

Medicina respiratoria

2.^a ÉPOCA | Vol. 2 | Número 3 | NOVIEMBRE 2024

- 
- Asma infantil. Desafío actual
 - Tos crónica: la tos del siglo XXI
 - Enfermedad pulmonar difusa asociada a tabaquismo
 - Continuidad asistencial en asma
 - GOLD A: al descubierto

Medicina respiratoria

Medicina respiratoria

Director

C. PICADO VALLÉS

Catedrático Emérito de Medicina. Universitat de Barcelona.

Secretario de Redacción

J. L. VIEJO BAÑUELOS

Ex - jefe del Servicio de Neumología. Hospital Universitario de Burgos.

Consejo Editorial

B. ALCÁZAR NAVARRETE

Servicio de Neumología. Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Granada.
Departamento de Medicina. Universidad de Granada.

M. BLANCO APARICIO

Servicio de Neumología. Hospital Universitario A Coruña.

I. DÁVILA GONZÁLEZ

Servicio de Alergología. Hospital Universitario de Salamanca.
Catedrático. Facultad de Medicina. Salamanca.

F. de B. GARCÍA-COSÍO PIQUERAS

Servicio de Neumología. Hospital Son Espases. Palma de Mallorca.

LUIS MÁIZ CARRO

Servicio de Neumología. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid

M. MOLINA MOLINA

Servicio de Neumología. Hospital Universitari de Bellvitge. Barcelona.

S. QUIRCE GANCEDO

Servicio de Alergología. Hospital Universitario La Paz. Madrid.

EDITA: **Neumología y Salud, S.L.**
Avda. Arlanzón 15, 2º D. 09004 BURGOS
www.neumologiaysalud.es

* Fotografía de portada Freepik

ISSN: 1889-1535
Deposito Legal: BU 24-2023
imprentasantos s.l. Burgos

2ª ÉPOCA. Vol. 2 Número 3. NOVIEMBRE 2024

Notas: Reservados todos los derechos. Queda rigurosamente prohibida sin autorización escrita de los editores la reproducción parcial o total de esta publicación por cualquier medio o procedimiento.

Medicina Respiratoria incluye revisiones parciales de artículos publicados y los datos que aparecen pueden no estar aprobados en el registro de productos farmacéuticos. Se deben consultar las fichas técnicas de los mismos.

Í N D I C E

Editorial

Papel actual de los CI en el manejo de la EPOC

LUCIA ÁLVAREZ-MURO

BERNARDINO ALCÁZAR-NAVARRETE

5

Peculiaridades y manejo práctico del asma infantil

MAR GANDOLFO CANO

9

Tos crónica: la tos del siglo XXI

CHRISTIAN DOMINGO

BERTA LLORET

21

La TCAR en el Diagnóstico de las Enfermedades Pulmonares Intersticiales relacionadas con el consumo de tabaco

TOMÁS FRANQUET

31

Continuidad asistencial en asma

ANA PUEYO BASTIDA

41

GOLD A: al descubierto

PATRICIA SOBRADILLO ECENARRO

EVA TABERNERO HUGUET

51

INSTRUCCIONES para los AUTORES

59

Papel actual de los corticosteroides inhalados en la EPOC

LUCIA ÁLVAREZ-MURO¹

BERNARDINO ALCÁZAR-NAVARRETE^{1,2}

¹ Servicio de Neumología. Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Instituto Biosanitario IBS-Granada. Granada.

² Departamento de Medicina. Universidad de Granada. Granada.

balcazarnavarrete@gmail.com

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad a nivel mundial. A lo largo de las últimas décadas, el manejo de la EPOC ha evolucionado significativamente, y uno de los avances terapéuticos más importantes ha sido la definición del papel de los corticoides inhalados (CI), especialmente en combinación con broncodilatadores de acción prolongada. La triple terapia, que combina CI, un agonista beta-2 de larga duración (LABA) y un antimuscarínico de larga duración (LAMA), ha demostrado ser una herramienta crucial en el manejo de pacientes con EPOC y exacerbaciones frecuentes.

Este editorial explora el papel actual de los corticoides inhalados en la EPOC, con especial énfasis en la reducción de exacerbaciones, el impacto en la mortalidad y su relación con el recuento de eosinófilos en sangre periférica.

Las exacerbaciones agudas de la EPOC son episodios clave en la evolución clínica de los pacientes, asociándose con un deterioro significativo de la calidad de vida y un aumento de la mortalidad. En este contexto, los corticoides inhalados han demostrado ser una intervención eficaz para reducir el riesgo de exacerbaciones, especialmente cuando se utilizan como parte de una triple terapia.

Los estudios más recientes han demostrado que la triple terapia en un único dispositivo (SITT, *single inhaler triple therapy*, o combinación de CI con LABA y LAMA) es la estrategia que mayor impacto tiene en la reducción de exacerbaciones en pacientes con EPOC. En estos últimos años hemos conocido los resultados de dos grandes ensayos clínicos de 52 semanas de duración, los estudios IMPACT y ETHOS^[1,2], con más de 10.000 y 8.500 participantes respectivamente, que han confirmado que la SITT reduce de manera significativa las exacerbaciones moderadas y graves en comparación con la doble terapia (ya sea combinaciones LAMA/LABA o CI/LABA). Este efecto es particularmente evidente en pacientes que presentan un alto número de exacerbaciones previas, lo que sugiere que los CI juegan un rol crucial en este subgrupo de pacientes.

Además de la reducción de exacerbaciones, existe creciente evidencia que sugiere que la triple terapia puede tener un impacto positivo en la supervivencia de los pacientes con EPOC, particularmente aquellos con un fenotipo exacerbador. Dos análisis *post hoc* de los ensayos clínicos ETHOS e IMPACT que incluyeron a prácticamente toda la población de estudio incluyendo a los pacientes con pérdida de seguimiento, han mostrado que el uso de la triple terapia no solo reduce el riesgo de exacerbaciones, sino que también disminuye la mortalidad por todas las causas comparado con el estándar de tratamiento (LAMA/LABA) entre un 49 y un 28%^[3,4].

Los datos del estudio IMPACT revelaron una reducción del 28% en la mortalidad por todas las causas en pacientes tratados con la triple combinación de FF/UMEC/VI (furoato de fluticasona, umeclidinio y vilanterol) en comparación con aquellos que recibían solo LABA/LAMA. Esta evidencia subraya que el beneficio de la triple terapia va más allá del control de síntomas y la reducción de exacerbaciones, proporcionando una ventaja en términos de supervivencia global, particularmente en pacientes con EPOC grave y antecedentes de exacerbaciones frecuentes.

Un aspecto que ha cobrado cada vez más relevancia en el manejo de la EPOC es la relación entre esta enfermedad y el riesgo cardiovascular. Se ha observado que los pacientes con EPOC, particularmente aquellos con un fenotipo agudizador, tienen un mayor riesgo de episodios cardiovasculares, incluidos infartos de miocardio e ictus así como episodios de insuficiencia cardíaca. Aunque las bases fisiopatológicas de este incremento del riesgo no están aclaradas del todo, la hiperinsuflación, la hipoxemia y la inflamación sistémica, que se ven claramente incrementadas durante las agudizaciones de la EPOC, parecen jugar un papel central en este incremento del riesgo cardiovascular.

La triple terapia ha mostrado beneficios adicionales en este aspecto. En estos dos estudios IMPACT y ETHOS se ha observado que, además de reducir las exacerbaciones moderadas y graves de la EPOC, la SITT puede tener un efecto protector sobre el sistema cardiovascular, disminuyendo el riesgo de mortalidad por causas cardiovasculares. De hecho, en estos dos estudios la reducción de muerte por todas las causas se apreciaba principalmente por una reducción del riesgo de muerte por causa cardiovascular. Aunque estos hallazgos no alcanzaron significación estadística por la baja incidencia de estos episodios, la fortaleza de dos estudios independientes con el mismo diseño y similar resultado sugieren que este efecto puede ser real.

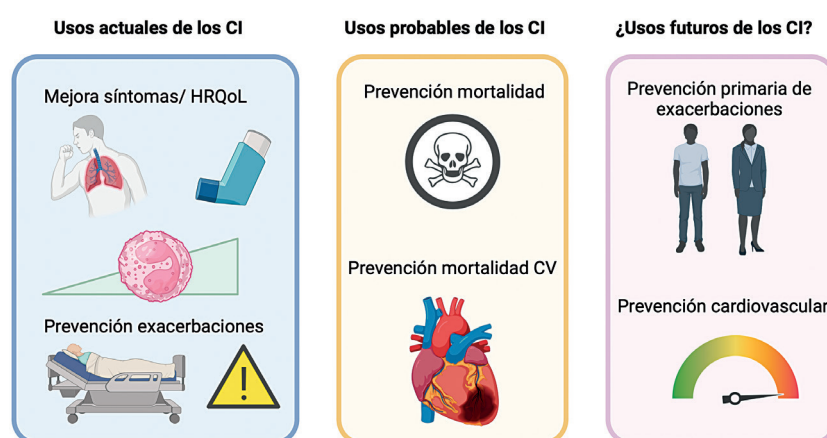
Un avance clave en la Medicina personalizada en el manejo de la EPOC ha sido la identificación del recuento de eosinófilos en sangre periférica

como un biomarcador importante para predecir la respuesta a los CI. Los estudios han demostrado que la eficacia de los corticoides inhalados en la reducción de exacerbaciones está relacionada con el nivel de eosinófilos en sangre. Pacientes con recuentos de eosinófilos más altos tienden a beneficiarse más de los CI, con una reducción significativa en el riesgo de exacerbaciones en comparación con aquellos con recuentos bajos. Este hallazgo ha llevado a un enfoque más estratificado en el uso de CI, donde los pacientes con niveles de eosinófilos superiores a 300 células/ μ L son los más propensos a beneficiarse de esta terapia. Por el contrario, en pacientes con recuentos inferiores a 100 células/ μ L, los CI pueden no ser necesarios o incluso contraproducentes, aumentando el riesgo de efectos adversos.

Tradicionalmente, los corticoides inhalados han sido reservados para pacientes con EPOC agudizadores, pero estudios recientes sugieren que podrían tener un papel en otros subgrupos de pacientes. Por ejemplo, los datos del estudio TRIBUTE^[5] sugieren que la SITT reduce exacerbaciones en aquellos pacientes con una exacerbación moderada en el año previo con respecto a LABA/LAMA. Pero incluso más allá de este estudio, los datos del estudio KRONOS^[6] (realizado en una población no enriquecida para la presencia de exacerbaciones, con un 75% de la muestra sin antecedente de exacerbaciones en el año previo y un 15% con 1 exacerbación moderada en el año previo) han mostrado que la SITT, también pueden beneficiar a pacientes del grupo B, que generalmente no presentan exacerbaciones frecuentes pero sí síntomas significativos. Aunque KRONOS era un estudio de 24 semanas de evolución, en este estudio la reducción de la tasa de exacerbaciones frente a LABA/LAMA fue del 52%. Estos hallazgos sugieren que, en pacientes sin riesgo de exacerbaciones, la triple terapia puede ofrecer ventajas en términos de control de síntomas y prevención de exacerbaciones futuras, lo que podría cambiar la práctica clínica en estos subgrupos, planteando incluso la posibilidad de una prevención primaria de las exacerbaciones.

El reciente interés en el posible beneficio de los CI en pacientes del grupo B o con una exacerbación moderada, como sugieren los datos de los estudios TRIBUTE y KRONOS, puede abrir nuevas puertas para un uso más amplio de la triple terapia en pacientes con EPOC no agudizadores.

Figura 1.



La investigación futura debe centrarse en afinar aún más estos enfoques personalizados y seguir explorando el impacto de los corticoides inhalados en la prevención de la mortalidad en esta población vulnerable (Figura 1).

En conclusión, el uso de corticoides inhalados en la EPOC ha demostrado ser esencial en el manejo de pacientes con un fenotipo exacerbador, especialmente cuando se utilizan como parte de una triple terapia. La evidencia respalda su papel en la reducción de exacerbaciones, la disminución de la mortalidad por todas las causas y la posibilidad de prevenir episodios cardiovasculares e incluso prevenir exacerbaciones en poblaciones no exacerbadoras. Además, el recuento de eosinófilos en sangre periférica ha emergido como un biomarcador clave para guiar el uso de CI, permitiendo una mayor personalización del tratamiento.

BIBLIOGRAFÍA

- [1] Lipson DA, Barnhart F, Brealey N, Brooks J, Criner GJ, Day NC, et al. Once-Daily Single-Inhaler Triple versus Dual Therapy in Patients with COPD. *N Engl J Med* 2018;378:1671-80.
- [2] Rabe KF, Martinez FJ, Ferguson GT, Wang C, Singh D, Wedzicha JA, et al. Triple Inhaled Therapy at Two Glucocorticoid Doses in Moderate-to-Very-Severe COPD. *N Engl J Med* 2020;383:35-48.
- [3] Lipson DA, Crim C, Criner GJ, Day NC, Dransfield MT, Halpin DMG, et al. Reduction in All-Cause Mortality with Fluticasone Furoate/Umeclidinium/Vilanterol in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2020;201:1508-16.
- [4] Martinez FJ, Rabe KF, Ferguson GT, Wedzicha JA, Singh D, Wang C, et al. Reduced All-Cause Mortality in the ETHOS Trial of Budesonide/Glycopyrrolate/Formoterol for Chronic Obstructive Pulmonary Disease. A Randomized, Double-Blind, Multicenter, Parallel-Group Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2021;203:553-64.
- [5] Papi A, Vestbo J, Fabbri L, Corradi M, Prunier H, Cohuet G, et al. Extrafine inhaled triple therapy versus dual bronchodilator therapy in chronic obstructive pulmonary disease (TRIBUTE): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial. *Lancet* 2018;391:1076-84.
- [6] Ferguson GT, Rabe KF, Martinez FJ, Fabbri LM, Wang C, Ichinose M, et al. Triple therapy with budesonide/glycopyrrolate/formoterol fumarate with co-suspension delivery technology versus dual therapies in chronic obstructive pulmonary disease (KRONOS): a double-blind, parallel-group, multicentre, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Respir Med* 2018;6:747-58.

Peculiaridades y manejo práctico del asma infantil

MAR GANDOLFO CANO

RESUMEN

El asma infantil es una enfermedad inflamatoria crónica de las vías respiratorias, caracterizada por una obstrucción variable y reversible del flujo aéreo, desencadenada por factores genéticos y ambientales. Se manifiesta con síntomas como tos, sibilantes y dificultad respiratoria, que pueden empeorar por infecciones respiratorias, exposición a aeroalérgenos y ejercicio. El diagnóstico se basa en la anamnesis, el estudio alergológico y las pruebas de función pulmonar, siendo éstas más complicadas en los niños pequeños. El tratamiento del asma infantil se centra en el control a largo plazo mediante glucocorticoides inhalados, que reducen la inflamación de las vías respiratorias, y broncodilatadores de acción corta, que alivian los síntomas agudos. El tratamiento se adapta según la gravedad de la enfermedad y el nivel de control, en un esquema escalonado. Es fundamental identificar y evitar los factores desencadenantes y en el caso del asma alérgica iniciar una inmunoterapia específica para modificar el curso natural de la enfermedad. La educación del paciente y de la familia es fundamental para mejorar el control del asma. La revisión sistemática del niño asmático permite ajustar el tratamiento y controlar mejor los síntomas, mejorando su calidad de vida y evitando las exacerbaciones graves. Un programa de transición bien estructurado desde las consultas pediátricas a las de adultos, mejora los resultados clínicos y la experiencia del paciente y la familia, optimizando además la eficiencia de los recursos sanitarios.

Palabras Clave: asma infantil, diagnóstico, control y tratamiento.

Mar Gandolfo Cano

Sección de Alergología Infantil.
Hospital Universitario La Paz.

mariammar.gandolfo@salud.madrid.org
mgandolfo1971@gmail.com

Introducción

El asma es una de las enfermedades crónicas más frecuentes en la infancia a nivel mundial^[1,2]. En España afecta al 10,4% de los escolares de 6-7 años y al 15,3% de los adolescentes de 13-14 años^[1,3]. Más de la mitad de los adultos asmáticos ya eran asmáticos en la infancia^[4]. Para el diagnóstico de asma es necesario tener en cuenta los antecedentes personales y familiares, una anamnesis detallada, una exploración física y pruebas que confirmen la obstrucción reversible al flujo aéreo. Los niños con asma experimentan la remisión completa con mayor frecuencia que los adultos y la progresión a una enfermedad grave es poco frecuente. Aunque la mortalidad infantil por asma es baja, esta enfermedad impacta significativamente en la calidad de vida de los niños y sus familias, provocando absentismo escolar y frecuentes hospitalizaciones, lo que genera un considerable coste económico^[5].

Definición

El asma se define como una enfermedad inflamatoria crónica de las vías respiratorias, condicionada por factores genéticos y ambientales, que cursa con hiperreactividad bronquial y una obstrucción variable al flujo aéreo, total o parcialmente reversible, ya sea con tratamiento o de forma espontánea^[1].

Entre los factores etiopatogénicos relacionados con el origen o el empeoramiento del asma se encuentran: antecedentes de asma o alergia en los progenitores, otras enfermedades atópicas en el paciente o en la familia, el sexo (los varones tienen mayor riesgo de asma en la infancia, disminuyendo la diferencia en la adolescencia), exposición a tabaco y otros contaminantes, la obesidad, las infecciones víricas (rinovirus o virus respiratorio sincitial), así como la higiene excesiva.

En los primeros tres años de vida la definición de asma y su clasificación son más complejas y controvertidas, lo que dificulta el conocimiento de la prevalencia real de esta enfermedad. La tos, los sibilantes y la dificultad respiratoria son síntomas frecuentes en los niños sin asma de esta edad. Por otro lado, resulta imposible evaluar de forma rutinaria la función pulmonar. Hay que plantearse el diagnóstico de asma en niños menores de tres años que presentan más de tres episodios al año o episodios graves de tos, sibilantes y dificultad respiratoria, que respondan al tratamiento con glucocorticoides inhalados de mantenimiento y que empeoren al retirarlos^[1].

Aunque el asma es una enfermedad crónica, esto no significa que los síntomas sean permanentes. En los primeros años de vida más de un tercio de los niños presentan algún episodio de obstrucción bronquial y de ellos la mitad pueden presentar episodios recurrentes, por lo que pueden ser diagnosticados de asma. Muchos de estos niños pueden remitir de forma espontánea o mejorar con el crecimiento^[6,7].

Epidemiología

En España, la prevalencia del asma en la infancia se sitúa aproximadamente en un 5,7% de los menores de 14 años, lo que equivale a alrededor de 397.000 niños afectados. Es una de las enfermedades crónicas más comunes en esta población, y tiene un importante impacto en la calidad de vida de los niños, limitando sus actividades diarias y afectando su rendimiento escolar y social^[8].

Además, el asma en niños genera un uso considerable de recursos sanitarios debido a las exacerbaciones y las hospitalizaciones.

El estudio más reciente sobre la prevalencia del asma en España destaca que esta enfermedad afecta de manera desproporcionada a ciertos grupos socioeconómicos y regiones del país, similar a las observaciones internacionales. Por ejemplo, las zonas con mayores niveles de contaminación o peores condiciones socioeconómicas suelen presentar tasas más altas de asma infantil. Otro aspecto relevante es la variabilidad geográfica, que puede oscilar según las distintas comunidades autónomas, y en algunos casos se observa una relación con factores ambientales como la polución urbana. La prevalencia de asma en España es comparable a la de otros países europeos, aunque su incidencia parece estabilizarse^[9].

Etiopatogenia

Diversos factores etiopatogénicos se han relacionado con el origen y el empeoramiento del asma infantil. La alergia personal o familiar constituye el factor de riesgo más importante para el desarrollo posterior de asma^[1].

Entre los factores etiopatogénicos relacionados con el origen o el empeoramiento del asma se encuentran todos los siguientes^[9]:

- El diagnóstico de asma en los padres.
- Presencia de otras enfermedades atópicas en el paciente o en sus familiares: rinoconjuntivitis alérgica, alergia alimentaria o dermatitis atópica. La alergia a alérgenos supone una mayor gravedad y persistencia de los síntomas.
- Los varones tienen mayor riesgo de padecer asma en la infancia, disminuyendo esta diferencia en la adolescencia.
- La exposición al tabaco y a otros contaminantes.
- La obesidad y la dieta.
- El retraso del crecimiento intrauterino, la prematuridad o las enfermedades respiratorias neonatales.
- Las infecciones causadas por algunos virus como el rinovirus y el virus respiratorio sincitial.
- El enfriamiento y el resacaamiento de la vía aérea inferior, relacionados con la disfunción nasal, las características del aire o la hiperventilación durante el ejercicio.
- La ausencia de contacto precoz con partículas de origen animal y microbiano (hipótesis de la higiene).

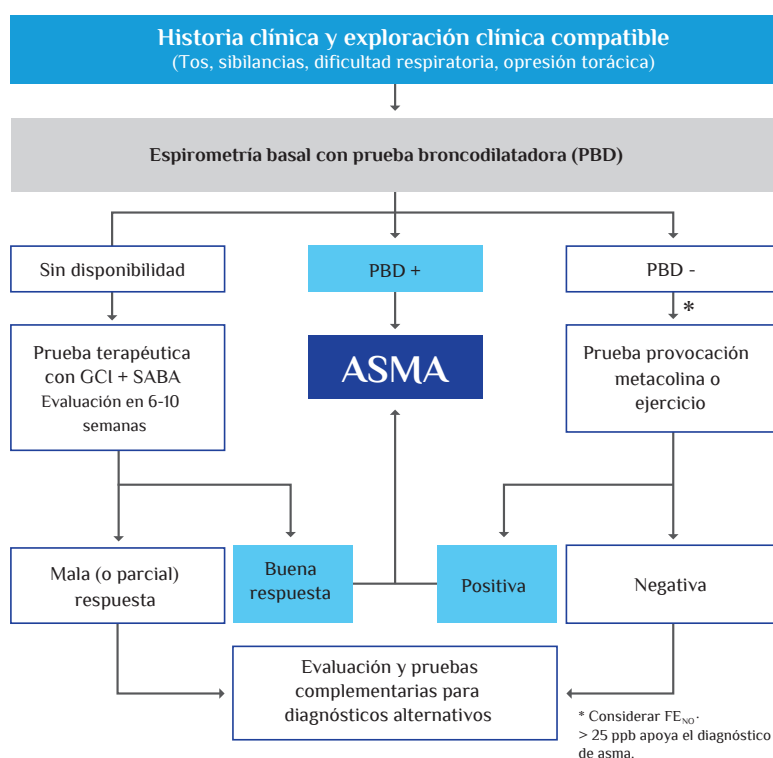
Manifestaciones clínicas

El diagnóstico de asma debe considerarse ante la presencia de síntomas y signos como las sibilancias (el más característico), la disnea (dificultad respiratoria), la tos y la opresión torácica^[1]. La intensidad de los síntomas es variable en un mismo paciente, pueden ser muy leves o estar ausentes en los periodos de estabilidad de la enfermedad. La tos es un signo frecuente, de aparición temprana, característicamente seca, de predominio nocturno y que suele asociar disnea. En las infecciones respiratorias la tos puede ser húmeda.

Los síntomas pueden aparecer espontáneamente o por la exposición a desencadenantes como infecciones, aeroalérgenos, humo de tabaco, ejercicio o emociones. Cuando la obstrucción respiratoria es más grave puede asociar taquipnea, aumento del trabajo respiratorio, utilización de los músculos accesorios (tiraje intercostal, subcostal y supraesternal o bamboleo abdominal en niños más pequeños) y alargamiento de la espiración^[9].

A la auscultación pulmonar el ruido más característico son las sibilancias, aunque también pueden escucharse

Figura 1.
Algoritmo diagnóstico de asma en niños. GEMA 5.4. Pág. 45.



crepitantes y roncus. En exacerbaciones graves puede producirse un silencio auscultatorio que refleja la ausencia total del flujo aéreo^[9].

Criterios diagnósticos

El diagnóstico de asma a esta edad es fundamentalmente clínico y se basa en la presencia de^[9]: (Figura 1)

1. Síntomas de obstrucción bronquial. Siempre que sea posible se objetivará la presencia de obstrucción variable al flujo aéreo.
2. Estos síntomas ceden o varían, ya sea de forma espontánea o con tratamiento.
3. Los síntomas no pueden ser explicados por otras enfermedades con las que es necesario hacer el diagnóstico diferencial.

Diagnóstico diferencial

La falta de respuesta al tratamiento y la presencia de rasgos atípicos conducen al diagnóstico diferencial con las siguientes patologías^[1,9]:

- Infecciones recurrentes de vía aérea superior: rinitis, sinusitis y laringitis.
- Displasia broncopulmonar o enfermedad pulmonar crónica del prematuro.
- Malformaciones anatómicas pulmonares, esofágicas o vasculares.
- Traqueomalacia o estenosis de la vía aérea.
- Masas mediastínicas, adenomegalias o tumores.
- Tuberculosis.
- Aspiración de cuerpo extraño.
- Aspiración crónica por disfunción en la deglución y reflujo gastroesofágico.
- Bronquiolititis.
- Neumopatías crónicas: fibrosis quística, bronquiolititis obliterante, discinesia ciliar primaria, enfermedad pulmonar intersticial crónica o bronquiectasias.
- Obstrucción laríngea inducible (disfunción de las cuerdas vocales).
- Trastornos psicógenos.
- Enfermedad cardíaca.
- Inmunodeficiencias.

Estudio de función pulmonar

La mayoría de los niños asmáticos presentan un FEV₁ dentro de los rangos normales. Con el método adecuado, la espirometría se puede realizar desde los tres años, y a partir de los 5-6 años el diagnóstico funcional de asma es comparable al de los adultos. En los niños, la relación FEV₁/FVC se correlaciona mejor con la gravedad del asma que el FEV₁^[1]. En niños, se considera que hay obstrucción cuando el FEV₁/FVC es inferior al LIN (z-score -1,64). Una prueba de broncodilatación es positiva si el FEV₁ aumenta al menos un 12 % con respecto al valor basal, o un 9 % con respecto al valor teórico.

Cuando el diagnóstico es incierto, la prueba de provocación bronquial inespecífica con metacolina y especialmente la prueba de esfuerzo que es sencilla y tiene alta especificidad, aunque baja sensibilidad, pueden ser de utilidad. En niños de 3 a 5 años, es importante usar metodologías y valores de referencia específicos, donde el FEV_{0,5} o FEV_{0,75} pueden ser más relevantes que el FEV₁^[10].

La medición de la FENO (fracción de óxido nítrico exhalado) permite evaluar la inflamación bronquial en los niños. Los puntos de corte superiores a 35 ppb son sugestivos de asma, aunque valores por encima de 25 ppb, en niños con síntomas compatibles, también pueden apoyar el diagnóstico^[11].

El tratamiento con glucocorticoides inhalados disminuye la FENO, lo que puede predecir la respuesta al tratamiento. Además, la medición de la FENO puede indicar el riesgo de exacerbaciones futuras si aumenta con respecto al valor normal. Sin embargo, no se ha comprobado su fiabilidad para evaluar la adhesión al tratamiento con glucocorticoides inhalados (GCI)^[1]. El ajuste del tratamiento basado en la FENO debe complementarse con la evaluación clínica y funcional, y no valorarse de manera aislada^[12].

Otras pruebas diagnósticas útiles en la infancia incluyen la oscilometría de impulsos (IOS), la medición de resistencias por oclusión (Rint), el análisis de la curva flujo-volumen a volumen corriente y la pletismografía^[10].

La oscilometría mide la resistencia y la reactancia de las vías aéreas. En el asma, enfermedad caracterizada por la obstrucción periférica, se produce un aumento de la resistencia (R5) y una disminución de la reactancia (X5) a frecuencias bajas, mientras que la resistencia a frecuencias altas (R20) permanece dentro de los niveles normales^[13,14].

La pletismografía es capaz de detectar cambios precoces en las fases iniciales de la enfermedad en las que FEV₁ y FVC son normales. Puede observarse un aumento en el VR (volumen residual), de la CPT o TLC (capacidad pulmonar total) y de la CRF (capacidad residual funcional), junto a una disminución de la CV (capacidad vital).

Para realizar pruebas fiables en niños menores de 5-6 años, es esencial contar con personal de enfermería especializado^[1]. No siempre se tiene un acceso adecuado a la espirometría por lo que el flujo espiratorio máximo (PEF) puede ser de utilidad para el diagnóstico y seguimiento del asma en la infancia. Se considera diagnóstico un aumento del PEF del 20% tras tratamiento broncodilatador^[15].

Estudio alergológico

El estudio alergológico tiene como objetivo identificar la sensibilización a aeroalérgenos que puedan influir en el desarrollo del asma alérgica o en el desencadenamiento de las exacerbaciones.

Se puede realizar en cualquier paciente asmático, independientemente de su edad. La anamnesis debe incluir antecedentes personales y familiares de atopia (como rinoconjuntivitis, dermatitis atópica o alergias alimentarias), así como la relación de los síntomas con la exposición a alérgenos.

Para diagnosticar asma alérgica, no solo es necesario identificar sensibilización a alérgenos inhalados, sino también confirmar la relevancia clínica de estos resultados^[16].

La prueba de punción intraepidérmica o “prick test” con extractos estandarizados es el método de elección debido a su alta sensibilidad, bajo coste y resultados inmediatos. Sin embargo, es importante considerar factores que pueden interferir en los resultados, como algunos medicamentos (antihistamínicos) o el dermografismo, y contar con experiencia en su interpretación, ya que pueden producirse falsos positivos por reactividad cruzada^[17].

La determinación de IgE específica frente a aeroalérgenos tiene el mismo valor diagnóstico que el “prick test”, pero con menor sensibilidad y mayor coste. La medición de IgE específica frente a componentes alergénicos ayuda a distinguir entre sensibilización primaria y reactividad cruzada, y en pacientes polisensibilizados, facilita la selección adecuada de alérgenos para la inmunoterapia específica^[18].

Clasificación de la gravedad del asma infantil

La gravedad del asma varía según el momento en que se evalúe al paciente, ya sea al inicio o después de haber logrado el control con el tratamiento. En el primer caso, la gravedad se basa en la frecuencia e intensidad de los síntomas, el uso de broncodilatadores y los resultados de la función pulmonar, si se pueden obtener. Sin embargo, lo habitual es que la gravedad del asma se clasifique según la medicación necesaria para mantener el control: leve (escalón 1-2 GEMA), moderada (escalón 3-4 GEMA) o grave (escalón 5-6 GEMA). Las manifestaciones del asma son muy variables en la infancia, y muchos niños solo presentan síntomas durante infecciones virales, lo que puede complicar su clasificación^[1].

Fenotipos y endotipos del asma en la infancia

Fenotipos clásicos de niños con sibilancias (estudio Tucson) y su evolución a largo plazo

Desde la primera descripción de fenotipos de asma infantil en el estudio de Tucson^[19], diversos estudios prospectivos han intentado identificar diferentes fenotipos. Sin embargo, su utilidad clínica sigue siendo motivo de debate.

1. Sibilancias precoces transitorias

Se inician antes del primer año y desaparecen a los tres, con función pulmonar baja desde el nacimiento que se mantiene en la adolescencia. Los estudios de alergia son negativos. Factores de riesgo: tabaquismo materno, sexo masculino, prematuridad, hermanos mayores y asistencia a guardería.

2. Sibilancias persistentes (no atópicas)

Comienzan antes del primer año y persisten hasta los seis, afectando a ambos sexos. Sin antecedentes atópicos ni alergias, la función pulmonar es normal al nacer, pero disminuye con los años. Hay hiperreactividad bronquial que mejora con la edad y el cuadro suele desaparecer en la adolescencia.

3. Sibilancias de inicio tardío (atópicas)

El primer episodio aparece después del año, es más frecuente en varones, con estudios de alergia positivos y antecedentes familiares atópicos. La función pulmonar desciende hasta los seis años

y permanece baja, con hiperrespuesta bronquial, persistiendo en la adolescencia.

El Documento de la *European Respiratory Society* (ERS) de 2024 sobre los trastornos de sibilancias en preescolares actualiza las definiciones de estas afecciones, destaca los vacíos de conocimiento existentes y sugiere futuras líneas de investigación para mejorar el manejo clínico^[20].

Asma inducida por ejercicio

Es el asma que se exacerba cuando el paciente realiza ejercicio físico, y es muy frecuente en la infancia. Sin embargo, es preferible el término “broncoespasmo inducido por ejercicio” (BIE), ya que también los pacientes sin asma pueden presentar broncoespasmo al realizar actividad física.

Los síntomas suelen comenzar durante la realización de ejercicio o poco después y pueden persistir incluso más de una hora si no se tratan. Entre los síntomas se encuentran: el dolor o la opresión en el pecho, la tos, la disnea, los sibilantes, así como el menor rendimiento deportivo de lo esperado.

Hasta el 90% de los niños asmáticos presentan episodios de BIE y el 35% de los niños diagnosticados de rinitis alérgica^[14].

Tos como equivalente asmático

Variante del asma en la que la tos es el único síntoma. Puede ser difícil de distinguir de otras causas de tos crónica puesto que la espirometría puede ser normal y la limitación variable al flujo aéreo solo identificarse con la provocación bronquial. El tratamiento es el del asma en general y la tos puede reaparecer si se suspenden los glucocorticoides inhalados^[2].

Asma grave en la infancia

La definición de asma grave infantil es compleja y varía según la edad, sin que exista un consenso universal. Un aspecto común en las distintas definiciones que se encuentran en la literatura es el mal control de los síntomas a pesar del uso de altas dosis de corticoides inhalados. Se clasifica a los niños con asma grave en los siguientes subgrupos:

1. *Asma grave*: aquella con tratamiento en los escalones 4-5 de la GINA o 5-6 de la GEMA^[1,2].

Se considera asma grave mal controlada si presenta: ACT < 20; dos exacerbaciones graves recu-

rrentes que precisen ciclos cortos de corticoides sistémicos de al menos 3 días de duración; al menos una exacerbación grave en el año previo que requiera ingreso hospitalario o ingreso en UCI; FEV₁ basal < 80% del predicho^[1].

2. *Asma resistente al tratamiento*: pacientes con mal control pese a tratamiento intensivo, incluso tras corregir factores modificables como técnica de inhalación o exposición a alérgenos.
3. *Asma de difícil tratamiento*: niños y adolescentes con mal control debido a factores modificables como falta de adhesión, técnica incorrecta, o comorbilidades.
4. *Asma difícil refractaria*: pacientes en los que, a pesar de corregir factores modificables, la enfermedad sigue siendo intratable, a menudo por problemas psicosociales o comorbilidades como la obesidad. Estos pacientes tienen alto riesgo de presentar exacerbaciones graves.

La prevalencia del asma grave en la infancia varía según las series entre el 2 y el 5% de los niños asmáticos. Se puede presentar en todas las edades, aunque es más frecuente entre los 11 y los 15 años. Los aeroalérgenos más frecuentemente asociados a exacerbaciones graves de asma y a una mayor mortalidad son los hongos. En el asma grave infantil se debe descartar la aspergilosis broncopulmonar alérgica si el paciente está sensibilizado a *Aspergillus*^[14].

Control del asma en la infancia

El control del asma se define por la reducción o eliminación de los síntomas mediante el tratamiento, y se evalúa en dos aspectos: control actual de los síntomas y riesgo futuro^[1,2].

El *control actual de los síntomas* se basa en la frecuencia de los síntomas diurnos y nocturnos, la necesidad de medicación de rescate y la limitación para la vida diaria. Se utiliza el cuestionario Control del Asma en el Niño (CAN) y el *Childhood Asthma Control Test* (c-ACT), ambos validados en español, para determinar si el paciente tiene un buen o mal control^[21,22]. (Figuras 2 y 3).

El *riesgo futuro* considera factores que pueden provocar exacerbaciones, producir una limitación fija del flujo aéreo y los efectos adversos del tratamiento, como el uso frecuente de corticosteroides orales.

Figura 2.
Cuestionario de Control del Asma en Niños (CAN). GEMA 5.4. Pág. 56

1.- Durante las últimas 4 semanas, ¿con qué frecuencia ha tosido durante el día en ausencia de resfriados/constipados? 4. Más de una vez al día 3. Una vez al día 2. De 3 a 6 veces por semana 1. Una o 2 veces por semana 0. Nunca	4.- Durante las últimas 4 semanas, ¿con qué frecuencia ha tenido pitidos o silbidos durante la noche? 4. Más de una vez por noche 3. Una vez por noche 2. De 3 a 6 veces por semana 1. Una o 2 veces por semana 0. Nunca	7.- Cuando el niño hace ejercicio (juega, corre, etc.) o ríe a carcajadas ¿tiene tos o pitos/silbidos? 4. Siempre 3. Casi siempre 2. A veces 1. Casi nunca 0. Nunca
2.- Durante las últimas 4 semanas, ¿con qué frecuencia ha tosido durante la noche en ausencia de resfriados/constipados? 4. Más de una vez por noche 3. Una vez por noche 2. De 3 a 6 veces por semana 1. Una o 2 veces por semana 0. Nunca	5.- Durante las últimas 4 semanas, ¿con qué frecuencia le ha costado respirar durante el día? 4. Más de una vez al día 3. Una vez al día 2. De 3 a 6 veces por semana 1. Una o 2 veces por semana 0. Nunca	8.- Durante las últimas 4 semanas, ¿cuántas veces ha tenido que ir a Urgencias debido al asma? 4. Más de 3 veces 3. 3 veces 2. 2 veces 1. 1 vez 0. Ninguna
3.- Durante las últimas 4 semanas, ¿con qué frecuencia ha tenido pitidos o silbidos durante el día? 4. Más de una vez al día 3. Una vez al día 2. De 3 a 6 veces por semana 1. Una o 2 veces por semana 0. Nunca	6.- Durante las últimas 4 semanas, ¿con qué frecuencia le ha costado respirar durante la noche? 4. Más de una vez por noche 3. Una vez por noche 2. De 3 a 6 veces por semana 1. Una o 2 veces por semana 0. Nunca	9.- Durante las últimas 4 semanas, ¿cuántas veces han ingresado en el hospital al niño debido al asma? 4. Más de 3 veces 3. 3 veces 2. 2 veces 1. 1 vez 0. Ninguna

Los factores de riesgo para sufrir exacerbaciones en los niños son: haber tenido al menos una exacerbación grave el año previo, el uso excesivo de SABA, los síntomas persistentes y no controlados, la falta de adhesión al tratamiento, el FEV₁ bajo, la exposición a aeroalérgenos en el asma alérgica, los problemas psicológicos y las comorbilidades (obesidad, ILO, rinitis o alergia alimentaria).

Tratamiento del asma en la infancia

Tiene como principales objetivos: el control de los síntomas, la recuperación de la función pulmonar y que el paciente tenga una calidad de vida comparable a la de otros niños de su edad^[14].

Educación sanitaria y plan de acción

La educación para el manejo del asma debe ir más allá del uso de inhaladores, explicando cuándo y por qué utilizarlos. A pesar de los tratamientos efectivos, muchos pacientes no logran control por un mal uso de los dispositivos, baja adherencia y escasa utilización de antiinflamatorios. La educación debe ser personalizada, continua y adaptada al entorno del paciente, involucrando también a los adultos responsables del menor. Un plan de acción individualizado y revisado regularmente mejora la adherencia, reduce la asistencia a Urgencias y las hospitalizaciones. Estos planes incluyen el tratamiento habitual y las medidas a seguir en caso de empeoramiento, y se basan en la evaluación del control mediante los síntomas o el registro diario del flujo espiratorio máximo (PEF)^[1,14].

Figura 3.
Cuestionario *Asthma Control Test* (ACT) pediátrico. GEMA 5.4. Pág. 57

Deje que su hijo/a responda a estas preguntas

1. ¿Cómo está tu asma hoy?



0

Muy mal



1

Mal



2

Bien



3

Muy bien

2. ¿En qué medida tu asma es un problema cuando corres, haces gimnasia o practicas deporte?



0

Es un gran problema, no
puedo hacer lo que quiero



1

Es un problema
y no me gusta



2

Es un pequeño problema
pero no me importa



3

No es ningún problema

3. ¿Toses a causa de tu asma?



0

Sí, siempre



1

Sí, casi siempre



2

Sí, algunas veces



3

No, nunca

4. ¿Te despiertas por la noche a causa de tu asma?



0

Sí, siempre



1

Sí, casi siempre



2

Sí, algunas veces



3

No, nunca

Responda a las siguientes preguntas usted solo/a

5. En las últimas 4 semanas, ¿cuántos días tuvo su hijo/a síntomas del asma durante el día?

5

Ninguno

4

1-3 días

3

4-10 días

2

11-18 días

1

19-24 días

0

Cada día

6. En las últimas 4 semanas, ¿cuántos días tuvo su hijo/a silbidos en el pecho durante el día a causa del asma?

5

Ninguno

4

1-3 días

3

4-10 días

2

11-18 días

1

19-24 días

0

Cada día

7. En las últimas 4 semanas, ¿cuántos días se despertó su hijo/a durante la noche a causa del asma?

5

Ninguno

4

1-3 días

3

4-10 días

2

11-18 días

1

19-24 días

0

Cada día

Control ambiental

La identificación de los factores desencadenantes de las exacerbaciones asmáticas es esencial en el manejo del asma infantil. Aunque las estrategias de evitación de aeroalérgenos no siempre son completamente efectivas, estas medidas siguen siendo fundamentales. Es imprescindible, además, evitar la exposición al humo del tabaco, así como a otros contaminantes^[1,14].

Inmunoterapia

La inmunoterapia con aeroalérgenos (subcutánea y sublingual) es efectiva y segura si se utiliza en pacientes con asma alérgica controlada, leve y moderada (escalones 1 a 4 de la GEMA). No se recomienda en asma grave no controlada por el riesgo de reacciones adversas. La inmunoterapia es el único tratamiento capaz de modificar el curso natural de la enfermedad en estos pacientes, proporcionando un efecto duradero (años después de la retirada del tratamiento), disminuyendo el riesgo de desarrollar asma en pacientes con rinoconjuntivitis alérgica y previniendo la aparición de nuevas sensibilizaciones^[23,24]. El uso de extractos estandarizados biológicamente en pacientes alérgicos seleccionados correctamente ha demostrado ser eficaz para reducir síntomas, la necesidad de medicación de rescate y de mantenimiento, así como la hiperrespuesta bronquial^[25,26].

Tratamiento farmacológico de mantenimiento

- *Glucocorticoides inhalados (GCI)*: son el tratamiento de primera línea. En niños mayores de 3 años, su uso diario mejora los síntomas, la función pulmonar y reduce las exacerbaciones y las hospitalizaciones^[27]. En lactantes y preescolares, los GCI también reducen los episodios de asma, especialmente en aquellos con factores de riesgo para desarrollar asma persistente, aunque su efectividad es limitada en sibilancias episódicas inducidas por virus^[28,29].

El tratamiento intermitente o continuo con GCI no cambia la evolución natural del asma, pero las dosis altas cuando los síntomas son graves pueden reducir las exacerbaciones. Los GCI son seguros a las dosis habituales, aunque pueden afectar transitoriamente la velocidad de crecimiento, sin influir en la estatura final. Debe usarse la mínima dosis necesaria para controlar los síntomas^[30].

- *Antagonistas de los leucotrienos (ARLT)*: en preescolares con asma o episodios de sibilancias inducidos por virus, los ARLT reducen modestamente los síntomas y la necesidad de glucocorticoides orales. Aunque no hay evidencia clara de un beneficio sig-

nificativo, se podría evaluar la respuesta suspendiéndose si no se logra el efecto esperado^[31]. Si el control de los síntomas no se logra con dosis bajas de corticosteroides inhalados (GCI), es más eficaz aumentar la dosis de GCI que añadir montelukast^[32].

- *Beta 2 adrenérgicos de acción larga (LABA)*: se pueden utilizar a partir de los 4 años, siendo seguros solo en combinación con GCI y nunca en monoterapia^[33]. En niños de 4-11 años, el uso de formoterol/budesonida en un solo inhalador como tratamiento de mantenimiento y alivio (estrategia MART) ha demostrado reducir las exacerbaciones y la necesidad de corticoides sistémicos, aunque algunos consideran que la evidencia es limitada^[34]. En niños de 6 a 11 años con asma no controlada con dosis bajas de GCI, duplicar la dosis de GCI es tan efectivo, en el control de los síntomas y la mejora de la función pulmonar, como añadir un LABA^[35].
- *Tiotropio*: es un antagonista muscarínico de larga acción (LAMA) indicado para niños a partir de los 6 años con asma grave mal controlada, a pesar del uso de dosis altas de GCI y un LABA. La dosis recomendada es de 5 µg una vez al día y puede reducir la frecuencia de exacerbaciones^[36].
- *Biológicos*: para el manejo del asma grave no controlada. Actualmente existen varios anticuerpos monoclonales administrados por vía subcutánea. El omalizumab se dirige contra la IgE, el mepolizumab bloquea la IL-5, el dupilumab actúa sobre la IL-4 e IL-13 y el tezepelumab se dirige frente a la TSLP impidiendo la interacción con su receptor. Estos tratamientos han demostrado eficacia y seguridad, disminuyendo las exacerbaciones y mejorando el control del asma^[37,38]. En el momento actual, omalizumab, mepolizumab y dupilumab se pueden usar para asma grave no controlada a partir de los 6 años, y tezepelumab a partir de los 12 años.

Tratamiento según el nivel de gravedad

El principal objetivo del tratamiento en el asma es lograr un adecuado control de los síntomas con la menor cantidad de medicación posible. Para ello, es necesario ajustar el tratamiento de manera continua, aumentando o disminuyendo el escalón terapéutico según el nivel de control logrado. En este proceso, deben tenerse en cuenta las medidas no farmacológicas, la adherencia al tratamiento y los factores de riesgo modificables. El tratamiento de mantenimiento se establecerá inicialmente según la gravedad de los síntomas, y posteriormente la gravedad será clasificada retrospectivamente, de acuerdo con el tratamiento requerido para mantener el control^[1] (Figura 4).

Figura 4.

Tratamiento escalonado del asma en la edad pediátrica en función del nivel de control. GEMA 5.4. Pág. 120

		Tratamiento escalonado	Tratamiento de mantenimiento		
			≥ 4 años	< 4 años	
Grado de control + - -	Evaluación de la adhesión y de la técnica inhalatoria Control ambiental	1	Sin medicación de control		MEDICACIÓN DE RESCATE
		2	GCI dosis bajas o ARLT	GCI dosis bajas o ARLT	
		3	GCI dosis medias o GCI dosis baja + LABA o GCI dosis baja + ARLT	GCI dosis medias o GCI dosis bajas + ARLT	
		4	GCI dosis medias + LABA o GCI dosis media + ARLT	GCI dosis medias + ARLT	
	Evaluar comorbilidades	5	GCI dosis altas + LABA Si no control añadir: ARLT, tiotropio	GCI a dosis altas + ARLT Si no control considerar añadir: LABA**, macrólidos, tiotropio**, GC oral	
		6	GCI dosis altas + LABA + omalizumab*, mepolizumab*, dupilumab*, alternativa: GC oral		

GCI: glucocorticoides inhalados; ARLT: antileucotrienos; LABA: agonista β_2 adrenérgico de larga duración; GC: glucocorticoide. *A partir de 6 años. **Fuera de indicación.

Tratamiento de la crisis asmática

El manejo de la crisis asmática depende de su gravedad, y se realiza según el esquema de la Figura 5. Si la saturación de oxígeno (SaO_2) es inferior al 94%, se administrará oxígeno para mantenerla entre el 94-98%. Una SaO_2 menor al 92% tras el tratamiento inicial con broncodilatadores inhalados indica una mayor gravedad y requiere hospitalización^[1].

Tratamiento del asma grave en la infancia

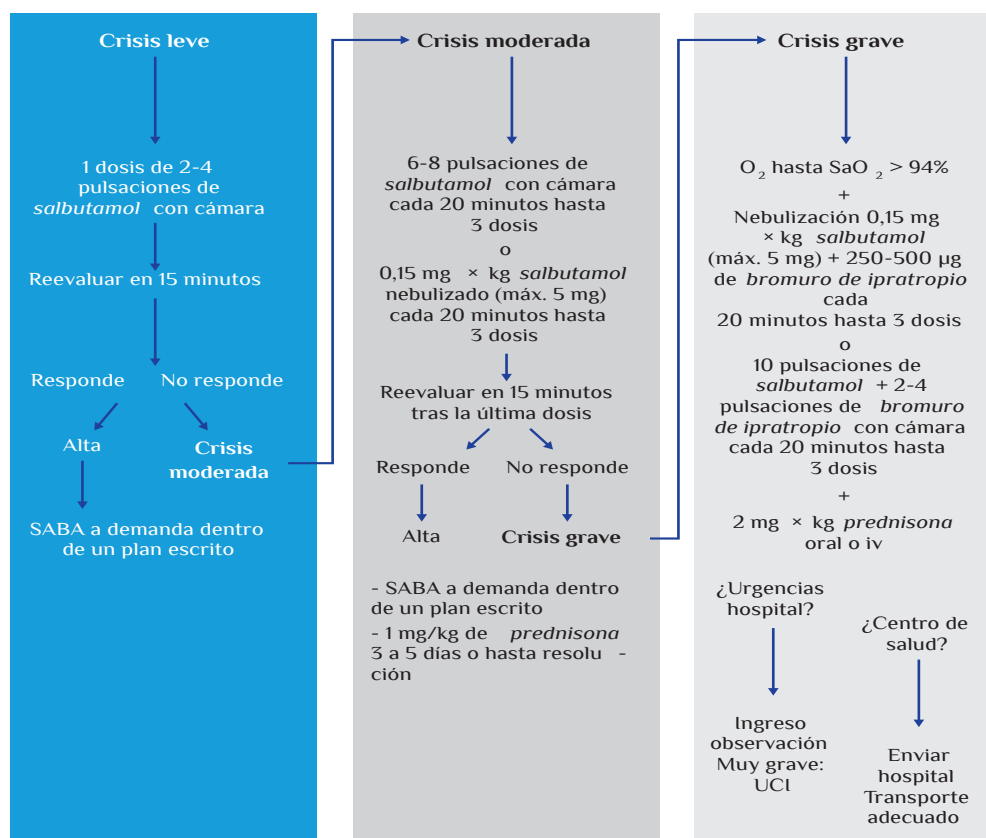
Se recomienda que los niños con asma grave reciban dosis elevadas de corticoides inhalados (CI), como budesonida > 400 $\mu\text{g}/\text{día}$ o propionato de fluticasona > 250 $\mu\text{g}/\text{día}$, en el rango de edad de 6 a 11 años. Una vez alcanzado el control de los síntomas, es recomendable reducir la dosis buscando la mínima eficaz. Si no se logra el control, se deben considerar opciones como añadir agonistas β_2 de acción prolongada (LABA)

(no indicados en menores de 4 años), tiotropio (no indicado en menores de 6 años) o alternativas como macrólidos o corticoides sistémicos. En adolescentes mayores de 12 años, se puede utilizar la combinación fija de GCI / formoterol tanto como tratamiento de mantenimiento como de rescate (terapia MART)^[1]. Los antileucotrienos también se pueden usar en el asma grave infantil, aunque faltan estudios que definan el perfil de pacientes candidatos.

Transición del niño asmático de la consulta infantil a la de adultos

Este proceso de continuidad asistencial debe ser planificado, progresivo e individualizado. Responde a un programa estructurado que surge del consenso entre las Unidades implicadas^[39].

Figura 5.
Tratamiento de la crisis asmática en el niño. GEMA 5.4. Pág. 124



SaO₂: saturación de oxihemoglobina; máx: máximo. SABA: agonista β_2 adrenérgico de acción corta.

El inicio de este proceso está recomendado entre los 11 y 13 años, momento en que el paciente debe comenzar a adquirir progresivamente el conocimiento necesario y desarrollar habilidades de autocontrol de su enfermedad. A lo largo de este periodo, se deben resolver sus dudas y fomentar una mayor responsabilidad en el manejo de su salud, de manera que, entre los 16 y 18 años, dependiendo de las características individuales del paciente, pueda realizarse la transición definitiva al sistema de atención de adultos^[39].

Es importante diferenciar el concepto de “transferencia”, que se refiere al momento puntual en que el paciente se traslada de los servicios pediátricos a los de adultos, del concepto de “transición”, que implica un proceso continuado de atención centrado en capacitar al paciente para gestionar su salud de forma autónoma y tomar decisiones informadas sobre su tratamiento.

Un programa de transición debidamente estructurado puede optimizar los resultados clínicos, mejorar la ex-

periencia del paciente y contribuir a una gestión más eficiente de los recursos sanitarios, con un impacto positivo en los costes y la utilización de los servicios de salud.

BIBLIOGRAFÍA

- [1] GEMA 5.4. Guía Española para el Manejo del Asma. www.gema-asma.com
- [2] GINA 2024. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. www.ginasthma.org.
- [3] Tai A, Tran H, Roberts M, et al. Outcomes of childhood asthma to the age of 50 years. *J Allergy Clin Immunol*. 2014 Jun;133(6):1572-8.
- [4] Blasco Bravo AJ, Pérez-Yarza EG, Lázaro y de Mercado P, et al. Coste del asma en pediatría en España: un modelo de evaluación de costes basado en la prevalencia [Cost of childhood asthma in Spain: a cost evaluation model based on the prevalence]. *An Pediatr (Barc)*. 2011 Mar;74(3):145-53.
- [5] Pavord ID, Beasley R, Agusti A, et al. After asthma: redefining airways diseases. *Lancet*. 2018 Jan 27;391(10118):350-400.

- [6] Alvarez-Alvarez I, Niu H, Guillen-Grima F, et al. Meta-analysis of prevalence of wheezing and recurrent wheezing in infants. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2018 May-Jun;46(3):210-217.
- [7] González-de Paz L, Valdesoiro-Navarrete L, Roma J, et al. Prevalence and Impact of Asthma and Allergy on Daily Life, Health Outcomes and Use of Healthcare Services in Children: A Population-Based Study. *Arch Bronconeumol*. 2023 Aug;59(8):481-487.
- [8] Moral L, Asensi Monzó M, Juliá Benito JC, et al. Pediatric asthma: The REGAP consensus. *An Pediatr (Engl Ed)*. 2021 Aug;95(2):125.e1-125.e11.
- [9] Beydon N, Davis SD, Lombardi E, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: pulmonary function testing in preschool children. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007 Jun 15;175(12):1304-45.
- [10] Gaillard EA, Kuehni CE, Turner S, et al. European Respiratory Society clinical practice guidelines for the diagnosis of asthma in children aged 5-16 years. *Eur Respir J*. 2021 Nov 4;58(5):2004173.
- [11] Cloutier MM, Baptist AP, Blake KV, et al. Focused Updates to the Asthma Management Guidelines: A Report from the National Asthma Education and Prevention Program Coordinating Committee Expert Panel Working Group. *J Allergy Clin Immunol*. 2020 Dec;146(6):1217-1270. Erratum in: *J Allergy Clin Immunol*. 2021 Apr;147(4):1528-1530.
- [12] Sánchez-García S, Cárdenas R, Ruiz Hornillos J, et al. En: Dávila González IJ, Jáuregui Presa I, Olaguibel Rivera JM, Zubeldia Ortuño JM. *Tratado de Alergología*. Madrid: Ergon; 2015: 729-748.
- [13] Desormeau B, Smyrnova A, Drouin O, et al. Oscillometry to support clinical assessment in asthmatic preschoolers: Real-life impact. *Respir Med*. 2023 Apr; 209:107148.
- [14] Knihtilä H, Kotaniemi-Syrjänen A, Mäkelä MJ, et al. Preschool oscillometry and lung function at adolescence in asthmatic children. *Pediatr Pulmonol*. 2015 Dec;50(12):1205-13.
- [15] Rajvanshi N, Kumar P, Goyal JP. Global Initiative for Asthma Guidelines 2024: An Update. *Indian Pediatr*. 2024 Aug 15;61(8):781-786.
- [16] Burbach GJ, Heinzerling LMr Edenharter G, Bachert C, et al. GA (2) LEN skin test study II: clinical relevance of inhalant allergen sensitizations in Europe. *Allergy*. 2009 oct;64(10):1507-1515.
- [17] Ojeda P, Ibáñez MD, Olaguibel JM, et al. *Alergológica 2015: A National Survey on Allergic Diseases in the Spanish Pediatric Population*. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2018 oct;28(5):321-329.
- [18] González-Mancebo E, Domínguez-Ortega J, Blanco-Bermejo S, et al. ESPLORA Group. Comparison of two diagnostic techniques, skin-prick test and component resolved diagnosis in the follow-up of a cohort of paediatric patients with pollinosis. Multicentre pilot study in a highly exposed allergenic area. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2017 Mar-Apr;45(2):121-126.
- [19] Stein RT, Martinez FD. Asthma phenotypes in childhood: lessons from an epidemiological approach. *Paediatr Respir Rev*. 2004 Jun;5(2):155-61.
- [20] Makrinioti H, Fainardi V, Bonnelykke K, et al. European Respiratory Society statement on preschool wheezing disorders: updated definitions, knowledge gaps and proposed future research directions. *Eur Respir J*. 2024 Sep 5;64(3):2400624.
- [21] Reddel HK, Taylor DR, Bateman ED, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: asthma control and exacerbations: standardizing endpoints for clinical asthma trials and clinical practice. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009 Jul 1;180(1):59-99.
- [22] Liu AH, Zeiger R, Sorkness C, et al. Development and cross-sectional validation of the Childhood Asthma Control Test. *J Allergy Clin Immunol*. 2007 Apr;119(4):817-25.
- [23] Olaguibel JM, Alvarez Puebla MJ. Efficacy of sublingual allergen vaccination for respiratory allergy in children. Conclusions from one meta-analysis. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2005;15(1):9-16.
- [24] Durham SR, Walker SM, Varga EM, et al. Long-term clinical efficacy of grass-pollen immunotherapy. *N Engl J Med*. 1999 Aug 12;341(7):468-75.
- [25] Kristiansen M, Dhimi S, Netuveli G, et al. Allergen immunotherapy for the prevention of allergy: A systematic review and meta-analysis. *Pediatr Allergy Immunol*. 2017 feb;28(1):18-29.
- [26] Abramson MJ, Puy RM, Weiner JM. Injection allergen immunotherapy for asthma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010 Aug 4;(8):CD001186.
- [27] Kaiser SV, Huynh T, Bacharier LB, et al. Preventing Exacerbations in Preschoolers with Recurrent Wheeze: A Meta-analysis. *Pediatrics*. 2016 Jun;137(6): e20154496.
- [28] Castro-Rodriguez JA, Pedersen S. The role of inhaled corticosteroids in management of asthma in infants and preschoolers. *Curr Opin Pulm Med*. 2013 Jan;19(1):54-9.
- [29] McKean M, Ducharme F. Inhaled steroids for episodic viral wheeze of childhood. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000;2000(2):CD001107.
- [30] Zhang L, Prietsch SO, Ducharme FM. Inhaled corticosteroids in children with persistent asthma: effects on growth. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Jul 17;2014(7):CD009471.
- [31] Brodlić M, Gupta A, Rodríguez-Martínez CE, et al. Leukotriene receptor antagonists as maintenance or intermittent treatment in pre-school children with episodic viral wheeze. *Paediatr Respir Rev*. 2016 Jan;17:57-9.
- [32] Chauhan BF, Ben Salah R, Ducharme FM. Addition of anti-leukotriene agents to inhaled corticosteroids in children with persistent asthma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Oct 2;(10):CD009585.
- [33] Rodrigo GJ, Moral VP, Marcos LG, et al. Safety of regular use of long-acting beta agonists as monotherapy or added to inhaled corticosteroids in asthma. A systematic review. *Pulm Pharmacol Ther*. 2009 feb;22(1):9-19.
- [34] Sobieraj DM, Weeda ER, Nguyen E, et al. Association of Inhaled Corticosteroids and Long-Acting β -Agonists as Controller and Quick Relief Therapy with Exacerbations and Symptom Control in Persistent Asthma: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA*. 2018 Apr 10;319(14):1485-1496.
- [35] Vaessen-Verberne AA, van den Berg NJ, van Nierop JC, et al. COMBO Study Group. Combination therapy salmeterol/fluticasone versus doubling dose of fluticasone in children with asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010 nov 15;182(10):1221-7.
- [36] Rodrigo GJ, Neffen H. Efficacy and safety of tiotropium in school-age children with moderate-to-severe symptomatic asthma: A systematic review. *Pediatr Allergy Immunol*. 2017 Sep;28(6):573-578.
- [37] Bush A, Fitzpatrick AM, Saglani S, et al. Difficult-to-Treat Asthma Management in School-Age Children. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2022 feb;10(2):359-375.
- [38] Ahmed H, Turner S. Severe asthma in children-a review of definitions, epidemiology, and treatment options in 2019. *Pediatr Pulmonol*. 2019 jun;54(6):778-787.
- [39] Roberts G, Vazquez-Ortiz M, Knibb R, et al. EAACI Guidelines on the effective transition of adolescents and young adults with allergy and asthma. *Allergy*. 2020 Nov;75 (11):2734-2752.

Tos crónica: la tos del siglo XXI

CHRISTIAN DOMINGO
BERTA LLORET

RESUMEN

La tos crónica afecta aproximadamente al 5-10% de la población mundial, comporta una notable disminución de la calidad de vida y puede complicarse con comorbilidades como incontinencia urinaria, síncope tusígeno, trastornos del sueño y disfonía, lo que provoca un cierto grado de aislamiento social y depresión o ansiedad. En algunas personas, la tos está asociada a una enfermedad subyacente tratable, como la rinitis alérgica, el asma o la enfermedad por reflujo gastroesofágico. Muchas de estas personas podrían responder a tratamientos dirigidos a la causa primaria. Desgraciadamente, una proporción sustancial de individuos con tos crónica son resistentes al tratamiento y generalmente se clasifican en dos subtipos: tos crónica inexplicable, que es la tos crónica de naturaleza idiopática sin causa específica, o tos crónica refractaria, que es la tos crónica con una etiología subyacente identificada pero que no responde al tratamiento adecuado dirigido a la causa subyacente. Muchos pacientes con tos crónica refractaria o tos crónica inexplicable padecen una enfermedad de larga duración con un deterioro sustancial de su calidad de vida. Hasta la actualidad no se disponía de tratamientos aprobados para la tos crónica refractaria o la tos crónica inexplicable, y los médicos recurrían a tratamientos fuera de indicación como la morfina, la amitriptilina, la pregabalina y la gabapentina, el baclofeno, combinados en ocasiones con logopedia. Desde ahora disponemos en el mercado de una nueva familia de fármacos, los inhibidores de los receptores P2X3. Gefapixant es el primer fármaco de esta familia comercializado.

Christian Domingo
Berta Lloret

Department of Pulmonary Medicine
Parc Taulí Hospital Universitari.

Institut d'Investigació i Innovació Parc Taulí
(I3PT-CERCA).

Universitat Autònoma de Barcelona
Sabadell, Spain.

cdomingo@tauli.cat

El autor no tiene conflictos de interés respecto a este artículo.

El autor no ha recibido financiación para la redacción de este artículo.

Palabras Clave: tos crónica, tos refractaria y tratamiento.

Introducción

La tos es una dolencia común en todo el mundo y una de las preocupaciones más frecuentes que llevan a los pacientes a consultar a un médico. De manera genérica, se puede afirmar que es uno de los síntomas de mayor prevalencia en Medicina respiratoria así como en asistencia primaria. Se considera que es causa de 29,5 millones de visitas al médico al año en Estados Unidos^[1] y 1,38 millones de visitas al año en Australia^[2]. Además, afecta notablemente la calidad de vida de los pacientes afectados^[3,4].

Prevalencia de tos crónica

Uno de los problemas para calcular la prevalencia es la definición de tos crónica (TC), así como su denominación. Existe una gran variedad de términos de uso clínico para describir la tos. Clásicamente la descripción o definición se ha basado en la duración de los síntomas y las características de la tos, en particular «seca» o «húmeda»/«productiva». Otros términos como «refractaria», «inexplicada» o «idiopática» se han utilizado indistintamente para describir tos persistente sin una causa evidente que la explique o justifique. Además, la mayoría de los estudios no evalúan la tos como enfermedad sino como un síntoma respiratorio.

Los resultados de la prevalencia son variables en función del estudio y del país donde se ha realizado el estudio. Así, Ford *et al.*^[5], en un estudio de seguimiento a 10 años de pacientes reclutados para seguimiento de *Helicobacter pylori*, encontraron una prevalencia de TC del 12% y de TC grave del 7,7%. En Italia, un primer estudio realizado mediante encuestas telefónicas en 2006 halló una prevalencia del 14,2%. Este mismo

estudio repetido en 2015 halló una prevalencia mayor (18,4%)^[6]. En Alemania, Virchow *et al.*^[7] hallaron una prevalencia de tos durante los 12 meses previos a la encuesta del 4,9%.

En Canadá, Satia *et al.*^[8] encontraron en un estudio prospectivo que un 7,6% de encuestados que respondieron un cuestionario estandarizado reconocieron tener TC durante el año previo. El estudio Rotterdam, fue un estudio prospectivo de Arinze *et al.*^[9]. Se recogieron datos en dos ocasiones de una población de más de 45 años de edad, siendo la prevalencia del 10,9%. En un metaanálisis realizado por Woo Jung-Son^[10], la prevalencia global de la tos crónica encontrada fue de aproximadamente el 10%. En España, Domínguez *et al.*^[11] observaron una prevalencia de tos durante el año previo a la encuesta del 5,5%, de los cuales en el 44% de los casos el diagnóstico lo había realizado un médico. Parece pues razonable, considerar una prevalencia alrededor del 5-10%^[10]. El análisis por regiones muestra grandes diferencias (Tabla I).

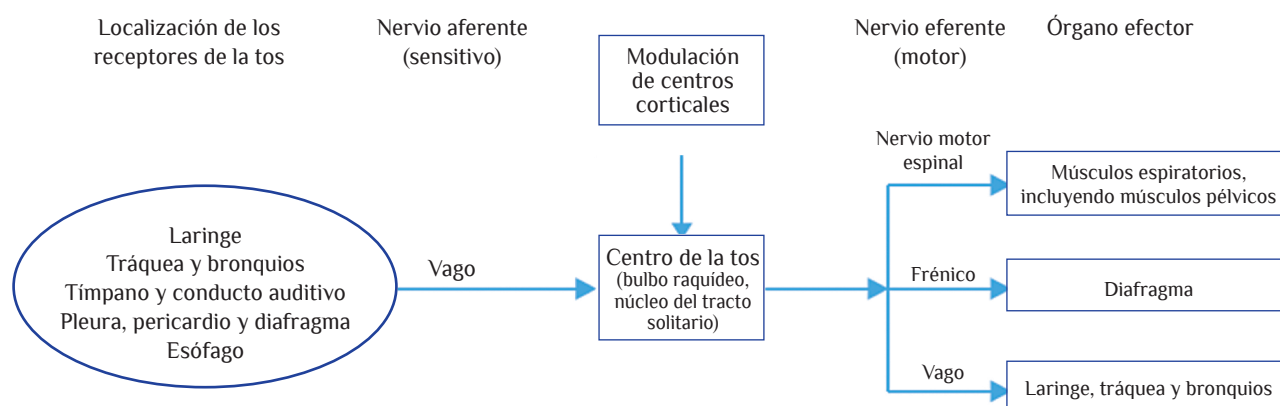
Fisiología de la tos

La tos es un reflejo inherente a la protección del aparato respiratorio. Se trata de un reflejo respiratorio protector que permite la expulsión de material extraño y secreciones de la vía aérea y la laringe. Consiste en una salida de aire súbita y explosiva a través de la glotis. Su mecanismo se compone de un complejo arco reflejo, en el que intervienen el centro de la tos y el nervio laríngeo superior, rama del nervio vago. Los mecanorreceptores y quimiorreceptores de la mucosa de las vías aéreas y de otras localizaciones se activan y producen un estímulo que, por vía aferente, llega al centro de la tos en el cerebro a través del nervio vago.

Tabla I.
Prevalencia de tos crónica en el metaanálisis de Woo Jung-Son^[10]

Prevalencia regional de tos crónica (19 definiciones)	Prevalencia (definición de tos crónica > 8 semanas)
Oceanía: 18,1%	Reino Unido: 12,0%
Europa: 12,7%	Japón: 2,2%
América: 11,0%	Nigeria: 1,1%
Asia: 4,4%	
África: 2,3%	

Figura 1.
Arco reflejo de la tos

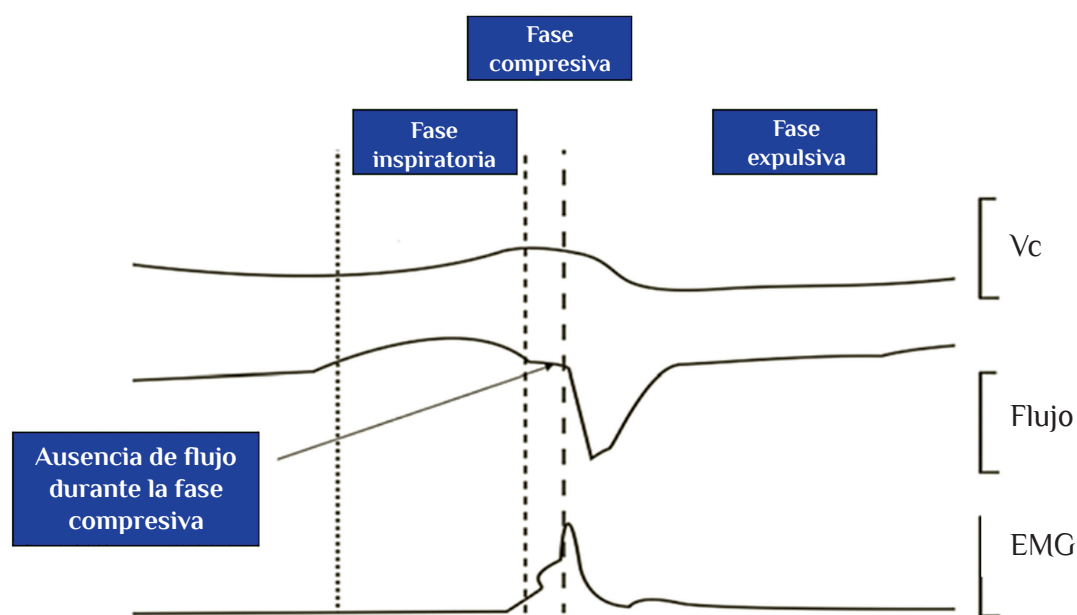


Desde este centro, y con modulación del córtex cerebral (por eso podemos provocar la tos voluntariamente) se produce una respuesta por vía eferente que activa la musculatura^[12,13] (Figura 1).

La tos en sí representa una reconfiguración temporal del patrón normal de respiración. En su forma más

pura, la tos es un proceso de tres fases que se produce tras la estimulación de receptores periféricos: un esfuerzo inspiratorio (fase inspiratoria), seguido de un esfuerzo espiratorio forzado contra una glotis cerrada (fase compresiva) seguida de la apertura de la glotis y un esfuerzo espiratorio rápido (fase expulsiva) (Figura 2)^[14].

Figura 2.
Fases de la tos



FUENTE: Modificado de Widdicombe y Fontana^[14]. ABREVIATURAS: Vc: volumen corriente; EMG: electromiograma.

Fases del reflejo de la tos

Fase aferente del reflejo tusígeno

Los receptores periféricos. Cada golpe de tos se produce a través de la estimulación de un arco reflejo complejo. La tos se inicia tras la activación de los nervios sensoriales del tracto respiratorio superior e inferior. Los receptores nerviosos sensoriales están adaptados para detectar cambios en el entorno físico y químico y, si es necesario, provocar episodios reflejos protectores como la tos.

Inicialmente, se investigó mucho sobre una familia de receptores estimulables llamados receptores de potencial transitorio (acrónimo en inglés TPR). Estos receptores se localizan en las terminaciones nerviosas y están expuestos a estímulos. Dentro de esta familia, se descubrió que el receptor TRPV1 que puede ser estimulado por la capsaicina (una sustancia extraída de los pimientos picantes que provoca tos) y el dolor según la localización de este receptor nociceptivo estaba aumentado en pacientes con tos crónica^[15]. Más interesante era el receptor del frío TRPA1, que se encuentra en muchas zonas y se une a muchos irritantes ambientales de los que se quejan los pacientes. La hipótesis de la sobreactivación de este receptor en la hipersensibilidad a la tos era plausible, pero la investigación demostró que el bloqueo de este receptor no reducía la tos. Posteriormente, se investigaron otros receptores. Los receptores P2X3 son canales iónicos activados por ligando que se estimulan por el trifosfato de adenosina (ATP) y se localizan casi exclusivamente en las neuronas sensoriales de las fibras C, que inervan las vías respiratorias superiores e inferiores y son las principales fibras nerviosas responsables de la tos. El ATP es liberado por los tejidos dañados o sometidos a estrés. La acción del ATP en las neuronas sensoriales de la periferia y la médula espinal contribuye a la excitabilidad neural y puede causar hiperreactividad mediante la unión a receptores que contienen P2X3 y la estimulación de las neuronas de la fibra C^[16,17]. Los receptores P2X3 son canales iónicos activados por ATP que constan de 3 subunidades; éstas pueden ser subunidades P2X3 idénticas o contener una única subunidad P2X2, lo que se conoce como canales P2X2/3.

Se ha demostrado que los receptores que contienen ATP y P2X3 están implicados en la sensibilización de las vías respiratorias, y su implicación justificó el antagonismo de P2X3 en el tratamiento de la tos.

Las fibras neurosensoriales.

Se han identificado dos vías principales. Las fibras C vagales yugulares, que son fibras no mielinizadas en

las que los estímulos que evocan la descarga del potencial de acción son la capsaicina y los agentes inflamatorios endógenos (bradiquinina y prostaglandina E2). Estas fibras tienen una función quimiosensible. La otra vía son las fibras aferentes vagales nodosas Aδ, que son fibras mielinizadas y responden a la estimulación mecánica y a las soluciones osmóticas (ácido cítrico), pero no a los estímulos inflamatorios. Estas fibras tienen básicamente una función mecanosensible. Las neuronas aferentes terminan en el tracto del núcleo solitario (nTS) y el núcleo trigeminal/paratrigeminal (Pa5).

Los núcleos centrales. En el tronco encefálico humano, el núcleo solitario (NS), también llamado núcleo del tracto solitario (NTS) es una serie de núcleos puramente sensoriales (agrupaciones de cuerpos de células nerviosas) que forman una columna vertical de materia gris incrustada en el bulbo raquídeo (o médula oblonga). Por el centro del NS discurre el tracto solitario, un haz blanco de fibras nerviosas, incluidas fibras de los nervios facial, glosofaríngeo y vago, que inervan el NS. El NS se proyecta, entre otras regiones, a la formación reticular, las neuronas preganglionares parasimpáticas, el hipotálamo y el tálamo, formando circuitos que contribuyen a la regulación autonómica. Las células a lo largo del NS se disponen aproximadamente de acuerdo con su función; por ejemplo, las células implicadas en el gusto se localizan en la parte rostral, mientras que las que reciben información de los procesos cardiorrespiratorios y gastrointestinales se encuentran en la parte caudal. Las neuronas que inervan el NS median el reflejo nauseoso, el reflejo del seno carotídeo, el reflejo aórtico, el reflejo de la tos, los reflejos barorreceptor y quimiorreceptor y varios reflejos respiratorios.

La facilitación del sistema nervioso central superior

La tos puede producirse como un acto reflejo, que requiere un estímulo externo, tos involuntaria (ausencia de control por parte del individuo), o puede producirse voluntariamente, en cuyo caso no requiere estímulos externos y se produce como consecuencia de una decisión consciente del individuo. Las neuronas sensoriales vagales de los ganglios nodoso y yugular que se proyectan a las vías respiratorias y los pulmones tienen patrones de terminación central distintos en el tronco encefálico. Las neuronas nodosas tienen terminaciones bien definidas en el núcleo del tracto solitario (nTS), mientras que recientemente se ha demostrado que las neuronas yugulares terminan en el núcleo paratrigeminal (Pa5). Estos núcleos del tronco

encefálico dan lugar tanto a proyecciones locales dentro del tronco encefálico presumiblemente responsable de la tos refleja, como a proyecciones ascendentes al cerebro superior, necesarias para los elementos conscientes y conductuales de la tos^[18,19].

La fase eferente del reflejo tusígeno

Esta fase sigue la respuesta fisiológica habitual de las órdenes que salen del sistema nervioso central. A este nivel no merece mayor comentario.

Clasificación de la tos

La tos puede clasificarse de dos maneras, en función del tiempo de duración y de la fisiopatología (Figura 3). La tos aguda dura menos de 3 semanas, la subaguda entre 3 y 8 semanas y la crónica más de 8 semanas. En cuanto a la fisiopatología, la tos puede comportarse como un reflejo de protección del organismo, ser un síntoma de enfermedad o bien ser la enfermedad en sí misma (visión actualizada de la TC). Finalmente es preceptivo conocer los términos que se utilizan para designar a los pacientes con TC sin diagnóstico etiológico. Hablamos de TC refractaria en relación a la de aquellos pacientes diagnosticados de enfermedades sospechosas de causar tos crónica (por ejemplo, asma, enfermedad por reflujo gastroesofágico –ERGE–, drenaje nasal posterior, o bronquitis eosinofílica) en los que la tos persiste a pesar de un tratamiento etiológico correcto. El término de TC inexplicable se aplica a los pacientes con tos crónica en los que no se puede identificar una entidad subyacente a pesar de un diagnóstico exhaustivo^[20,21]. Recientemente se ha introducido un nuevo término que englobaría estas dos posibilidades, el llamado síndrome de hipersensibilidad laríngea o síndrome de hipersensibilidad tusígena^[22].

Etiología de la tos

La tos aguda es benigna y se autolimita en el tiempo, pudiéndose deber a causas infecciosas, como los virus que afectan a las vías respiratorias altas y los que producen bronquitis (virus *Influenza A* y *B*, *Parainfluenza*, *Coronavirus*, *Rhinovirus*, el virus respiratorio sincitial y el Metaneumovirus). También puede estar causada por bacterias, como *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae* y *Bordetella pertussis*. Por otra parte, la sinusitis es causa de tos aguda en un 10% de los casos y la neumonía en un 8%^[23-25]. Sin embargo, respecto a la tos subaguda, la tos ferina es una causa emergente altamente contagiosa, que provoca una tos espasmódica con estridor respiratorio que se puede dilatar de cuatro a seis semanas e incluso puede cronificarse.

Esta enfermedad ha sufrido cambios epidemiológicos importantes en los últimos años y debe ser tomada en cuenta en el diagnóstico de la tos y para desarrollar nuevas estrategias vacunales.

En algunas ocasiones, esta tos aguda o subaguda puede cronificarse. Clásicamente, se atribuía la etiología de la tos crónica a un drenaje o goteo nasal posterior (DNP), a reflujo gastroesofágico (RGE) o a inflamación crónica de la vía aérea, como ocurre en el asma o en la bronquitis eosinofílica^[13].

También son causa de tos crónica algunos fármacos, como los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) o los β -bloqueantes, así como causas ambientales u ocupacionales. Además, la mayoría de pacientes con RGE, asma o DNP no padecen tos.

Estas situaciones han obligado a reflexionar y a introducir un nuevo concepto: el de *síndrome de hipersensibilidad laríngea*^[26,27].

Figura 3.
Clasificación de la tos

En función de la duración

Tos aguda	< 3 semanas
Tos subaguda	3-8 semanas
Tos crónica	> 8 semanas

En función de la fisiopatología

Tos como reflejo de protección (prevención de aspiraciones)
Tos como síntoma
Tos como enfermedad

Características clínicas de la tos y comorbilidades

Diferentes estudios han demostrado que la TC es más frecuente en la sexta década de la vida y más frecuente en mujeres (2/3 son mujeres y 1/3 son hombres^[28]). Desde el punto de vista clínico, estos pacientes suelen referir con frecuencia sensación de parestesias (hormigueo, picor) en la base del cuello que no desaparece al toser; es el signo clínico llamado “urgencia por toser” (“*urge to cough*” en inglés).

En función de la intensidad de la respuesta a los estímulos causantes de tos, distinguimos dos términos, la alotusia y la hipertusia.

La alotusia es la tos desencadenada por estímulos que actúan a umbrales más bajos de lo habitual, por lo que se genera tos en individuos que presentan este fenómeno, pero estos estímulos son insuficientes para desencadenar tos en individuos sanos. Por otro lado la hipertusia es la respuesta excesiva a estímulos que de forma natural generan tos en individuos sanos.

En lo que a comorbilidades se refiere, estos pacientes presentan con frecuencia trastornos del sueño o dolores torácicos. Los síntomas depresivos son también muy frecuentes de manera que pueden estar presentes hasta en un 53% de los casos^[29,30,31]. Obviamente todo ello afecta notablemente a la calidad de vida de estos pacientes así como de sus familias. La incontinencia urinaria merece un comentario aparte. Arismendi *et al.*^[32] observaron que había un 21,8% de mujeres con el diagnóstico de incontinencia urinaria pero que existía un 22,4% que tenían incontinencia pero esta entidad no había sido diagnosticada. Estas pacientes presentaban peor calidad de vida lo cual se reflejó en los cuestionarios para evaluación de la tos.

Interferencias entre sentido del gusto y tos

Los receptores P2X3 también intervienen en el gusto. Las papilas gustativas son únicas entre los órganos sensoriales especiales al utilizar el ATP como transmisor primario que vincula la activación de receptores con la excitación de las fibras nerviosas aferentes. Los receptores del gusto provocan la liberación de ATP de las células receptoras que a su vez activa las fibras aferentes gustativas que expresan los purinoceptores ionotrópicos compuestos por subunidades P2X2 y/o P2X3. Las pruebas del papel esencial del ATP en

la función gustativa se basan en las observaciones en ratones que carecen de las subunidades P2X2 y P2X3 que a su vez carecen de respuestas a todos los estímulos gustativos, lo que sugiere que todas las cualidades gustativas requieren subunidades homotriméricas^[33,34]. Existen dos tipos de receptores P2X3, el homotrimer (P2X3) y el heterotrimer (P2X2/3). Los receptores P2X2/3 se ha implicado en las alteraciones del gusto. La selectividad de los canales P2X3 frente a los P2X2/3 puede explicar el grado de alteración del gusto por los antagonistas de los receptores^[35].

Cómo actuar ante un caso de tos crónica

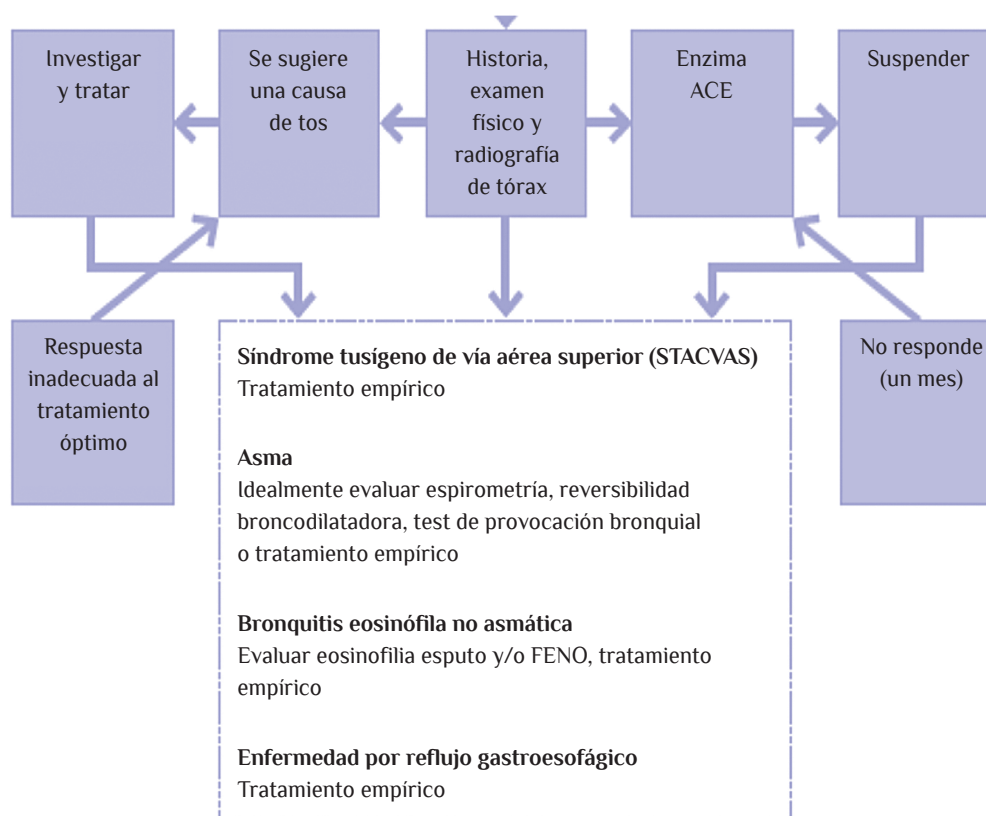
Este es sin duda un aspecto difícil de abordar pues no hay en general Unidades de Tos Crónica a las que se puedan remitir estos pacientes. Sin duda existen algunas actuaciones que deben realizarse a nivel de asistencia primaria antes de remitir el paciente a un centro de referencia.

En el estudio Referral^[36] se llegó a un acuerdo sobre las medidas iniciales que debían tomarse en Atención Primaria, que incluían la sustitución de fármacos que puedan inducir tos, realización de una radiografía de tórax, introducción de medidas antirreflujo, inicio de tratamiento farmacológico antirreflujo empírico en algunos y la realización de una espirometría con prueba broncodilatadora y hemograma si no se llegaba a un diagnóstico etiológico. Estos aspectos son muy similares a los especificados en la normativa de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR) de 2015^[37] (Figura 4). No hubo acuerdo sobre la indicación de una tomografía computerizada (TAC). En condiciones en las cuales la radiografía de tórax es normal o bien las lesiones que pudieran observarse no explican la tos, la normativa de la Sociedad Europea de Neumología (ERS) desaconseja la práctica sistemática de una TAC^[38].

Tratamiento

Clásicamente, no se disponía de un tratamiento específico para la TC. Se podían tratar algunas causas de TC a las que no siempre respondía bien el paciente (enfermedad por reflujo gastroesofágico, drenaje nasal posterior o enfermedad inflamatoria de la vía aérea con infiltración eosinofílica sin o con hiperreactividad bronquial-bronquitis eosinofílica o asma). A partir de aquí, se dispone de neuromoduladores (baclofeno,

Figura 4.
Manejo de la tos crónica en asistencia primaria. Modificado de^[37]



gabapentina y pregabalina, amitriptilina y morfina), procinéticos (metoclopramida o macrólidos) y tratamientos no farmacológicos como la logopedia^[38]. El problema es que si bien algunos pacientes responden, no hay factores predictivos de respuesta de manera que se trata de un ensayo-error. Además estos tratamientos y la evaluación de la respuesta deben ser realizados en Unidades especializadas y nunca a nivel de asistencia primaria ni por médicos no especializados en TC^[38].

Se acaba de comercializar en España el primer tratamiento específico para la TC. Se trata de gefapixant, inhibidor de los receptores P2X3.

Un estudio de fase IIb ya demostró que a dosis suficientemente elevadas, gefapixant era capaz de disminuir la frecuencia de los golpes de tos significativamente. La disgeusia en este grupo fue el efecto adverso más importante (que no grave) llegando a presentarse hasta casi en la mitad de casos^[39].

En el estudio definitivo que permitió la comercialización del fármaco, McGarvey *et al.* publicaron los

resultados de dos estudios gemelos en los que la variable principal de eficacia fue el número de golpes de tos a las 12 (*Cough-1*) y 24 (*Cough-2*) semanas de duración. A dosis de 45 mg cada 12 horas por vía oral, el fármaco demostró ser eficaz^[40].

En cuanto a efectos adversos los trastornos del gusto son sin duda el efecto indeseable más frecuente. En el metaanálisis de Abu-Zaid^[41] el riesgo relativo de presentar disgeusia fue de 9,97, hipogeusia 8,53, ageusia 3,59; otros efectos adversos incluyen cefalea (RR de 2,39), infecciones del tracto respiratorio (RR 3,02), náuseas (RR 7,25) e infecciones urinarias (RR 1,64). Más recientemente, McGarvey *et al.* han demostrado que en casos de tos de reciente aparición (< 1 año) gefapixant a dosis de 45 mg cada 12 horas también era eficaz^[42].

Aunque no disponemos de estudios en vida real, el tratamiento de la TC refractaria o inexplicada debida a hipersensibilidad laríngea pasará a ser el gefapixant a dosis de 45 mg cada 12 horas. Es razonable restringir la indicación de este tratamiento a Unidades especializadas en tos crónica^[43].

BIBLIOGRAFÍA

- [1] Irwin RS. Introduction to the diagnosis and management of cough: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2006;129:258-78.
- [2] Britt H, Miller GC, Knox S et al. General practice activity in Australia 2003-2004. Canberra, Australia: Australian Institute of Health and Welfare, 2004; AIHW catalog No. GEP 16.
- [3] French CL, Irwin RS, Curley FJ, Krikorian CJ. Impact of chronic cough on quality of life. *Arch Intern Med*. 1998 Aug 10-24;158(15):1657-61
- [4] Puente-Maestu L, Dávila I, Quirce S, et al. Burden of refractory and unexplained chronic cough on patients' lives: a cohort study. *ERJ Open Res* 2023; 9: 00425-2023 [DOI: 10.1183/23120541.00425-2023]
- [5] Ford AC, Forman D, Moayyedi P, Morice AH. Cough in the community: a cross sectional survey and the relationship to gastrointestinal symptoms. *Thorax*. 2006 Nov;61(11):975-9.
- [6] Dal Negro Roberto, Turco Paola and Zanasi Alessandro, et al. "Long-Lasting Cough (L-LC): Prevalence and Impact in the Pre-COVID Era in Italy. A Multicentric Survey". *EC Pulmonology and Respiratory Medicine* 10.5 (2021):15-26.
- [7] Virchow JC, Li VW, Fonseca E et al. Chronic cough in Germany: results from a general-population survey. *ERJ Open Res*. 2022 Jan 10;8(1):00420-2021.
- [8] Satia I, Mayhew AJ, Soheli N, et al. Prevalence, incidence and characteristics of chronic cough among adults from the Canadian Longitudinal Study on Aging. *ERJ Open Res* 2021;7:00160-2021.
- [9] Arinze JT, de Roos EW, Karimi K et al. (The Rotterdam Study. *ERJ Open Res* 2020;6:00300-2019.
- [10] Song W-J, Chang Y-s, Faruqi S et al. The global epidemiology of chronic cough in adults: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J* 2015;45:1479-1481.
- [11] Domínguez-Ortega J, Plaza V, Li VW et al. Prevalence of chronic cough and patient characteristics in adults in Spain: A population-based cross-sectional survey. *Chron Respir Dis*. 2022 Jan-Dec;19:14799731221098722).
- [12] Mazzone SB, McGovern AE, Yang SK et al. Sensorimotor circuitry involved in the higher brain control of coughing. *Cough*. 2013;9:7.
- [13] Pacheco A. Chronic cough: from a complex dysfunction of the neurological circuit to the production of persistent cough. *Thorax*. 2014;69:881-3.
- [14] Widdicombe J, Fontana G. Cough: what's in a name? *Eur Respir J*. 2006;28:10-5.
- [15] Groneberg DA, Niimi A, Dinh QT et al. Increased expression of transient receptor potential vanilloid-1 in airway nerves of chronic cough. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;170:1276-80.
- [16] North RA. P2X3 receptors and peripheral pain mechanisms. *J Physiol*. 2004;554:301-8.
- [17] Khakh BS, North RA. P2X receptors as cell-surface ATP sensors in health and disease. *Nature*. 2006;442:527-32.
- [18] Keller JA, McGovern AE, Mazzone SB. Translating Cough Mechanisms Into Better Cough Suppressants. *Chest*. 2017;152:833-41.
- [19] Domingo Ribas C, Sogo Sagardía A. Tos crónica: viejos problemas, nuevas perspectivas. *Rev Asma*. 2016;1:98-105.
- [20] Irwin RS, French CL, Chang AB, Altman KW. Classification of cough as a symptom in adults and management algorithms. CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest*. 2018;153:196-209.
- [21] McCrory DC, Coeytaux RR, Yancy WS Jr et al. Assessment and Management of Chronic Cough [Internet]. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2013 Jan. (Comparative Effectiveness Reviews, No. 100.) Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK116707/>
- [22] McGarvey L, Gibson PG. What Is Chronic Cough? Terminology. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019;7:1711-4.
- [23] Worrall G. Acute cough in adults. *Can Fam Physician*. 2011;57:48-51.
- [24] Dicpinigaitis PV. Cough: an unmet clinical need. *Br J Pharmacol*. 2011;163:116-24.
- [25] Dicpinigaitis PV. Effect of viral upper respiratory tract infection on cough reflex sensitivity. *J Thorac Dis*. 2014;Supl 7:S708-11.
- [26] Pacheco A. Tos crónica. La necesidad de optimizar su tratamiento. *Med Clin (Barc)*. 2016;147:248-9.
- [27] Morice AH. Chronic cough hypersensitivity syndrome. *Cough*. 2013;9:14.
- [28] Morice AH, et al. *European respiratory journal* 2014; 44(5):1149-1155.
- [29] Dicpinigaitis PV, Tso R, Banauch G. Prevalence of depressive symptoms among patients with chronic cough. *Chest*. 2006 Dec;130(6):1839-43.
- [30] McGarvey LP, Carton C, Gamble LA et al. Prevalence of psychomorbidity among patients with chronic cough. *Cough*. 2006 Jun 16;2:4.
- [31] Puente-Maestu L, Dávila I, Quirce S, et al. Burden of refractory and unexplained chronic cough on patients' lives: a cohort study. *ERJ Open Res* 2023;9:00425-2023.
- [32] Arismendi E, Puente-Maestu L, Domingo C, et al. Diagnosed and undiagnosed cough-related stress urinary incon-

- tinence in women with refractory or unexplained chronic cough: Its impact on general health status and quality of life. *Chronic Respiratory Disease*. 2024;21.
- [33] Murata Y, Yasuo T, Yoshida R et al. Action potential-enhanced ATP release from taste cells through hemichannels. *J Neurophysiol*. 2010;104(2):896-901.
- [34] Taruno A, Vingtdoux V, Ohmoto M et al. CALHM1 ion channel mediates purinergic neurotransmission of sweet, bitter and umami tastes. *Nature*. 2013 Mar 14;495(7440):223-6. DOI 10.1038/nature11906. Epub 2013 Mar 6.
- [35] Niimi A, Saito J, Kamei T et al. Randomised trial of the P2X3 receptor antagonist sivopixant for refractory chronic cough. *Eur Respir J*. 2022;59:2100725.
- [36] Domingo C, González J, Dávila I et al. Basic assessment of chronic cough in primary care and referral pathways of patients to different specialists. *Ther Adv Respir Dis*. 2023 Jan-Dec;17:17534666231178694.
- [37] Pacheco A, de Diego A, Domingo C et al. Chronic Cough. *Arch Bronconeumol*. 2015 Nov;51(11):579-89.
- [38] Morice AH, Millqvist E, Bieksiene K et al. ERS guidelines on the diagnosis and treatment of chronic cough in adults and children. *Eur Respir J*. 2020 Jan 2;55(1):1901136.
- [39] Smith JA, Kitt MM, Morice AH, Birring SS et al. Gefapixant, a P2X3 receptor antagonist, for the treatment of refractory or unexplained chronic cough: a randomised, double-blind, controlled, parallel-group, phase 2b trial. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2020;8 (8):775-785.
- [40] McGarvey LP, Birring SS, Morice AH, et al. Efficacy and safety of gefapixant, a P2X(3) receptor antagonist, in refractory chronic cough and unexplained chronic cough (COUGH-1 and COUGH-2): results from two double-blind, randomised, parallel-group, placebo-controlled, phase 3 trials. *Lancet*. 2022;399(10328):909-923.
- [41] Abu-Zaid A, Aljaili AK, Althaqib A et al. Safety and efficacy of gefapixant, a novel drug for the treatment of chronic cough: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann Thorac Med*. 2021 Apr-Jun;16(2):127-140.
- [42] McGarvey L, Sher M, Shvarts YG, et al. The Efficacy and Safety of Gefapixant in a Phase 3b Trial of Patients with Recent-Onset Chronic Cough. *Lung*. 2023. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36879087/>.
- [43] Pacheco A and Domingo C. Airway reflux: an emerging topic in respiratory medicine. In: *The Lancet Respiratory Medicine*. 2018; Vol. 6, No. 11. pp. 810-812.

La TCAR en el Diagnóstico de las Enfermedades Pulmonares Intersticiales relacionadas con el consumo de tabaco

TOMÁS FRANQUET

RESUMEN

El humo del cigarrillo es una mezcla compleja de más de 6.000 sustancias químicas diversas siendo la principal causa de muertes evitables a nivel mundial. El tabaquismo es la principal causa de cáncer de pulmón y el principal factor de riesgo de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). Además, el consumo de tabaco se asocia al desarrollo de varias enfermedades pulmonares intersticiales^[1-3]. Las enfermedades intersticiales más frecuentes asociadas a tabaquismo son: a) bronquiolitis respiratoria asociada a enfermedad intersticial pulmonar (BR-EIP), b) neumonía intersticial descamativa (NID) y c) histiocitosis pulmonar de células de Langerhans (HPCL)^[4-8]. El tabaquismo también se ha asociado con la neumonía eosinófila aguda y al riesgo de desarrollar otras enfermedades pulmonares intersticiales fibróticas, como la fibrosis pulmonar idiopática y la enfermedad pulmonar intersticial asociada a la artritis reumatoide^[9,10]. Por otro lado, la neumonitis por hipersensibilidad y la sarcoidosis son menos frecuentes en pacientes fumadores^[4,11].

Es muy importante reconocer las enfermedades pulmonares relacionadas con el tabaquismo ya que el dejar de fumar es una parte muy importante de su tratamiento.

En este artículo revisamos las manifestaciones clínico-radiológicas de las enfermedades pulmonares intersticiales relacionadas con el tabaquismo y los problemas relacionados con un manejo diagnóstico apropiado.

Palabras Clave: tabaquismo, enfermedad pulmonar intersticial, fibrosis pulmonar idiopática y TACAR.

Tomás Franquet

Departamento de Radiodiagnóstico.

Hospital de Sant Pau.
Barcelona.

tfranquet@santpau.cat

Métodos diagnósticos radiológicos en la enfermedad pulmonar asociada a tabaquismo

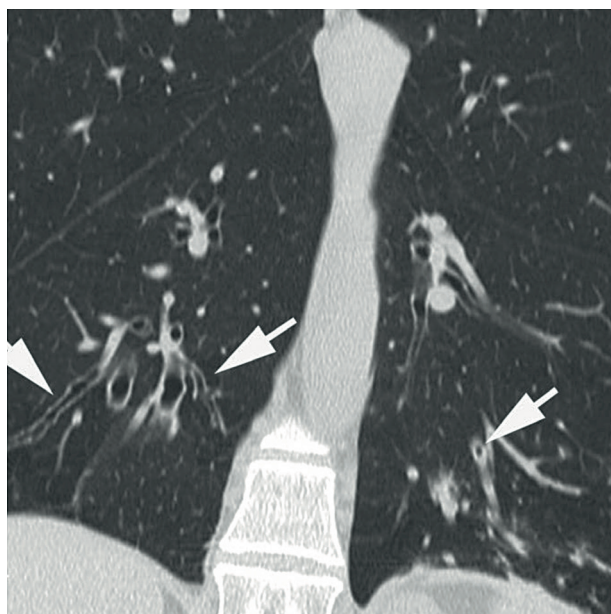
Radiografía de tórax

La radiografía de tórax sigue siendo una técnica útil en la valoración de las enfermedades pulmonares asociadas a tabaquismo. Es accesible, económica y su dosis de radiación es baja. Los hallazgos pueden ser evidentes en el enfisema pulmonar grave. También permite valorar algunas de las complicaciones asociadas, como la neumonía, el neumotórax y el cáncer de pulmón.

La comparación de los hallazgos radiológicos actuales con los obtenidos en previos permite valorar la progresión y la gravedad del proceso. Sin embargo, en la actualidad, la tomografía computarizada de alta resolución (TCAR) es el método de imagen de elección en la valoración y diagnóstico de la patología pulmonar asociada a tabaquismo, ya que confirma la presencia de enfermedad pulmonar y establece el correcto diagnóstico de las complicaciones asociadas^[3,12].

Figura 1. Broncopatía crónica.

Reconstrucción coronal de una TCAR focalizada en las bases pulmonares. Se observa un engrosamiento significativo de las paredes bronquiales y una cierta irregularidad de estas (flechas).



Tomografía computarizada de alta resolución (TCAR)

La TCAR es una técnica ampliamente utilizada en la valoración de las enfermedades pulmonares difusas entre las que se incluyen las asociadas al consumo de tabaco^[13-15].

Mediante esta técnica se obtienen imágenes morfológicas muy precisas de la anatomía del lobulillo pulmonar secundario (LPS), similares a los hallazgos anatomopatológicos macroscópicos del pulmón.

Desde un punto de vista técnico, la TCAR se caracteriza por la obtención de cortes finos (inferiores a 2 mm de grosor, habitualmente de 1-1,5 mm)^[16]. La realización de cortes de mayor grosor dificulta la valoración morfológica de las estructuras pulmonares de pequeño tamaño; por otro lado, los cortes de grosor inferior a estos valores dan lugar a un incremento del ruido asociado a la imagen. La utilización de algoritmos de reconstrucción de alta resolución y alta frecuencia espacial, aumenta la resolución de las imágenes obtenidas de las diferentes estructuras pulmonares^[16]. Además, es necesario utilizar un nivel de radiación suficiente en miliamperios por segundo (mAs) para obtener imágenes diagnósticas, sin someter al paciente a dosis de radiación elevadas.

En los estudios basales convencionales pueden realizarse de modo complementario series dinámicas en inspiración/expiración (expiración máxima forzada) para objetivar la presencia asociada de atrapamiento aéreo secundario a patología inflamatoria de la pequeña vía aérea^[17].

Las indicaciones de la TCAR en las enfermedades pulmonares asociadas a tabaquismo incluyen: a) demostrar la presencia de enfermedad pulmonar en los casos con sospecha clínica y radiografía normal; b) caracterizar de manera más precisa una enfermedad pulmonar previamente observada en la radiografía de tórax, c) identificar su patrón morfológico; d) valorar la evolución de la enfermedad y e) cuantificar los diferentes patrones observados (enfisema, atrapamiento aéreo, fibrosis...)^[18,19].

Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC)

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) se refiere a los procesos obstructivos que afectan de forma lenta y progresiva a la vía aérea, debido a

una respuesta inflamatoria exagerada inducida por el humo del tabaco^[20].

La TCAR es útil para definir los diferentes fenotipos de la EPOC permitiendo una mejor estratificación de los pacientes y la selección de un tratamiento más personalizado. Los fenotipos de la enfermedad de la vía aérea en la EPOC incluyen tanto a las alteraciones de la pequeña vía como de la vía aérea de mayor calibre^[21]. La visualización preferentemente en los LL.SS. de pequeñas opacidades nodulillares de localización centrolobulillar y densidad en “vidrio deslustrado”, (bronquiolitis respiratoria) representa la respuesta inflamatoria en el interior y alrededor de los bronquiolos distales; estos hallazgos serán reversibles después del abandono del consumo de tabaco y el tratamiento con esteroides.

Broncopatía crónica

En los pacientes con broncopatía crónica, los estudios radiológicos simples no suelen mostrar alteraciones morfológicas relevantes. El término “pulmones sucios” se ha utilizado en la radiología simple para describir los hallazgos relacionados con el engrosamiento y la mala

visualización de las paredes bronquiales. En estos pacientes también se observan imágenes de aspecto tubular o en “anillo” sin dilatación bronquial asociada. En los casos en los que existe sobreinfección bronquial, podemos observar imágenes anulares o en “railes de tren” que representan inflamación de la vía aérea.

En los enfermos con EPOC, la TCAR es de gran ayuda en el estudio del parénquima pulmonar, evidenciando y diferenciando las diferentes áreas de broncopatía crónica y las de enfisema pulmonar^[22]. El engrosamiento de la pared bronquial es un signo importante de broncopatía crónica, ya que refleja la inflamación y el edema de la pared de las vías respiratorias^[23]. Pueden existir bronquiectasias cilíndricas asociadas a los signos de broncopatía crónica (Fig. 1). En estos casos, los pacientes suelen presentar exacerbaciones de su cuadro basal con presencia de broncorrea purulenta y, en ocasiones, hemoptisis.

Enfisema pulmonar

Se define al enfisema como un “proceso pulmonar caracterizado por la presencia de un aumento permanente del espacio aéreo distal a los bronquiolos

Figura 2. Enfisema pulmonar.

Radiografía simple de tórax PA y L. A) Aumento del volumen pulmonar bilateral asociado a una disminución del calibre de los vasos pulmonares (flechas) y a un descenso diafragmático bilateral. B) La proyección lateral muestra una hiperlucencia retroesternal y un aplanamiento de ambos hemidiafragmas (flechas).

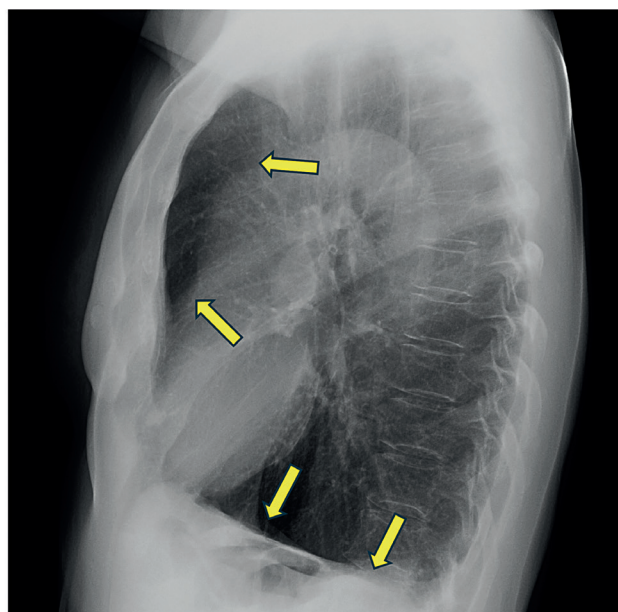
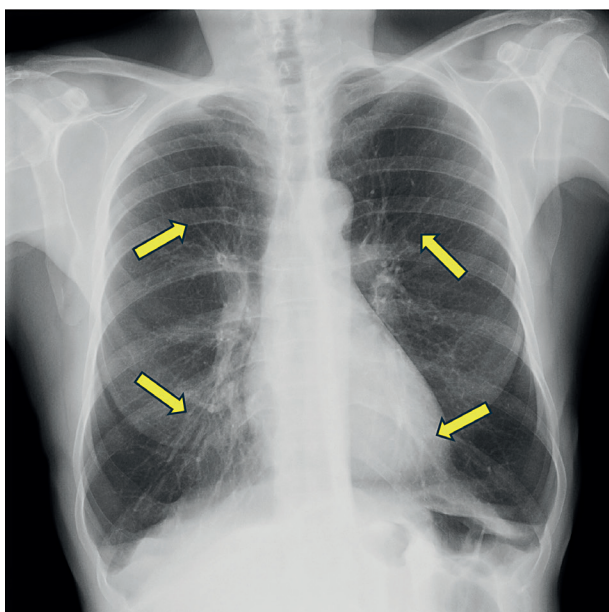
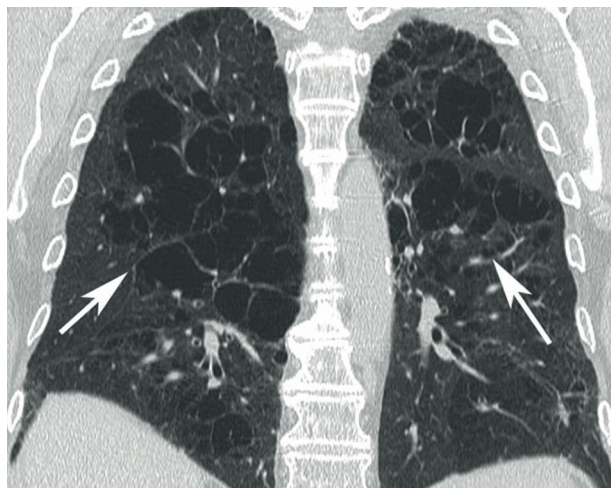


Figura 3. Enfisema pulmonar.

Reconstrucción coronal de una TCAR de tórax. Aumento del volumen pulmonar bilateral asociado a múltiples imágenes hiperlucentes bilaterales (flechas) secundarias a enfisema centroacinar.



terminales asociado a la destrucción de las paredes alveolares y sin signos obvios de fibrosis”^[24]. Actualmente la presencia microscópica de fibrosis se ha incluido en la descripción clásica del enfisema pulmonar. Clínicamente, el enfisema se caracteriza por obstrucción del flujo aéreo irreversible, hiperinflación pulmonar y disnea tras el ejercicio^[25,26].

El estudio simple de tórax es ineficaz en la detección del enfisema, excepto en los casos muy avanzados. Las manifestaciones radiológicas pueden parecerse a las observadas en el asma grave^[26]. En la forma grave de enfisema, los hemidiafragmas se encuentran descendidos y aplanados, observándose un aumento del espacio aéreo retroesternal y un corazón de menor tamaño adoptando una orientación vertical; todos estos signos reflejan la existencia de una hiperinsuflación pulmonar (Fig. 2)^[24,26,27].

La TCAR se utiliza de modo habitual en el estudio del enfisema pulmonar^[28]. En términos de sensibilidad, especificidad y valoración de la extensión de la enfermedad, la TCAR representa un avance muy significativo sobre el estudio simple de tórax (Fig. 3). La densitometría pulmonar mediante TC es más sensitiva que los resultados obtenidos en las pruebas de función pulmonar (PFP) para detectar la progresión del enfisema. Actualmente, los estudios longitudinales mediante TCAR en el enfisema han mostrado que el análisis cuantitativo de las áreas de baja atenuación

puede ayudar no solo a demostrar la progresión del enfisema, sino también a clarificar su relación con los factores de riesgo como el tabaquismo.

**Bronquiolitis Respiratoria (BR) y
Bronquiolitis Respiratoria asociada a
Enfermedad Intersticial Pulmonar (BR-EIP)**

La bronquiolitis respiratoria (BR) es un hallazgo histopatológico incidental que se encuentra prácticamente en todos los fumadores. Se caracteriza por la presencia de macrófagos intraluminales pigmentados dentro de los bronquiolos respiratorios de primer y segundo orden. Generalmente, la BR es asintomática y se observa casi exclusivamente en fumadores o exfumadores de cigarrillos de entre 30 y 40 años con una proporción hombre-mujer de 2:1.

Los hallazgos de la TCAR consisten en nódulos centrolobulillares mal definidos y opacidades multifocales en vidrio deslustrado (Figs. 4 y 5). Debido a que todos los pacientes son fumadores, existen cambios asociados de enfisema pulmonar.

La bronquiolitis respiratoria asociada a enfermedad intersticial pulmonar (BR-EIP) afecta a una pequeña proporción de fumadores con BR. La gran mayoría de los pacientes son fumadores activos y casi todos tienen antecedentes de tabaquismo. Los principales síntomas de presentación son tos crónica y disnea^[29,30].

Figura 5. Bronquiolitis respiratoria.

Corte axial de una TCAR mostrando engrosamiento de paredes bronquiales bilaterales (flechas) asociado a zonas multifocales bilaterales con una tenue densidad en “vidrio deslustrado” (estrellas).

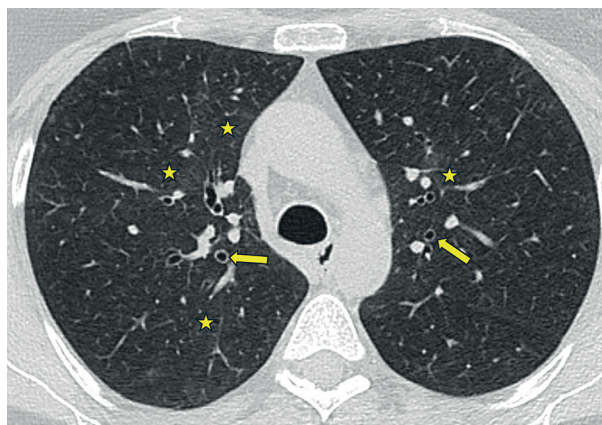
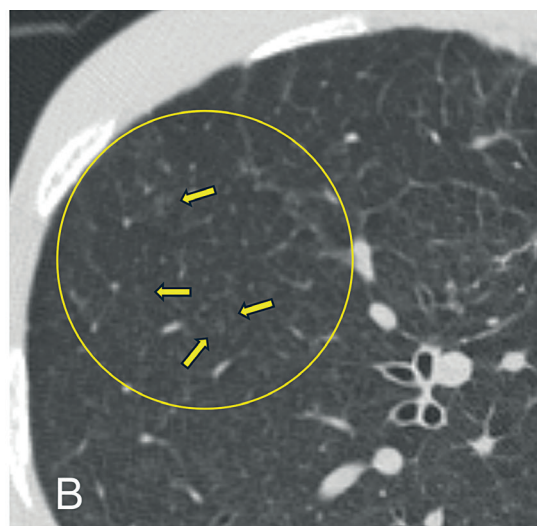
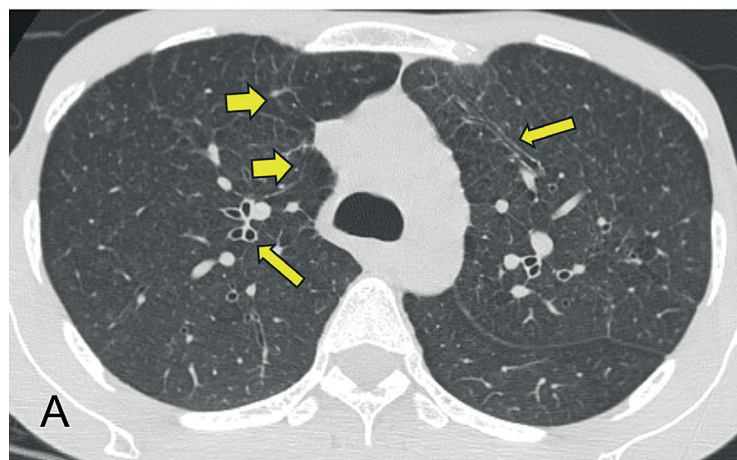


Figura 4. Bronquiolitis respiratoria.

A) Corte axial de una TCAR mostrando engrosamiento de paredes bronquiales (flechas) asociado a imágenes de enfisema centroacinar en LSD (flechas gruesas). B) Aproximación sobre el lóbulo superior derecho. Pequeñas opacidades redondeadas mal definidas de densidad en “vidrio deslustrado” (flechas pequeñas).



Histológicamente existe un engrosamiento de las paredes alveolares de localización peribronquiolar con presencia de fibroblastos y depósitos de colágeno^[31]. Generalmente se observa un infiltrado de células inflamatorias crónicas en la pared bronquiolar y en los alveolos circundantes sin panalización asociada.

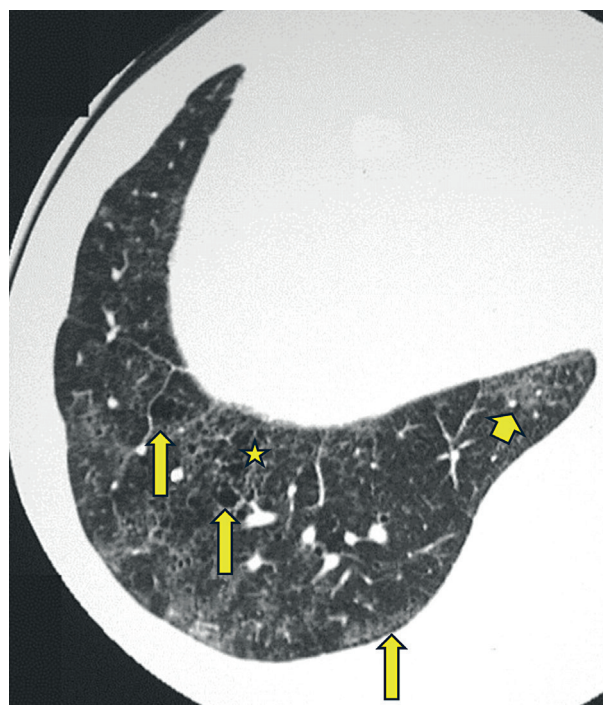
La radiografía simple es normal en un 20% de los pacientes. Los hallazgos de la TCAR en la BR-EIP son cualitativamente similares a los de la BR, pero generalmente más extensos. Las principales alteraciones en la TCAR consisten en (a) nódulos centrolobulillares, (b) opacidades en vidrio esmerilado y (c) engrosamiento de las paredes bronquiales. Dichos hallazgos afectan tanto a los campos pulmonares superiores como a los inferiores (Fig. 6)^[7,32].

En términos de diagnóstico diferencial, puede observarse una superposición histopatológica entre la BR-EIP y la neumonía intersticial descamativa (NID)^[33]. A diferencia en la NID, los macrófagos en la BR-EIP tienen una distribución predominantemente peribronquiolar. Histológicamente, también pueden encontrarse áreas de histiocitosis pulmonar de células de Langerhans (HPCL), BR-EIP y NID en el mismo paciente.

El diagnóstico diferencial de la BR-EIP es amplio e incluye la neumonitis por hipersensibilidad (NH) inflamatoria, la NID y la neumonía intersticial no específica (NINE)^[33].

Figura 6. Bronquiolitis respiratoria asociada a enfermedad intersticial pulmonar (BR-EIP).

Corte axial de una TCAR focalizada en el LID con áreas multifocales de enfisema (flechas) asociadas a zonas reticulares (asterisco) y a zonas con una tenue densidad en “vidrio deslustrado” (cabeza de flecha).



Neumonía Intersticial Descamativa (NID)

El término neumonía intersticial descamativa (NID) se utilizó erróneamente al creer que la descamación de las células epiteliales alveolares era la base de los hallazgos histológicos. Ahora es evidente que las células que llenan los espacios alveolares son macrófagos intraalveolares que contienen un pigmento característico finamente granular de color marrón claro; existe asociada una discreta inflamación intersticial, mínimos cambios fibróticos y preservación de la arquitectura pulmonar^[33,34]. Los hallazgos histológicos de la NID en ocasiones pueden superponerse a los de la BR-EIP^[35,36]. También se puede observar una reacción pulmonar similar a la NID en la histiocitosis pulmonar de células de Langerhans (HPCL), inhalación de polvo y toxicidad medicamentosa (p.ej. busulfán, nitrofurantoina, sulfasalazina).

A diferencia de la BR-EIP, la NID ocurre tanto en adultos como en niños.

La NID representa menos del 3% de las enfermedades infiltrativas pulmonares, afectando a fumadores jóvenes (entre 30 y 40 años) y con una proporción hombre-mujer de 2:1.

La edad media de aparición de los síntomas es aproximadamente a los 40 años. Los síntomas más frecuentes son el comienzo insidioso de disnea asociada a tos

seca; también pueden aparecer fiebre, fatiga y pérdida de peso. Los crepitantes tipo “velcro” están presentes en el 50% - 60% de los casos. En las pruebas de función pulmonar (PFP) se observa un patrón restrictivo con reducción de la capacidad de difusión e hipoxemia. En el lavado broncoalveolar, el líquido contiene un mayor número de macrófagos intraalveolares que contienen gránulos característicos (“pigmento de fumador”). El pronóstico es bueno y la evolución clínica mejora tras el cese del tabaquismo y el tratamiento con esteroides. La progresión de la enfermedad puede ocurrir en sujetos que continúan fumando.

El estudio radiológico simple de tórax suele ser normal. La TCAR muestra una afectación parenquimatosa difusa bilateral con un patrón en “vidrio deslustrado” (Fig. 7). En algunos pacientes se observa un engrosamiento septal sugestivo de fibrosis sin panalización asociada. El diagnóstico diferencial se plantearía con la bronquiolitis respiratoria asociada a enfermedad intersticial pulmonar (BR-EIP), la neumonía intersticial no específica (NINE) y la neumonitis por hipersensibilidad inflamatoria^[37,38].

Histiocitosis Pulmonar de Células de Langerhans (HPCL)

La afectación pulmonar aislada de la histiocitosis pulmonar de células de Langerhans (HPCL) se caracteriza por la acumulación de células de Langerhans en la superficie epitelial del tracto respiratorio. La mayoría de los pacientes son fumadores con edades comprendidas entre los 30 y 40 años y su distribución es similar entre hombres y mujeres. La presencia de un neumotórax espontáneo puede ocurrir en el 15% de los pacientes.

Clínicamente, los pacientes presentan disnea, tos y dolor torácico, así como síntomas constitucionales y hemoptisis^[39]. La gasometría es más sensible que las pruebas de función respiratoria para demostrar afectación pulmonar. Las lesiones quísticas a nivel óseo se observan en aproximadamente el 10% de los pacientes y pueden preceder al desarrollo de la enfermedad pulmonar.

Un 25% de los pacientes con HPCL son asintomáticos a pesar de mostrar alteraciones inespecíficas en los estudios radiológicos simples de tórax. Los hallazgos más frecuentes incluyen infiltrados pulmonares bilaterales, nódulos mal definidos y quistes de morfología irregular predominando en las zonas superior y media del pulmón; las bases pulmonares y los ángulos cos-

Figura 7. Neumonía intersticial descamativa (NID).

Corte axial de una TCAR mostrando múltiples imágenes hiperlucentes en ambos LL.SS. secundarias a enfisema centroacinar. El resto del parénquima pulmonar muestra una densidad difusa bilateral en “vidrio deslustrado” relacionada con una NID asociada a tabaquismo.

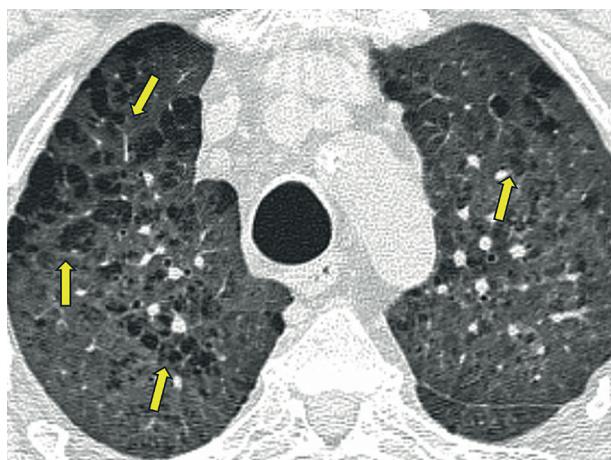
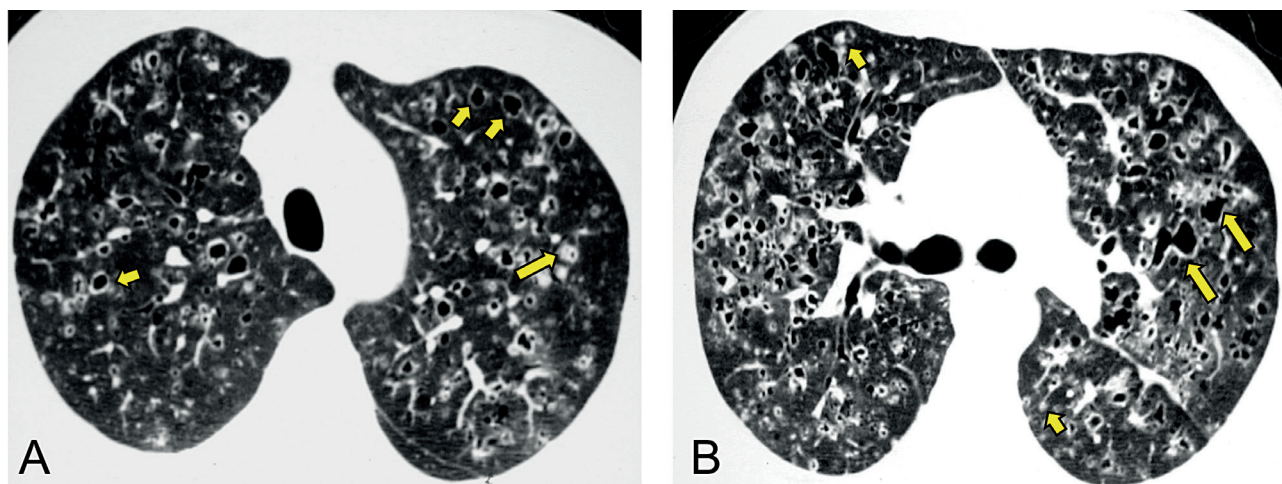


Figura 8. Histiocitosis pulmonar de células de Langerhans (HPCL).

A) Corte axial de una TCAR mostrando numerosos quistes bilaterales de paredes finas (flechas pequeñas) y nódulos (flechas). B) En un corte más caudal siguen observándose pequeños nódulos (flechas pequeñas) y quistes de morfología irregular (flechas).



tofrénicos generalmente no se ven afectados. En una fase más avanzada, el número de nódulos disminuye predominando los cambios quísticos y la hiperinsuflación. En la fase inicial, la TCAR muestra micronódulos (1-5 mm) peribronquiales mal definidos. Se observan nódulos cavitados en aproximadamente el 10% de los casos. En una etapa posterior, se identifican quistes lisos cuyo tamaño oscila entre unos pocos milímetros hasta varios centímetros de diámetro. La fusión de varios quistes da lugar a espacios aéreos de morfología irregular (Fig. 8). Estos cambios quísticos se producen por dos mecanismos: uno por cavitación de los nódulos y otro por estructuras bronquiales dilatadas rodeadas de granulomas peribronquiales. A veces, los cambios quísticos pueden ser difíciles de diferenciar del enfisema. En la enfermedad avanzada, el pulmón puede estar formado casi exclusivamente por tejido fibroso, formando grandes áreas de panalización y enfisema paracatricial en los lóbulos superiores.

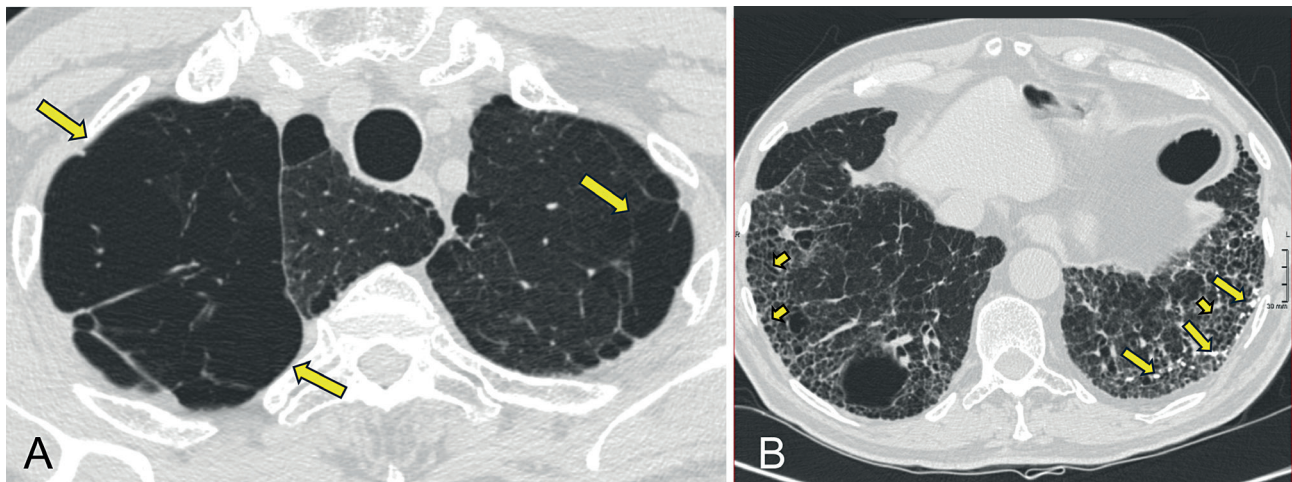
El neumotórax asociado a dolor torácico es la manifestación clínica inicial en el 15% de los pacientes pudiendo ser recurrente y requerir la colocación de un drenaje torácico.

Combinación de Fibrosis Pulmonar con Enfisema (CFPE)

La combinación de fibrosis pulmonar y enfisema (CFPE) es un síndrome recientemente descrito, en el que coexisten en un mismo individuo enfisema en lóbulos superiores y fibrosis en lóbulos inferiores^[40]. Clínicamente, los pacientes presentan disnea grave con el esfuerzo y un funcionalismo pulmonar característico. La capacidad vital forzada (FVC), el volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV₁) y la capacidad pulmonar total (TLC), suelen encontrarse en el rango de la normalidad o poco alterados, a diferencia de la DLCO que se encuentra gravemente disminuida^[41]. La hipertensión pulmonar es una complicación frecuente y relevante en la historia natural de este síndrome, siendo la principal causa de la muerte de estos pacientes con una supervivencia media de 6,1 años^[40]. Los hallazgos en la TCAR son diagnósticos, mostrando enfisema (centroacinar/paraseptal) en los lóbulos superiores y fibrosis en las bases pulmonares (Fig. 9). El calibre de la arteria pulmonar principal también puede medirse en el mismo estudio para valorar la existencia de hipertensión pulmonar asociada.

Figura 9. Combinación de fibrosis pulmonar con enfisema (CFPE).

A) Presencia de bullas apicales bilaterales (flechas) asociadas a discreto enfisema centroacinar (flechas). B) Cambios fibrosantes basales bilaterales. Importante reticulación, bronquiectasias de tracción y panalización (cabezas de flecha) asociadas a calcificaciones dendríticas (flechas) en el lóbulo inferior izquierdo.



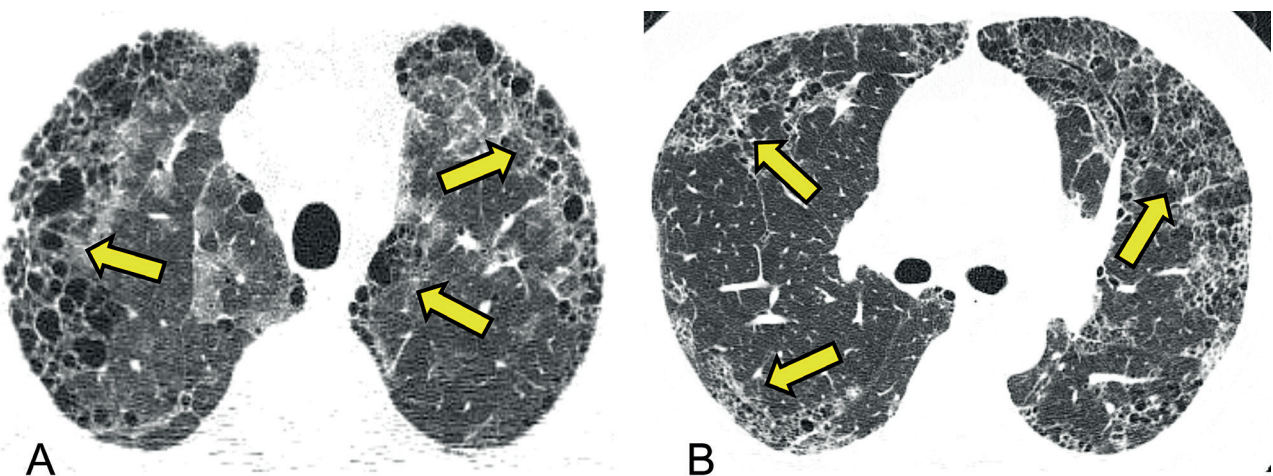
Fibrosis Intersticial Asociada al Tabaco (FIAT)

La fibrosis intersticial asociada al tabaco (FIAT; SRIF, por sus siglas en inglés) es un hallazgo histológico observado en fumadores y caracterizado por la presencia de una fibrosis intersticial hialinizante con

engrosamiento septal asociada a enfisema y bronquiolitis respiratoria^[31,41-43]. Dichos hallazgos deberán distinguirse de las neumonías intersticiales idiopáticas y de otras lesiones intersticiales fibrosantes crónicas. En la TCAR se observa la combinación de zonas multifocales de atenuación en “vidrio deslustrado”, con o sin reticulación, y zonas de enfisema (Fig. 10).

Figura 10. Fibrosis intersticial asociada al tabaco (FIAT).

A) Presencia de enfisema centroacinar en ambos LL.SS. (flechas) asociado a una densidad difusa y bilateral en “vidrio deslustrado”. B) En un corte más caudal (bifurcación hiliar) se observa una reticulación parcheada multifocal bilateral (flechas) compatible con cambios fibrosantes.



Las lesiones presentan una localización fundamentalmente subpleural y centrolobulillar.

Conclusión: El tabaquismo tiene un papel etiológico potencial en el desarrollo de algunas enfermedades pulmonares intersticiales, incluidas la BR-EIP, NID, HPCL, CFPE y FIAT. El contexto clínico y el conocimiento de las características histopatológicas de estos trastornos son básicos para realizar un diagnóstico diferencial adecuado.

BIBLIOGRAFÍA

- [1] Desai SR, Ryan SM, Colby TV. Smoking-related interstitial lung diseases: histopathological and imaging perspectives. *Clin Radiol*. 2003;58(4):259-68.
- [2] Ryu JH, Colby TV, Hartman TE, Vassallo R. Smoking-related interstitial lung diseases: a concise review. *Eur Respir J*. 2001;17(1):122-32.
- [3] Vassallo R, Ryu JH. Smoking-related interstitial lung diseases. *Clinics in chest medicine*. 2012;33(1):165-78.
- [4] Caminati A, Cavazza A, Sverzellati N, Harari S. An integrated approach in the diagnosis of smoking-related interstitial lung diseases. *European respiratory review: an official journal of the European Respiratory Society*. 2012;21(125):207-17.
- [5] Chung JH, Kanne JP. Smoking-related interstitial lung diseases. *Seminars in roentgenology*. 2010;45(1):29-35.
- [6] Hidalgo A, Franquet T, Gimenez A, Bordes R, Pineda R, Madrid M. Smoking-related interstitial lung diseases: radiologic-pathologic correlation. *European radiology*. 2006;16(11):2463-70.
- [7] Kanne JP, Bilawich AM, Lee CH, Im JG, Muller NL. Smoking-related emphysema and interstitial lung diseases. *Journal of thoracic imaging*. 2007;22(3):286-91.
- [8] Alarcon-Calderon A, Vassallo R, Yi ES, Ryu JH. Smoking-Related Interstitial Lung Diseases. *Immunology and allergy clinics of North America*. 2023;43(2):273-87.
- [9] De Giacomi F, Vassallo R, Yi ES, Ryu JH. Acute Eosinophilic Pneumonia. Causes, Diagnosis, and Management. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2018;197(6):728-36.
- [10] Madan R, Matalon S, Vivero M. Spectrum of Smoking-related Lung Diseases: Imaging Review and Update. *Journal of thoracic imaging*. 2016;31(2):78-91.
- [11] Carlicchi E, Caminati A, Fughelli P, Pelosi G, Harari S, Zompatori M. High-resolution CT in smoking-related interstitial lung diseases. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2021;25(2):106-12.
- [12] Remy-Jardin M, Remy J, Boulenguez C, Sobaszek A, Edme JL, Furon D. Morphologic effects of cigarette smoking on airways and pulmonary parenchyma in healthy adult volunteers: CT evaluation and correlation with pulmonary function tests. *Radiology*. 1993;186(1):107-15.
- [13] Muller NL, Miller RR. Computed tomography of chronic diffuse infiltrative lung disease. Part 2. *Am Rev Respir Dis*. 1990;142(6 Pt 1):1440-8.
- [14] Muller NL, Miller RR. Computed tomography of chronic diffuse infiltrative lung disease. Part 1. *Am Rev Respir Dis*. 1990;142(5):1206-15.
- [15] Padley SP, Hansell DM, Flower CD, Jennings P. Comparative accuracy of high resolution computed tomography and chest radiography in the diagnosis of chronic diffuse infiltrative lung disease. *Clin Radiol*. 1991;44(4):222-6.
- [16] Mayo JR. High resolution computed tomography. Technical aspects. *Radiol Clin North Am*. 1991;29(5):1043-9.
- [17] Busacker A, Newell JD, Jr., Keefe T, Hoffman EA, Granroth JC, Castro M, et al. A multivariate analysis of risk factors for the air-trapping asthmatic phenotype as measured by quantitative CT analysis. *Chest*. 2009;135(1):48-56.
- [18] Hansell DM, Nicholson AG. Smoking-related diffuse parenchymal lung disease: HRCT-pathologic correlation. *Seminars in respiratory and critical care medicine*. 2003;24(4):377-92.
- [19] Samara KD, Margaritopoulos G, Wells AU, Siafakas NM, Antoniou KM. Smoking and pulmonary fibrosis: novel insights. *Pulmonary medicine*. 2011;2011:461439.
- [20] Fabbri LM, Hurd SS, Committee GS. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD: 2003 update. *Eur Respir J*. 2003;22(1):1-2.
- [21] Park J, Hobbs BD, Crapo JD, Make BJ, Regan EA, Humphries S, et al. Subtyping COPD by Using Visual and Quantitative CT Imaging Features. *Chest*. 2020;157(1):47-60.
- [22] Hoffman EA, Simon BA, McLennan G. State of the Art. A structural and functional assessment of the lung via multi-detector-row computed tomography: phenotyping chronic obstructive pulmonary disease. *Proceedings of the American Thoracic Society*. 2006;3(6):519-32.
- [23] Grenier PA, Beigelman-Aubry C, Fetita CI, Brillet PY. CT imaging of chronic obstructive pulmonary disease: role in phenotyping and interventions. *Expert Opin Med Diagn*. 2009;3(6):689-703.
- [24] Thurlbeck WM, Muller NL. Emphysema: definition, imaging, and quantification. *AJR American journal of roentgenology*. 1994;163(5):1017-25.
- [25] Pratt PC. Radiographic appearance of the chest in emphysema. *Invest Radiol*. 1987;22(12):927-9.

- [26] Thurlbeck WM, Simon G. Radiographic appearance of the chest in emphysema. *AJR American journal of roentgenology*. 1978;130(3):429-40.
- [27] Foster WL, Jr., Gimenez EI, Roubidoux MA, Sherrier RH, Shannon RH, Roggli VL, et al. The emphysemas: radiologic-pathologic correlations. *Radiographics*. 1993;13(2):311-28.
- [28] Bergin C, Muller N, Nichols DM, Lillington G, Hogg JC, Mullen B, et al. The diagnosis of emphysema. A computed tomographic-pathologic correlation. *Am Rev Respir Dis*. 1986;133(4):541-6.
- [29] Wells AU, Nicholson AG, Hansell DM, du Bois RM. Respiratory bronchiolitis-associated interstitial lung disease. *Seminars in respiratory and critical care medicine*. 2003;24(5):585-94.
- [30] Park JS, Brown KK, Tudor RM, Hale VA, King TE, Jr., Lynch DA. Respiratory bronchiolitis-associated interstitial lung disease: radiologic features with clinical and pathologic correlation. *J Comput Assist Tomogr*. 2002;26(1):13-20.
- [31] Vehar SJ, Yadav R, Mukhopadhyay S, Nathani A, Tolle LB. Smoking-Related Interstitial Fibrosis (SRIF) in Patients Presenting With Diffuse Parenchymal Lung Disease. *American journal of clinical pathology*. 2023;159(2):146-57.
- [32] Heyneman LE, Ward S, Lynch DA, Remy-Jardin M, Johkoh T, Muller NL. Respiratory bronchiolitis, respiratory bronchiolitis-associated interstitial lung disease, and desquamate interstitial pneumonia: different entities or part of the spectrum of the same disease process? *AJR American journal of roentgenology*. 1999;173(6):1617-22.
- [33] Konopka KE, Myers JL. A Review of Smoking-Related Interstitial Fibrosis, Respiratory Bronchiolitis, and Desquamate Interstitial Pneumonia: Overlapping Histology and Confusing Terminology. *Archives of pathology & laboratory medicine*. 2018;142(10):1177-81.
- [34] Craig PJ, Wells AU, Doffman S, Rassi D, Colby TV, Hansell DM, et al. Desquamate interstitial pneumonia, respiratory bronchiolitis and their relationship to smoking. *Histopathology*. 2004;45(3):275-82.
- [35] Elkin SL, Nicholson AG, du Bois RM. Desquamate interstitial pneumonia and respiratory bronchiolitis-associated interstitial lung disease. *Seminars in respiratory and critical care medicine*. 2001;22(4):387-98.
- [36] Ryu JH, Myers JL, Capizzi SA, Douglas WW, Vassallo R, Decker PA. Desquamate interstitial pneumonia and respiratory bronchiolitis-associated interstitial lung disease. *Chest*. 2005;127(1):178-84.
- [37] Escalon JG, Girvin F. Smoking-Related Interstitial Lung Disease and Emphysema. *Clinics in chest medicine*. 2024;45(2):461-73.
- [38] Cheng S, Mohammed TL. Diffuse smoking-related lung disease: emphysema and interstitial lung disease. *Seminars in roentgenology*. 2015;50(1):16-22.
- [39] Vassallo R, Ryu JH, Schroeder DR, Decker PA, Limper AH. Clinical outcomes of pulmonary Langerhans'-cell histiocytosis in adults. *The New England journal of medicine*. 2002;346(7):484-90.
- [40] Cottin V, Le Pavec J, Prevot G, Mal H, Humbert M, Simonneau G, et al. Pulmonary hypertension in patients with combined pulmonary fibrosis and emphysema syndrome. *Eur Respir J*. 2010;35(1):105-11.
- [41] Portillo K, Morera J. Combined Pulmonary Fibrosis and Emphysema Syndrome: A New Phenotype within the Spectrum of Smoking-Related Interstitial Lung Disease. *Pulmonary medicine*. 2012;2012:867870.
- [42] Katzenstein AL. Smoking-related interstitial fibrosis (SRIF): pathologic findings and distinction from other chronic fibrosing lung diseases. *Journal of clinical pathology*. 2013;66(10):882-7.
- [43] Otani H, Tanaka T, Murata K, Fukuoka J, Nitta N, Nagatani Y, et al. Smoking-related interstitial fibrosis combined with pulmonary emphysema: computed tomography-pathologic correlative study using lobectomy specimens. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2016;11:1521-32.

Continuidad asistencial en asma

ANA PUEYO BASTIDA

RESUMEN

La continuidad asistencial se ha relacionado con efectos favorables en agudizaciones, ingresos y costes. En asma tiene aspectos diferenciales. Uno es el paso de la atención de niño a joven asmático, con sus fases de transición y transferencia. Guías y consensos de expertos establecen indicaciones de cuándo y cómo debe llevarse a cabo, de forma planificada e individualizada hasta completar la transferencia a la consulta de adultos.

Otro momento clave es el alta hospitalaria tras un ingreso o visita a Urgencias por agudización. Modificaciones en el tratamiento de mantenimiento requieren seguimiento cercano, en el que la enfermería puede jugar un importante papel.

En nuestro medio se ha publicado un consenso de derivación en asma desde Atención Primaria a especializada; se recogen los aspectos clave en diagnóstico, tratamiento y seguimiento del asma, y se establecen indicaciones de cuándo derivar, fundamentalmente asma grave no controlada, sospecha de asma alérgica y ocupacional, asma con comorbilidades (a destacar rinosinusopatía crónica) y enfermedad respiratoria exacerbada por ácido acetilsalicílico (EREA).

Tanto enfermería hospitalaria y de Atención Primaria como farmacia comunitaria pueden tener un importante papel en garantizar la continuidad asistencial del paciente asmático. La teleasistencia y el uso de la inteligencia artificial posiblemente van a aportar nuevas formas de atención.

Palabras Clave: asma, continuidad asistencial, derivación, seguimiento.

Ana Pueyo Bastida

Unidad especializada de Asma.
Servicio de Neumología.

Hospital Universitario de Burgos.

anapueyo@einb.net

Continuidad asistencial. Definición e implicaciones

Se entiende como continuidad asistencial el contacto mantenido entre el paciente y su médico o personal sanitario durante un largo periodo de tiempo, proporcionando oportunidad para desarrollar una relación de confianza mutua. Tiene especial valor para pacientes con enfermedades crónicas. Sin embargo, esta continuidad parece estar deteriorándose en algunos países.

Referido al asma, los profesionales de la salud debemos prestar una atención sanitaria continuada que garantice la prevención, diagnóstico, control, tratamiento y seguimiento adecuados, para que el paciente usuario perciba la coherencia de esta asistencia coordinada a lo largo del tiempo^[1].

La continuidad asistencial se ha relacionado con efectos favorables en mortalidad prematura, riesgo de hospitalización, visitas a Urgencias y costes sanitarios^[2,3].

Se deben tener en cuenta, además, peculiaridades de la historia natural de la enfermedad que obligan a contemplar aspectos menos habituales en otros procesos: el frecuente comienzo de la patología en la infancia, con manejo global por el pediatra durante años que se ve interrumpido al llegar a la adolescencia-juventud. Por otro lado, las frecuentes exacerbaciones que requieren modificación del tratamiento, visitas a Urgencias y/o ingresos, con necesidad de ajustes de tratamiento que implican tanto al paciente como a su entorno familiar, como al nivel asistencial donde seguirá siendo atendido. Las indicaciones precisas al alta forman parte de esa deseable continuidad asistencial. Es especialmente importante en niños, donde una gran carga por hospitalizaciones es atribuible al asma. Así, un trabajo en nuestro entorno recoge que el 44% de los ingresos fueron atribuibles a agudizaciones asmáticas^[4].

En los últimos años avances tecnológicos hacen posible nuevas modalidades de seguimiento de los pacientes, más allá de las visitas médicas seriadas. El papel de la telemedicina, la implicación de enfermería o de la farmacia comunitaria deben establecer su utilidad en entornos concretos.

Algunas guías han establecido recomendaciones específicas de derivación de pacientes entre diferentes niveles sanitarios para garantizar homogeneidad en el abordaje de la enfermedad. Implementar estas recomendaciones puede mejorar la calidad de la asistencia en pacientes con asma.

Transición en el cuidado desde el niño al joven asmático

Se entiende como **transición** el proceso de adaptación para que el niño asmático alcance autonomía y pueda pasar a ser atendido en Unidades de adultos. **Transferencia** es el momento en que el paciente es dado de alta de los Servicios de Pediatría y pasa a consultas de adultos^[1].

En general, en cualquier enfermedad crónica con comienzo en la infancia se aprecia pobreza de conocimientos acerca de los programas de transición para conseguir una adecuada continuidad asistencial en el paso del paciente pediátrico a los cuidados del adulto^[5].

Los niños con asma crecen y se convierten en adultos con asma; la adolescencia es un periodo de alto riesgo en asmáticos, supone el paso de ser atendido por los padres en su enfermedad asmática a tener que convertirse en responsables para manejarla por sí solos. En general en esta etapa se tiene escaso conocimiento del asma, de cómo manejar síntomas y comorbilidades, y por qué tomar la medicación de forma regular^[6]. Los pacientes adolescentes y adultos jóvenes (AYA) necesitan apoyo adicional, mientras experimentan los retos asociados a su edad. Necesitan formación específica para aprender los conocimientos y habilidades necesarios para autogestionar con confianza su asma y/o alergia. Los cuidados de transición son un proceso complejo, que debe abordar las necesidades psicológicas, médicas, educativas y vocacionales de los AYA de manera adecuada a su desarrollo. La Academia Europea de Alergología e Inmunología Clínica ha desarrollado una Guía de Práctica Clínica con recomendaciones basadas en la evidencia para que los profesionales sanitarios apoyen los cuidados de transición de los AYA con alergia y/o asma. Esta guía ha sido elaborada por un grupo de trabajo multidisciplinar de expertos y representantes de pacientes. Establece una serie de recomendaciones generales que incluyen las siguientes: (a) iniciar la transición a una edad temprana (11-13 años), (b) utilizar un enfoque estructurado multidisciplinar, (c) asegurarse de que los AYA comprenden plenamente su enfermedad y disponen de recursos a los que pueden acceder, d) monitorizar activamente la adherencia y e) discutir las posibles implicaciones para el trabajo o estudios. Como aspectos prácticos clave se recomienda simplificar los regímenes de tratamiento, poner el foco en áreas donde los adolescentes carecen de confianza e implicar a sus padres en el entrenamiento o capacitación. Los objetivos finales, y también los principales

indicadores, serían el compromiso en el automanejo de la enfermedad, y la retención para la continuidad en la edad adulta^[7].

Sin embargo, al comprobar la adherencia a esas directrices se concluye que los jóvenes cuando pasan a consultas de adultos no están preparados para la distinta atención frente a Pediatría y para la autogestión^[8].

Desde el punto de vista de los adolescentes asmáticos, un estudio concluye que mayoritariamente su percepción era de sentir que no habían asumido su responsabilidad y que debían implicarse más en el automanejo; asimismo, se sentían excluidos, no sabían a quién dirigirse y, en general, experimentaron menor seguimiento en la atención sanitaria a adultos^[9]. Otro estudio centrado en adolescentes refleja que se sentían agobiados por el asma, y sus perspectivas de futuro eran pesimistas con preocupaciones relacionadas con el empeoramiento de los síntomas, la inadecuación en el autocontrol y repercusión en sus opciones profesionales. En el mismo estudio se observaron deficiencias en la autogestión, los padres seguían desempeñando un papel importante en el cuidado del asma y rara vez se hablaba de la transición

de los cuidados con los profesionales sanitarios para garantizar su continuidad^[10].

La eficacia de programas con sesiones educativas ha sido evaluada mediante cuestionarios como TRAQ (cuestionario de evaluación para la transición) y la escala de autoeficacia para niños y adolescentes. Los autores encuentran que una intervención educativa integrada con sesiones presenciales y *online* resultó eficaz en preparar al automanejo a los adolescentes asmáticos^[11].

En nuestro medio, mediante un panel de expertos reunidos en el proyecto STAR (tranSición del pacienTe adolescente con Asma gRave) se establece el primer consenso multidisciplinar sobre cómo realizar la transición de los adolescentes con asma grave; entre los autores, en el 87% de los casos se carecía de protocolos específicos en el ámbito asistencial correspondiente. Se reconoce que es fundamental el momento adecuado de la preparación, pero no hay acuerdo en cuál es la edad más adecuada; por parte de las guías EACCI se recomienda inicio precoz, a los 11-13 años. El tiempo de duración de esa transición no está bien establecido; por parte del consenso de expertos se estima una media de 8,5 meses el periodo de transición,

Figura 1.

Principales recomendaciones del grupo de expertos STAR acerca del periodo de transición en la atención desde el niño al adulto asmático. Tomado de referencia^[12]



mientras que las guías EACCI no se pronuncian sobre este punto. Se establece como objetivo fundamental que el paciente alcance gradualmente responsabilidad en el manejo del asma grave, incluido, en su caso, la autoadministración de tratamientos biológicos. La actuación por parte del pediatra incluye el entrenamiento para detectar exacerbaciones, educar en estilos de vida saludables, y promover la formación del paciente en la educación asmática.

La Figura 1 recoge las principales recomendaciones de este grupo de expertos acerca del periodo de transición en la atención desde el niño al adulto asmático^[12, 7].

Como conclusión acerca de este importante periodo en la vida del paciente asmático, y para conseguir una adecuada continuidad asistencial, como queda recogido en la guía GEMA 5.4 la transición debe constituir un proceso planificado e individualizado, por fases, basado en un programa bien estructurado fruto del consenso entre las diferentes Unidades implicadas. Debe iniciarse de forma progresiva desde los 11-13 años, con la adquisición progresiva del conocimiento y del autocontrol de la enfermedad, respondiendo a sus dudas y con una creciente responsabilidad de sus cuidados, para hacer una transición definitiva a la edad de los 16-18 años, según las características del paciente^[1].

Continuidad tras exacerbación

El curso de la enfermedad asmática conlleva en muchas ocasiones episodios de exacerbación o crisis frecuentemente relacionados con infecciones víricas. La atención de estos cuadros se lleva a cabo en los Servicios de Urgencias, de los centros de salud u hospitales, y en algunos casos suponen ingreso. En España un análisis de ingresos y mortalidad por asma muestra un decline en la incidencia de hospitalizaciones por exacerbación de asma de 2011 a 2020. Por el contrario, el número de pacientes con diagnóstico de asma en cualquier posición aumentó progresivamente, así como la mortalidad, probablemente debido a un incremento de comorbilidades en una población de mayor edad cada vez^[13].

La valoración tras dichas agudizaciones es necesaria para confirmar la resolución del cuadro, pero también porque en muchas ocasiones supone la necesidad de modificar la estrategia de tratamiento de base. Sin embargo, no en todos los casos hay un seguimiento posterior estructurado.

En un cuestionario dirigido a pacientes con reingreso por neumonía, asma o EPOC, se detectan diferentes factores relacionados con dicho reingreso: escasa conciencia de gravedad de la enfermedad, insuficiente intercambio de información entre sanitarios y cuidadores tras el alta, que se traduce en poca adherencia a las indicaciones del hospital; algunos pacientes no son capaces de autocuidado por estar solos, o tienen insuficiente aporte nutricional o realización de ejercicio. Los autores proponen seguimiento coordinado tras alta, que incluya trabajador social y enfermería, como una medida de evitar reingresos en pacientes con enfermedades respiratorias crónicas^[14].

Un análisis de indicaciones en los Servicios de Urgencias pediátricas encuentra que en la mayoría se evaluaba la técnica de inhalación al alta, pero menos frecuentemente se revisaban la medicación y adherencia. En los informes de alta se daban indicaciones sobre señales de alarma y actuación ante deterioro clínico, pero en general hay diferencias notables entre las indicaciones al alta de una agudización^[15].

Las guías clínicas recomiendan que los pacientes ingresados en el hospital por un ataque de asma sean revisados en Atención Primaria tras el alta. Sin embargo, esto no es así en una proporción significativa de pacientes, especialmente en algunos grupos étnicos^[16]. Un trabajo que explora carencias y oportunidades siguiendo a un ingreso por asma en niños encuentra que sólo el 14% de los cuidadores habían consultado con el médico de Atención Primaria en las 24 horas previas o en los 7 días posteriores al ingreso. Concluye que es necesario tener visitas preventivas (seguimiento periódico) en Atención Primaria, así como la comunicación entre los hospitales y Primaria, y proporcionar una guía de actuación a los pacientes tras el alta^[17].

Cabría esperar que un ingreso suponga un cambio de adhesión al tratamiento de control del asma, fundamentalmente corticoides inhalados, tras un alta hospitalaria, pero parece que el aumento es transitorio, disminuyendo con el transcurso del tiempo tras el alta^[18].

La literatura científica coincide en la necesidad de aumentar la comunicación entre hospitales y Atención Primaria para mejorar la continuidad asistencial posterior, así como la necesidad de homogeneizar las indicaciones a los pacientes. Algunas otras propuestas podrían ser de ayuda en este sentido, como la presencia de un educador en asma acreditado para niños ingresados y sus familiares, para proporcionar educación integral en asma, y facilitar el seguimiento pos-

terior en los centros de Primaria^[19]. Otras propuestas incluyen la hospitalización a domicilio, que cada vez puede avanzar más en la complejidad de los cuidados suministrados, sin salir del entorno del paciente^[20].

Los equipos compartidos de enfermería hospitalaria - Atención Primaria pueden jugar un papel en facilitar la continuidad asistencial tras un episodio de agudización asmática^[21]. Es de destacar el importante papel de la enfermería tanto previo al alta hospitalaria como en el seguimiento posterior. Una auditoría para comprobar la implementación del paquete de medidas de la *British Thoracic Society* encuentra que los profesionales de Enfermería cumplieron más la mayoría de las indicaciones que el equipo médico^[22].

Derivación desde Atención Primaria a Atención Especializada

Algunos estudios describen un retraso de años en la remisión de pacientes con asma grave al especialista en asma desde la atención primaria; en ello coinciden sanitarios y pacientes. En un estudio realizado en Australia parece que el proceso de remisión puede estar obstaculizado por la falta de un proceso de derivación claro, a lo que contribuye la falta de asertividad de los pacientes, la falta de conocimiento sobre tratamientos avanzados para el asma grave por parte de algunos médicos de Primaria, la subutilización de los fármacos y la atención de múltiples especialistas a las comorbilidades del paciente, sin un auténtico equipo. La educación de los médicos de Atención Primaria y la capacitación de los farmacéuticos pueden ayudar en la identificación y derivación temprana de pacientes con asma potencialmente grave. Es recomendable establecer criterios definidos y adaptados al sistema sanitario nacional para la derivación, que incluyan tiempos de espera razonables^[23].

Se han estudiado la percepción de los pacientes acerca del conocimiento y manejo de su enfermedad, y los factores que pueden influir en esa capacitación. Así, en Suecia, partiendo de cuestionarios dirigidos a médicos y pacientes, se concluye que el 63% de pacientes referían poseer conocimiento moderado o completo del automanejo de la enfermedad. Se asoció con nivel educativo más alto, continuidad del médico, planes de acción por escrito, tratamientos más avanzados y, sólo en las mujeres, tener visitas periódicas por una enfermera especializada^[24].

En España un grupo multidisciplinar ha consensuado los criterios de derivación en asma, que adaptan a la

nueva realidad surgida tras la pandemia el consenso de derivación publicado en 2019. En dicho documento se establecen los fundamentos del diagnóstico y el manejo de la enfermedad. Se indica la información que debe proporcionarse a los pacientes acerca del asma, y lo que significa el control. Se considera a la visita de seguimiento herramienta fundamental para evaluar el control de la enfermedad, lo que determina las decisiones sobre tratamiento de mantenimiento y ajuste de dosis. Como hemos aprendido en pandemia, esta visita puede llevarse a cabo mediante teleasistencia; para ello es necesario tener una mínima formación en habilidades para este tipo de comunicación, y seleccionar a los pacientes que reúnan criterios para esta modalidad^[25].

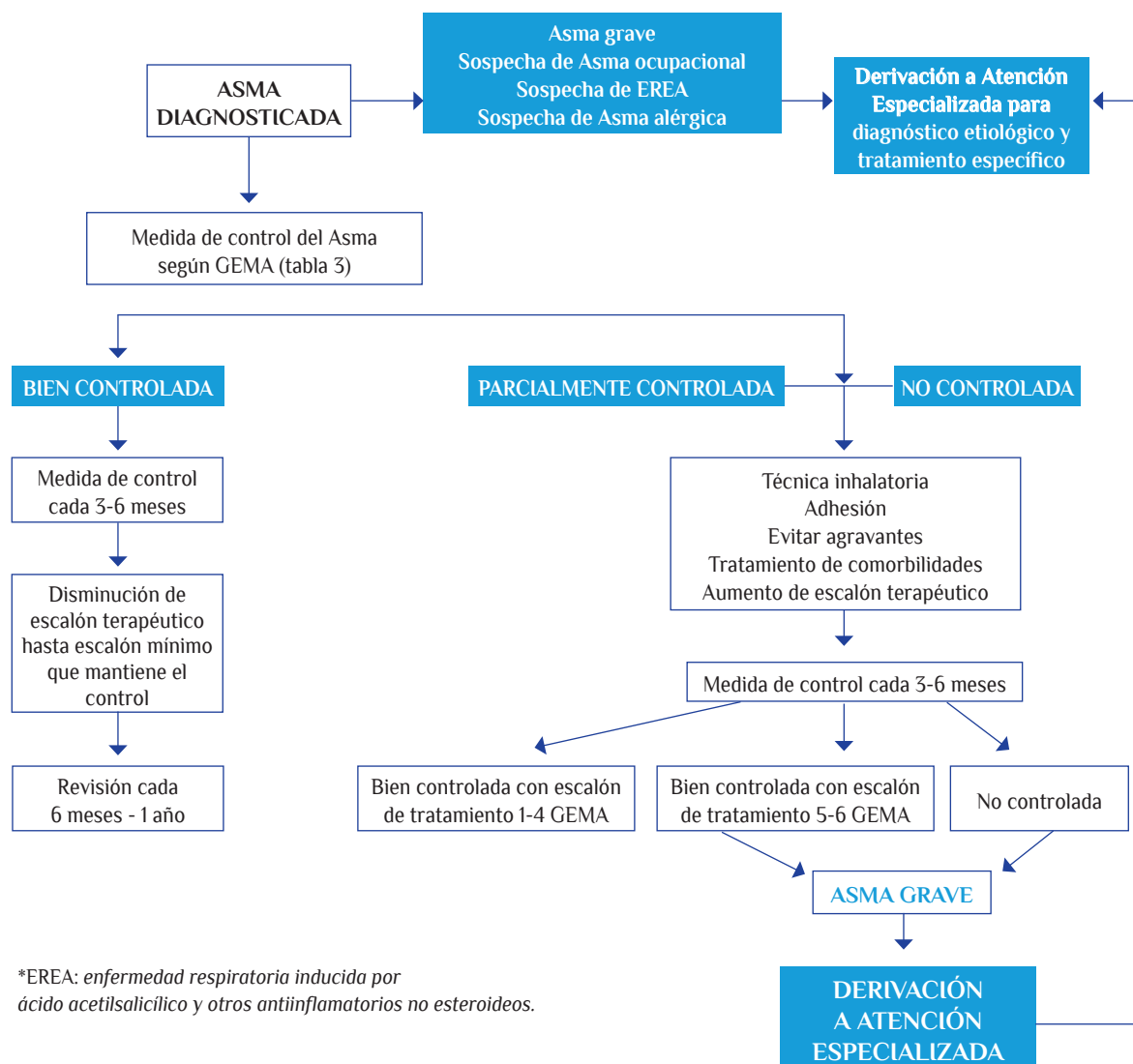
En este consenso se plantea un algoritmo de seguimiento del asma y derivación del paciente que incluye a los niveles asistenciales de Atención Especializada (Neumología o Alergología en su caso, junto con enfermería especializada) y Atención Primaria (especialistas y enfermería). Dicho algoritmo queda recogido en la Figura 2.

Por lo que respecta al asma grave, que generalmente se maneja exclusivamente en el ámbito de Atención Especializada, se establece asimismo la necesidad de continuidad asistencial, así como la coordinación con Atención Primaria, fundamentalmente para reconocer el asma grave y derivar para un manejo acorde a esta entidad^[26].

Además en asma grave aparece una nueva modalidad de continuidad asistencial, la referida al manejo de una comorbilidad fundamental, la rinosinusopatía crónica con o sin poliposis. En los últimos años el manejo de esta enfermedad en Unidades de Asma (recomendable que obtengan el reconocimiento SEPAR) hace que se cuente con equipos multidisciplinares en los que el otorrinolaringólogo juega un papel clave, y la derivación bidireccional de pacientes y la decisión consensuada de terapias biológicas que actúen en ambos aspectos, asma y poliposis, es asimismo una clara demostración de continuidad asistencial. Tanto la guía GEMA como la guía POLINA recogen claramente estos aspectos^[27,28].

El papel de la **enfermería** ha quedado establecido en el manejo del asma. Hay numerosos ejemplos, tanto en la derivación del paciente tras alta hospitalaria como en las consultas especializadas de Enfermería para manejo del asma grave, habituales ya en las Unidades de Asma. En los Documentos de Consenso aquí mencionados^[1,25,27] queda patente que actualmente se considera un punto clave en la continuidad asistencial, además de la atención al paciente en el contexto de cambios de síntomas o crisis. Algunos trabajos han

Figura 2.
Algoritmo de seguimiento del asma y derivación del paciente desde Atención Primaria a Especializada.
Tomado de referencia^[25]



valorado la figura de una enfermera especialista en Neumología como Coordinadora de Cuidados, pudiendo ayudar en el tratamiento habitual y en la gestión de las exacerbaciones, para lo que debe tener conocimientos especializados y conocer al paciente a lo largo del tiempo^[29].

El papel real de la **farmacia comunitaria** en la continuidad asistencial del paciente asmático ha sido valorado en numerosos trabajos, y ya se contempla en los consensos, aunque puede que haya posibilidad de mayor implicación. Partiendo de la dificultad para

conseguir citas médicas o de la pérdida de seguimiento en algunos pacientes, una serie de entrevistas semiestructuradas recogen que los pacientes mostraron confianza en los farmacéuticos comunitarios, al igual que en otros profesionales sanitarios, para que les apoyaran en su asma; creían que una atención regular, incluidas las revisiones en la farmacia, podría ser un enfoque adecuado para responder a sus necesidades y preferencias, debido a la facilidad de acceso a la farmacia comunitaria. Los farmacéuticos podrían participar en algo más que en la educación en técnicas de inhalación^[30].

Nuevos modelos de atención al paciente asmático. Utilidad de la tecnología

El autocontrol en asma facilitado por un profesional sanitario es importante para mantener controlados los síntomas y prevenir las exacerbaciones. Actualmente, los pacientes pueden utilizar tecnologías telefónicas y de internet para medir la función pulmonar y los síntomas del asma en casa. Esa información se puede compartir electrónicamente con su profesional sanitario, que puede proporcionarles asesoramiento entre las visitas clínicas. La tecnología puede utilizarse de este modo para mejorar los resultados sanitarios y prevenir la necesidad de tratamientos de urgencia en personas con asma y otras enfermedades crónicas. Por otro lado, el uso de la telerehabilitación está aún más extendido; se plantea aprovecharla para educación en asma. Estudios que evaluaban la utilidad de estas medidas hicieron hincapié en la participación de varios expertos sanitarios, y de la importancia de un enfoque multidisciplinar. Los mejores resultados

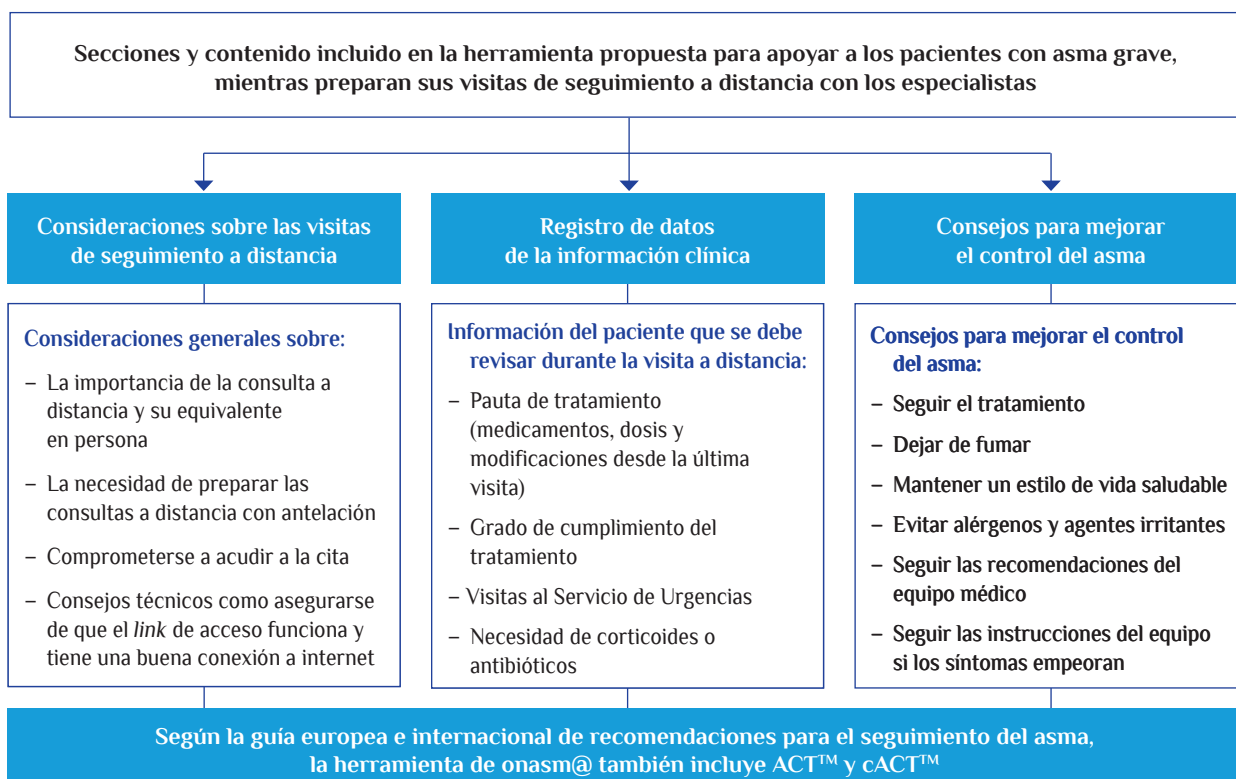
se obtuvieron con modelos híbridos que integran sesiones en línea y presenciales. La resolución de los problemas tecnológicos es esencial para maximizar la eficacia de estas iniciativas^[31].

Aunque un análisis Cochrane de la telemonitorización no demostró mejor control de los síntomas o menor número de ataques^[32], estudios posteriores, con los cambios introducidos a partir de la pandemia por COVID-19, y de la mejora de las tecnologías, sí aprecian su eficacia. Así, una revisión de artículos que analizan la valoración del autocontrol en asma en revisiones rutinarias a distancia (incluyendo consultas telefónicas y por vídeo) concluye que estas visitas suponen una opción válida para quienes así lo prefieren, en base a sus circunstancias, permitiendo el autocontrol asistido^[33].

El uso de salas virtuales donde equipos de profesionales de diferentes ámbitos comparten la visita con el paciente ha sido también explorado como una modalidad de asistencia continuada al paciente con asma^[21].

Figura 3.

Propuesta de herramienta de apoyo al paciente en la preparación de las visitas de seguimiento a distancia con los especialistas. Tomado de referencia^[34]



ABREVIATURAS: ACT™: prueba de control del asma; cACT™: prueba de control del asma infantil.

En nuestro medio, a iniciativa de un grupo multidisciplinar constituido por alergólogos, neumólogos y enfermería a raíz de la pandemia y ante la necesidad de extender la telemedicina, se diseña una herramienta para favorecer la atención de calidad a los pacientes mediante esta modalidad. Les permite comprender la relevancia de las visitas de seguimiento a distancia, conocer su dinámica y prepararse de antemano para ellas recopilando toda la información que deben conocer y que se les pedirá durante la consulta a distancia en un único documento; esto también les ayudará en las visitas presenciales. Además, las visitas de seguimiento a distancia permiten reducir el número de visitas al hospital y fomentan la autonomía del paciente, ya que le conceden mayor flexibilidad horaria y favorecen la conciliación de vida laboral y familiar. Esta iniciativa y la herramienta (onasm@) tratan de facilitar la transición a un modelo asistencial híbrido, concienciando a los pacientes de la importancia de las visitas no presenciales^[34]. La indicación de cómo preparar la consulta utilizando esta herramienta queda recogida en la Figura 3.

En los últimos años el uso de inteligencia artificial está cambiando la forma de actuar en la Medicina al facilitar la toma de decisiones clínicas y una mejor asignación de recursos sanitarios. En concreto en continuidad asistencial en asma tenemos ya algunas aportaciones. Así, se han explorado modelos predictivos característicos de los pacientes para predecir cuál sería su continuidad asistencial.

Tras las validaciones cruzadas el modelo propuesto arrojó una precisión del 88,20% en su capacidad predictiva. La gravedad del asma, las comorbilidades, el seguro médico y la edad estaban muy correlacionados con la continuidad asistencial del paciente. Este modelo podría facilitar futuras decisiones clínicas, la gestión hospitalaria y mejorar los resultados^[35].

BIBLIOGRAFÍA

- [1] GEMA 5.4. Guía Española para el Manejo del Asma, versión 5.4 (2024). Ed. Luzan5. ISBN: 978-84-19832-56-6. Available from: www.gemasma.com.
- [2] Continuity of care: A systematic review and assessment of medical, economic, social and ethical aspects [Internet]. Stockholm: Swedish Agency for Health Technology Assessment and Assessment of Social Services (SBU); 2021 Aug 19.
- [3] Lytsy P, Engström S, Ekstedt M, et al. Outcomes associated with higher relational continuity in the treatment of persons with asthma or chronic obstructive pulmonary disease: A systematic review. *EClinicalMedicine*. 2022 Jun 3;49:101492.
- [4] González-de Paz L, Valdesoiro-Navarrete L, Roma J, et al. Prevalence and Impact of Asthma and Allergy on Daily Life, Health Outcomes and Use of Healthcare Services in Children: A Population-Based Study. *Arch Bronconeumol*. 2023 Aug;59(8):481-487.
- [5] Rachas A, Lefeuvre D, Meyer L, et al. Evaluating Continuity During Transfer to Adult Care: A Systematic Review. *Pediatrics*. 2016 Jul;138(1):e20160256.
- [6] Nanzer AM, Lawton A, D'Ancona G, Gupta A. Transitioning Asthma Care From Adolescents to Adults: Severe Asthma Series. *Chest*. 2021 Oct;160(4):1192-1199.
- [7] Roberts G, Vazquez-Ortiz M, Knibb R, et al. EAACI Guidelines on the effective transition of adolescents and young adults with allergy and asthma. *Allergy*. 2020 Nov;75(11):2734-2752.
- [8] Ödling M, Lagercrantz B, Goksör E, Sandelowsky H, Janson C, Kull I. Transitional care of adolescents and young adults with asthma and allergy-The healthcare professional perspective. *Allergy*. 2024 Jul;79(7):1972-1974. doi: 10.1111/all.16047. Epub 2024 Feb 9. PMID: 38334163.
- [9] Ödling M, Jonsson M, Janson C, Melén E, Bergström A, Kull I. Lost in the transition from pediatric to adult healthcare? Experiences of young adults with severe asthma. *J Asthma*. 2020 Oct;57(10):1119-1127.
- [10] Rhee H, Batek L, Wallace-Farquharson T, Tumiel-Berhalter L. Are Mid to Late Adolescents with Asthma Ready for Transition of Care? A Qualitative Study. *Children (Basel)*. 2022 Oct 18;9(10):1573.
- [11] Dinç F, Yıldız D, Ercan N. The effectiveness of an education program based on healthcare transition in adolescents with asthma: A randomized controlled trial. *Pediatr Allergy Immunol*. 2024 Mar;35(3):e14101.
- [12] Valverde-Molina J, Fernández-Nieto M, Torres-Borrego J, et al. Transition of Adolescents With Severe Asthma From Pediatric to Adult Care in Spain: The STAR Consensus. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2023 Jun 15;33(3):179-189.
- [13] Caballero-Segura FJ, Lopez-de-Andres A, Jimenez-Garcia R. Trends in asthma hospitalizations among adults in Spain: Analysis of hospital discharge data from 2011 to 2020. *Respir Med*. 2022 Nov-Dec;204.
- [14] Jo HS, Jeong S, Kim WJ, Park S, Yu SA. Development of a Transitional Care Model Program for Patients with Pneumonia, Asthma, and Chronic Obstructive Pulmonary Disease: In-depth Interviews with Readmitted Patients. *J Korean Med Sci*. 2020 Nov 2;35(42):e352.
- [15] Hannah R, Chavasse RJPG, Paton JY, et al. Emergency department discharge practices for children with acute wheeze and asthma: a survey of discharge practice and

- review of safety netting instructions in the UK and Ireland. *Arch Dis Child*. 2024 Jun 19;109(7):536-542.
- [16] Punyadasa D, Simms-Williams N, Adderley NJ, et al. Post-hospitalisation asthma management in primary care: a retrospective cohort study. *Br J Gen Pract*. 2024 May 30;74(743):e355-e363.
- [17] Jones R, Hiscock H, Shanthikumar S, Lei S, Sanci L, Chen K. Exploring gaps and opportunities in primary care following an asthma hospital admission: a multisite mixed-methods study of three data sources. *Arch Dis Child*. 2023 May;108(5):385-391.
- [18] Staehr Holm F, Håkansson KEJ, Ulrik CS. Adherence with controller medication in adults with asthma - impact of hospital admission for acute exacerbation. *J Asthma*. 2022 Sep;59(9):1899-1907.
- [19] Baker JA, Moore HM, Brinton JT, Federico MJ. Comprehensive In-Patient Education Consult for Asthma Exacerbations. *Respir Care*. 2022 Jun;67(6):682-687.
- [20] Hernandez C, Tukupah AC, Mitchell HM, et al. Hospital-Level Care at Home for Patients With Acute Respiratory Disease: A Descriptive Analysis. *Chest*. 2023 Apr;163(4):891-901.
- [21] Cushen B, Madden A, Long D, et al. Integrating hospital and community care: using a community virtual ward model to deliver combined specialist and generalist care to patients with severe chronic respiratory disease in their homes. *Ir J Med Sci*. 2022 Apr;191(2):615-621.
- [22] Awli YF, Addis G. An audit of the British Thoracic Society asthma discharge care bundle in a teaching hospital. *Br J Nurs*. 2021 Jul 8;30(13):772-779.
- [23] Davis SR, Cvetkovski B, Katsoulotos GP, et al. The Path to Diagnosis of Severe Asthma-A Qualitative Exploration. *Int J Gen Med*. 2024 Aug 19;17:3601-3611.
- [24] Wireklint P, Hasselgren M, Montgomery S, et al. Factors associated with knowledge of self-management of worsening asthma in primary care patients: a cross-sectional study. *J Asthma*. 2021 Aug;58(8):1087-1093.
- [25] Carretero Gracia JA, Rodríguez Fernández F, Gómez Sáenz JT, et al. Criterios de derivación en asma: Actualización documento de consenso [Referral Criteria for Asthma: An Updated Consensus]. *Open Respir Arch*. 2021 Sep 8;3(4):100131.
- [26] Alvarez-Gutiérrez FJ, Blanco-Aparicio M, Casas-Maldonado F, et al. Documento de consenso de asma grave en adultos. Actualización 2022. *Open Respiratory Archives*, Volume 4, Issue 3, 2022, 100192.
- [27] Alobid I, Castillo Vizuet JA, Colas Sanz C (coords.). Guía POLINA. Documento de consenso sobre rinosinusitis crónica con poliposis nasal. Madrid: Sociedad Española de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello; 2023.
- [28] Plaza V, Blanco M, Ferreira J, et al. in representation of the Executive Committee of the Spanish Asthma Guidelines (GEMA). Highlights of the Spanish Asthma Guidelines (GEMA), Version 5.4. *Open Respir Arch*. 2024 Sep 2;6(4):100356.
- [29] O'Connell S, McCarthy VJC, Queally M, Savage E. The preferences of people with asthma or chronic obstructive pulmonary disease for self-management support: A qualitative descriptive study. *J Clin Nurs*. 2021 Oct;30(19-20):2832-2841.
- [30] Mahmoud A, Mullen R, Penson PE, Morecroft C. Patient experiences of their current asthma care and their views toward providing support for patients with asthma in community pharmacy: A Qualitative study. *Explor Res Clin Soc Pharm*. 2024 May 22;14:100454.
- [31] Amin R, Suvarna V, Neelapala YVR, Parmar ST, Vaishali K. Use of telerehabilitation platforms for delivering patient education among patients with asthma: a scoping review. *Curr Med Res Opin*. 2024 Aug;40(8):1421-1430.
- [32] Kew KM, Cates CJ. Home telemonitoring and remote feedback between clinic visits for asthma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 Aug 3;2016(8):CD011714.
- [33] Kinley E, Skene I, Steed E, Pinnock H, McClatchey K. Delivery of supported self-management in remote asthma reviews: A systematic rapid realist review. *Health Expect*. 2022 Aug;25(4):1200-1214.
- [34] Sanchez-Garcia S, Soto-Retes L, Chiner E, Cisneros C; el Grupo de Trabajo onasm. Visitas a distancia para los pacientes con asma grave tras la pandemia de COVID-19: ¿cómo afrontar el reto? [Remote visits for severe asthma patients after the COVID-19 pandemic: How to address the challenge?]. *Rev Clin Esp*. 2023 Mar;223(3):188-191.
- [35] Tong Y, Lin B, Chen G, Zhang Z. Predicting Continuity of Asthma Care Using a Machine Learning Model: Retrospective Cohort Study. *Int J Environ Res Public Health*. 2022 Jan 22;19(3):1237.

GOLD A: al descubierto

PATRICIA SOBRADILLO ECENARRO
EVA TABERNERO HUGUET

RESUMEN

El documento GOLD define a los pacientes con EPOC del grupo A como aquellos con pocos síntomas (mMRC <2 y/o CAT <10) y una o ninguna agudización moderada en el año previo. Pocos estudios se han centrado en este grupo de pacientes. Son el segundo grupo de pacientes más habitual en las consultas de Neumología. Una tercera parte de ellos tiene una obstrucción grave o muy grave al flujo aéreo. El hecho de padecer o no una agudización moderada va a marcar su impacto futuro. A los 3 años una tercera parte de ellos habrá progresado al grupo E. Es habitual que tengan comorbilidades asociadas y su mortalidad a 3 años es del 9%. En relación al tratamiento, no hay ensayos clínicos que se hayan llevado a cabo en este grupo de pacientes y en la mayoría de las ocasiones su abordaje no coincide con las guías clínicas, sobre todo porque sobretratamos a estos pacientes.

Palabras Clave: exacerbaciones, impacto, prevalencia, síntomas, tratamiento

Patricia Sobradillo Ecenarro
Eva Tabernero Huguet

Servicio de Neumología.

Hospital Universitario de Cruces.
Barakaldo. Bizkaia

psobradillo@separ.es

Introducción

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) se define como una afección pulmonar heterogénea que se caracteriza por síntomas respiratorios crónicos (disnea, tos, producción de esputo, exacerbaciones) debidos a anomalías de las vías respiratorias (bronquitis, bronquiolitis) y/o de los alvéolos (enfisema) que provocan una obstrucción persistente, a menudo progresiva, del flujo de aire^[1]. Supone una causa importante de morbilidad y mortalidad globales. En 2019, la prevalencia de EPOC fue de 174 millones y la enfermedad fue responsable de 3,23 millones de muertes en todo el mundo^[2], de las cuales más del 80% ocurrieron en países de ingresos bajos y medianos^[3,4]. Además, se prevé que será una de las tres principales causas de muerte para 2030, con una importante carga económica asociada^[5].

En 2011, la Iniciativa Global para la EPOC (GOLD) propuso una nueva clasificación multimodal que iba más allá de la clasificación previa basada exclusivamente en la limitación al flujo aéreo medida por el flujo espiratorio forzado en el primer segundo (FEV_1)^[6]. Esta herramienta “ABCD” combinaba la carga de síntomas y el riesgo futuro medido por la función pulmonar (FEV_1) y el riesgo de sufrir exacerbaciones. Como resultado, los pacientes con EPOC se agruparon en 4 categorías (A - D): A: bajo riesgo y menos síntomas; B: bajo riesgo y más síntomas; C: alto riesgo y menos síntomas; D: alto riesgo y más síntomas. En 2017, GOLD revisó esta estrategia y propuso que, para guiar su tratamiento farmacológico, los pacientes con EPOC debían estratificarse en cuatro grupos, igualmente A-D, pero basados únicamente en su nivel de síntomas respiratorios y el riesgo de exacerbaciones (excluyendo el FEV_1 para este fin)^[7]. De manera adicional, el grado de obstrucción espirométrica clasificaba a los pacientes en cuatro grupos numerados de 1 a 4: 1: FEV_1 mayor de 80; 2: FEV_1 entre 50 y 70; 3: FEV_1 entre 30 y 49 y 4: FEV_1 menor de 2. Así se clasificaba a los pacientes EPOC con una cifra de 1 a 4 y una letra de A a D. Aunque se seguía considerando la espirometría importante a nivel poblacional, se consideró menos decisoria a nivel individual^[7].

En la última revisión de 2023 los grupos C y D se unificaron en un único grupo E para resaltar la importancia clínica de las exacerbaciones independientemente del nivel de síntomas^[8]. A lo largo del texto, salvo que se señale explícitamente, se empleará la clasificación GOLD 2017 ya que es la de más evidencia científica disponible.

La eliminación de la evaluación de la espirometría en la clasificación de GOLD, hizo que pacientes con

mayor riesgo de peores resultados que, anteriormente habrían sido etiquetados como grupo GOLD C/D (debido a una obstrucción grave del flujo aéreo) ahora se clasificaran como grupo GOLD A/B (debido a exacerbaciones menos frecuentes). Por tanto, el grupo GOLD A/B puede contener un subgrupo de pacientes con una carga de enfermedad mayor de lo que se esperaría y dichos pacientes podrían beneficiarse de una optimización más temprana del tratamiento, potencialmente con un inicio más temprano de doble o triple terapia, particularmente porque una función pulmonar deficiente es un fuerte predictor de exacerbación grave y muerte.

Los pacientes clasificados como GOLD B tienen una mayor carga de síntomas respiratorios y de comorbilidades, y los pacientes clasificados como GOLD E se consideran con mayor riesgo de episodios futuros (es decir, exacerbaciones, ingresos hospitalarios o muerte). Sin embargo, los pacientes clasificados como GOLD A no suelen ser objeto de estudio y permanecen como “desconocidos”. El objetivo de esta revisión es analizar las características de este grupo de pacientes. Para ello se estructura en tres apartados: a) prevalencia, b) impacto clínico y c) abordaje.

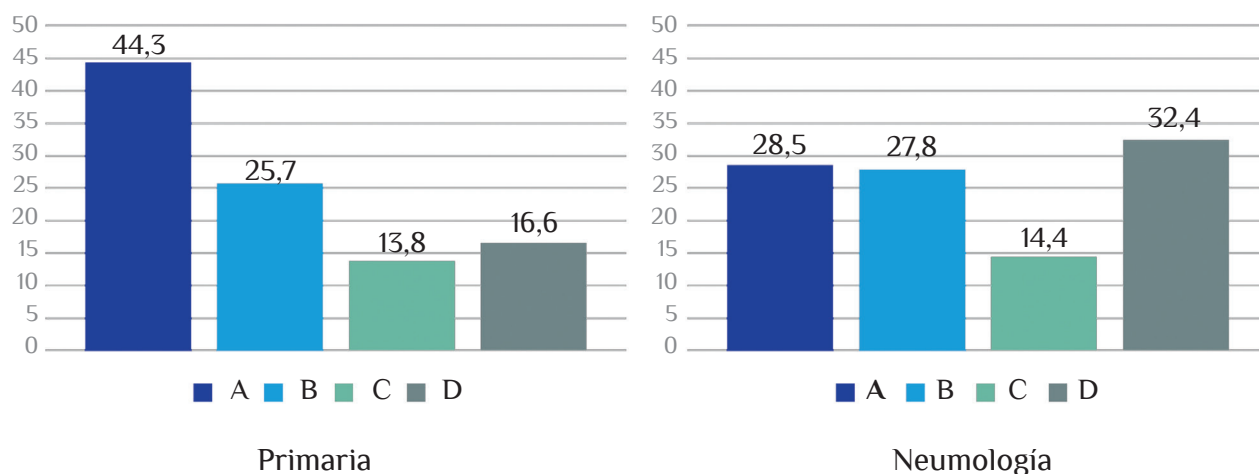
Prevalencia

El estudio epidemiológico EPISCAN II llevado a cabo en España arrojaba una prevalencia de EPOC en 2018 del 10,4%, 14,6% en hombres y 9,4% en mujeres^[9].

Parece lógico pensar que los pacientes GOLD A, al ser poco sintomáticos y con bajo riesgo de exacerbaciones, se encuentren en seguimiento principalmente en las consultas de Atención Primaria. Efectivamente, cuando se analiza la proporción de pacientes EPOC atendidos en Atención Primaria^[10] se observa que la mayor parte, en concreto el 44% de los pacientes, están clasificados como GOLD A, un 25,7% como B, un 13,8% como C y un 16,6% como GOLD D. Si analizamos esta proporción en las consultas de Neumología, se observa que, como cabría esperar el grupo más habitual es el D con un 32,4% pero el segundo más frecuente es el A con un 28,5%, seguido del B con un 27,8% y el C con un 14,4%^[11]. Figura 1.

El mismo estudio EPISCAN II mostró una prevalencia de infradiagnóstico en EPOC en España del 74,7% (mujeres 80,6% y hombres 70,4%)^[13]. Los factores que se asocian con una mayor probabilidad de infradiagnosticar la EPOC son el sexo masculino, edad más joven, nunca fumador o fumador activo, nivel edu-

Figura 1.
Distribución de los pacientes EPOC entre los distintos grupos de GOLD.
En Atención Primaria y Neumología. Adaptado de^[10,12]



cacional más bajo, ausencia de espirometría previa y obstrucción al flujo aéreo más leve^[13]. Lamentablemente no existen estudios que hayan analizado las cifras de infradiagnóstico en los pacientes clasificados como GOLD A. Sin embargo, parece lógico pensar que al ser pacientes poco sintomáticos y con una o ninguna agudización, la probabilidad de ser diagnosticados en estas etapas es aún más baja.

Impacto

Si se examinan las características globales de los pacientes clasificados como GOLD A, se ve una gran variabilidad entre los distintos estudio analizados. Así, la edad media oscila entre 57,6 y 74,7 años. El FEV₁ oscila entre 54,3% y 83%. La proporción de fumadores activos varía entre el 15,2% y el 62,4%. La proporción de pacientes con cero exacerpciones moderadas en el año anterior oscila entre el 62% y el 100% y la proporción de pacientes con una exacerpción moderada en el año anterior (tratada de forma ambulatoria, que no condujo a hospitalización) oscila del 0% al 47%. La puntuación inicial media del mMRC oscila entre 0,5 ± 37 y 1,0, las puntuaciones medias del CAT oscilan entre 3,7 y 13,9 (algunos pacientes habían sido clasificados como GOLD A únicamente según la puntuación del mMRC). La puntuación del *St. George's Respiratory Questionnaire* (SGRQ) oscila entre 14,7 y 41. Es-

tos datos reflejan gran variabilidad en la presentación clínica de los pacientes clasificados como GOLD A^[14].

Como se comentaba al inicio del texto, existen 16 subgrupos de EPOC si asociamos la obstrucción al flujo aéreo con la clasificación ABCD. Dentro de los GOLD A, un 15% de los pacientes tiene una obstrucción leve y se clasifica como 1A, la mayoría (59%) tiene una obstrucción moderada (2A), el 23% formarían el grupo 3A con una obstrucción grave y solo un 3% tendría una obstrucción muy grave y sería clasificado como 4A^[15]. Si nos atenemos a la clasificación de GesEPOC, los pacientes son clasificados como de bajo riesgo cuando presentan solo uno de los siguientes criterios: mMRC 0-1, 1 o ninguna exacerpción moderada y FEV₁ mayor del 50%^[16]. De esta manera un 26% de los pacientes GOLD A estarían clasificados como alto riesgo con implicaciones terapéuticas.

Según dicta la clasificación GOLD los pacientes de los grupos A y B tienen bajo riesgo de sufrir exacerpciones, y esto viene definido por la presencia de una o ninguna agudización moderada (sin ingreso hospitalario) en el año previo. La mayoría de los pacientes del grupo A (74,3%) no ha sufrido ninguna agudización en el año previo mientras que la cuarta parte (25,6%) ha presentado una agudización moderada^[17]. Este dato resulta relevante porque el hecho de haber padecido una agudización moderada en el año previo aumenta las posibilidades de sufrir una nueva agudización moderada (OR 1,50 [CI 1,33-1,68], dos o más moderadas

Tabla I.
Comorbilidades presentes en los distintos grupos GOLD. N (%). [21]

Comorbilidades, n (%)	GOLD A (n=9.140)	GOLD B (n=4.651)	GOLD C (n=4.437)	GOLD D (n=5.066)
Ansiedad o depresión	2.644 (28,9)	1.607 (34,6)	1.205 (27,2)	1.592 (31,4)
Asma	2.464 (27,0)	1.262 (27,1)	1.281 (28,9)	1.484 (29,3)
Diabetes	1.545 (16,9)	1.028 (22,1)	764 (17,2)	987 (19,5)
Enfermedad renal crónica (estadio 3)	1.278 (14,0)	1.165 (25,0)	622 (14,0)	1.044 (20,6)
Cardiopatía isquémica	1.145 (12,5)	1.132 (24,3)	572 (12,9)	1.036 (20,5)
Rinitis	1.171 (12,8)	521 (11,2)	586 (13,2)	591 (11,7)
Osteoporosis	960 (10,5)	761 (16,4)	538 (12,1)	906 (17,9)
Enfermedad por reflujo gastroesofágico	1.005 (11,0)	577 (12,4)	450 (10,1)	539 (10,6)
Insuficiencia cardíaca	427 (4,7)	546 (11,7)	252 (5,7)	522 (10,3)
Historia neumonía	568 (6,2)	388 (8,3)	409 (9,2)	604 (11,9)

(OR 2,67 [CI 2,30-3,11]), una o más grave (OR 1,88 [CI 1,51-2,34]) e incluso de muerte (OR 1,55 [CI 1,16-2,10]) comparado con los pacientes del grupo A que no han padecido ninguna agudización en el año previo^[18]. El estudio ECLIPSE permitió seguir a lo largo de 3 años a una cohorte de pacientes con EPOC. Al final de los 3 años de seguimiento, la proporción de pacientes que permaneció en el mismo grupo fue del 57%. Del otro 43% restante, el 22% progresó a B (se hizo más sintomático) y el 21% progresó al actual grupo E, es decir pasó a tener un alto riesgo de exacerbaciones futuras^[19].

Cuando se analizan las visitas a Atención Primaria por cualquier motivo, se objetiva que el grupo A acude una media de 5,84 veces a lo largo del año mientras que los del B lo hace 7,22, 7,63 los C y 9,64 los D^[7]. Por tanto, incluso en pacientes GOLD A, una exacerbación moderada aumenta significativamente las probabilidades de exacerbaciones posteriores y muerte y conllevan una importante carga de visitas a Atención Primaria.

La EPOC también se caracteriza por un componente sistémico, con una mayor prevalencia de enfermedades crónicas concurrentes. Se definen como comorbilidades al describir la carga de varias enfermedades crónicas que coexisten con una enfermedad de interés particular, en este caso, la EPOC. Los trastornos crónicos más frecuentes asociados a la EPOC son las

enfermedades cardiovasculares, metabólicas y psicológicas. Estas comorbilidades a menudo no se diagnostican y, por tanto, no se tratan adecuadamente. Los estudios prospectivos realizados en pacientes con EPOC grave muestran que prácticamente todos tenían al menos otra enfermedad crónica y la mitad de ellos tenía cuatro o más comorbilidades. Estas enfermedades crónicas suelen estar relacionadas con el tabaquismo, la inflamación sistémica y el envejecimiento, pero ocurren a edades más tempranas en pacientes con EPOC que en la población general. Las comorbilidades impactan negativamente en el pronóstico, los síntomas y la calidad de vida en los pacientes con EPOC^[20].

Como se muestra en la Tabla I, en el caso de los pacientes GOLD A, la presencia de comorbilidades es habitual y similar a los otros grupos de GOLD^[21].

Los pacientes con EPOC tienen un mayor riesgo de muerte en comparación con la población general y se estima que 18.000 personas mueren cada año en España a causa de la EPOC, muchas de las cuales son muertes prematuras^[22]. A nivel mundial, aproximadamente un tercio de los pacientes con EPOC muere por causas relacionadas con las vías respiratorias y un tercio adicional por enfermedades cardiovasculares. En el Reino Unido, la proporción de muertes relacionadas con la EPOC se ha mantenido constante a lo

largo del tiempo, mientras que las relacionadas con enfermedades cardiovasculares han disminuido^[10]. Analizando la mortalidad dentro del grupo A se observa que la mortalidad por cualquier causa a los 3 años de seguimiento es del 9% en comparación con los B (23,8%), C (17,4%) y D (36,9%). Al subclasificar a los pacientes en los 16 grupos la mortalidad por cualquier causa es del 5,4% en el 1A, 8,8% en el 2A, 14% en el 3A y 17,8% en el 4A. Al analizar las causas de fallecimiento el 12,5% fallece por causas respiratorias y el 7,3% por causas cardiovasculares^[15].

Tratamiento

El tratamiento de la EPOC tiene como objetivo principal mejorar los síntomas y la calidad de vida, optimizar la función pulmonar, reducir las exacerbaciones y mejorar la tolerancia al ejercicio. Las Guías de Práctica Clínica para el tratamiento de la EPOC proporcionan algoritmos de tratamiento farmacológico basados en los síntomas y el historial de exacerbaciones. Diferentes estudios indican que existe una sobreprescripción de corticoides inhalados (ICS) y un uso que no se adapta a los diferentes tipos de pacientes^[23].

El documento GOLD de 2023 recomienda el uso de un broncodilatador en todos los pacientes del grupo A. Puede ser un broncodilatador de acción corta o prolongada. Si está disponible y es asequible, la opción preferida es un broncodilatador de acción prolongada, excepto en pacientes con disnea muy ocasional^[24]. Aunque la realidad es que no existe evidencia científica para esta recomendación, ya que la mayoría de los ensayos clínicos se han llevado a cabo en pacientes con EPOC con antecedentes previos de exacerbaciones y/o más síntomas. No se han realizado estudios que investiguen si hay algún tratamiento inhalado que controle mejor los síntomas o prevenga las exacerbaciones específicamente en el grupo A^[25].

Aunque las directrices GOLD están disponibles públicamente y actualizadas cada año, su implementación en la práctica Primaria no es consistente. La EPOC a menudo se diagnostica o trata erróneamente, lo que puede resultar en una mayor morbilidad y mortalidad asociada a la enfermedad.

Un estudio llevado a cabo en Atención Primaria en el Reino Unido mostró que a los pacientes del grupo A sólo se les prescribe un broncodilatador de acción corta en el 15% de las visitas, mientras que es más habitual prescribir broncodilatadores de acción prolon-

Figura 2.

Porcentaje de pacientes tratados de acuerdo al documento GOLD o no. Adaptado de^[25]

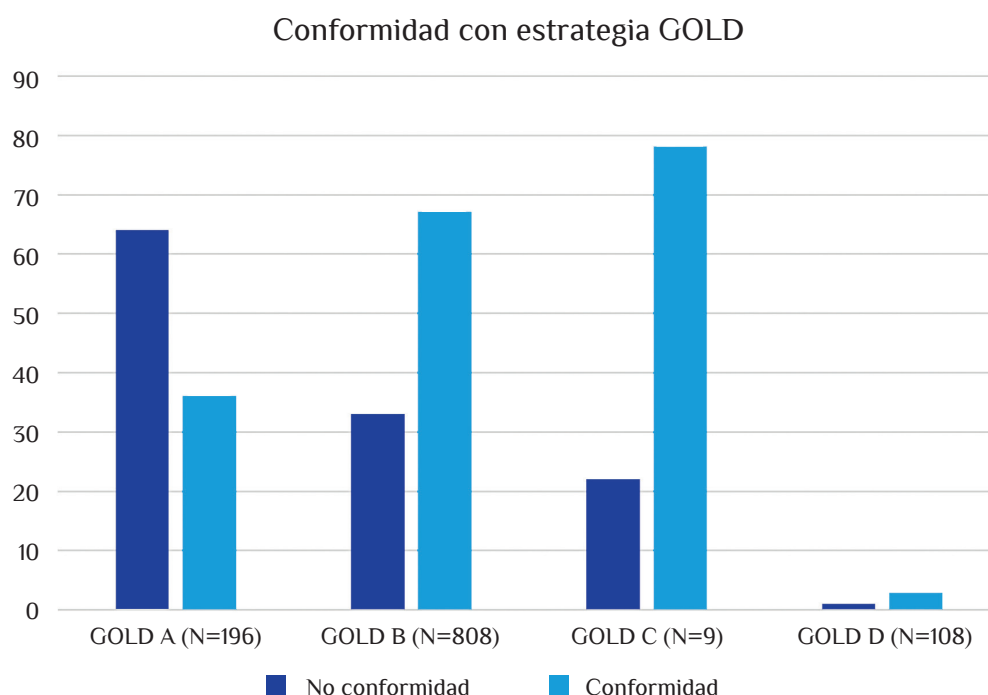
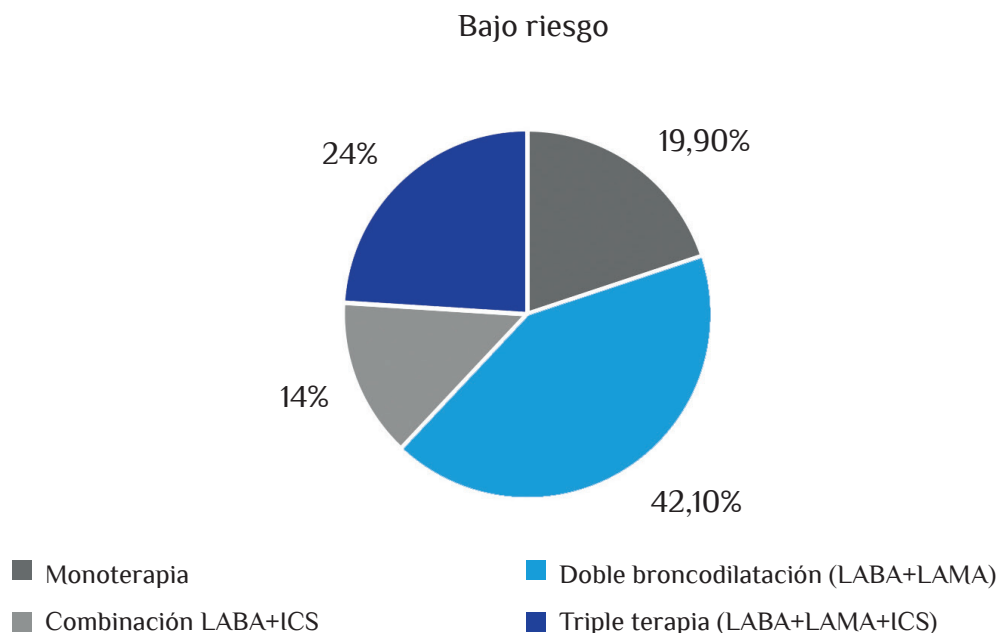


Figura 3.

Tratamientos inhalados en los pacientes catalogados como de bajo riesgo. Adaptado de^[26]

gada (LABA 4%, LAMA 34%, LABA/ICS 12%, y LABA/LAMA 41%). Si se analizan las tasas de conformidad y no conformidad con las directrices GOLD para el tratamiento de la EPOC estable para cada grupo GOLD se observa que el grupo GOLD A tiene la tasa más alta de no conformidad (64%), seguido por el grupo GOLD B (33%), mientras que las prescripciones en el grupo GOLD D fueron en su mayoría acordes con las indicaciones de GOLD (99%). El principal factor de no conformidad en el grupo A fue la prescripción de terapia dual con LAMA/LABA (50%)^[25]. Figura 2.

La auditoría clínica EPOCONSUL 2021 evaluó la atención ambulatoria brindada a pacientes con EPOC en consultas respiratorias de España. La Figura 3 muestra la distribución de los tratamientos inhalados para la EPOC dependiendo del nivel de riesgo y el fenotipo clínico. El más utilizado, al igual que ocurría en el ejemplo anterior, fue la terapia dual broncodilatadora (42,1%). Los factores que se asociaron con la prescripción de corticoides inhalados en este grupo fueron la presencia de asma con la asociación más alta [OR: 6,70 (3,14-14,29), $p < 0,001$], seguido de la presencia de eosinofilia periférica $> 300 \text{ mm}^3$ [OR: 2,16 (1,10-4,24), $p = 0,025$] y un FEV₁% predicho $< 80\%$ [OR: 2,17 (1,15-4,08), $p = 0,016$]^[12].

A pesar de estar sobreutilizados en los pacientes A, el empleo de corticoides inhalados parece mejorar los síntomas y la calidad de vida aunque no previene el desarrollo de futuras exacerbaciones moderadas ni graves^[27].

El tratamiento con doble broncodilatación es el tratamiento de inicio recomendado en los grupos B y E de GOLD, pero no en A. Sin embargo, un análisis *post hoc* de la eficacia de aclidinio/formoterol comparado con sus monoterapias demostró que incluso en los pacientes menos sintomáticos mejoraba el FEV₁, la disnea, la gravedad de los síntomas matutinos y la limitación para llevar a cabo sus actividades diarias^[28] indicando que el tratamiento con doble broncodilatación es efectivo también en pacientes poco sintomáticos y abre la posibilidad de tratar de manera más incisiva a estos pacientes del grupo A.

Conclusiones

Estos datos enfatizan la importancia de la prevención, tratamiento y control de los pacientes GOLD A. Dadas las altas tasas de fumadores activos, es probable que

la medida más importante en estos pacientes sea la abstención tabáquica. Es necesario desarrollar ensayos clínicos dirigidos a esta población de pacientes. Incidir en estas medidas en este grupo de pacientes podría llegar a cambiar la historia natural de la EPOC.

En conclusión, estos datos enfatizan la importancia de ampliar el conocimiento sobre los pacientes GOLD A.

BIBLIOGRAFÍA

- [1] Venkatesan P. GOLD COPD report: 2023 update. *Lancet Respir Med* [Internet]. 2023 Jan 1 [cited 2024 Oct 12];11(1):18. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36462509/>
- [2] Toy EL, Gallagher KF, Stanley EL, Swensen AR, Duh MS. The economic impact of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease and exacerbation definition: a review. *COPD*. 2010 Jun;7(3):214-28. doi: 10.3109/15412555.2010.481697. PMID: 20486821.
- [3] Gutiérrez Villegas C, Paz-Zulueta M, Herrero-Montes M, Parás-Bravo P, Madrazo Pérez M. Cost analysis of chronic obstructive pulmonary disease (COPD): a systematic review. *Health Econ Rev* [Internet]. 2021 Dec 1 [cited 2021 Nov 16];11(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34403023/>
- [4] Mannino DM, Buist AS. Global burden of COPD: risk factors, prevalence, and future trends. *Lancet* [Internet]. 2007;370(9589):765-73. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673607613804>
- [5] Vo TQ, Phung TCN, Vu TQ, Tran TN, Vo TTT, Phan VHA, et al. Cost trend analysis of chronic obstructive pulmonary disease among Vietnamese patients: Findings from two provincial facilities 2015-2017. *J Clin Diagnostic Res*. 2018;12(6):LC92-8.
- [6] Vestbo J, Hurd SS, Rodríguez-Roisin R. The 2011 revision of the global strategy for the diagnosis, management and prevention of COPD (GOLD) - why and what? *Clin Respir J*. 2012;6(4):208-14.
- [7] Vogelmeier CF, Criner GJ, Martínez FJ, Anzueto A, Barnes PJ, Bourbeau J, et al. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease 2017 Report GOLD Executive Summary. *AJRCCM Artic Press* [Internet]. 2017;195(5):201701-218. Available from: <http://www.atsjournals.org/doi/10.1164/rccm.201701-0218PP>
- [8] GOLD report: 2024 update. 2023.
- [9] Soriano JB, Alfageme I, Miravittles M, de Lucas P, Soler-Cataluña JJ, García-Río F, et al. Prevalence and Determinants of COPD in Spain: EPISCAN II. *Arch Bronconeumol* [Internet]. 2021 Jan 1 [cited 2024 Oct 12];57(1):61-9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32950310/>
- [10] Halpin DMG, de Jong HJL, Carter V, Skinner D, Price D. Distribution, Temporal Stability and Appropriateness of Therapy of Patients With COPD in the UK in Relation to GOLD 2019. *EClinicalMedicine*. 2019 Sep;14:32-41.
- [11] Woodruff PG, Agusti A, Roche N, Singh D, Martínez FJ. Current concepts in targeting chronic obstructive pulmonary disease pharmacotherapy: making progress towards personalised management. *Lancet*. 2015 May 2;385(9979):1789-1798. doi: 10.1016/S0140-6736(15)60693-6. PMID: 25943943; PMCID: PMC4869530.
- [12] Calle Rubio M, Miravittles M, López-Campos JL, Alcázar Navarrete B, Soler Cataluña JJ, Fuentes Ferrer ME, et al. Inhaled Maintenance Therapy in the Follow-Up of COPD in Outpatient Respiratory Clinics. Factors Related to Inhaled Corticosteroid Use. EPOCONSUL 2021 Audit. *Arch Bronconeumol* [Internet]. 2023 Nov 1 [cited 2024 Oct 11];59(11):725-35. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37563018/>
- [13] Soriano JB, Alfageme I, Miravittles M, de Lucas P, Soler-Cataluña JJ, García-Río F, Casanova C, Rodríguez González-Moro JM, Cosío BG, Sánchez G, Ancochea J. Prevalence and Determinants of COPD in Spain: EPISCAN II. *Arch Bronconeumol* (Engl Ed). 2021 Jan;57(1):61-69. English, Spanish. doi: 10.1016/j.arbres.2020.07.024. Epub 2020 Sep 17. PMID: 32950310.
- [14] Czira A, Purushotham S, Iheanacho I, Rothnie KJ, Compton C, Ismaila AS. Burden of Disease in Patients with Mild or Mild-to-Moderate Chronic Obstructive Pulmonary Disease (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease Group A or B): A Systematic Literature Review. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* [Internet]. 2023 [cited 2024 Oct 12];18:719-31. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37151760/>
- [15] Gedebjerg A, Szépligeti SK, Wackerhausen LH, Horváth-Puhó E, Dahl R, Hansen JG, Sørensen HT, Nørgaard M, Lange P, Thomsen RW. Prediction of mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease with the new Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease 2017 classification: a cohort study. *Lancet Respir Med*. 2018 Mar;6(3):204-212. doi: 10.1016/S2213-2600(18)30002-X. Epub 2018 Jan 10. PMID: 29331311.
- [16] Miravittles M, Calle M, Molina J, Almagro P, Gómez JT, Trigueros JA, et al. Spanish COPD Guidelines (GesEPOC) 2021: Updated Pharmacological treatment of stable COPD. *Arch Bronconeumol* [Internet]. 2022 Jan 1 [cited 2024 Oct 13];58(1):69-81. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33840553/>
- [17] Sansbury LB, Rothnie KJ, Bains C, Compton C, Anley G, Ismaila AS. Healthcare, Medication Utilization and Outcomes of Patients with COPD by GOLD Classification in England. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* [Internet]. 2021 [cited 2024 Oct 12];16:2591-604. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34552325/>

- [18] A. Løkke (Odense, Denmark), P. Lange (Herlev, Denmark), R. Ibsen (Aarhus, Denmark), P. Bakke (Bergen, Norway), L. Ørten (Aarhus D. Impact of exacerbations in GOLD A. In: ERS International Congress 2022. 2022.
- [19] Faner R, Noell G, Badia JR, López-Giraldo A, Bakke P, Silverman EK, et al. Distribution, temporal stability and association with all-cause mortality of the 2017 GOLD groups in the ECLIPSE cohort. *Respir Med* [Internet]. 2018 Aug 1 [cited 2024 Oct 12];141:14-9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30053959/>
- [20] Almagro P, Soler-Cataluña JJ, Huerta A, González-Segura D, Cosío BG. Impact of comorbidities in COPD clinical control criteria. The CLAVE study. *BMC Pulm Med* [Internet]. 2024 Dec 1 [cited 2024 Oct 12];24(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38166965/>
- [21] Price D, West D, Brusselle G, Gruffydd-Jones K, Jones R, Miravittles M, et al. Management of COPD in the UK primary-care setting: an analysis of real-life prescribing patterns. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* [Internet]. 2014 Aug 27 [cited 2024 Oct 12];9:889-905. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25210450/>
- [22] Soriano JB, Miravittles M. Datos epidemiológicos de EPOC en España. *Arch Bronconeumol* [Internet]. 2007;43:2-9. Available from: <https://www.archbronconeumol.org/en-datos-epidemiologicos-epoc-espana-articulo-13100985>
- [23] Simeone JC, Luthra R, Kaila S, Pan X, Bhagnani TD, Liu J, et al. Initiation of triple therapy maintenance treatment among patients with COPD in the US. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* [Internet]. 2016 [cited 2024 Oct 12];12:73-83. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28053518/>
- [24] Vogelmeier CF, Criner GJ, Martinez FJ, Anzueto A, Barnes PJ, Bourbeau J, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive lung disease 2017 report. Vol. 195, *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. American Thoracic Society; 2017. p. 557-82.
- [25] Mangold V, Boesing M, Berset C, Bridevaux PO, Geiser T, Joos Zellweger L, et al. Adherence to the GOLD Guidelines in Primary Care: Data from the Swiss COPD Cohort. *J Clin Med* [Internet]. 2023 Oct 1 [cited 2024 Oct 12];12(20). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37892775/>
- [26] Calle Rubio M, López-Campos JL, Soler-Cataluña JJ, Alcázar Navarrete B, Soriano JB, Rodríguez González-Moro JM, et al. Variability in adherence to clinical practice guidelines and recommendations in COPD outpatients: a multi-level, cross-sectional analysis of the EPOCONSUL study. *Respir Res* 2017 181 [Internet]. 2017 Dec 2 [cited 2021 Sep 10];18(1):1-14. Available from: <https://respiratory-research.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12931-017-0685-8>
- [27] Shin SH, Kim DK, Kim SH, Shin TR, Jung KS, Yoo KH, et al. Lack of Association between Inhaled Corticosteroid Use and the Risk of Future Exacerbation in Patients with GOLD Group A Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *J Pers Med* [Internet]. 2022 Jun 1 [cited 2024 Oct 12];12(6). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35743701/>
- [28] Miravittles M, Chapman KR, Chuecos F, Ribera A, García Gil E. The efficacy of aclidinium/formoterol on lung function and symptoms in patients with COPD categorized by symptom status: a pooled analysis. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* [Internet]. 2016 Aug 29 [cited 2024 Oct 12];11(1):2041-52. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27621610/>

INSTRUCCIONES para los AUTORES

Medicina Respiratoria es una publicación periódica, independiente y especializada, escrita en castellano, dirigida principalmente a neumólogos y otros especialistas con interés prioritario en el ámbito de la Neumología. Tiene como objetivos la formación continuada y la difusión de conocimientos científicos de interés clínico y profesional relacionados con la Neumología. La revista publica artículos cuyo estilo y alcance deben ser los de una revisión selectiva, que refleje el estado conceptual y las opiniones actuales sobre los aspectos más relevantes del tema escogido. El texto debe apoyarse en y referirse a bibliografía seleccionada, no exhaustiva.

Normas de publicación

Las Instrucciones para los Autores están en consonancia con los requisitos uniformados propuestos por el Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas (N Engl J Med 1991;324:424-8) y *Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals* (N Engl J Med 1997;336:309-15).

Las revisiones a publicar en Medicina Respiratoria serán encargadas por los directores u otros miembros del Comité Editorial. No obstante, la participación espontánea que satisfaga los requisitos y estilo de la revista será considerada con especial atención por su Comité Editorial. Los interesados en contribuir con un manuscrito deberán antes enviar su propuesta a la editorial de la revista. La propuesta debe incluir una descripción breve del objetivo y el método de la revisión que se pretende. Los manuscritos se presentarán en la forma más atractiva e inteligible, con intención de llegar a todos los lectores. En ocasiones resultará inevitable tratar temas de interés restringido, pero es deseable que los temas sean de interés general.

Los manuscritos enviados a Medicina Respiratoria deberán ser originales y no encontrarse bajo consideración simultánea por otra revista. En caso de que exista, los autores deberán señalar su dependencia comercial, financiera o institucional en relación con el tema objeto de revisión. La opinión expresada por los autores no refleja necesariamente la opinión de la Dirección de Medicina Respiratoria. Todo material publicado, incluidas figuras y tablas, debe estar libre de *copyright* o acompañado de las autorizaciones correspondientes, y no es responsabilidad editorial la verificación de este punto.

Características del Manuscrito

Los manuscritos se publicarán en castellano. Especificarán el título y título resumido. Se acompañarán de resumen y de 3 o 4 palabras clave. Preferentemente, irán firmados por un solo autor y, en cualquier caso, las personas

listadas como autores serán aquellas que de forma sustancial y directa hayan contribuido a la concepción, diseño y desarrollo del trabajo, por lo que su número deberá restringirse al mínimo posible. La dirección para correspondencia será la del autor principal.

Todos los manuscritos deberán enviarse en papel y soporte electrónico (Word, sobre disquete o CD) con las páginas numeradas e identificadas con título abreviado. Se revisarán por el Comité Editorial y, si fuera necesario, sufrirán modificaciones menores de forma, en consonancia con el estilo de la revista. Si existen fuentes de financiación, éstas deben especificarse.

La primera página contendrá el título y, el nombre del autor, su afiliación y dirección para correspondencia, incluido el correo-e y las fuentes de financiación si las hubiera. En la parte inferior de la página se especificará el título abreviado propuesto y las palabras clave. La segunda contendrá el resumen, que deberá ser una breve explicación del contenido de la revisión, en menos de 200 palabras (1.500 - 1.800 espacios), entendible sin recurrir al texto. Los artículos se dividirán en las secciones que el autor considere oportuno, de manera que el artículo se desarrolle de una forma atractiva y fácilmente legible.

La longitud máxima del texto será en torno a 15-16 hojas Din A4 (sin contar las dos primeras páginas, las figuras, tablas, leyendas y bibliografía), escritas en Arial, cuerpo 12 (aprox. 20.000 espacios), a doble espacio (interlineado 2), y con un margen de 25 mm en ambos lados. Las abreviaturas y nombres inusuales deben describirse en su primera aparición en el texto. En beneficio de los lectores se deberá reducir su número al mínimo indispensable.

Las referencias bibliográficas, con un máximo aconsejable de 50, se citarán y numerarán según el orden consecutivo de aparición en el texto e incluirán el nombre de los primeros tres autores seguidos de *et al.*, o de todos ellos si no fueran más de seis. Las citas deben incluir el título completo y la fuente de información. El nombre de las revistas, libros y publicaciones electrónicas se abreviará como en el *Index Medicus*. El material no publicado o las experiencias personales no publicadas no deben citarse. Los artículos aceptados para su publicación, pero aún no publicados, deben aparecer con el nombre de la revista receptora seguido de la expresión (en prensa). La exactitud de las citas es responsabilidad de los autores.

Las figuras y tablas deberán ser originales y se citarán en el texto según orden de aparición. Es deseable que su número no pase de seis. Se les asignará un número (arábigo si se trata de una figura o romano si se trata de una tabla). Las figuras deben ser de calidad y estar adecuadamente dibujadas o fotografiadas. También se aceptarán figuras en formato electrónico. Una sola copia de cada imagen es suficiente. Podrán ser agrupadas, reducidas o incluso suprimidas, según consideración editorial. Para cada figura o tabla se enviará una breve leyenda conjuntamente en una hoja para tal fin.

Envío del manuscrito

Los manuscritos se deben enviar en formato electrónico a:

jlviejo4@gmail.com Secretario de la publicación.

El envío y subsiguiente publicación de un artículo en Medicina Respiratoria implican la cesión de su *copyright* a la propiedad de la revista, con el derecho exclusivo a su reproducción en cualquier forma.

