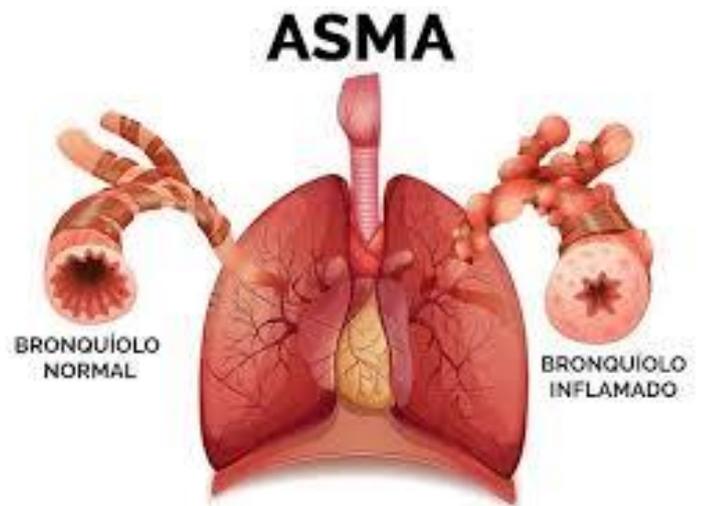


22 DE MAYO DE 2021



ASMA Y EPOC

FISIOPATOLOGÍA

DR. EDUARDO ZEBADÚA
YANNICK HARPER NARCIA

ASMA Bronquial.

Aspectos considerados como los más característicos de la enfermedad: inflamación, obstrucción bronquial oscilante y reversible e hiperrespuesta bronquial inespecífica. De acuerdo con ello se puede considerar el asma como una enfermedad inflamatoria de las vías aéreas a la que se asocia intensa hiperrespuesta bronquial frente a estímulos diversos. Si actúan conjuntamente, ambos fenómenos ocasionan la obstrucción bronquial, cuya intensidad varía de manera espontánea o por la acción terapéutica.

Fisiopatología

En la fisiopatología del asma bronquial se deben tener en cuenta los siguientes aspectos: inflamación bronquial, alergia y atopia e hiperrespuesta bronquial.

Inflamación Bronquial

En la inflamación intervienen células y mediadores químicos.

Células

La acumulación de eosinófilos y sus productos (proteína mayor básica, proteína catiónica, peroxidasa y neurotoxina) es una de las características del asma. El infiltrado eosinófilo es el resultado de varios fenómenos: a) aumento de la formación de eosinófilos en la médula ósea; b) atracción hacia la mucosa bronquial desde los vasos por citocinas, adhesinas y factores quimiotácticos, y c) activación in situ para que liberen sus productos.

Mediadores Químicos

Los eosinófilos y mastocitos, pueden liberar sustancias químicas capaces de ocasionar edema y broncoconstricción de la mucosa respiratoria; entre ellas destacan la histamina, los eicosanoides (derivados del ácido araquidónico) y el factor activador de las plaquetas (PAF). La histamina es broncoconstrictora y según se ha demostrado, aumenta en las secreciones bronquiales tras una reacción alérgica.

Alergia y Atopia

La atopia es una condición hereditaria caracterizada por una respuesta inmunológica excesiva, debida a la producción elevada de IgE frente a sustancias del medio ambiente. El asma es una enfermedad con una predisposición genética compleja en la que están implicados diversos genes cuya interacción con los factores ambientales se empieza a conocer. Los genes asociados con el asma están en su mayoría localizados en el cromosoma 5 que regula muchas citocinas implicadas en el asma como son la IL-4, la IL-5 y la IL-13.

Alérgenos

Los antígenos o alérgenos capaces de desencadenar reacciones de hipersensibilidad inmediata y tardía son sustancias procedentes del medio ambiente: pólenes, ácaros del polvo de las casas, hongos, sustancias dérmicas de origen animal y sustancias químicas de origen industrial.

Los antígenos responsables de las reacciones alérgicas han sido identificados; así, se sabe que son glucoproteínas excretadas con las deyecciones de los ácaros.

Hiperrespuesta Bronquial

La hiperrespuesta bronquial se define como la tendencia del árbol bronquial a la respuesta broncoconstrictora excesiva frente a estímulos de diversa índole (físicos o químicos). La mayoría de los asmáticos son hiperreactivos, aunque también hay individuos sanos que pueden presentar hiperrespuesta bronquial y, sin embargo, no tienen síntomas asmáticos. La reactividad bronquial se evalúa mediante estímulos químicos (metacolina, histamina, monofosfato de adenosina), físicos (ejercicio, hiperventilación) y modificadores de la osmolaridad (manitol) del líquido periepitelial bronquial. El grado de hiperrespuesta al monofosfato de adenosina se correlaciona mejor con la intensidad de la inflamación que la observada con metacolina o histamina. Las infecciones víricas, el ozono y la exposición a los alérgenos pueden incrementar la hiperrespuesta bronquial.

Anatomía Patológica

Las lesiones anatomopatológicas del asma son fragilidad del epitelio, infiltración de este y de la submucosa por células inflamatorias, engrosamiento de la membrana basal, hipertrofia e hiperplasia de la musculatura lisa bronquial y de las glándulas de secreción mucosa. En los pacientes con asma moderada o grave es habitual la presencia de numerosos tapones de moco que ocluyen parcial o totalmente la luz de bronquios y bronquíolos.

La fragilidad del epitelio se traduce por su tendencia a la descamación. El infiltrado inflamatorio destaca por estar constituido por eosinófilos activados, hecho que se demuestra por la presencia de productos citotóxicos segregados por ellos.

Cuadro Clínico

Desde el punto de vista clínico, el asma se clasifica en intermitente, persistente y atípica.

Asma Intermitente

Cursa con episodios de disnea con sibilancias, de intensidad variable, intercalados con períodos asintomáticos. Esta forma clínica predomina en la infancia. Los episodios pueden estar relacionados con causas desencadenantes alérgicas o no alérgicas (ejercicio, exposición a tóxicos ambientales, infecciones víricas) o no mostrar relación con causas evidentes. El número de episodios asmáticos es muy variable de un paciente a otro y en un mismo individuo en diversas épocas.

Asma Persistente

Se caracteriza por síntomas continuos en forma de tos, sibilancias y sensación disneica oscilante y variable en su intensidad. Los síntomas suelen aumentar por las noches, durante las primeras horas de la madrugada. El empleo de fármacos broncodilatadores es obligado en estos pacientes, los cuales con frecuencia presentan agudizaciones graves de su enfermedad. Esta forma de presentación clínica es poco frecuente en el asma infantil y suele observarse en los asmáticos que inician la enfermedad en la edad adulta, aunque en algunos casos se recoge en la historia clínica la existencia de asma intermitente en la infancia que se cronifica. Algunos pacientes refieren el antecedente de asma en la infancia que, tras desaparecer al llegar a la adolescencia, se reinicia de nuevo en la edad adulta, pero esta vez en forma de asma persistente. En ocasiones, algunos pacientes evolucionan a la cronicidad tras un corto período de tiempo de síntomas intermitentes.

Asma Atípica

En algunos asmáticos la enfermedad se presenta en forma de tos persistente, disnea de esfuerzo u opresión torácica. La relevancia de la tos en la historia de los pacientes lleva a orientaciones diagnósticas erróneas y a exploraciones mal indicadas. El diagnóstico de asma atípica debe considerarse sobre todo si la tos se acompaña de sibilancias y la exploración de la función ventilatoria muestra una obstrucción bronquial reversible con un broncodilatador. Una prueba terapéutica con broncodilatadores y glucocorticoides inhalados ayuda a discernir si la tos del paciente es, o no, de etiología asmática.

Tratamiento

El tratamiento del asma tiene como objetivos: a) suprimir o disminuir los síntomas de manera que no entorpezcan la actividad cotidiana del paciente; b) mantener una función pulmonar normal o cercana a la normalidad; c) prevenir las agudizaciones y, si ocurren, acortar su duración, y d) evitar los efectos secundarios de la medicación mediante el uso del menor número posible de fármacos y en las dosis mínimas que permitan alcanzar los fines antes señalados. Para lograr estos objetivos se exige llevar a cabo una estrategia terapéutica estructurada sobre tres puntos esenciales: la instauración de medidas preventivas, el empleo de la terapia farmacológica y la educación y participación del paciente en el cuidado de la propia enfermedad.

Tratamiento Farmacológico

Los antiasmáticos se agrupan bajo dos categorías: los fármacos de mantenimiento y los fármacos de rescate. Los primeros se emplean de manera pautada, en busca de un efecto estabilizador de la enfermedad a largo plazo. Los segundos, usados a demanda, actúan para revertir la obstrucción bronquial y aliviar los síntomas.

Fármacos de Mantenimiento

- Glucocorticoides
- Antileucotrienos
- Simpaticomiméticos b2 inhalados de acción prologada
- Teofilinas de liberación retardada
- Anticuerpos monoclonales anti-IgE (omalizumab)

Fármacos de Rescate

- Simpaticomiméticos b2 inhalados de acción corta
- Teofilinas de acción rápida
- Antimuscarínicos

Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC)

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) es prevenible y tratable y se caracteriza por una limitación persistente al flujo aéreo, generalmente progresiva y poco reversible, asociada a una reacción inflamatoria exagerada de las vías aéreas y del parénquima pulmonar en respuesta a la inhalación de partículas y gases nocivos. La aparición de episodios de exacerbación de la enfermedad y el desarrollo de manifestaciones extrapulmonares contribuyen a empeorar la gravedad del cuadro clínico. La EPOC debe diferenciarse de otras enfermedades respiratorias como el asma bronquial, las bronquiectasias, la fibrosis quística o la bronquiolitis obliterante, que también pueden cursar con limitación al flujo aéreo, porque su etiopatogenia, fisiopatología, tratamiento y curso evolutivo son distintos.

Fisiopatología

La limitación crónica y poco reversible al flujo aéreo espiratorio es la anomalía funcional que define la EPOC. Se debe tanto a las alteraciones de la vía aérea (especialmente la de pequeño calibre) como a las del parénquima alveolar (enfisema). Las primeras aumentan la resistencia al flujo aéreo por disminución de la luz bronquial debido a engrosamiento de la pared, contracción de la musculatura lisa bronquial o pérdida del soporte elástico ofrecido en condiciones normales por el parénquima alveolar. Las segundas disminuyen la retracción elástica pulmonar y, con ello, la presión necesaria para la generación de flujo aéreo. Eventualmente, estas alteraciones pueden provocar atrapamiento aéreo (aumentos del volumen residual e hiperinsuflación pulmonar (aumento de capacidad de la residual funcional y TLC), así como alterar el intercambio pulmonar de gases con aparición de hipoxemia arterial con o sin hipercapnia.

La exploración de la función pulmonar permite valorar la repercusión funcional de estas alteraciones. La espirometría forzada es la prueba diagnóstica fundamental en la EPOC y confirma la presencia de una alteración ventilatoria obstructiva. Sin embargo, en estadios iniciales de la enfermedad las alteraciones bronquiolares pueden no causar cambios significativos en la espirometría debido a que la contribución a la resistencia total al flujo aéreo que ofrecen las vías aéreas de pequeño calibre es pequeña (20% de la resistencia total). La pletismografía permite constatar el aumento de la resistencia de la vía aérea y de los volúmenes pulmonares estáticos. La destrucción de tabiques alveolares y la consiguiente pérdida de la red capilar de los pulmones que ocasiona el enfisema reducen la superficie de intercambio gaseoso, lo que se traduce en la disminución de la DLCO. Las alteraciones de las vías aéreas y del parénquima pulmonar originan un desequilibrio de las relaciones ventilación-perfusión (VA/Q) pulmonares, con unidades alveolares cuya ventilación efectiva está reducida, lo que supone la aparición de áreas con cocientes VA/Q reducidos (con más perfusión que ventilación), y el desarrollo de hipoxemia e hipercapnia arteriales.

En paralelo, la pérdida de la red capilar determina la existencia de áreas con cocientes VA/Q elevados (con más ventilación que perfusión).

Los músculos inspiratorios deben realizar mayor trabajo en condiciones de aumento de la resistencia de la vía aérea e hiperinsuflación, lo que eventualmente pueden producir fatiga diafragmática y fallo de la bomba ventilatoria, cuya consecuencia es la aparición o el empeoramiento de la hipoxemia y la hipercapnia. Esta circunstancia funcional es relativamente frecuente durante las agudizaciones de la enfermedad.

La capacidad de ejercicio suele estar limitada en los pacientes con EPOC debido a: 1) aumento de la resistencia al flujo aéreo que limita el aumento de la ventilación minuto requerida durante el ejercicio para dar respuesta a la superior demanda metabólica que

este comporta; 2) descensos de la PaO₂ durante el ejercicio, que limitan el aporte de oxígeno al músculo esquelético; 3) pérdida de masa muscular esquelética (debida a sedentarismo crónico y, posiblemente, a la inflamación sistémica) y disfunción de la masa muscular restante, y 4) otros factores cardiovasculares (cardiopatía, arritmias) o hematológicos (anemia crónica).

Anatomía Patológica

La afección pulmonar de la EPOC se caracteriza por la presencia de alteraciones en las vías aéreas, el parénquima alveolar y los vasos sanguíneos pulmonares, cuya proporción varía en diferentes pacientes. La lesión más característica de las vías aéreas centrales en la EPOC es el aumento del espesor de la capa glandular, que guarda relación con los síntomas de bronquitis crónica (tos y expectoración crónicas). Puede observarse además hipertrofia de la capa muscular, infiltrado inflamatorio submucoso y atrofia cartilaginosa. Estas alteraciones producen engrosamiento de la pared y reducción de la luz bronquial, pero no contribuyen de forma significativa a la limitación al flujo aéreo característica de la enfermedad. Por el contrario, la pared de las pequeñas vías aéreas (diámetro < 2 mm) o bronquiólos carece de cartílago y es, por consiguiente, menos rígida. En la EPOC es característica la aparición de bronquiolitis con aumento de células caliciformes, metaplasia de células escamosas e infiltrado inflamatorio mural, constituido por macrófagos, linfocitos T (predominantemente CD8), linfocitos B y fibroblastos. También se han descrito folículos linfoides adyacentes a las vías aéreas. En estadios más avanzados se observa fibrosis e hipertrofia muscular lisa.

el infiltrado inflamatorio puede extenderse a los tabiques alveolares peribronquiales y destruirlos, lo que supone pérdida de soporte estructural de las vías aéreas durante la espiración y contribuye al aumento de la resistencia al flujo aéreo.

La alteración anatomopatológica del parénquima alveolar más característica de la EPOC es el enfisema, definido por el agrandamiento anómalo de los espacios aéreos distales a los bronquiólos terminales debido a destrucción de la pared alveolar. Existen tres tipos de enfisema:

1. Enfisema centroacinar o centrolobulillar, en el que la zona central del ácino (unidad respiratoria básica ventilada por un bronquiólo terminal) está destruida, mientras se mantiene intacta su zona periférica (alvéolos propiamente dichos). Este tipo de enfisema es prácticamente exclusivo de los fumadores, aunque no es el único tipo de enfisema que estos pueden desarrollar y adquiere mayor gravedad en los campos pulmonares superiores.
2. Enfisema panacinar o panlobulillar, en el que todas las estructuras del ácino están destruidas de forma homogénea. Suele afectar más a los lóbulos pulmonares inferiores y es típico de los pacientes con déficit de α 1-antitripsina.
3. Enfisema paraseptal, generalmente en zonas próximas a lesiones pulmonares residuales (p. ej., tuberculosis). No es un tipo de enfisema relacionado con la EPOC.

Cuadro Clínico

El diagnóstico de EPOC debe sospecharse en cualquier fumador o individuo expuesto a alguno de los otros factores de riesgo que presente disnea, tos o expectoración. Sin embargo, la confirmación diagnóstica precisa la práctica de una espirometría forzada.

Ante una alteración ventilatoria obstructiva en una persona joven no fumadora con signos de enfisema debe descartarse déficit de α 1-antitripsina.

El síntoma más característico de la EPOC es la disnea de esfuerzo que, con el tiempo, puede ser de reposo. Este suele ser el principal motivo de consulta hacia los 50-60 años de edad, aunque los primeros síntomas pueden aparecer con anterioridad. Los pacientes suelen acudir a la consulta médica cuando la disnea interfiere en la actividad cotidiana, lo cual ocurre si existe ya pérdida de la función pulmonar. A diferencia del asma, la disnea no es episódica y suele estar presente siempre en el mismo nivel de actividad y empeorar con los cuadros catarrales y las infecciones bronquiales. La ortopnea y la disnea paroxística nocturna, típicas de la insuficiencia cardíaca, no se observan en la EPOC.

Diagnóstico

El diagnóstico de EPOC se sospecha sobre la base de los antecedentes de consumo de tabaco (o de otro tipo de exposición, por ejemplo al humo de leña) o la presencia de síntomas sugestivos (disnea, tos y expectoración), pero se establece mediante espirometría forzada que confirme la presencia de una alteración ventilatoria obstructiva (cociente FEV1/FVC $< 0,7$). Su gravedad funcional se clasifica según el valor de FEV1. Los fumadores sintomáticos de más de 40 años con espirometría forzada normal deben ser considerados en riesgo de padecer EPOC y deberían ser sometidos periódicamente a evaluación.

Una vez establecido el diagnóstico de EPOC y la gravedad de la limitación al flujo aéreo mediante espirometría forzada, la valoración clínica de los pacientes con EPOC debe considerar además los siguientes aspectos: a) sintomatología, en particular el grado de disnea, mediante cuestionarios estandarizados, como el del Medical Research Council (modificado), cuya escala oscila entre 0 y 4; b) nivel de salud (calidad de vida), también con cuestionario (Saint George, COPD Assessment Test [CAT], Clinical COPD Questionnaire [CCQ]); c) capacidad de ejercicio (prueba de la marcha de los 6 min), y d) presencia de enfermedades asociadas (cardiovasculares, metabólicas [diabetes], osteomusculares [caquexia y osteoporosis], hematológicas [anemia], trastornos durante el sueño [v. Síndrome de apneas-hipopneas del sueño (SAHS)] y cáncer broncopulmonar).

Tratamiento

La EPOC es una enfermedad heterogénea en la que los síntomas, la percepción del estado de salud y las exacerbaciones tienen una relación débil con la gravedad de la alteración espirométrica, si bien tienden a ser más frecuentes y graves cuando la limitación del flujo aéreo es más acusada. En consecuencia, el tratamiento de los pacientes con EPOC debe ser más global y cubrir todas sus facetas clínicas y funcionales. De esta forma, una vez confirmado el diagnóstico de EPOC mediante espirometría forzada, la reciente propuesta de la Iniciativa Global para la EPOC (GOLD) establece que los objetivos terapéuticos en la EPOC deben individualizarse en función de: 1) los síntomas del paciente, por lo cual el tratamiento considerará como objetivos minimizar los síntomas propiamente dichos, mejorar la tolerancia al esfuerzo y optimizar su percepción del estado de salud, y 2) el riesgo de eventos futuros, por lo que el tratamiento debe contemplar otros tres objetivos concretos: prevenir la progresión de la enfermedad, prevenir y tratar las exacerbaciones y reducir la mortalidad. Sin embargo, debe indicarse que este planteamiento global del tratamiento de la EPOC es muy reciente. La evidencia científica disponible sobre la que se basa es todavía modesta y, en su mayoría, corresponde a la generada en las últimas

décadas por los ensayos clínicos que han investigado los efectos sobre la función pulmonar, especialmente en pacientes con un FEV1 posbroncodilatador inferior al 70% del valor de referencia. Tampoco existe una definición concreta que distinga pacientes de bajo o alto riesgo aunque, en general, el paciente con exacerbaciones frecuentes (≥ 2 por año) y un FEV1 posbroncodilatador inferior al 50% suele considerarse de alto riesgo. Por ello, es necesario desarrollar ensayos clínicos que atiendan a estas dos nuevas dimensiones (síntomas y riesgos de eventos futuros) en el tratamiento de la EPOC. Mientras tanto, al no estar basada estrictamente en la evidencia científica, esta propuesta debe aplicarse con cierta flexibilidad. Su aplicación, junto a una evaluación y tratamiento pormenorizados de las comorbilidades

puede ayudar a mejorar el planteamiento terapéutico previo y abordar de una manera más completa la complejidad de la enfermedad, para facilitar un tratamiento más individualizado.

La yatrogenia medicamentosa debe reducirse al máximo, un desafío particularmente difícil dada la elevada frecuencia de comorbilidades, que también deben ser evaluadas y tratadas. Es esencial que el paciente conozca los aspectos sustanciales de su enfermedad, los riesgos de su progresión y su propio papel como enfermo, así como el de los profesionales sanitarios que lo rodean.