



Universidad
Zaragoza

Trabajo Fin de Máster

Título del trabajo:

**PREDICCIÓN DEL CONTROL DEL ASMA SEGÚN
VARIABLES ESPIROMÉTRICAS**

English tittle:

**PREDICTION OF ASTHMA CONTROL ACCORDING
TO SPIROMETRIC VARIABLES**

Autor:

Patricia Bayod Carbó

Directores:

Elisabet Vera Solsona

David Sanz Rubio

Residente de Neumología en el Hospital Universitario Miguel Servet
Máster de Iniciación a la Investigación en Medicina

FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA

Curso 2022/2023

ÍNDICE

1. RESUMEN. ABSTRACT.....	6-7
2. INTRODUCCIÓN.....	8-25
2.1. ASMA.....	8-13
2.1.1. DEFINICIÓN, FACTORES DE RIESGO, PATOGENIA Y PRESENTACIÓN CLÍNICA.....	8-9
2.1.2. DIAGNÓSTICO.....	9-10
2.1.3. TRATAMIENTO.....	11-13
2.2. ASMA NO CONTROLADA.....	13-19
2.2.1. DEFINICIÓN.....	13-15
2.2.2. EVALUACIÓN Y DIAGNÓSTICO.....	15-19
2.2.2.1. CONFIRMACIÓN DIAGNÓSTICO DE ASMA y FENOTIPO.....	16
2.2.2.2. FACTORES DE RIESGO Y COMORBILIDADES.....	17-18
2.2.2.3. SEGUIMIENTO DEL PACIENTE CON ASMA NO CONTROLADA.....	18-19
2.3. FUNCIÓN PULMONAR.....	19-25
2.3.1. FEV1.....	20
2.3.2. FVC.....	20-21
2.3.3. FEV1/FVC.....	21
2.3.4. FEF25/75.....	21-25
2.3.4.1. ESPIROMETRÍA.....	22-23
2.3.4.2. OSCILOMETRÍA.....	23-24
2.3.4.3. LAVADO DE NITRÓGENO POR RESPIRACIÓN ÚNICA Y MÚLTIPLES.....	24- 25
2.3.4.4. PLETISMOGRAFÍA Y TÉCNICA DE DILUCIÓN DE GASES.....	25
2.3.4.5. OTROS.....	25
3. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.....	26
3.1. HIPÓTESIS.....	26
3.2. OBJETIVOS.....	26
3.2.1.OBJETIVO PRINCIPAL.....	26
3.2.2.OBJETIVO SECUNDARIO.....	26
4. MATERIAL Y MÉTODOS.....	27-30
5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	31-55
5.1. RESULTADOS.....	31-52
5.1.1. CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS DE LA MUESTRA.....	31-32
5.1.2. CARACTERÍSTICAS DE LA ENFERMEDAD ASMÁTICA DE LA MUESTRA.....	32-34
5.1.3. VARIABLES SECUNDARIAS.....	34-36
5.1.4. VARIABLES PRINCIPALES.....	36-50
5.1.4.1. FEV1.....	36-40
5.1.4.2. FVC.....	40-44
5.1.4.3. FEV1/FVC.....	44-45
5.1.4.4. FEF25-75.....	46-50
5.1.5. CARACTERÍSTICAS ESTADÍSTICAS DEL ESTUDIO: CONTRASTE DE HIPÓTESIS.....	50-52
5.2. DISCUSIÓN.....	53-55

6. LIMITACIONES DEL ESTUDIO.....	56
7. CONCLUSIONES.....	57
8. BIBLIOGRAFÍA.....	58-61
ANEXOS.....	62
ANEXO I: TEST DE CONTROL DEL ASMA ACT.....	62

ABREVIATURAS

ACQ: asthma control questionnaire.

ACT: test de control del asma.

AGNC: asma grave no controlada.

AINEs: antiinflamatorios no esteroideos.

ANC: asma no controlada.

AOS: apnea obstructiva del sueño.

ARLT: antileucotrienos.

AX: área bajo la curva de la reactancia.

CEICA: comité de ética e investigación de la comunidad de Aragón.

CFR: capacidad funcional residual.

CI: capacidad inspiratoria.

CPT: capacidad pulmonar total.

CV: capacidad vital.

EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

FEF25-75 o MMEF: flujo espiratorio forzado entre el 25 y el 75% de la FVC o máximo flujo espiratorio medio.

FENO: fracción exhalada de óxido nítrico.

FEV1: volumen espirado máximo en el primer segundo.

FOT: oscilometría forzada.

FVC: capacidad vital forzada.

GCI: glucocorticoides inhalados.

GCS: glucocorticoides sistémicos.

IECAs: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina.

Ig: inmunoglobulina.

IL: interlequinas.

IMC: índice de masa corporal.

IOS: oscilometría impulsada.

LABA: agonistas β_2 adrenérgicos de acción larga.

LAMA: antimuscarínico de acción larga.

LCI: índice de aclaramiento pulmonar.

PEF: pico flujo espiratorio.

R20: resistencia de vías aéreas grandes a 20 Hz.

R5: resistencia total de la vía a 5 Hz.

RGE: reflujo gastroesofágico.

RSCPNS: rinosinusitis crónica con poliposis nasosinusal.

SABA: agonistas β_2 adrenérgicos de acción corta.

S_{acin}: ventilación acinar.

SAMA: antimuscarínico de acción corta.

S_{cond}: ventilación conductiva.

SF6: hexafluoruro de sulfuro.

TACAR: tomografía computarizada de alta resolución.

TAI: test de adhesión a inhaladores.

VR: volumen residual.

VRI y VRE: volumen de reserva inspiratorio y espiratorio.

VT o VC: volumen tidal o volumen corriente.

1. RESUMEN

Introducción: La espirometría presenta una gran relevancia en el diagnóstico y seguimiento del paciente asmático, empleándose en el control de la enfermedad, en la reducción del riesgo futuro de progresión y en la objetivación de respuesta terapéutica. Por ello, se ha enfatizado su papel en la consulta de asma, investigando si existen variables espirométricas más allá del volumen espirado máximo en el primer segundo (FEV1) que puedan ayudar en el control de la patología.

Material y métodos: Este es un estudio retrospectivo longitudinal. Para la consecución de la cohorte, se incluyeron 75 pacientes asmáticos no controlados que fueron derivados y seguidos en la consulta de asma grave del Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza. Los criterios de inclusión fueron: tener un diagnóstico de asma no controlada según la guía GEMA 5.3 y un seguimiento desde el último trimestre de 2019 hasta el primer trimestre de 2023, con al menos dos espirometrías realizadas durante este tiempo. La muestra de estudio fue dividida en 4 grupos terapéuticos: aquellos manejados sin biológico (grupo 0, N0=33), los derivados con biológico que no se modifica (grupo 1, N1=21), a los que se inicia el biológico en la consulta (grupo 2, N2=15) y a los que se le cambia (grupo 3, N3=6). Las variables principales estudiadas fueron los parámetros espirométricos FEV1, FVC (capacidad vital forzada), FEF25-75 (flujo espiratorio forzado entre el 25 y el 75% de la FVC) y FEV1/FVC. Para comparar dichas variables entre los 4 grupos terapéuticos, y averiguar la potencia estadística de las diferencias y semejanzas obtenidas, se ha empleado el test de contraste de hipótesis Kruskal-Wallis.

Resultados: En rasgos generales, FVC y FEF25-75 demostraron un comportamiento temporal dependiente de abordaje terapéutico y similar a FEV1, apenas variando en los grupos 0 y 1 y mejorando en los grupos 2 y 3. Referente a la magnitud del cambio, FEF25-75 obtuvo la mayor respuesta a tratamiento biológico, aumentando su valor sobre todo en los grupos 2 y 3. Además, en casi el 100% de los casos en los que existía una afectación de la vía aérea pequeña, se cumplían criterios diagnósticos de asma no controlado según la GEMA 5.3, sin variabilidad del FEV1 durante el seguimiento.

Conclusión: FVC y FEF25-75 se podrían utilizar con el mismo valor predictivo que FEV1 en el manejo diario del paciente asmático y la identificación del deterioro de la enfermedad. Incluso FEF25-75, al anticiparse a la variabilidad de FEV1, podría considerarse mejor criterio diagnóstico espirométrico de asma no controlada. Además, FEF25-75 tiene un papel relevante como objetivo terapéutico, pudiéndose optimizar la terapia biológica según su evolución temporal. No obstante, se requeriría del desarrollo de una prueba “gold standard” universalmente aceptada para detectar en fases precoces de la enfermedad afectación de la vía aérea pequeña.

Palabras clave: Asma, asma no controlada, espirometría, FEV1, FVC, FEF25-75, FEV1/FVC, ACT, exacerbaciones, eosinófilos, Ig E, FENO, corticoide, biológico.

ABSTRACT

Introduction: Spirometry is of great relevance in the diagnosis and follow-up of asthmatic patients, being used in the control of the disease, in the reduction of the future risk of progression and in the objectification of therapeutic response. For this reason, its role in asthma consultation has been emphasized, investigating whether there are spirometric variables beyond the maximum exhaled volume in the first second (FEV1) that can help in the control of the pathology.

Material and methods: This is a retrospective longitudinal study. To achieve the cohort, 75 uncontrolled asthmatic patients were included who were referred and followed up in the severe asthma clinic of the Miguel Servet University Hospital in Zaragoza. The inclusion criteria were: having a diagnosis of uncontrolled asthma according to the GEMA 5.3 guideline and a follow-up from the last quarter of 2019 to the first quarter of 2023, with at least two spirometry tests performed during this time. The study sample was divided into 4 therapeutic groups: those managed without biologic (group 0, N0=33), derivatives with biologic that is not modified (group 1, N1=21), those that are started with biologic in the consultation (group 2, N2=15) and those that are changed (group 3, N3=6). The main variables studied were the spirometric parameters FEV1, FVC (forced vital capacity), FEF25-75 (maximum mesoexpiratory flow velocity) and FEV1/FVC. To compare these variables between the 4 therapeutic groups, and to find out the statistical power of the differences and similarities obtained, the Kruskal-Wallis hypothesis test was used.

Results: In general, FVC and FEF25-75 demonstrated a temporal behavior dependent on the therapeutic approach and similar to FEV1, barely varying in groups 0 and 1 and improving in groups 2 and 3. Regarding the magnitude of the change, FEF25-75 obtained the greatest response to biological treatment, increasing its value especially in groups 2 and 3. In addition, in almost 100% of the cases in which there was small airway involvement, diagnostic criteria for uncontrolled asthma according to GEMA 5.3 were met, with no variability of FEV1 during follow-up.

Conclusion: FVC and FEF25-75 could be used with the same predictive value as FEV1 in the daily management of asthmatic patients and the identification of disease deterioration. Even FEF25-75, by anticipating FEV1 variability, could be considered a better spirometric diagnostic criterion for uncontrolled asthma. Furthermore, FEF25-75 has a relevant role as a therapeutic target, and biological therapy can be optimized according to its temporal evolution. However, the development of a universally accepted “gold standard” test would be required to detect small airway involvement in the early stages of the disease.

Key words: Asthma, uncontrolled asthma, spirometry, FEV1, FVC, FEF25-75, FEV1/FVC, ACT, exacerbations, eosinophils, Ig E, FENO, corticosteroid, biologic.

2. INTRODUCCIÓN

2.1. ASMA

2.1.1. DEFINICIÓN, FACTORES DE RIESGO, PATOGENIA Y PRESENTACIÓN CLÍNICA.

El asma es una enfermedad inflamatoria crónica de las vías respiratorias que cursa con hiperrespuesta bronquial y obstrucción variable al flujo aéreo, total o parcialmente reversible por acción terapéutica o espontáneamente (1).

Se trata de una patología condicionada tanto por factores externos como genéticos. Éstos últimos parecen tener un protagonismo relevante en la aparición de la enfermedad asmática, su expresión fenotípica, la predisposición a desencadenantes de agudización y la respuesta terapéutica, siendo todavía un campo de investigación en activo (2). Como factores desencadenantes externos destaca el tabaquismo, las infecciones respiratorias de predominio vírico, la exposición alérgica y la contaminación ambiental (ya sea atmosférica, doméstica o laboral) (3).

Es considerada una de las enfermedades con mayor incidencia mundial, afectando a más de 300 millones de pacientes y destacando su predominio en la población infantil, siendo la enfermedad crónica más prevalente en los niños (4).

El componente patogénico predominante es la inflamación, distribuida por toda la vía aérea e independiente de la presencia de síntomas o de la gravedad de la enfermedad asmática. Sí que se le ha visto asociación con la intensidad de la respuesta cuando se desencadena una exacerbación (2).

La inhalación de sustancias irritantes supone el principal desencadenante de la enfermedad y sus exacerbaciones, y por tanto de la morbimortalidad de la enfermedad asmática (3). Suelen ser estas sustancias irritantes inhaladas las que generan una respuesta inmune innata o adaptativa. Ésta consiste en la secreción de interleuquinas proinflamatorias como IL-4, IL-5 e IL-13 por parte de las células linfoides innatas y de los linfocitos T-helper 2, activados a su vez por células dendríticas en la respuesta inmune adaptativa. Sin embargo, no toda respuesta inflamatoria en el asma está mediada por linfocitos T-helper 2, habiendo pacientes en los que la inflamación se origina en base a moléculas como la IL-7 o interferón- γ . De ahí surge la diferenciación fenotípica de los pacientes asmáticos en T2 y no T2, pues la pertenencia a un grupo patogénico o a otro tendrá connotaciones terapéuticas (2,5).

A parte de una respuesta inflamatoria inmunomediada, los pacientes con asma pueden presentar un fenómeno de remodelado de las vías respiratorias caracterizado por un engrosamiento de la capa reticular de la membrana basal, una fibrosis subepitelial, una hipertrofia e hiperplasia de la musculatura lisa bronquial, una proliferación y dilatación de los vasos sanguíneos, una hipertrofia de glándulas mucosas con su consiguiente hipersecreción de moco y una pérdida progresiva de función pulmonar derivada en la obstrucción bronquial (3).

La hiperrespuesta bronquial y la variabilidad de presentación clínica y funcional completarían la patogenia de la enfermedad. La hiperrespuesta bronquial se correlaciona a su vez con la

inflamación, el remodelado de la vía aérea y la gravedad clínica del asma. Por su parte, la clínica y función pulmonar variable a lo largo del tiempo presenta cambios fluctuantes incluso en el mismo día, a tener en cuenta en el manejo y control de la enfermedad.

El más característico de los signos y síntomas clínicos del asma son los sibilantes. La disnea o dificultad respiratoria, la tos y la opresión torácica también son muy habituales, apareciendo normalmente varios signos o síntomas clínicos guía a la vez. Son de predominio nocturno o de madrugada, provocados por desencadenantes inflamatorios de la vía aérea y variantes en tiempo e intensidad. Sin embargo, ninguno de ellos es específico de asma, teniendo poca capacidad predictiva de enfermedad cuando aparecen por aislado (2,6).

Con todo ello, el asma se podría considerar más un síndrome que una enfermedad, debido a su etiopatogenia multifactorial, a su presentación clínica diversa y a sus alteraciones funcionales variables, con distintos fenotipos de presentación (4).

2.1.2. DIAGNÓSTICO

En primer lugar, el diagnóstico de asma requiere de una anamnesis clínica exhaustiva y una exploración física completa, recogiendo aquellos antecedentes personales y familiares que puedan aumentar la probabilidad diagnóstica de la enfermedad (3). Sería el caso de la atopia, la rinosinusitis crónica con poliposis nasal, la rinitis o la dermatitis, al tratarse de comorbilidades frecuentemente ligadas con el asma.

El diagnóstico se confirma cuando estos antecedentes y síntomas de sospecha se acompañan de una prueba de función respiratoria que demuestre una obstrucción al flujo aéreo reversible, variable y con una hiperrespuesta bronquial (*Figura 1*). Para ello la espirometría es la prueba diagnóstica de elección, recogiendo en ella valores de interés como el FEV1 y la FVC.

La obstrucción se define como un cociente FEV1/FVC por debajo del límite inferior de normalidad de referencia, ya sea el arbitrariamente empleado 0.7 o el correspondiente a cada persona según edad. El FEV1 reducido (< 80% del valor teórico) también confirma obstrucción, estableciendo además gravedad y riesgo de exacerbación (2).

Tras detectar obstrucción, la reversibilidad se demuestra mediante la prueba broncodilatadora. Consiste en la administración de salbutamol 4 inhalaciones de 100 µg, o su equivalente en inhalador presurizado con cámara espaciadora, y repetir la prueba espirométrica a los 15 minutos. Se considera positiva si FEV1 aumenta $\geq 12\%$ y ≥ 200 mL respecto al valor basal. Esta obstrucción reversible ya es suficiente, junto con la clínica, para diagnosticar a un paciente como asmático (7,8).

La variabilidad también es importante en el diagnóstico, pero sobre todo lo es de cara al seguimiento del paciente asmático y a su control. Lo más recomendable para medir esta variabilidad diaria es el pico flujo espiratorio (PEF). Una diferencia $\geq 20\%$ entre el registro de PEF previo al inicio de la medicación y el valor promedio diario en las primeras 1-2 semanas tras tratamiento también es considerado diagnóstico de asma (9). Si empleamos la espirometría durante el seguimiento del paciente asmático, nos encontraremos esta

variabilidad representada por un resultado espirométrico de FEV1 o FVC cambiante \geq a 200 mL y \geq al 12% (7).

La hiperrespuesta bronquial, otro componente patogénico de la enfermedad asmática, también se puede medir mediante la prueba de provocación bronquial. Se trata de una prueba de ayuda en el diagnóstico de exclusión del asma, indicada en aquellos pacientes con síntomas respiratorios concordantes con la patología, pero con función pulmonar espirométrica normal. Los agentes provocadores de hiperreactividad bronquial usualmente empleados son la metacolina, la histamina, la adenosina monofosfato, el manitol y la solución salina hipertónica. Una vez administrados se analizará la dosis o concentración de agente provocador que se ha requerido para reducir FEV1 un 20%. Así, obtendremos de manera sensible la respuesta hiperreactiva bronquial del paciente, aunque limitados por una falta de especificidad. Por eso se dice que más que útil en el diagnóstico del asma, la prueba de provocación es fiable en la exclusión de la enfermedad (10).

Por último, la fracción exhalada de óxido nítrico (FENO) es una medida no invasiva de inflamación bronquial del fenotipo T2 alérgico, en parte relacionado con la inflamación eosinofílica. Un FENO > 40 ppb es un indicador diagnóstico de asma, con alta sensibilidad y especificidad sobre todo en pacientes no fumadores ni consumidores de glucocorticoides inhalados, especialmente si asocian un FEV1 reducido. Por el contrario, un valor de FENO normal no excluye el diagnóstico de asma, sobre todo si el fenotipo del paciente no es atópico (2).

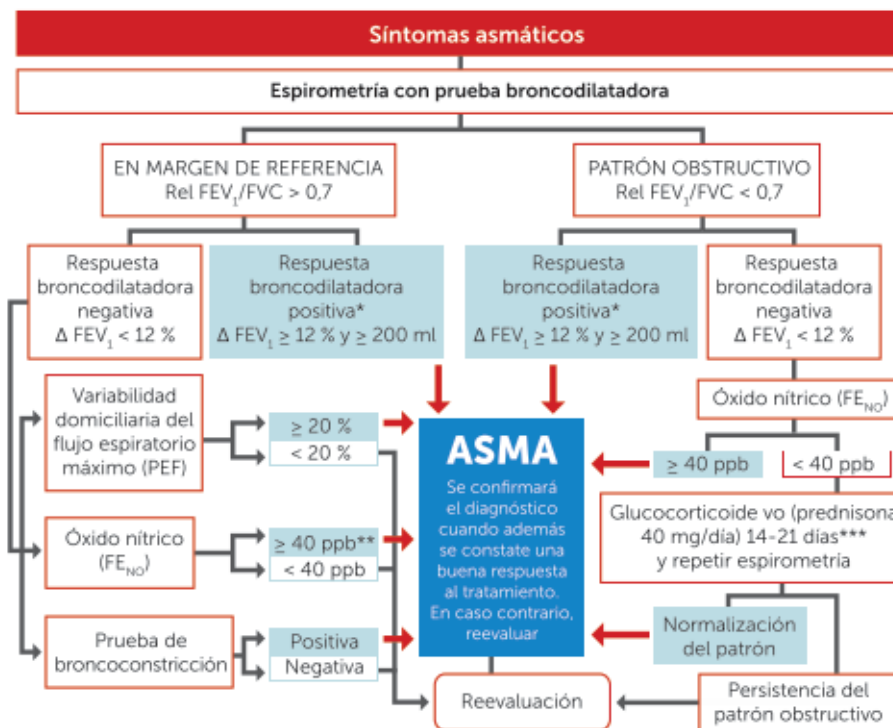


Figura 1. Algoritmo diagnóstico de enfermedad asmática según GEMA 5.3 (2).

2.1.3. TRATAMIENTO

Los objetivos principales del tratamiento de mantenimiento del paciente asmático reúnen el alcanzar un control de la enfermedad, el prevenir el riesgo futuro de exacerbaciones y el evitar el declinaje de la función pulmonar. Para ello, hay que tener en cuenta que el manejo del enfermo con asma no solo incluye la terapia farmacológica, sino que también comprende medidas no medicamentosas como la corrección de factores de riesgo modificables (deshabitación tabáquica, contaminación ambiental, control de aeroalérgenos, toma de antiinflamatorios no esteroideos o AINEs, vacunación antigripal, contra SARS-CoV-2 y antineumocócica), el manejo de las comorbilidades, la educación sanitaria en adhesión terapéutica y la instrucción del paciente en la autodetección de exacerbaciones (11).

Centrándonos en el tratamiento farmacológico, para iniciar la pauta medicamentosa de un paciente asmático se debe de tener en cuenta el nivel de gravedad de su enfermedad de base (Tabla 1). Según sea un asma intermitente, persistente leve, persistente moderada o persistente grave se instaurará el tratamiento farmacológico correspondiente al escalón terapéutico indicado (Tabla 2) (10).

Tabla 1. Clasificación de la gravedad de la enfermedad asmática antes de recibir tratamiento (12).

	Asma intermitente	Asma persistente leve	Asma persistente moderada	Asma persistente grave
Síntomas diurnos	≤ 2 veces/semana	> 2 veces/semana	A diario	Continuos
Medicación de “rescate”	≤ 2 veces/semana	> 2 veces/semana	A diario	Varias veces al día
Síntomas nocturnos	≤ 2 veces/mes	> 2 veces/mes	> 1 vez/semana	Frecuentes
Limitación de la actividad	Ninguna	Algo	Bastante	Mucha
Función pulmonar (FEV1 o PEF) % teórico	> 80%	> 80%	> 60% - < 80%	≤ 60%
Exacerbaciones	Ninguna	≤ 1 vez/año	≥ 2 veces/año	≥ 2 veces/año

Tabla 2. Correspondencia de escalón terapéutico de inicio según gravedad de la enfermedad asmática (2).

Tabla 2.5. Clasificación de la gravedad del asma cuando está bien controlada con tratamiento (distribuido en escalones)				
Gravedad	Intermitente	Persistente		
		Leve	Moderada	Grave
Necesidades mínimas de tratamiento para mantener el control	Escalón 1	Escalón 2	Escalón 3	Escalón 5
			Escalón 4	Escalón 6

El tratamiento farmacológico de todos los escalones terapéuticos está constituido por medicamentos de control o de mantenimiento y medicamentos de alivio o de “rescate”. Los primeros son aquellos que se deben de administrar diariamente y con una posología fija. Se trata de los glucocorticoides inhalados (GCI) o sistémicos (GCS), de los antagonistas de los receptores de leucotrienos (ARLT), de los agonistas β_2 adrenérgicos y anticolinérgicos de acción prolongada inhalados (LABA y LAMA) y de los anticuerpos monoclonales (omalizumab, mepolizumab, reslizumab, dupilumab y benralizumab). Los de “rescate”, por su parte, son aquellos fármacos de acción rápida que tratan o previenen el broncoespasmo agudo y que se emplean a demanda según las necesidades clínicas del paciente. Entre ellos se encuentran los β_2 adrenérgicos y anticolinérgicos de acción corta (SABA y SAMA) inhalados, aunque se pueden emplear combinaciones LABA/GCI de “rescate” conocidas como terapia SMART (budesonida/formoterol, beclometasona/formoterol o beclometasona/salbutamol) (12,13).

En concreto, cada escalón se compone de un manejo terapéutico distintivo (*Figura 2*):

- Escalón 1: Se trataría del manejo del paciente asmático intermitente, aquel con síntomas diurnos ocasionales leves y sin síntomas nocturnos. Corresponde al uso de SABA inhalados o terapia SMART inhalada a demanda, sin fármacos de mantenimiento. En caso de asma inducida por el ejercicio, el fármaco inhalado de elección es el SABA (2).
- Escalón 2: En el asma persistente leve el tratamiento de inicio indicado incorpora GCI a dosis bajas administrados diariamente. A partir del escalón 2 incluido, los sucesivos niveles terapéuticos asociarán una medicación de “rescate” correspondiente con la descrita en el escalón 1 (14).
- Escalón 3: El tratamiento de inicio en los asmáticos persistentes moderados consistirá en GCI a dosis bajas asociados a LABA de mantenimiento, preferiblemente administrados siempre que se pueda en un mismo dispositivo inhalatorio.
- Escalón 4: La siguiente opción de los asmáticos persistentes moderados, sino es suficiente con el abordaje del tercer escalón, sería la combinación de GCI a dosis medias con LABA a diario.
- Escalón 5: En el asmático grave se suelen emplear de mantenimiento GCI a dosis altas asociados a LABA. Pueden estar bien o mal controlados, y según ello se escalarán al sexto y último nivel terapéutico o seguirán tratamiento del quinto escalón (12).
- Escalón 6: El último escalón corresponde a los asmáticos persistentes graves, con mal control permanente de la enfermedad y exacerbaciones frecuentes a pesar de GCI a dosis altas y LABA. A este tratamiento diario del quinto escalón se les añaden fármacos biológicos, siendo necesaria una derivación a centros especializados, una clasificación fenotípica del paciente y un seguimiento exhaustivo de la respuesta terapéutica.

Los pacientes asmáticos persistentes graves no controlados con la combinación de GCI a dosis altas asociados a LABA, además de beneficiarse de una asociación a biológico, también pueden favorecerse de la adición al tratamiento de un LAMA. Para ello, deben tener un FEV1/FVC postbroncodilatador < 0.7 y solo pueden emplearse tiotropio o glicopirronio como partículas anticolinérgicas. La triple terapia, tanto con biológico como con LAMA, ha demostrado mejorar la función pulmonar y reducir las exacerbaciones en los últimos escalones terapéuticos (2).

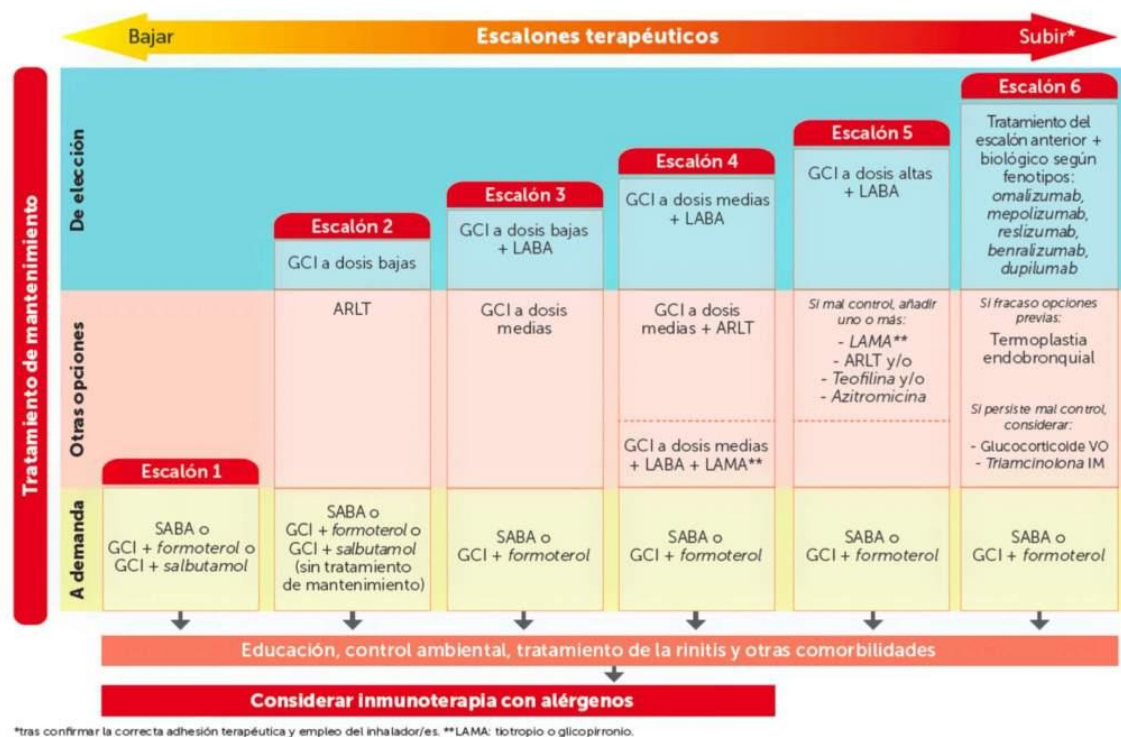


Figura 2. Escalones terapéuticos del tratamiento de mantenimiento del paciente asmático (2).

Una vez instaurado el tratamiento farmacológico de mantenimiento, éste debe ajustarse de manera continuada durante el seguimiento del paciente asmático. De esta manera, si se objetiva un asma no controlada clínica o funcionalmente hay que aumentar el escalón terapéutico, y si la enfermedad permanece estable durante al menos 3 meses pueden reducirse paulatinamente las necesidades farmacológicas (15).

Por todo ello es de vital importancia el correcto diagnóstico de la enfermedad asmática y del nivel de gravedad del paciente, para así abordar terapéuticamente al enfermo según escalón perteneciente y llevar a cabo un seguimiento exhaustivo que permita modificar el tratamiento hasta alcanzar un control de la enfermedad asmática (2).

2.2. ASMA NO CONTROLADA

2.2.1. DEFINICIÓN

Se define como asma no controlada (ANC) a aquella enfermedad asmática que, una vez confirmada y tratada de manera óptima, habiendo abordado sus factores de riesgo y comorbilidades, presente alguna de las siguientes características:

- Mal control de síntomas con un cuestionario Test de Control del Asma (ACT) < 20 puntos o un Asthma Control Questionnaire (ACQ) > 1.5 puntos.

- ≥ 2 exacerbaciones graves o haber recibido ≥ 2 ciclos de glucocorticoides orales (de ≥ 3 días cada uno) en el año previo.
- Al menos 1 hospitalización por exacerbación grave en el año previo.
- Limitación crónica del flujo aéreo (relación FEV1/FVC < 0.7 o FEV1 $< 80\%$ del valor predicho) a pesar del uso de un tratamiento adecuado (siempre y cuando el mejor FEV1 sea superior al 80%) (2).

No se debe confundir ANC con “asma difícil de tratar” o con “asma refractaria o resistente a tratamiento”. El “asma difícil de tratar” se refiere a los pacientes asmáticos complicados de controlar por falta de adherencia terapéutica, técnica inhalatoria adecuada, exposición persistente a factores desencadenantes o mal manejo de comorbilidades asociadas. Sin embargo, el “asma refractaria o resistente a tratamiento” es aquella que, una vez descartada un “asma difícil de tratar”, requiere de altas dosis de GCI asociados a un segundo fármaco (LABA y/o GCS) para prevenir el mal control de la enfermedad, o que presenta ese descontrol a pesar de ello (16).

Epidemiológicamente en más de la mitad de los pacientes asmáticos el control de la enfermedad no se llega a alcanzar, desarrollándose un ANC (17). Esa falta de control es aún más notable cuanto más grave es la enfermedad, surgiendo el concepto de asma grave no controlada (AGNC). El AGNC se define como la enfermedad asmática que persiste mal controlada a pesar de tratamiento combinado de GCI a dosis altas con LABA durante el último año, o bien a pesar de glucocorticoides orales durante al menos seis meses en el mismo periodo de tiempo (2). Es decir, el AGNC incluye en su definición el concepto de “asma refractaria o resistente a tratamiento”, pero no lo hace así el ANC (16).

Una vez diagnosticado, el objetivo de tratar el ANC pasaría por reducir síntomas diurnos y nocturnos, evitar el uso de medicación de rescate, mantener una función pulmonar dentro de los valores de normalidad, conseguir una buena calidad de vida sin limitaciones familiares, sociales, laborales o escolares, realizar ejercicio físico y satisfacer las necesidades y expectativas del paciente y de sus familiares (1). En cuanto al riesgo futuro, se buscaría prevenir exacerbaciones, rehusar la necesidad de glucocorticoides sistémicos, las visitas a los servicios de Urgencias y hospitalarios, la pérdida exagerada de función pulmonar, el desarrollo de obstrucción fija al flujo aéreo y los efectos adversos relacionados con el tratamiento (*Figura 3*) (2).

Para objetivar el control de la enfermedad y el correcto tratamiento del ANC, se deben recopilar en cada visita médica los síntomas y exacerbaciones presentados por el paciente, así como medir la función pulmonar mediante una espirometría que cuantifique el FEV1 basal y la evolución de este. Todo ello con objetivo de ajustar tratamiento médico y llevar a cabo un seguimiento estrecho del paciente no inferior a 6 meses (18).

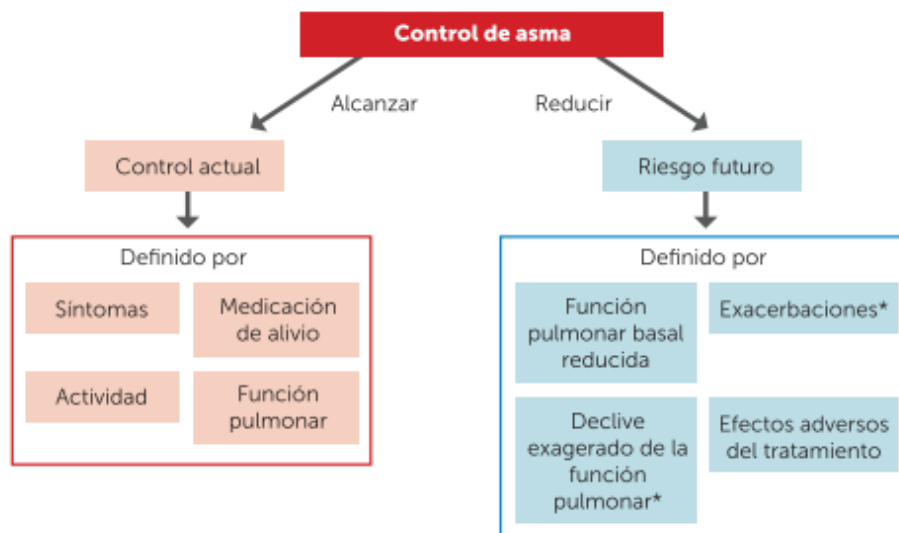
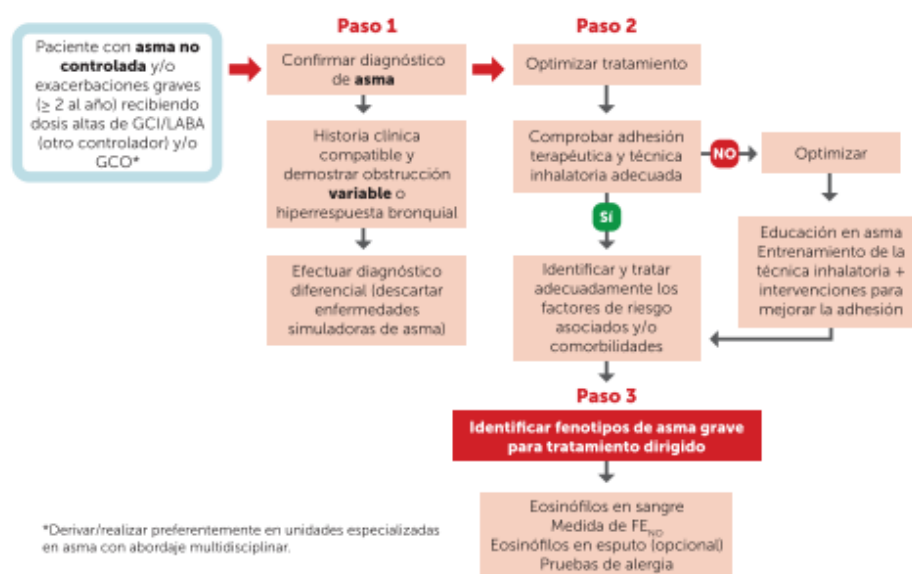


Figura 3. Implicaciones del control de la enfermedad asmática según GEMA 5.3 (2).

2.2.2. EVALUACIÓN Y DIAGNÓSTICO DEL ANC.

Ante la sospecha de ANC se recomienda la realización de una evaluación sistémica y multidisciplinar del paciente en una unidad o centro especializado en asma. Primeramente, se deberá realizar una confirmación diagnóstica de la patología asmática y un descarte de factores de riesgo y comorbilidades no tratadas que puedan influir en el mal control de la enfermedad (Figura 4). Una vez optimizado el diagnóstico y el tratamiento, se realizará un seguimiento médico del paciente en sucesivas visitas, que requerirán de una serie de pruebas clínicas, analíticas y funcionales a repetir para la valoración del ANC (11).



*Derivar/realizar preferentemente en unidades especializadas en asma con abordaje multidisciplinar.

Figura 4. Algoritmo diagnóstico de ANC. Decisión secuencial por pasos (2).

2.2.2.1. CONFIRMACIÓN DIAGNÓSTICA DE ASMA

Alrededor de un tercio de los pacientes diagnosticados de asma verdaderamente no presentan dicha enfermedad. Por ello no se debe presumir el diagnóstico con el que el paciente es derivado, y lo primero que se ha de realizar ante una sospecha de ANC es confirmarla. Con ese objetivo es conveniente corroborar una historia clínica compatible y una demostración espirométrica de obstrucción reversible o hiperrespuesta bronquial a través de la variabilidad del FEV1 postbroncodilatación. En caso de duda, debe de repetirse la anamnesis y realizar las pruebas diagnósticas necesarias para llegar a un diagnóstico certero de asma.

Si no es posible confirmar la enfermedad asmática, se deberá realizar un diagnóstico diferencial excluyendo otras enfermedades “simuladoras” de asma mediante la realización de pruebas diagnósticas encaminadas a cada enfermedad (*Tabla 3*). Suelen ser patologías de diagnóstico tardío, que suponen un alto consumo de recursos sanitarios y económicos, así como un efecto perjudicial para el individuo por el uso de medicación no indicada. Hay que tenerlas en cuenta sobre todo en pacientes que, con una clínica compatible con asma, no presentan diagnóstico espirométrico ni responden a la medicación inhalada (16).

Tabla 3. Diagnóstico diferencial del asma: enfermedades simuladoras y pruebas diagnósticas correspondientes (2).

Diagnóstico diferencial	Pruebas diagnósticas
<ul style="list-style-type: none"> - Enfermedad orgánica vía superior - Colapso dinámico de la vía aérea - Obstrucción bronquial 	<ul style="list-style-type: none"> - Espirometría con asa inspiratoria - Tomografía computarizada (TC) en inspiración/ espiración de vía superior - Fibrobroncoscopia
<ul style="list-style-type: none"> - Obstrucción laríngea inducible (OLI) 	<ul style="list-style-type: none"> - Laringoscopia/video-estroboscopia durante la crisis o tras provocación con metacolina o tras ergometría
<ul style="list-style-type: none"> - Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (enfisema) 	<ul style="list-style-type: none"> - TC de tórax - Pletismografía y difusión CO
<ul style="list-style-type: none"> - Bronquiolitis obliterante 	<ul style="list-style-type: none"> - TC de tórax en inspiración/espiración - Pletismografía/atrapamiento aéreo - Biopsia transbronquial/pulmonar
<ul style="list-style-type: none"> - Disneas funcionales/síndrome de hiperventilación 	<ul style="list-style-type: none"> - Cuestionario de hiperpercepción (de Nijmegen) - Valoración psicológica
<ul style="list-style-type: none"> - Insuficiencia cardíaca izquierda 	<ul style="list-style-type: none"> - TC de tórax - Electrocardiograma/ecocardiograma
<ul style="list-style-type: none"> - Bronquiectasias - Fibrosis quística - Aspergilosis broncopulmonar alérgica (ABPA) 	<ul style="list-style-type: none"> - TC de tórax - Test del sudor/estudio genético - IgE total y específica a <i>Aspergillus</i>/precipitinas
<ul style="list-style-type: none"> - Granulomatosis eosinofílica con poliangeitis (GPEA) - Eosinofiliias pulmonares 	<ul style="list-style-type: none"> - ANCAp/Biopsia de órgano(s) afectado(s) - Fibrobroncoscopia (con lavado broncoalveolar)

2.2.2.2. FACTORES DE RIESGO Y COMORBILIDADES

Una vez confirmado el diagnóstico de asma, lo siguiente que se debe realizar es identificar los factores de riesgo que han conducido al mal control de la enfermedad. Los principales son la mala adherencia terapéutica, el mal uso de los inhaladores, la heterogeneidad de los fenotipos asmáticos, de las comorbilidades asociadas y la historia de exacerbaciones frecuentes (18).

- Mala adherencia terapéutica y técnica inhalatoria: se sabe que hasta un 50% de los asmáticos presentan una inadecuada adhesión o inhalación. Por ello es de vital importancia evaluar el correcto seguimiento de la posología por parte del paciente, así como la correcta realización de la técnica inhalatoria. Con este fin disponemos de cuestionarios validados como el TAI (test de adhesión a inhaladores), de informatización de la retirada de fármacos en la farmacia y de programas de educación inhalatoria en consulta (16). Sin embargo, estos métodos valorativos sobreestiman el grado de adhesión terapéutica, no existiendo hoy en día un recurso eficazmente correlativo con la cumplimentación terapéutica del paciente (17).
- Comorbilidades y agravantes: existen diversas enfermedades que, al coexistir con el asma y no tratarse correctamente, pueden contribuir a su control insuficiente. Es el caso de las enfermedades nasosinusales, el reflujo gastroesofágico (RGE), la obesidad, la apnea obstructiva del sueño (AOS), la ansiedad, la depresión, la fibromialgia, la disnea funcional o la obstrucción laríngea inducible. Son muy prevalentes en el ANC, y hasta el 92% de los pacientes con AGNC presentan al menos una de las comorbilidades mencionadas (2,11).
- Historia de exacerbaciones frecuentes: el tabaquismo activo o pasivo, los e-cigarrillos, la marihuana inhalada, la exposición a alérgenos, la contaminación del aire, los agentes ocupacionales, el moho, los productos químicos, los medicamentos como AINEs, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECAs) o β -bloqueantes no selectivos y el abuso de SABA pueden desencadenar las exacerbaciones frecuentes de un paciente asmático y justificar un mal control de la enfermedad. La evitación de todo ello puede suponer una mejoría en el manejo del ANC, reduciéndose la clínica asmática, la necesidad de medicación de rescate y los requerimientos terapéuticos de mantenimiento (2).
- Heterogeneidad de fenotipos asmáticos: Existen determinados perfiles clínicos con características fisiopatológicas diferenciadas que responden mejor a tratamientos dirigidos a dianas moleculares concretas. Se trata de los fenotipos del paciente asmático grave, definidos según características clínicas y moleculares. Dentro de la esfera clínica, habrá que interrogar al asmático grave sobre enfermedad atópica, alérgica, rinitis, poliposis, obesidad, intolerancia a los AINEs o hábito tabáquico. A nivel analítico, son determinaciones especialmente relevantes los eosinófilos en sangre y en esputo, Inmunoglobulina E (Ig E), FENO y los prick-test. Con esa información clínico-analítica se distinguen 5 fenotipos asmáticos fundamentales: alérgico, eosinofílico, mixto, neutrofilico y asociado a obesidad. Cada uno de ellos obtendrá una mejor respuesta con una terapia biológica en concreto, alcanzando control terapéutico en escalones últimos de la enfermedad. No obstante, una mala determinación del fenotipo clínico del paciente asmático también puede suponer un desencadenante de mal control de la enfermedad. Por ello, la identificación del fenotipo asmático se

considera imprescindible en el buen manejo del asma grave, pero su heterogeneidad no deja de ser un factor de riesgo asociado a la enfermedad (16).

2.2.2.3. SEGUIMIENTO DEL PACIENTE CON ASMA NO CONTROLADA

El seguimiento del ANC busca conocer el momento actual de la enfermedad, compararlo con las condiciones previas del paciente y así determinar si existe mejoría, empeoramiento o estabilidad. Más allá de ello, pretende realizar un control clínico de los síntomas presentes, evitar agudizaciones y limitaciones funcionales diarias, evaluar las comorbilidades ya conocidas y su correcto tratamiento, descartar la coexistencia de nuevas patologías subsidiarias de tratar, valorar la respuesta terapéutica actual, comprobar cumplimiento y uso adecuado de inhaladores, prevenir problemas de empeoramiento futuros, establecer un pronóstico de enfermedad y planificar una atención terapéutica futura (11).

Para todo ello, el seguimiento del paciente con ANC será llevado a cabo con el registro y monitoreo de los siguientes resultados:

- Cuestionarios validados y estandarizados para la práctica clínica diaria ACT y ACQ (*Anexo I*). Buscan identificar el control actual sintomatológico y prevenir el riesgo futuro de clínica no controlada. En el caso de ACT, 20 puntos o más se interpretan como asma controlada, los puntos de corte que definen parcialmente controlada son entre 19 y 16 puntos, y el ANC se define por una puntuación igual o menor a 15. Por su parte, un ACQ < 0.5 puntos indica asma bien controlada, entre 0.5 y 0.99 puntos se asocia a asma parcialmente controlada y ≥ 1 equivale al asma mal controlada (2). El inconveniente de estos cuestionarios radica en que la clínica a registrar es subjetiva, variable según si el paciente es hiperperceptor o hipoperceptor de los síntomas, quedando enmascarada la verdadera repercusión clínica del enfermo. Por ello, se requiere de otras herramientas diagnósticas y de seguimiento adicionales en el manejo del ANC (11).
- Número de exacerbaciones y gravedad de la exacerbación en el último año. Una exacerbación grave que requiera de ingreso hospitalario o ≥ 2 exacerbaciones graves que requieran de ciclos de glucocorticoides definen ANC (2).
- Eosinófilos en sangre y en esputo. El predominio eosinofílico en sangre o en esputo asocia un aumento de riesgo de exacerbaciones y, por lo tanto, un peor control de la enfermedad asmática. Son considerados biomarcadores de inflamación, así como dianas terapéuticas en la elección del biológico a emplear. Sin embargo, hay que tener en cuenta que los asmáticos que reciben glucocorticoides orales presentarán una infranivelación del número de eosinófilos en sangre con respecto a esputo, y que la persistencia de eosinofilia en esputo parece reflejar mejor una respuesta insuficiente al tratamiento que la eosinofilia periférica.
- FENO. Un FENO elevado, al igual que los eosinófilos, asocia mayor número de exacerbaciones y predisposición al desarrollo de ANC. Es un marcador directo de la inflamación T2 y de la respuesta a corticoides. Sin embargo, al igual que ocurría con los eosinófilos, por si solo no es capaz de predecir una mala evolución de la enfermedad (11).

- La espirometría forzada. Durante el seguimiento del ANC es FEV1 el valor espirométrico que más información ofrece sobre el riesgo de exacerbaciones. Un FEV1 < 80% se asocia a mal control del asma. Sin embargo, cuando la obstrucción central es conocida, una variabilidad del FEV1 \geq a 200 mL y \geq al 12% tendrá la misma función de predicción de mala evolución de la enfermedad, al ser la diferencia mínima clínicamente significativa (7,19).

Hoy en día no se ha demostrado que estos parámetros recogidos por separado sean biomarcadores efectivos en el seguimiento del asma. Sin embargo, en conjunto son de utilidad para determinar las decisiones a tomar sobre el tratamiento de mantenimiento y el ajuste de dosis, escalando o desescalando pasos terapéuticos (2).

2.3. FUNCIÓN PULMONAR

La espirometría es una prueba clave en el diagnóstico y seguimiento de patologías respiratorias como el asma, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), las enfermedades intersticiales o las neuromusculares. Se encarga de medir la función pulmonar del paciente a través de volúmenes y flujos inspiratorios y espiratorios (20).

Para ello, existen dos tipos de técnicas espirométricas, la simple y la forzada. En la espirometría simple, el paciente realiza una espiración máxima no forzada tras una inspiración máxima. Con ello se miden volúmenes estáticos como la capacidad vital (CV), el volumen tidal o corriente (VT o VC), el volumen de reserva inspiratoria y espiratoria (VRI y VRE), la capacidad inspiratoria (CI), la capacidad pulmonar total (CPT), el volumen residual (VR) y la capacidad residual funcional (CFR). Por su parte, la espirometría forzada requiere de una espiración máxima forzada tras una inspiración máxima. Es la técnica más empleada, ya que nos ofrece flujos respiratorios dinámicos además de volúmenes estáticos pasivos, pudiendo evaluar así la fuerza de la pared torácica. En este caso se obtienen parámetros como la FVC, el FEV1, el cociente FEV1/FVC y el FEF25-75 (21).

Al tratarse de una técnica diagnóstica sencilla, fácil de realizar y no invasiva, es muy costo-efectiva en el manejo diario de patologías como el asma, ayudando en el diagnóstico y seguimiento de la enfermedad (20).

La espirometría en un paciente asmático tiene que estudiar a priori la vía aérea central. Sin embargo, ante un asma tratada óptimamente, con buena adhesión terapéutica, control de las comorbilidades, de los factores de riesgo y con un FEV1 y un FVC dentro de los valores de normalidad, habría que sospechar que la vía aérea pequeña puede encontrarse afectada (1).

Por ello son varios los valores que se deben tener en cuenta en la interpretación de la espirometría de un paciente asmático, recogiéndose fundamentalmente FEV1, FVC, FEV1/FVC y FEF25-75.

2.3.1. FEV1

El volumen espirado forzado en el primer segundo o FEV1 < 80% del valor teórico ha sido validado, tanto para el diagnóstico de obstrucción de la vía aérea central, como para la detección de restricción del pulmón o de la caja torácica.

En concreto, en la enfermedad asmática FEV1 se emplea en la cuantificación de la pérdida de función pulmonar y en la detección espirométrica de ANC. Además, es el valor que mejor mide la gravedad de esa obstrucción, al tener una correlación lineal con la misma (1).

Se trata de un parámetro reproducible pero muy variable. Presenta una disminución fisiológica en el paciente sano no fumador de entre 15 y 20 mL/año. Por su parte, en el paciente asmático este descenso es aún más acelerado, aunque variaciones de FEV1 < 200 mL y/o < 12% entre visitas no se consideran todavía clínicamente relevantes. Solo aquellos cambios de FEV1 \geq 200 mL y \geq 12% sugerirán un empeoramiento funcional del paciente, posiblemente acompañado de un deterioro de la enfermedad asmática subyacente que se consideraría no controlada (1,7).

A pesar de su correlación lineal con el grado de obstrucción de la vía aérea central, FEV1 presenta una asociación débil con los síntomas del asma, pudiendo estar dentro de los valores de normalidad en presencia de un ANC. Por ello, aunque se obtenga un FEV1 < 80%, se precisan de otras variables clínicas, analíticas y espirométricas para confirmar el no control de la enfermedad (22).

Sin embargo, un valor de FEV1 bajo acompañado de un empeoramiento clínico asociado diagnóstica crisis asmática. Del mismo modo que con la obstrucción, es un indicador muy fiable de la gravedad de la crisis, más incluso que la sintomatología propia del paciente. Además, no solo FEV1 reduce con la crisis aguda sino también con el riesgo de agudización. Es decir, es un fiel predictor de exacerbaciones.

Otros factores de riesgo relacionados con un declinar rápido de FEV1 son: la falta de tratamiento con corticoides inhalados, la hipersecreción mucosa cónica, la hiperrespuesta bronquial, las exacerbaciones graves, un inicio reciente de la enfermedad asmática, una duración del asma de < 15 años, historia de tabaquismo, eosinofilia en esputo, FENO disminuido, factores genéticos (ADAM33, ESR1, PLAUR, POSTN), sexo femenino o sensibilidad a aspirina (1).

Tras el diagnóstico de asma, FEV1 también sirve en la valoración de la respuesta funcional al tratamiento, mejorando en cuestión de días y alcanzando estabilidad en aproximadamente dos meses.

2.3.2. FVC

La capacidad vital forzada o FVC indica la cantidad de aire que moviliza un individuo desde una inspiración a una espiración máxima forzada. Su valor normal es de 3 a 5 L y un FVC < 80% del

valor teórico indica un trastorno pulmonar restrictivo subyacente, como la fibrosis pulmonar, la neumonitis, las enfermedades pleurales o de caja torácica (21).

FVC también se puede encontrar disminuido en trastornos obstructivos como el asma y el EPOC. Sin embargo, lo habitual en un paciente asmático es presentar un FVC normal o incluso elevado (6).

2.3.3. FEV1/FVC

El cociente FEV1/FVC es el más sensible en la detección de obstrucción de la vía aérea, diagnosticándola con un valor inferior al 70% o a 0.7 en valor absoluto. Sin embargo, este punto de corte sobrediagnostica obstrucción en pacientes mayores y la infradiagnostica en jóvenes, por lo que otros estudios recomiendan utilizar el límite inferior de normalidad por edad, altura y grupo étnico para así individualizar y mejorar el indicador de obstrucción.

Su determinación es de vital importancia en el diagnóstico de enfermedades obstructivas como el asma o el EPOC. Mientras que en la enfermedad EPOC un cociente < 0.7 está constantemente presente, en la patología asmática podemos encontrarnos con una relación FEV1/FVC en rango de normalidad.

Sin embargo, se sabe que cuanto más evolucionada está la enfermedad y cuantas más exacerbaciones presenta, más riesgo de desarrollo de limitación crónica al flujo aéreo manifestado por FEV1/FVC < 0.7 . De esta manera, hasta el 60% de los asmáticos graves presentan una obstrucción central, sobre todo los asmáticos graves corticodependientes (1).

2.3.4. FEF25-75

La vía aérea pequeña en la espirometría se mide mediante el FEF25-75, valor que representa el flujo espiratorio forzado cuando el 50 y el 75% de FVC se han expirado.

Se sabe que un pulmón de 5 L de capacidad contiene aproximadamente 30.000 vías aéreas pequeñas, la mayoría de ellas con un diámetro de entre 0.5 y 1mm (< 2 mm en todos los casos) (23). Estas vías aéreas pequeñas o periféricas corresponden con aquellas divisiones bronquiales más allá de la octava, incluyendo bronquio terminal, bronquiolo, conductos y sacos alveolares (24). Representan el 98% del área de superficie bronquial total, contribuyen a menos del 10% de las resistencias totales y tienen una velocidad de flujo aéreo reducida, resultado del cociente entre el propio flujo y la sección transversa (4,22). Esta velocidad menor favorecerá el desarrollo de flujo laminar, que a su vez contribuirá a la escasa resistencia pulmonar ofrecida por la vía aérea pequeña.

No contienen cartílago ni cilios, presentan una alta distensibilidad, una escasa curvatura y están bañadas en surfactante. Cuando predomina en ellas el patrón inflamatorio, este surfactante que las mantiene permeables se pierde, lo que favorece su colapso con la consecuente retención de secreciones que no pueden ser expulsadas por la falta de cilios (22).

Es conocido que la inflamación del árbol bronquial en el paciente asmático está presente desde las vías aéreas grandes hasta las pequeñas, siendo en la periferia donde el componente inflamatorio es aún mayor (24). A su vez esta inflamación de la pared se distribuye de manera diferente a la del resto de vías medias y grandes: Mientras que en la vía aérea distal predomina la inflamación en la cara externa de la pared, en el resto de las vías lo hace en la cara más interna. Esta inflamación periférica en las vías aéreas se ha relacionado con una mayor expresión clínica y un peor control de la enfermedad (18). Por ello el tratamiento dirigido a la vía aérea más distal tiene un papel relevante en el manejo de la enfermedad asmática.

Aunque se ha visto asociada sobre todo al fenotipo eosinofílico, la inflamación de la vía aérea periférica se da en un grupo de asmáticos con una presentación fenotípica específica a la que algunos estudios se han referido como el “fenotipo de vía aérea periférica afecta”. Estos rasgos en común se basan en un FEV1 reducido asociado a historia de tabaquismo, un aumento de los eosinófilos periféricos y un peor control clínico de la enfermedad, con mayor hiperrespuesta bronquial (23).

En vida real su afectación prevalece en más de la mitad de los casos de diagnóstico de asma, lo que pone de manifiesto que las técnicas de función respiratoria actualmente empleadas infradetectan la afectación de la vía aérea periférica (24). Por ello son también conocidas como “zona silente”, ya que muchas veces las pruebas de función pulmonar son insensibles a la vía aérea distal (22,25). No tienen actualmente un método diagnóstico “gold standard” de alta capacidad predictiva, siendo lo más recomendado complementar distintas técnicas funcionales para llegar a un diagnóstico de certeza de obstrucción periférica. Sin embargo, ninguna de las pruebas respiratorias está exenta de inconvenientes, buscando aumentar la sensibilidad con su combinación (24,26).

2.3.4.1. ESPIROMETRÍA

La espirometría es la prueba empleada por excelencia en el diagnóstico de obstrucción central, gracias a la medición de FEV1 y FEV1/FVC.

Por su parte, la medición de la vía aérea pequeña a través de la espirometría se realiza calculando el flujo espiratorio forzado cuando el 50 y el 75% de FVC se han expirado (FEF25-75), lo que también se conoce como máximo flujo espiratorio medio (MMEF). Es decir, FVC puede alterar los resultados de FEF25-75 y se debe tener en cuenta a la hora de interpretar la espirometría, corrigiendo el cálculo. Algunos autores hasta consideran el valor de corte de FEF25-75 < 60% como arbitrario debido a su variabilidad.

Esta afectación de FEF25-75 suele representar cambios tempranos en la espirometría, relacionados con el desarrollo de un patrón obstructivo. Son más frecuentes en gente más mayor y prevalecen en cualquier grado de severidad de enfermedad asmática, predominando con un porcentaje de hasta el 70% de los casos en el asmático grave (22). La caída de FEF25-75 se suele relacionar con un FEV1 reducido, representativo de una afectación de la vía aérea central. No obstante, también puede producirse esta afectación de vía aérea pequeña en ausencia de obstrucción central (19,26).

Hoy en día valores como FEV1 y FVC se consideran más fiables que FEF25-75 en la lectura de la espirometría y en el diagnóstico de patologías respiratorias (23). Solo se ha demostrado una asociación más sólida de FEF25-75 < 60% con un mal control del asma en la población infantil, incluso con valores de FEV1 dentro de la normalidad (1).

2.3.4.2. OSCILOMETRÍA

La oscilometría surge de la necesidad de emplear maniobras no asociadas a respiración forzada para diagnosticar afectación de la vía aérea periférica, es decir no dependientes de esfuerzo. Dentro de las pruebas empleadas en la detección de obstrucción periférica sin esfuerzo, es en la que mayores investigaciones se han realizado y mayores conocimientos se han aportado (22).

Existen dos tipos de oscilometría: la oscilometría forzada (FOT) y la oscilometría impulsada (IOS).

Son fáciles de realizar, pues el paciente sólo tiene que sellar los labios al dispositivo y respirar normal y tranquilamente durante menos de 20 segundos.

Sin embargo, los resultados son más complejos de interpretar (*Figura 5*). Se encargan de medir la impedancia pulmonar, la reactancia pulmonar y la resistencia ante una onda de sonido administrada de entre 3 y 35 Hz y sus oscilaciones, con frecuencias más altas que llegan solo a la vía aérea grande y frecuencias más bajas que alcanzan la totalidad de la vía. La impedancia es la fuerza necesaria para mover la onda dentro del sistema respiratorio, la reactancia es la cantidad de retroceso de las vías respiratorias ante la presión oscilante administrada y la resistencia es la energía que se requiere para permitir el paso de la onda de sonido a través de las vías respiratorias. Así, los principales índices reportados son la resistencia total de la vía a 5 Hz (R5), la resistencia de vías aéreas grandes medida a 20 Hz (R20) y la resistencia de la vía aérea pequeña obtenida de la diferencia de los valores anteriores (R5-R20), la reactancia a 5 Hz (X5) y el área bajo la curva de la reactancia (AX). Cuando R5 y R5-20 se encuentran por encima del límite superior de la normalidad se sugiere la presencia de disfunción de vía aérea pequeña (26). Por su parte, cuando la curva de reactancia se desplace hacia abajo, con valores más altos de AX, también se debe de pensar en obstrucción periférica (22).

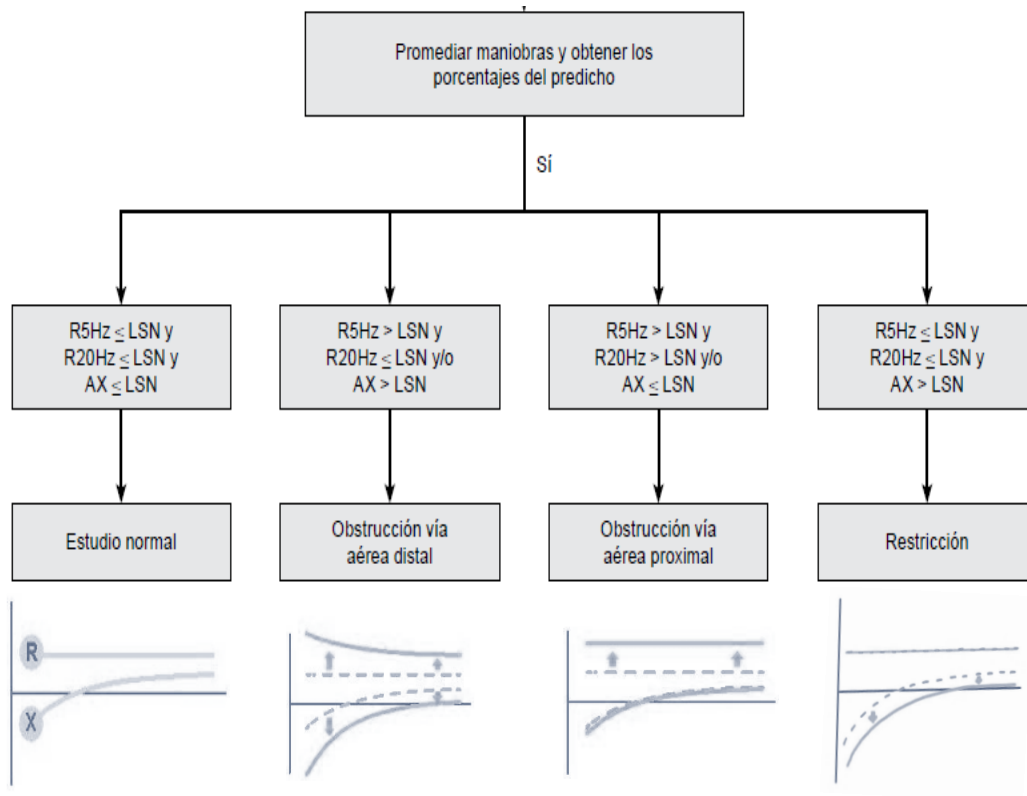


Figura 5. Interpretación de la oscilometría según R5, R20 y AX (27).

Con todo ello, existe evidencia de que la oscilometría puede ayudar en el diagnóstico de la enfermedad asmática y sus fenotipos, correlacionándose mejor que la espirometría con la clínica referida por el paciente. No obstante, no existen valores previstos definidos con puntos de corte y los resultados están compuestos por diferentes determinaciones difíciles de interpretar y comparar. Por ello se requiere de mayor investigación y desarrollo en torno a esta técnica (23).

2.3.4.3. LAVADO DE NITRÓGENO POR RESPIRACIÓN ÚNICA Y MÚLTIPLES

El lavado de nitrógeno por respiración única consiste en una técnica de registro del nitrógeno exhalado en relación con el volumen espirado hasta VR, tras inspirar oxígeno puro hasta CPT. La gráfica de registro obtenida está dividida en 5 fases, de las cuales, si la fase III de meseta se ve reducida, la fase IV de deflexión se ve alargada o el volumen de cierre de la vía aérea está aumentado, se debe de pensar que la vía aérea pequeña puede encontrarse afectada (22).

El lavado de respiraciones múltiples, por su parte, se trata de una técnica que mide la heterogeneidad en la distribución del gas inspirado y, por tanto, de la ventilación pulmonar. Esta heterogeneidad se puede justificar por la presencia de inflamación luminal, moco, engrosamiento variable de la pared bronquial, hiperplasia/hipertrofia del músculo liso o metaplasia de las células mucosas, sin poder distinguir entre un hallazgo u otro.

Existen dos métodos para su realización, intrínseco o extrínseco, para calcular el índice de aclaramiento pulmonar (LCI). En el intrínseco se respira oxígeno al 100% y el nitrógeno pulmonar residual se utiliza para calcular la CFR. En el extrínseco, por su parte, se emplea un gas trazador como el hexafluoruro de sulfuro (SF₆) que se introduce y posteriormente se recupera de la vía aérea, calculando la capacidad de aclaramiento pulmonar (23).

Con estos dos métodos se calculan dos índices: S_{acin} que mide la heterogeneidad de la ventilación en la periferia acinar, y S_{cond} que lo hace en la zona de conducción.

En cuanto a su relación con la enfermedad asmática existen pocos estudios al respecto. Se sabe que un valor S_{acin} alto se relaciona con mayor probabilidad de vía aérea periférica afectada y con una mayor respuesta a corticoides inhalados (18). Mientras tanto, un valor S_{cond} alto se asocia a mayor hiperreactividad bronquial.

Estas técnicas de lavado de nitrógeno comparten ventajas e inconvenientes con la oscilometría: actualmente son escasamente utilizadas, de medición e interpretación difícil y de disponibilidad baja. No presentan rangos de referencia, por lo que los valores de corte tampoco están muy bien definidos. No obstante, no requieren de una respiración vigorosa como ocurre con la oscilometría, y algunos estudios las consideran de alta sensibilidad y precocidad en el diagnóstico de vía aérea pequeña afectada (23,26).

2.3.4.4. PLETISMOGRAFÍA Y TÉCNICA DE DILUCIÓN DE GASES

Se considera una técnica de diagnóstico de afectación de la vía aérea pequeña más sensible que FEF₂₅₋₇₅ (26).

A partir de esta técnica podemos obtener dos volúmenes pulmonares que se han visto relacionados con la obstrucción periférica. Se trata del VR y la CPT. Un aumento del VR y una relación anormal VR/CPT se asocian con atrapamiento aéreo y, por tanto, con vía aérea pequeña obstruida (22).

En este caso existen puntos de corte establecidos para dichos valores, al igual que ocurre con la espirometría. Sin embargo, el aumento de VR y la relación anormal VR/CPT puede deberse a otras enfermedades asociadas a hiperinsuflación, por lo que a nivel práctico presentan una especificidad muy baja para el asma (23).

2.3.4.5. OTROS

Existen estudios que también han relacionado el mal control de la enfermedad asmática y la afectación de la vía aérea periférica con un predominio eosinofílico en el lavado broncoalveolar o esputo inducido, un aumento del óxido nítrico alveolar y una imagen en la tomografía computarizada de alta resolución (TACAR) de atrapamiento aéreo durante espiración. Sin embargo, todos estos hallazgos no son específicos ni de la vía aérea pequeña ni del ANC, por lo que se tendrán que acompañar de otros métodos diagnósticos previamente mencionados (18).

3. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

3.1. HIPÓTESIS

En el presente trabajo se ha buscado enfatizar el papel de la espirometría en el manejo del paciente asmático, planteando como hipótesis principal la existencia de variables espirométricas que puedan ayudar en la detección de asma no controlada, más allá de FEV1, y que puedan servir en la monitorización de la respuesta terapéutica durante el seguimiento.

3.2. OBJETIVOS

3.2.1. OBJETIVO PRINCIPAL

Para ello, el objetivo principal del estudio ha consistido en determinar si volúmenes pulmonares como FVC o FEF25-75 son capaces de predecir, con igual o mayor precocidad que FEV1, una mala evolución de la enfermedad asmática, suponiendo un nuevo criterio diagnóstico de asma no controlada. Así, se ha buscado mejorar el abordaje en consulta del asmático no controlado, identificando precozmente el deterioro clínico de la enfermedad a través de variables espirométricas diferentes a FEV1.

3.2.2. OBJETIVO SECUNDARIO

Por otro lado, el objetivo secundario ha buscado correlacionar la evolución de los datos espirométricos recogidos con el manejo terapéutico realizado en cada uno de los grupos del estudio, buscando determinar si FEV1, FVC o FEF25-75 pueden evidenciar una adecuada respuesta al tratamiento, empleándose como objetivos terapéuticos. Así, se ha querido indagar sobre la capacidad de la espirometría de predecir éxito terapéutico, incluyéndose el manejo con la surgente terapia biológica.

4. MATERIAL Y MÉTODOS

Para alcanzar los objetivos del estudio se ha recurrido a una cohorte de pacientes recogida del registro de asmáticos no controlados que son derivados y seguidos en la consulta de asma grave del Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza.

Previo a la recopilación de datos, se ha solicitado aprobación del proyecto por parte del Comité de Ética e Investigación de la Comunidad de Aragón (CEICA), el cual ha efectuado un dictamen favorable para el empleo de la información personal de los pacientes incluidos en la muestra con fines de investigación. De este modo, se han cumplido los requisitos legales aplicables a los estudios observacionales que tratan personas con medicamentos y productos sanitarios, satisfaciendo las normas de gestión de calidad.

Con los datos recopilados se ha obtenido una muestra de 75 pacientes (N=75), cumpliendo con los siguientes criterios de inclusión: diagnóstico de asma no controlada según criterios de la guía GEMA 5.3, seguidos en consulta desde el último trimestre de 2019 hasta el primer trimestre de 2023, con al menos dos espirometrías realizadas durante este tiempo, junto con análisis sanguíneos, cuestionarios de síntomas e información de exacerbaciones recogidos en las consultas sucesivas.

Por otro lado, se ha excluido a todo aquel asmático no controlado seguido en el Hospital maternoinfantil (< 18 años), aquella información recogida en visitas en las que no se realizaba espirometría y aquellos pacientes que presentaban enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), autoinmune o inmunodeficiencia asociada (*Tabla 4*).

Tabla 4. Resumen criterios de inclusión y exclusión del estudio.

Criterios de inclusión	Criterios de exclusión
Criterios diagnósticos de ANC de la GEMA 5.3.	< 18 años
Del último trimestre de 2019 al primer trimestre de 2023.	No información espirométrica, analítica o clínica en ese tiempo
Al menos 2 espirometrías en ese tiempo	EPOC asociada
Peticiones de análisis de sangre en ese tiempo	Enfermedad autoinmune concomitante
Información de cuestionarios ACT y ACQ en ese tiempo	Inmunodeficiencia asociada
Datos sobre el número y grado de exacerbaciones en ese tiempo	

Con dicha muestra, se ha realizado un estudio observacional retrospectivo en el que se ha recogido información demográfica y clínica de cada uno de los 75 pacientes asmáticos. Dentro de las características demográficas se han incluido rasgos como edad, sexo, índice de masa corporal (IMC), fumador/exfumador y comorbilidades. Las enfermedades coexistentes con el asma que se han registrado han sido atopia, rinitis, rinosinusitis crónica con poliposis nasosinusal (RSCPNS), ansiedad, AOS y RGE. En cuanto a las características clínicas de la enfermedad asmática se ha reunido información sobre la gravedad de la enfermedad y el fenotipo, así como el tratamiento prescrito y el biológico elegido en caso de estar recetado.

Teniendo en cuenta el último dato sobre abordaje terapéutico, y para favorecer la comparativa de las variables a estudio, se ha dividido la muestra en 4 grupos:

- Grupo 0: el primer grupo está compuesto por aquellos pacientes con ANC que se consiguen manejar con una optimización del tratamiento no biológico, sin necesidad de realizar más intervención activa durante el seguimiento.
- Grupo 1: el grupo 1 es aquel que, una vez iniciado el estudio en el último trimestre de 2019, ya tenían pautado un biológico que no ha requerido ser modificado en las sucesivas visitas para alcanzar un asma controlada.
- Grupo 2: se trata del primero de los dos grupos en el que se realiza una intervención activa con biológico. Son pacientes que inician el seguimiento con optimización del tratamiento no biológico, pero que debido al mal control persistente de la enfermedad requieren finalmente de un inicio de biológico en la consulta.
- Grupo 3: es el segundo grupo sobre el que se lleva a cabo una intervención activa con biológico. Se trata de pacientes que al inicio del estudio tienen pautado un biológico, pero que pese a optimizar el tratamiento ya administrado siguen teniendo un mal control de síntomas y una mala evolución de variables primarias y secundarias. Por ello se les realiza un “switch”, un cambio del biológico que llevaban a uno distinto con intención de mejorar el manejo de la enfermedad.

La distribución del número de pacientes de la muestra en los distintos grupos ha sido la siguiente:

- 33 pacientes nunca llevan biológico durante el tiempo de estudio, correspondiendo al grupo 0 (N0=33)
- 21 pacientes llevan el mismo biológico durante todo el seguimiento, perteneciendo al grupo 1 (N1=21)
- 21 pacientes reciben una intervención activa con biológico: en 15 de ellos se introduce un nuevo biológico (grupo 2, N2=15) y en 6 de ellos se realiza un cambio del biológico que ya tenían pautado (grupo 3, N3=6)

La división muestral según abordaje terapéutico tuvo como fin comparar la evolución de las variables a estudio en cada uno de los individuos, de manera global en la muestra y entre los distintos grupos terapéuticos, con objetivo de estudiar posibles influencias según tratamiento.

Las variables principales han sido FEV1, FVC, FEV1/FVC y FEF25-75. Se trata de flujos respiratorios dinámicos obtenidos a partir de la espirometría. Ésta es una técnica diagnóstica sencilla, fácil de realizar y no invasiva, muy costo-efectiva en el manejo diario de la patología asmática. Para su realización tan solo se requiere de un espirómetro calibrado y un profesional sanitario instruido en la realización la prueba. Por su parte, el paciente tan solo deberá realizar una espiración máxima forzada tras una inspiración máxima, a través de una boquilla analizadora de gases que trazará una gráfica flujo-volumen y registrará los valores absolutos con los porcentajes respecto al teórico de FEV1, FVC, FEV1/FVC y FEF25-75 (20).

En cuanto a las variables secundarias, se han empleado datos clínicos y analíticos de interés como el ACT, el número y gravedad de exacerbaciones en el último año, los eosinófilos en

sangre periférica, la IgE, el FENO, la corticodependencia y el tiempo de seguimiento de la muestra.

- El ACT es el principal cuestionario empleado en el control clínico de la enfermedad asmática. Se trata de un test breve de 5 preguntas, cada una de ellas con 5 opciones de respuesta (*Anexo I*). Puede ser completado por el propio paciente y la información obtenida, aunque subjetiva, representa el control clínico que ha tenido el paciente durante las últimas 4 semanas (28).
- El número y grado de las exacerbaciones se debe de registrar en toda consulta de paciente asmático, pues ofrece también información sobre el control clínico del paciente en el último año.
- Los eosinófilos en sangre periférica y la IgE tan solo requieren de la realización de un análisis de sangre para su determinación. Informan sobre la patogenia inflamatoria de la enfermedad e, indirectamente, sobre el control y fenotipado T2 de la misma (2).
- El FENO es una prueba sencilla y rápida que mide el NO exhalado en una espiración mantenida durante al menos 6 segundos, a flujo constante de unos 50 mL/s, tras una inspiración máxima y a través de una boquilla. El NO es un radical libre endógeno generador de inflamación bronquial mediante respuesta T2 y eosinofilia. Por ello, el FENO es un método de medición indirecto de la inflamación bronquial del paciente asmático (29).
- La corticodependencia se definirá al registrar en las visitas consecutivas las necesidades medicamentosas de acuerdo con los corticoides, identificando a aquellos pacientes que requieren de un uso crónico de los mismos para controlar su enfermedad.
- Por último, el tiempo de seguimiento de la muestra ha variado de 1,9 a 2,75 años, dependiendo del grupo terapéutico estudiado. El mínimo periodo de observación ha sido de 23 meses en el grupo 2, mientras que el máximo corresponde con el grupo 3 y fue de 33 meses. Es decir, hubo una diferencia máxima en el seguimiento de 10 meses.

De todas las variables a estudio, principalmente se ha querido indagar en los datos espirométricos, comparando la tendencia y los cambios de magnitud de cada una de las variables principales entre los distintos grupos terapéuticos.

Para ello se ha dividido el tiempo de seguimiento de 6 en 6 meses desde la primera visita, y se han recogido las medias de FEV1, FVC, FEF25-75 y FEV1/FVC en cada uno de los grupos y en cada uno de los periodos de tiempo establecidos. Así se ha buscado recabar en todos los grupos terapéuticos los mismos datos espirométricos en mismos instantes temporales. De este modo se ha conseguido tener una evolución gráfica de cada variable espirométrica en cada grupo de seguimiento, ver como se modifica la función pulmonar según abordaje terapéutico y recoger de manera numérica los volúmenes pulmonares para establecer comparaciones de magnitud numérica entre grupos. Con ello se ha pretendido averiguar si el comportamiento del resto de variables espirométricas registradas se asemeja a la evolución del comúnmente empleado FEV1.

Una vez demostrada la similitud o no de la evolución temporal de FVC y FEF25-75 con respecto a FEV1, se ha querido averiguar si alguna de las variables principales es más precoz que el FEV1 en la predicción de la mala evolución de la enfermedad asmática. Para ello se han observado aquellas situaciones en las que, sin haber variabilidad del FEV1 significativa entre la primera y última visita de cada paciente, se ha registrado una afectación de la vía aérea pequeña al final del seguimiento, correlacionada a su vez con el cumplimiento de alguno de los criterios establecidos por la GEMA 5.3 para definir ANC. De este modo, se podría corroborar o refutar la existencia de un dato espirométrico superior al FEV1 en la detección precoz del mal control asmático: el FEF25-75.

Por último, se ha estudiado la respuesta terapéutica de cada una de las variables principales al tratamiento con o sin biológico. Se ha medido esa respuesta en magnitud a través de la diferencia de FEV1, FVC, FEV1/FVC y FEF25-75 entre principio y fin de abordaje terapéutico, en cada uno de los grupos a estudio. Así se ha buscado responder a la pregunta de si existe alguna variable espirométrica que sea considerada objetivo terapéutico.

Para alcanzar los objetivos del estudio establecidos, se ha comenzado analizando si la muestra presenta una distribución normal o no. Con este fin, se han homogeneizado los datos espirométricos según variación anual. Es decir, en cada paciente se ha calculado la diferencia entre el último y primer valor de cada variable, se ha convertido el tiempo de seguimiento individual de meses en años y se ha dividido dicha diferencia por los años de seguimiento, obteniéndose la variación anual. Una vez recopilada esta información, se ha empleado el programa estadístico Jamovi para realizar, tanto el test de normalidad de Shapiro Wilk como la gráfica Q-Q de distribución según tendencia central de normalidad. En ambos casos y en los 4 grupos, se ha descartado distribución según normalidad. Por ello, se ha empleado un test de contraste de hipótesis no paramétrico, comparativo de variables cuantitativas e independientes. El elegido ha sido el test Kruskal-Wallis y se ha aplicado a cada una de las variables espirométricas, realizando una comparativa entre los 4 grupos de estudio para averiguar la potencia estadística de las diferencias y semejanzas obtenidas.

5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

5.1. RESULTADOS.

5.1.1. CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS DE LA MUESTRA.

En la *tabla 5* se presentan los datos demográficos de la muestra. Ésta presenta una edad media de 56,4 años, siendo más jóvenes los pacientes del grupo 2 (edad media 46,33 años) y más mayores los del grupo 3 (edad media 62,67 años).

El sexo predominante en todos los grupos es el femenino, representando el 73,33% de la muestra (del total de N =75, 55 pacientes son mujeres). Por grupos se distribuirían en un 78,79% en el grupo 0, un 71,43% en el grupo 1, un 60% en el grupo 2 y un 83,33% en el grupo 3.

En los grupos 0, 1 y 2 los pacientes presentan sobrepeso (IMC 25-29,99 kg/m²), mientras que en el grupo 3 los pacientes tienen obesidad tipo I riesgo moderado (IMC 30-34,99 kg/m²).

La mayoría de asmáticos registrados son nunca fumadores (57 pacientes de los 75 totales ,76%), destacando que 3/6 pacientes del grupo 3 (50%) son o han sido fumadores.

En cuanto a las comorbilidades más frecuentes por orden de mayor a menor frecuencia, en todos los grupos son atopia, rinitis y RGE. En concreto predomina la atopia en el grupo 3 (83,33%), la rinitis en el grupo 1 (61,90%), la poliposis en el grupo 3 (66,67% del total de rinitis), la ansiedad en el grupo 1 (38,10%), la AOS en el grupo 1 (38,10%) y el RGE en el grupo 0 (45,45%). Todos los grupos presentan una media de 2 comorbilidades, destacando el grupo 1 y 3 que tienen una cifra media de comorbilidades cercana a 3 (media grupo 0 2,03, media grupo 1 2,71, media grupo 2 2,47, media grupo 3 2,83).

Tabla 5. Características demográficas de la muestra estudiada.

	Grupo 0	Grupo 1	Grupo 2	Grupo 3
Edad	58,03	58,57	46,33	62,67
Sexo				
- Femenino	26/33 (78,79%)	15/21 (71,43%)	9/15 (60%)	5/6 (83,33%)
- Masculino	7/33 (21,21%)	6/21 (28,57%)	6/15 (40%)	1/6 (16,67%)
IMC (kg/m²)	26,58	27,75	27,75	32,36
Fumador /Exfumador	7/33 (21,21%)	4/21 (19,04%)	4/15 (26,67%)	3/6 (50%)
Comorbilidades				
- Atopia	14/33 (42,42%)	12/21 (57,14%)	10/15 (66,67%)	5/6 (83,33%)
- Rinitis	15/33 (45,45%)	13/21 (61,90%)	8/15 (53,33%)	2/6 (33,33%)
- RSCPNS	3/33 (9,09%)	3/21 (14,29%)	1/15 (6,67%)	4/6 (66,67%)
- Ansiedad	9/33 (27,27%)	8/21 (38,10%)	3/15 (20%)	1/6 (16,67%)
- AOS	4/33 (12,12%)	8/21 (38,10%)	4/15 (26,67%)	2/6 (33,33%)
- RGE	15/33 (45,45%)	9/21 (42,86%)	5/15 (33,33%)	2/6 (33,33%)

5.1.2. CARACTERÍSTICAS DE LA ENFERMEDAD ASMÁTICA EN LA MUESTRA.

Dentro de los 4 grupos del estudio, el grupo 0 es el más variable en cuanto a gravedad de la enfermedad: 2 de los 33 asmáticos no controlados que lo constituyen presentan asma intermitente (6,06%), otros 2 son asmáticos persistentes leves (6,06%), 10 tienen asma persistente moderado (30,30%) y un total de 19 corresponden con asmáticos persistentes graves (57,58%). En cuanto a los grupos 1, 2 y 3, el 100% de los asmáticos no controlados integrantes de los mismos son asmáticos graves.

Los perfiles fenotípicos de la muestra se presentan en la *figura 6*. A nivel global predomina el asma alérgico (33 de los 75 asmáticos de la muestra, 44%), seguido del asma eosinofílico (29 de 75, 38,67%), del asma neutrofílico (7 de 75, 9,33%) y del asma mixto (6 de 75, 8%). Si analizamos por grupos en el 0 predomina el fenotipo eosinofílico (42,42%), en el 1 y 2 prevalece el fenotipo alérgico (47,62% y 60% respectivamente) y en el grupo 3 domina el fenotipo mixto (66,67%)

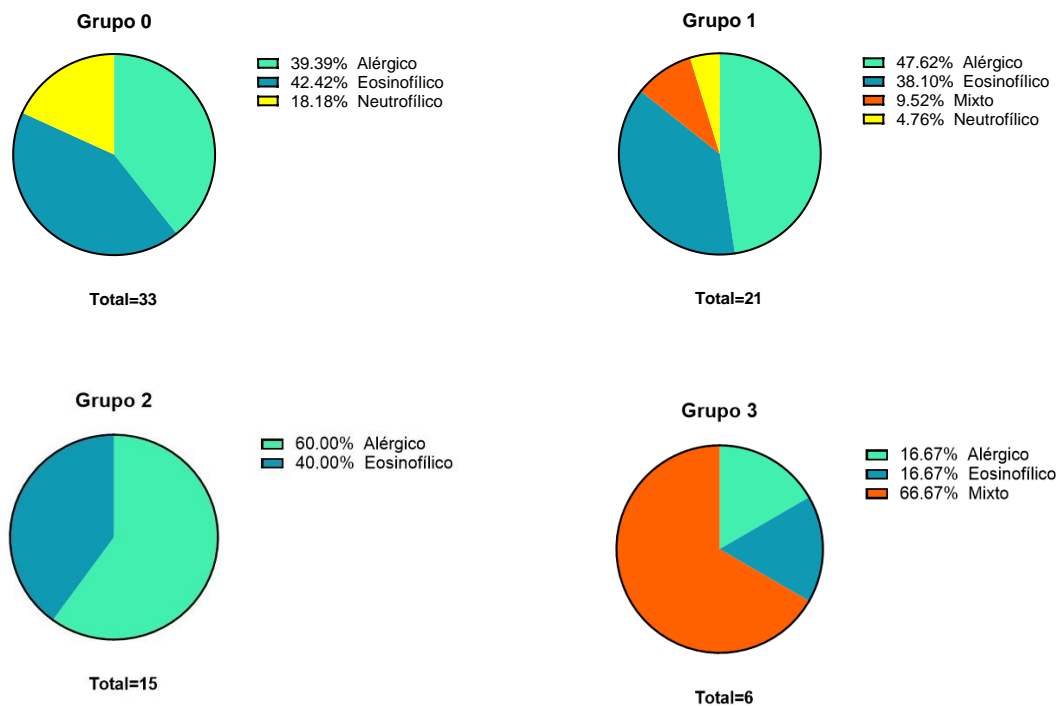


Figura 6. Diagrama de sectores circulares representativo de fenotipos asmáticos según grupo.

La distribución de los diferentes tratamientos biológicos se muestra en la *figura 7*. Del 100% de asmáticos graves no controlados de los grupos 1, 2 y 3 que fueron tratados con biológico (Nb= 42/42), 17 recibieron omalizumab (40,48%), 9 mepolizumab (21,43%), 9 benralizumab (21,43%), 5 dupilumab (11,90%) y 2 reslizumab (4,76%). Por grupos, la mayoría de pacientes pertenientes al grupo 1 y 2 fueron tratados y controlados con omalizumab (57,14% y 33,33% respectivamente). Por su parte, en el grupo 3 los cambios de biológico más frecuentes fueron de omalizumab a benralizumab (2/6, 33,33%) y de mepolizumab y dupilumab (2/6, 33,33%). Todo ello teniendo en cuenta que el dupilumab es un biológico de más reciente aprobación, financiado desde principios del 2022 y que, por lo tanto, no ha adquirido en este estudio la representatividad que tiene hoy en día en el tratamiento de los pacientes asmáticos graves no controlados de la consulta.

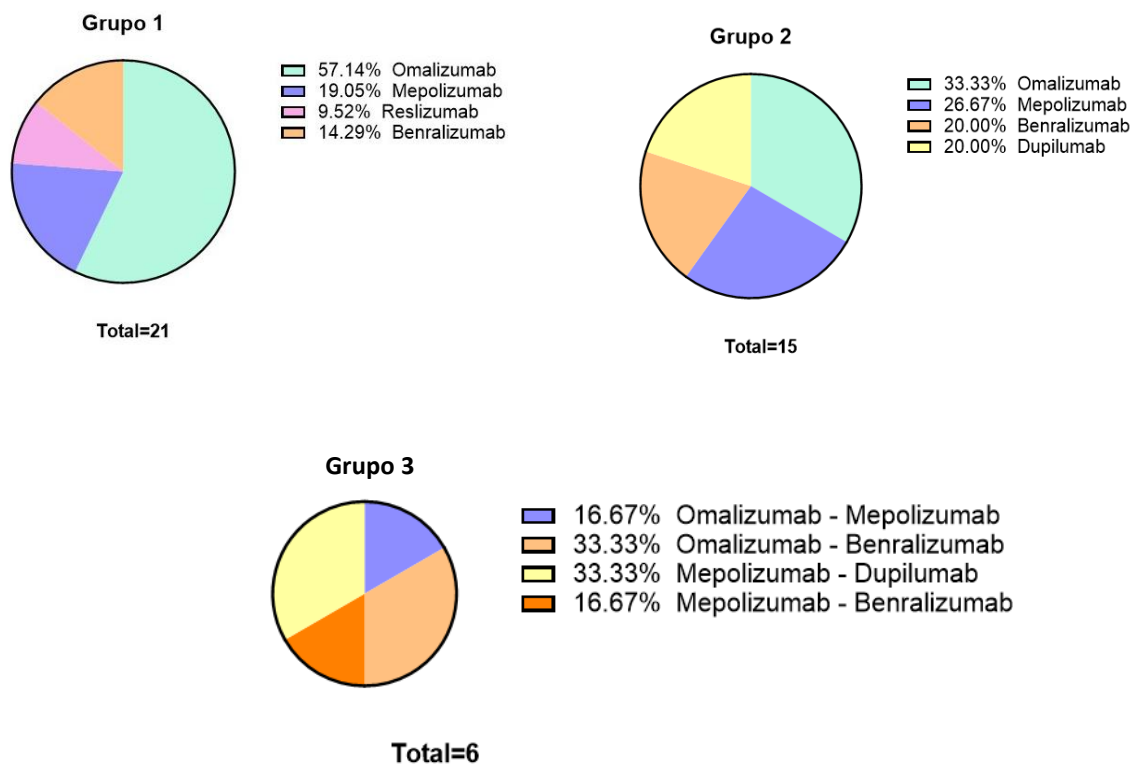


Figura 7. Diagrama de sectores circulares representativo del tratamiento biológico según grupo.

5.1.3. VARIABLES SECUNDARIAS

A continuación, se describen las variables secundarias estudiadas y recogidas en la *tabla 6*. Dentro de las analizadas encontramos el ACT. Como ya se ha mencionado con anterioridad, un ACT < 20 puntos indica un asma clínicamente mal controlada. Todos los grupos presentan un ACT medio por debajo de esta puntuación y, por lo tanto, un mal control sintomatológico que concuerda con un diagnóstico de “asma no controlada”. Cabe mencionar que a pesar de un ajuste de medicación y una optimización del tratamiento el ACT medio al final del seguimiento sigue estando disminuido en un alto porcentaje de los casos: los grupos 0 y 1 siguen presentando un ACT < 20 en el 45,45% y en el 47,62% de los pacientes. En cambio, en el grupo 2 al introducir el biológico se reduce el número de asmáticos que tienen ACT < 20 de 66,67% a 40%. El grupo 3, en su caso, tras el cambio de biológico presenta el mismo porcentaje de asmáticos clínicamente mal controlados (66,67%), teniendo en cuenta su N4 reducida de 6 pacientes.

Con ello concluimos que el ACT es un cuestionario a tener en cuenta en el diagnóstico del “asma no controlada”, pero que su cumplimentación según subjetividad del paciente hace que la mejoría tras la modificación de la pauta no sea un reflejo de la mejoría funcional del asma. Por ello, es importante tener en cuenta otras variables secundarias a posteriori mencionadas junto con la espirometría.

La corticodependencia, definida como el manejo crónico de la enfermedad con corticoides orales o parenterales para su control, presenta una mayor prevalencia cuanto más grave es el asma. Ello concuerda con los datos obtenidos, pues son los grupos 1, 2 y 3 los que presentan mayor porcentaje de corticodependencia (23,81%, 33,33% y 33,33% respectivamente). Sin embargo, predomina en todos los grupos la no corticodependencia y el control del asma sin necesidad de corticoides de mantenimiento, empleándose únicamente en las exacerbaciones agudas moderadas o graves.

El FENO, incluido en el algoritmo diagnóstico del asma cuando se encuentra por encima de 40 ppb, también tiene un rol primordial en el seguimiento y control de la enfermedad. Se encuentra más elevado en los grupos 1, 2 y 3, y ante la introducción o “switch” del biológico desciende de 49,45 a 23,93 ppb en el grupo 2 y de 54,86 a 43,91 ppb en el grupo 3. La magnitud del cambio es de 25,52 ppb en el grupo 2 y de 10,95 ppb en el grupo 3. Es decir, se ha obtenido una mejoría de algo más del doble en el grupo 2 con respecto al grupo 3 a tener en cuenta.

Con la IgE ocurre lo mismo: se encuentra más elevada en los grupos 1, 2 y 3, y ante los cambios de tratamiento realizados en los últimos 2 grupos presenta un significativo descenso. Destaca su valor de 564,58 UI/mL en el grupo 1, siendo el más elevado de todos los valores medios de IgE. Por su parte el descenso más pronunciado de IgE se encuentra en el grupo 3, pasando de 320,82 UI/mL antes del “switch” a 97,8 UI/mL después del cambio de biológico, con una diferencia de 223,02 UI/mL. En cambio, en el grupo 2 la IgE pasa de 194,01 UI/mL a 108,65 UI/mL, experimentando una reducción de 85,36 UI/mL, menos de la mitad de lo que disminuía en el grupo 3.

Los eosinófilos en sangre periférica tienen un valor medio en torno a 200 cel/ μ L en todos los grupos salvo en el grupo 2. Este grupo experimenta un cambio de eosinófilos periféricos de 421,5 cel/ μ L cuando no hay terapia biológica a 133,33 cel/ μ L cuando se introduce el biológico. El grupo 3 destaca por un ligero ascenso de eosinofilia con el cambio de biológico: los eosinófilos en sangre pasan de 181,82 a 200 cel/ μ L ante el “switch” realizado. Para interpretar esta información hay que tener en cuenta que, en este grupo, 2 de los 6 pacientes conformantes reciben un cambio de biológico a dupilumab, biológico que se ha asociado a un incremento de eosinófilos periféricos (11).

La media del número de exacerbaciones se encuentra entre 1 y 2 en todos los grupos, destacando que en los grupos de intervención activa con biológico dicho número llega a reducirse hasta casi a 0. En cuanto al grado de esas exacerbaciones, solo el grupo 0 y el grupo 3 tras intervención activa con cambio de biológico presentan agudizaciones de grado leves, es decir que requieren de un uso más frecuentado del inhalador habitual que utiliza el paciente a diario. En el resto de casos el grado de las exacerbaciones suele ser moderado, precisando de una tanda corta de corticoides sistémicos para su resolución.

En cuanto al tiempo de seguimiento, una vez retirada la información de las visitas que no disponían de una espirometría como parte del cómputo de pruebas empleadas en el manejo y control del asma, éste ha presentado ciertos cambios y no corresponde con los 42 meses de estudio que concurren entre el último trimestre de 2019 al primero de 2023. Se ha visto reducido a un rango de seguimiento de entre 23 y 33 meses, es decir de entre 1,9 años y 2,75

años. En concreto el tiempo de seguimiento del grupo 0 fue de 26 meses, del grupo 1 de 28 meses, del grupo 2 de 23 meses y del grupo 3 de 33 meses. Es decir, hubo mayor seguimiento en los grupos 1 y 3 con respecto a los grupos 0 y 2, con una variabilidad de hasta 10 meses.

Tabla 6. Variables secundarias.

	Grupo 0	Grupo 1	Grupo 2 prebiológico	Grupo 2 postbiológico	Grupo 3 precambio	Grupo 3 postcambio
ACT						
- ACT < 20	15/33 (45,45%)	10/21 (47,62%)	10/15 (66,67%)	6/15 (40%)	4/6 (66,67%)	4/6 (66,67%)
- ACT medio	18,85	18,49	15,3	16,78	15,56	16,58
Corticodependiente	3/33 (9,09%)	5/21 (23,81%)	5/15 (33,33%)		2/6 (33,33%)	
FENO (ppb)	26,15	47,47	49,45	23,93	54,86	43,91
Ig E (UI/mL)	177,43	564,58	194,01	108,65	320,82	97,8
Eosinófilos sangre (cel/μL)	201,97	284,21	421,5	133,33	181,82	200
Nº exacerbaciones	1,82	1,4	1,73	0,27	1,67	0,8
Grado exacerbaciones	1	2	2	2	2	1
Tiempo de seguimiento (meses)	26	28	23		33	

5.1.4. VARIABLES PRINCIPALES.

5.1.4.1. FEV1.

La primera variable principal estudiada en la muestra fue FEV1. Primero, se examinó la variabilidad que presenta dicho volumen desde el inicio al final del seguimiento, de cada uno de los pacientes, de cada uno de los grupos terapéuticos. Dichos datos de variabilidad se muestran en la *tabla 7* y según ello se pudieron observar tres tipos de comportamiento: ausencia de cambios significativos en el FEV1 (Δ FEV1 < 200 mL y/o < 12%), variabilidad significativa (Δ FEV1 \geq 200 mL y \geq 12%) en forma de mejoría o variabilidad significativa (Δ FEV1 \geq 200 mL y \geq 12%) en forma de empeoramiento (19). En concreto los resultados fueron los siguientes:

- En el grupo 0 predominó la ausencia de cambios (30/33 pacientes, 90'91%), seguido del empeoramiento (3/33 pacientes, 9'09%) y sin presentarse mejorías en el FEV1. Es decir, no se ha visto una repercusión funcional en el grupo de asmáticos que no requerían de empleo de biológico para controlar su enfermedad, no habiendo modificaciones en el volumen espirado forzado.

- En el grupo 1 fueron más numerosos los casos de no variabilidad significativa del FEV1 (15/21 pacientes, 71'43%), seguidos estrechamente por los de empeoramiento (6/21 pacientes, 28'57), volviéndose a ausentar los casos de mejoría del FEV1. Fue en el grupo de no cambio de biológico donde más casos de empeoramiento del FEV1 se produjeron con respecto al resto de grupos terapéuticos del estudio.
- En el grupo 2, una vez introducido el biológico, se experimentó una mejoría del FEV1 en 2/15 pacientes (13'33%), teniendo en cuenta que en 8/15 pacientes (53'33%) no hay cambios y en 4/15 pacientes (26'67%) no existe seguimiento. Tan solo presenta empeoramiento del FEV1 1/15 pacientes (6'67%).
- En el grupo 3, por su parte, con el cambio de biológico se vio una ausencia de cambios significativos en 5/6 pacientes (83'33%) y un no seguimiento en 1/6 pacientes (16'67%). En este caso no hubo ningún paciente en el que se objetivara una mejoría o una reducción del FEV1 con el ajuste terapéutico.

En resumen, predomina la ausencia de cambio significativo de FEV1 en los 4 grupos terapéuticos, presentándose un pequeño porcentaje de mejoría únicamente en el grupo 2.

Tabla 7. Variabilidad del FEV1 en la muestra según grupo terapéutico.

	Grupo 0	Grupo 1	Grupo 2	Grupo 3
No cambian ($\Delta\text{FEV1} < 200 \text{ mL y/o} < 12\%$)	30/33 (90,91%)	15/21 (71,43%)	8/15 (53,33%)	5/6 (83,33%)
Mejoran ($\Delta\text{FEV1} \geq 200 \text{ mL y} \geq 12\%$)	0	0	2/15 (13,33%)	0
Empeoran ($\Delta\text{FEV1} \geq 200 \text{ mL y} \geq 12\%$)	3/33 (9,09%)	6/21 (28,57%)	1/15 (6,67%)	0
No seguimiento	0	0	4/15 (26,67%)	1/6 (16,67%)

Continuando con el estudio del FEV1 se quiso analizar su evolución temporal en periodos de 6 meses desde el inicio del seguimiento, representando tanto la tendencia del FEV1 en cada uno de los grupos como la comparativa según abordaje terapéutico. Para ello se creó un eje X correspondiente al tiempo expresado en meses y un eje Y donde figuraba el FEV1 en mL o %.

- En el eje X se fijó como tiempo 0 el inicio del seguimiento en los grupos 0 y 1, y la introducción o cambio de biológico en los grupos 2 y 3 respectivamente. Los dos primeros grupos se representaron con tiempos positivos (6, 12, 18, 24, 30, 36 y 42 meses). Sin embargo, los dos últimos grupos se subdividieron en preintroducción/postintroducción de biológico y en precambio/postcambio de biológico, siendo el tiempo previo negativo (-30, -24, -18, -12, -6 meses) y el tiempo posterior positivo (6, 12, 18, 24, 30, 36 y 42 meses).
- El eje Y representó el FEV1 en forma de volumen en rangos de 500 en 500 mL o en forma de % en rangos de 10 en 10 %.

En el grupo 3, el de menor tamaño muestral, se objetivaron 4 pacientes que modificaban en exceso la tendencia natural del FEV1 grupal. Se trataron como "outliers" por los siguientes motivos:

- Presentaban unos volúmenes muy inferiores a los del resto del grupo, por lo que infrarrepresentaban el FEV1 en algunos puntos temporales del seguimiento.
- Tenían visitas en momentos del seguimiento no compartidos por otros pacientes, por lo que un solo dato volumétrico representaba el global de la tendencia en ese instante de manera errónea.

En concreto, había un paciente en el que sólo se habían recogido dos datos durante el seguimiento de volúmenes pulmonares < 1000 mL, que reducían falsamente la tendencia general del grupo. Este paciente se retiró de la representación gráfica grupal, teniéndolo en consideración para el resto de los estudios estadísticos realizados. El resto de outliers se introdujeron en la tendencia grupal del FEV1, trazándose su evolución temporal también por separado (outlier 1, outlier 2 y outlier 3). Así se pudo ver cómo la forma e inclinación de la curva de cada uno de los outliers correspondía con la grupal, a pesar de ser de volúmenes inferiores o visitas más esporádicas y no compartidas.

A continuación, en las *figuras 8-11* se presentan las gráficas descritas: las dos primeras reproducen el FEV1 en mL y las dos últimas muestran el volumen medido en porcentaje con respecto al teórico. En la segunda de cada pareja de gráficas se representan los tres outliers.

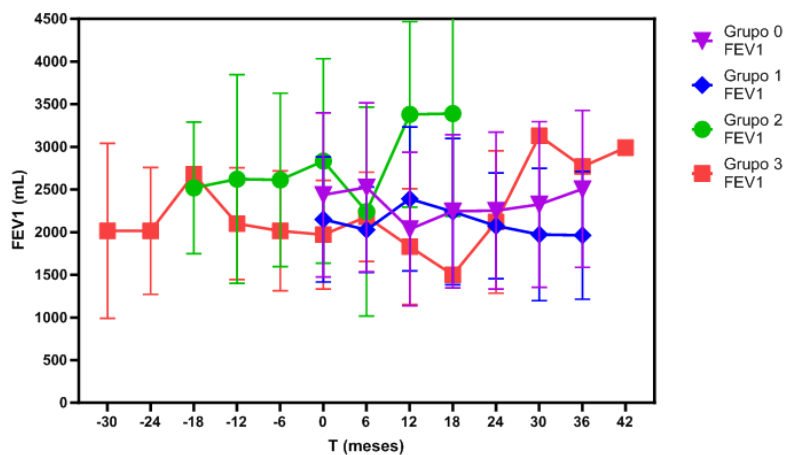


Figura 8. Evolución temporal del FEV1 (mL) según grupo terapéutico (sin outliers).

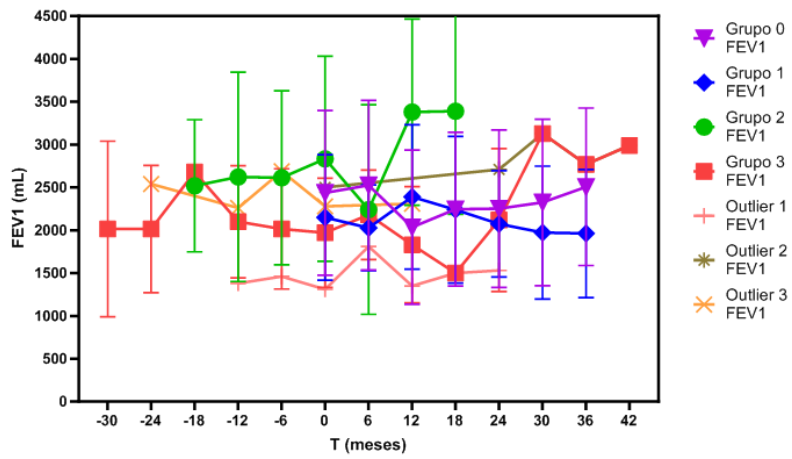


Figura 9. Evolución temporal del FEV1 (mL) según grupo terapéutico (con outliers).

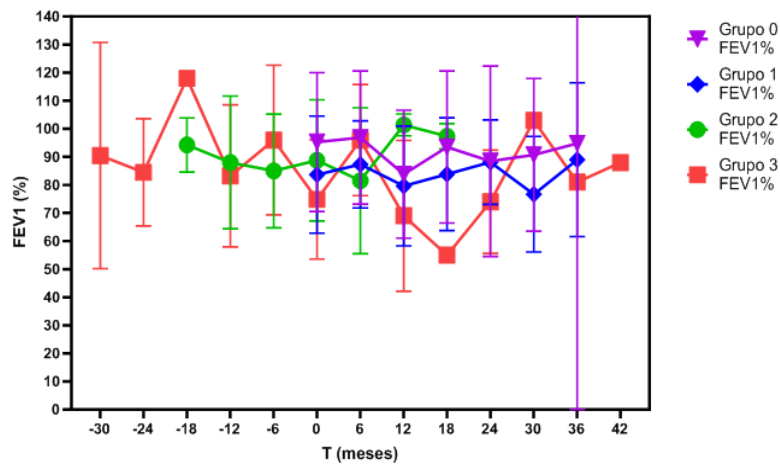


Figura 10. Evolución temporal del FEV1 (%) según grupo terapéutico (sin outliers).

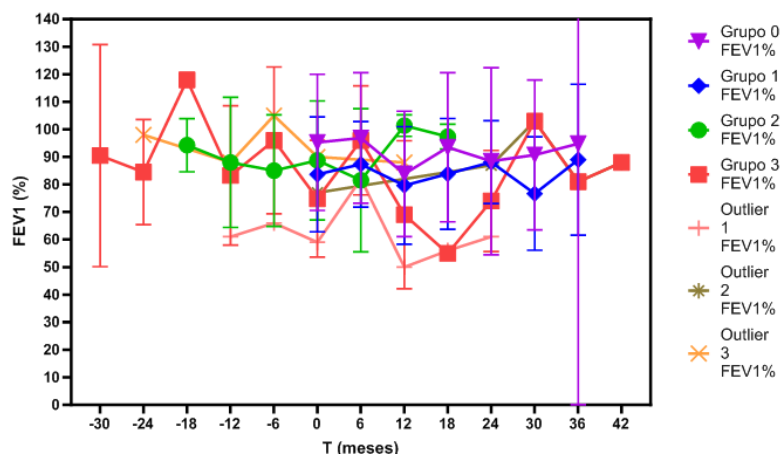


Figura 11. Evolución temporal del FEV1 (%) según grupo terapéutico (con outliers).

Interpretando estas gráficas se podría decir lo siguiente:

- En el grupo 0, en el que no se realiza ninguna modificación terapéutica que implique el uso de biológico, no se ve variación del FEV1 entre el principio y el fin del seguimiento. Este valor ni mejora ni empeora, manteniéndose estable ante un manejo terapéutico apenas activo.
- En el grupo 1 existe cierta tendencia al empeoramiento del FEV1 en mL, coincidente con una no modificación del biológico administrado. Sin embargo, este empeoramiento apenas alcanza los 200 mL representativos de variabilidad significativa del FEV1, siendo la diferencia entre el primer y último valor del que se dispone de -187 mL.

Cuando la representación de FEV1 se realiza en porcentaje, es aún menos notorio este descenso, incluso dibujándose una ligera tendencia positiva con una mejoría del 5% al final del estudio.

- Los grupos 2 y 3 experimentan una mejoría del FEV1 con la introducción o el cambio del biológico. Este aumento del valor FEV1 es más evidente en la representación del volumen en mL, y se hace manifiesto más allá de los 6 meses tras la intervención (aproximadamente a los 10 meses de la introducción o el cambio del biológico).

El aumento del FEV1 en mL, entre el último valor tras la introducción/cambio del biológico y el último dato antes de la introducción/cambio del biológico, es de 555,33 mL en el grupo 2 y de 1.020 mL en el grupo 3. Por su parte, el incremento del FEV1 en porcentaje no es tan llamativo, siendo de 8,6% en el grupo 2 y de 13,17% en el grupo 3.

La mayor respuesta del FEV1 ante el cambio de biológico con respecto a la introducción del mismo debe de interpretarse teniendo en cuenta la N3 = 6 pacientes. En concreto, en el grupo 3 los últimos datos recogidos al final del seguimiento corresponden con 1 persona de la muestra que ha alcanzado el mes 42 tras el cambio de biológico. Ello no es representativo y por lo tanto no se deben sacar conclusiones al respecto.

5.1.4.2. FVC.

La siguiente variable a estudio fue FVC. Se comenzó examinando su variabilidad, no tan conocida ni empleada como la del FEV1, pero que comparte valores de corte mínimos clínicamente significativos con éste: la ausencia de cambios significativos es definida como la $\Delta FVC < 200 \text{ mL y/o } < 12\%$, mientras que la variabilidad significativa se asocia a $\Delta FVC \geq 200 \text{ mL y } \geq 12\%$ (7). Por pacientes y grupos terapéuticos se evaluó, desde inicio a fin de seguimiento, la variación de los valores de FVC, objetivando los siguientes resultados representados en la *tabla 8*:

- En el grupo 0 predominó la ausencia de cambios (22/33 pacientes, 66´67%), seguido del empeoramiento (6/33 pacientes, 18´18%) y de la mejoría (4/33 pacientes, 12´12%) del FVC. Quizá se trata del grupo terapéutico en el que más distan los porcentajes de

variabilidad del FVC con respecto a FEV1, habiendo el doble de prevalencia de empeoramiento y una presencia de mejoría con respecto a la nulidad de casos de aumento de FEV1. No obstante, las tendencias de variabilidad fueron las mismas, predominando la ausencia de cambios. Solo 1 paciente no obtuvo seguimiento del FVC (3'03%).

- En el grupo 1 siguieron siendo más prevalentes los casos de no variabilidad significativa del FVC (16/21 pacientes, 76'19%), seguidos estrechamente por los de empeoramiento (5/21 pacientes, 23'81%) y no habiendo ningún acontecimiento de mejoría del FVC, al igual que ocurría con FEV1.
- En el grupo 2 el comportamiento de FVC tras la introducción del biológico fue también similar a FEV1. Hubo un predominio de ausencia de cambios volumétricos significativos (8/15 pacientes, 53'33%), con una experimentación de mejoría del FVC escasa (1/15 pacientes, 6,67%), así como un empeoramiento de FVC limitado (2/15 pacientes, 13'33%). Los otros 4 pacientes restantes no mantuvieron seguimiento (26'67%).
- Por su parte, en el grupo 3 destacó la exactitud con la que la variabilidad de FVC coincidió con la de FEV1: el número de pacientes que no presentaban cambios significativos del FVC (5/6 pacientes, 83'33%) fue el mismo y no hubo ningún paciente en el que se objetivara mejoría ni empeoramiento del FVC con el cambio de tratamiento. El paciente restante del grupo terapéutico no obtuvo un seguimiento (1/6 pacientes, 16'67%).

Por lo tanto, en el caso de FVC se puede seguir afirmando que predomina su ausencia de variabilidad significativa en los 4 grupos terapéuticos, igual que ocurría con el FEV1. La mejoría mínima clínicamente significativa se cumplía en los grupos 0 y 2, pero seguía siendo con unos porcentajes despreciables.

Tabla 8. Variabilidad del FVC en la muestra según grupo terapéutico.

	Grupo 0	Grupo 1	Grupo 2	Grupo 3
No cambian ($\Delta\text{FVC} < 200 \text{ mL y/o} < 12\%$)	22/33 (66,67%)	16/21 (76,19%)	8/15 (53,33%)	5/6 (83,33%)
Mejoran ($\Delta\text{FVC} \geq 200 \text{ mL y} \geq 12\%$)	4/33 (12,12%)	0	1/15 (6,67%)	0
Empeoran ($\Delta\text{FVC} \geq 200 \text{ mL y} \geq 12\%$)	6/33 (18,18%)	5/21 (23,81%)	2/15 (13,33%)	0
No seguimiento	1/33 (3,03%)	0	4/15 (26,67%)	1/6 (16,67%)

Para seguir estudiando las discrepancias o semejanzas del comportamiento variable de FVC con respecto a FEV1, se trazó la gráfica de evolución temporal del FVC en cada uno de los grupos terapéuticos según abordaje y respuesta. Para ello se empleó la misma información en ejes X e Y que en FEV1, con mismos intervalos de representación de seguimiento temporal y de volúmenes en mL y %. Se plasmaron los mismos outliers y se excluyó al mismo paciente por falseamiento de la representación grupal. Con ello se quiso averiguar si la tendencia grupal de

FVC según abordaje terapéutico tenía una misma dirección de trazada que en el caso de FEV1. Estas gráficas se presentan a continuación en las *figuras 12-15*.

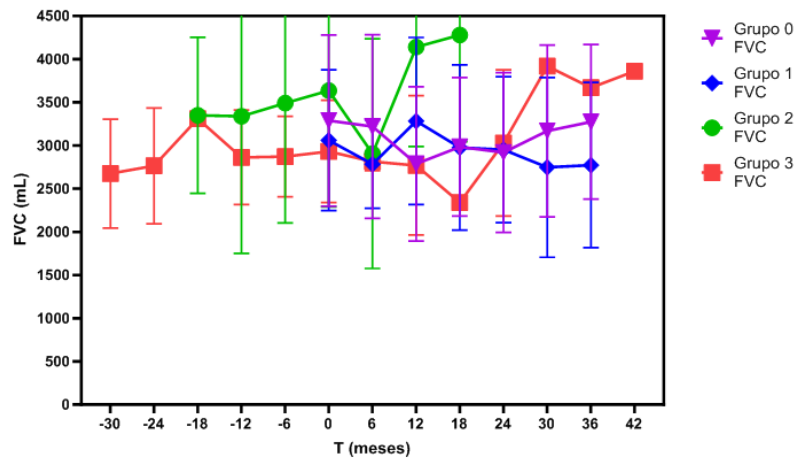


Figura 12. Evolución temporal del FVC (mL) según grupo terapéutico (sin outliers).

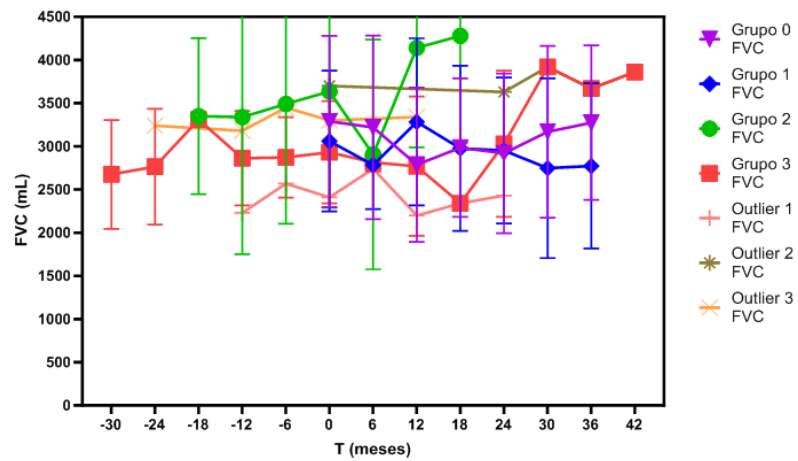


Figura 13. Evolución temporal del FVC (mL) según grupo terapéutico (con outliers).

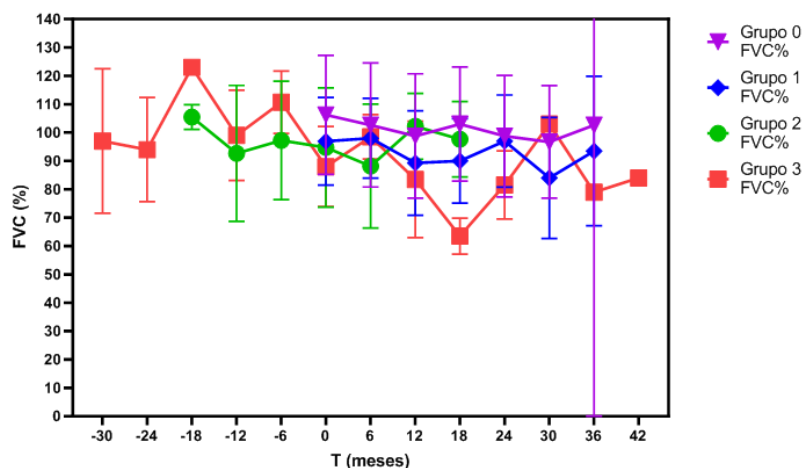


Figura 14. Evolución temporal del FVC (%) según grupo terapéutico (sin outliers).

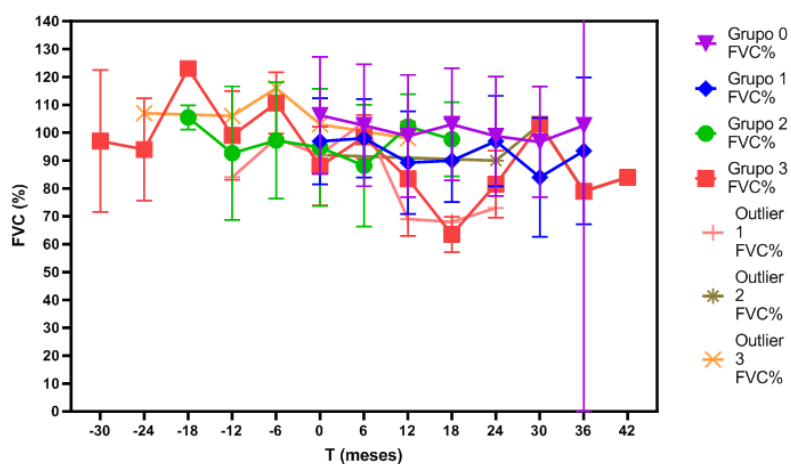


Figura 15. Evolución temporal del FVC (%) según grupo terapéutico (con outliers).

La interpretación de estas gráficas es equiparable a la de FEV1:

- En el grupo 0 apenas se ve variación del FVC entre el principio y el final del seguimiento, al igual que ocurría con FEV1 que ni mejoraba ni empeoraba.
- En el grupo 1 se comparte con FEV1 la tendencia al empeoramiento de FVC en mL. En este caso FVC tiene una variación más significativa que FEV1, siendo la diferencia entre el primer y último valor del que se dispone de -288,5 mL. Es decir, en el grupo en el que no se modifica el biológico durante el seguimiento FVC presenta un empeoramiento milimétrico significativo y mayor que FEV1.

En el caso de la representación en porcentaje la tendencia sigue siendo negativa. En concreto existe una diferencia de -3,45% entre FVC inicial y FVC final. Se trata de un porcentaje mínimo, al igual que ocurría con FEV1 pero positivizándose.

- El grupo 2 y 3 presentan una mejoría de FVC en mL similar a la de FEV1. En concreto la diferencia entre el último valor del estudio, tras la introducción/cambio del biológico, y el último dato registrado antes de la introducción/cambio del biológico es de 644,67 mL en el grupo 2 y de 928 mL en el grupo 3.

Sin embargo, existen discrepancias con respecto a FEV1 en la representación de FVC en %. Lo que la gráfica muestra es una tendencia apenas cambiante de FVC en el grupo 2 (diferencia entre FVC t18 y FVC t0 de 2,94%) y una propensión a la negativización de los valores de FVC en el grupo 3 al final del seguimiento (diferencia entre t42 y t0 de -4%).

Por tanto, FEV1 y FVC tienen una tendencia temporal según abordaje terapéutico similar, pero con una respuesta a la intervención activa con biológico no tan llamativa en cuanto se refiere a la representación de FVC en porcentaje. Por ello FVC puede apenas responder o incluso empeorar mínimamente ante el abordaje terapéutico con biológico, pero solo en su representación en porcentaje y en la reducida muestra estudiada.

5.1.4.3. FEV1/FVC.

Una vez estudiada la evolución temporal de FEV1 y FVC en cada uno de los grupos terapéuticos, así como las similitudes y discrepancias entre los mismos, se observó la variación a lo largo del seguimiento del cociente FEV1/FVC. Para ello se utilizó la misma representación gráfica que en los casos anteriores, reflejada en las *figuras 16 y 17*.

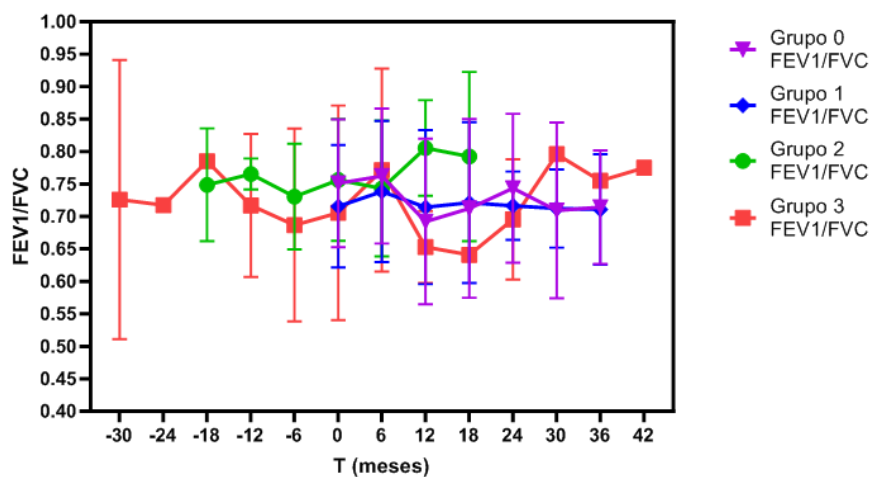


Figura 16. Evolución temporal del cociente FEV1/FVC según grupo terapéutico (sin outliers).

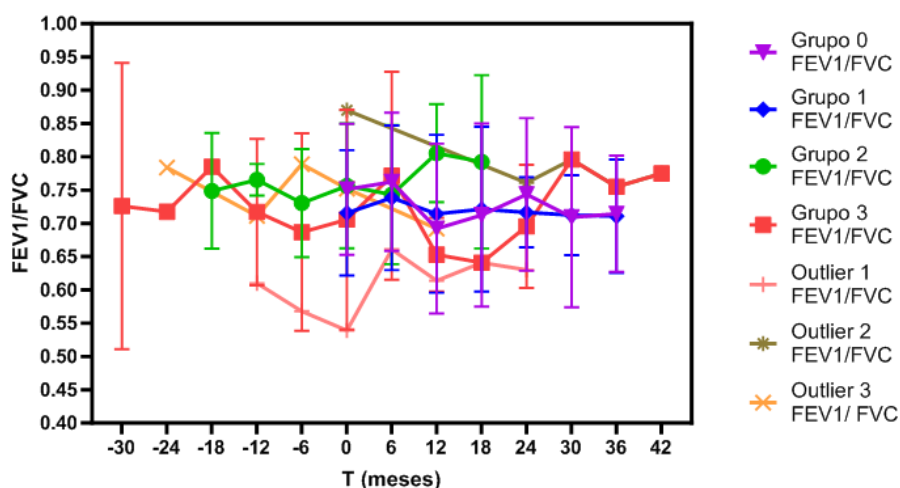


Figura 17. Evolución temporal del cociente FEV1/FVC según grupo terapéutico (con outliers).

Las variaciones observadas en este caso fueron mínimas, sin datos de significación consensuados y con tendencias de trazado lineal sutilmente diferentes a las observadas previamente:

- En el grupo 0 hubo una ligera tendencia al descenso del cociente, calculada de -0,04.
- En el grupo 1 no se reseñaron cambios cuantitativos entre la primera y última medición realizada durante el tiempo de estudio.
- En los grupos 2 y 3 sí que se objetivó una tendencia al alza del cociente, pero de tan solo 0,04 puntos y 0,07 puntos respectivamente.

Como se puede observar, los cambios gráficos y cuantitativos de FEV1/FVC en cada grupo terapéutico son mínimos, precisamente debido a que FEV1 y FVC presentan una evolución temporal con tendencia y variabilidad similar.

También se estudió el componente obstructivo central que presentaba cada grupo terapéutico, y si éste se modificada con el abordaje realizado. Estos datos se incluyen en la *tabla 9* y muestran cómo predomina en la muestra la no obstrucción central, ya que la enfermedad asmática presenta un componente obstructivo más bien variable. Dentro de esa posibilidad de obstrucción detectada en la espirometría y asociada a agudización o fase avanzada de la enfermedad, se identificaron a un mayor porcentaje de pacientes con FEV1/FVC < 0,7 en los grupos 1 y 3.

Tabla 9. Patrón obstructivo central (FEV1/FVC < 0,7) de la muestra según grupo perteneciente.

	Grupo 0	Grupo 1	Grupo 2	Grupo 3
FEV1/FVC > 0,7 (no obstrucción central)	23/33 (69,7%)	13/21 (61,9%)	7/15 (46,67%)	2/6 (33,33%)
FEV1/FVC < 0,7 (obstrucción central)	9/33 (27,27%)	8/21 (38,09%)	4/15 (26,67%)	3/6 (50%)
No seguimiento	1/33 (3,03%)	0	4/15 (26,67%)	1/6 (16,66%)

5.1.4.4. FEF25-75

Por último, se estudiaron los cambios de la vía aérea pequeña en la evolución del paciente asmático según abordaje terapéutico, cuyas gráficas de evolución temporal se muestran en las figuras 18 y 19.

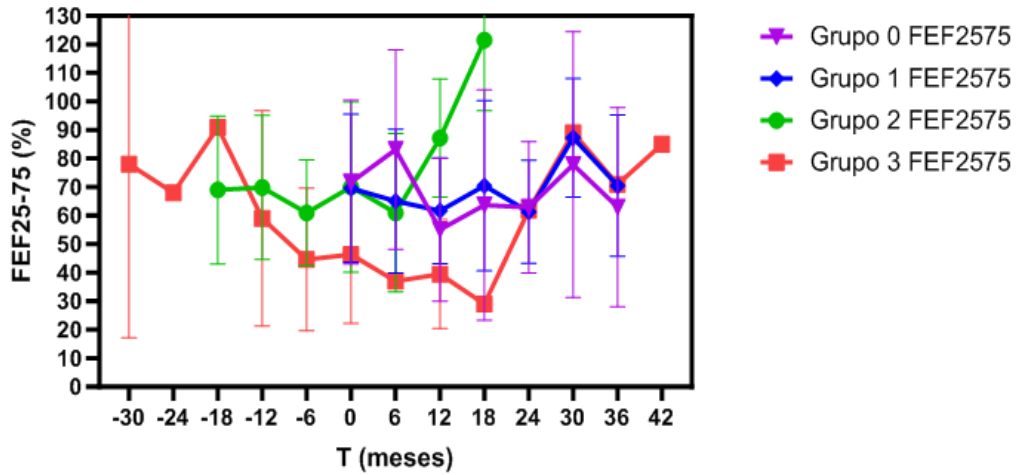


Figura 18. Evolución temporal de FEF25-75 según grupo terapéutico (sin outliers).

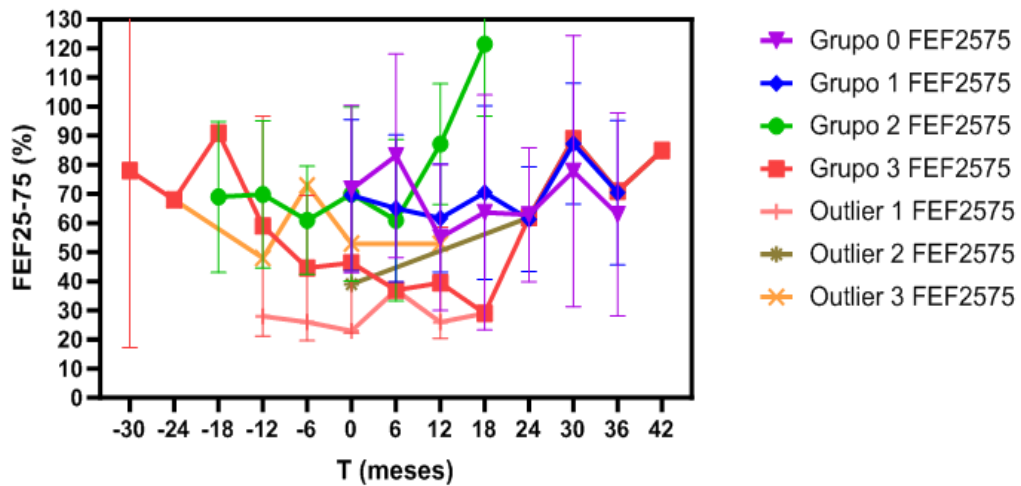


Figura 19. Evolución temporal de FEF25-75 según grupo terapéutico (con outliers).

De los datos analizados se extrajeron las siguientes conclusiones:

- El grupo 0 no tratado con biológico presenta un descenso de FEF25-75 del 8,73%, mientras que el grupo 1 tratado con biológico no modificado asocia una mejoría de FEF-2575 del 12,87%. Es decir, en los grupos 0 y 1 las tendencias de los cambios de

FEF25-75 son algo distintas a las que presentaban FEV1 y FVC: En el grupo 0 la tendencia de la gráfica es más negativa y en el grupo 1 es más positiva.

- Por su parte los grupos 2 y 3 destacan por la magnitud de mejora que presenta FEF25-75 entre la introducción/cambio de biológico y el final del seguimiento. En concreto, el FEF25-75 del grupo 2 mejora con la introducción del biológico un 51,5% y el del grupo 3 lo hace en un 38,64%.

Una vez recogidos todos los datos espirométricos de la muestra y representados en las gráficas previamente mostradas, se reunió en la *tabla 10* toda la información cuantitativa sobre la variación de cada variable espirométrica, según grupo terapéutico y de principio a fin de seguimiento.

Tabla 10. Variaciones en % de FEV1, FVC y FEF25-75, desde inicio a final de seguimiento y según el grupo terapéutico.

	FEV1	FVC	FEF25-75
Grupo 0	-0,45%	-3,62%	-8,73%
Grupo 1	5,33%	-3,45%	12,87%
Grupo 2	8,6%	2,94%	51,5%
Grupo 3	13,17%	-4%	38,64%

Con ello se extrajeron dos conclusiones fundamentales:

- Las variaciones de FEV1, FVC y FEF25-75 durante el seguimiento fueron menores en los grupos 0 y 1 que en los grupos 2 y 3. Es decir, una intervención activa con biológico supuso una modificación mayor de la función pulmonar.
- FEV1 y FVC obtuvieron una respuesta al abordaje realizado en cada grupo terapéutico similar en tendencia y variabilidad. Sin embargo, FEF25-75 presentó una tendencia algo diferente, pero con una respuesta en magnitud mayor en todos los grupos, especialmente en el 2 y el 3. Es decir, ante el empleo de biológicos para el manejo del paciente asmático no controlado, la vía aérea pequeña tiene una respuesta más positiva que FEV1 y FVC.

Teniendo en cuenta que el abordaje terapéutico del paciente asmático se realiza con el fin de obtener el control de su enfermedad, y teniendo en cuenta que la variable espirométrica que más responde a este manejo terapéutico es la FEF25-75, queda clara la importante correlación existente entre la medición de la vía aérea pequeña y la respuesta terapéutica del paciente, en forma de reducción de exacerbaciones y mejoría del ACT.

Sabiendo que existe esta asociación, se ha querido estudiar si la potencia de respuesta de FEF25-75 es la suficiente como para poder emplear dicha variable espirométrica en la detección precoz del mal control de la enfermedad. Es decir, si la identificación temprana del empeoramiento de la vía aérea pequeña puede servir para anticiparse en el diagnóstico de ANC. Para ello se ha querido investigar su no inferioridad o incluso superioridad con respecto a la principal variable espirométrica utilizada actualmente en dicho fin, la FEV1.

Se ha comenzado identificando aquellos casos con afectación de la vía aérea pequeña al final del seguimiento en cada uno de los grupos terapéuticos (*Tabla 11*). Es decir, qué porcentaje de pacientes de cada grupo tienen un FEF25-75 < 60%.

Tabla 11. Patrón obstructivo periférico (FEF25-75 < 60%) de la muestra según grupo perteneciente.

	Grupo 0	Grupo 1	Grupo 2	Grupo 3
No obstrucción periférica (FEF25-75 > 60%)	21/33 (63,64%)	10/21 (47,62%)	7/15 (46,67%)	1/6 (16,67%)
Obstrucción periférica (FEF25-75 < 60%)	8/33 (24,24%)	11/21 (52,38%)	3/15 (20%)	3/6 (50%)
No seguimiento	4/33 (12,12%)	0	5/15 (33,33%)	2/6 (33,33%)

Los resultados obtenidos objetivaron un predominio de no afectación de la vía aérea periférica en los grupos 0 y 2. En los grupos 1 y 3 la afectación de la vía aérea pequeña tuvo una prevalencia igual o mayor al 50%, porcentajes que no se alcanzaron al estudiar la obstrucción central en estos grupos. Sin embargo, dicha prevalencia se equiparó al porcentaje real conocido de obstrucción periférica en la población mundial asmática, de más del 50% (26).

El porqué de la predominancia del patrón obstructivo periférico y central en los grupos 1 y 3, parece no tener que ver con el abordaje terapéutico sino con la función pulmonar más deteriorada en estos grupos, tal y como se observa en la *tabla 12*.

Tabla 12. Representación de media de volúmenes según grupo terapéutico.

	Media FEV1 (mL)	Media FVC (mL)	Media FEV1/FVC	Media FEF2575 (%)
Grupo 0	2330,17 ± 929,92	3107,86 ± 940,5	0,73 ± 0,11	69,20 ± 33,50
Grupo 1	2128,31 ± 718,73	2954,35 ± 861,98	0,72 ± 0,09	60,85 ± 26,12
Grupo 2 preintroducción	2690,19 ± 1132,03	3480,29 ± 1299,82	0,75 ± 0,08	67,22 ± 26,13
Grupo 2 postintroducción	2873,33 ± 1074,79	3686,11 ± 1186,71	0,77 ± 0,09	78,06 ± 28,97
Grupo 3 precambio	2055,88 ± 612,74	2878,24 ± 488,52	0,71 ± 0,13	57,19 ± 30,83
Grupo 3 postcambio	2265 ± 664,99	3102 ± 660,27	0,72 ± 0,09	56,5 ± 24,46

El siguiente paso fue analizar qué porcentaje de asmáticos de cada grupo terapéutico tenía afectación periférica sin llegar a tener compromiso de vía aérea principal (*Tabla 13*). Para ello se identificaron a aquellos pacientes con FEF25-75 < 60% que tenían un FEV1 > 80% o un FEV1/FVC > 0.7.

Lo que se vio fue que solo 2 de los 25 pacientes de la muestra con obstrucción periférica no presentaban obstrucción central. Es decir, en la mayoría de los casos la obstrucción a los dos niveles coincidía, siendo relevante en el estudio espirométrico del paciente asmático tanto FEV1/FVC y FEV1 como FEF25-75.

Tabla 13. Presencia de afectación periférica sin afectación central según grupo terapéutico.

	Grupo 0	Grupo 1	Grupo 2	Grupo 3
FEF25-75 < 60%	8/33 (24,24%)	11/21 (52,38%)	3/15 (20%)	3/6 (50%)
Afectación periférica sin obstrucción central	1/8 (12,5%)	1/11 (9,09%)	0	0

La otra comparativa que se realizó fue la de FEF25-75 con la variabilidad de FEV1 (Tabla 14). Una vez que se conoce la presencia de obstrucción central (FEV1 < 80% o FEV1/FVC < 0.7), la identificación en la espirometría de una mala evolución de la enfermedad se realiza con la detección de una variabilidad significativa de FEV1 en declive. Sabiendo esto, se quiso estudiar qué porcentaje de pacientes asmáticos de la muestra presentaban una afectación de la vía aérea periférica durante su seguimiento sin variabilidad del FEV1 en negativo.

- En el grupo 0, de los 8 pacientes con afectación de la vía aérea periférica, el 100% no tenían cambios significativos del FEV1.
- En el grupo 1, de 11 pacientes con obstrucción periférica, 9 de ellos (81'82%) no tenían $\Delta\text{FEV1} \geq 200 \text{ mL}$ y $\geq 12\%$.
- En el grupo 2, 3 pacientes presentaron FEF25-75 < 60%, de los cuales 2 (66'67%) no tuvieron variaciones significativas del FEV1.

Es decir, en casi el 100% de los casos no existía una variabilidad del FEV1 indicadora de mala evolución de la enfermedad asmática, pero sí había una afectación de la vía aérea periférica al final del seguimiento. Si tenemos en cuenta que FEF25-75 tiene una alta correlación con el manejo de la enfermedad asmática, y que cuando aparece afecto en casi el 100% de los casos no hay indicios espirométricos de una variabilidad mínima clínicamente significativa de FEV1, falta por averiguar si la sola presencia de una obstrucción de la vía aérea periférica podría relacionarse con un mal control del asma durante el seguimiento.

Se estudiaron aquellos casos de vía aérea periférica afecta, con ausencia de cambios del FEV1, que cumplían los criterios diagnósticos de asma mal controlada de la GEMA 5.3 (Tabla 14). Para ello se tuvo en cuenta información relacionada con cuestionarios ACT, número de exacerbaciones y grado de la exacerbación y limitación crónica del flujo aéreo. Los resultados de la muestra fueron los siguientes:

- En el grupo 0, fueron 7 de los 8 pacientes los que cumplieron con estas características de afectación de vía aérea periférica con mal control asmático según GEMA 5.3 (87'5%)
- En los grupos 2 y 3, el 100% de los pacientes con afectación de la vía aérea periférica acompaña de una ausencia de variabilidad significativa del FEV1, eran cumplidores de los criterios de asma no controlada.

Tabla 14. Casos de afección de vía aérea periférica sin afectación de FEV1 significativa y con diagnóstico de asma mal controlada según la GEMA 5.3.

	Grupo 0	Grupo 1	Grupo 2	Grupo 3
Obstrucción periférica (FEF25-75 < 60%)	8/33 (24,24%)	11/21 (52,38%)	3/15 (20%)	3/6 (50%)
Obstrucción periférica (FEF25-75 < 60%) sin variabilidad significativa del FEV1	8/8 (100%)	9/11 (81,82%)	2/3 (66,67%)	3/3 (100%)
Obstrucción periférica (FEF25-75 < 60%), sin variabilidad significativa del FEV1 y cumpliendo con criterios GEMA 5.3 de asma mal controlada	7/8 (87,5%)	9/9 (100%)	2/2 (100%)	3/3 (100%)

La conclusión sería que en la muestra estudiada hay un porcentaje de casos > 87,5% que presenta un diagnóstico de asma mal controlada según la GEMA 5.3, sin variabilidad del FEV1 objetivable durante el tiempo de estudio, pero sí afección de la vía aérea periférica. Es decir, parece que la afectación de las vías aéreas más pequeñas podría anticiparse a la variabilidad del FEV1 en la detección del mal control de la enfermedad durante el seguimiento del paciente asmático.

Estos resultados llevarían a replantear el manejo en consulta de la patología asmática, al no solo tener en cuenta la reducción de FEV1 de una espirometría a otra, e incorporar como criterio de mala evolución de la enfermedad la presencia de una vía aérea pequeña obstruida.

5.1.5. CARACTERÍSTICAS ESTADÍSTICAS DEL ESTUDIO: CONTRASTE DE HIPÓTESIS.

El estudio estadístico se basó en un contraste de hipótesis, con objetivo de establecer diferencias o asociaciones entre las distintas variables espirométricas descritas y los grupos terapéuticos seguidos. Para ello se definió una hipótesis nula y otra hipótesis alternativa. La hipótesis nula defiende que no existe una variable espirométrica superior al resto en el estudio del asmático no controlado, mientras que la hipótesis alternativa afirma que alguna de las variables es superior a las demás en la respuesta al manejo del ANC. Este diseño de no inferioridad y superioridad se realizó entre cada una de las variables principales estudiadas y el restante, agrupándolas según abordaje terapéutico.

Para ello se comenzó uniformizando la medida a comparar, recogiendo en cada paciente la media anual de variación de cada una de las variables principales, es decir, la diferencia entre el primer y último registro de cada variable espirométrica dividido por los años de seguimiento de cada caso. Así se buscó comparar la media de variación de cada una de las variables espirométricas, teniendo en cuenta como variable de agrupación los grupos terapéuticos del estudio. En definitiva, se compararon 4 medias de variación (FEV1, FVC, FEF25-75 y FEV1/FVC) en 4 grupos terapéuticos.

Se consideró realizar un test comparativo no paramétrico debido a que, en el test de normalidad de Shapiro Wilk (Tabla 15), la p estadística obtenida en algunos casos fue > 0,05.

Además, la distribución Q-Q no siguió el eje central de normalidad en todas las ocasiones, como se observa en las *figuras 20-21*.

Tabla 15. $\Delta FEV1$, FVC, FEF25-75 y FEV1/FVC en $tn-t0/año$. P Shapiro-Wilk.

	Grupo	N	Media	DE	P Shapiro-Wilk
$\Delta FEV1$ $tn-t0/año$	0	33	-39.70	142.13	<0.001
	1	21	-3.44	123.77	0.0063
	2 preintroducción	11	110.163	368.31	0.024
	2 postintroducción	13	150.72	429.04	0.5111
	3 precambio	5	76.82	64.88	0.171
	3 postcambio	4	-76.64	43.22	0.362
ΔFVC $tn-t0/año$	0	32	-38.01	110.25	0.956
	1	21	-60.84	113.76	0.227
	2 preintroducción	11	56.33	623.85	0.057
	2 postintroducción	13	32.67	398.63	0.011
	3 precambio	5	-34.60	105.36	0.112
	3 postcambio	4	50.29	118.11	0.389
$\Delta FEF25-75$ $tn-t0/año$	0	28	14.49	22.07	<0.001
	1	21	6.35	16.88	0.016
	2 preintroducción	10	15.59	25.48	0.032
	2 postintroducción	8	58.67	147.96	<0.001
	3 precambio	4	4.87	5.38	0.378
	3 postcambio	4	-7.07	5.52	0.669
$\Delta FEV1/FVC$ $tn-t0/año$	0	32	-0.31	2.57	0.233
	1	21	0.13	3.47	0.100
	2 preintroducción	11	3.53	3.39	0.496
	2 postintroducción	12	1.42	7.42	0.738
	3 precambio	5	1.93	6.59	0.912
	3 postcambio	4	-3.29	3.49	0.007

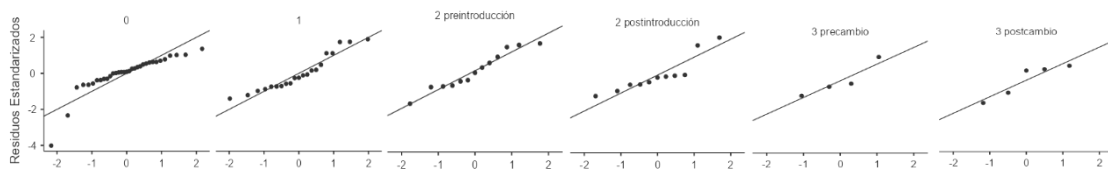


Figura 20. $\Delta FEV1$ $tn-t0/año$ en gráfica Q-Q.

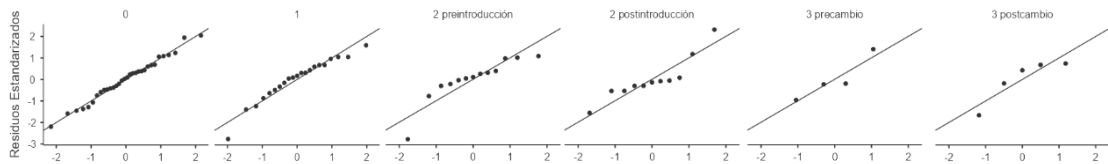


Figura 21. ΔFVC $tn-t0/año$ en gráfica Q-Q.

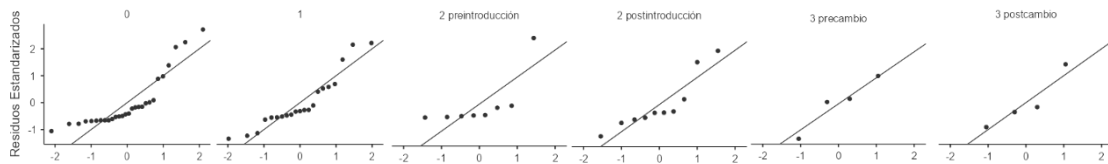


Figura 22. $\Delta FEF25-75$ $tn-t0/año$ en gráfica Q-Q.

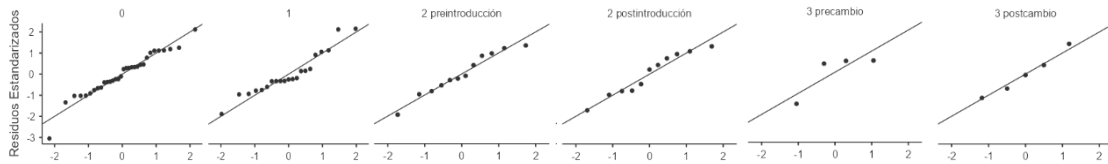


Figura 23. $\Delta FEV1/FVC$ $tn-t0/año$ en gráfica Q-Q.

El objetivo del contraste de hipótesis es averiguar si las diferencias y semejanzas encontradas se deben al azar o son un efecto real. Para ello se utilizó un test de contraste de hipótesis Kruskal-Wallis.

Los resultados de la comparativa de datos se muestran en la *tabla 16*. El único valor que alcanza diferencia estadísticamente significativa ($p < 0.05$) entre grupos es FEV1/FVC, conocido parámetro utilizado en el diagnóstico de obstrucción central de la vía aérea. El siguiente cercano a la potencia estadística, aunque no alcanza una diferencia significativa es FEF25-75. Puede que al aumentar la N se consiga una $p < 0.05$ en dicha variable que corrobore los hallazgos objetivados en el estudio, dándole importancia a la vía aérea pequeña en la magnitud de respuesta terapéutica, en el seguimiento del asma no controlada e incluso en el diagnóstico de la enfermedad asmática.

Tabla 16. Test de contraste de hipótesis Kruskal-Wallis.

	P
$\Delta FEV1$ $tn-t0/año$	0.283
ΔFVC $tn-t0/año$	0.265
$\Delta FEF25-75$ $tn-t0/año$	0.080
$\Delta FEV1/FVC$ $tn-t0/año$	0.040

5.2. DISCUSIÓN

Tras realizar el estudio, podemos aceptar la hipótesis planteada de que existen variables espirométricas que puedan ayudar en la detección de asma no controlada, más allá del FEV1, y que puedan servir en la monitorización de la respuesta terapéutica del paciente asmático. En concreto, se ha visto como FEF25-75 tiene la capacidad de predecir, con mayor precocidad que FEV1, una mala evolución de la enfermedad asmática. Además, se ha demostrado como dicho valor presenta una respuesta funcional más positiva al uso de terapia biológica que FEV1 y FVC. Sin embargo, estos hallazgos diferenciales de FEF25-75 no alcanzan potencia estadística ($p=0,08$), siendo necesario ampliar la muestra de estudio para examinar la tendencia de p .

Contrastando con los estudios publicados hasta el momento sobre la utilidad de otras variables espirométricas en el manejo del paciente asmático, se ha observado como ya existe información sobre la relevancia del FEF25-75 en la clínica, diagnóstico, tratamiento y seguimiento del ANC.

Entre estos estudios destaca una investigación a nivel internacional sobre la correlación existente entre la vía aérea periférica afecta y la progresión de la enfermedad asmática (30). Se trata del estudio del grupo ATLANTIS, realizado en 2019, en el que se examinó la relación de los escalones más altos de la enfermedad asmática con la puntuación de ACT más baja, la mayor reactancia y diferencia de resistencias entre vía periférica y central en la oscilometría, los valores de FVC y FEV1 más bajos y el mayor número de exacerbaciones al año (4,31).

Tras éste, ha habido varios artículos que resaltan el papel de la vía aérea pequeña como primera manifestación de la enfermedad y de la evolución deteriorada de la misma, pudiendo diagnosticar un asma temprana, leve o incluso una exacerbación a partir de su afectación (23,32). Se ha visto directamente relacionada con una mayor hiperrespuesta bronquial, una mayor sintomatología clínica, una mayor respuesta a alérgenos, un mayor número de exacerbaciones y un peor control de la enfermedad asmática (4,18). Además, se ha visto relacionada con fenotipos asmáticos específicos tales como el asma con predominio de síntomas nocturnos, el asma asociada al tabaquismo, el asma inducida por el ejercicio, el asma grave corticodependiente y el asma infantil (22,23).

Algunos estudios defienden que esta correlación entre afectación de vía pequeña y ANC se debe a la falta de alcance del depósito de tratamiento inhalado a la vía aérea más distal, no actuando sobre ella. Sin embargo, cada vez más se están empleando dispositivos inhalados de partícula ultrafina ($< 2 \mu\text{m}$) que llegan con mayor facilidad a vía periférica, aportando un beneficio terapéutico superior (18,33).

Otros estudios buscan una justificación más allá del tratamiento subóptimo, centrándose en el problema diagnóstico que supone no disponer de una prueba "gold standard" que sirva para la detección de inflamación periférica en el 100% de los casos (23). Ninguna de las pruebas diagnósticas empleadas en la práctica clínica habitual ha demostrado ser superior a las demás, tendiéndose a infraestimar el grado de afectación de la vía aérea distal (4). Se trata de una zona pulmonar bastante inaccesible a las pruebas funcionales respiratorias convencionales, que en más de la mitad de los pacientes asmáticos se ve afectada sin manifestarse en el resultado de la técnica, pasando inadvertida (24). Además, FEF25-75 es un medidor de vía

aérea pequeña dependiente de la FVC, por lo que fluctúa mucho y no es interpretable como dato en solitario, perdiendo fiabilidad al compararlo con otras variables espirométricas como el FEV1. Por ello, a día de hoy se desconoce qué prueba es la mejor para detectar obstrucción periférica, no se saben los puntos de corte a emplear en el diagnóstico de ANC, la precisión diagnóstica del test de medición también tiene que ser estudiada y la variabilidad posible de los resultados de FEF25-75 tampoco son conocidos (34). Es decir, queda por establecer un enfoque universalmente aceptado en torno al método diagnóstico empleado para llevar a cabo esta correlación entre obstrucción periférica y deterioro del paciente asmático. Para ello se busca una técnica sencilla, que no requiera de volúmenes forzados para su realización, reproducible, representativa del estado real de la vía aérea distal y con una alta sensibilidad y especificidad. Quizá con esta prueba Gold standard para vía aérea pequeña podamos incluso diagnosticar a un paciente asmático en el futuro, detectando obstrucción periférica en fases tempranas de la enfermedad relacionadas con un asma leve (23).

En nuestro trabajo en vida real hemos corroborado el papel de FEF25-75 en el manejo de ANC, aportando novedad sobre la variabilidad en el eje temporal de seguimiento que presenta FEF25-75 con respecto al resto de variables espirométricas, sobre su correlación lineal con los criterios clínicos de empeoramiento y sobre su capacidad de detección de descontrol de la enfermedad de manera más precoz que la variabilidad de FEV1. Esto último se ha objetivado en un porcentaje de casos mayor al referido por algunos estudios, que tan solo detectaban obstrucción periférica sin objetivar afectación de FEV1 en un tercio de los casos (26).

Queda fuera del trabajo realizado la población infantil. Es en los niños donde más contrastada está la información sobre el FEF25-75 y su utilidad en el diagnóstico de asma incontrolada, pues en la población más infantil se ha visto que FEV1 puede encontrarse en rango de normalidad a pesar de la presentación de un empeoramiento de la enfermedad (24). Por ello, son muchos los estudios pediátricos que se han unido a la investigación del papel de la vía aérea distal en relación con el diagnóstico de la enfermedad asmática no controlada, teniendo en este caso una mayor evidencia al respecto (23,35).

Al igual que todo ello estaría en curso de investigación, existen también ensayos clínicos que están estudiando la posibilidad de emplear FEF25-75 en la medición de la respuesta clínica del paciente asmático al tratamiento biológico (36). No existen conclusiones claras al respecto, pero parece que las líneas de investigación llevadas a cabo pueden situar a FEF25-75 como un objetivo terapéutico (37,38).

Ello se vería corroborado en el trabajo realizado, donde se ha visto que FEF25-75 es la variable espirométrica que más responde en magnitud a los biológicos administrados, siendo un dato que emplear en el seguimiento para evaluar respuesta terapéutica.

La gran mayoría de estudios que relacionan la espirometría con el empeoramiento de la enfermedad asmática hablan de FEF25-75. Apenas se han encontrado artículos que estudien la relación de FVC con la evolución de la enfermedad asmática. Los que existen, por un lado, relacionan una caída de FVC con atrapamiento aéreo y afectación de la vía periférica, considerándose un valor espirométrico altamente reproducible y de baja variabilidad (26). Por otro lado, correlacionan su variabilidad a lo largo del tiempo con el tratamiento administrado, sin mayor comparación al respecto (18). Es en el trabajo realizado donde se observa un

comportamiento variable de FVC similar a FEV1, dependiente y acorde al manejo terapéutico realizado. Por ello su utilidad no es tanto diagnosticar ANC o ser un objetivo terapéutico, sino identificar una mala evolución de la enfermedad con un deterioro de FVC en paralelo al descenso de FEV1.

Por su parte, los empeoramientos o negativizaciones de FEV1 y FVC en porcentaje con respecto a la representación en mL se deben a que los rangos de referencia empleados como valor teórico sobre el que se calcula el porcentaje son de amplio recorrido, cambiantes según peso, talla o etnia, y susceptibles de subrepresentación. Ello hace que el valor teórico pueda cambiar de una consulta a otra, y por tanto que la evolución temporal de la variable a estudio en porcentaje presente ciertas diferencias con respecto al valor volumétrico. Por ello se considera menos reproducible y fiable el porcentaje que los mL (23).

6. LIMITACIONES DEL ESTUDIO

La principal limitación del estudio fue la N recogida. El tamaño muestral fue reducido, pero además se distribuyó de manera no equitativa entre los 4 grupos. Al tratarse de un estudio retrospectivo de recogida de información, y no registrarse como criterio de inclusión el manejo terapéutico realizado en la consulta, se obtuvo una N de 75 pacientes de características terapéuticas muy variables. El grupo de pacientes con biológico intervenido fue el más reducido, y en concreto, el grupo en el que se hizo “switch” de biológico se compuso de tan solo 6 pacientes. Esto impide que al analizar las variables del estudio se llegue a conclusiones sólidas, quitando robustez a la información obtenida en el propio grupo y a la comparativa de datos con el resto de los grupos.

Del mismo modo, el seguimiento de la muestra debería extenderse en el tiempo para objetivar que estas conclusiones no se ven modificadas a largo plazo. Si se consiguió una media de seguimiento equiparable entre grupos terapéuticos, de en torno a 2 años. Sin embargo, a nivel individual estos tiempos fueron más variables, registrándose visitas de algunos pacientes durante casi 4 años y de otros de apenas 1 año. Por ello no solo se debe continuar un seguimiento de la muestra, sino procurar que el grupal sea equitativo.

El estudio se ha llevado a cabo empleando la espirometría como método diagnóstico de obstrucción central y periférica. En el caso de la vía aérea pequeña existen otras pruebas destinadas a identificar inflamación periférica, que no requieren de un esfuerzo respiratorio por parte del paciente y que han demostrado tener una gran sensibilidad, como es el caso de la oscilometría. Su implementación en el estudio de la vía aérea pequeña podría complementar la información que se conoce hasta ahora sobre el manejo del paciente con ANC (39,40). No obstante, queda pendiente unificar criterios diagnósticos y diseñar una prueba “gold standard” que detecte con precisión todos los casos de vía aérea periférica obstruida.

7. CONCLUSIONES

1. FVC tiene un comportamiento temporal dependiente de abordaje terapéutico y similar a FEV1 en cuanto a variabilidad y tendencia. Por ello se podría utilizar con el mismo valor predictivo que FEV1 en el manejo diario del paciente asmático y la identificación del deterioro de la enfermedad. Sin embargo, no tiene tanto peso evidente como para ser un criterio diagnóstico de asma no controlada, siendo necesario el disponer de su evolución a lo largo del tiempo para prever un empeoramiento de la patología asmática.
2. Los patrones obstructivos de vía aérea periférica objetivados corresponden en un alto grado con un diagnóstico de asma mal controlada según la GEMA 5.3 y una ausencia de variabilidad del FEV1. Esto hace pensar que la afectación de las vías aéreas más pequeñas podría anticiparse a la caída del FEV1 durante el seguimiento, y que por ello FEF25-75 podría tener un papel relevante y precoz en la detección de mal control de la enfermedad asmática.
3. La vía aérea pequeña, ante el empleo de tratamiento biológico en el abordaje del paciente asmático no controlado, presenta una mejoría en magnitud mayor a la de FEV1 y FVC. Además, si el manejo consiste en una intervención activa con biológico, sea una introducción o un cambio de éste, la respuesta de mejora es mucho mayor. Por ello, se podría considerar a FEF25-75 como un objetivo terapéutico y emplearse en el seguimiento del asmático para identificar respuesta a la optimización de la medicación biológica.
4. Se requiere de más investigación para aceptar universalmente una prueba diagnóstica "Gold standard" que sea superior a los métodos diagnósticos convencionales en la detección de obstrucción periférica, con unos puntos de corte y un comportamiento variable conocido que nos ayude a diagnosticar de manera precoz un mal control de la enfermedad asmática. Mientras tanto, lo más recomendable es complementar distintas técnicas funcionales para llegar a un diagnóstico de certeza de obstrucción periférica, por lo que sería preciso asociar a la espirometría otros métodos más sensibles como la oscilometría.

8. BIBLIOGRAFÍA

1. Trisán Alonso A. Papel de la espirometría en la evaluación del control del asma. Rev Asma [Internet]. 2017 Apr 17 [cited 2023 Nov 5];2(3):188–96. Available from: <https://separcontenidos.es/revista3/index.php/revista/article/view/127/160>
2. Almonacid Sánchez C, Álvarez Gutiérrez FJ, De Arriba Méndez S, Barros Monge M, Bergna MA, Carretero Gracia JA, et al. GUÍA ESPAÑOLA PARA EL MANEJO DEL ASMA. GEMA 5.3 [Internet]. 2023. Available from: www.gemasma.com
3. del Río-Navarro BE, Hidalgo-Catro EM, Sienna-Monge JLL. Asma Asthma. Bol Med Hosp Infant Mex [Internet]. 2009;66. Available from: www.medigraphic.com
4. Cisneros C. Revisión Asma » Enfermedad de la vía aérea pequeña (small airway disease). Relevancia clínica [Internet]. 2019 [cited 2023 Nov 4]. Available from: <http://www.revisionesasma.com/enfermedad-de-la-via-aerea-pequena-small-airway-disease-relevancia-clinica/>
5. Sánchez-Cuéllar S, López Riobos C, Somiedo Gutiérrez M. Asma: Patogenia y bases moleculares. Monografía Neumomadrid XXI. Actualización en asma.
6. Fernández-Lahera Martínez J, Romero Ribate D, Villasante Fernández-Montes C. Abordaje diagnóstico en el asma. Monografía Neumomadrid XXI. Actualización en asma.
7. Trisán Alonso A. Prueba broncodilatadora. Rev Asma [Internet]. 2016 Jul 25 [cited 2023 Nov 10];1(2):60–7. Available from: <https://separcontenidos.es/revista3/index.php/revista/article/view/101/113>
8. Stanojevic S, Kaminsky D, Miller M, Thompson B, Aliverti A, Barjaktarevic I, et al. ERS/ATS technical standard on interpretive strategies for routine lung function tests. Eur Respir J. 2022 Jul 1;60.
9. Miquel-gomara Perelló J, Román Rodríguez M, Grupo Respiratorio De La Societat Balear De Medicina Familiar I Comunitaria Y DE. Peak-flow meter: technique and utilities in Primary Health Care TÉCNICAS Y PROCEDIMIENTOS. MEDIFAM. 2002;12:206–13.
10. Jiménez Espínola V, Láinez Sánchez MdM, Martínez Sáez E, Matas Hoces A, Nieto Rodríguez MT. Tratamiento de mantenimiento del asma en adultos: actualización. BTA. 2020;35(2):9–21.
11. Alvarez-Gutiérrez FJ, Blanco-Aparicio M, Casas-Maldonado F, Plaza V, González-Barcala FJ, Carretero-García JÁ, et al. Consensus document for severe asthma in adults. 2022 update. Open Respiratory Archives. 2022 Jul 1;4.
12. Entreras Costa LM, Entrenas Castillo M, Martín Bote S, Palomares Muriana AM. Asma. Tratamiento basal. Asma grave no controlada. In: Neumología 3ed. p. 379–87.

13. GUÍAS PARA EL DIAGNÓSTICO Y MANEJO DEL ASMA: CAPÍTULO 2: TRATAMIENTO DEL ASMA BRONQUIAL. Rev chil enferm respir [Internet]. 2004 Jul [cited 2023 Nov 13];20(3):151–63. Available from: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-73482004000300006&lng=es&nrm=iso&tlng=es
14. Ching Chan-Cheng W, Jiménez-Carro M, Antillón-Morales S, Ingianna-Acuña M, Alfaro-Rodríguez CJ, López-Odio G, et al. Asma bronquial. Acta méd costarric [Internet]. 2003 [cited 2023 Nov 13];45(1). Available from: https://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0001-60022003000500002
15. Torrego A, Picado C. Manejo terapéutico a largo plazo del asma. Medicina Integral. 2001;38(5):208–16.
16. Cisneros Serrano C, Melero Moreno C, Almonacid Sánchez C, Perpiñá Tordera M, Picado Valles C, Martínez Moragón E, et al. Normativa sobre asma grave no controlada. Arch de Bronconeumol. 2015 May;51(5):235–46.
17. Plaza V, Delgado J, Quirce S, Martínez Moragón E, Pérez de Llano L. Debate multidisciplinar de expertos. Asma no controlada: causas, consecuencias y posibles soluciones. An Sist Sanit Navar. 2016;39(3):357–70.
18. Cottini M, Lombardi C, Micheletto C. Small airway dysfunction and bronchial asthma control : the state of the art. Asthma Res Pract. 2015 Dec;1(13):1–11.
19. Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, Crapo R, Burgos F, Casaburi R, et al. Interpretative strategies for lung function tests. Eur Respir J. 2005 Nov;26(5):948–68.
20. Rivero-Yeverino D. Spirometry: Basic concepts. Rev Alerg Mex. 2019 Jan 1;66(1):76–84.
21. Romero de Ávila Cabezón G, González Rey J, Rodríguez Estévez C, Timiraos Carrasco R, Angélica Molina Blanco M, Isabel Galego Riádigos M, et al. Habilidades e terapéutica Las 4 reglas de la espirometría. Cad Aten Primaria. 2013;20(7):7–50.
22. Trisán DA, De Borja García-Cosío F, Plaza V. Sospecha clínica de la afectación de la vía aérea pequeña en el asma. 3ed Drugs in Context. 2018.
23. Almeshari MA., Stockley J, Sapey E. The diagnosis of asthma. Can physiological tests of small airways function help? Chron Respir Dis. 2021;18:1–12.
24. Rial Prado MJ, López Rico MR, Parra Arrondo A. Implicaciones funcionales y clínicas de la pequeña vía aérea en el asma bronquial. Rev Asma [Internet]. 2016 Feb 10 [cited 2023 Nov 4];1(1):26–9. Available from: <https://separcontenidos.es/revista3/index.php/revista/article/view/91/95>
25. Cottini M, Lombardi C, Passalacqua G, Bagnasco D, Berti A, Comberiati P, et al. Small Airways: The “Silent Zone” of 2021 GINA Report? Front Med [Internet]. 2022 May 23

[cited 2023 Nov 16];9. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmed.2022.884679/full>

26. Usmani OS, Singh D, Spinola M, Bizzi A, Barnes P. The prevalence of small airways disease in adult asthma: A systematic literature review. *Respir Med*. 2016 Jul 1;116:19–27.
27. Gochicoa-Rangel L, Cantú-González G, Miguel-Reyes JL, Rodríguez-Moreno L, Torre-Bouscoulet L. Oscilometría de impulso. Recomendaciones y procedimiento. *Neumol Cir Torax* [Internet]. 2014;73(2):138–49. Available from: www.medigraphic.org.mx
28. García-Giralda L, Quiralte Enríquez J, Guadalupe Sánchez Herrero M, Carlos J, Peral L, Aracil J. Impacto de la administración del cuestionario Asthma Control Test en atención primaria sobre la puntuación de control del asma. *Aten Primaria* [Internet]. 2013 [cited 2023 Nov 14];45(10):522–7. Available from: www.elsevier.es/ap
29. ATS/ERS recommendations for standardized procedures for the online and offline measurement of exhaled lower respiratory nitric oxide and nasal nitric oxide, 2005. Vol. 171, *Am J Respir Crit Care Med*. 2005. p. 912–30.
30. Postma DS, Brightling C, Baldi S, Van den Berge M, Fabbri LM, Gagnatelli A, et al. Exploring the relevance and extent of small airways dysfunction in asthma (ATLANTIS): baseline data from a prospective cohort study. *Lancet Respir Med*. 2019 May 1;7(5):402–16.
31. Cisneros Serrano C. Relevancia y alcance de la afectación de la vía aérea pequeña en el asma. *Estudio ATLANTIS. Medicina Respiratoria* [Internet]. 2021;14(1):9–19. Available from: www.neumologiaysalud.es
32. Kraft M, Richardson M, Hallmark B, Billheimer D, Van den Berge M, Fabbri LM, et al. The role of small airway dysfunction in asthma control and exacerbations: a longitudinal, observational analysis using data from the ATLANTIS study. *Lancet Respir Med*. 2022 Jul 1;10(7):661–8.
33. De Diego Damiá A, Vega Chicote JM. Abordaje terapéutico de la vía aérea pequeña en el asma Therapeutic approach to the distal airways in asthma. *Arch Bronconeumol* [Internet]. 2011;47(2):27–31. Available from: www.archbronconeumol.org
34. Gochicoa-Rangel L, Jiménez C, Lechuga-Trejo I, Benítez-Pérez RE, Thirion-Romero I, Hernández-Rocha FI, et al. Small airway: from definition to treatment. *Rev Alerg Mex*. 2023 Jan 1;70(1):22–37.
35. Tosca M, Schiavetti I, Olcese R, Miraglia Del Giudice M, Ciprandi G. Role of FEF25-75 in managing children with newly-diagnosed asthma in clinical practice. *Acta Biomed*. 2022 Aug 31;93(4).

36. Lombardi C, Cottini M, Berti A, Comberiati P. Monoclonal antibodies targeting small airways: a new perspective for biological therapies in severe asthma. *Asthma Res Pract.* 2022 Oct 17;8(6):1–11.
37. Abdo M, Watz H, Veith V, Kirsten AM, Biller H, Pedersen F, et al. Small airway dysfunction as predictor and marker for clinical response to biological therapy in severe eosinophilic asthma: a longitudinal observational study. *Respir Res.* 2020 Dec 1;21(278):1–7.
38. Chan R, Lipworth BJ. Impact of Biologic Therapy on the Small Airways Asthma Phenotype. *Lung.* 2022 Dec 1;200:691–6.
39. Cottini M, Licini A, Lombardi C, Bagnasco D, Comberiati P, Berti A. Small airway dysfunction and poor asthma control: a dangerous liaison. *Clin Mol Allergy.* 2021 Dec 1;19(7).
40. Díaz Santos G, Hincapié GA, Ordóñez J, Awad C. Impulse oscillometry in adults: a complementary lung function test. *Rev Colomb Neumol.* 2014;26(2).

ANEXOS

ANEXO I: TEST DE CONTROL DEL ASMA ACT.

Fecha de hoy: _____

Nombre y apellido del paciente: _____

PARA LOS PACIENTES:

Tome la Prueba de Control del Asma (Asthma Control Test™ – ACT) para personas de 12 años de edad en adelante.

Averigüe su puntaje. Comparta sus resultados con su médico.

Paso 1 Anote el número correspondiente a cada respuesta en el cuadro de la derecha.

Paso 2 Sume todos los puntos en los cuadros para obtener el total.

Paso 3 Llévele la prueba a su doctor para hablar sobre su puntaje total.

1. En las últimas 4 semanas, ¿cuánto tiempo le ha impedido su asma hacer todo lo que quería en el trabajo, en la escuela o en la casa?	Siempre 1	La mayoría del tiempo 2	Algo del tiempo 3	Un poco del tiempo 4	Nunca 5	PUNTAJE
2. Durante las últimas 4 semanas, ¿con qué frecuencia le ha faltado aire?	Más de una vez al día 1	Una vez por día 2	De 3 a 6 veces por semana 3	Una o dos veces por semana 4	Nunca 5	
3. Durante las últimas 4 semanas, ¿con qué frecuencia sus síntomas del asma (respiración sibilante o un silbido en el pecho, tos, falta de aire, opresión en el pecho o dolor) lo/la despertaron durante la noche o más temprano de lo usual en la mañana?	4 o más noches por semana 1	2 ó 3 veces por semana 2	Una vez por semana 3	Una o dos veces 4	Nunca 5	
4. Durante las últimas 4 semanas, ¿con qué frecuencia ha usado su inhalador de rescate o medicamento en nebulizador (como albuterol)?	3 o más veces al día 1	1 ó 2 veces al día 2	2 ó 3 veces por semana 3	Una vez por semana o menos 4	Nunca 5	
5. ¿Cómo evaluaría el control de su asma durante las últimas 4 semanas?	No controlada, en absoluto 1	Mal controlada 2	Algo controlada 3	Bien controlada 4	Completamente controlada 5	
<small>Derechos de autor 2012, por QualiMetric Incorporated. Asthma Control Test es una marca comercial de QualiMetric Incorporated.</small>						TOTAL

Si obtuvo 19 puntos o menos, es posible que su asma no esté tan bien controlada como podría. Hable con su médico.

PARA LOS MÉDICOS:

La Prueba ACT:

- Ha sido convalidada clínicamente por espirometría y evaluaciones de especialistas¹
- Tiene el apoyo de la American Lung Association (Asociación Americana del Pulmón)
- Consiste en un breve cuestionario de 5 preguntas al que el paciente responde independientemente y que puede ayudarle al médico a evaluar el asma de sus pacientes durante las últimas 4 semanas.

Referencia: 1. Nathan RA et al. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;113:59-65.