



# ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA CRÓNICA

JUAN CARLOS BRAVO ROJAS



# CONCEPTO

La enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC)

- Enfermedad común, prevenible y tratable que se caracteriza por síntomas respiratorios.

Persistente y limita el flujo de aire no completamente reversible..

Anomalías respiratorias y/o alveolares generalmente causadas por una exposición significativa a partículas o gases nocivos.

- Humo de tabaco o humo de leña.

Influencia por factores del huésped.

- Desarrollo anormal de los pulmones.

# EPOC: OBSTRUCCIÓN CRÓNICA NO TOTALMENTE REVERSIBLE AL FLUJO AÉREO

La limitación del flujo de aire que se caracteriza de la EPOC es causada por una combinación de enfermedad de las vías respiratorias pequeñas y destrucción del parénquima (enfisema).

- Cuyas contribuciones relativas varían de personas a persona.

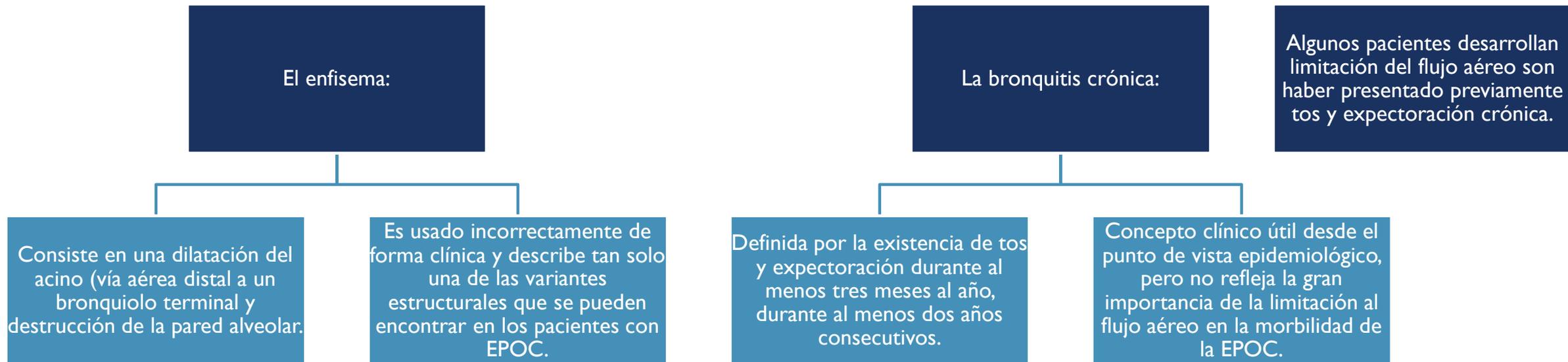
La inflamación crónica produce cambios estructurales y estrechamiento de las pequeñas vías aéreas.

Destrucción del parénquima pulmonar,

- Conduce a la ruptura de las uniones entre los alveolos y las pequeñas vías aéreas.
- Disminución de la reacción elástica del pulmón.

Estos cambios afectan a la capacidad de las vías aéreas para permanecer abiertas durante la espiración.

# DURANTE MUCHO TIEMPO SE HA MENCIONADO LOS TÉRMINOS “BRONQUITIS CRÓNICA” Y “ENFISEMA”



# EPIDEMIOLOGÍA

La prevalencia en México, según el proyecto latinoamericano de investigación en obstrucción pulmonar (PLATINO), es de 7,8%.

Con base en BOLD (The Burden of Obstructive Lung Diseases) y otros estudios epidemiológicos a gran escala, se estima que el número de casos de EPOC fue de 384 millones en 2010.

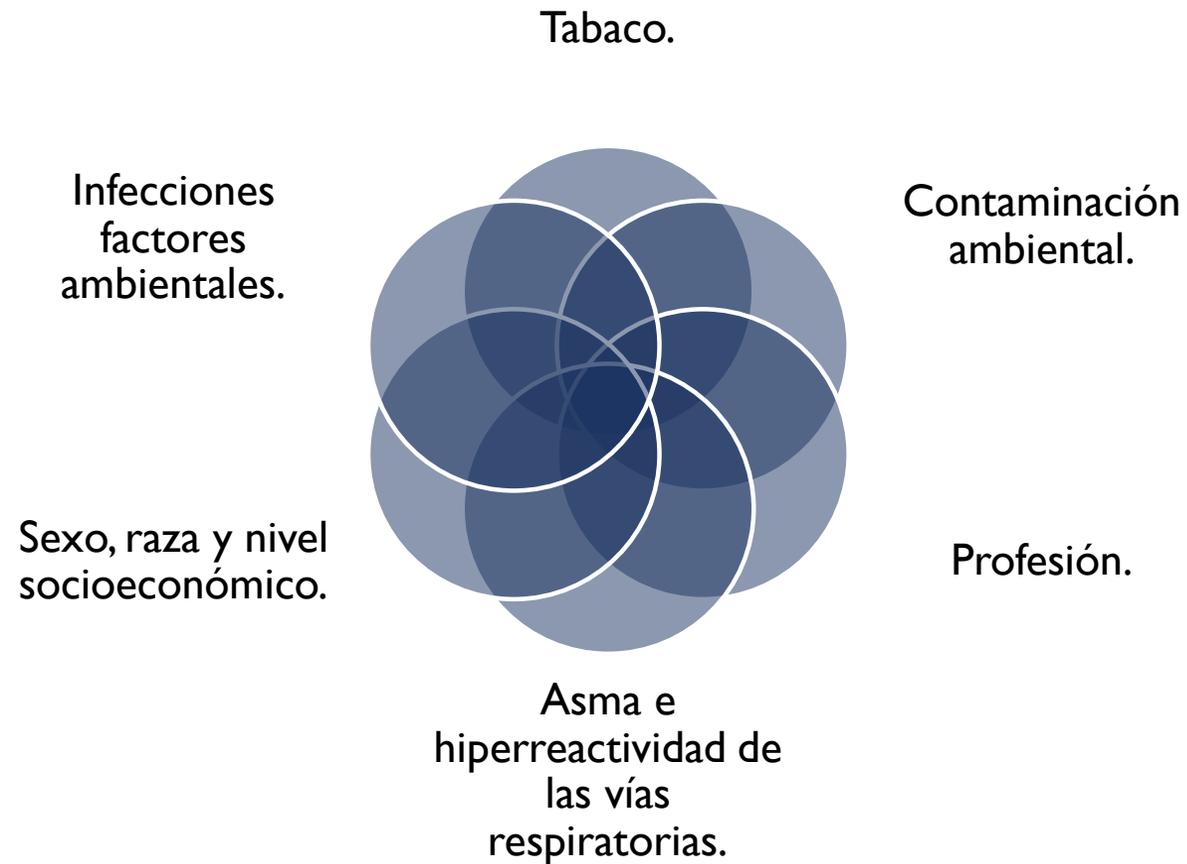
- Prevalencia global del 11,7%

A nivel mundial hay tres millones de muertes al año.

El aumento del tabaquismo en los países en desarrollo y envejecimiento en las poblaciones de ingresos altos, se espera que para el 2060 pueda haber más de 5,4 millones de muertes anuales.

Las espirometrías de rutina e poblaciones determinadas podría contribuir detectara en fases más tempranas.

# ETIOLOGÍA



# TABACO

Principal factor de riesgo de EPOC.

Los fumadores de cigarrillos tienen una tasa de disminución anual del FEV1 mayor

- Una prevalencia más alta de EPOC que la población general.

Este efecto tiene un riesgo similar en los fumadores de cigarrillo electrónico y de otras opciones de consumo de nicotina (puros, pipas, etc.).

El riesgo de desarrollar EPOC es dosis-dependiente, aumenta a medida que aumentan los paquetes/año.

- NO. de cigarrillos X NO. De años fumando/20.

No todos los fumadores desarrollan EPOC.

- Se sugiere la existencia de factores genéticos que pueden modificar el riesgo individual.

El aumento de la mortalidad relacionada con la EPOC se ha debido principalmente a la creciente epidemia del tabaquismo.

- Reducción de la mortalidad por otras causas comunes de muerte (cardiopatía isquémica, enfermedades infecciosas, etc.).

Los hijos de padres fumadores tienen un mayor prevalencia de síntomas y enfermedades respiratorias e incluso de ciertas deficiencias en los test funcionales.

- Puede presagiar una futura hiperreactividad bronquial.

El abandono del tabaco no lleva consigo una recuperación de la función pulmonar perdida pero reduce una lentificación de la caída anual del FEV1.

El consumo de tabaco altera la motilidad ciliar, inhibe la función de los macrófagos y produce hiperplasia e hipertrofia glandular.

# CONTAMINACIÓN AMBIENTAL

Los contaminantes ambientales urbanos son perjudiciales para las personas con enfermedades cardiopulmonares.

Papel en etiología de la EPOC no esta claro.

La incidencia y mortalidad de la bronquitis crónica y del enfisema es mayor en las áreas industrializadas.

Las exacerbaciones de la bronquitis crónica si que están en clara relación con la excesiva contaminación por dióxido de azufre.

# PROFESIÓN

Se ha demostrado una interacción entre el tabaco y ciertas exposiciones laborales.

Las exposiciones ocupacionales a polvos orgánicos e inorgánicos, agentes químicos y humos están relacionadas a mayor riesgo de padecer EPOC.

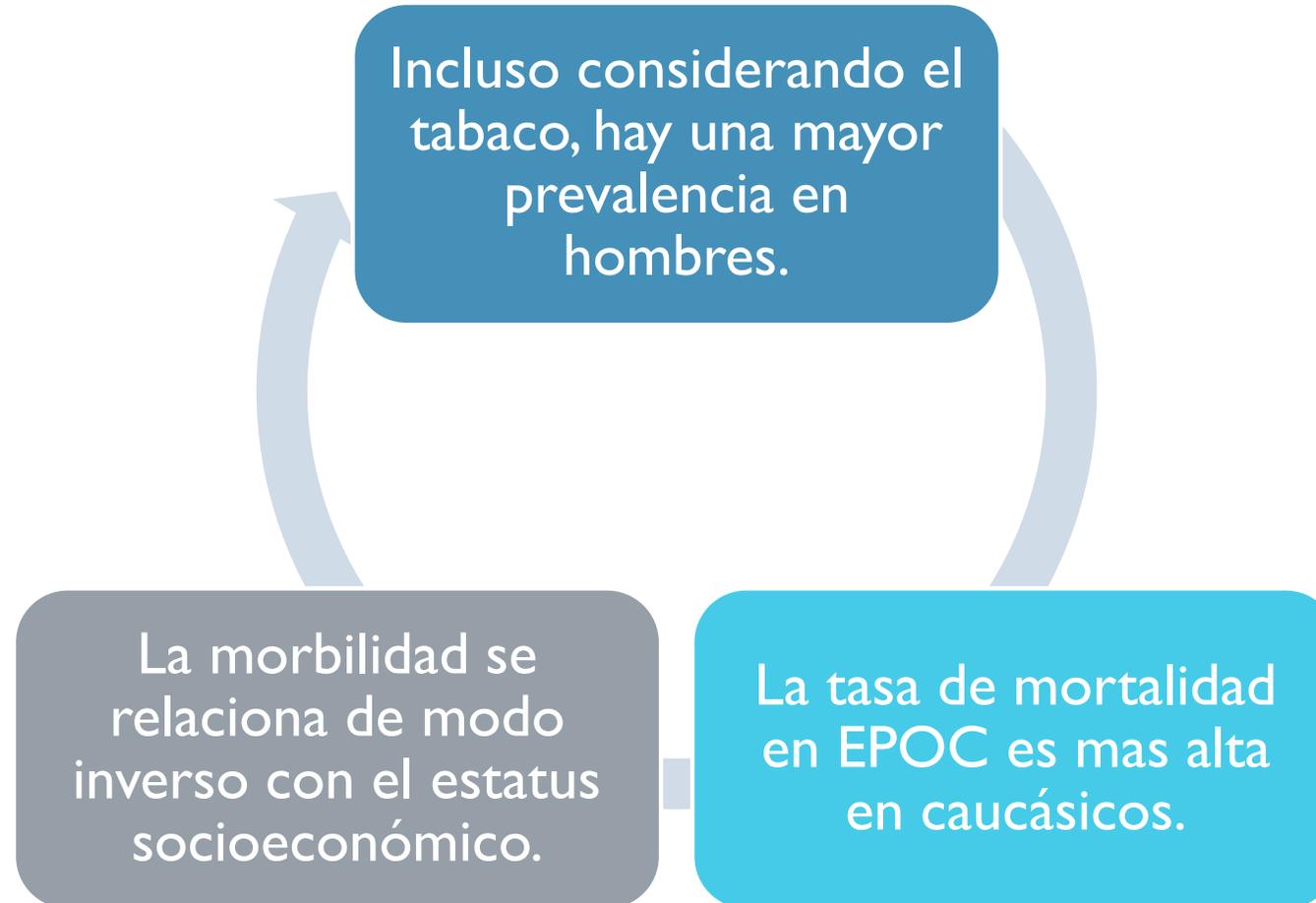
Escultores, jardineros y trabajadores de almacenes, etc.

# ASMA E HIPERREACTIVIDAD DE LAS VÍAS RESPIRATORIAS

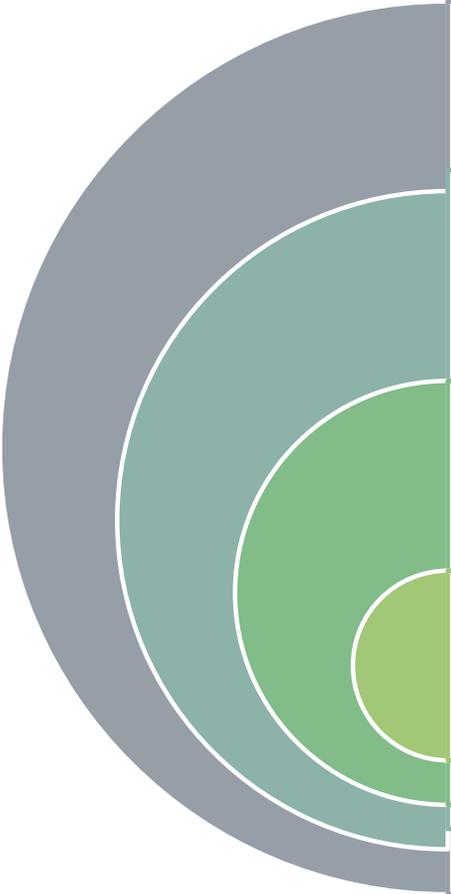
El asma puede ser un factor de riesgo para el desarrollo de EPOC.

La hipersensibilidad de las vías respiratorias puede existir sin un diagnóstico clínico de asma y se ha demostrado que es un predictor independiente de EPOC y mortalidad.

# SEXO, RAZA Y NIVEL SOCIOECONÓMICO



# INFECCIONES



Varios estudios han documentado la asociación entre una historia de enfermedad de vías respiratorias bajas (infecciones recurrentes, tos crónica y sibilancias) y una disminución de la función pulmonar.

parece que hay relación entre infecciones infantiles, especialmente por virus respiratorio sincitial y los síntomas respiratorios y la alteración funcional pulmonar en la edad adulta.

Los rinovirus han sido los gérmenes más frecuentes implicados en las exacerbaciones de la EPOC.

Las bacterias los superan en las agudizaciones graves como causa de reagudización.

# FACTORES GENÉTICOS

El déficit de  $\alpha$ 1-antitripsina (AAT) o  $\alpha$ 1-proteasa inhibidor es la única anomalía genética conocida que conduce a EPOC y justifica, al menos, el 1% de los casos.

- Es una glucoproteína sérica que se produce en el hígado y que se encuentra normalmente en los pulmones.
  - papel principal es la inhibición de la elastasa de los neutrófilos.
  - Es codificada por un único gen en el cromosoma 14.

El fenotipo de la AAT se determina genéticamente por la expresión independiente de los dos alelos paternos.

Es un gen pleomórfico con más de 70 alelos conocidos (M, S, Z, etc) 20 de los cuales son capaces de producir enfermedad de distinto grado de gravedad.

Los valores normales de AAT sérica son 150-350 mg / dl. El nivel protector de la enzima es 80mg / dl (35% de lo normal).

# FACTORES GENÉTICOS

Más del 95% de las personas con deficiencia grave son PiZZ, la mayoría caucásicos, cuyos niveles séricos son del 16% de lo normal.

Los homocigotos PiSS tienen valores del 52%, por lo que no padecen enfisema.

Existe controversia sobre si el estado de heterocigoto se asocia con alteración de la función pulmonar.

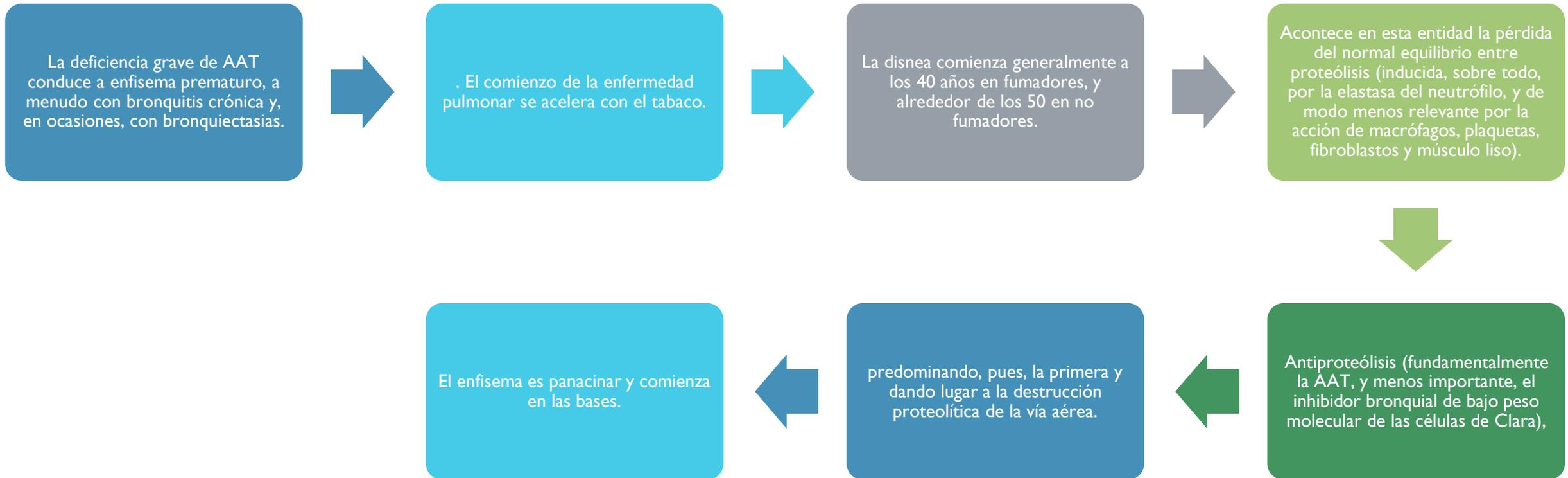
- Este estado tiene una incidencia del 5-14%.

Los heterocigotos PiMZ y PiSZ tienen niveles entre 50 y 250 mg/dl.

El déficit de  $\alpha$ 1-antitripsina es la única alteración genética conocida que predispone al desarrollo de EPOC.

- Provoca enfisema precoz (por debajo de los 45 años) en fumadores y es del tipo panaciar.

# FACTORES GENÉTICOS



El déficit de AAT también produce enfermedad hepática.

El 20% de los niños PIZZ padecen hepatitis neonatal con marcada colestasis, necrosis hepática y proliferación de ductos biliares, con gránulos PAS + en los hepatocitos (corresponden a AAT).

El daño suele ser reversible, pero un 10% de los casos evoluciona progresivamente a cirrosis en la segunda década de la vida.

En adultos, se ha descrito cirrosis asociada a los fenotipos PiZZ, PIMZ y PIMS.

Existe un mayor riesgo de hepatocarcinoma, vasculitis y carcinoma de cérvix en estos pacientes. Se puede sospechar con un descenso en las  $\alpha_1$  globulinas en el proteinograma.

El único tratamiento eficaz de la enfermedad hepática es el trasplante. Para la afectación pulmonar se puede intentar tratamiento sustitutivo junto con las medidas generales de tratamiento de EPOC.

# PATOGENIA Y ANATOMÍA PATOLÓGICA

El proceso inflamatorio que ocurre en la EPOC parece ser una amplificación de la respuesta inflamatoria que tiene lugar en el aparato respiratorio normal ante la agresión de irritantes crónicos como el humo del tabaco.



Los mecanismos que determinan esta amplificación no son bien conocidos.

**Podrían estar genéticamente determinados.**



El patrón inflamatorio de la EPOC incluye a neutrófilos, macrófagos y linfocitos (fundamentalmente CD8).



Estas células liberan mediadores inflamatorios que atraen células inflamatorias desde la circulación (factores quimiotácticos, como el leucotrieno-B4 o la interleucina- 8)



Amplifican el proceso inflamatorio (citocinas proinflamatorias, como el TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6) e inducen cambios estructurales (factores de crecimiento, como el factor transformador del crecimiento TGF- $\beta$ , que puede inducir fibrosis en las vías aéreas pequeñas).

# PATOGENIA Y ANATOMÍA PATOLÓGICA

Este proceso inflamatorio es amplificado todavía aún más por estrés oxidativo y un exceso de proteinasas en el pulmón.

Estos mecanismos, en conjunto, conducen a los cambios patológicos característicos de la EPOC.

Los cambios estructurales que ocurren en la EPOC son muy variados.

Vías aéreas proximales (> 2 mm de diámetro): aumento de las células caliciformes, hipertrofia de las glándulas de la submucosa y metaplasia escamosa.

Vías aéreas distales (< 2 mm de diámetro): engrosamiento de la pared, fibrosis peribronquiolar, exudado inflamatorio endoluminal y disminución de calibre de las vías aéreas (bronquiolitis obstructiva).

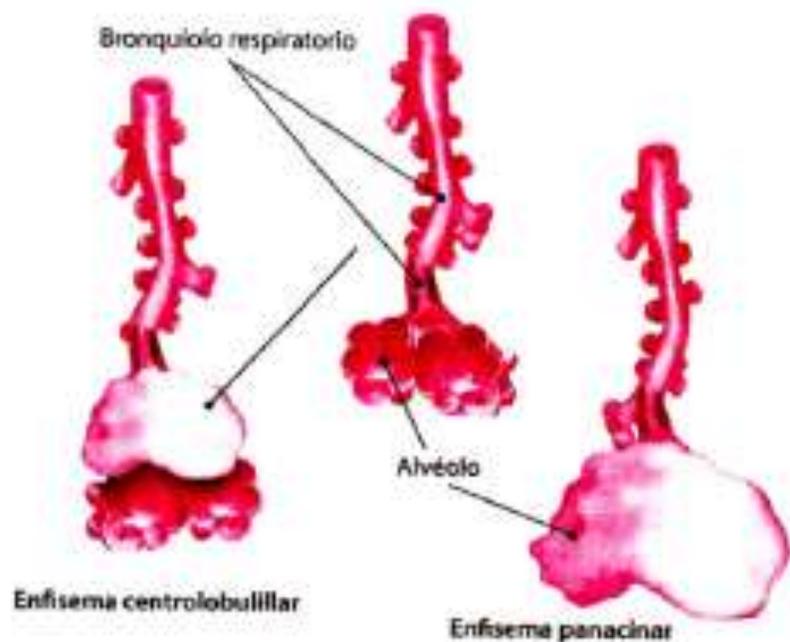
# PATOGENIA Y ANATOMÍA PATOLÓGICA

Parénquima pulmonar (bronquiólos respiratorios y alvéolos): destrucción de la pared alveolar y apoptosis de células epiteliales y endoteliales.

Se reconoce el enfisema centroacinar o centrolobulillar (dilatación y destrucción de los bronquiólos respiratorios).

- se observa en fumadores y predomina en los campos pulmonares superiores, y el enfisema panacinar o panlobulillar (destrucción de los sacos alveolares y de los bronquiólos respiratorios), que se observa en el déficit de al-antitripsina y predomina en los campos pulmonares inferiores.

Vasos sanguíneos pulmonares: engrosamiento de la íntima, disfunción endotelial y aumento de la capa muscular, lo que conduce a hipertensión pulmonar.



Tipo	Localización en el acino	Localización en el pulmón	Causas o factores relacionados
Centroacinar	Central (bronquiolo respiratorio)	Lóbulos superiores	Tabaco, edad avanzada
Panacinar	Uniforme	Lóbulos inferiores	- Difuso en el déficit de AAT - A veces focal en ancianos y fumadores, asociado a centroacinar en lóbulos superiores
Acinoso distal o paraseptal	Distal (tabiques alveolares, ductos alveolares y alveolos)	Subpleural en lóbulos superiores	- Jóvenes - Neumotórax espontáneo por rotura de bullas apicales (Figura 4.3). El flujo aéreo suele estar conservado

# FISIOPATOLOGÍA

Limitación al flujo aéreo y atrapamiento aéreo.

La inflamación, fibrosis y exudados endoluminales en las pequeñas vías aéreas causan la reducción de FEV<sub>1</sub> y de la relación FEV<sub>1</sub>/FVC.

Producen además un progresivo atrapamiento aéreo durante la espiración.

- Conduce a hiperinsuflación pulmonar.

La hiperinsuflación reduce la capacidad inspiratoria, de forma que aumenta la capacidad residual funcional, sobre todo, durante el ejercicio físico (hiperinsuflación dinámica).

Actualmente, se cree que la hiperinsuflación se desarrolla al inicio de la enfermedad y es la principal responsable de la disnea de esfuerzo.

# ALTERACIONES EN EL INTERCAMBIO DE GASES

Estas alteraciones son secundarias a diferentes circunstancias:

Son causa de hipoxemia e hipercapnia.

Enfisema,

Alteraciones en la relación V/Q por obstrucción de las vías aéreas periféricas,

Alteración de la función muscular.

# HIPERTENSIÓN PULMONAR

---

La hipertensión pulmonar leve o moderada es una complicación tardía en la EPOC.

---

Su causa es la vasoconstricción pulmonar hipóxica de las arterias pulmonares de pequeño calibre, a lo que puede sumarse hiperplasia de la intima e hipertrofia de la muscular y la pérdida del lecho capilar pulmonar que se observa en el enfisema.

---

En la pared de los vasos sanguíneos se puede observar una reacción inflamatoria similar a la producida en las vías aéreas, junto con evidencia de disfunción endotelial.

---

Puede acabar conduciendo a hipertrofia ventricular derecha e incluso a insuficiencia cardiaca derecha (cor pulmonale).

# CLÍNICA

El síntoma más característico de EPOC es la disnea crónica progresiva y la tos con esputo, la cual está presente hasta en el 30% de los pacientes.

Es muy común evidenciar una historia de tabaquismo (de índice tabáquico  $P_i > 10$  paquetes/año) e inhalación de biomasa ( IHL  $>200$  horas/año).

La disnea suele aparecer en la sexta década y tiene un desarrollo progresivo.

Casi siempre existe historia de tos y expectoración previa a la disnea.

En la bronquitis crónica, puede haber hemoptisis (la causa más común según la literatura son las bronquiectasias).

En las exacerbaciones infecciosas, hay aumento de la tos y la disnea, con esputo purulento e incluso sibilancias.

El porcentaje de FEV<sub>1</sub>, en relación con el teórico se utiliza para clasificar la gravedad.

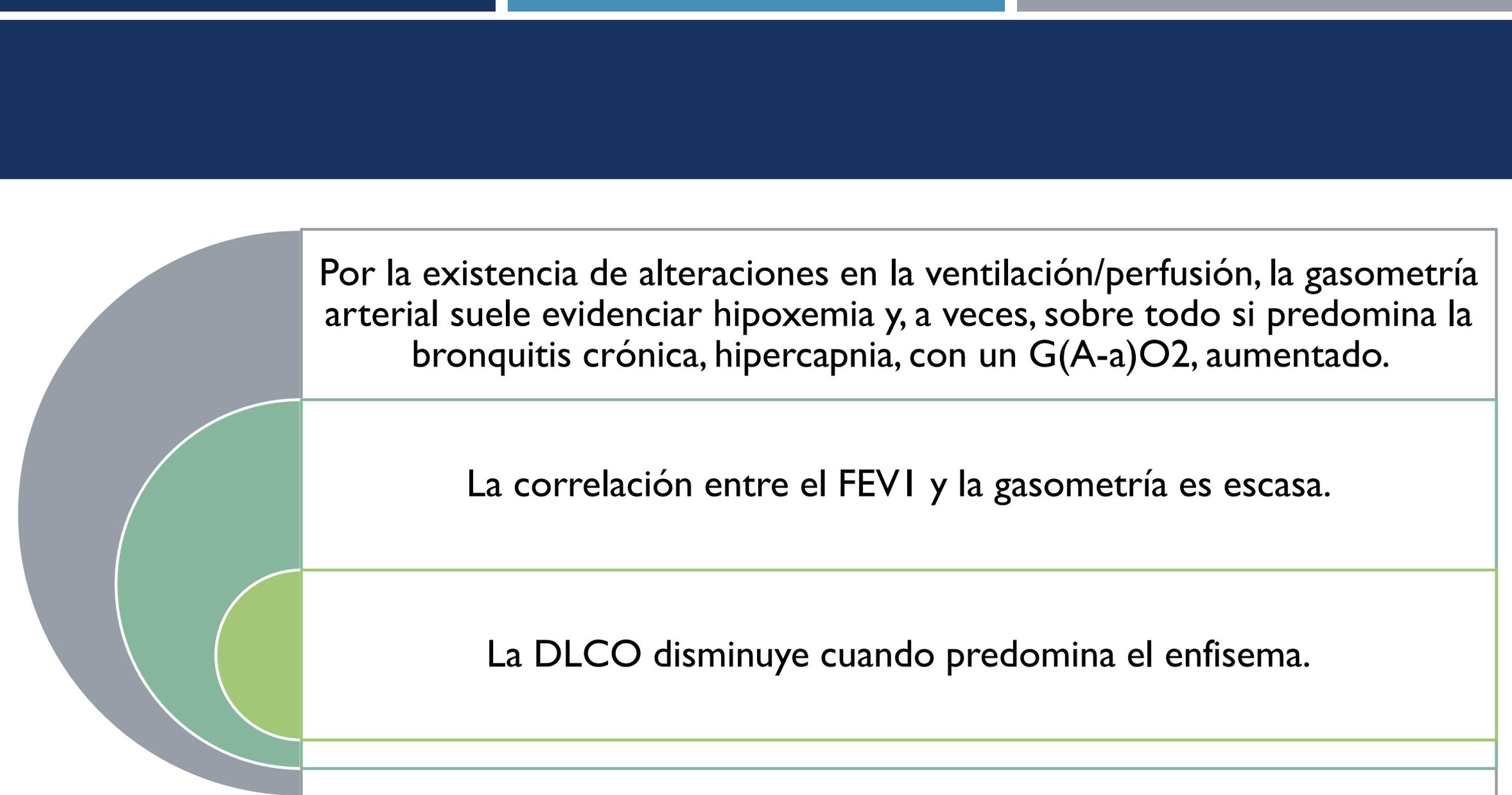
Algunos pacientes pueden presentar respuesta a broncodilatador cuando presentan hiperreactividad bronquial asociado con EPOC.

- En estos pacientes, se debe descartar un componente de sobreexposición de asma-EPOC

Se puede presentar un aumento de CPT (capacidad pulmonar total) como signos de hiperinsuflación.

Aumento de VR (volumen residual) como causa de atrapamiento aéreo.

Disminución de la FVC (capacidad vital forzada) en caso de pacientes con obstrucción grave.



Por la existencia de alteraciones en la ventilación/perfusión, la gasometría arterial suele evidenciar hipoxemia y, a veces, sobre todo si predomina la bronquitis crónica, hipercapnia, con un  $G(A-a)O_2$ , aumentado.

La correlación entre el FEV1 y la gasometría es escasa.

La DLCO disminuye cuando predomina el enfisema.

	Predominio de enfisema	Predominio de bronquitis
Hábito exterior	Asténico	Pícnico
Edad en el momento del diagnóstico	± 60	± 50
Disnea	Grave	Leve
Adquisición de la tos	Después de la disnea	Antes de la disnea
Espujo	Escaso, mucoso	Abundante, purulento
Infecciones bronquiales	Poco frecuentes	Más frecuentes
Episodios de insuficiencia respiratoria	A menudo terminales	Repetidos
PaCO <sub>2</sub> crónica	35-40 mmHg	50-60 mmHg
PaO <sub>2</sub> crónica	65-75 mmHg	45-60 mmHg

	Predominio de enfisema	Predominio de bronquitis
Poliglobulia	Rara	Frecuente
HTP (reposo)	Normal o ligera	Moderada o intensa
HTP (ejercicio)	Moderada	Empeora
<i>Cor pulmonale</i>	Raro, salvo en fase terminal	Frecuente
Retracción elástica	Disminución grave	Normal
Resistencia a la vía aérea	Normal o ligeramente aumentada	Aumentada

	Predominio de enfisema	Predominio de bronquitis
Capacidad de difusión	Disminuida	Normal o ligeramente disminuida
Esfuerzo respiratorio	Intenso	Moderado
Auscultación	↓ murmullo vesicular	Roncus y sibilancias que cambian con la tos
Radiografía de tórax	<p>Hiperinsuflación:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Aplanamiento diafragmático</li> <li>• Hiperclaridad retroesternal y retrocardíaca</li> <li>• Patrón de deficiencia arterial (los vasos no llegan a la periferia)</li> <li>• Silueta cardíaca alargada</li> <li>• A veces bullas (áreas radiolucientes &gt; 1 cm rodeadas por una pared muy fina, como "dibujada con compás")</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• No hay patrón característico</li> <li>• Engrosamiento de las paredes bronquiales si se asocian bronquiectasias (sombras "en rail de tranvía")</li> <li>• ↑ trama broncovascular</li> <li>• Cardiomegalia</li> </ul>

# SÍNDROME OVERLAP O DE SOLAPAMIENTO

Se denomina así a los pacientes que presentan una asociación de dos síndromes respiratorios.

La más frecuente es la EPOC con el síndrome de apnea obstructiva del sueño (SAOS).

Estos pacientes desarrollan hipertensión pulmonar, cor pulmonale, poliglobulia y alteraciones diurnas de los gases arteriales de manera más precoz y grave que los pacientes con EPOC aislada.

Es característico que estas alteraciones aparezcan con un menor grado de obstrucción en las espirometrías.

En pacientes con hipercapnia o poliglobulia desproporcionada a la alteración pulmonar, hay que descartar la existencia de un SAOS asociado.

# DIAGNÓSTICO

El diagnóstico debe estar basado en los síntomas del paciente: tos crónica con o sin expectoración, disnea y la asociación a factores de riesgo.

Esta asociación clínica debe ser complementada con pruebas de función respiratoria, donde una espirometría postbroncodilatador con relación FEV<sub>1</sub>/ FVC < 0,70 puede identificar a la mayoría de los pacientes que padecen obstrucción al flujo aéreo.

Recordar que se deben usar valores estandarizados de acuerdo al límite inferior de la normalidad (LIN), en especial en pacientes con enfermedad leve o <45 años; sin embargo, aprender esta relación de < 0.70 permite identificar a la mayoría de los pacientes con esta enfermedad.

# DIAGNÓSTICO

Deberá hacerse diagnóstico diferencial principalmente con: asma, insuficiencia cardíaca, bronquiectasias y, en áreas de alta prevalencia, tuberculosis.

La EPOC se clasifica en función de los síntomas.

Principalmente disnea medida por escala mMrc, la calidad de vida por medida por cuestionario CAT y el número de exacerbaciones.

El FEVI ahora se utiliza como un complemento de la escala BODE para fines de supervivencia y además para definir algunos criterios de tratamiento en el paciente

Candidatos a trasplante, resección de bullas o estimación de funcionalidad en evaluación preoperatoria.

# TRATAMIENTO NO FARMACOLÓGICO

Abandono del tabaco.

Es la estrategia terapéutica más importante y más eficaz para tratar la EPOC.

Ha demostrado que aumenta la supervivencia.

Rehabilitación.

Mejora la tolerancia al ejercicio y la calidad de vida. No ha demostrado impacto sobre la supervivencia. Debe incluir consejo nutricional.

Oxigenoterapia crónica domiciliaria (OCD).

La OCD ha demostrado que aumenta la supervivencia. Su principal efecto hemodinámico es enlentecer la progresión de la hipertensión pulmonar. Se debe plantear en todo paciente clínicamente estable, que realice un tratamiento broncodilatador completo y correcto..

## TRATAMIENTO

# Oxigenoterapia crónica domiciliaria (OCD)

$\text{PaO}_2 \leq 55 \text{ mmHg}$  o  $\text{SatO}_2 < 88\%$  con o sin hipercapnia.

$\text{PaO}_2 \leq 56 - 59 \text{ mmHg}$  o  $\text{SatO}_2 > 89\%$  asociado a: hipertensión pulmonar y/o edema periférico, sugestivo de insuficiencia cardíaca congestiva o policitemia (hematocrito  $> 55\%$ ).

El objetivo de la OCD es incrementar  $\text{PaO}_2$ , al menos a  $60 \text{ mmHg}$  al nivel del mar en reposa, y / o  $\text{SPO}_2 \geq 90\%$ .

Se recomienda un uso no menor de 15 horas al día. Se puede usar la oximetría para excluir hipoxemia y ajustar los flujos de  $\text{O}_2$

# TRATAMIENTO

El abandono del tabaco y la oxigenoterapia domiciliar prolongan la supervivencia en el EPOC.

La oxigenoterapia se debe prescribir en fase estable y en pacientes bien tratados.

- **Prolongan la supervivencia.**

# TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

## Bullectomía:

Puede mejorar la disnea y la función pulmonar en pacientes muy seleccionados.

Gran Bulla que comprima el parénquima, tratamiento sintomático locales como hemoptisis, infección o dolor torácico.

## Cirugía de reducción de volumen pulmonar:

procedimiento quirúrgico en el que se resecan zonas del pulmón para reducir la hiperinsuflación, mejorando la eficiencia mecánica de los músculos respiratorios (fundamentalmente el diafragma).

La cirugía de reducción de volumen pulmonar mejora la función pulmonar, tolerancia al esfuerzo, calidad de vida.

supervivencia en un subgrupo de pacientes con enfisema apropiadamente seleccionados (enfisema heterogéneo con predominio en lóbulos superiores con FEV<sub>1</sub> y DLCO > 20%) .

# TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

## Trasplante pulmonar:

La EPOC constituye hoy en día la indicación más frecuente de trasplante pulmonar.

Es una enfermedad progresiva a pesar del abandono de la adicción de fumar, de la optimización de los medicamentos, la rehabilitación pulmonar y el oxígeno suplementario, un índice BODE de 5 a 6 (calculadora I).

PaCO<sub>2</sub> > 50 mmHg (6,6 kPa) y/o PaO<sub>2</sub> < 60 mmHg (8 kPa), o FEV1 < 25%. Mejora los síntomas y la calidad de vida, sin embargo, no ha demostrado un impacto positivo sobre la supervivencia,

# TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

## Vacunación contra Influenza y COVID-19.

Indicada en todos los pacientes. Reduce las complicaciones y la mortalidad.

## Vacunación antineumocócicas.

Se recomienda en pacientes con EPOC mayores de 65 años o con un FEV1 < 40%.

## Mucolíticos, inmunorreguladores, antioxidantes.

No existe evidencia que apoye la utilización regular de ninguno de estos medicamentos.

# TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

## Inhibidores de la fosfodiesterasa-4 (PDE-4).

El roflumilast ha demostrado que puede mejorar la función pulmonar y los síntomas en pacientes con EPOC moderada y grave, añadido a anticolinérgicos o B-agonistas.

Se administra una vez al día por vía oral y posee un buen perfil de seguridad, con muy pocos efectos secundarios.

## Corticoides inhalados.

Se recomienda añadirlos al régimen terapéutico del paciente cuando presente hiperreactividad bronquial o se trate de una EPOC grave o muy grave (estadio III o IV) con agudizaciones frecuentes (más de dos exacerbaciones al año).

## Corticoides sistémicos.

No se recomienda su uso en la EPOC en fase estable.

Broncodilatadores.

Dentro de este grupo de fármacos se incluyen los siguientes:

B2-agonistas.

Son el pilar fundamental. Aunque no han demostrado incidencia sobre la supervivencia, mejoran los síntomas y la calidad de vida.

Producen broncodilatación por acción directa en los receptores B-2 del músculo liso que existe desde la tráquea a los bronquiolos terminales, a través del ciclo intracelular adenilato-ciclase-proteincinasa A.

Revierten la broncoconstricción, sin tener en cuenta el agente contráctil.

Poseen efectos adicionales, como son que previenen la liberación de mediadores de las células cebadas y disminuyen la extravasación vascular tras la exposición a mediadores (estos dos les confieren cierto poder antiinflamatorio en la inflamación aguda

pero no parecen tener efecto en la inflamación crónica). aumentan el aclaramiento mucociliar, pero no inhiben la secreción glandular, reducen el efecto broncoconstrictor colinérgico y mejoran la resistencia de los músculos fatigados, pero no altera su fuerza.

Acción corta.

Salbutamol, la  
terbutalina y el  
fenoterol.

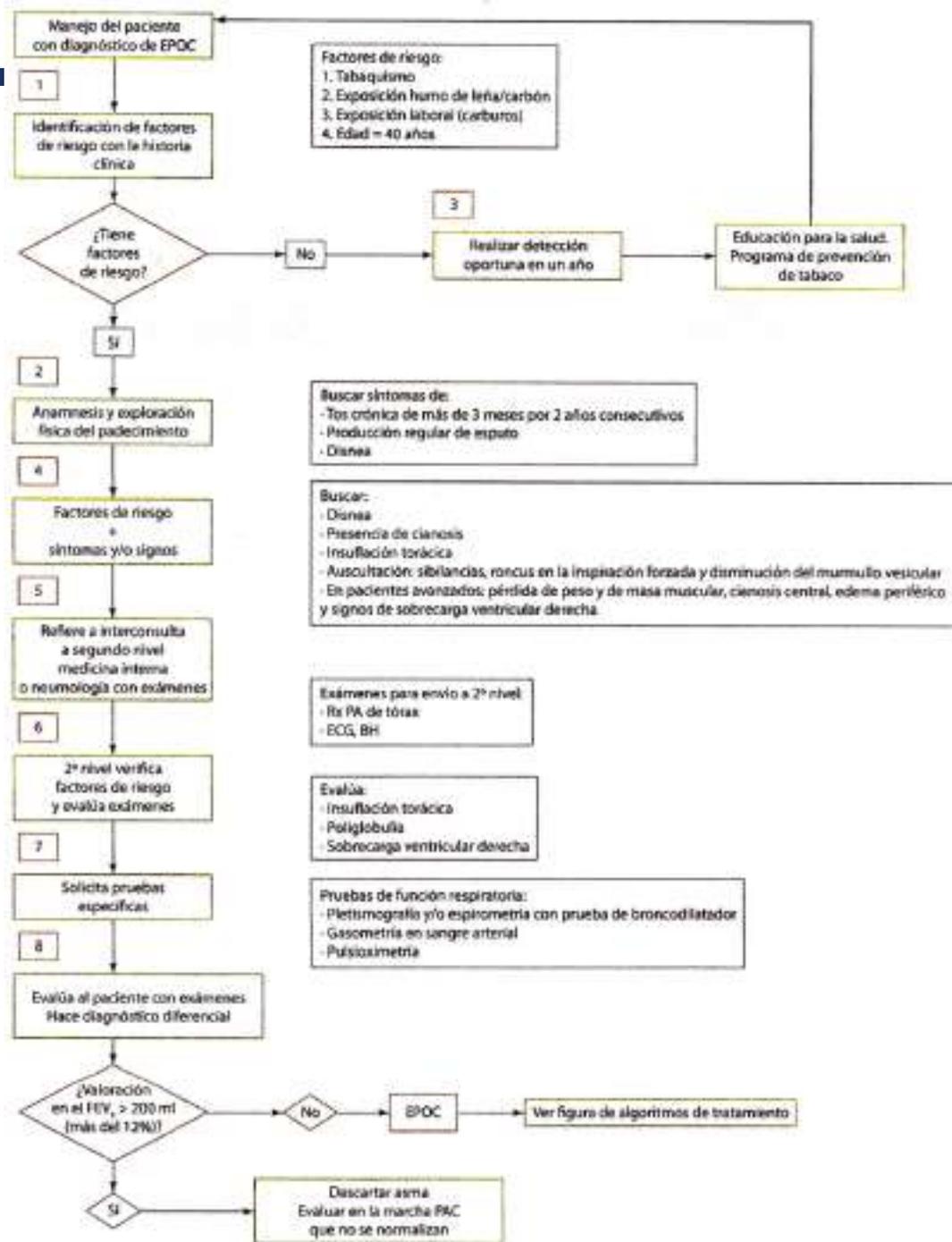
Duración prolongada.

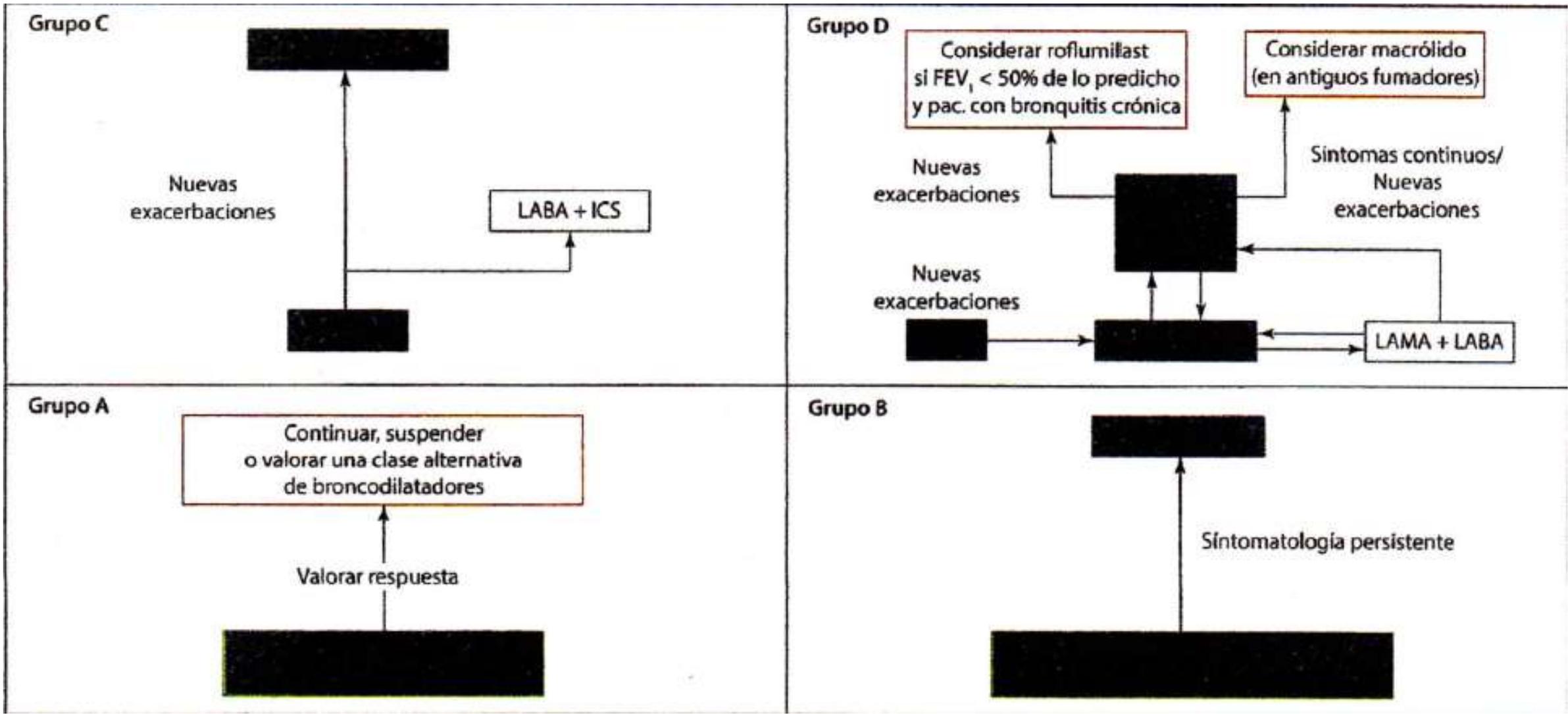
Los de 12 horas de  
duración de acción.

Salmoterol (comienzo  
de acción lento) y el  
formoterol (comienzo  
de acción rápido).

Los de 24 horas de  
acción.

En la actualidad solo se  
incluye el indacaterol  
(comienzo de acción  
rápido).





# TRATAMIENTO

Aunque algunos de ellos (como el salbutamol) está disponible para su administración por varias vías, en todos ellos es de elección la vía inhalatoria.

Ya que es la más eficaz y la que presenta menos efectos secundarios.

La administración por vía sistémica produce más efectos colaterales y no aporta beneficios.

Los efectos colaterales (el más común es el temblor muscular) están en relación con la dosis, debido a la estimulación de los receptores  $\beta$  extrapulmonares, para los que existe tolerancia, sin que parezca existir para el efecto broncodilatador.

Su uso regular y temprano no parece alterar la progresión de la enfermedad, por lo que se indican cuando la sintomatología lo requiera.

Los broncodilatadores son un tratamiento sintomático. Sólo mejoran la calidad de vida, no la supervivencia.

# ANTICOLINÉRGICOS

Por su mecanismo farmacológico se consideran la primera elección; sin embargo, en la guía GOLD son opciones aceptables la adición de un LABA O LAMA.

El principal efecto parece ocurrir en las vías más grandes.

Se emplean por vía inhalada o nebulizada.

Se dispone de anticolinérgicos de acción corta, como el bromuro de ipratropio (inicio de acción en 15-30 minutos, duración aproximada de 8 horas).

De acción prolongada, como el bromuro de tiotropio, con una duración de acción de 24 horas, lo que mejora el cumplimiento terapéutico, es diez veces más potente que el bromuro de ipratropio y mucho más selectivo por los receptores muscarínicos del árbol traqueobronquial

Compiten con la acetilcolina por los receptores muscarínicos posganglionares de las células musculares lisas de las vías aéreas, produciendo broncodilatación, que parece mayor a más gravedad de la obstrucción.

# ANTICOLINERGICOS

Mejoran la función pulmonar y la calidad de vida, aumentan la tolerancia al ejercicio y no se produce taquifilaxia con su uso prolongado.

En el asma son una alternativa a los  $\beta$ -agonistas en pacientes con intolerancia a estos fármacos por sus efectos secundarios.

Los efectos colaterales están limitados a leve xerostomía, cortos paroxismos de tos y midriasis o glaucoma, en caso de entrar accidentalmente en los ojos.

No afectan adversamente al aclaramiento mucociliar ni tienen efectos anticolinérgicos sistémicos, aunque se utilicen en dosis altas, pues no se absorben de forma significativa.

Los anticolinérgicos son los broncodilatadores de elección en la EPOC cuando los síntomas son continuos.

# MANEJO DE LA AGUDIZACIÓN DE LA EPOC

Debe evaluarse inicialmente la gravedad de la reagudización

para decidir el manejo ambulatorio, hospitalario o en unidad de intensivos.

Aproximadamente un 75% de las agudizaciones son de causa infecciosa. Las bacterias son responsables del 75% de las agudizaciones infecciosas, mientras que el 25% son debidas a virus y otros agentes. Los tres principales patógenos son:

Se inicia tratamiento antibiótico con dos de estos tres criterios (criterios de Winnipeg) aumento de disnea, aumento de expectoración, purulencia del esputo.

En función de comorbilidad, estadio y antecedentes de reagudizaciones

El *H. influenzae* (el más frecuente), *S. pneumoniae* y *M. catarrhalis*.

Entre los antibióticos que se usan están:

Amoxicilina – ácido clavulánico.

Nuevas fluoroquinolonas (levofloxacino u moxifloxacino) en ciclos de 7-10 días.

Si se sospecha infección por *Pseudomonas aeruginosa* (EPOC grave con más de cuatro ciclos de antibiótico en el último año), el antibiótico de elección es el ciprofloxacino.

El tratamiento ambulatorio debe incluir combinación de broncodilatadores de acción corta; se valorará añadir broncodilatador de acción larga, si no lo tomaba; un ciclo corto de corticoides sistémicos y antibioterapia si está indicada.

El tratamiento hospitalario debe incluir combinación de broncodilatadores de acción corta, corticoides por vía sistémica (durante 7-10 días),.

Oxigeno terapia si existe insuficiencia respiratoria, y se debe valorar la necesidad de antibioterapia y/o ventilación mecánica no invasiva (VMNI).

Nemotecnia

**A:** Antibiótico.  
**E:** Esteroide.  
**I:** Inhaladores.  
**O:** Oxigeno.  
**U:** Urgencias cita abierta

## A. VENTILACIÓN MECÁNICA NO INVASIVA

Ésta no ha demostrado aún su eficacia en los pacientes con EPOC estable.

Si ha demostrado, sin embargo, su utilidad en la agudización moderada o grave cuando cursa con insuficiencia respiratoria hipercapnica, en acidosis respiratoria moderada ( $\text{pH} > 7,20/7,25$ ). o con excesiva taquipnea pese a tratamiento.

Ha demostrado que mejora la acidosis respiratoria, disminuye la frecuencia respiratoria y la disnea, acorta la estancia hospitalaria y lo que es más importante, reduce la necesidad de intubación y la mortalidad.

En caso de acidosis respiratoria grave ( $\text{pH} < 7,20/7,25$ ) y bajo nivel de consciencia es alta la posibilidad de Fracaso en el inicio de VMNI y se debe de considerar en inicio de ventilación mecánica invasiva.

**RECUERDA!!**

**La VMNI está indicada en exacerbaciones que cursan con acidosis respiratoria leve-moderada y aumento del trabajo respiratorio, siempre que el nivel de consciencia sea aceptable.**

# PRONOSTICO

El índice de BODE es el mejor predictor de supervivencia; una puntuación de 7 a 10 pronostica una supervivencia menor al 20% a 4 años.

El ritmo de disminución anual del FEVI parece ser el índice que mejor se relaciona con la mortalidad de esta enfermedad.

La mortalidad aumenta respecto a la de la población general cuando el FEVI es menor al 50% respecto al valor teórico.

Un índice de masa corporal (IMC) menor de 21 kg / m<sup>2</sup> se asocia a aumento de mortalidad.

Otros factores capaces de predecir la mortalidad son:

La edad avanzada, la gravedad de la hipoxemia, la magnitud de la hipertensión pulmonar, la hipercapnia y la existencia de comorbilidad. El factor que más incide en la evolución es la persistencia en el consumo de tabaco.

## Indice BODE

Marcadores		Puntuación			
		0	1	2	3
B	IMC (kg/m <sup>2</sup> )	> 21	≤ 21		
O	FEV <sub>1</sub> (%)	≥ 65	50-64	36-49	≤ 35
D	Disnea (MRC)	0-1	2	3	4
E	6 MM(m)	≥ 350	250-349	150-249	≤ 149

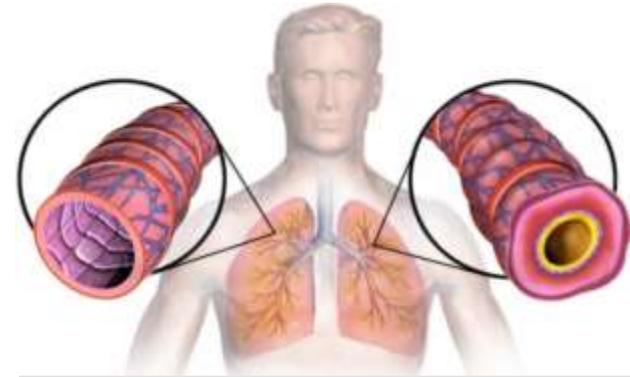
IMC: índice de masa corporal; MRC: escala modificada de la MRC; 6 MM: distancia recorrida en la prueba de los 6 minutos marcha. Propuesto por Celli

# BIBLIOGRAFIA

- CTO Neumología paginas 21-29

# ASMA BRONQUIAL

Juan Carlos Bravo Rojas



# Definición

---

Enfermedad heterogénea, caracterizada por inflamación crónica de la vía aérea.

---

Se debe de sospechar cuando hay una historia de síntomas cardinales que varían en intensidad y tiempo.

---

En su patogenia intervienen diferentes células y mediadores inflamatorios, condicionada parcialmente por factores genéticos.

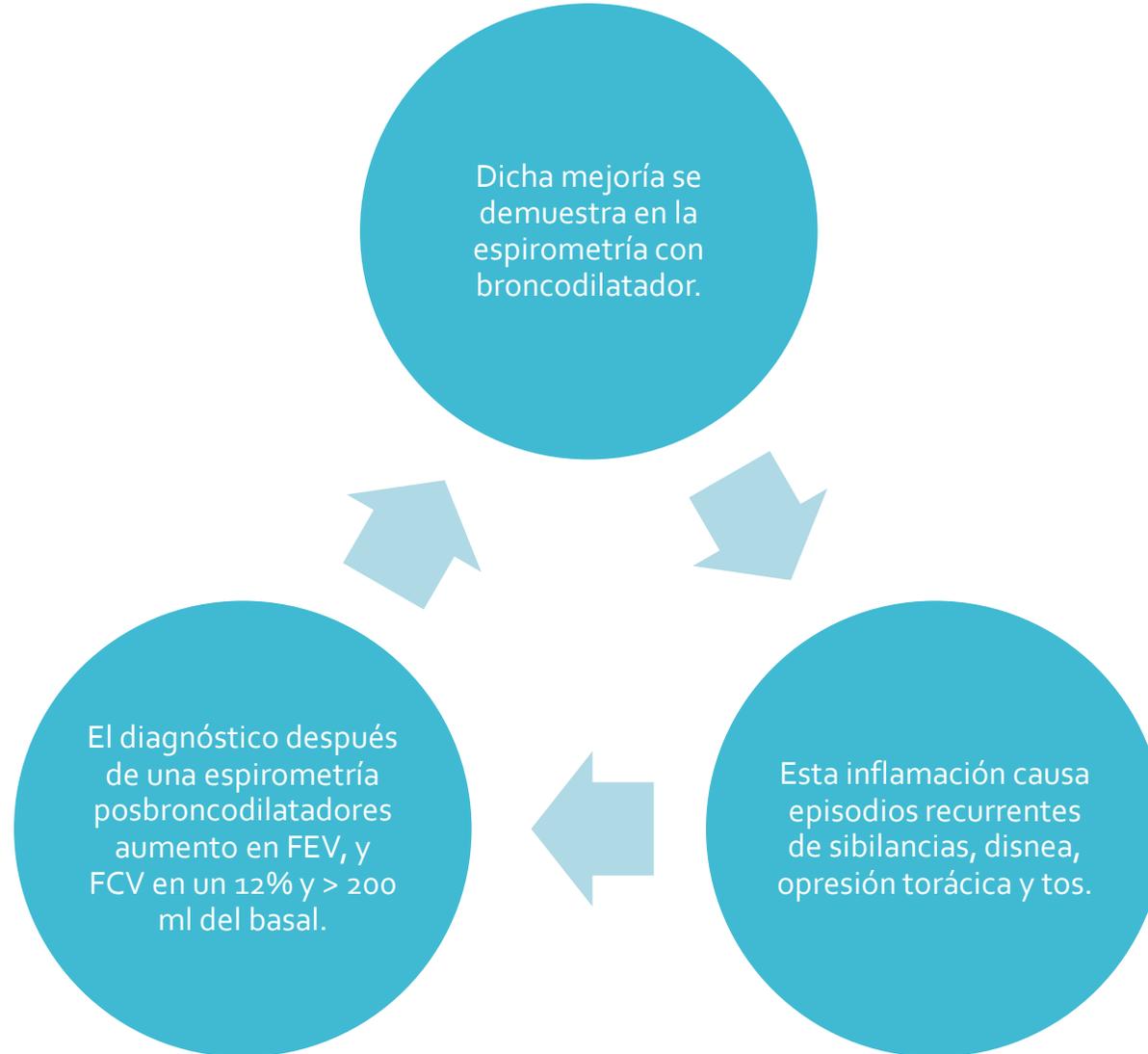
---

Cursa con hiperreactividad de la vía aérea a una gran variedad de estímulos y con obstrucción reversible al flujo aéreo, ya sea espontáneamente (si la obstrucción es leve) o con uso de broncodilatadores.

---

El asma es un síndrome con fenotipos diferentes que comparten unas manifestaciones clínicas similares, pero con etiologías probablemente distintas.

# Definición



# Definición

Prueba de exposición al ejercicio positiva.

Adultos: disminución del FEV<sub>1</sub> >10% y 200 ml respecto al valor basal.

Niños: disminución del FEV<sub>1</sub> de > 12% o bien del PEF > 15%.

Prueba de provocación bronquial positiva.

Reducción del FEV<sub>1</sub> respecto al valor basal > 20% con una dosis estándar de metacolina o de histamina o > 15% con una exposición a hiperventilación, solución salina hipertónica o manitol.

Para el diagnóstico del asma se requiere clínica compatible y demostración de hiperreactividad bronquial.

# Epidemiología

Prevalencia:

Es de 4,6 a 5,9 por cada 1,000 habitantes en mujeres y de 3,6 a 4,4 en hombres.

En edad infantil, es más frecuente en varones, se iguala en la pubertad y predomina en mujeres en la edad adulta

Mortalidad:

Es todo el mundo se produce unas 250,000 muertes por asma al año.

No existe relación entre la prevalencia y la mortalidad por asma.

# patogenia

La característica definitoria de asma es la hiperreactividad bronquial, la cual se define como la presencia de obstrucción de la vía aérea episódica.

Aparece ante estímulos diversos que, en personas sanas, normalmente no evocarían respuesta alguna.

La hiperreactividad bronquial se produce por los siguientes mecanismos:

Contractilidad aumentada de la vía aérea.

Engrosamiento de la pared bronquial por dentro de la capa muscular del bronquio, lo que produce una disminución de la luz.

Broncoconstricción exagerada en respuesta a diferentes estímulos producida por una sensibilización de las terminaciones nerviosas bronquiales.

# patogenia

Todos estos eventos, generan el evento final común en la presentación de un episodio asmático.

La disminución del calibre de la vía aérea.

Al haber obstrucción bronquial repetida se producen cambios estructurales y fenómenos de reparación en la vía aérea que provocan un engrosamiento crónico, conocido.

Remodelado bronquial con hipersecreción de moco..

# patogenia

Algunas de las alteraciones estructurales involucradas con el remodelado de la vía aérea incluyen.

Fibrosis subepitelial producida por el acúmulo de fibras colágenas debajo de la membrana basal de las células epiteliales bronquiales

- Es el primer cambio que se produce en los pacientes asmáticos, incluso antes de que se presenten síntomas, y puede ser parcialmente reversible con el inicio de tratamiento.

Hipertrofia e hiperplasia de músculo liso bronquial.

Engrosamiento de vía aérea por proliferación de vasos sanguíneos bronquiales

Hipersecreción de moco por hiperplasia de células caliciformes y glándulas submucosas.

# Células inflamatorias

## Linfocitos T

Estos aumentados en la vía aérea, con un desequilibrio en la relación Th<sub>1</sub>/Th<sub>2</sub> favorable a los Th<sub>2</sub> y un aumento en las células NK.

## Mastocitos

Aumentados tanto en la vía aérea como en el músculo liso bronquial, lo que se relaciona con la hiperreactividad bronquial.

Su activación da lugar a la liberación de mediadores broncoconstrictores y proinflamatorios.

# Células inflamatorias

## Eosinófilos.

- Están elevados en la vía aérea de la mayoría de los asmáticos y su número se relaciona con la gravedad del asma.
- Su activación libera enzimas responsables del daño epitelial y mediadores que amplifican la respuesta inflamatoria.

## Neutrófilos.

- Aparecen en cantidad aumentada en la vía aérea de algunos pacientes con asma grave, en exacerbaciones, en asmáticos fumadores y en algunos casos de asma profesional.

# Células inflamatorias

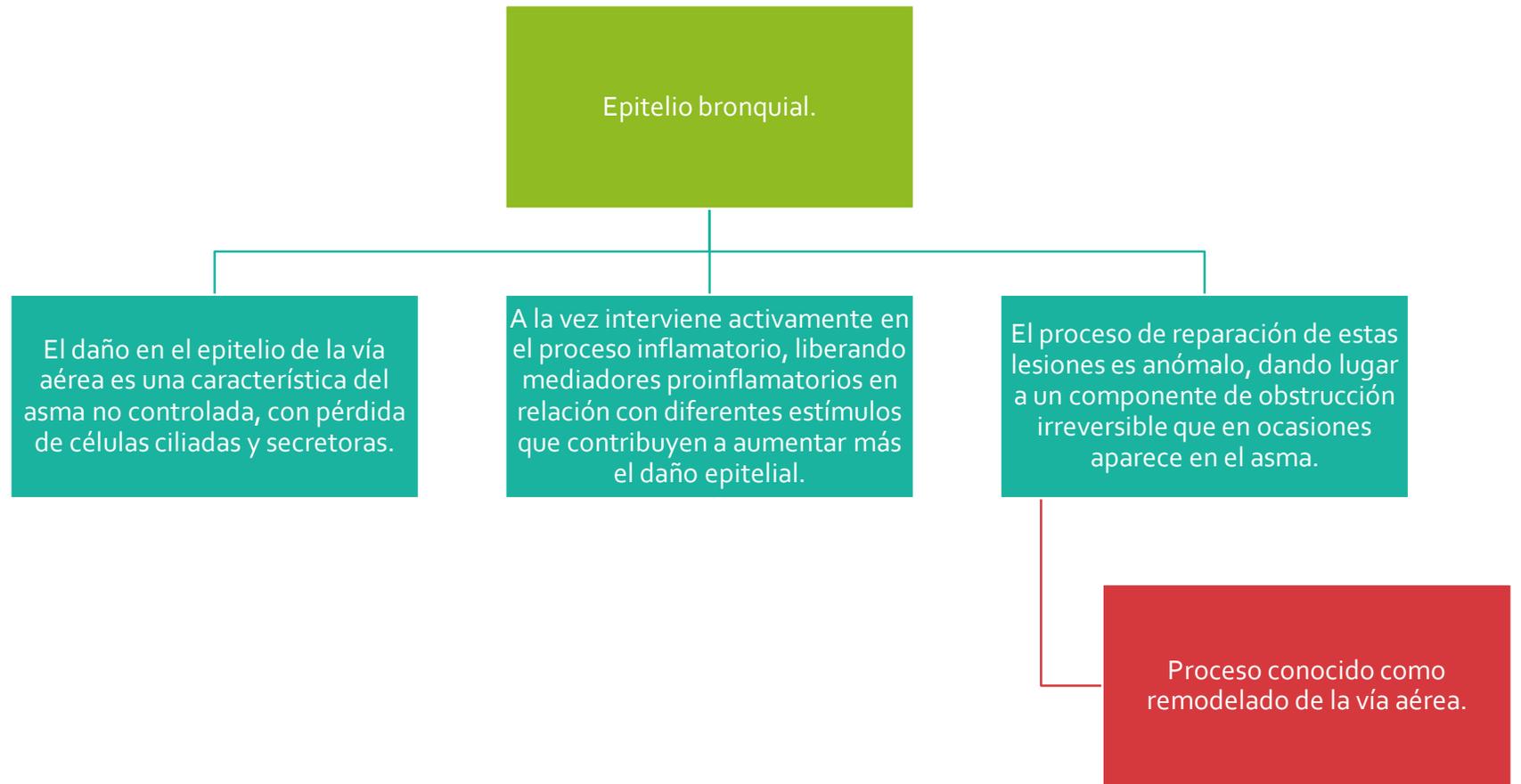
## Células dendríticas.

Son células presentadoras de antígenos que en los ganglios linfáticos estimulan el desarrollo de linfocitos Th2.

## Macrófagos.

Contienen receptores de baja afinidad para la IgE que cuando son estimulados por alérgenos liberan mediadores que amplifican la respuesta inflamatoria.

# Células y elementos estructurales de la vía aérea.



# Células y elementos estructurales de la vía aérea

## Músculo liso bronquial.

- Contribuye a la obstrucción al flujo aéreo por su hipertrofia, contracción aumentada e incluso liberación de mediadores inflamatorios igual que las células epiteliales.

## Células endoteliales.

- La expresión de moléculas de adhesión en las células del endotelio de la circulación bronquial es necesaria para reclutamiento de células inflamatorias en la vía aérea.

## Fibroblastos y miofibroblastos.

- Estimulados por mediadores inflamatorios y factores de crecimiento, contribuyen mediante la producción anómala de tejido fibroso al remodelado de la vía aérea.

# Células y elementos estructurales de la vía aérea

Terminaciones nerviosas colinérgicas de las vías aéreas.

Si se activan por vía refleja, causan broncoconstricción y secreción de moco.

Produce síntomas como la tos y opresión precordial.

# Moléculas

Quimiocinas.

Expresadas por las células epiteliales, actúan reclutando células Inflammatorias en las vías aéreas.

Cisteinil – leucotrienos.

Sustancias liberadas por mastocitos y eosinófilos con fuerte efecto broncoconstrictor.

Citocinas.

Producidas por linfocitos y macrófagos, controlan el proceso inflamatorio en el asma y probablemente determinan su gravedad.

Las más importantes son las derivadas de los linfocitos Th2: interleucina IL-5, favorece la producción y activación de eosinófilos, y la IL-4 e IL-13, necesarias para la producción de IgE por los linfocitos B.

## IgE.

Inmunoglobulina responsable de los fenómenos alérgicos, se une a receptores de alta afinidad presentes en mastocitos, eosinófilos y células dendríticas. En presencia del alérgeno específico esta unión desencadena la liberación de mediadores en dichas células.



## Óxido nítrico (NO).

Potente vasodilatador producido en el epitelio bronquial por la acción de enzimas NO-sintetasa.

Su determinación en el aire espirado se puede emplear como prueba diagnóstica, por ser marcador no invasivo de inflamación de la vía aérea.

# Factores del huésped

Genéticos.

El asma tiene un componente hereditario complejo, en el que múltiples genes están implicados e interactúan entre ellos y con fenómenos ambientales.

Atopia/hiperreactividad bronquial.

Los genes implicados en la tendencia a la producción de IgE (atopia) y en el desarrollo de hiperreactividad bronquial no están bien identificados, pero se sabe que se localizan muy próximos unos a otros en el brazo largo del cromosoma 5 por lo que tienden a heredarse conjuntamente.

Este hecho explica la fuerte asociación entre atopia e hiperreactividad bronquial. Clásicamente se divide al asma en dos categorías en función de la presencia o no de atopia.

# Genéticos



# Factores del huésped

Obesidad.

Se ha demostrado que es un factor de riesgo para el asma.

Algunas sustancias como las leptinas, implicadas en el control de la sensación de saciedad, pueden modificar la función pulmonar y aumentar el riesgo de desarrollar asma.

Sexo.

Ya se ha comentado que en niños la prevalencia de asma es mayor en varones, mientras que en adultos la situación se invierte.

# Factores ambientales

Algunos de los factores ambientales implicados en el desarrollo del asma coinciden con los implicados en las exacerbaciones.

Alérgenos.

Aunque los alérgenos han sido claramente implicados en las exacerbaciones asmáticas, su papel como factor causante del asma no está definitivamente aclarado.

Algunos estudios indican que la exposición a ácaros, epitelio de perro y gato y *Aspergillus* se asocia con el diagnóstico de asma en la infancia en sujetos susceptibles (interacción herencia-ambiente).

Sin embargo, han cuestionado esta interpretación, llegando incluso a sugerir un papel protector.

Parece que en función del alérgeno, la dosis y el tiempo de exposición, la edad y la genética podrían actuar en un sentido o en otro.

# Factores ambientales

## Infecciones.

La infección por virus sincitial respiratorio (VSR) y virus parainfluenza causan un patrón de síntomas muy similar al fenotipo asmático, y la infección por VSR se asocia con el diagnóstico de asma al final de la niñez.

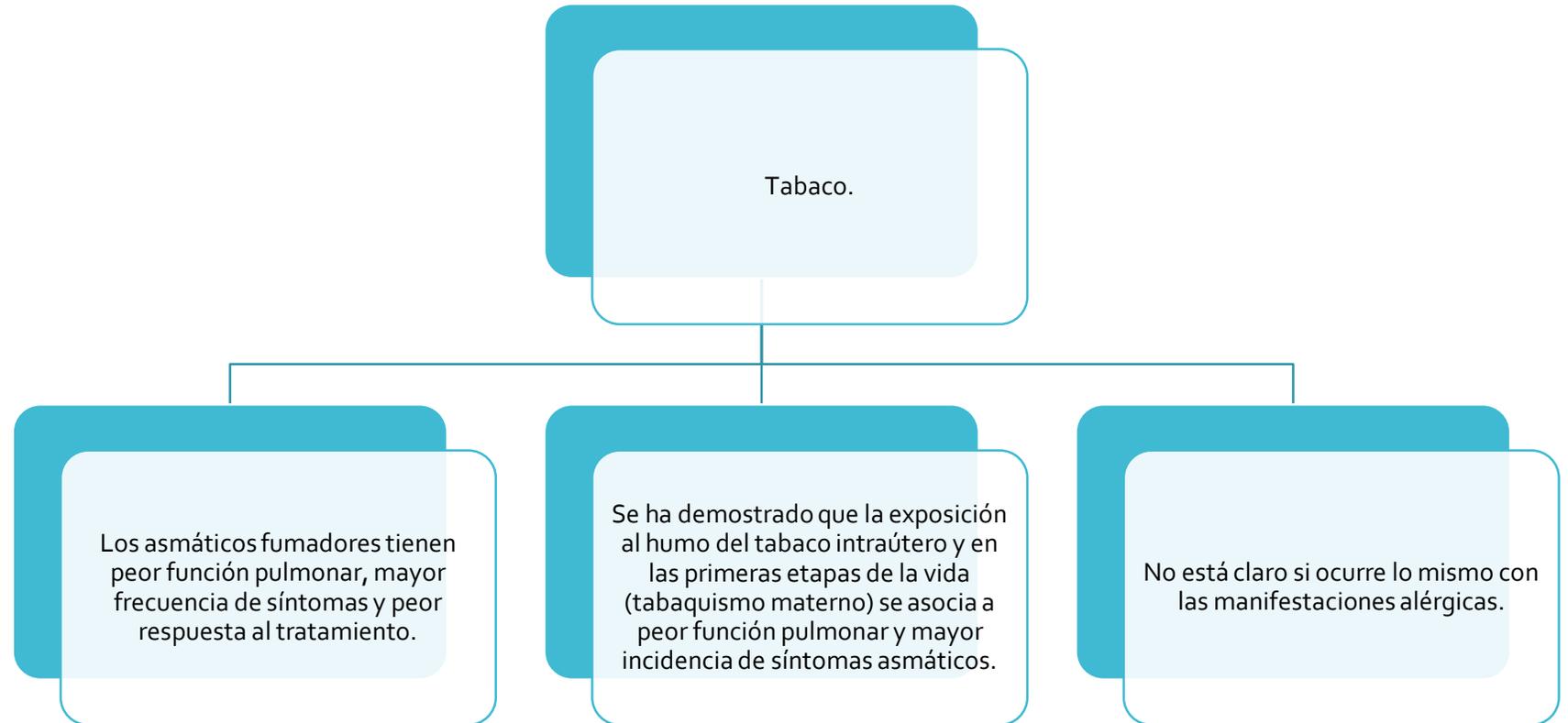
Otros estudios, por otro lado, indican que ciertas infecciones tempranas, como el sarampión, protegen del desarrollo posterior de asma, por lo que no es posible sacar conclusiones específicas. La "hipótesis de la higiene" sugiere que la exposición temprana a infecciones virales protege del desarrollo de asma, modulando la maduración del sistema inmunitario hacia un perfil Th<sub>1</sub> (no alérgico), en contra del Th<sub>2</sub>.

**Esta teoría no se ha podido demostrar.**

# Factores ambientales



# Factores ambientales



# Factores ambientales

Contaminación ambiental/domestica.

La relación entre contaminación ambiental y crisis por asma parece clara, pero no así su papel como agente causal de asma.

La contaminación ambiental se asocia con peor función pulmonar en niñas pero no con el diagnóstico de asma.

Lo mismo se puede decir con respecto a contaminantes domésticos como combustibles para calefacción, aire acondicionado, hongos e infestación por cucarachas.

## Factores ambientales

# Dieta.

Está bien documentado que los niños alimentados con fórmulas a base de leche de vaca o proteínas de soja tienen mayor incidencia de asma y alergia comparado con los niños alimentados con leche materna.

Algunas características de las dietas occidentales, como el uso creciente de alimentos procesados, reducción de antioxidantes y de grasas n-6 poliinsaturadas podrían contribuir al aumento en la incidencia de asma y atopia observada en algunos países.

# Factores implicados en las exacerbaciones

Entre los agentes que provocan crisis asmáticas están los alérgenos (los más frecuentes), el ejercicio, el aire frío, los gases irritantes, los contaminantes ambientales, los agentes ocupacionales, los cambios de temperatura y las emociones extremas.

Las infecciones víricas pueden exacerbar el asma, sobre todo, en los niños.

El ejercicio es probablemente el principal desencadenante de breves episodios. Produce imitación al flujo aéreo en la mayoría de los niños y de los jóvenes asmáticos.

Se han implicado los rinovirus (el más frecuente), el virus respiratorio sincitial y el virus de influenza, y en lactantes, el virus respiratorio sincitial y el virus parainfluenza.

# Factores implicados en las exacerbaciones

También originan exacerbaciones ciertos conservantes y colorantes utilizados en comidas y bebidas (sulfitos).

Fármacos, como los antiinflamatorios no esteroideos en pacientes susceptibles y los B-bloqueantes.

El estrés emocional, el dióxido sulfúrico, que no tiene efecto en las vías respiratorias de sujetos normales hasta alcanzar concentraciones muy altas.

Los episodios de sinusitis sin tratamiento antibiótico y el reflujo gastroesofágico.

- Pues su corrección implica, en algunos casos, una mejoría del asma.

# Fisiopatología

La disminución del calibre de la vía aérea es el evento final común que explica los síntomas y las alteraciones funcionales.

Factores que contribuyen a su aparición:

Contracción del músculo liso de la vía aérea.

- Edema de la vía aérea, consecuencia de la inflamación bronquial.

- Engrosamiento de la vía aérea a consecuencia de los fenómenos de reparación definidos como remodelado de la vía aérea.

- Hipersecreción de moco.

El asma tiene dos vías de afección en los pacientes con asma (vía alérgica y no alérgica)

# Fisiopatología

La otra característica definitoria del asma es la hiperreactividad bronquial.

Provoca obstrucción de las vías aéreas en respuesta a estímulos que en sujetos sanos no evocarían respuesta alguna.

Explican la aparición episódica de síntomas asmáticos.

# Fisiopatología

Es consecuencia de la inflamación crónica de la vía aérea y se produce por los mecanismos siguientes:

Contractilidad aumentada del músculo liso de la vía aérea.

Desacoplamiento de la contracción de la vía aérea por la inflamación peribronquial.

- Impide el soporte que el parénquima pulmonar proporciona a la vía aérea, sin el que el estrechamiento de la luz se exagera para un mismo nivel de contracción del músculo liso.

Engrosamiento de la pared bronquial por dentro de la capa muscular.

- Para una misma contracción muscular, en una pared engrosada se produce una mayor reducción de la luz.

# Fisiopatología

Terminaciones nerviosas sensitivas. Sensibilizadas por la inflamación provocan una broncoconstricción exagerada en respuesta a diferentes estímulos.

Las alteraciones estructurales, conjunto de cambios conocidos como remodelado de la vía aérea, incluyen todos los siguientes:

Fibrosis subepitelial, acúmulo de fibras colágenas por debajo de la membrana basal.

Aparece antes que los síntomas asmáticos y puede ser parcialmente revertida por el tratamiento.

Hipertrofia e hiperplasia de músculo liso bronquial.

Proliferación de vasos sanguíneos en la pared de la vía aérea, que contribuye a su engrosamiento.

Hipersecreción de moco, consecuencia de la hiperplasia de células caliciformes y de las glándulas submucosas.

# Clínica

La triada clásica es la disnea, sibilancias y tos, y a veces opresión torácica.

Las sibilancias son muy frecuentes, pero no es raro encontrar a pacientes cuya única manifestación es la tos escasamente productiva.

Conocida con el nombre de equivalente asmático.

Otras causas de tos crónica que deben ser incluidas en el diagnóstico diferencial son el goteo posnasal (el más frecuente), el reflujo gastroesofágico y el tratamiento con fármacos (inhibidores de la ECA, B-bloqueantes).

# Clínica

Quizás sea más importante que los síntomas en sí la aparición de los mismos ante situaciones características, como la exposición a pólenes, aire frío, etc.

También es muy típico del asma en los adultos la aparición de los síntomas de madrugada o por la mañana temprano, lo que lo diferencia del reflujo gastroesofágico (los síntomas suelen aparecer nada más acostarse) o la enfermedad cardíaca (donde los síntomas pueden ocurrir en cualquier momento).

Los antecedentes familiares o personales de atopia deben ser tenidos en cuenta.

# Clínica

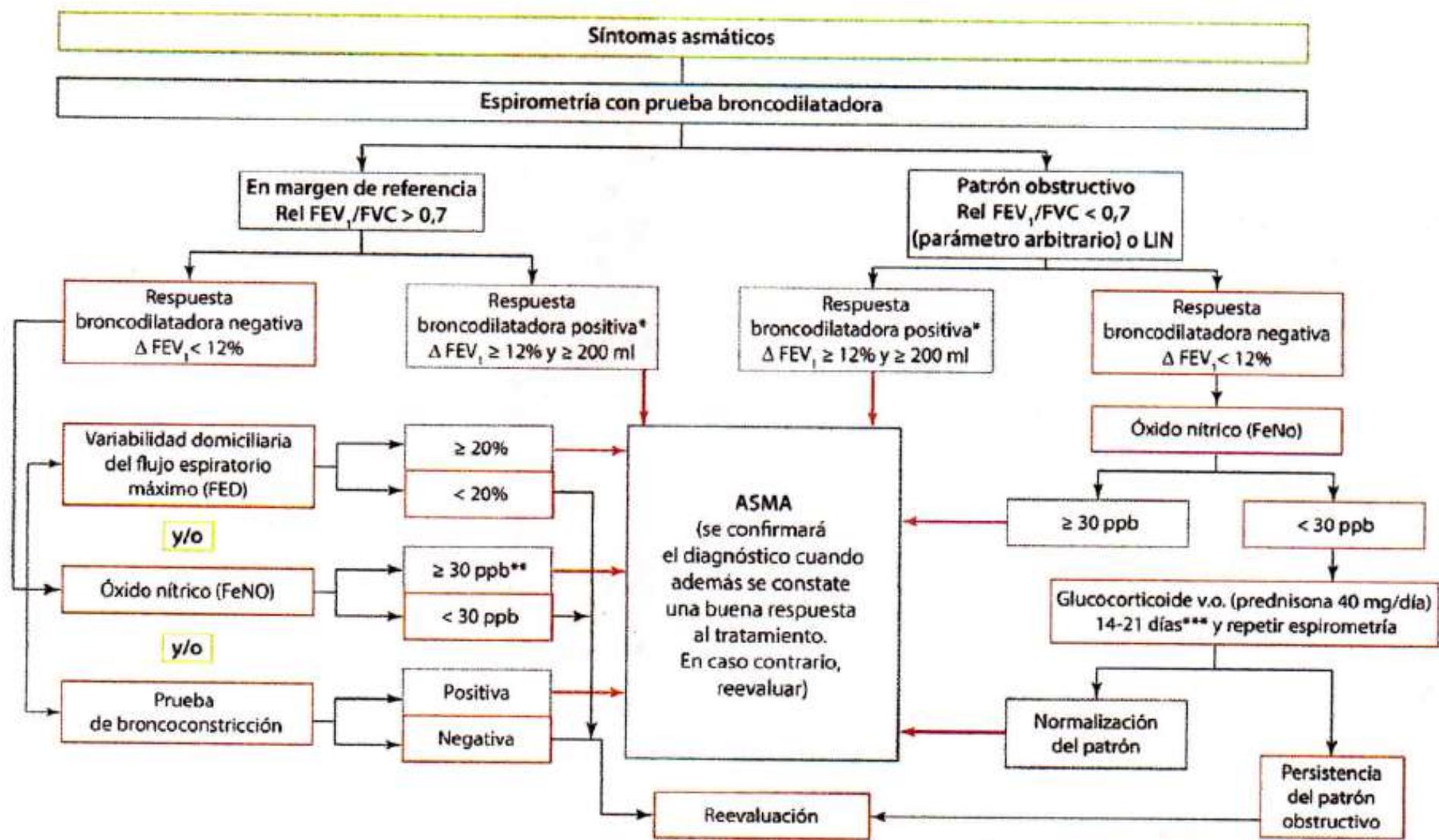
Los síntomas de asma suelen ocurrir de modo paroxístico, existiendo temporadas donde el paciente está libre de clínica, aunque en casos graves no siempre se consigue la remisión de la enfermedad.

En la exploración física las sibilancias, generalmente espiratorias, son el dato más característico.

El uso de los músculos accesorios y el pulso paradójico se encuentra en casos graves.

No son específicas del asma, y cuando la obstrucción es grave pueden desaparecer.

# Diagnostico



# Diagnóstico diferencial

Se debe establecer con otras enfermedades obstructivas de las vías aéreas (EPOC, bronquiolitis, etc.).

Insuficiencia cardíaca, obstrucción de las vías respiratorias superiores (por tumores o edema laríngeo).

Disfunción laríngea funcional (cuadro que muestra mala respuesta al tratamiento convencional y gasometría normal en las "crisis").

Lesiones endobronquiales, TEP recurrentes, neumonías eosinófilas, y enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE).

# Clasificación del asma

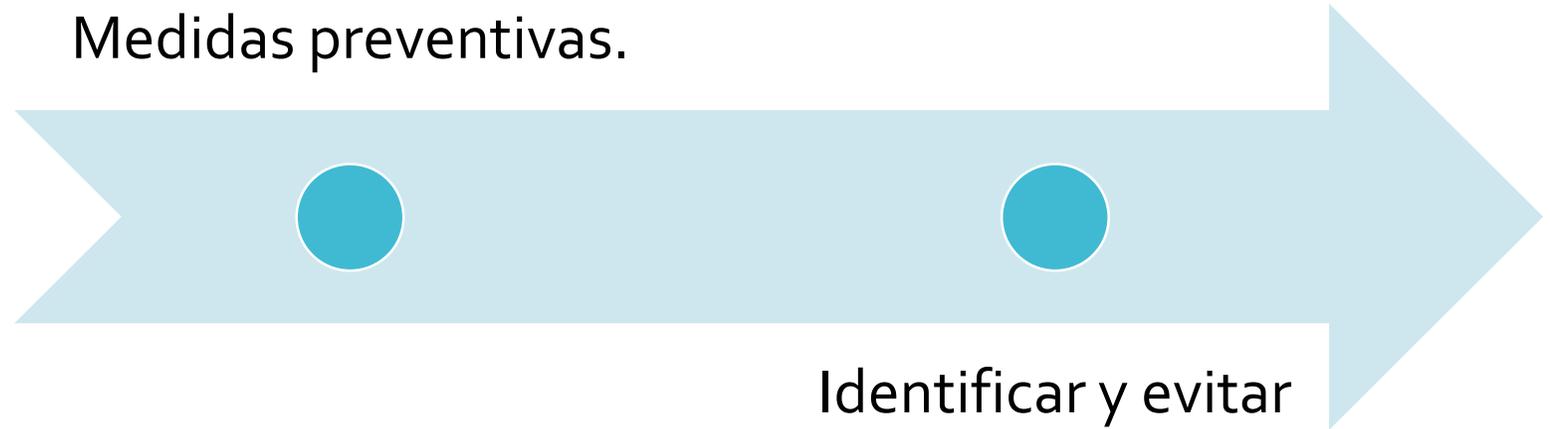
Asma intermitente	<ul style="list-style-type: none"><li>• Crisis de disnea breves, menos de una vez a la semana</li><li>• Menos de dos crisis nocturnas al mes</li><li>• Periodo intercrítico asintomático y con función normal (PEF o VEMS &gt; 80% del teórico)</li><li>• Variabilidad &lt; 20%</li><li>• Incluye el asma por ejercicio</li></ul>
Asma persistente leve	<ul style="list-style-type: none"><li>• Más de una crisis semanal, pero menos de una diaria</li><li>• Más de dos crisis nocturnas al mes</li><li>• A veces hay limitación de la actividad y del sueño</li><li>• Situación basal: PEF o VEMS &gt; 80% del teórico</li><li>• Variabilidad &gt; 20-30%</li></ul>
Asma persistente moderada	<ul style="list-style-type: none"><li>• Síntomas continuos</li><li>• Más de una crisis nocturna a la semana</li><li>• Limitación de la actividad y del sueño</li><li>• Situación basal: PEF o VEMS 60-80% del teórico</li><li>• Variabilidad &gt; 20-30%</li></ul>
Asma persistente «grave»	<ul style="list-style-type: none"><li>• Síntomas continuos</li><li>• Exacerbaciones y crisis nocturnas frecuentes y graves</li><li>• Ingresos hospitalarios frecuentes</li><li>• Limitación de la actividad y del sueño</li><li>• Situación basal: PEF o VEMS &lt; 60% del teórico</li><li>• Variabilidad &gt; 30%</li></ul>

# Niveles de control del asma

Características	Controlada (todo lo siguiente)	Parcialmente controlada *	No controlada
Síntomas diurnos	No (2 ó menos/ sem)	Más de 2 veces/ sem	3 o más características del asma parcialmente controlada presentes en cualquier semana
Limitación de actividades	No	Alguna	
Síntomas/ despertar nocturnos	No	Alguna	
Necesidad de medicamento de rescate	No (2 ó menos/sem)	Más de 2 veces/ sem	
Función pulmonar (PEF o FEV <sub>1</sub> )	Normal	< 80% previsto o del mejor valor personal	
Exacerbación	No	1 o más/mes	1 vez/sem

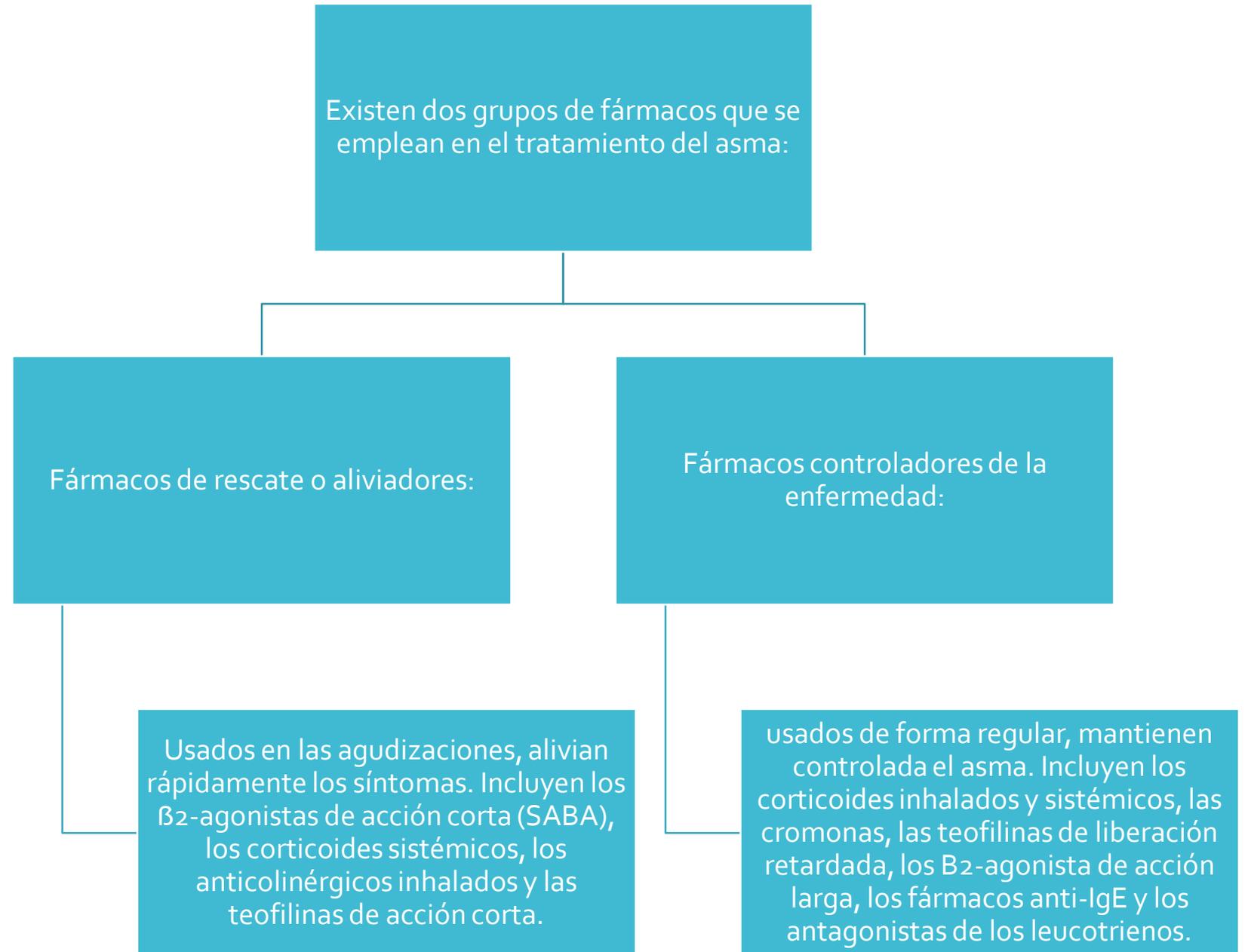
# Tratamiento

Medidas preventivas.



Identificar y evitar  
alergenos  
especificaos, irritantes  
inespecíficos y  
fármacos nocivos.

# Tratamiento -Fármacos



# Corticoides

Los corticoides inhalados (ICS) son los fármacos antiinflamatorios más eficaces de los que se dispone.

Medicamentos controladores de elección en todos los escalones de tratamiento del asma (excepto en el asma intermitente que sólo requiere B2-agonista de rescate).

Reducen los síntomas, las exacerbaciones y la hiperreactividad bronquial.

Los esteroides suprimen la inflamación, pero no curan la enfermedad subyacente.

Tienen cierta capacidad protectora para evitar la pérdida en número y función de los receptores B2-agonista.

# Corticoides

La vía inhalada ha supuesto un gran avance en el tratamiento del asma estable, permitiendo el control de la enfermedad sin supresión adrenal ni efectos sistémicos en las dosis habituales.

Los preparados inhalados son la budesonida (la que parece tener menor riesgo de efectos sistémicos), el dipropionato de beclometasona y la fluticasona.

La vía oral (prednisona, prednisolona, etc.) se utiliza cuando la enfermedad no se controla con las pautas habituales y en las agudizaciones moderadas-graves.

La vía intravenosa (hidrocortisona, prednisolona, etc.) está indicada en las exacerbaciones graves. No se deben utilizar los de acción prolongada, como la dexametasona.

# Corticoides

---

Efectos colaterales, los esteroides inhalados en dosis altas pueden producir supresión adrenal y otros efectos sistémicos, por lo que se deben emplear con la mínima dosis que mantenga el control.

---

Los efectos locales de los esteroides inhalados mas comunes son la **disfonía** (hasta el 40%, por deposito del fármaco en la laringe), la **tos** y la **irritación de garganta** tras la inhalación con preparados presurizados (parece deberse a los aditivos, ya que son raras con dispositivos de polvo seco) y la **candidiasis orofaríngea** (hasta en un 5%).

---

Dichos efectos disminuyen si se emplean cámaras espaciadoras o dispositivos en polvo seco, y también cuando se administran solo dos veces al día.

# Corticoides

La gran eficacia de la utilización conjunta de los B<sub>2</sub>-agonista de acción larga y los corticoides inhalados (mayor que altas dosis de corticoides inhalados de forma aislada)

Aparición de dispensadores combinados de ambos fármacos, o que mejora la adhesión al tratamiento y disminuye el coste.

# Cromas (cromoglicato/ nedocromil sódico)

Se han propuesto varios mecanismos de acción, entre ellos la estabilización de las células cebadas, la acción sobre otras células inflamatorias y la interacción con nervios sensoriales.



El tratamiento prolongado reduce la hiperreactividad bronquial, ya que también bloquea la respuesta tardía.



Se emplea por vía inhalada.



Son eficaces en el asma inducida por esfuerzo.

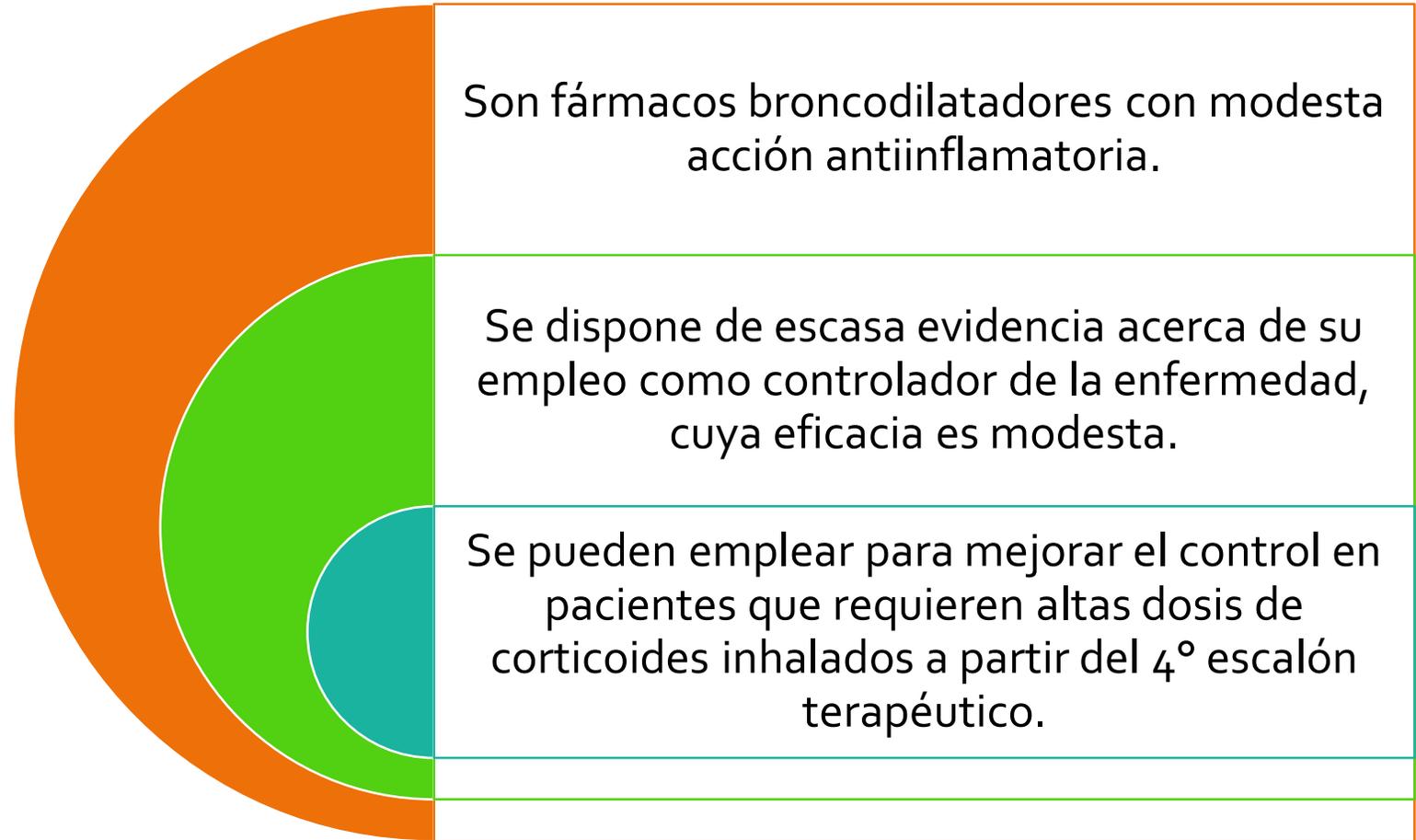


Son fármacos muy seguros, por lo que se indica en niños con asma leve,



Eficacia discreta.

# Teofilinas



## B2-agonista de acción larga

Nunca se deben emplear en monoterapia, ya que de esta forma pueden empeorar el control del asma a largo plazo.

Como ya se ha comentado, son muy eficaces asociados a corticoides inhalados, de manera que existen combinaciones fijas de ambos fármacos.

Su efecto se mantiene unas 12 horas, pero el formoterol, a diferencia del salmeterol, posee un rápido inicio de acción, lo que permite usarlo también como medicación de rescate.

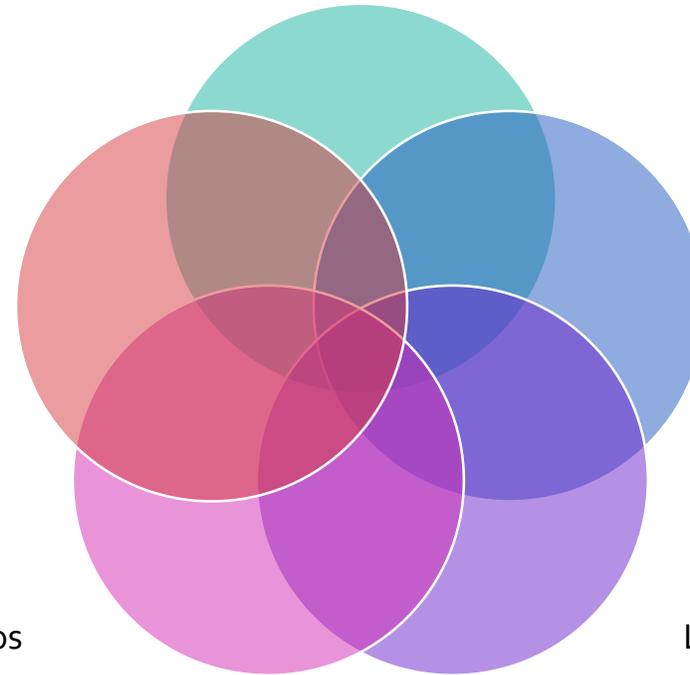
Se utilizan a partir del 3º escalón.

# Anticuerpos monoclonales anti-IgE (omalizumab)

Se emplean en los últimos escalones debido a su alto precio.

Son seguros, con pocos efectos secundarios.

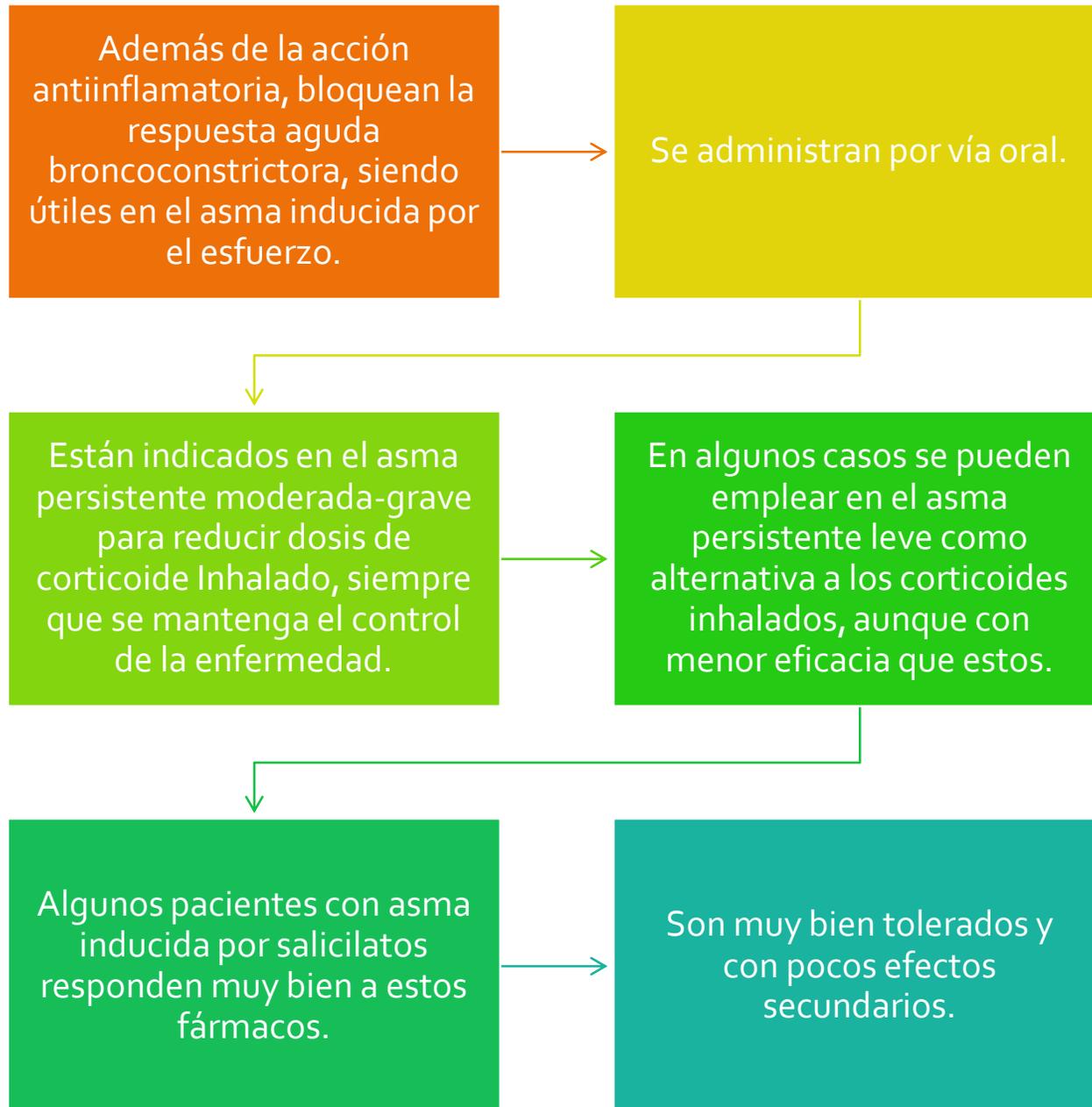
Se administra por vía subcutánea.



Es una opción terapéutica para pacientes con asma alérgica (niveles elevados de IgE) que no se controlan con dosis altas de corticoides inhalados.

La dosis debe ajustarse al nivel de IgE sérica.

# Antagonistas de los receptores de leucotrienos (montelukast, zafirlukast)



## Otros fármacos antiasmáticos

---

Los anticolinérgicos han sido poco estudiados en el tratamiento del asma en fase estable por lo que apenas se dispone de evidencia a su favor.

---

Se reconoce que pueden ser una alternativa para pacientes que experimentan efectos secundarios significativos con los  $\beta_2$ -agonistas.

---

Se han utilizado numerosos fármacos en pacientes con asma de difícil control con el objetivo de disminuir la dosis de corticoides orales.

---

El metotrexato reduce la necesidad de corticoides en algunos pacientes, pero con efectos secundarios no despreciables, y en dos ensayos clínicos no han mostrado superioridad frente a placebo, por lo que no se recomiendan en el tratamiento del asma.

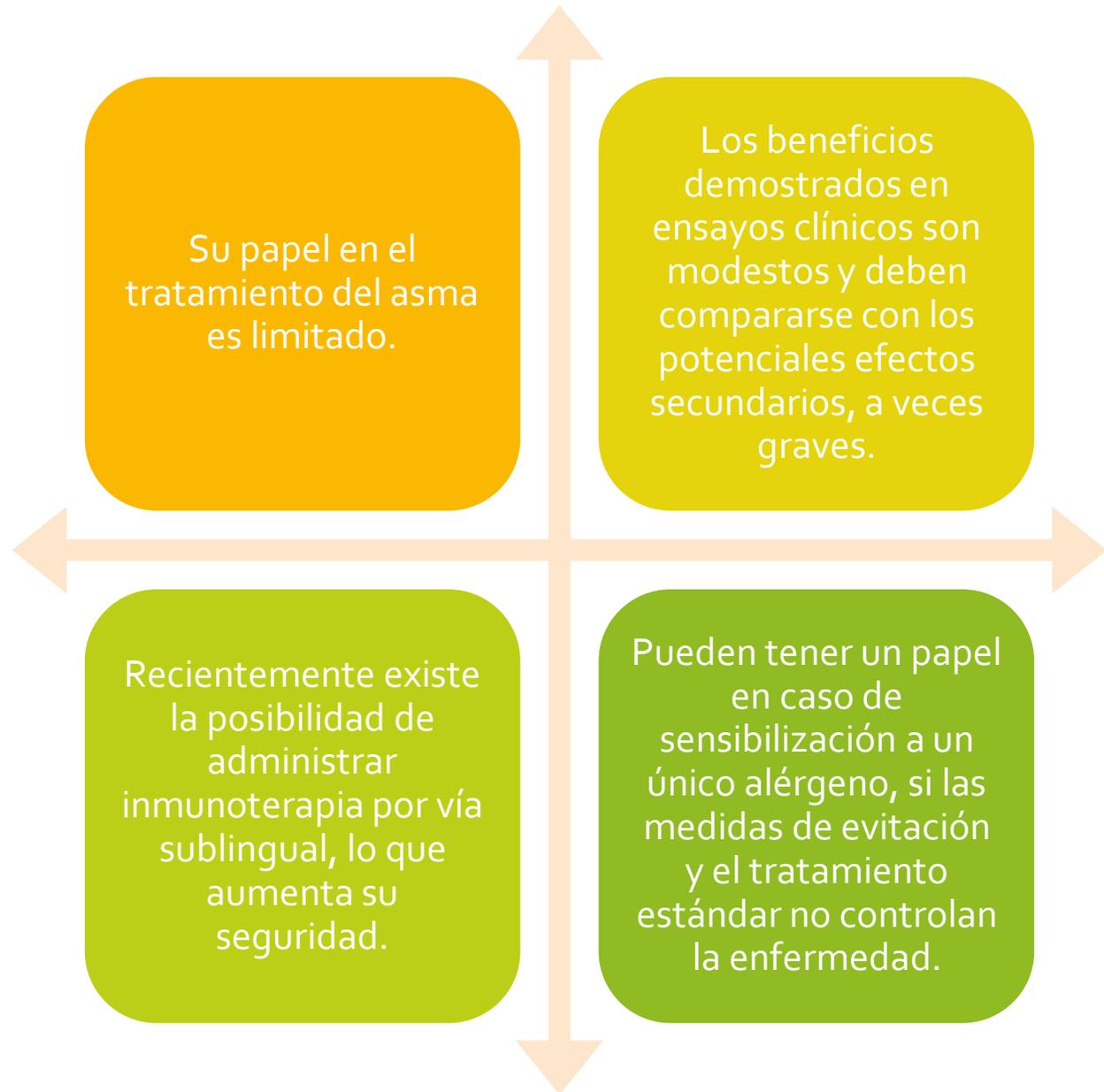
---

Se ha empleado también ciclosporina, sales de oro, inmunoglobulinas intravenosas y anticuerpos monoclonales frente al factor de necrosis tumoral  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), todos ellos con eficacia limitada y con frecuente toxicidad significativa.

---

Están en estudio los macrólidos por sus efectos antiinflamatorios.

# Inmunoterapia



# Tratamiento del asma crónica

El objetivo es estabilizar al paciente con la menor medicación posible.

Se considera que la enfermedad está controlada si hay escasa sintomatología, incluida la nocturna, pocas exacerbaciones, poca necesidad de  $\beta_2$ -agonista de acción corta.

No hay limitación en la realización de esfuerzo físico y el valor absoluto del PEF es normal o casi normal, y con una variabilidad menor del 20%.

El tratamiento inicial depende de la clasificación del asma y posteriormente se ajusta según el nivel de control.

# Tratamiento del asma crónica

## Escalón 1

De acuerdo con la última guía GINA de Asma 2019, se recomienda el uso de corticoesteroide inhalado a dosis bajas y formoterol (LABA) para pacientes con síntomas menos de dos veces al mes y sin riesgo de exacerbaciones.

## Escalón 2

Dosis bajas de corticoesteroide inhalado, de manera diaria, más SABA por razón necesaria o la combinación de dosis baja de corticoesteroide inhalado más formoterol (LABA).

Esta última opción presenta mejoría de los síntomas de manera más rápida con mejoría de FEV<sub>1</sub>.

Otras alternativas de tratamiento son los antagonistas de leucotrienos, sin embargo, han mostrado ser menos efectivos que corticoesteroides inhalados para la prevención de exacerbaciones asmáticas.

# Tratamiento del asma crónica

## Escalón 3

En este nivel el tratamiento de elección consiste en la asociación de un ICS a dosis bajas junto a un B2-agonista de acción larga (LABA).

Si aparecen síntomas, también se emplea como fármaco de rescate SABA (no más de 3-4 veces al día).

Como alternativa, se puede añadir al ICS un antagonista de receptores de leucotrienos (LTRA) a dosis media/altas.

Si se elige la combinación de budesonida/formoterol se puede emplear como tratamiento de mantenimiento y de rescate al mismo tiempo, dado que el formoterol posee un inicio de acción rápido que lo hace útil para este doble objetivo.

Es lo que se conoce como terapia SMART.

# Tratamiento del asma crónica

Escalón 4

Se utilizará la combinación ICS más formoterol para mantenimiento y terapia de rescate, o dosis medias de ICS más LABA de mantenimiento y SABA a libre demanda.

También se puede utilizar tiotropium para disminuir las exacerbaciones o teofilina en adulto.

Escalón 5

En esta etapa, se refiere al paciente con un especialista para investigar más a fondo su enfermedad y se agrega tratamiento adicional.

Dentro de los tratamientos adicionales está el tiotropio, anti IgE y la anti IL-5.

Algunos de los pacientes se pueden beneficiar con terapia con dosis bajas de corticoesteroides orales (OCS), pero sus efectos sistémicos adversos no lo hacen la mejor opción.