

[Año]

# ASMA

CLINICAS MEDICAS COMPLEMENTARIAS

| DR. RICARDO ACUÑA DE SAZ

El asma es una enfermedad caracterizada por la inflamación difusa de las vías aéreas causada por una variedad de estímulos desencadenantes que da lugar a una broncoconstricción parcial o completamente reversible. Los signos y síntomas son disnea, opresión torácica, tos y sibilancias. El diagnóstico se basa en los antecedentes, el examen físico y las pruebas de función pulmonar. El tratamiento implica el control de los factores desencadenantes y la farmacoterapia, sobre todo con agonistas beta-2-adrenérgicos y corticosteroides, ambos inhalatorios. El pronóstico es bueno con tratamiento

### Epidemiología

La prevalencia del asma ha aumentado en forma continua desde la década de 1970 y la OMS estima que hay 235 millones de afectados en todo el mundo. En los Estados Unidos, hay más de 25 millones de personas afectadas. El asma es una de las enfermedades crónicas más frecuentes de la niñez, que afecta a más de 6 millones de niños en los Estados Unidos; aparece con mayor frecuencia en varones antes de la pubertad y en mujeres después de ella. También es más común en la raza negra no hispana y en puertorriqueños. Sin embargo, a pesar de su prevalencia creciente, ha habido una disminución reciente en la mortalidad. En los Estados Unidos, alrededor de 3.400 muertes ocurren cada año como resultado del asma. No obstante, la tasa de mortalidad es 2 a 3 veces mayor en la raza negra que en la blanca. El asma se encuentra entre las causas principales de hospitalización en los niños y es la principal enfermedad crónica que produce ausentismo en la escuela primaria. Se estima que el asma le cuesta a los Estados Unidos \$ 56 mil millones/año en atención médica y pérdida de productividad.

### Etiología

El desarrollo del asma es multifactorial y depende de las interacciones entre varios genes de susceptibilidad y factores medioambientales. Se identificaron más de 100 genes de susceptibilidad para el asma. Se cree que muchos involucran a la amplia categoría amplia de células T helper de tipo 2 (TH2) y pueden desempeñar un papel en la inflamación. Los ejemplos incluyen al gen FCER1B, que codifica la cadena beta del receptor de IgE de gran afinidad; los genes que codifican ciertas

interleucinas (IL) como IL-4, IL-13 y el receptor de IL-4; genes responsables de la inmunidad innata (HLA-DRB1, HLA-DQB1, CD14) y genes que participan en la inflamación celular (p. ej., genes que codifican el factor estimulante de colonias de granulocitos-monocitos [GM-CSF] y el factor de necrosis tumoral alfa [TNF- $\alpha$ ]). Además, el gen ADAM33 puede estimular la proliferación y la remodelación del músculo liso y los fibroblastos de las vías aéreas; fue el primer locus de riesgo de asma encontrado con estudios de ligamiento familiar del genoma completo. En etapa más reciente, el gen más replicado está en el cromosoma 17q21. Este locus contiene el gen ORMDL3, que es un gen inducible por alérgenos y citocinas (IL-4/IL-13) implicado en la remodelación de las células epiteliales y el metabolismo de los esfingolípidos que afectan la hiperreactividad bronquial.

Los factores de riesgo medioambientales para el asma son los siguientes:

Exposición a alérgenos, Dieta, Factores perinatales La evidencia implica claramente a los alérgenos del hogar (p. ej., ácaros del polvo, cucaracha, mascota) y otros alérgenos medioambientales en el desarrollo de la enfermedad en los niños mayores y los adultos. Las dietas con bajo contenido de vitaminas C y E y de ácidos grasos omega-3 se han asociado con el asma, al igual que la obesidad; sin embargo, el suplemento dietético con estas sustancias no parece prevenir el asma. El asma también se ha asociado con factores perinatales, como la edad joven de la madre, la nutrición materna deficiente, la prematurez, el bajo peso al nacer y la falta de lactancia materna. Por el contrario, la exposición temprana en la vida a la endotoxina puede inducir tolerancia y ser protectora. La contaminación del aire no está relacionada de manera definitiva con el desarrollo de la enfermedad, aunque puede inducir exacerbaciones. La importancia de la exposición en la niñez al humo del cigarrillo es un tema de controversias; algunos estudios indican que es perjudicial y otros, que tiene un efecto protector. Los componentes genéticos y medioambientales pueden interactuar. Los lactantes pueden haber nacido con una predisposición hacia las respuestas inmunitarias proalérgicas y proinflamatorias Th2, caracterizadas por el crecimiento y la activación de eosinófilos y la producción de IgE. La exposición en la niñez temprana a infecciones bacterianas y virales y a

endotoxinas puede hacer que el cuerpo cambie a respuestas Th1, que suprimen las células Th2 e inducen tolerancia. Las tendencias en los países desarrollados hacia familias más pequeñas con menos niños, ambientes domiciliarios más limpios y la administración temprana de vacunas y antibióticos pueden privar a los niños de estas exposiciones Th2 supresoras e inductoras de tolerancia y explicar en parte el aumento continuo de la prevalencia del asma en los países desarrollados (hipótesis de la higiene).

El asma inducida por irritantes se refiere a una respuesta persistente similar al asma después de la exposición inhalatoria múltiple o crónica a altos niveles de irritantes similares. Las manifestaciones a veces son más insidiosas y, por lo tanto, la conexión con la exposición por inhalación es clara solo en retrospectiva.

El SDRVA y el asma crónica inducida por irritantes tienen muchas similitudes clínicas con el asma (p. ej., sibilancias, disnea, tos, limitación del flujo de aire, hiperreactividad bronquial) y responden en forma positiva a broncodilatadores y, a menudo, a los corticosteroides. A diferencia del asma, no se cree que la reacción a la sustancia inhalada sea una alergia mediada por IgE; las exposiciones de bajo nivel no causan SDRVA o asma inducida por irritantes. Sin embargo, la exposición repetida al agente desencadenante puede inducir síntomas adicionales.

## Fisiopatología

El asma comprende

Broncoconstricción

Edema e inflamación de las vías aéreas

Hiperreactividad de las vías aéreas

Remodelación de las vías aéreas

En los pacientes con asma, las células Th2 y otros tipos celulares –(sobre todo, eosinófilos y mastocitos, pero también otros subtipos CD4+ y neutrófilos) forman un infiltrado inflamatorio extenso en el epitelio y el músculo liso de las vías aéreas que conduce a la remodelación de éstas (es decir, descamación, fibrosis subepitelial, angiogénesis, hipertrofia del músculo liso). La hipertrofia del músculo liso estrecha las vías aéreas y aumenta la reactividad a los alérgenos, las infecciones, los irritantes, la estimulación parasimpática (que causa la liberación de neuropéptidos proinflamatorios, como la sustancia P, la neurocinina A y el péptido relacionado con el gen de la calcitonina) y otros desencadenantes de la broncoconstricción.

Otros factores que contribuyen a la hiperreactividad de las vías aéreas incluyen la pérdida de inhibidores de la broncoconstricción (factor relajante proveniente del epitelio, prostaglandina E2) y de otras sustancias denominadas endopeptidasas, que metabolizan los broncoconstrictores endógenos. La formación de tapones mucosos y la eosinofilia en sangre periférica son otros hallazgos clásicos y pueden ser epifenómenos de la inflamación de las vías aéreas. Sin embargo, no todos los pacientes con asma tienen eosinofilia.

#### Desencadenantes del asma

Desencadenantes frecuentes de una exacerbación del asma son Alérgenos medioambientales y ocupacionales (numerosos) Aire frío y seco Infecciones Ejercicio Irritantes inhalados Factores emocionales Aspirina y otros medicamentos antiinflamatorios no esteroideos Enfermedad por reflujo gastroesofágico

Los desencadenantes infecciosos en niños pequeños incluyen el virus respiratorio sincitial, la infección por rinovirus y el virus de parainfluenza. En niños mayores y adultos, las infecciones respiratorias de las vías aéreas superiores (en particular por rinovirus) y las neumonías son desencadenantes infecciosos frecuentes. El ejercicio puede ser un desencadenante, en especial en ambientes fríos y secos, y el aire frío aislado también puede desencadenar los síntomas. Los irritantes inhalados, como

la contaminación del aire, el humo del cigarrillo, los perfumes y los productos de limpieza también pueden desencadenar síntomas en pacientes con asma. Los factores emocionales, como la ansiedad, el miedo y la excitación, a veces desencadenan las exacerbaciones. El ácido acetilsalicílico es un desencadenante en hasta el 30% de pacientes con asma grave y en < 10% de todos los pacientes con asma. El asma sensible al ácido acetilsalicílico en general se acompaña de pólipos nasales con congestión nasal y sinusal y esta condición también se conoce como tríada de Sampter (asma, pólipos nasales y sensibilidad a la aspirina y a los AINE).

#### .Clasificación

A diferencia de la hipertensión (p. ej., en la que un parámetro [presión arterial] define la gravedad del trastorno y la eficacia del tratamiento), el asma causa varias alteraciones clínicas y de los estudios complementarios. Asimismo, a diferencia de la mayoría de los tipos de hipertensión, las manifestaciones del asma se producen típicamente con exacerbaciones y remisiones. Por lo tanto, la monitorización (y el estudio) del asma requiere una terminología uniforme y puntos de referencia definidos. El término estado o mal asmático describe la presencia de broncoespasmo prolongado, intenso y grave que es resistente al tratamiento.

Los signos comprenden sibilancias, pulso paradójico (es decir, una disminución de la presión arterial sistólica > 10 mmHg durante la inspiración), taquipnea, taquicardia y esfuerzo visible para respirar (uso de los músculos del cuello y supraesternales [accesorios], postura erecta, labios fruncidos, incapacidad para hablar). La fase espiratoria de la respiración está prolongada, con una relación inspiratoria:espiratoria de al menos 1:3. Las sibilancias pueden estar presentes en ambas fases o sólo en la espiración, si bien los pacientes con broncoconstricción intensa pueden no tener sibilancias audibles por la marcada limitación del flujo aéreo.

En general, los pacientes con una exacerbación grave e insuficiencia respiratoria inminente tienen alguna combinación de alteración de la conciencia, cianosis, pulso paradójico  $> 15$  mmHg, saturación de oxígeno  $< 90\%$ ,  $\text{PaCO}_2 > 45$  mmHg o hiperinsuflación. Rara vez se observa neumotórax o neumomediastino en la radiografía de tórax. Los signos y síntomas desaparecen entre las exacerbaciones, aunque puede haber sibilancias audibles suaves durante la espiración en reposo o después del ejercicio, en algunos pacientes asintomáticos. La hiperinsuflación de los pulmones puede alterar la pared torácica en aquellos con asma no controlada de larga evolución, que produce el tórax en forma de tonel. Todos los signos y síntomas son inespecíficos, reversibles con el tratamiento oportuno y, típicamente, se producen por la exposición a 1 o más desencadenantes.

### Diagnóstico

El diagnóstico se basa en los antecedentes y el examen físico y se confirma con las pruebas de la función pulmonar. También son importantes el diagnóstico de las causas y la exclusión de otros trastornos que producen sibilancias. A veces se confunden el asma y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica; ambos causan síntomas semejantes y producen resultados similares en las pruebas de la función pulmonar, pero difieren en mecanismos biológicos importantes que no siempre se evidencian por la clínica. El asma que es difícil de controlar o refractario a las terapias habituales debe evaluarse mejor en busca de otras causas de sibilancias episódicas, tos y disnea, como aspergilosis broncopulmonar alérgica, bronquiectasia, o disfunción de las cuerdas vocales.

### Pruebas de la función pulmonar

Los pacientes en quienes se sospecha la presencia de asma deben recibir para confirmar y cuantificar la gravedad y la reversibilidad de la obstrucción de la función pulmonar de las vías aéreas. Los datos de la función pulmonar se califican como son dependientes del esfuerzo y se requiere instruir al paciente antes de realizar la prueba. Si es seguro, debe cesar la administración de broncodilatadores antes de la prueba: 8 h para los agonistas beta-2-adrenérgicos de acción corta como el salbutamol, 24 horas para el ipratropio, 12 a 48 horas para la teofilina, 48 horas

para los agonistas beta-2-adrenérgicos de acción prolongada, como salmeterol y formoterol, y 1 semana para el tiotropio. La espirometría debe realizarse antes y después de la inhalación de ubroncodilatador de acción rápida. Los signos de limitación del flujo de aire antes de la inhalación del broncodilatador incluyen la reducción del VEF1 y de la relación VEF1/CVF. La CVF también puede estar disminuida por el atrapamiento de gas, ya que las mediciones del volumen pulmonar pueden mostrar un aumento del volumen residual o la capacidad residual funcional. La mejoría del VEF1 > 12% o un aumento  $\geq$  10% del VEF1 esperado en respuesta al tratamiento con el broncodilatador confirma la obstrucción reversible de las vías aéreas, aunque la ausencia de este hallazgo no descarta un ensayo terapéutico con broncodilatadores de acción prolongada. Asimismo, deben revisarse las curvas de flujo-volumen para diagnosticar la disfunción de la cuerda vocal, una causa común de obstrucción de las vías aéreas superiores que simula el asma. Sin embargo, debe tenerse en cuenta que la disfunción de las cuerdas vocales es intermitente y las curvas de flujo-volumen normales no excluyen esta condición. La prueba de provocación, en la que se utiliza metacolina inhalada (o alternativos, como histamina inhalada, adenosina o bradicinina o la prueba del ejercicio) para provocar broncoconstricción, está indicada para pacientes en los que se sospecha asma que presentan resultados normales en la espirometría y la prueba de flujo-volumen y en los que se sospecha la variante tusígena del asma, siempre que no haya contraindicaciones. Estas últimas incluyen VEF1 < 1 L o < 50% pronosticado, infarto de miocardio o accidente cerebrovascular reciente e hipertensión importante (tensión arterial sistólica > 200 mmHg; presión diastólica > 100 mmHg). Una disminución del VEF1 > 20% en un protocolo de pruebas de provocación es relativamente específico para el diagnóstico de asma. Sin embargo, VEF1 puede disminuir en respuesta a los fármacos usado para la terapia de provocación en otros trastornos, como la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Si la VEF1 disminuye < 20% al final del protocolo de pruebas, es menos probable que el paciente tenga asma. Prueba de alergia

La DLCO puede ayudar a diferenciar el asma de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Los valores están normales o elevados en el asma y en general



están reducidos en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, sobre todo en pacientes con enfisema.

Una radiografía de tórax puede excluir algunas causas de asma o diagnósticos alternativos, como insuficiencia cardíaca o neumonía. La radiografía de tórax en el asma suele ser normal, pero puede mostrar hiperinsuflación o atelectasias segmentarias, un signo de formación de tapones mucosos. Los infiltrados, sobre todo los que aparecen y desaparecen, se asocian con hallazgos de bronquiectasias centrales, indicativos de aspergilosis broncopulmonar alérgica.

Las pruebas de alergia pueden estar indicadas en niños cuyos antecedentes sugieren desencadenantes alérgicos (en particular para la rinitis alérgica), porque estos niños pueden beneficiarse por la inmunoterapia. Deben tenerse en cuenta en adultos cuyos antecedentes indican alivio de los síntomas cuando se evita el alérgeno y en quienes se considera el tratamiento con anticuerpos terapéuticos anti-IgE. Las pruebas cutáneas y la medición de IgE específica del alérgeno mediante la realización de la prueba de radioalergosorbente (RAST) permite identificar desencadenantes alérgicos específicos. Puede efectuarse un análisis de sangre. La eosinofilia ( $> 400$  células/mcL [ $> 0,4 \times 10^9/L$ ]) y los niveles elevados de IgE inespecífica son sospechosos, pero no son sensibles ni específicos para el diagnóstico de asma alérgica. La evaluación del esputo para determinar la presencia de eosinófilos no se realiza con frecuencia; el hallazgo de grandes cantidades de eosinófilos es sugestivo de asma, pero no es una prueba específica ni sensible. Las mediciones del flujo espiratorio máximo (FEM) con medidores portátiles y económicos se recomiendan para la monitorización domiciliaria de la gravedad de la enfermedad y para orientar el tratamiento.

En ocasiones, medición del flujo espiratorio máximo (FEM)

La decisión de tratar una exacerbación se basa principalmente en la evaluación de los signos y los síntomas. La medición del FEM puede ayudar a establecer la gravedad de una exacerbación pero se usan con mayor frecuencia para controlar la

respuesta al tratamiento en pacientes ambulatorios. Los valores del FEM se interpretan a la luz del mejor valor personal del paciente, que puede tener variaciones muy amplias entre aquellos que se encuentran igualmente bien controlados. Una reducción del 15 al 20% desde estos valores iniciales indica una exacerbación importante. Cuando no se conocen los valores de referencia, se puede utilizar el porcentaje de PFE estimado basado en la edad, la altura y el sexo, pero esto es menos preciso que una comparación con el mejor valor personal del paciente.

Aunque la espirometría (p. ej., VEF1) regleja con mayor precisión el flujo de aire que el FEM, no resulta práctica en la mayoría de los ámbitos ambulatorios de urgencias y departamentos de emergencias, pero puede usarse en el consultorio para controlar el tratamiento o cuando se requieren medidas objetivas (p. ej., cuando una exacerbación parece ser más grave de lo que percibe el paciente o no es reconocido).

La radiografía de tórax no es necesaria en la mayoría de las exacerbaciones, si bien debe ser realizada en pacientes con síntomas o signos sugestivos de neumonía, neumotórax o neumomediastino.

Las mediciones de gases en sangre arterial o venosa deben solicitarse en pacientes con marcada dificultad respiratoria o signos y síntomas de insuficiencia respiratoria inminente.

## Tratamiento

### Tratamiento de las exacerbaciones agudas

Los objetivos del tratamiento consisten en minimizar el deterioro y el riesgo, que incluyen prevenir las exacerbaciones y aminorar los síntomas crónicos, como los despertares nocturnos, minimizar la necesidad de consultas al departamento de

urgencia o las hospitalizaciones, mantener la función pulmonar inicial (normal) y los niveles de actividad y evitar los efectos adversos del tratamiento.

#### Control de los factores desencadenantes

Los factores desencadenantes en algunos pacientes pueden ser controlados con el empleo de almohadas de fibra sintética y cubrecolchones impermeables y con el lavado frecuente de sábanas, fundas de almohadas y mantas en agua caliente. En forma ideal, debe retirarse el mobiliario tapizado, los muñecos de peluche, las alfombras, las cortinas y las mascotas, al menos de la habitación donde el paciente duerme, para reducir los ácaros del polvo y la caspa de animales. Deben utilizarse deshumidificadores en los sótanos y en otras habitaciones aireadas de manera deficiente y en ambientes húmedos para reducir los hongos. El tratamiento con vapor en las casas disminuye los alérgenos de los ácaros del polvo. La limpieza de las casas y la desinsectación para eliminar la exposición a las cucarachas es de especial importancia. Aunque el control de los factores desencadenantes es más difícil en ambientes urbanos, no disminuye la importancia de estas medidas.

Las aspiradoras y los filtros de aire particulado de alta eficiencia (HEPA) pueden aliviar los síntomas, si bien no se han observado efectos beneficiosos sobre la función pulmonar y la necesidad de fármacos.

Los pacientes sensibles a los sulfitos deben evitar los alimentos que contienen sulfito (p. ej., algunos vinos y aderezos de ensaladas).

Los desencadenantes no alérgicos, como el humo del cigarrillo, los olores fuertes, los humos irritantes, las bajas temperaturas y la humedad elevada también deben evitarse o controlarse cuando sea posible. También es importante limitar la exposición a personas con infecciones respiratorias de las vías aéreas superiores. Sin embargo, el asma inducida por el ejercicio no se trata evitando el ejercicio porque este es importante para la salud. En cambio, se debe administrar un broncodilatador de acción corta con fines profilácticos antes del ejercicio y según sea necesario durante o después del ejercicio (inhalador de rescate); se debe iniciar

terapia de control (paso 2 y anteriores en la tabla Pasos para el manejo del asma) si los síntomas inducidos por el ejercicio no responden a los inhaladores de rescate o si ocurren diariamente o con mayor frecuencia. Los pacientes con asma por sensibilidad al ácido acetilsalicílico (aspirina) pueden utilizar paracetamol, salicilato de magnesio y colina o celecoxib en lugar de medicamentos antiinflamatorios no esteroideos. El asma es una contraindicación relativa para el uso de beta-bloqueantes no selectivos (p. ej, propranolol, timolol, carvedilol, nadolol, sotalol), incluso en las formulaciones tópicas, si bien es probable que los fármacos cardioselectivos (p. ej., metoprolol, atenolol) no tengan efectos adversos.

#### Terapia farmacológica

Las clases principales de fármacos utilizados en el tratamiento del asma y las exacerbaciones del asma son Broncodilatadores (agonistas beta-2 adrenérgicos, anticolinérgicos) Corticosteroides

Modificadores de los leucotrienos

Estabilizadores de los mastocitos

Metilxantinas

Inmunomoduladores

Los fármacos de estas clases (véase tabla Tratamiento del asma crónica) son inhalados, ingeridos por vía oral o inyectados por vía subcutánea o intravenosa; los fármacos inhalados vienen en aerosoles y en polvo. El uso de las formas en aerosoles con un espaciador o cámara de retención facilita el depósito del fármaco en las vías aéreas en lugar de la faringe; se les advierte a los pacientes de que deben lavar y secar los espaciadores después de cada uso para evitar la contaminación bacteriana. Además, el uso de las formas en aerosol requiere la coordinación entre la manipulación del inhalador (provisión del fármaco) y la inhalación; las formas en polvo reducen la necesidad de la coordinación, porque el fármaco se libera sólo cuando el paciente inspira. Para detalles, véase Tratamiento farmacológico del asma.

## Termoplastia bronquial

La termoplastia bronquial es una técnica broncoscópica en la que se aplica calor a través de un dispositivo que transfiere ondas de radiofrecuencia controladas localizadas a las vías aéreas. El calor disminuye la magnitud del remodelado del músculo liso de las vías aéreas (y, por tanto, la masa muscular lisa) que se produce con el asma. En ensayos clínicos en pacientes con asma grave no controlados con terapias múltiples, se han observado disminuciones moderadas en la frecuencia de exacerbaciones y mejoría en el control de los síntomas del asma. Sin embargo, algunos pacientes han experimentado un empeoramiento inmediato de los síntomas, que a veces requieren hospitalización inmediatamente después del procedimiento. Los criterios para la consideración de la termoplastia bronquial incluyen asma grave no controlada con corticosteroides inhalados y agonistas beta de acción prolongada, uso intermitente o continuo de corticosteroides orales, VEF1  $\geq$  50% de lo predicho y sin historial de exacerbaciones potencialmente letales. Los pacientes deben comprender el riesgo de exacerbación de asma posterior al procedimiento y la necesidad de hospitalización antes de proceder con el procedimiento. Se desconoce la eficacia y la seguridad a largo plazo de la termoplastia bronquial. No hay datos en pacientes con  $> 3$  exacerbaciones por año o una VEF1  $< 50\%$  del valor estimado porque estos pacientes fueron excluidos de los ensayos clínicos.

Monitorización de la respuesta al tratamiento Las guías recomiendan el uso en el consultorio de la espirometría (VEF1, VEF1/CVF, CVF) para medir la limitación del flujo de aire y evaluar el deterioro y el riesgo. La espirometría debe repetirse al menos cada 1 a 2 años en pacientes con asma para controlar la progresión de la enfermedad y podría ser necesaria una terapia escalonada si la función pulmonar se deteriora o si se afecta con evidencia de obstrucción de la vía aérea (véase tabla Clasificación del control del asma). Fuera del consultorio, la monitorización del FEM en el domicilio, junto con los síntomas diarios del paciente y el uso del plan de acción para el asma, es especialmente útil para graficar la progresión de la enfermedad y

la respuesta al tratamiento en pacientes con asma persistente moderada a grave. Cuando el asma está inactiva, es suficiente una sola medición del FEM a la mañana. Si las mediciones del FEM disminuyen a <80% del mejor valor personal del paciente, es útil la monitorización 2 veces/día para evaluar la variación circadiana. Una variación circadiana > 20% indica inestabilidad de la vía aérea y la necesidad de volver a evaluar el régimen terapéutico.

## BIBLIOGRAFIA

Ortega , MD, PhD, Center for Genomics and Personalized Medicine Research, Wake Forest School of Medicine; SITIO WEB <https://www.msmanuals.com/es/professional/trastornos-pulmonares/asma-y-trastornos-relacionados/asma?query=ASMA>