

FACTORES DE RIESGO INFLAMATORIOS Y CLÍNICOS PARA LAS EXACERBACIONES DE ASMA (ORACLE2): METAANÁLISIS

Autores: Fleur L Meulmeester, MSc · Samuel Mailhot-Larouche, MD · Carlos Celis-Preciado, MD · Samuel Lemaire-Paquette, MSc · Sanjay Ramakrishnan, PhD · Prof Michael E Wechsler, MD · Prof Guy Brusselle, MD · Prof Jonathan Corren, MD · Jo Hardy, PhD · Sarah E Diver, PhD · Prof Christopher E Brightling, FMedSci · Prof Mario Castro, MD · Prof Nicola A Hanania, MD · Prof David J Jackson, PhD · Prof Neil Martin, MD · Annette Laugerud, MD · Emilio Santoro, PhD · Chris Compton, MD · Megan E Hardin, MD · Cecile T J Holweg, PhD · Allu Subhashini, MBBS · Timothy S C Hinks, PhD · Prof Richard W Beasley, DSc · Jacob K Sont, PhD · Prof Ewout W Steyerberg, PhD · Prof Ian D Pavord, FMedSci · Simon Couillard, MD

Reseña de artículo elaborada por: Por Juan Esteban Puerta, residente primer año, Anestesiología, Universidad Autónoma de Bucaramanga.

Revisado por: Diana Jimena Cano Rosales - Md. Internista Neumóloga.

Palabras clave: PRISm; Función pulmonar; Limitación del flujo aéreo; Tabaquismo; EPOC; Espirometría; Riesgo respiratorio

***Nota:** Esta reseña fue elaborada con el apoyo de herramientas de inteligencia artificial, incluyendo ChatGPT (OpenAI) y Claude (Anthropic), bajo supervisión profesional, con fines académicos y educativos*

INTRODUCCIÓN

El asma es una enfermedad crónica que afecta a millones de personas a nivel mundial y cuya principal complicación es la exacerbación aguda la cual puede ser recurrente, responsables de hospitalizaciones, deterioro funcional y aumento de la mortalidad. La predicción del riesgo de exacerbación o ataques asmáticos constituye, por tanto, un pilar central del manejo clínico.

Tradicionalmente, la estratificación del riesgo se ha basado en factores clínicos como antecedentes de exacerbaciones, síntomas persistentes o deterioro de la función pulmonar.

Sin embargo, muchos de estos indicadores reflejan daño ya establecido y no necesariamente mecanismos biológicos modificables.

La inflamación tipo 2 ha sido resaltada como un proceso fisiopatológico clave en el asma, medible mediante biomarcadores como el recuento de eosinófilos en sangre periférica y la fracción exhalada de óxido nítrico (FeNO).

Aunque ambos biomarcadores se asocian con exacerbaciones, su valor pronóstico cuantitativo frente a factores clínicos tradicionales no estaba claramente definido.

El estudio ORACLE2 tuvo como objetivo evaluar el valor pronóstico combinado de características clínicas y biomarcadores inflamatorios tipo 2 para predecir ataques asmáticos mediante un metaanálisis con datos individuales de pacientes provenientes de ensayos clínicos aleatorizados.

METODOLOGÍA DE ESTUDIO

Se realizó una revisión sistemática y metaanálisis de datos individuales de pacientes procedentes de ensayos clínicos aleatorizados publicados entre 1993 y 2021. Se incluyeron estudios con seguimiento mínimo de seis meses que reportaran valores basales de eosinófilos sanguíneos y FeNO.

El análisis se centró exclusivamente en los participantes asignados a los grupos control, permitiendo evaluar el riesgo de exacerbaciones bajo tratamiento estable.

Se incluyeron pacientes ≥ 12 años con diagnóstico de asma de cualquier gravedad. Finalmente, se analizaron 6513 pacientes provenientes de 22 ensayos clínicos, de los cuales el 92% presentaba asma moderada a grave. El desenlace principal fue la tasa anualizada de exacerbaciones graves, definidas como episodios que requirieran al menos tres días de corticosteroides sistémicos.

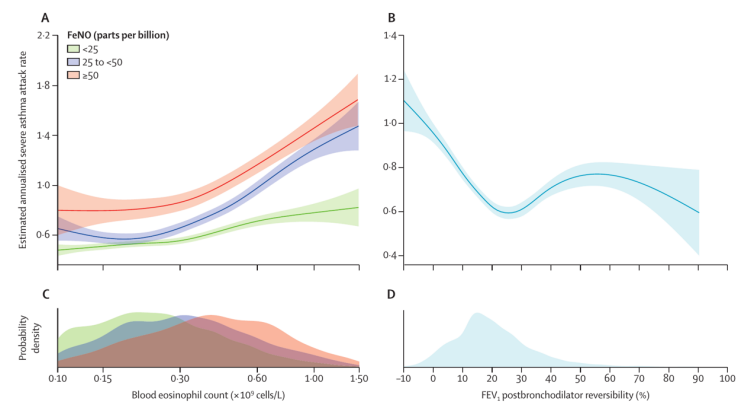
PRINCIPALES RESULTADOS

Durante 5482 años-persona de seguimiento se registraron 4615 exacerbaciones graves, con una tasa anualizada de 0,84 eventos por paciente-año.

• **Biomarcadores inflamatorios**

Los resultados mostraron que ambos biomarcadores fueron predictores independientes de exacerbaciones:

- Incremento de 10 veces en eosinófilos sanguíneos: RR 1,48
- Incremento equivalente en FeNO: RR 1,44



La elevación simultánea de ambos biomarcadores produjo un efecto sinérgico en cuanto a su sensibilidad, asociándose con un riesgo significativamente mayor que cada marcador por separado.

• **Factores clínicos asociados**

Otros predictores independientes incluyen:

- Antecedente de exacerbaciones en el último año (RR 1,94),
- Mayor gravedad del asma (RR 1,57),
- Menor FEV1,
- Peor control sintomático (ACQ-5 elevado).

De forma interesante, la reversibilidad broncodilatadora moderada se asoció con menor riesgo futuro de exacerbaciones.

Además, se observaron asociaciones con sexo femenino, mayor índice de masa corporal, tabaquismo previo y comorbilidades respiratorias altas como rinosinusitis crónica.

CONCLUSIÓN

El estudio **ORACLE2** demuestra que los eosinófilos sanguíneos y el FeNO son predictores robustos, independientes y complementarios del riesgo de ataques asmáticos. La combinación de ambos biomarcadores mejora la estratificación pronóstica más allá de los factores clínicos tradicionales.

Estos hallazgos respaldan la incorporación sistemática de biomarcadores inflamatorios en la evaluación del riesgo y en la toma de decisiones terapéuticas individualizadas en pacientes con asma.

COMENTARIO DEL AUTOR

El estudio ORACLE2 constituye un análisis pronóstico en asma, gracias al uso de datos individuales provenientes de múltiples ensayos clínicos aleatorizados internacionales es un estudio robusto con alta calidad, lo que permite estimaciones precisas bajo condiciones terapéuticas controladas.

Desde una perspectiva clínica, los resultados apoyan un cambio hacia modelos predictivos similares a los utilizados en cardiología preventiva, donde factores biológicos modificables permiten anticipar eventos adversos y aplicar intervenciones preventivas personalizadas.

Entre las limitaciones destacan la heterogeneidad entre ensayos y la predominancia de pacientes con asma moderada a grave, lo que podría limitar la extrapolación a poblaciones con enfermedad leve. No obstante, la consistencia de los resultados entre estudios fortalece la validez externa del análisis.

En conjunto, ORACLE2 aporta evidencia sólida para integrar biomarcadores inflamatorios en modelos de predicción de riesgo y avanzar hacia una medicina personalizada orientada a la prevención de exacerbaciones asmáticas.

Referencia bibliográfica

Inflammatory and clinical risk factors for asthma attacks (ORACLE2): a patient-level meta-analysis of control groups of 22 randomised trials, Meulmeester, Fleur L et al. The Lancet Respiratory Medicine, Volume 13, Issue 6, 505 - 516

Nuestras Sedes

				
BUCARAMANGA	FLORIDABLANCA	BARRANCABERMEJA	SAN GIL	MÁLAGA
SEDE CARECERA: CALLE 53 # 31 - 30	SEDE FOSCAL INTERNACIONAL: CALLE 157 # 30 - 94	CALLE 48 #24 40-44, BARRIO EL RECREO, PISO: 4 Y 5	CENTRO COMERCIAL SAN GIL PLAZA PISO: 4 / OFICINA: 107	CALLE 11 #8 - 14
SEDE MACHADO: Calle 52a # 31 -137	CONSULTORIOS: 512 - 513 - 602 - 703 - 812 - 813			
SEDE ADMINISTRATIVA: CRA 31 # 529 - 30				
SEDE EL PRADO: CALLE 38 # 35 - 21				

RIESGO DE DETERIORO DE LA FUNCIÓN PULMONAR Y LIMITACIÓN DEL FLUJO AÉREO EN SUBTIPOS DE ESPIROMETRÍA CON DETERIORO DE LA RAZÓN CONSERVADA SEGÚN EL ESTADO DE TABAQUISMO

Autores: Cuiqiong Dai; MD·Fan Wu; MD, PhD a b·Jia Tian; Zhishan Deng; Heshen Tian, et al.

Reseña de artículo elaborada por: Maria Gabriela Flórez Flórez, Residente de I año medicina interna UNAB.

Revisado por: Diana Jimena Cano Rosales - Md. Internista Neumóloga.

Palabras clave: PRISm; Limitación del flujo aéreo; Deterioro de la función pulmonar; Estado de tabaquismo.

Nota: Esta reseña fue elaborada con el apoyo de herramientas de inteligencia artificial, incluyendo ChatGPT (OpenAI) y Claude (Anthropic), bajo supervisión profesional, con fines académicos y educativos

INTRODUCCIÓN

La espirometría alterada con relación preservada (PRISm, por sus siglas en inglés), se define por un VEF_1 reducido ($< 80\%$ del valor predicho) con una relación VEF_1/CVF normal ($\geq 0,70$).

Tradicionalmente se ha considerado el PRISm como un precursor de la Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), sin embargo, existe un debate acerca de si este término únicamente es significativo en aquellos individuos con antecedentes de tabaquismo. Es por esto, que el objetivo de este estudio es determinar si la tasa de deterioro anual del VEF_1 y el riesgo de desarrollar limitación persistente del flujo aéreo ($VEF_1/FVC < 0,70$) difieren significativamente entre los individuos con PRISm según el estado de tabaquismo (nunca fumadores vs fumadores actuales o previos) en comparación con un grupo control con espirometría normal y no fumadores.

RESUMEN METODOLÓGICO

Se llevó a cabo un estudio de cohorte prospectivo realizado en tres ciudades de la provincia de Guangdong, China, con un reclutamiento en 2002, 2008, 2012, 2017 y 2019. Se realizaron pruebas espirométricas pre-broncodilatadoras y cuestionarios estandarizados cada 3 años. La investigación fue aprobada por los comités de ética institucional correspondientes.

LA POBLACIÓN DE ESTUDIO

Se incluyeron adultos de 40 - 80 años dispuestos a realizar el estudio, los cuales no podían presentar limitación al flujo aéreo basal, enfermedades pulmonares estructurales, infecciones respiratorias recientes, y fumadores con espirometría normal.

INTERVENCIONES

Se dividieron en 3 grupos: individuos con espirometría y PRISm normales que nunca fumaron; individuos con PRISm que nunca fumaron conocidos como NS-PRISm, individuos que fumaron alguna vez en la vida ES-PRISm (Fuman actualmente o dejaron de fumar menos de 6 meses antes de la participación (CS-PRISm) o los que fumaron 6 meses antes de la participación (FS-PRISm)).

DESENLACES

- Deterioro anual de la función pulmonar, definido como la variación de los valores del VEF₁, el % del VEF₁ previsto, la FVC, el % de la FVC previsto y el cociente FEV₁/FVC antes del uso del broncodilatador.
- Riesgo de desarrollar limitación al flujo aéreo, definido como participantes con un VEF₁ /FVC basal $\geq 0,70$ que presentaron un VEF₁ /FVC $< 0,70$ en cualquier visita de seguimiento.

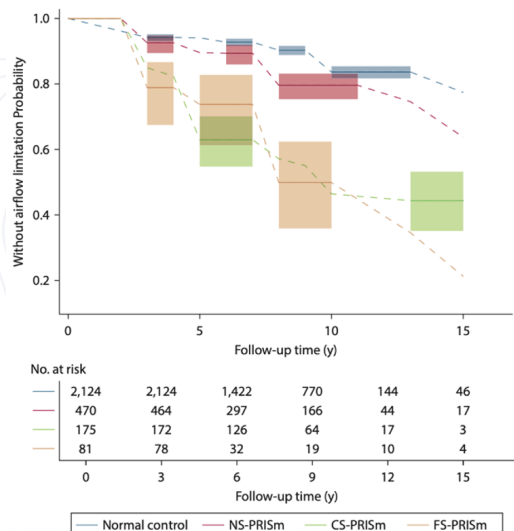
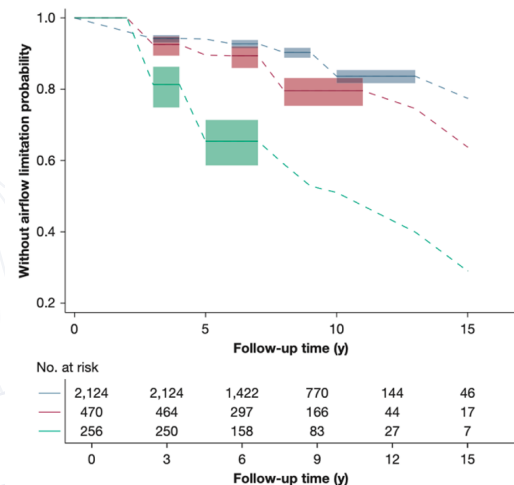
RESULTADOS

El grupo NS-PRISm presentó la tasa de deterioro anual del VEF₁ más lenta entre los grupos evaluados, siendo significativamente menor que la observada tanto en el grupo control normal como en el grupo ES-PRISm.

Específicamente, el grupo ES-PRISm mostró un deterioro anual de VEF₁ aproximadamente tres veces mayor que el grupo NS-PRISm (-23,3 ml/año vs. -8,1 ml/año). En comparación con el grupo control normal, este presentó una tasa de disminución anual del VEF₁ ligeramente mayor que el grupo ES-PRISm.

Respecto a la limitación al flujo aéreo (VEF₁/CVF $< 0,70$), el grupo ES-PRISm presentó un riesgo significativamente mayor de desarrollar obstrucción (37.1%) que los del grupo NS-PRISm (14,7%) y el grupo control normal (9,15). Tras el ajuste por variables de confusión, el grupo NS-PRISm mantuvo un mayor riesgo de desarrollar limitación del flujo aéreo en comparación con el grupo control (HR ajustado 1,41; IC 95%: 1,07-1,87; p = 0,016).

No se observaron diferencias significativas en el deterioro anual del VEF₁ ni en el riesgo de obstrucción entre los subgrupos del ES-PRISm (CS-PRISm y FS-PRISm).





Curvas no ajustadas del riesgo de desarrollar limitación del flujo aéreo durante el período de seguimiento.

• **Figura 1:** La progresión de limitación del flujo aéreo fue mayor en el grupo ES-PRISm e intermedia para el grupo NS-PRISm; y significativamente menor para el grupo control normal a lo largo del seguimiento.

• **Figura 2:** La progresión de limitación del flujo aéreo fue similar entre los subgrupos CS-PRISm y FS-PRISm, siendo en ambos casos significativamente superior a la del grupo NS-PRISm y al grupo control normal.

CONCLUSIÓN:

El estudio concluye que el PRISm es un marcador de riesgo para desarrollar EPOC independientemente del estatus de tabaquismo. Aunque el tabaquismo potencia el deterioro de la función pulmonar y aumenta el riesgo de limitación del flujo de aire; la presencia de PRISm en no fumadores también representa un riesgo elevado de desarrollar limitación del flujo aéreo en comparación con la población con espirometría normal no fumadora. Por consiguiente, su aplicación no debe limitarse a poblaciones con antecedente de tabaquismo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

• Dai C, Wu F, Tian J, Cui J, Deng Z, Tian H, et al. Deterioro de la función pulmonar y riesgo de limitación del flujo aéreo en subtipos de espirometría con deterioro de la razón conservada según el tabaquismo. Chest [Internet]. 2025;168(6):1330-42.

Disponible en:

<http://dx.doi.org/10.1016/j.chest.2025.05.006>



CADA DÍA
más

COMPROMETIDOS CON
LA EXCELENCIA

**¡SÍGUENOS EN NUESTRAS
REDES SOCIALES!**

 @neumologico

 www.ino.com.co

  Instituto Neumologico del Oriente

PBX: 607 + 6972473



**VISITA
NUESTRA
WEB**

 ino.com.co