colegio en los niños y laboral de los tutores. En nuestra serie, el 76% de los niños tuvieron que faltar a clase algún día en el año previo y más de la mitad de los tutores precisaron baja laboral para cuidar a sus hijos enfermos de asma. Estos niños con exacerbaciones tan frecuentes tienen afectado de una forma importante el rendimiento escolar, con todas las consecuencias que esto conlleva. Respecto al absentismo de los tutores hay que señalar que hubo algunas madres que no trabajaban fuera de casa, por lo que pudieron cuidar a sus hijos, sin precisar baja del otro cónyuge.

El período de reagudizaciones del asma más frecuentes, para todos los niños del estudio, al igual que para la población asmática en general, es en los meses de otoño, todo eso debido al estrés del inicio de la actividad escolar, el aumento de niveles de los alérgenos estacionales (ácaros y hongos), pico en los niveles de contaminación, exposición a virus y bacterias en el trato respiratorio, cambios meteorológicos e inicio de la exposición a los sistemas de climatización en colegios y en domicilios. En el estudio de Johnston et al.¹¹¹, sobre las

hospitalizaciones por asma en niños de 5 a 15 años en Ontario (Canadá), desde 1990 hasta el año 2000, encontraron un pico de reagudizaciones en los meses de septiembre, octubre y noviembre. En este trabajo los autores comparan el grupo de pacientes con ADC y otro grupo control con asma controlada. Hallaron diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos respecto al número de asistencias a urgencias, resultando ser del 58% si las visitas eran de 1-5 al año para el grupo de ADC y del 10,1% para un número mayor de cinco visitas, comparando con el 31% y el 0% para el grupo control, respectivamente; también se hallaron diferencias en las visitas a consultas de atención primaria y en la puntuación del cuestionario de calidad de vida PAQLQ, entre otros. En nuestro trabajo encontramos diferencias significativas en los ingresos hospitalarios, con un porcentaje del 63,2% para el grupo con ADC y del 22% para el resto de pacientes ($p = 0,004$); para las limitaciones de la vida diaria ($p = 0,006$), con una afectación en el 100% de los niños con ADC y del 54,8% en el grupo “no ADC”; y la diferencia en el registro de absentismo escolar que fue mayor para el grupo con ADC con respecto al otro grupo con un 94,7% y un 64,5% respectivamente ($p = 0,0182$).

Aunque no hubo diferencias significativas, el grupo de ADC presentó una proporción de casos mayor en el inicio de los síntomas en el primer año de vida (que está relacionado con mayor gravedad del asma), en las exacerbaciones con una frecuencia mayor de una al mes ($p = 0,054$), en asistencias a urgencia más de una vez al mes, en las limitaciones de la actividad deportiva, y en las bajas laborales de los tutores ($p = 0,0525$). Resulta llamativo el elevado número de niños que precisaban asistencias a urgencias más de una vez al mes, (47% del grupo con ADC y 23,3% en el grupo “no ADC”), ingresos hospitalarios (68% en ADC) y exacerbaciones más de una vez al mes (84% en ADC y 58% en “no ADC”). Esto es motivo de un estado de salud deficiente, mala calidad de vida del paciente y sus familias, mal rendimiento escolar y elevado coste económico sanitario, por excesivo uso de recursos sanitarios. Si comparamos nuestros resultados con el estudio multicéntrico español, el número de hospitalizaciones (20%) y las visitas a urgencias (68%) son menos frecuentes que en nuestra serie, frente a un 63% y 95% respectivamente en nuestro grupo con ADC.

Según el estudio TENOR⁹², un tercio de los niños con asma grave tuvieron mejoría de sus síntomas después de dos años de seguimiento, y el resto, más del 60%, permanecieron con mal control y tuvieron 6 veces más de riesgo de desarrollar exacerbaciones graves. Se piensa que los años alrededor de la pubertad son un punto crítico para la evolución de la función pulmonar, apareciendo ya obstrucción al flujo aéreo irreversible en adolescentes de 14-a 17 años. Esto supone que un gran porcentaje de niños con asma grave tendrá un deterioro de la función pulmonar en la vida adulta, si no se actúa precozmente.

✓ Comorbilidades

En el análisis de las comorbilidades asociadas al asma, la más frecuente en nuestro grupo fue la rinitis, presente en el 96% de los niños. Según la guía ARIA (Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma) hasta el 80% de los pacientes asmáticos presentan rinitis, señalando la importancia de la vía aérea alta en el desarrollo y mantenimiento del asma, basándose en la teoría de la “vía respiratoria única”. En nuestro grupo 48 de los 50 niños habían presentado alguna vez síntomas nasales de más de 4 semanas de duración, sospechando que este alto porcentaje se debe al elevado número de episodios de rinitis infecciosas, víricas o bacterianas, que acontecen en este grupo de edad, además de los procesos inflamatorios alérgicos. La poliposis nasal y sinusitis si se han relacionado con un peor control del asma y con aumento del número de exacerbaciones. Solo 1/3 de los niños de nuestro estudio presentaban sinusitis o poliposis nasal. No se encontraron diferencias entre el porcentaje de casos de rinitis ni sinusitis en ambos grupos. Hasta ahora no existe una clara relación entre asma grave y rinitis³⁰. El tratamiento adecuado de la patología nasosinusal mejora el control del asma, por lo que forma parte fundamental del manejo del asma (GINA, GEMA, ARIA).

Nuestros niños presentaron un bajo porcentaje de casos de obesidad. Solo 9 niños (18%) presentaron sobrepeso, de los cuales, solo 1 tenía un IMC >30. Dentro del grupo con ADC un 21% presentó sobrepeso (aproximadamente 1 de cada 5 niños), y el 16% (1 de cada 6) en el grupo sin ADC. Podríamos decir que la tasa de sobrepeso es inferior a la esperada. Actualmente, tomando como referencias los estándares de la OMS, en España un 26,2% de los niños entre 6 y 9 años, presentan sobrepeso y un 18,3% obesidad. Nuestro grupo muestra un porcentaje mas bajo, posiblemente por la alta concienciación de los tutores y los buenos hábitos dietéticos de la zona, lejos aún de las tendencias actuales de sedentarismo y dieta con altas cantidades de grasas saturadas, mas extendidas en hábitat urbanos de grandes ciudades. Es de destacar que casi la totalidad de los niños incluidos practicaban alguna actividad física regular (fútbol, natación y baile las más frecuentes).

La dermatitis atópica estuvo presente en el 62% de los casos y 1/3 presentaban alergia a algún alimento, sin encontrarse diferencias significativas respecto a las comorbilidades, entre los dos grupos.

✓ Estudio alergológico

Según el estudio TENOR⁹², se estima que el grupo de asma severa supone una pequeña proporción (<15%) de la población asmática total. También categorizan el

asma severa en niños como un asma atópica, con alta frecuencia de asociación a enfermedades alérgicas y donde se observan alto porcentaje de sensibilizaciones alérgicas. En nuestro grupo, el 84% de los niños presentaban sensibilización a neuroalergenos, y el 70% estaban sensibilizados a pólenes. Esta alta frecuencia se corresponde con la alta prevalencia de enfermedad alérgica respiratoria por pólenes en nuestra zona geográfica, donde se registran los mayores niveles de pólenes de gramíneas y olivo de la zona centro de España. Esto provoca una alta prevalencia e incidencia de asma estacional alérgica por pólenes en pacientes genéticamente predispuestos. La mitad de los pacientes estaban sensibilizados a ácaros, el 46% a epitelios y el 40% a hongos ambientales, sin encontrar diferencias entre los dos grupos.

✓ Biomarcadores

Según el estudio TRAP¹¹², solo un tercio de los pediatras españoles utilizan la espirometría para el diagnóstico de asma y alrededor de la mitad de estos pediatras utiliza esta prueba para el seguimiento de la enfermedad. Es indispensable el uso de la espirometría para valorar la función pulmonar y la respuesta broncodilatadora para el diagnóstico de asma y, al menos, una vez al año durante el seguimiento de la enfermedad. La mayoría de los niños y adolescentes con asma moderada o severa presentaron un FEV1 dentro del rango normal. La medición del cociente FEV1/FVC y los mesoflujos pueden medir con más exactitud la función pulmonar y reflejan la severidad del asma en niños. En nuestro grupo, la medida de la función pulmonar nos mostró unos valores normales de FEV1 en un 80% de los niños. En el grupo con ADC, 4 niños presentaron un FEV1 entre 70 y 80%, y 3 niños un FEV1 menor de 70%. En el estudio de Plaza-Martín, solo el 43% de los pacientes con ADC presentaron un FEV1 normal, y en el grupo de 770 niños estudiados en el estudio TENOR, el 66,6% presentaban un FEV1 >80%, un 26% entre 60-80% y un 8% con FEV1 <60%. Los resultados de este último estudio son similares en nuestros resultados, conscientes de que nosotros hemos utilizado los criterios de la GEMA y en el estudio TENOR se ha utilizado los criterios de la ATS (American Thoracic Society). Se sabe que los puntos de corte utilizados en las guías no están basados en la evidencia y no están directamente relacionadas con la gravedad del asma en niños.

En el análisis de datos hallamos diferencias significativas en los valores de FEV1 entre los dos grupos de nuestro estudio. Mas del 90% del grupo “no ADC” presentaban un FEV1 >80% y solo el 63% en el grupo de ADC, dentro de este último grupo un 21% presentaba un FEV1 entre 80 y 70% y 3 niños (15,8%) tenían un FEV1 <70%, mientras que el grupo sin ADC

fueron 3 niños (9,7%) con FEV1 entre 80-70% y ninguno <70%. Podemos pensar que en niños con FEV1 <80% ya puede existir un remodelado de la vía aérea, sobre todo si en la prueba broncodilatadora el FEV1 sigue siendo menor de 80%. Es posible que en el grupo con ADC ya exista remodelado pulmonar con obstrucción fija al flujo aéreo, sobre todo en niños con FEV1 <70%.

Jenkins et al.¹¹³ compararon las características clínicas del asma severa del adulto y el niño. El asma severa en niños es más frecuente en varones, y presenta menos obstrucción al flujo aéreo y mejor respuesta *in vitro* a glucocorticoides. Es importante el seguimiento de la función pulmonar en niños, ya que las exacerbaciones provocan un deterioro de la función pulmonar que precede a la obstrucción crónica en niños o adolescentes. Si la enfermedad se inicia en la infancia, la duración estará relacionada con la severidad, mientras que si el asma se inicia en la vida adulta, su gravedad no va a depender de la duración de la enfermedad. Además el control del asma durante la pubertad es primordial para el desarrollo de obstrucción bronquial y deterioro de la función pulmonar en la vida adulta.

Nosotros no hemos utilizado la variabilidad del flujo espiratorio máximo (FEM), a pesar de su recomendación en las guías, por no ser una medida válida para clasificar el asma en niños por niveles de gravedad¹¹⁴.

En el estudio SARP¹¹⁵ (*Severe Asthma Reserch Program, National Heart, Lung, and Blood Institute*), se estudiaron 1644 pacietens con asma, incluidos 583 individuos con asma severa. En esta serie, los niveles elevados de FENO identificaron a pacientes con asma grave, con mayor obstrucción bronquial y mayor uso de servicios de urgencias. Se han identificado puntos de corte con sensibilidad (61%) y especificidad (59%) en la medición de FENO (<19ppb). De todos los pacientes incluidos en el estudio, mas de 2/3 presentaban unos niveles de FENO >19. Podemos sopear que los niveles de la fracción exhalada de óxido nítrico (NO) estaban disminuidos porque la mayoría de los niños estaban en tratamiento con CI en el momento de la medición, y una de las causas del descenso del FENO es el tratamiento antiinflamatorio con corticoides inhalados. Por esto se deduce que los valores de FENO y la proporción de pacientes con FENO >19ppb es menor de la esperada. Si comparamos el porcentaje de pacientes que presentaban FENO >19ppb en los dos grupos, fue mayor en pacientes con ADC (85,7%), aunque la diferencia respecto a los pacientes sin ADC (60,7%) no fue estadísticamente significativa. La eosinofilia que también está considerada como un biomarcador de la línea Th2 estaba presente en casi los 2/3 de los pacientes, no existiendo diferencias significativas entre los dos grupos.

Se ha relacionado la gravedad del asma con la atopia. Karrol WD y cols.¹¹⁶ demostraron una relación clara entre los estadios de mayor gravedad del asma y niveles elevados de IgE total en suero. Encontraron unos niveles de IgE total significativamente mayores en pacientes asmáticos que precisaron ingreso hospitalario respecto a los asmáticos no hospitalizados y una relación significativa entre el grupo con FEV1 <80% y niveles más elevados de IgE, respecto a los pacientes con FEV1 >80%. Hay otros estudios donde se asocia la elevación de la IgE total con la gravedad del asma en pacientes no alérgicos. Se ha evidenciado un mayor riesgo acumulado de ingresos desde las primeras semanas de vida en niños con atopia múltiple de inicio precoz, seguido por pacientes atópicos con sensibilización a ácaros, y atópicos de inicio tardío, respecto a pacientes asmáticos sin atopia¹¹⁷.

Los pacientes con asma no controlada incluidos en nuestro estudio presentaron cifras de IgE total elevadas en la mayoría de los casos, con una media de 530 UI/ml. Hubo 9 pacientes (18%) con IgE normal. Los valores fueron superiores en el asma severa, sin diferencias significativas, respecto al grupo de asma moderada o episódica. Si hubo diferencias significativas ($p = 0,0233$) comparando los grupos de ADC y “no ADC”. En 10 de los 19 pacientes con ADC (52,6%), presentaron unos niveles mayores de 500UI/ml, con respecto a 6 de 31(19%) en el otro grupo. En el estudio multicentrico español también encontraron diferencias significativas entre los niveles de IgE en el grupo con ADC y el grupo con asma controlada.

Se sabe que el IFN α está involucrado en la defensa contra patógenos infecciosos de vías respiratorias. El aumento de los niveles de IgE total en suero está relacionados con la inhibición del IFN α , por lo que los pacientes con asma atópica con altos niveles de IgE, tienen más riesgo de reagudización por infecciones virales o bacterianas. Se ha demostrado que la IgE incrementa el depósito de la matriz extracelular y colágeno en las vías respiratorias e incrementa el remodelado de las vías aéreas en el asma, a través del incremento de la proliferación de las células de musculo liso, el depósito de colágeno y fibronectina. Por lo que el asma atópica con elevados niveles de IgE tiene mas riesgo de exacerbaciones, de remodelado bronquial y de mala evolución del asma. Nosotros también encontramos relación entre los niveles de IgE y los valores de FEV1, con niveles mas altos de IgE en niños con FEV1 <80%.

De los datos anteriormente citados se deduce que en el grupo con ADC existe unos niveles elevados de IgE sérica total, FENO >20ppb y mayor porcentaje de hospitalizaciones, de limitaciones de la vida diaria y de niños con función pulmonar disminuida. Según el estudio SARP¹¹⁵, en contraste con el asma severa en adultos, los niños suelen ser atópicos, con niveles

elevados de IgE total y de FENO, con eosinofilia periférica y sensibilización a neumoaérgenos¹¹⁵.

En resumen, en diferentes estudios, con datos similares a los resultados de nuestro estudio, se ha demostrado que el perfil típico de niños con asma de difícil control es un varón, con una media de edad de 9 años, que presentan una carga mayor de síntomas y una elevada frecuencia de exacerbaciones, a pesar del tratamiento adecuado. Los niños con obstrucción al flujo aéreo basal requieren corticoides orales con más frecuencia, visitas a urgencias y hospitalizaciones. Existe un subgrupo de pacientes con asma no controlada que siguen con necesidad de ingresos hospitalarios y alto riesgo de morbimortalidad asociada. Y todo este riesgo es mayor en niños con asma grave que en adultos con esta misma patología. El perfil atópico en niños con asma grave es muy elevado, suponiendo el asma alérgica, más de las dos terceras partes del asma grave infantil, con aumento de eosinófilos en sangre periférica, altos niveles de FENO, sensibilización a aeroalérgenos y concentraciones de IgE sérica elevadas.

✓ Instrumentos de medida

Respecto a los instrumentos de medida, existe evidencia de que el Test de Control del Asma para niños, cACT es una herramienta útil en el manejo del asma. Una puntuación de cACT <22 tiene una sensibilidad del 69% y una especificidad del 77% para determinar un asma no bien controlada mientras que una medición de FENO >19ppb tiene una sensibilidad del 61% y una especificidad del 59%, siendo el cACT mejor predictor de mal control del asma. Un segundo corte en el cACT<14 identifica a niños con un bajo nivel de control, con riesgo de exacerbaciones¹¹⁸. La puntuación del ACT fue menor de 14 en casi la mitad de los niños del grupo con ADC y menor de 19 en el 85% de este grupo, sin embargo resulto mayor de 19 puntos en el 40% del grupo sin ADC, sin diferencias estadísticamente significativas. Se sabe que las medidas subjetivas de calidad y control del asma son ambas útiles para diferenciar a niños con asma problemática o severa de otros con asma controlada¹¹⁹ y la medición de estos test tienen valor clínico y son significativos de la percepción subjetiva de la enfermedad, aunque podemos encontrar casos de poca relación entre la valoración clínica y la conciencia de enfermedad o la forma de vivir los síntomas en algunos pacientes. El estudio CONTROL¹²⁰ evaluó la relación entre el control del asma con la calidad de vida de los pacientes y con el grado de ansiedad o depresión. Estudiaron a 343 pacientes mayores de 18 años y concluyeron que los pacientes asmáticos con asma no controlada presentan una peor calidad de vida y observaron una relación significativa entre la ansiedad, la depresión y la disnea funcional con la falta de control del asma.

La media de la puntuación del AQLQ fue de 4,343, un punto menor que la serie pediátrica del estudio TENOR⁹², que presentaba una media de puntuación de AQLQ de 5,4. Hubo diferencia entre los dos grupos de nuestro estudio ($p = 0,0729$), registrándose una puntuación media menor en el grupo con ADC (3,9 respecto a 4,6). Para nuestros pacientes se utilizaron el Cuestionario de calidad de Vida en Asma pediátrico (pAQLQ- Pediatric Asthma Quality of Life Questionary), versión autoadministrada. Esta medida no muestra mucho valor de forma aislada, es útil sobre todo en el seguimiento de estos pacientes, para evaluar el aumento de la puntuación de la calidad de vida con las mejoras en el manejo de la enfermedad.

✓ Diagnóstico

A día de hoy la mayoría de grupos de trabajo a nivel mundial utilizan unas variables ya establecidas en relación con la severidad y el control del asma. Estas variables son los síntomas diurnos, síntomas nocturnos, necesidad de medicación de rescate, limitación de las actividades de la vida diaria, función pulmonar y exacerbaciones. Sin embargo existen diferencias entre las diferentes guías o grupos de trabajo en algunos de estos criterios. La GEMA utiliza un punto de corte de FEV1 <80%, síntomas diurnos, síntomas nocturnos y necesidad de medicación de rescate más de dos veces a la semana y 1 o más de 1 exacerbación al año, como criterios de mal control del asma. El ICON (*International consensus on paediatric asthma*) utiliza el FEV1 < 60%, la necesidad de medicación de rescate diaria, síntomas nocturnos semanales, síntomas diurnos continuos y más de 2 exacerbaciones al año. Si se cumplen tres o más de estos criterios el asma esta mal controlada. En este estudio se ha utilizado los criterios de la guía española (GEMA).

En cuanto al diagnóstico hemos utilizado la clasificación de la gravedad del asma en niños según la GEMA 2015, en episódica ocasional (<1 crisis/10-12 semanas, máximo 4-5 crisis año), episódica frecuente (< 1 crisis/5-6 semanas, máximo 6-8 crisis al año), persistente moderada (> 1 crisis cada 4-5 semanas, aproximadamente 1 al mes) y persistente grave (crisis frecuentes, con síntomas intercrisis frecuentes, con sibilancias con mínimos esfuerzos, síntomas nocturnos mas de 2 veces/semana, medicación de rescate mas de 3 días por semana y/o FEV1 <70%). La guía ERS/ATS define el asma severo en niños mayores de 6 años como aquella asma que requiere tratamiento de los escalones 4-5 del asma según GINA (5-6 según GEMA) y algunos de los siguientes criterios: ACT <20, dos o más ciclos de CO en el año previo, exacerbaciones graves, al menos una hospitalización y/o FEV1 después de broncodilatador <80%. El asma moderada es controlada con el tratamiento correspondiente el escalón 3 de la GINA (3-4 según GEMA), dosis medias de CI más LABA y/o montelukast (aLC). El asma leve

es controlada con el escalón 1-2 de GINA y GEMA (bajas dosis de CI, SABA de rescate o montelukast de mantenimiento).

En nuestro grupo de pacientes con asma mal controlada, más de un tercio (38%) presentaba asma severa, el 44% presentaba asma moderada y el 16% asma episódica. Un paciente se diagnosticó de asma moderada controlada, una vez realizado el estudio. Si comparamos nuestros datos con el estudio TENOR⁹², podemos apreciar gran similitud en los resultados. En el citado estudio se dividió el diagnóstico según la severidad del asma en severa (35,9%), moderada (59,1%) y leve (5,1%). La diferencia con nuestros resultados está en que en nuestro estudio añadimos el asma episódica, que como tal también podría ser severa o moderada según su gravedad. En nuestro caso solo un 2% presentó asma controlada, por lo que se deduce que los criterios de derivación o estimación del buen control del asma es correcto entre nuestros clínicos. Clasificamos, además, los diferentes estadios de gravedad del asma en alérgica y no alérgica. El asma alérgica fue mucho más frecuente en los tres grupos. En el grupo de asma grave 15 de 19 niños, el grupo de asma moderada 18 de 22 y todos los niños con asma episódica fueron diagnosticados de asma alérgica. Los niños con asma episódica correspondían a asma por alergia a pólenes en su mayoría, y algunos presentaban también asma episódica por neuroalérgenos perennes, con mayor frecuencia por alergia a ácaros, seguido por alergia a hongos ambientales.

A pesar de que el grupo de asma moderada fue el más frecuente (resultado similar que el del estudio TENOR⁹¹), los casos de asma severa presentaron una frecuencia más alta que las series publicadas hasta ahora, y esto puede deberse a factores ambientales, factores médicos y de atención sanitaria, sin olvidar el posible sesgo de selección citado en el primer apartado de la discusión. Nos encontramos en un área con elevada población rural, en la que algunos municipios no cuentan con una consulta de pediatría a diario, por lo que hay pacientes que son valorados por diferentes médicos de Atención Primaria. En las exacerbaciones estos pacientes asisten a urgencias de centros de salud o urgencias hospitalarias y posteriormente no se realiza un correcto seguimiento. Se deduce también que, probablemente, no haya una correcta formación continuada para unificar criterios de diagnóstico, de tratamiento y de protocolo de actuación en niños asmáticos con mala evolución.

✓ Tratamiento

Se observó que el 42% de los pacientes tenían un tratamiento prescrito correcto adecuado a las guías. La tasa de adherencia y cumplimiento era muy alta, resultado quizás de la mala evolución de la enfermedad y las múltiples visitas médicas que induce a una adecuada

concienciación de la enfermedad y a la percepción de la necesidad del cumplimiento terapéutico, por parte de los padres y de los propios niños. Los 5 pacientes que no presentaba una adherencia correcta eran adolescentes, que en general constituyen un grupo de edad con escasa percepción de la enfermedad y malos cumplidores del tratamiento. La mayoría de los niños del estudio estaban en tratamiento con montelukast, dosis altas de corticoides inhalados y más de 2/3 habían necesitado más de dos ciclos de corticoides orales (CO) al año. A pesar de esto, más del 50% tenían un tratamiento incorrecto según las GINA/GEMA. Tanto en el grupo con ADC como en el grupo “no ADC”, menos de la mitad de los niños tenían prescrito un tratamiento correcto. El resto de los niños no tenían prescrito un tratamiento adecuado a la gravedad de su enfermedad, y algunos estaban en tratamiento con fármacos no incluidos en las GPC. Podemos considerar que algunos de los niños con ADC presentan un deterioro de la función pulmonar, (sobre todo los pacientes con FEV1 <80%) ó un endotipo de asma resistente al tratamiento habitual; y quizás podamos suponer que, aunque el manejo de la enfermedad se estuviese haciendo de forma correcta, se haya iniciado el tratamiento en etapas ya avanzadas de la enfermedad. Probablemente si algunos de estos niños hubiesen comenzado con un tratamiento correcto desde edades tempranas el pronóstico hubiese sido mucho más favorable. A partir de ahora podremos responder a estas ideas, a través del seguimiento de estos pacientes.

De estos datos se deduce que la atención de la enfermedad crónica más frecuente en la población infantil es deficitaria en nuestro medio. Se ha demostrado que el manejo del asma según las GPC, mejoran los resultados, evitan el deterioro futuro de la función pulmonar y mejoran la calidad de vida de los pacientes y sus familiares. Para disminuir el riesgo futuro del asma en los niños, es imprescindible un diagnóstico correcto y el inicio temprano del tratamiento adecuado para cada grado de asma. Hay datos que demuestran que el seguimiento correcto del asma grave conlleva a un control de la enfermedad en más del 80% de los casos. Por lo que se hace necesario contar con un equipo de profesionales especializados en asma, y que los pacientes que padecen difícil manejo dispongan de una atención de calidad. Se ha confirmado que el funcionamiento de Unidades Específicas de Asma es coste-efectivo y está justificada su creación. Con las mejoras en el control del asma se reducen los gastos sanitarios desorbitados que esta enfermedad produce.

✓ Perióstina

Hasta ahora hay artículos publicados donde relacionan la perióstina en sangre y esputo, con el asma eosinofílico y remodelado en adultos, y se considera esta proteína como un biomarcador de asma. La literatura actual respecto al papel de la perióstina en niños es muy

escasa y los datos hasta ahora son contradictorios. Por ello, es de gran interés medir los niveles de periostina en suero en nuestro grupo de niños con asma mal controlada, analizar los resultados y poder contrastarlos con los datos publicados hasta ahora.

La periostina es una proteína perteneciente a la matriz extracelular (MEC), cuya función principal es el mantenimiento de la estructura tisular, aunque también interviene en la modulación de la respuesta inmunológica, interactuando con células inmunes y no inmunes. Su producción depende de diversas células inflamatorias. Esta proteína se une a las integrinas presentes en la superficie celular, jugando un papel importante en la fibrogénesis, promoviendo el desarrollo del remodelado tisular. Se ha observado elevada expresión de esta proteína en varias enfermedades inflamatorias como la retinopatía diabética, esclerodermia o rinosinusitis crónica. Además se puede encontrar elevada en pacientes con elevado *turnover* celular, angiogénesis y regeneración tisular. Se pueden encontrar niveles altos de periostina en procesos tumorales o cardiopatía isquémica, e incluso en situaciones fisiológicas como el crecimiento óseo en niños. Hace una década Takayam¹²² a demostró que la periostina tiene capacidad para unirse a la fibronectina, tenascina - C y al colágeno V, contribuyendo a la fibrosis subepitelial presente en el asma bronquial, siendo secretada por los fibroblastos pulmonares en respuesta al estímulo de IL-4 e IL 13. Los niveles de periostina en suero reflejan la inflamación crónica o latente y el remodelado, considerándose un biomarcador seguro y estable, que presenta una muy pequeña variabilidad y alta reproducibilidad⁵². En una reciente revisión, Wei Li y cols.¹²³ relacionan también el papel de la periostina con las células epiteliales y fibroblastos de la vía aérea, y consideran que esta proteína está relacionada con el asma mediado por eosinófilos; sin embargo concluyen que existen datos insuficientes en cuanto a los niveles y función de esta proteína en el asma en humanos. Existen trabajos publicados en los que se encuentra una relación entre la inflamación esinofilina/Th2 refractaria y el remodelado de las vías aéreas en adultos asmáticos^{124, 125}, incluso se ha propuesto la utilidad para predecir los efectos de algunos tratamientos como los anticuerpos anti-IL13⁸⁰ o anti IgE⁹⁷ en pacientes adultos con asma bronquial. I Bobolea et al.¹²⁶ encontraron relación de los niveles de periostina en esputo en adultos, con obstrucción fija al flujo aéreo, en pacientes con asma severa eosinofílica a pesar del tratamiento con altas dosis de CI. Otros autores han identificado el fenotipo de asma eosinofílico, de inicio tardío, con obstrucción bronquial y patología nasal acompañante¹²⁷, y adultos con EREA y las formas severas de esta enfermedad¹²⁸, como fenotipos que presentan niveles elevados de periostina en sangre en la población adulta. Sin embargo, otros estudios como el de Wagener, no encuentran diferencias en los niveles de periostina en suero entre la inflamación eosinofílica de vía aérea de la no eosinofílica¹²⁹.

En el estudio EXTRA, Hanania NA et al.⁹⁷ demostraron una mayor reducción de la tasa de reagudizaciones en pacientes tratados con omalizumab que presentaban altos niveles de periostina, respecto a pacientes tratados con omalizumab con bajos niveles de periostina.

Todos los datos hasta ahora proceden de estudios en población adulta, actualmente existen escasa literatura a nivel mundial sobre el papel que juega la periostina en el asma en niños y los datos encontrados en adultos no pueden ser extrapolados.

Los valores de periostina (ng/ml) en nuestro grupo resultaron muy elevados. Fue preciso la dilución de los sueros a 1/10 y 1/100 para la determinación de periostina mediante ELISA. La media fue de 972, con una DE de 678. Los valores estaban muy dispersos con un mínimo de 2 y un máximo de 3493. No pudimos repetir la prueba para comprobar la reproducibilidad, por no disponer de más suero de cada paciente. Respecto a los resultados, aunque no se encontró significación estadística, si se observó un aumento de los niveles de periostina a medida que aumentaba la edad de los pacientes. Si se encontraron diferencias significativas, con un nivel de significación del 10%, en los valores de periostina respecto al sexo, encontrando unos niveles mas elevados en varones respecto a hembras ($p = 0,0901$).

Respecto la relación de la periostina con el asma en niños existen algunos datos recogidos en la literatura actualizada, que vamos a relatar a continuación. Wenzel¹² propuso diferentes endotipos de asma grave y entre los endotipos de la población infantil se encontraban el asma alérgico de origen temprano y el neutrofílico. Desde hace décadas numerosos autores han relacionado la inflamación neutrofílica con el desarrollo de asma crónica severa y con la aparición de ataques graves de asma¹³⁰. Como biomarcadores para el endotipo alérgico de inicio temprano se ha propuesto la IgE específica, la medición de FENO y la periostina. Para el endotipo neutrofílico no se conocen biomarcadores característicos, salvo la ausencia de IgE elevada y de sensibilización a neuroalérgenos, y el recuento normal de eosinófilos y FENO. El resto de pruebas complementarias en la población pediátrica están muy limitadas. El estudio de esputo inducido no suele realizarse en niños, por la baja especificidad y sensibilidad y las pruebas de imagen y biopsia se desestiman en niños por la agresividad de la técnica.

Hasta hora un dato que se repite en algunos estudios son los niveles más elevados de periostina en niños, respecto a adultos. Yuzaburo y cols.¹³¹ estudiaron los niveles de periostina en niños y no encontraron diferencias entre los niños en edad escolar con y sin enfermedades alérgicas; si detectaron un aumento de niveles de periostina en niños respecto a adultos. La medición de periostina en ese estudio se realizó por ELISA y los valores encontrados oscilaban aproximadamente entre 50 y 300ng/ml, sin encontrar diferencias significativas entre niños con rinitis, asma o niños sanos. El autor postuló la posibilidad del aumento de periostina en niños

respecto a adultos, debido al metabolismo óseo acelerado en la población infantil. En contraposición, si se han encontrado unos valores significativamente más altos de periostina en niños con asma comparándolos con los niveles en niños sanos, en un estudio de Song et al¹³², con 96 niños (54 con asma y 29 sanos), hallando unos niveles de periostina entre 65 y 91.8ng/ml en niños con asma y entre 57.5 y 80 mg/ml en niños sanos. Los valores son muy inferiores a los encontrados en nuestro estudio. Posiblemente el método de cuantificación de periostina fue diferente, y los valores no son comparables. Konradsen¹³³ y su grupo de trabajo, analizaron biomarcadores de inflamación Th2 en 96 niños con asma persistente y encontraron que los niveles de eosinofilia y de óxido nítrico exhalado presentaban un elevado valor predictivo para la identificación de asma grave, y sin embargo no encontraron diferencias clínicas entre niños con altos y bajos niveles de periostina. En nuestro estudio si encontramos diferencias al límite de la significación estadística, en los niveles de periostina entre los grupos de ADC y “no ADC”, con valores menores en el grupo con ADC ($p = 0,05$). No encontramos diferencias en los niveles de periostina en relación con la exposición al humo del tabaco, el inicio de los síntomas, los niveles de IgE total, los niveles de eosinófilos o los valores de FENO. Encontramos unos niveles mayores de periostina en relación con la eosinofilia en sangre $<400\text{eos}/\text{mm}^3$, con el FEV1 $>80\%$, el FENO $<20\text{ppb}$. Si observamos los niveles de periostina en relación con los diferentes estadios de gravedad del asma, en el grupo diagnosticado de asma persistente moderada no controlada existen unos niveles más elevados de periostina, respecto al grupo de asma grave o episódica; y unos valores de periostina bajo en el asma episódica ocasional y asma controlada (sin diferencias significativas). Si distinguimos dos grupos, periostina $>$ o $<$ $1000\text{ng}/\text{ml}$, si obtenemos diferencias significativas ($p = 0,04$) entre el grupo de ADC y “no ADC”, con periostina >1000 en el 31,2% del grupo ADC respecto a 63% en el grupo “no ADC”. Es decir, en el grupo de niños con asma de difícil control se observan unos valores menores de periostina en suero comparándolo con el grupo de niños con asma no controlada, que no presentan ADC; o lo que es lo mismo, los niños sin ADC pero con asma mal controlada, presentan unos niveles mayores de periostina en suero.

Existen pocos estudios sobre la relevancia de la periostina en otros mecanismos inflamatorios de asma, además del eosinofílico que es el más frecuente. Se sabe que una de las acciones de la periostina es atraer a células inflamatorias a la vía aérea, estas células pueden ser neutrófilos y eosinófilos. A su vez las células inflamatorias, macrófagos y neutrófilos, a través de la inducción de la expresión de TGF- β e IL 4-IL13, estimulan la expresión de periostina y otras proteínas de la matriz celular como la fibronectina o la tenascina-C en los fibroblastos¹³⁴. Masuoka¹³⁴ habla del papel de la periostina en la amplificación y cronicidad de la inflamación alérgica cutánea en la DA; en su trabajo en modelo murino observa la implicación de la línea

Th2 y Th1 en la inflamación crónica de la dermatitis atópica. Aunque la inflamación Th2 y/o eosinofílica es el patrón dominante en niños con asma, existen cuatro subtipos inflamatorios de asma como el neutrofílico. Por lo que la línea Th1 también forma parte de la cascada inflamatoria en el asma, sobre todo en la inflamación crónica del asma.

Podría pensarse que la inflamación neutrofílica en el asma grave también podría estar influenciada por la secreción de periostina, ya que esta proteína se ha relacionado con la fibrosis pulmonar y la escasa respuesta a CI, sin presentar relación con los valores de IgE sérica, la atopia ni la línea Th2 en algunos estudios. En nuestra serie, los niveles de periostina eran más elevados en el asma moderada respecto a la grave, y en el grupo sin ADC respecto al grupo con ADC, tanto en el asma alérgica como en la no alérgica. Pero el mecanismo inflamatorio no es una característica única y aislada en cada tipo de paciente asmático, esta enfermedad está sujeta a una compleja interacción de numerosos factores moleculares y celulares, así como a predisposición genética y factores ambientales.

Está descrito que la periostina está implicada en la fibrogénesis en el tejido pulmonar, en la regeneración tisular y el mantenimiento de la respuesta inmune. Se podría pensar que en el asma moderada en niños es cuando se está produciendo el remodelado, con una fase de elevado *turnover* celular y de fibrogénesis de la vía aérea. En este estadio de la enfermedad es cuando existe también un mayor nivel de actividad inmunológica, que coincide con los niveles de periostina elevados en tejido pulmonar, por lo que los niveles en sangre, que presentan alta correlación con el recuento pulmonar, también presentarían unos niveles altos. En el estudio BIOAIR⁵⁴, los pacientes con altos niveles de periostina mejoran tras tratamiento con corticoides orales. En el estudio EXTRA, los pacientes con elevados niveles de periostina respondían mejor al tratamiento con el anticuerpo monoclonal antiIgE (omalizumab), al igual que ocurría en el trabajo de Corren et al⁸⁰. con pacientes tratados con lebrikizumab (antiIL13), con mejor respuesta en pacientes con altos valores de periostina. Todo esto apunta que la periostina está relacionada con mayor actividad inflamatoria e inmunológica.

Podemos sospechar que, en pacientes con bajos niveles de periostina, ya existe una obstrucción irreversible, con un proceso de *remodeling* ya estable o con menor actividad inmunológica, con un desbalance hacia los estadios finales de la cascada inflamatoria, con escasa respuesta a tratamiento con antiinflamatorios inhalados u orales, y omalizumab. Eso explicaría los valores de FEV1 menores del 80% y la escasa respuesta a los tratamientos habituales, con elevada frecuencia de exacerbaciones e ingresos hospitalarios. En nuestra serie existe altos niveles de IgE total en suero, eosinofilia y FENO >20ppb en el grupo con ADC, que

corresponde con los datos publicados en la literatura, pero no existe una relación de estos biomarcadores con la periostina.

Ya se ha hablado del probable factor protector del proceso de remodelado de vía aérea en pacientes con asma, pudiendo estar relacionado con el papel protector que podría tener la periostina en la cascada inmunológica y celular presente en el asma.

Dado el escaso número de muestra y la naturaleza empírica del análisis de algunos de estos resultados, debemos interpretar estos datos con cautela. Necesitamos estudios adicionales con grupo control, y de evolución de los valores de periostina. Hasta ahora no conocemos los niveles de referencia de periostina en suero en niños sanos, ni los factores a los que está asociado, como la edad o el sexo. Parece difícil entonces dar significado a los diferentes valores de periostina hasta ahora publicados en los diferentes trabajos.

No sabemos aún cuáles son los mecanismos por los que un grupo de pacientes en edad pediátrica, con asma severa mal controlada presentan mala respuesta a los tratamientos descritos en las guías. ¿Existen caracteres genéticos exclusivamente o necesitamos investigar más para encontrar mecanismos celulares y moleculares de mal pronóstico en el asma? ¿Actúa la periostina como factor protector del asma resistente al tratamiento? ¿Podría servir de biomarcador para futuras terapias biológicas como el anti-IgE, anti-IL5, ó anti IL13 en niños?

A día de hoy el papel de la periostina en la inflamación alérgica de la vía aérea no está claro. Existen datos contradictorios. Si parece que la periostina tiene relación con el proceso inflamatorio en asma, aunque los mecanismos no están totalmente caracterizados. Es necesario conocer los niveles de periostina en niños sanos, en relación con la edad y el sexo. Sería interesante conocer los valores de periostina a lo largo de la evolución de la enfermedad, antes y después de un tratamiento adecuado. Se abre aquí una interesante línea de investigación, que puede ayudar en un futuro a mejorar el manejo del asma grave.

La prevalencia del asma está supeditada a las características geopolíticas de un país, y el control y pronóstico de esta enfermedad depende de los factores medioambientales de la zona y de los recursos dedicados a esta enfermedad. Aún queda mucho por hacer para disminuir la morbilidad de esta enfermedad. Aumentar la calidad de vida de los pacientes debe de ser uno de nuestros objetivos fundamentales.

✓ Costes de asma grave

Según Blasco Bravo y cols. el coste del asma en pediatría en España es muy elevado y depende enormemente de la gravedad de la enfermedad, oscilando los costes para la enfermedad

entre 403 euros/año por niño si el asma leve y 5380 para el asma grave²⁸. No lograr un buen control del asma supone un alto coste y se cree que el pequeño porcentaje de pacientes con asma grave ocasiona más de un 70% del gasto total que ocasiona la enfermedad. En España, se ha estimado que el coste de un paciente con asma grave es aproximadamente 6 veces el de uno con una forma moderada de la enfermedad⁸⁷, y supone un gasto anual de 2635 euros por año, para cada paciente⁸⁸.

Por lo que mejorar el control del asma estaría asociado a la reducción de los costes, a través de estrategias de manejo adecuadas.

Según los resultados de este estudio, actualmente es imprescindible mejorar la asistencia sanitaria del asma en niños. Esto se consigue con una correcta identificación del paciente asmático y de su gravedad. Con el diagnóstico temprano del asma y la puesta en marcha del tratamiento adecuado. Así se actuará en la prevención del deterioro progresivo de la función y el crecimiento pulmonar, y se disminuirá el impacto social, económico y sanitario de la enfermedad. Las autoridades sanitarias deberían conocer que los costes necesarios para manejar correctamente esta enfermedad son menores que el mal control, debido al alto gasto que supone las reagudizaciones y el mal pronóstico de las fases moderada y graves del asma.

✓ Consulta monográfica de asma

Esta es la enfermedad crónica más frecuente en los niños y adolescentes. El asma es considerado un síndrome que engloba a un amplio abanico de enfermedades con diferentes fenotipos tanto clínicos como fisiopatológicos. Esta heterogeneidad entorpece la caracterización de la enfermedad y en la mayoría de los casos, la elección de un tratamiento adecuado. Conocer el perfil clínico de cada fenotipo y endotipo de asma, conociendo la historia natural y el pronóstico de cada paciente asmático, es imprescindible para un correcto manejo y conseguir efectividad del tratamiento. Además es imprescindible identificar los factores de riesgo asociados, para elaborar un protocolo diagnóstico y terapéutico adecuado.

El manejo adecuado del asma contempla un diagnóstico correcto, con exactitud en la clasificación de la gravedad y niveles de control, un adecuado seguimiento del paciente en los diferentes estadios de la enfermedad, y un tratamiento adecuado según las GPC y basándose en los niveles de gravedad y control, haciendo incapié en la educación del paciente y sus familiares. Se ha demostrado que el manejo del asma según las GPC, los resultados clínicos mejoran. Hay datos que muestran que hasta el 86% de los pacientes que son atendidos en una consulta especializada de asma son controlados después de un estudio y tratamiento adecuados,

por lo que el funcionamiento de las Unidades Específicas de Asma es coste-efectivo y justifican su creación.

Según la GEMA se recomienda efectuar la evaluación diagnóstica del asma grave no controlada en centros o unidades especializadas de asma, con un abordaje multidisciplinar, mediante un algoritmo de decisión secuencial, siguiendo un esquema protocolizado mediante algoritmos de decisión de diagnóstico y tratamiento. Además es necesario un seguimiento estrecho con revisiones repetidas hasta conseguir mejores resultados. El período de seguimiento mínimo, por parte de un especialista o unidad especializada, para aceptar el diagnóstico de asma grave, será de 6 meses. De todos los pacientes con sospecha de ADC, solo en el 55% de los casos se confirma el diagnóstico, una vez descartadas otras patologías o “falsas ADC” (GEMA 2015).

Se hace necesario que los hospitales que atienden a población pediátrica cuenten con un equipo de profesionales especializados en asma, y que los pacientes que padecen asma de difícil manejo, sean derivados a una consulta especializada que ofrezca una atención de calidad, de carácter multidisciplinar.

Es imprescindible una óptima información a todos los profesionales de la medicina de Atención Primaria sobre los criterios de derivación a valoración especializada de los siguientes grupos de pacientes:

1. - Pacientes sin diagnóstico de certeza; por no disponer de los recursos apropiados para estudio de la función pulmonar, y para estudio de posible componente alérgico, o de existencia de comorbilidades o factores agravantes.
2. - Pacientes con mala respuesta al tratamiento; con exacerbaciones frecuentes a pesar del tratamiento adecuado y con riesgo futuro elevado. Niños con asma moderada o grave que no se controlan con la medicación apropiada una vez comprobada la técnica de inhalación y la adhesión al tratamiento.
3. - Formas especiales de asma, como antecedentes de riesgo vital, anafilaxia, alergia alimentaria, exacerbación por AINEs (EREA), asma corticorresistente/corticodependiente.

Los objetivos fundamentales de la atención especializada del asma son:

A.- Hacer un correcto diagnóstico de la enfermedad. Según la GEMA, la evaluación del niño con asma debe incluir: función pulmonar con prueba broncodilatadora, marcadores de inflamación (FENO, esputo inducido ó lavado broncoalveolar), estudio de atopia (prick test y/o IgE específica), fibrobroncoscopia en casos seleccionados y estudio de

imagen (tomografía computarizada de alta resolución), para descartar otras patologías o comorbilidades.

B.- Llevar a cabo una programación del tratamiento, con medidas de educación y estrategias de aumento o disminución de escalones terapéuticos según el control (GINA, GEMA)

C.- Atención a los pacientes con ADC, identificando y tratando las comorbilidades y factores de riesgo, asegurando el cumplimiento del tratamiento y ajustando los fármacos a cada caso.

El éxito de un programa de correcto manejo del asma está directamente relacionado con la implicación del paciente y/o sus familiares y con la disponibilidad de tiempo y recursos de los profesionales y su motivación. El presente y el futuro de los niños con asma y sus familias están en nuestras manos.

CONCLUSIONES

- 1.- Más de la tercera parte de los niños estudiados con criterios de asma mal controlada, se categorizaron como asma de difícil control.
- 2.- Mas del 50% de los niños con asma mal controlada en el Area de Salud de Badajoz no tienen un tratamiento adecuado según las GPC. El estudio y seguimiento protocolizado del asma permite optimizar el diagnóstico y el tratamiento.
- 3.- La tercera parte de los niños con asma no controlada están expuestos al humo del tabaco y la mayoría presentan limitaciones importantes en la vida diaria, con exacerbaciones y asistencias a urgencias frecuentes. Más del 90% presentan rinitis, más del 80% están sensibilizados a neuroalergenos, y dos terceras partes presentan eosinofilia y FENO >20ppb.
- 4.- Los niños con ADC presentan un mayor número de limitaciones en las actividades diarias, exacerbaciones, hospitalizaciones y absentismo, y menor exposición al humo del tabaco. En este grupo los niveles de IgE total estan más elevados y es mayor el porcentaje de niños con FEV1 <80%.
- 5.- La media de los niveles de periostina en suero resultó muy elevada, siendo más bajos los niveles en el grupo con ADC respecto al “no ADC”, con diferencias estadísticamente significativas. No se ha encontrado relación entre los niveles de periostina y la eosinofilia, los valores de IgE, ni con el FEV1 <80%. Necesitamos más estudios para poder aclarar el papel de esta proteína en el proceso inmunológico e inflamatorio del asma en niños.
- 6.- De todos los datos del estudio se deduce que el manejo del asma en nuestra Area Salud necesita grandes mejoras. Por una parte, es preciso que las autoridades sanitarias favorezcan un mejor conocimiento del asma infantil a través de programas de formación continuada para pediatras; por otra, se debe mejorar el circuito de derivación de pacientes hacia la atención especializada, con el fin de realizar un diagnóstico y tratamiento tempranos de la enfermedad. Para esto es necesario personal especializado en asma, que lleven a cabo un manejo adecuado según las GPC y con un protocolo de seguimiento estrecho y adecuado a cada estadio del asma.

BENEFICIOS DEL ESTUDIO

Conocer datos epidemiológicos y clínicos del asma no controlada en nuestro medio, nos ayuda a elaborar estrategias para progresar en las medidas de atención sanitaria de esta enfermedad, tan frecuente en la población pediátrica. Se mejorarán así la salud y calidad de vida de los pacientes y los costes de esta patología. Según los datos de nuestro estudio, la atención del asma no controlada es deficitaria en nuestra población, con un alto porcentaje de asma de difícil control en nuestro grupo, si comparamos a otros estudios publicados. Se ha estudiado un grupo de pacientes asmáticos que presentan numerosas exacerbaciones, con limitaciones importantes en la vida diaria y con demanda muy frecuente de servicios sanitarios. Además se ha detectado que más de un tercio de los niños presentaban ADC, y que probablemente podrían haberse evitado si el manejo de la enfermedad hubiese sido correcto desde el inicio de los síntomas.

Para conseguir mejorar la gestión de esta enfermedad es necesario hacer programas de formación para Atención Primaria y Especializada y estandarizar las definiciones, estadios de gravedad del asma y niveles de control. Las necesidades para el correcto manejo del asma en nuestro medio son:

- Una adecuada formación continuada, y educación sobre el diagnóstico y la terapia escalonada del asma según las Guías de Práctica Clínica.
- Perfeccionar la estructura sanitaria respecto a la atención de esta enfermedad, que supone un alto porcentaje de la carga sanitaria en pediatría y la creación de unidades monográficas de asma, para un adecuado manejo de estos pacientes.
- Educación de las familias y las instituciones sociales como los colegios, y áreas de actividades deportivas, para cumplimiento de las pautas de tratamiento, identificar factores desencadenantes, reconocer signos y síntomas de empeoramiento y buscar servicios médicos de urgencia cuando sea necesario.

Según las recomendaciones recogidas en la GINA, la implantación de un programa de manejo del asma mejora la calidad de vida y es coste efectivo^{12,13}.

El correcto manejo y control del asma conlleva a alcanzar una actividad física diaria normal para el paciente, tener una función pulmonar normal y prevenir exacerbaciones. Al mismo tiempo se disminuyen los costes que produce esta enfermedad. En España se estima que

el coste del paciente con asma no controlada es casi 6 veces más que en pacientes con asma controlada.

Los beneficios de un programa de atención adecuada al asma en la población pediátrica son:

- Evitar exacerbaciones, asistencias a urgencias e ingresos hospitalarios
- Disminuir el absentismo escolar y mejorar el rendimiento académico
- Mejorar el estado de salud en vida real de los pacientes
- Evitar bajas laborales de los tutores
- Utilizar medidas coste-efectivas bajo control de especialistas formados para la atención integral de esta enfermedad (inmunoterapia con alérgenos en casos indicados ó omalizumab en pacientes con alergia moderada-severa alérgica no controlada, entre otras)
- Aumentar el porcentaje de éxito en el tratamiento del asma.
- Disminuir el número de casos de asma mal controlada y de asma de difícil control en nuestra área sanitaria.
- Minimizar los costes debidos al mal control del asma

Es sabido que la inflamación de la vía aérea y el remodelado son las alteraciones fundamentales del asma. Aunque este síndrome engloba a un conjunto de enfermedades con diferentes mecanismos fisiopatológicos, la inflamación Th2 eosinofílica ha sido el patrón predominante, encontrando también patrón Th1, ó inflamación neutrofílica en un porcentaje menor de casos. Existe un grupo de pacientes (entre el 5-10%, según los diferentes estudios) en el que se produce una limitación del flujo aéreo y una remodelado de la vía aérea. Es necesario disponer de biomarcadores en la práctica clínica, que reflejen el estadio clínico y funcional del asma, para identificar fenotipos clínicos, y poder optimizar el diagnóstico y conseguir una correcta terapéutica individualizada para cada paciente. En los últimos años se han publicado numerosos estudios donde se demuestra el papel de la periostina en diferentes fenotipos de asma en adultos. En nuestro estudio se mide la periostina en suero en niños, como un posible biomarcador de inflamación eosinofílica y neutrofílica, relacionada con el asma mal controlada. Además la medición de periostina en suero puede ser un buen predictor de la respuesta a tratamientos biológicos ya en uso, como omalizaumab, pudiendo prever la respuesta a omalizumab en niños con asma persistente moderada-severa; o de nuevos tratamientos en fase de investigación como el lebrikizumab (anti IL-13) o mepolizumab (anti IL-5).

Evaluar la relación de los niveles de IgE específica o la existencia de patología alérgica con el asma mal controlada, es importante para el correcto manejo y tratamiento del paciente, además de poder utilizar medidas preventivas y de tratamiento específico en este campo. La valoración del FENO y la eosinofilia en sangre ayuda a identificar el patrón inflamatorio.

En un futuro, no existirán fenotipos clínicos y no distinguiremos el asma según sea alérgica o no alérgica, de inicio temprano o tardío). Los pacientes con asma se clasificarán según su perfil inmunológico y celular, basándonos en biomarcadores. A partir de ahí los tratamientos serán desarrollados y pautados de acuerdo con esa clasificación. Con este estudio aportamos una idea sobre el papel de la periostina en niños asmáticos no controlados, resultado de una investigación en un grupo reducido de pacientes, que quizás pueda aportar algún dato nuevo, en un área desconocida aún, dentro del fascinante mundo del asma y su fisiopatología.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Osler W. The principles and practice of medicine. New York: D.Applenton;1921
2. Salter HH. The pathology of asthma-its absolute nature. In: Brewis RAL, editor. Classic papers in asthma.London: Science Press Limited; 1990. Pp:106-42.
3. GEMA2009. [Consultado en febrero de 2015]. Disponible en: http://www.guiasalud.es/GPC/GPC_500_Asma_GEMA2009.pdf.
4. GINA 2014. Global Initiative for Asthma [consultado en marzo de 2015]. Disponible e:http://www.ginasthma.org/pdf/GINA_Report_2014.pdf.
5. Bousquet J, Mantzouranis E, Cruz AA, Ait-Khaled N, Baena-Cagnani CE, Bleecker ER, et al. Uniform definition of asthma severity, control, and exacerbations: document presented for the World Health Organization Consultation on Severe Asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2010; 126:926-38.
6. Kian Fan Chung, Sally E. Wenzel; Jan L. Brozek, et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *Eur Respir J* 2014; 43:343-373.
7. National Heart Lung and Blood Institute, National Institutes of Health. Expert panel report 2: Guidelines for the diagnosis and management of asthma. Washington DC: U.S. Department of Health and Human Services. 1997.
8. National Heart Lung and Blood Institute, National Institutes of Health. Expert panel report 3: Guidelines for the diagnosis and management of asthma. Washington DC: U.S. Department of Health and Human Services. 2007.
9. Warner JO, Naspitz CK. Third International Pediatric Consensus statement on the mnagement of chilhooh asthma. International Pediatric Asthma Consensus Group. *Pediatric Pulmonol.*1998; 25:1-17.
10. Reddel HK, Taylor DR, Bateman ED, et al. American Thoracic Society/European Respiratory Society Task Force on Asthma Control Exacerbations. Ann oficial American Thoracis Society/European Respiratory Society statement: asthma control and exacerbations: stardandizing endpoints for clinical asthma trials and clinical practice. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009; 180:59-99.
11. Romagnoli M, Caramori G, Braccioni F, et al; and the ENFUMOSA Study Group. Near fatal asthma phenotype in the ENFUMOSA Cohort. *Cli Exp Allergy.* 2007; 37:552-7.

12. Wenzel SE. Asthma exacerbations in relation to severe asthma. *Eur Respir Mon.* 2011; 51:120-9.
13. Sandford Aj, Chagani T, Zhu S, et al. Polymorphisms in the IL4, ILRA and FCERIB genes y asthma severity. *J Allergy Clin Immunol.* 2000; 106:135-40.
14. Bateman E, Bousquet J, Busse W, Clark T, Gul N, Gibbs M, et al. Stability of asthma control with regular treatment: an analysis of the Gaining Optimal Asthma Control (GOAL) study. *Allergy* 2008; 63:932-8.
15. Koolen BB, Pijnenburg MW; Brackel HJ, et al. Comparing Global Initiative for Asthma (GINA) criteria with the Childhood Asthma Control Test (C-ACT) and Asthma Control Test. *Eur Respir J.* 2011; 38:561-566.
16. Juniper EF. How important is Quality of Life in Pediatric Asthma? *Paediatric Pulmonology, Supplement*, 1997; 15:17-21.
17. Juniper EF, Guyatt GH, Feeny DH, et al. Measuring quality of life in children with asthma. *Quality of Life research* 1996; 5:35-46.
18. Masoli M, Fabian D, Holt S, Beasley R. The global burden of asthma: executive summary of the GINA dissemination committee report. *Allergy.* 2004; 59: 469-78.
19. Vos T, Flaxman AD, Naghavi M, Lozano R, et col. Years lived with disability for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1999-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2013; 380:2163-96.
20. Alm JS, Swartz J, Lilja G, Scheynius A, Pershagen G. Atopy in children of families with a antroposhofic lifestyle. *Lancet* 1999; 353:1485-88.
21. García-Marcos L, Quirós AB, Hernández CG, Guillén-Grima F, Díaz CG, Ureña IC, Pena AA, Monge RB, Suárez-Varela MM, Varela AL, Cabanillas PG, Garrido JB. Stabilization of asthma prevalence among adolescents and increase among schoolchildren (ISAAC phases I and III) in Spain. *Allergy* 2004; 59: 1301-7.
22. Grupo Español del Estudio Europeo del Asma. Prevalencia de síntomas relacionados con el asma en cinco áreas españolas. *Med Clin (Barc)* 1995; 104:487- 492.
23. Grupo Español del Estudio Europeo del Asma. Prevalencia de hiperreactividad bronquial y asma en adultos y jóvenes de cinco áreas españolas. *Med Clin (Barc)* 1996; 106:761-7.
24. Urrutia I, Aguirre U, Sunyer J, y cols. Grupo Español del Estudio Europeo de Salud Respiratoria de la Comunidad Europea. Cambios en la prevalencia de asma en la población española del Estudio de Salud Respiratoria de la Comunidad Europea (ECRHS-II). *Arch Bronconeumol* 2007; 43:425-30.

25. Plaza-Martín AM, Vennera MC, Galera J, et al. Prevalence and clinical profile of difficult-to-control severe asthma in children: Results from pneumology and allergy hospital units in Spain. *Allergol Immunopathol.* 2014; 42(6):510-517.
26. Quirce S, Plaza V, Picado C, Vennera M, Casafont J. Prevalence of Uncontrolled Severe Persistent Asthma in Pneumology and Allergy Hospital Units in Spain. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2011; Vol. 21(6): 466-471.
27. Sanchez Bahillo M, García Marcos M, Pérez Fernández V, Martínez Torres AE, Sanchez Solis, M. Evolución de la mortalidad por asma en España, 1960-2005. *Arch Bronconeumol.* 2009; 45:123-8.
28. Blasco AJ, Perez-Yarza EG, Lazaro Mercado P, Bonillo A, Diaz-Vazquez CA, Moreno A. Coste del asma en pediatría en España: un modelo de evaluación de costes basado en la prevalencia. *Arch Bronconeumol.* 2011; 74:145-53.
29. Thomas M, Kocevar VS, Zhang Q, Yin DD, Price D. Asthma related health care resource use among asthmatic children with and without concomitant allergic rhinitis. *Pediatrics.* 2005; 115:129-34.
30. Bousquet J et al. WAO; GALEN; ARIA Allergy 2008;63(Suppl86):8-160.
31. European Net work for Understanding Mechanisms of Severe Asthma. The ENFUMOSA cross-sectional European Multicenter study of the clinical phenotype of chronic severe asthma. *Eur Respir J.* 2003; 22:470-7
32. Beuther DA, Sutherland ER. Overweight, obesity, and incident asthma: a meta-analysis of prospective epidemiologic studies. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007; 175:661-6.
33. Boulet LP. Asthma and obesity. *Clinical et Experimental Allergy* 2012; 43, 8-21.
34. Compte L, Garrigues V, Perpiña L, Ponce J. Prevalence of gastroesophageal reflux in asthma. *J Asthma* 2000; 37:175-82.
35. Greenberger PA. Allergy bronchopulmonary aspergillosis. *Allergy Asthma Proc.* 2012; 33:s61-s63.
36. Olenec JP, Kim WK, Lee WM, Vang F, Pappas TE, Salazar LE, et al. Weeklin monitoring of children with asthma for infections and illness during common cold seasons. *J Allergy Clin Immunol.* 2010; 125:1001-06.
37. Haselkom T, Szeffler SJ, Simons FE, Zeiger, et al. Allergy, total serum immunoglobulin E and airflow in children and adolescents in TENOR. *Pediatric Allergy Immunol.* 2010; 21:1157-65.
38. Kuo CJ, Chen VC, Lee WC, Chen Wj, Ferri CP, Stewart R, et al. Asthma and suicide mortality in young people: a 12-year follow-up study. *Am J Psychiatry.* 2010; 167:1092-9.

39. Pedersen MS, Benros ME, Agerbo E, Borglum AD, Mortensen PB. Schizophrenia in patients with atopic disorders with particular emphasis on asthma: a Danish population based study. *Schizophr Res.* 2012; 138:58-62).
40. Lack G. Update on risk factors for food allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2012; 129:1187-97.
41. Asero R, Pravettoni V. Anaphylaxis to plant-foods and pollen allergens in patient with lipid transfer protein syndrome. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2013. Epub 2013/02/22.
42. Ramirez DA, Jr., Bahna SL. Food hypersensitivity by inhalation. *Clin Mol Allergy.* 2009; 20:7-4.
43. World Allergy Organization anaphylaxis guidelines: summary. *J Allergy Clin Immunol.* 2001; 127:587-93.
44. Cardona Dahl V. Guideline for the management of anaphylaxis. *Med Clin* 2011; 136:349-355.
45. Hamzaoui A, Ammar J, Hamzaoui K. Regulatory T cells in induced sputum of asthmatic children: association with inflammatory cytokines. *Multidiscip Respir Med.* 2010; 5:22-30.
46. Michel Laviolette, MD, et al. Effects of benralizumab on airway eosinophils in asthmatic patients with sputum eosinophilia. *J Allergy Clin Immunol* 2013; 21:1-11.
47. Zhu Z, Homer RJ, Wang Z, Chen Q, Geba GP, Wang J, et al. Pulmonary expression of IL-13 causes inflammation, mucus hypersecretion, subepithelial fibrosis, physiologic abnormalities, and eotaxin production. *J Clin Invest* 1999; 103:779-88.
48. Jennifer I, et al. IL-13 in asthma and allergy disease: Asthma phenotypes and target therapies. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 130(4):829-842.
49. Jonathan Corren MD, et al. Lebrikizumab treatment in adults with asthma. *N Engl J Med* 2011; 365:1088-98.
50. Go Takayama MD, Kazuhito Arima MD, et al. Periostin: A novel component of subepithelial fibrosis of bronchial asthma downstream of IL-4 and IL 13 signals. *Allergy Clin Immunol.* 2013; 118(1):98-104.
51. Jia G, Rickson RW, Choy DF, et al. Periostin is a systemic biomarker of eosinophilic airway inflammation in asthmatic patients. *J Allergy Clin Immunol.* 2012; 130(3):647-645.e10.
52. Matsumoto H. Serum periostin: A novel biomarker for asthma management. *Allergology International* 2014; 63:153-160.

53. Hanania NA, Wenzel S, Rosen K et al. Exploring the effects of omalizumab in allergic asthma: An analysis of biomarkers in the extra study. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 187:804-11.
54. James A, Ono J, Kupczyk M, Otha S, et al. Controlled oral steroid intervention decreases serum periostin levels in asthmatic patients. *Am J Respir Crit care Med* 2013; 187.
55. Takahashi A, Kurokawa M, Konno S, et al. osteopontin is involved in migration of eosinophils in asthma. *Clin Exp Allergy* 2009; 39:1152-1159.
56. Samitas K, Zervas E, Vitorakis S, et al. osteopontin expresión and relation to disease severity in human asthma. *Eur Respir J* 2011; 37 331-41.
57. Dal Negro RW, Guerreiro M, Micheletto C. Pattern of airway inflammation and remodeling in mild persistent atopic asthma and in mild persistent asthma related to Gastroesophageal reflux. *Eur Ann Allergy Clin.* 2012; 44:236-42.
58. Papadopoulus NG, Arakawa KH, Carlsen A, et al. International consensus on (ICON) pediatric asthma. *Allergy* 2012; 67:976-9.
59. Tiddens H, Silverman M, Bush A. the role of inflamtion in airway disease: remodeling. *Am J Respir Crit Care* 2000; 162: S7-10.
60. Bousquet J, Jeffery PK, Busse WW, Johnson M, Vignola AM. Asthma from bronchoconstriction to airways inflamtion and remodeling. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 17720-45.
61. Chetta A, Foresi a, Del Donno M, Bertorelli G, Pesci A, Oliveri D. Airways remodeling is a distintive feature of asthma and is related to severity of disease. *Chest* 1997; 111:852-7.
62. Ferreira MA, Mathenson MC, Duffy DL, et al. Identification of IL16 and chromosome 11q13.5 as risk loci for asthma. *Lancet.*2011; 378(9795):1006-1014.
63. Tantisira KG, Silverman Es, Mariani TJ, et al. FCER2: A pharmacogenetic basis for severe exacebations in children with asthma. *J Allergy Cil Immunolol.* 2007; 120(6):1285-1291.
64. Lipworth BJ, Basu K, Donal HP, et al Tailored second-line therapy in asthmatic children with de arg(16) genotype. *Clin Sci (Lond)* 2013; 124(8):521-528.
65. Susanne Jh Vijverberg at al. Clinical utility of asthma biomarkers: from bench to bedside. *Biologics: Targets and Therapy* 2013; 7:199-210.
66. Bossley CJ, Fleming L, Gupta A, et al. Pediatric severe asthma is characterized by eosinophilia and remodeling with Th2 citokines. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;129(4):974-982.

67. Dweik RA, Boggs PB, Erzurum SC, et al. An official ATS clinical practice guideline: interpretation of exhaled nitric oxide levels (FENO) for clinical applications. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 184:602-15.
68. De Blic J, Tillie-Leblond I, Tonnel AB, et al. Difficult asthma in children: an analysis of airway inflammation. *J Allergy Clin Immunol*. 2004; 113(1):94-100.
69. Moraria J, Polosa R. Recommendation for optimal management of severe refractory asthma. *J Asthma Allergy*. 2010; 3:43-56.
70. Ni Chroinin M, Lasserson TJ, Greenstone I, et al. Addition of long acting β -agonist to inhaled corticosteroids for chronic asthma in children. *Chroane Database Sys Rev*, 2009:CD007949.
71. Allen DB, Bielory L, Derendorff H, et al. Inhaled corticosteroids: past lessons and future issues. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 112: Suppl. 3,S1-S40.
72. Campo P, Rodriguez F, Sanchez-García S et al. Phenotypes and endotypes of Uncontrolled Severe Asthma: New treatments. *J Investing Allergol Clin Immunol* 2013; 23(2):76-88.
73. Bousquet J, Rabe K, Humbert M, Chung KF, Berger W, Fox F, et al. Predicting and evaluating response to omalizumab in patients with severe allergic asthma. *Respiratory Medicine*. 2007; 101:1483-92.
74. Fleming L, Tsatsali L, Wilson N, Regamey N, et al. Sputum inflammatory phenotypes are not stable in children with asthma. *Thorax*. 2012; 67(8):675-81. Epub 2012 Feb 29.
75. Grossman JM, Gordon R, Ranganath VK, et al. American College of Rheumatology 2010 recommendations from the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Arthritis Care Res* 2010; 62:1515-26).
76. Kerstjens HA, Engel M, Dahl R, et al. Tiotropium in asthma poorly controlled with standard combination therapy. *N Engl J Med* 2012; 367:1198-1207.
77. Cates CJ, Crilly JA, Rowe BH, et al. Holding chambers (spacers) versus nebulisers for β -agonist treatment of acute asthma. *Cochrane Database. Sys Rev*, 2006:CD000052.
78. Castro M, Mathur S, Hargreave F, et al. Reslizumab for poorly controlled, eosinophilic asthma: a randomized, placebo-controlled study. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 184:1125-1132.
79. Nair P, Pizzichini MM, Kjarsgaard M, et al. Mepolizumab for prednisone-dependent asthma with sputum eosinophilia. *N Engl J Med* 2009; 360:985-993.
80. Corren J, Lemanske RF, Hanania NA, et al. Lebrikizumab treatment in adults with asthma. *N Engl J Med* 2011; 365:1088-1098.

81. Ingram JL, Kraft M. IL-13 in asthma and allergy disease: asthma phenotypes and targeted therapies. *J Allergy Clin Immunol* 2012;130(4):829-42.
82. Holgate S, Smith N, Massanari M, Jimenez P. Effects of omalizumab on markers of inflammation in patients with allergy asthma. *Allergy* 2009; 64:1728-36.
83. European medicines Agency: assesment report Xolair. Available at: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curi=pages/medicines/human/medicines/000606/human_med_001162.jsp&mid=WC0b01ac58001d124. Accessed July 2,2014.
84. Castro-Rodríguez JA, Rodrigo GJ, Rodriguez Martínez CE. Principal findings reviews for chronic treatment in childhood asthma. *J Asthma* 2015 MAy; 52(4):407-16.
85. Rodrigo GJ, Neffen H, Castro-Rodriguez JA. Efficacy and safety of subcutaneous omalizumab vs placebo as add-on therapy to corticosteroids for children and adults with asthma: a systematic review. *Chest*. 2011; 139:28-35.
86. Brusselle G, Michils A, Louis R, Dupont L, Van de Maele B, Delobbe A, et al. Real life effective-ness of omalizumab in patients with severe persistente allergic asthma: the PERSIST study. *Respir med*. 2009; 103:1633-42.
87. Serra-Batlles J, Plaza V, Morejon E, Comell A, Bruges J. Costs of asthma according to the degree of severity. *Eur Respir J*. 1998; 12:1322.6.
88. Martínez-Moragón E, Serra-Batlles J, De Diego A, Palop H, Casan P, Rubio-Terres C, et al y por el Grupo de Investigadores del Estudio AsmaCost. Coste económico del paciente asmático en España (estudio AsmaCost). *Arch Bronconeumol*. 2009; 45:481-6.
89. Rabe KF, Vermeire PA, Soriano JB, Maier WC. Clinical management of asthma in 1999: the Asthma Insights and Reality in Europe (AIRE) study. *EurResp J*. 2000; 16: 802-7.
90. Fueyo A, Ruiz MA, Ancochea J, et al. Asthma control in Spain. Do season and treatment patter matter? The ESCASE study. *Respiratory Medicine* (2007); 101:919-924.
91. Dolan CM, Fraher KE, Bleecker ER, Borish L, Chipps B, Hayden ML, et al. Design and baseline characteristics of the epidemiology and natural history of asthma:outcomes and treatment regimens (TENOR) study- a large cohort of patients with severe or difficult to treat asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2004; 92:32-9.
92. Moore WC, Bleecker ER, Curren-Everett D, Erzurum SC, Ameredes BT, Bacharier L et al. characterization of the severe asthma phenotype by yhe National Heart, Lung, and Blood Institute's Severe Asthma Research Program. *J Allergy Clin Immunol*. 2007; 119:405-13.
93. Akimbami LJ, Moorman JE, Liu X. Asthma prevalence health care use and mortality: United States 2005-2009. *Natl Health Stat Report*. 2011; 66:910-7.

94. Carvajal-Ureña , García-Marcos L, Busquets-Monge R, et al. Variaciones geográficas en la prevalencia de síntomas de asma en los niños y adolescentes españoles. International Study of Asthma and Allergies in Chilhooh (ISAAC) fase III España. Arch Bronconeumol 2005; 41:659-66.
95. Sidhu SS, Yuan S, Innes AL. et al. Roles of epithelial cell-derived periostin in TGF-beta activation, collagen production, and collagen gel elasticity in asthma. Proc Natl Acad Sci USA 201; 107:1417-5.
96. Masako Matsusaka, Hiroki Kabata, Koichi Fukunaga, et al. Phenotype of asthma related with high serum periostin levels. Allergy International 2015; 64:175-180.
97. Hanania NA, Wenzel S, Rosen K, et al. Exploring the effects of omalizumab in allergy asthma: An analysis of biomarkers in the EXTRA study. Am J Respir Crit Care Med 2013; 187:804-811.
98. Lopez-Guisa JM, Powers C, File D, Cochrane E, Jimenez N, Debley JS. Airway epithelial cells from asthmatic children differentially express proremodeling factors. J Allergy Clin Immunol 2012; 129:990-7.
99. Akelma AZ, et al. Elevated level of serum osteopontin in school-age children with asthma. Allergol Immunopathol (Madr). 2013. <http://dx.doi.org/10.1016/j.aller.2013.01.009>.
100. Beasley R. The Global Burden of Asthma Report, Global Initiative for Asthma (GINA):URL:<http://www.ginasthma.org> (12.02.2013).
101. Xuan W, Peat JK, Tolee BG, Marks JB, Berry G, Woolcock AJ. Lung function growth and its relation to airway hyperresponsiveness and recent wheeze. Results from a longitudinal population study. Am J Respir Crit Care Med 2000; 161: 1820-4.
102. Dweik RA, Boggs PB, Erzurum SC, et al; American Thoracic Society Committee on Interpretation of Exhaled Nitric Oxide Levels (FENO) for Clinical Applications. An official ATS clinical practice guideline: interpretation of exhaled nitric oxide levels (FENO) for clinical applications. Am J Respir Crit Care Med. 2011 Sep 1; 184(5):602-15. [[Resumen](#)] [[Texto Completo](#)] [Consulta: 02/06/2015]
103. Dweik RA, Boggs PB, Erzurum SC, et al. An official ATS clinical practice guideline: interpretation of exhaled nitric oxide levels (FENO) for clinical applications. Am J Respir Crit Care Med 2011; 184:602-15.
104. Pastorello EA. Skin test for diagnosis of IgE mediated allergy. 57-62.1993. Allergy 48 s14. Ref Type: Report.
105. Dundas I, Chan EY, Bridge PD, McKenzie SA. Diagnostic accuracy of bronchodilator responsiveness in wheezy children. Thorax 2005; 60:13-6

106. [No authors listed] Lung function testing: selection of reference values and interpretative strategies. American Thoracic Society. *Am Rev Respir Dis* 1991; 144:1202-18.
107. Lai CK, Beasley R, Crane J, et al. Global variation in the prevalence and severity of asthma symptoms: Phase Three of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Thorax*. 2009; 64:476-483
108. Bush A, Hedlin G, Carlsen KH, et al. Severe childhood asthma: a common international approach? *Lancet* 2008; 372:1019-21.
109. Bush A, Zar HJ. WHO universal definition of severe asthma. *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology* 2011, 11:115-121.
110. Melissa K, Cowen MPH, Dorothy B. Classifying Asthma Severity: Objective Versus Subjective Measures. *Journal of Asthma* 2007; 44:711-715.
111. Johnston NW, Lee J, Gómez-Ramírez J, et al. The September epidemic of asthma exacerbations in children: a search for etiology. *J Allergy Clin Immunol*. 2005; 115(1):132-8
112. García-Marcos L, Castro-Rodríguez JA, Escribano Montaner A, et al. The use of spirometers and peak flow meters in the diagnosis and management of asthma among Spanish pediatricians. Results from the TRAP study. *Pediatr Allergy Immunol*. 2004; 15:365-371
113. Jenkins HA, Cherniak R, Szeffler AJ, et al. A comparison of the clinical characteristics of children and adults with severe asthma. *CHEST* 2003; 124: 1318-1324.
114. Perez-Yarza E, Cobos N y De la Cruz JJ. La variabilidad del flujo respiratorio máximo no clasifica el asma por niveles de gravedad. *Arch Bronconeumol*. 2007; 43(10):535-541.
115. Jarjour N, Erzurum S, Bleecker E. Severe asma. Lessons learned from the National Heart, Lung, and Blood Institute Severe Asthma Research Program. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012 Feb 15; 185(4): 356-362.
116. Carroll WD, Lenney W, Child F, et al. Asthma severity and atopy: how clear is the relationship? *Arch Dis Child*. 2006; 91(5): 405-409.
117. Simpson A, Tan VY, Winn J, et al. Beyond atopy: multiple patterns of sensitization in relation to asthma in a birth cohort study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010; 181(11): 1200-6.
118. Andrew Liu, Robert S, Zeiger MD, et al. The childhood Asthma Control Test: retrospective determination and clinical validation of a cut point to identify children with very poorly controlled asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 126:267-73.

119. Nordlund B, Konradsen JR, Pedroletti C, et al. The clinical benefit of evaluating health-related quality-of-life in children with problematic severe asthma. *Acta Paediatrica*. 2001; 100:1454-1460.
120. Martínez-Rivera C, Vennera M del C, Cañete C, et al. Physiological profile of patients with bronchial asthma and functional dyspnea: a comparison with a non-asthmatic population and impact on the disease. *Arch Bronconeumol*. 2011 Feb; 47(2):73-8. doi: 10.1016/j.arbres.2010.10.003. Epub 2011 Feb 16. English, Spanish.
121. Perez-Farinós N, Lopez-SOBaler A, Dal Re MA, et al. The ALADINO Study: A National Study of Prevalence of Overweight and obesity in Spanish Children in 2011. *BioMed Reserch International*. 2013. Article ID 163687, 7pages. <http://dx.doi.org/10.1155/2013/163687>.
122. Takayama G, Arima K, Kanaji T, et al. Periostin: A novel component of subepithelial fibrosis of bronchial asthma downstream of IL-4 and IL-13 signals. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;118(1):98-104.
123. Wei L, Peng G, Yue Zhi, et al. Periostin: its role in asthma and its potential as a diagnostic or therapeutic target. *Respir Res*. 2015; 16(1):57. Doi: 10.1186/s12931-015-0218-2.
124. Hisako Matsumoto. Serum periostin: A novel biomarker for asthma management. *Allergology International* 2014; 63:153-160.
125. Tartabiti HM, Bahna SL. Clinical and biological markers of asthma control. *Expert Rev Clin Immunol*. 2014; 10:1453-61.
126. Bobolea I, Barranco P, Del Pozo V, et al. Sputum periostin in patients with different severe asthma phenotypes.[Abstract] *Allergy* 2015 May; 70(5):540-6. doi:10.1111/all.12580. Epub 2015 Feb 18.
127. Masako M, Hiroki K, Koichi F, et al. Phenotype of asthma related with high serum periostin levels. *Allergology International* 2015; 64:170-180.
128. Kim MA, Izuhara K, Ohta S, et al. Association of serum periostin with aspirin-exacerbated respiratory disease. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2014; 113:314-20.
129. Wagener AH, de Nijs SB, Lutter R, et al. External validation of blood eosinophils, FE(NO) and serum periostin as surrogates for sputum eosinophils in asthma. *Thorax*. 2015; 70:115-20. doi: 10.1136/thoraxjnl-2014-205634.
130. Moteseirin J. Neutrophils and asthma. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2009; 19: 340-54.
131. Yuzaburo Inoue, Kenji Izuhara, Shoichiro Ohta, et al. No increase in the periostin levels detected in elementary school-age children with allergic diseases. *Allergology International* 2015; (64): 289-290.

132. Song JS, You JS, Jeong SI, et al. Serum periostin levels correlate with airway hyper-responsiveness to methacholines and manitol in children with asthma. [Abstract]. *Allergy* 2015 Jun; 70(6): 674-81. doi: 10.11117all.12599. Epub 2015 Mar 28.
133. Konradsen JR, Skantz E, Nordlund B, et al. Predicting asthma morbidity in children using propodes markers of Th2-type inflammation. [Abstract]. *Pediatr Allergy Immunol.* 2015 Aug 12.doi:10.1111/pai.12457.[Epub ahead of print].
134. Kudo A. Periostin in fibrillogenesis for tissue regeneration: periostin actions inside and outside the cell. *Cell Mol Life Sci.* 2011; 68:3201-3207.
135. Masuoka M, Shiraishi H, Ohta S, et al. Periostin promotes chronic allergic inflammation in response to Th2 cytokines. *The J Clin Invest.* 2012;122(7):2590-2600.doi.10.1172/JCI58978.

ANEXOS

ANEXO A. Test de Control del Asma para niños

**Childhood Asthma Control Test for children 4 to 11 years old.
Know the score.**

This test will provide a score that may help your doctor determine if your child's asthma treatment plan is working or if it might be time for a change.

How to take the Childhood Asthma Control Test

Step 1 Let your child respond to the first four questions (1 to 4). If your child needs help reading or understanding the question, you may help, but let your child select the response. Complete the remaining three questions (5 to 7) on your own and without letting your child's response influence your answers. There are no right or wrong answers.

Step 2 Write the number of each answer in the score box provided.

Step 3 Add up each score box for the total.

Step 4 Take the test to the doctor to talk about your child's total score.

19
or less

If your child's score is 19 or less, it may be a sign that your child's asthma is not controlled as well as it could be. No matter what the score, bring this test to your doctor to talk about your child's results.

Have your child complete these questions.

1. How is your asthma today?



0

Very bad



1

Bad



2

Good



3

Very good

SCORE

2. How much of a problem is your asthma when you run, exercise or play sports?



0

It's a big problem, I can't do what I want to do.



1

It's a problem and I don't like it.



2

It's a little problem but it's okay.



3

It's not a problem.

3. Do you cough because of your asthma?



0

Yes, all of the time.



1

Yes, most of the time.



2

Yes, some of the time.



3

No, none of the time.

4. Do you wake up during the night because of your asthma?



0

Yes, all of the time.



1

Yes, most of the time.



2

Yes, some of the time.



3

No, none of the time.

Please complete the following questions on your own.

5. During the last 4 weeks, on average, how many days per month did your child have any daytime asthma symptoms?

5

Not at all

4

1-3 days/mo

3

4-10 days/mo

2

11-18 days/mo

1

19-24 days/mo

0

Everyday

6. During the last 4 weeks, on average, how many days per month did your child wheeze during the day because of asthma?

5

Not at all

4

1-3 days/mo

3

4-10 days/mo

2

11-18 days/mo

1

19-24 days/mo

0

Everyday

7. During the last 4 weeks, on average, how many days per month did your child wake up during the night because of asthma?

5

Not at all

4

1-3 days/mo

3

4-10 days/mo

2

11-18 days/mo

1

19-24 days/mo

0

Everyday

TOTAL

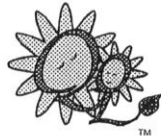
ANEXO B. Referencia de Paediatric Asthma Quality of Life Questionary

**CUESTIONARIO DE CALIDAD DE VIDA
EN NIÑOS CON ASTHMA (PAQLQ)**

**VERSIÓN AUTO-ADMINISTRADA
(SELF-ADMINISTERED)
SPANISH VERSION**

© 1997

QOL TECHNOLOGIES LTD.



Para más información:

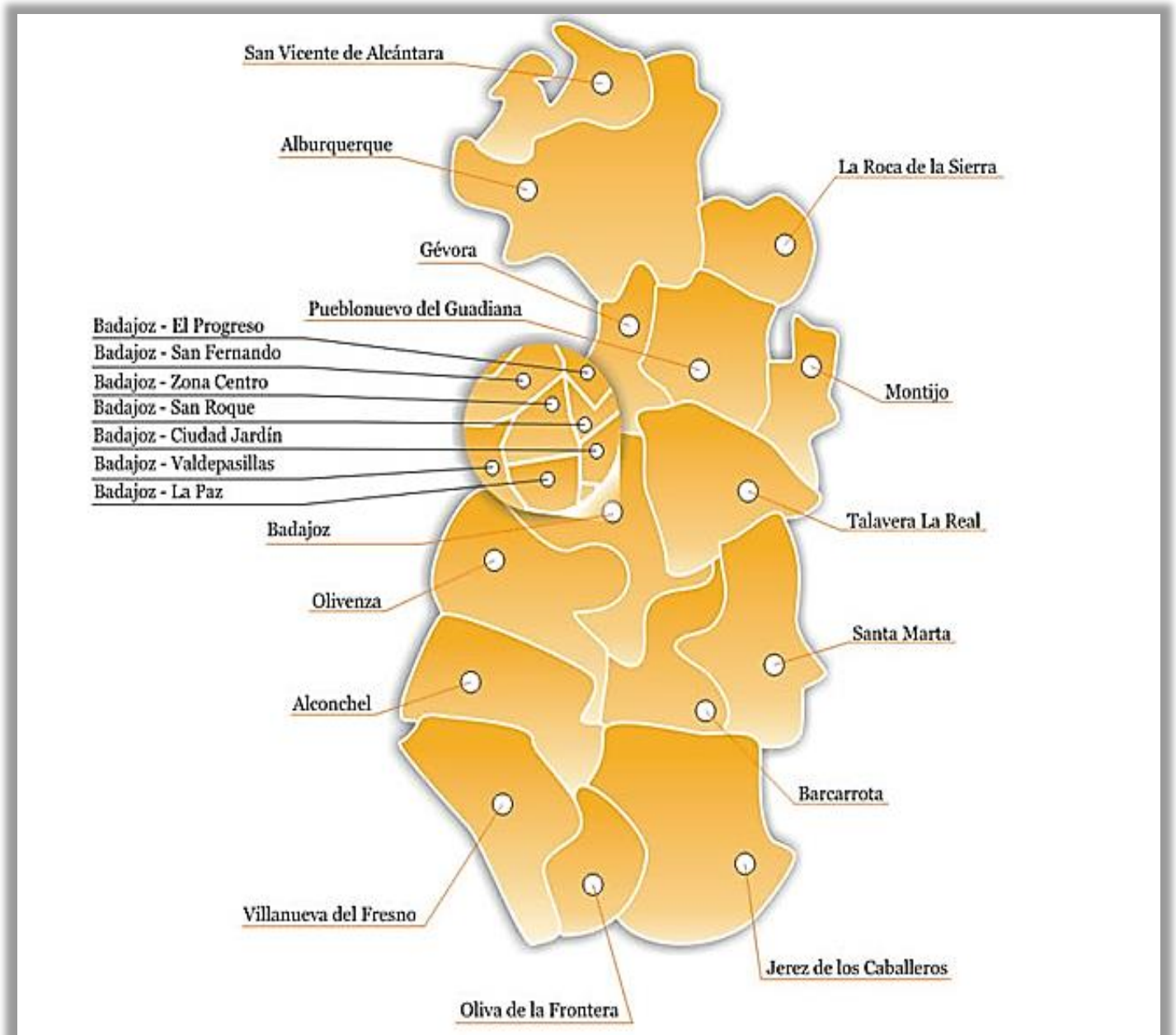
Elizabeth Juniper, MCSP, MSc
Professor
Department of Clinical Epidemiology and Biostatistics
McMaster University Medical Centre, Room 2C10
1200 Main Street West
Hamilton, Ontario, Canada L8N 3Z5
Telephone: (905) 525-9140 x22153
Fax: (905) 577-0017
E-mail: juniper@mcmaster.ca
WWW: <http://www.fhs.mcmaster.ca/hrqol/>

This translation has been
made possible through a grant from
SCHERING CORPORATION and
QOL TECHNOLOGIES INC.
Translation by MAPI RESEARCH INSTITUTE
Translation Team: Dra. Eulàlia Tauler,
Dra. Montserrat Ferrer,
Dr. Oriol Vall, Dr. Jordi Alonso

© El cuestionario de la calidad de vida en niños con asma es propiedad intelectual registrada. No puede alterarse, venderse (en papel o en forma computerizada), traducirse o adaptarse por otro medio sin la autorización de Elizabeth Juniper.

OCTUBRE 1999

ANEXO C. Mapa del Área Sanitaria de Badajoz



ANEXO D.- Carta a pediatras

De: D Pedro Bobadilla González

D^a Coronada Santos Martínez

D^a Alicia Habernau Mena

A/A: Pediatras de Atención Primaria del Área Sanitaria de Badajoz

Estimados compañeros:

Nos complace comunicaros que se va llevar a cabo un estudio de investigación sobre Asma de Dificil Control (ADC) en niños del área de Badajoz. El asma es la enfermedad crónica más frecuente en la población pediátrica, su prevalencia sigue creciendo, supone un problema de salud pública en todo el mundo y tiene una importante repercusión socioeconómica. Hay un subgrupo de niños que presentan asma de difícil control, con riesgo de morbilidades asociadas, de reacciones adversas a fármacos y de pérdida de calidad y esperanza de vida.

El estudio será dirigido y tutelado directamente por personal del SES y estará financiado por la industria farmacéutica.

El equipo investigador está formado por:

- Dr Pedro Bobadilla González, Especialista en Alergología y actual Subdirector Médico del Hospital Materno Infantil y Perpetuo Socorro de Badajoz,
- Coronada Santos Martínez, Especialista en Pediatra
- Alicia Habernau Mena, Especialista en MFyC y Alergología.

Se incluirán a niños de 5 a 14 años, con clínica de asma no controlada. Todas las actividades se realizarán en el Hospital Materno Infantil de Badajoz. Los niños serán valorados en una consulta monográfica y serán incluidos en el estudio de investigación, con entrega previa del consentimiento informado a los padres ó tutores. En el estudio se analizará la prevalencia del ADC y los factores asociados. Se realizarán espirometría y prueba broncodilatadora, medición de FENO, y extracción de muestra de sangre para el estudio de estos pacientes, según la práctica clínica habitual. Se valorarán los factores de riesgo y comorbilidades asociados al mal control del asma. Se llevara a cabo un seguimiento estrecho del paciente durante 6 meses, organizado en tres consultas, siempre en colaboración con vosotros. Una vez recogidos los datos de las consultas consecutivas, el paciente continuará con su seguimiento en la consulta de su pediatra.

El reclutamiento de pacientes se iniciará en breve, y la duración mínima del seguimiento será de 3-6 meses (según indican las guías de expertos en ADC). Se trabajará intensamente con cada paciente de forma individualizada, poniendo a su disposición una estrategia de manejo del asma basándose en autocontrol y autoevaluación, que según la GINA conlleva a una disminución de la morbilidad del paciente asmático (evidencia A).

Es preciso que este estudio sea de conocimiento público y que exista un buen entendimiento y espíritu de colaboración. Deberían ser derivados todos los niños con sospecha de asma mal controlada, procedentes de Atención Primaria y del Servicio de Urgencias y Consultas Externas del HMI. Nuestro programa Jara, común en los diferentes niveles asistenciales, facilitará el seguimiento de los pacientes por las dos partes implicadas.

Se hablará personalmente con cada uno de vosotros, mediante vía telefónica o visita personal a vuestro lugar de trabajo para poder hablar más extensamente del tema y poder aclarar cualquier duda.

Para contactar con nosotros deberéis hacerlo por vía telefónica, hablando directamente con **Alicia Habernau, al número de teléfono móvil: 677481903**. Posteriormente nos pondremos en contacto con los padres y concertaremos una cita para iniciar el estudio con el paciente.

Agradecemos vuestra colaboración, que será del todo voluntaria y desinteresada.

Badajoz, 25 de septiembre de 2014

Reciban un afectuoso saludo:

Fdo: Alicia Habernau Mena

Nº col: 06/05352

Investigador principal del Estudio

ANEXO E.1. Aprobación del estudio por el Comité Ético de Investigación Clínica



Hospital Infanta Cristina
Complejo Hospitalario
Universitario de Badajoz

JUNTA DE EXTREMADURA
Consejería de Salud y Política Social

D. JULIO BENITEZ RODRIGUEZ, SECRETARIO DEL COMITÉ ÉTICO DE
INVESTIGACIÓN CLÍNICA DEL HOSPITAL REGIONAL UNIVERSITARIO
“INFANTA CRISTINA”

CERTIFICA QUE:

Este Comité ha analizado la solicitud del Estudio: Estudio Observacional descriptivo y prospectivo, de prevalencia y optimización del diagnóstico del asma de difícil control en la población pediátrica que acude a consulta del Hospital Materno Infantil de Badajoz. Investigadora Principal: Dra. Alicia Habernau Mena.

Y mediante este documento expresa que este proyecto se ajusta a las normas éticas esenciales utilizadas como referencia en este ámbito y ha decidido por unanimidad expresar la idoneidad científica del proyecto así como su apoyo al mismo.

Lo que Certifico para su conocimiento y efectos en Badajoz a cuatro de julio de dos mil catorce.

18002604



ANEXO E.2. Aprobación por el CEIC de la ampliación del número de muestra



Hospital Infanta Cristina
Complejo Hospitalario
Universitario de Badajoz

JUNTA DE EXTREMADURA
Consejería de Salud y Política Social

COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA DEL HOSPITAL
UNIVERSITARIO INFANTA CRISTINA - BADAJOZ

En relación al “Estudio Observacional descriptivo y prospectivo, de prevalencia y optimización del diagnóstico del asma de difícil control en la población del Área de Salud de Badajoz”.

Investigadora Principal: Dra. Alicia Habernau Mena

Este Comité informa que ha recibido y acepta la Modificación de ampliación del número de pacientes para dicho Estudio.

18002604



Fdo: Julio Benítez Rodríguez
SECRETARIO CEIC

ANEXO F. Propuesta de clasificación del la AEMPS



DEPARTAMENTO
DE MEDICAMENTOS
DE USO HUMANO

DESTINATARIO:

**D. JAVIER LORENTE REDONDO
FUNDESALUD
C/ PIO BAROJA, 10
06800 – MÉRIDA. BADAJOZ**

Fecha: 4 de diciembre de 2014

REFERENCIA: ESTUDIO DADO

ASUNTO: NOTIFICACIÓN DE PROPUESTA DE RESOLUCIÓN DE CLASIFICACIÓN DE ESTUDIO CLÍNICO O EPIDEMIOLÓGICO

Adjunto se remite propuesta de resolución de clasificación sobre el estudio titulado "ESTUDIO OBSERVACIONAL, PROSPECTIVO Y DESCRIPTIVO, DE PREVALENCIA Y OPTMACIÓN DEL DIAGNÓSTICO DEL ASMA DE DIFÍCIL CONTROL EN LA POBLACION PEDIATRICA QUE ACUDE A CONSULTA DEL HOSPITAL MATERNO INFANTIL DE BADAJOZ", con código FUN-ASM-2014-01

FS FundeSalud
ENTRADA Nº 111
SALIDA Nº
FECHA 11.12.14

CORREO ELECTRÓNICO

badajoz@sems.es



MINISTERIO DE SANIDAD, SERVICIOS
SOCIALES E IGUALDAD
REGISTRO AUXILIAR
AGENCIA E. DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS
SANITARIOS
SALIDA
N. de Registro: 30749 / RG 77256
Fecha: 05/12/2014 13:54:03

C/ CAMPEZO, 1 - EXF 010 8
28002 MADRID

ANEXO F. Propuesta de clasificación de la AEMPS



ASUNTO: PROPUESTA DE RESOLUCIÓN DEL PROCEDIMIENTO DE CLASIFICACIÓN DE ESTUDIO CLÍNICO O EPIDEMIOLÓGICO

DESTINATARIO: D. JAVIER LORENTE REDONDO

Vista la solicitud-propuesta formulada con fecha **2 de diciembre de 2014**, por **D. JAVIER LORENTE REDONDO**, para la clasificación del estudio titulado **"ESTUDIO OBSERVACIONAL, PROSPECTIVO Y DESCRIPTIVO, DE PREVALENCIA Y OPTMACIÓN DEL DIAGNÓSTICO DEL ASMA DE DIFÍCIL CONTROL EN LA POBLACION PEDIATRICA QUE ACUDE A CONSULTA DEL HOSPITAL MATERNO INFANTIL DE BADAJOZ"**, con código **FUN-ASM-2014-01** y cuyo promotor es **FUNDESALUD**, se emite propuesta de resolución.

El Departamento de Medicamentos de Uso Humano de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), de conformidad con los preceptos aplicables, ⁽¹⁾ propone clasificar el estudio citado anteriormente como **"Estudio Posautorización con Otros Diseños diferentes al de seguimiento prospectivo"** (abreviado como EPA-OD).

Para el inicio del estudio no se requiere la autorización previa de ninguna autoridad competente (AEMPS o CCAA)⁽²⁾. No obstante, salvo que haya sido presentada para la clasificación del estudio, el promotor deberá remitir a la AEMPS ⁽³⁾ la siguiente documentación antes del inicio del estudio:

- Protocolo completo (una copia en papel y otra en formato electrónico), incluidos los anexos, y donde conste el número de pacientes que se pretenden incluir en España, desglosado por Comunidad Autónoma.
- Dictamen favorable del estudio por un CEIC acreditado en España.

CORREO ELECTRÓNICO

farmacoepi@aemps.es

C/ CAMPEZO, 1 – EDIFICIO 8
28022 MADRID

ANEXO G. Conformidad de la Dirección del Hospital



Gerencia de las Áreas
de Salud de Badajoz y
Llerena-Zafra

GOBIERNO DE EXTREMADURA

Consejería de Salud y Política Social

CONFORMIDAD DE LA DIRECCIÓN DEL CENTRO

D. César M^a Téllez Boente representante legal de la Gerencia de las Áreas de Salud de Badajoz y Llerena-Zafra y vista la autorización del Comité Ético de Investigación Clínica,

CERTIFICA

Que conoce la propuesta realizada por el promotor para que sea realizada en el Hospital Materno Infantil la investigación clínica titulada **“ESTUDIO OBSERVACIONAL, PROSPECTIVO Y DESCRIPTIVO, DE PREVALENCIA Y OPTIMIZACIÓN DEL DIAGNÓSTICO DEL ASMA DE DIFÍCIL CONTROL EN LA POBLACION PEDIATRICA DEL ÁREA DE SALUD DE BADAJOZ (Estudio DADO)”** Código de protocolo DADO-2014-01 cuyo Investigador Principal es la Dra. Alicia habernau Mena del Servicio de Pediatría.

Que está de acuerdo con el contrato firmado entre el Centro, el Promotor y FundeSalud, en el que se especifican todos los aspectos económicos de esta investigación.

Que acepta la realización de dicha investigación en este Centro, **previo cumplimiento de la normativa legal marcada para este tipo de investigación, y de la obligación de comunicar y obtener la aceptación del Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC) correspondiente, si hubiera lugar a ello.**

Lo que firma en Badajoz, a 25 de March de 2015

Firmado:

D. César M^a Téllez Boente

ANEXO H. Consentimiento informado

CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPAR EN UN ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN

Título del estudio	ESTUDIO OBSERVACIONAL, DESCRIPTIVO Y PROSPECTIVO, SOBRE LA OPTMACIÓN DEL DIAGNÓSTICO DEL ASMA DE DIFÍCIL CONTROL EN LA POBLACION PEDIATRICA DEL AREA DE BADAJOZ (Estudio DADO)
Investigador principal	Alicia Habernau Mena
Investigadores colaboradores	Pedro Bobadilla González Coronada Santos Martínez
Lugar donde se realiza el estudio	Hospital Materno Infantil de Badajoz

Nombre del paciente: _____

Fecha de nacimiento: _____

A su hijo/a se le está invitando a participar en este estudio de investigación médica. Antes de decidir si participará o no, debe conocer y comprender cada uno de los siguientes apartados. Este proceso se conoce como consentimiento informado. Siéntase con absoluta libertad para preguntar sobre cualquier aspecto que le ayude a aclarar sus dudas al respecto.

Una vez que haya comprendido el estudio y su usted desea que su hijo/a participe, entonces se le pedirá que firme esta forma de consentimiento, de la cual se le entregará una copia firmada y fechada.

1. Justificación del estudio

El asma es la enfermedad crónica más frecuente en niños. La frecuencia de casos nuevos de asma en la población pediátrica va en aumento en todo el mundo. Existe un grupo de niños en los que su asma no está controlada. Cuando esto ocurre pueden aparecer serios problemas de salud como la disminución de la función pulmonar o el retraso de crecimiento, así como una pérdida de la calidad de vida de los niños y sus familiares y un mayor riesgo de enfermedades asociadas.

2. Objetivos del estudio

A su hijo/a se le está invitando a participar a un estudio de investigación que tiene como objetivos estudiar el número de niños con asma de difícil control en el Área Sanitaria de Badajoz, así como la relación con factores de riesgo (exposición al humo del tabaco, nivel socioeconómico bajo, alteraciones psicológicas, etc.) y enfermedades asociadas (rinitis, obesidad, reflujo gastroesofágico, etc.). También se descartarán otras enfermedades (patologías respiratorias, anomalías congénitas, cardiopatías, etc), que

se pueden presentar con la misma sintomatología que el asma.

Con este estudio se conocerá de manera clara si su hijo/a sufre asma de difícil control y si presenta algún factor asociado que se pueda corregir. Esta investigación permitirá que en un futuro otros pacientes puedan beneficiarse del conocimiento obtenido.

3. Procedimiento de estudio

En caso de aceptar participar en el estudio, en primer lugar se le hará una entrevista clínica similar a la de otras consultas médicas.

Además se le entregará un cuestionario con algunas preguntas que usted responderá de forma voluntaria. También deberán rellenar junto a sus hijos dos cuestionarios donde se recogen el control del asma y la calidad de vida del niño con asma. Si su hijo es capaz de contestar solo, déjelo, es más útil para los resultados del estudio. Si no sabe o él prefiere rellenarlo con vuestra ayuda, no dudéis en hacerlo.

4. Aclaraciones

- a) Su decisión de participar en el estudio es completamente voluntaria.
- b) No habrá ninguna consecuencia desfavorable para su hijo/a en caso de no aceptar la invitación.
- c) Si deciden que su hijo/a participe en el estudio, podrá retirarse en el momento que lo deseen, aun sin haber completado el estudio, pudiendo informar o no, de las razones de su decisión, la cual será respetada en su integridad.
- d) No tendrá que hacer gasto alguno durante el estudio.
- e) No recibirá pago por su participación.
- f) En el transcurso del estudio usted podrá solicitar información actualizada sobre el mismo al investigador responsable.
- g) La información obtenida en este estudio, utilizada para la identificación e historia clínica de cada paciente, será mantenida en estricta confidencialidad por el grupo de investigadores.
- h) Si considera que no hay dudas ni preguntas acerca de la participación de su hijo/a, puede, si así lo desea, firmar la Carta de Consentimiento informado que forma parte de este documento.

Yo, D./Dña.

Doy mi consentimiento para que mi hijo/a participe en este estudio de investigación. Se me ha facilitado esta hoja informativa, habiendo comprendido el significado del procedimiento y declaro estar debidamente informado/a, según disponen los artículos 8, 9 y 10 de la Ley 41/2002 de 14 de noviembre, Básica reguladora de la Autonomía del Paciente y de Derechos y Obligaciones en materia de información y Documentación Clínica. Asimismo, he recibido respuestas a mis preguntas en entrevista personal con la Dra. Alicia Habernau Mena, habiendo tomado la decisión de manera libre y voluntaria. He sido informado y entiendo que los datos obtenidos en el estudio pueden ser publicados o difundidos con fines científicos.

Recibiré una copia firmada y fechada de esta forma de consentimiento

Firma del padre/madre o tutor. DNI

Fecha

Testigo

Fecha

Dña. Alicia Habernau Mena, como Investigador Principal y coordinador del estudio, he explicado a los tutores del niño/a:

la naturaleza y propósito de la investigación; he explicado a cerca de los riesgos y beneficios que implica su participación. He contestado a las preguntas en la medida de lo posible y he preguntado si tienen alguna duda. He leído y acepto la normativa correspondiente para realizar investigación con seres humanos y me apegó a ella.

Una vez concluida la sesión de preguntas y respuestas, se procedió a firmar el presente documento.

Firma del investigador

Fecha

CARTA DE REVOCACIÓN DE CONSENTIMIENTO

Título del estudio ESTUDIO OBSERVACIONAL, DESCRIPTIVO Y PROSPECTIVO, SOBRE LA OPTMACIÓN DEL DIAGNÓSTICO DEL ASMA DE DIFÍCIL CONTROL EN LA POBLACION PEDIÁTRICA DEL ÁREA DE BADAJOZ (Estudio DADO)

Investigador principal Alicia Habernau Mena

Investigadores colaboradores Pedro Bobadilla González
Coronada Santos Martínez


Lugar donde se realiza el estudio Hospital Materno Infantil de Badajoz

Nombre del paciente: _____


Fecha de nacimiento: _____

Por este conducto deseo informar la decisión por parte de sus padres/tutores, de la retirada de mi hijo/a de este protocolo de investigación por las siguientes razones (este apartado es opcional y puede dejarse en blanco y lo desean)


ANEXO I. Hoja de identificación del paciente

	Estudio DADO	GOBIERNO DE EXTREMADURA <small>Consejería de Salud y Política Sociosanitaria</small>
FICHA DE IDENTIFICACIÓN DEL PACIENTE		
Fecha de inclusión del paciente (dd/mm/aa): Iniciales: Numero de identificación del paciente: Numero de historia clínica		
DATOS PERSONALES DEL PACIENTE		
Nombre: Apellidos: Fecha de nacimiento (dd/mm/aa): Edad (a/m): sexo : <input type="checkbox"/> Varón <input type="checkbox"/> Hembra Raza: <input type="checkbox"/> Oriental <input type="checkbox"/> Caucásica <input type="checkbox"/> Africana <input type="checkbox"/> Amerindios Peso(kg) : Talla(cm):		

ANEXO J. Cuestionario para los padres

		Estudio DADO		GOBIERNO DE EXTREMADURA <small>Consejería de Salud y Política Socioasistencial</small>	
CUESTIONARIO PARA LOS PADRES					
DATOS PERSONALES					
Nombre					
Fecha de nacimiento:					
Edad:					
NHC					
Lugar de residencia		<input type="checkbox"/> RURAL	<input type="checkbox"/> URBANO		
Exposición a humo de tabaco		<input type="checkbox"/> SI	<input type="checkbox"/> NO		
Nivel económico		<input type="checkbox"/> BAJO	<input type="checkbox"/> MEDIO	<input type="checkbox"/> ALTO	
Factores psicológicos (estrés, ansiedad, depresión) (en el niño o algún familiar)		<input type="checkbox"/> SI	<input type="checkbox"/> NO		
Adherencia al tratamiento		<input type="checkbox"/> SI	<input type="checkbox"/> NO		
CONTROL DEL ASMA					
Síntomas diurnos		<input type="checkbox"/> SI	<input type="checkbox"/> NO		
Síntomas nocturnos		<input type="checkbox"/> SI	<input type="checkbox"/> NO		
Limitación de actividades		<input type="checkbox"/> SI	<input type="checkbox"/> NO		
Necesidad de medicación de rescate		<input type="checkbox"/> SI	<input type="checkbox"/> NO		
FEV1 > 80%		<input type="checkbox"/> SI	<input type="checkbox"/> NO		
EXACERBACIONES					
Número de crisis al año		_____			
Necesidad de corticoides orales /año		_____			
Ingreso hospitalario		<input type="checkbox"/> SI	<input type="checkbox"/> NO		
Ingreso en UCI		<input type="checkbox"/> SI	<input type="checkbox"/> NO		
ENFERMEDADES ALERGICAS					
Sensibilización a aeroalérgenos		<input type="checkbox"/> SI	<input type="checkbox"/> NO		
Indicar cuales :					
Alergia que alimentos		<input type="checkbox"/> SI	<input type="checkbox"/> NO		
Indicar que alimentos :					
Antecedentes familiares de atopía		<input type="checkbox"/> SI	<input type="checkbox"/> NO		
Indicar cuales :					

ANEXO K. Cuaderno de recogida de datos (CRD)

		Estudio DADO	1ª Visita
CENTRO: HOSPITAL MATERNO INFANTIL			
FECHA DE LA VISITA:			
DATOS DEL PACIENTE		Iniciales:	
		Código de identificación:	
		Nº de historia clínica:	
CRITERIOS DE INCLUSIÓN		SI	NO
1.Firma del Consentimiento informado firmado por sus tutores		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2.Niños 5 a 14 años de edad diagnosticada de asma no controlada		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
CRITERIOS DE EXCLUSIÓN		SI	NO
1.Niños con patologías graves		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2.Niños con Patología neoplástica		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3.Niños con trastornos psiquiátricos importantes		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
ANAMNESIS			
Síntomas respiratorios			
Inicio de los síntomas:		<input type="checkbox"/> Primer año de vida	
		<input type="checkbox"/> Etapa preescolar	
		<input type="checkbox"/> Etapa escolar	
Tos :		<input type="checkbox"/> SI	<input type="checkbox"/> NO
Sibilantes:		<input type="checkbox"/> SI	<input type="checkbox"/> NO
Disnea:		<input type="checkbox"/> SI	<input type="checkbox"/> NO
		<input type="checkbox"/> De reposo	
		<input type="checkbox"/> De esfuerzo	
Dolor torácico:		<input type="checkbox"/> SI	<input type="checkbox"/> NO
Síntomas nocturnos:		<input type="checkbox"/> SI	<input type="checkbox"/> NO
Tos		<input type="checkbox"/> SI	<input type="checkbox"/> NO
Sibilantes		<input type="checkbox"/> SI	<input type="checkbox"/> NO
Despertares		<input type="checkbox"/> SI	<input type="checkbox"/> NO
Disnea		<input type="checkbox"/> SI	<input type="checkbox"/> NO
Limitación de las horas de sueño		<input type="checkbox"/> SI	<input type="checkbox"/> NO
Limitación de la actividad física diaria:		<input type="checkbox"/> SI	<input type="checkbox"/> NO
Limitación de la actividades deportiva:		<input type="checkbox"/> SI	<input type="checkbox"/> NO
Absentismo escolar:		<input type="checkbox"/> SI	<input type="checkbox"/> NO
Absentismo laboral de los tutores legales :		<input type="checkbox"/> SI	<input type="checkbox"/> NO
Temporalidad de los síntomas:			
		Durante todo el año	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO
		Estacionalidad	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO

ANEXO K. Cuaderno de recogida de datos (CRD)

FS FundeSalud		Estudio DADO	2ª Visita
CENTRO: HOSPITAL MATERNO INFANTIL			
FECHA DE LA VISITA:			
DATOS DEL PACIENTE		Iniciales:	
		Código de identificación:	
		Nº de historia clínica:	
Síntomas respiratorios			
Tos :		<input type="checkbox"/> SI	<input type="checkbox"/> NO
Sibilantes:		<input type="checkbox"/> SI	<input type="checkbox"/> NO
Disnea:			
		De reposo	<input type="checkbox"/>
		De esfuerzo	<input type="checkbox"/>
Dolor torácico:		<input type="checkbox"/> SI	<input type="checkbox"/> NO
Síntomas nocturno :		<input type="checkbox"/> SI	<input type="checkbox"/> NO
Tos		<input type="checkbox"/> SI	<input type="checkbox"/> NO
Sibilantes		<input type="checkbox"/> SI	<input type="checkbox"/> NO
Despertares		<input type="checkbox"/> SI	<input type="checkbox"/> NO
Disnea		<input type="checkbox"/> SI	<input type="checkbox"/> NO
Limitación de las horas de sueño		<input type="checkbox"/> SI	<input type="checkbox"/> NO
Limitación de la actividad física diaria:		<input type="checkbox"/> SI	<input type="checkbox"/> NO
Limitación de la actividades deportiva:		<input type="checkbox"/> SI	<input type="checkbox"/> NO
Absentismo escolar:		<input type="checkbox"/> SI	<input type="checkbox"/> NO
Absentismo laboral de los tutores legales :		<input type="checkbox"/> SI	<input type="checkbox"/> NO
Temporalidad de los síntomas:			
Duración: _____			
Exacerbaciones			
Frecuencia	_____	Ingresos hospitalarios/año	_____
Duración (dd)	_____	Ingresos UCI/año	_____
Asistencias a urgencias/año	_____	Necesidad de ventilacion mecanica	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO
Otros síntomas			
Rinitis		<input type="checkbox"/> SI	<input type="checkbox"/> NO
Sinusitis		<input type="checkbox"/> SI	<input type="checkbox"/> NO
Conjuntivitis		<input type="checkbox"/> SI	<input type="checkbox"/> NO
Urticaria/angioedema		<input type="checkbox"/> SI	<input type="checkbox"/> NO
Síntomas digestivos		<input type="checkbox"/> SI	<input type="checkbox"/> NO
Otros(especificar):	_____		
Tratamiento			
Montelukast		<input type="checkbox"/> SI	<input type="checkbox"/> NO
Corticoides inhalados		<input type="checkbox"/> SI	<input type="checkbox"/> NO
Beta2-inhalados		<input type="checkbox"/> SI	<input type="checkbox"/> NO
Corticoides orales		<input type="checkbox"/> SI	<input type="checkbox"/> NO
Antihistamínicos		<input type="checkbox"/> SI	<input type="checkbox"/> NO
Otros(especificar):	_____		
Cumplimiento :	_____		
Maniobras de inhalación correctas :		<input type="checkbox"/> SI	<input type="checkbox"/> NO

ANEXO L. Plan de actuación por escrito

PLAN DE ACTUACIÓN POR ESCRITO

ESTUDIO OBSERVACIONAL, DESCRIPTIVO Y PROSPECTIVO, DE PREVALENCIA Y OPTIMIZACIÓN DEL DIAGNÓSTICO DEL ASMA DE DIFÍCIL CONTROL EN LA POBLACIÓN PEDIÁTRICA DEL ÁREA DE SALUD DE BADAJOZ (Estudio DADO)

Nombre:

Fecha de nacimiento:

Código:

DIAGNÓSTICO

TRATAMIENTO

NORMAS GENERALES

- Evitar la exposición al humo del tabaco
- Dieta equilibrada con abundantes frutas y vegetales frescos. Evitar la grasa saturada
- Ejercicio físico regular, SALVO EN EXACERBACIONES
- Vigilar el inicio de síntomas respiratorios
- Otros

Este paciente ha sido valorado en el Estudio de Asma de Dificil Control (Estudio DADO), y según la clínica, la exploración física y las pruebas complementarias, se aconseja la siguiente actuación, según las pautas de tratamiento de las guías de práctica clínica (GINA, GEMA):

- _____, cc diario por las noches
- _____, una inhalación cada 12 horas que deberá mantener 3 semanas como mínimo. Deberá enjuagarse la boca después

Utilizar cámara espaciadora para los dispositivos MDI
Se dan instrucciones de uso de inhaladores

Ante la aparición de síntomas nasales:

- LAVADOS NAALES DIARIOS, sobre todo antes de dormir en horas nocturnas
- _____ **mcg spray nasal**, una pulverización por fosa nasal una vez al día, por las noches, un mínimo de 2 semanas
- _____ **colirio** una gota en cada ojo dos ó tres veces al día

- Si tuviera pitos ó fatiga usará _____, una ó dos inhalaciones que podrá repetir hasta cada seis horas. En caso de precisar más de tres veces a la semana deberá acudir a la consulta para valoración y modificar tratamiento

Utilizará _____ 5-10 minutos antes de hacer ejercicio físico.



ACTUACION ANTE UNA CRISIS DE ASMA:

- Es importante que el niño esté tranquilo y los padres/tutores deberán indicarle que haga movimientos inspiratorios lentos y profundos.
- Si está expuesto algún alérgeno, deberían evitarlo lo antes posible.

VENTOLIN 2puff cada 20 minutos.

- Si no cede después de 2-3 dosis deberán acudir al centro médico más próximo
- Si controla la dosis deberá aumentar la dosis de inhalador que tiene de mantenimiento _____
- Iniciaré tratamiento con _____ oral durante 3-5 días
- Y ACUDIRA A SU PEDIATRA LO ANTES POSIBLE

Acudirá a LA SIGUIENTE VISITA DEL ESTUDIO (previa cita) en con calendario de síntomas y de medicación utilizada.

Atentamente:

Dra. Alicia Habernau Mena
Especialista en Alergología e Inmunología Clínica
habernau27@hotmail.com. Tfno: 677481903

RESUMEN

PORCENTAJE DE CASOS CON ASMA DE DIFÍCIL CONTROL EN NIÑOS DEL ÁREA SANITARIA DE BADAJOZ Y FACTORES ASOCIADOS

El asma es la enfermedad crónica más frecuente en niños.

Objetivos: Estimar el porcentaje de casos de asma de difícil control (ADC) en un grupo de pacientes con asma mal controlada. Evaluar y comparar factores asociados

Métodos: Estudio observacional transversal. Se incluyeron niños de 5 a 14 años con criterios de asma mal controlado, durante un período de 6 meses. Se recogieron datos sociodemográficos y clínicos, y tratamiento farmacológico. Se realizaron pruebas de función pulmonar, prick test a alérgenos, IgE total, IgE específica, hemograma, medición de fracción de óxido nítrico exhalado (FENO) y periostina en suero. Se compararon dichos factores entre los niños con ADC y niños con asma mal controlada sin ADC.

Resultados: Se incluyeron 50 niños con asma mal controlada (72% varones). El 38% presentaban ADC. Mas del 90% presentaron limitaciones de la vida diaria, 68% más de una exacerbación al mes, el 88% asistieron a servicios de urgencias y el 38% habían precisado ingreso hospitalario. El 58% había recibido un tratamiento no adecuado a las GPC. Se encontraron diferencias significativas entre los dos grupos (ADC y “no ADC”) con mayor frecuencia ingresos hospitalarios y FEV1 <80% en el grupo con ADC. Los niveles de IgE total resultaron mayores ($p = 0,05$) y los niveles de periostina menores ($p = 0,04$) en el grupo con ADC.

Conclusiones: Más de la tercera parte de los niños con asma mal controlada se pueden categorizar como ADC. Los niños con ADC presentan niveles mas elevados de IgE total y menores niveles de periostina

Palabras clave.- Asma de difícil control, Guías de práctica clínica, niños, periostina

PERCENTAGE OF PATIENTS WITH DIFFICULT CONTROL ASTHMA (ADC) IN CHILDREN IN THE BADAJOZ HEALTH AREA AND ASSOCIATED FACTORS

Asthma is the most common chronic disease in children.

Objectives: To estimate the percentage of asthma cases with ADC in a group of patients with poorly controlled asthma in the pediatric population in the Badajoz area and compare and evaluate associated factors.

Methods: Cross-sectional study. Children 5 to 14 years were included with criteria poorly controlled asthma, for a period of 6 months. Sociodemographic data, clinical symptoms and drug treatment were collected. Pulmonary function tests, skin prick tests to test allergens, serum total IgE, specific IgE, blood count, measurement of fraction of exhaled nitric oxide (FENO) and serum periostin were performed. These factors were compared between two groups.

Results: 50 children with poorly controlled asthma (72% male, median 8 years) were included; 38% had ADC. These children had a high frequency of daily life limitations, 68% had more than one exacerbation per month, 88% attended emergency services and 38% had required hospitalization. 58% had not received adequate treatment according CPG. Significant differences between the two groups (ADC and "ADC") more hospitalizations and FEV1 <80% in the group with ADC were found. Total IgE levels were higher ($p = 0.05$) and lower levels of periostin ($p = 0.04$) in the ADC group.

Conclusions: More than a third of children with poorly controlled asthma can be categorized as ADC. Children with ADC have higher levels of total IgE and lower levels of periostin.

Key words.- difficult to control asthma, clinical practice guidelines, children, periostin.

