

# CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y TERAPÉUTICAS DE LAS EXACERBACIONES EN ASMA GRAVE

Dra. Elisabet Vera Solsona<sup>1</sup> / Dra. Lucía López Vergara<sup>2</sup> / Dr. Jorge Rodríguez Sanz<sup>2</sup>

<sup>1</sup> F.E.A. Neumología. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza

<sup>2</sup> M.I.R. Neumología. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza

## RESUMEN

El asma es una enfermedad de etiología diversa y prevalencia cada vez mayor que supone un importante coste sanitario y social y que resta calidad y años de vida a quienes lo padecen. En control de la enfermedad permite reducir sus exacerbaciones y en última instancia sus consecuencias, pero implica una interacción cercana médico-paciente y una utilización óptima de los tratamientos disponibles. Con este estudio pretendemos describir las características de las exacerbaciones del paciente diagnosticado de asma grave, su número, su gravedad y su concordancia con el tratamiento pautado.

## PALABRAS CLAVE

## ABSTRACT

Asthma is an illness of diverse etiology and rising prevalence that is leading to an increasing social and economic cost and moreover, impoverishing the quality of life of those who suffer it. Proper treatment allows us to reduce crisis and more importantly its long-term consequences, but implies a real close interaction between practitioner and subjects, and an optimal use of existing resources. With this study our aim is to describe the characteristics of severe asthma patient crisis, the numbers, the severity and the adequacy of the treatment regarding clinical guidelines.

## KEYWORDS

asthma, statistics and numerical data, prevention and control, drug therapy

## INTRODUCCIÓN

El Asma bronquial es un problema de salud mundial. Se define según la Guía Española para el Manejo del Asma (GEMA) como un síndrome que incluye diversos fenotipos clínicos que comparten manifestaciones clínicas similares. Se caracteriza por ser una inflamación crónica de las vías respiratorias, en cuya patogenia intervienen diversas células y mediadores de inflamación, condicionada en parte por factores genéticos y que cursa con hiperrespuesta bronquial y una obstrucción variable del flujo aéreo, total o parcialmente reversible, ya sea por la acción medicamentosa o espontáneamente<sup>1</sup>.

Se estima que en el mundo existen cerca de 300 millones de asmáticos, según datos publicados en la última revisión de Global Asthma Report del 2014.

Su prevalencia ha ido aumentando en las últimas décadas y factores como la contaminación ambiental y la predisposición genética pueden explicar este fenómeno<sup>2</sup>.

En la última década se ha observado un descenso en la tasa de mortalidad anual, sin embargo, este descenso no se ha visto reflejado en cambios en la morbilidad ya que datos aportados por James F. Donohue et al en 2013, demuestran que un 34% de los pacientes presentan un asma no controlado, requiriendo visitas a urgencias o ingresos hospitalarios<sup>4</sup>. Esta situación lleva a un consumo elevado de recursos sanitarios y pérdida de productividad laboral, estimándose que, en Europa, el coste indirecto del Asma alcanza los 14400 millones de euros anuales<sup>3</sup>.

# Originales

Las exacerbaciones son episodios de empeoramiento de la situación basal del paciente que requieren modificaciones en el tratamiento. Se identifican clínicamente por cambios en los síntomas, en la medicación de alivio, función pulmonar respecto a variación diaria del paciente en concreto ó retrospectivamente como incremento de la dosis del tratamiento de mantenimiento durante al menos 3 días<sup>5</sup>.

Según la rapidez de instauración de las crisis, existen dos tipos de exacerbaciones, las de instauración lenta (normalmente en días o semanas) y las de instauración rápida (en menos de 3 horas), que deben identificarse por tener etiología, patogenia y pronóstico diferentes<sup>6,7</sup>.

Las infecciones respiratorias altas secundarias a virus son las causas más frecuentes de exacerbaciones de instauración lenta, seguidas de las provocadas por incumplimiento terapéutico. Sin embargo, las de instauración rápida se deben a la exposición a alérgenos inhalados, AINE o B-bloqueantes o por alergia alimentaria, especialmente leche, huevo en la infancia y panalérgenos relacionados con proteínas transportadoras de lípidos en frutos secos, frutas y vegetales<sup>3</sup>.

La intensidad de las exacerbaciones es variable, pero en ocasiones puede cursar con episodios muy graves que supone un peligro para la vida del paciente.

Hasta un 36% de la población asmática puede experimentar anualmente exacerbaciones<sup>12</sup>, y como tal, representan una de las causas más frecuentes de consulta en los servicios de urgencias (del 1 al 12 % de todas las consultas y de ellas entre el 20 y el 30 % requiere hospitalización<sup>10,11</sup>).

En los últimos años se han publicados distintos estudios acerca del uso de los eosinófilos como marcador de riesgo para desencadenar exacerbaciones. Zeiger et al, demostraron que la tasa de exacerbaciones /anuales fue 1.31 veces mayor en aquellos pacientes que presentaban valores elevados de eosinófilos en sangre periférica, con un valor  $\geq$  de 400/mm<sup>3</sup><sup>13</sup>.

Así mismo, el fenotipo asma eosinofílico se caracteriza por presentar mayor número de exacerbaciones y que se acompañan de un

declive en la función pulmonar<sup>14</sup>. Distintos tratamientos biológicos anti-IL 5, han usado este biomarcador como target terapéutico consiguiendo un mejor control de los síntomas en los pacientes con asma grave, así como una disminución en el número de exacerbaciones que presentan dichos pacientes<sup>15</sup>.

Otro biomarcador que se utiliza en la actualidad y que nos indica inflamación eosinofílica en la vía aérea es el FeNO. Su medición se realiza a través de un método no invasivo que contribuye al diagnóstico de asma bronquial<sup>16</sup>, seguimiento y monitorización de la inflamación bronquial (especialmente eosinofílica), predice una pérdida de control de la enfermedad, identifica un alto riesgo de recidiva y ayuda a identificar situaciones de incumplimiento o mala técnica inhalatoria<sup>17,18</sup>. Con respecto a su utilización como predictor de exacerbaciones, los datos son controvertidos<sup>4,19</sup>.

El PEF (medidor de FEM) es un instrumento muy útil en el control del asma, nos ayuda de forma más objetiva a determinar las variaciones en el tratamiento y la evolución general del enfermo, por lo que su uso está totalmente validado en las exacerbaciones asmáticas<sup>20</sup>.

Por todo ello, dado que las exacerbaciones asmáticas suponen un declive en el control de la enfermedad del paciente asmático, aumenta los costes y puede comprometer la vida del paciente, se plantea un estudio para valorar en número de exacerbaciones que presentan nuestro pacientes con asma grave y si el tratamiento recibido es adecuado dependiendo de la severidad de la exacerbación.

## MÉTODOS

El objetivo de nuestro estudio es identificar la presencia y gravedad de las exacerbaciones en nuestros pacientes diagnosticados de asma grave para ello se realiza un estudio descriptivo, observacional en 61 pacientes diagnosticados de Asma grave y en tratamiento con terapia biológica pertenecientes a la Unidad de Asma Grave del Hospital Miguel Servet. Se analizan el nº de exacerbaciones que éstos han presentados entre los años 2017 y 2019, la severidad de la mismas, así como las características clínicas que presentaron los pacientes

# Originales

en el momento de la exacerbación. También se analiza el tratamiento que recibió al alta.

Los datos han sido obtenidos a través de la plataforma digital del SALUD que permite revisar informes del Servicio de Urgencias, así como los distintos registros por los que su médico de Atención Primaria ha tenido que realizar una visita no programa al paciente.

## RESULTADOS

Los pacientes reclutados tenían una edad media de 54 años, siendo un 70% mujeres. Precisaban dosis elevadas de corticoides inhalados con una media de 849,17 microgramos (medidos en mcg de budesonida). La necesidad de corticoides sistémicos de mantenimiento fue de 3.5 mg como media. El control de síntomas fue valorado a través del cuestionario ACT cuyo valor medio fue de 15.

Las características de la muestra según los fenotipos de asma grave se describen en las Tablas 1 y 2.

De los 61 pacientes reclutados, 32 de ellos no presentaron agudizaciones siendo un 52% del total de la muestra, mientras que un 48% presento al menos 1 agudización (Fig. 1).

El número total de exacerbaciones registradas en estos 61 pacientes entre los años 2017 y 2019 fueron 47, de las cuales 14 fueron de intensidad leve (29.79%), 26 intensidad moderada (55.32%) y 7 severa (14.89%) (Fig. 2).

Se analizaron las distintas variables clínicas obtenidas en el informe en el momento de la atención del paciente tanto en servicio de Urgencias como en Atención Primaria, siendo las principales variables registradas la saturación de O<sub>2</sub>, la auscultación pulmonar, tensión arterial y el grado de disnea.

Se observa una mayor repercusión en dichas variables conforme mayor es la severidad de la exacerbación (Tabla 3).

El tratamiento recibido en cada caso dependió de la severidad de la exacerbación ya que si se trataba de una exacerbación leve se aumentaba la dosis de corticoide inhalado por

Características de pacientes en tratamiento con Omalizumab ( N= 39)		
Edad (x; DS)	53	± 16.57
Sexo (mujeres %)	76.92	
ACT ( x; DS)	14.74	± 4.88
Nº exacerb/año (x;DS)	3.8	± 2.44
CI (mcg , x; DS)	862.35	± 262.9
CO (mg, x;DS)	0.78	± 1.76
FEV1(% ,x;DS)	70.38	± 21
FeNO (ppB, x;DS)	38.13	± 33.95
Eos EI ( % ,x;DS)	5.49	± 7.8
Eos sp (eos/ul, x;DS)	518.75	± 492
Ig E ( IU/mL, x;DS)	961.69	± 766.89

Tabla 1. Características generales de los pacientes con Asma alérgico.

Características de pacientes en tratamiento con anti-IL5 ( N=22)		
Edad (x; DS)	55	± 13.51
Sexo (mujeres %)	63.64	
ACT ( x; DS)	15.45	± 5.18
Nº exacerb/año (x;DS)	3.2	± 1.50
CI (mcg , x; DS)	836	± 332.87
CO (mg, x;DS)	6.25	± 3.42
FEV1(% ,x;DS)	72.11	± 20.56
FeNO (ppB, x;DS)	53.66	± 34
Eos EI ( % ,x;DS)	6.76	± 11.99
Eos sp (eos/ul, x;DS)	428.57	± 363.84
Ig E ( IU/mL, x;DS)	101.45	± 121.54

Tabla 2. Características generales de pacientes con Asma eosinofílico.

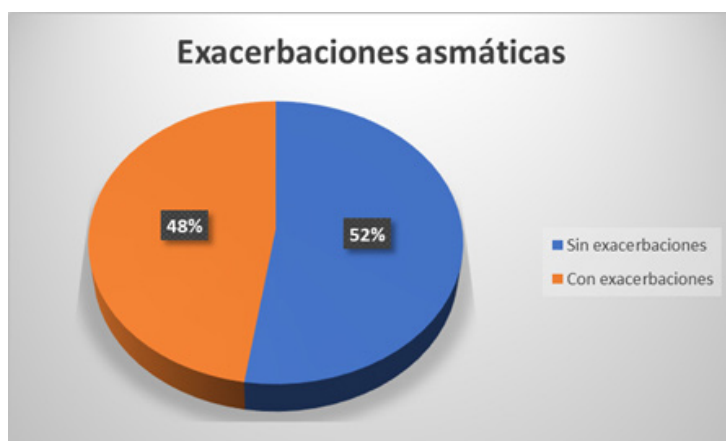


Fig. 1. Presencia de exacerbaciones.

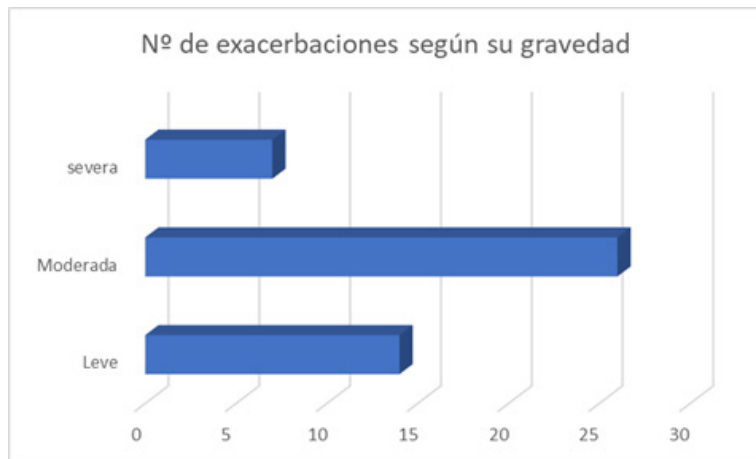


Fig. 2. Nº de exacerbaciones según gravedad de las misma.

	LEVE	MODERADA	SEVERA
Sat O2 (x,%)	96	93	88
Auscultación Pulmonar	Normal	Sibilantes	Silencio
Tensión Arterial (x,mmHg)	120/60	140/70	165/90
Grado de disnea	*	**	***

Tabla 3. Características clínicas registradas según la exacerbación asmática.

parte de su médico de Atención Primaria, en ningún caso recibió el paciente de 2 - 4 inhalaciones de salbutamol en el momento de la asistencia médica, y en caso que fuera de intensidad moderado-severa el tratamiento recibido en urgencias consistió en la administración de 2.5 mg de salbutamol + 0,5 de ipratropio nebulizado junto a metilprednisolona endovenosa y posteriormente de cara al alta se realizó la prescripción de los corticoides sistémicos. Además del uso de esta medicación, en todos los casos de exacerbación severa se realizó ingreso hospitalario.

## DISCUSIÓN

El asma es una enfermedad bronquial crónica de elevada prevalencia a nivel mundial. La presencia de exacerbaciones supone un cambio en las características clínicas de los pacientes aumentando el uso de los recursos sanitarios

debido a sus visitas a urgencias y además supone un aumento de su morbimortalidad. La detección temprana de la exacerbación asmática por parte del paciente y el seguimiento de un plan de acción por escrito ayuda al paciente a una rápida acción evitando así una complicación respiratoria de riesgo vital.

El uso de dispositivos como pico flujo (PEF) y la espirometría ayuda a una mejor interpretación de la severidad de la exacerbación. Sin embargo, actualmente en nuestro medio no es utilizada, sólo a través de principales variables clínicas y hemodinámicas como son la saturación de O<sub>2</sub> y la TA se toma una decisión terapéutica.

Las guías de práctica clínica habitual recomiendan realizar una valoración estática del paciente y posteriormente una dinámica de cara a decidir la mejor derivación posible del paciente, ya sea alta, consulta o ingreso. En nuestro caso esta valoración dinámica tampoco es registrada en los informes.

## CONCLUSIONES

Aunque nuestro trabajo presenta la limitación de un grupo de pacientes reducido como son pacientes con Asma grave, se puede reflejar que la presencia de al menos 1 exacerbación asmática es frecuente. La severidad más frecuentemente encontrada fue la moderada precisando de corticoides sistémicos en todos ellos. De todo ello se puede resumir que es preciso programas de educación sanitaria donde el paciente reconozca sus síntomas de empeoramiento para ejecutar el plan de acción por escrito. No obstante aunque los informes analizados muestran una concordancia entre la severidad de la agudización y el tratamiento pautado al alta, se debe mejorar la atención en estos pacientes realizando una evaluación de los mismos tanto estática como dinámica incorporando a nuestra asistencia marcadores de obstrucción bronquial como es el pico flujo.

# Originales

## BIBLIOGRAFÍA

1. Guía Española para el Manejo del Asma. GEMA 4.4 [Internet]. Disponible en: <http://www.gemasma.com/>
2. The Global Asthma Report 2014 [Internet]. Disponible en: [http:// www.-globalasthmareport.org/burden/burden.php](http://www.-globalasthmareport.org/burden/burden.php)
3. The economic burden of lung disease –ERS [Internet]. Disponible en: <http:// www.erswhitebook.org/chapters/the-economic-burden-of-lung-disease/>
4. James F. Donohue, Neal Jain. Exhaled nitric oxide to predict corticosteroid responsiveness and reduce asthma exacerbation rates. *Respiratory Medicine* (2013) 107, 943-952.
5. Reddel HK, Taylor DR, Bateman ED, Boulet L-P et al. On behalf of the American Thoracic Society /European Respiratory Society Task Force on Asthma Control and Exacerbations. 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; 180:59-99.
6. Plaza V, Serrano J, Picado C, Sanchis J. High Risk Asthma Research Group . Frequency and clinical characteristics of rapid-onset fatal and near-fatal asthma. *Eur Respir J*. 2002; 19: 846-52.
7. Woodruff PG, Emond SD, Singh AK, Camargo CA Jr. Sudden-onset severe acute asthma: clinical features and response to therapy . *Acad Emerg Med*. 1998; 5: 695-701.
8. Turner MO, Noertjojo K, Vedal S et al. Risk factors for near-fatal asthma: a case-control study in hospitalized patients with asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;157: 1804-9
9. Serrano J, Plaza V, Sureda B, de Pablo J, Picado C, Bardagi S et al. Alexithymia: a relevant psychological variable in near-fatal asthma. *Eur Respir J*. 2006 ; 28: 296-302.
10. Zeiger RS et al. High blood eosinophil count is a risk factor for future asthma exacerbations in adult persistent asthma. *J. Allergy Clin Immunol Pract*. 2014.
11. Ortega H, Yancey SW et al. Asthma exacerbations associated with lung function decline in patients with severe eosinophilic asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018 May-Jun; 6 (3):980-986.
12. Rodrigo G, Plaza V, Bardagi S, Castro-Rodríguez JA, de Diego A, Liñan S, et al. Guía ALERTA 2. América Latina y España: recomendaciones para la prevención y el tratamiento de la exacerbación asmática. *Arch Bronconeumol*. 2010; 46(Suppl 7): 2-20)
13. Haldar P, Brightling CE et al. Mepolizumab and exacerbations of refractory eosinophilic asthma. *N. Engl J Med* 2009; 360:973-84.
14. Pavord ID, Korn S et al. Mepolizumab for severe eosinophilic asthma (DREAM): a multicentre, double-blind, placebo controlled trial. *Lancet* 2012;380:651-9.
15. Moore WC, Meyers DA, Wenzel el al. Identification of asthma phenotypes using clustering analysis in the severe Asthma Research Program. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010; 181: 315-23.
16. Andrew D. Smith, M.B, Ch. B et al. Use of exhaled nitric oxide measurements to guide treatment in chronic Asthma. *N Engl J Med* 2005; 352: 2163-73.
17. Robin Taylor D , MD, FRCPC. Nitric oxide as a clinical guide for asthma management. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117:259-62.
18. Robin Taylor D , Pijnenburg MV, Smith AD and Jongste JCD. Exhaled nitric oxide measurements: clinical application and interpretation. *Thorax* 2006; 61; 817- 827.
19. Munira Essat, Sue Harnan, Tim Gomersall, Paul Tappenden, Ruth Wong, Ian Pavord, Rod Lawson and Mark L. Everard. Fractional exhaled nitric oxide for the management of asthma in adults: a systematic review. *Eur Respiratory Journal* 2006; In press.
20. López-Guillén A, Marques L. Uso de los medidores de flujo espiratorio máximo en el asma. *Arch Bronconeumol*. 1994; 30: 301-6.