

ASMA BRONQUIAL

DR. FRANZ BAEHR M.
DEPARTAMENTO DE MEDICINA INTERNA.
UNIDAD DE ENFERMEDADES RESPIRATORIAS.
CLÍNICA LAS CONDES.
DR. EDGARDO CRUZ M.
DEPARTAMENTO DE ENFERMEDADES RESPIRATORIAS.
PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA.

RESUMEN

El asma bronquial es una enfermedad inflamatoria crónica de las vías aéreas asociada a hiperreactividad bronquial y a obstrucción reversible del flujo aéreo. Su prevalencia ha ido en aumento en todo el mundo en las dos últimas décadas, especialmente en los países industrializados. El desarrollo de medicamentos antiinflamatorios, principalmente los corticoides inhalados, junto a los broncodilatadores beta adrenérgicos de acción prolongada han constituido un notorio avance en el control de la enfermedad. Debido a su heterogeneidad y difícil manejo práctico, en algunos casos no es posible controlar los síntomas totalmente. Nuevas terapias biológicas anti inflamatorias específicas aparecen como un promisorio aporte en su tratamiento. La educación permanente de los pacientes continúa siendo un pilar fundamental en el control del asma.

SUMMARY

Asthma is a chronic inflammatory disease of the airways associated to bronchial hyper reactivity and reversible airflow obstruction. Its prevalence has increased all over the world in the past two decades, especially in industrial countries. The development of anti-inflammatory drugs, mainly inhaled steroids, together with long acting beta agonist bronchodilators have been a notable progress in the therapy. Due to its heterogeneity and difficult practical management, sometimes it is not possible to fully control the symptoms. New biologically selective anti-inflammatory therapies appear as a promissory advance in its treatment. The permanent education of patients continues being a fundamental point in the control of the disease.

INTRODUCCIÓN

El asma es una enfermedad inflamatoria crónica de las vías aéreas asociada a hiperreactividad bronquial y obstrucción reversible del flujo aéreo, en la cual intervienen varios tipos celulares particularmente

mastocitos, eosinófilos, neutrófilos, plaquetas y linfocitos T.

A pesar del gran avance logrado en los últimos años en el conocimiento de su patogenia y el desarrollo de mejores y más específicos medicamentos, el asma sigue siendo una enfermedad subdiagnosticada y, por lo tanto, subtratada en todo el mundo (1). Las razones que explican esta aparente contradicción son multifactoriales, entre ellas, no hay un sólo tipo de asma. El asma se manifiesta en muchas formas, de ocasional leve a persistente severa, inducida por ejercicio, ocupacional, alérgica, no alérgica, etc., lo que dificulta su correcto diagnóstico.

- Formas leves de asma son catalogadas como bronquitis obstructiva o "asmático".
- Formas graves y prolongadas de asma pueden confundirse con la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC).
- Algunos pacientes no consultan por tolerar bien sus síntomas y otros por tener un bajo umbral de percepción de ellos, muchas veces muy discordante con el grado de obstrucción que muestra el laboratorio de función pulmonar.
- La automedicación con broncodilatadores puede enmascarar la severidad de la obstrucción bronquial.
- No hay un examen de laboratorio específico para su diagnóstico.

En Estados Unidos la prevalencia del asma aumentó un 74% entre 1980 y 1996, con aproximadamente 6.9 millones de personas con síntomas en 1980 contra 14.6 millones en 1996. En 2002 fueron reportadas 4.261 muertes relacionadas con asma, con mortalidad de 1.5 por 100.000. La mortalidad en niños menores de 15 años fue de 0.3 por 100.000 (2).

DIAGNÓSTICO

La meta es demostrar la obstrucción bronquial de carácter reversible. Esta se traduce en el examen físico por la auscultación de sibilancias, que no necesariamente se relacionan con el grado de obstrucción. Pueden estar ausentes en asma leve o en obstrucción severa, por flujo aéreo insuficiente para producirlas. En períodos entre crisis, el examen

físico puede estar normal. El viejo aforismo: "No todo lo que silba en el pecho es asma", debe cambiarse por: "Todo lo que silba en el pecho es asma, a menos que se pruebe lo contrario".

En suma, se debe considerar asma si cualquiera de los siguientes signos o síntomas están presentes:

- 1.- Tos.
- 2.- Sibilancias.
- 3.- Disnea o pecho apretado recurrentes.
- 4.- Los síntomas ocurren o empeoran en la noche, despertando al paciente.
- 5.- Los síntomas ocurren o empeoran en presencia de:
 - Gatillantes específicos: polvo de habitación (ácaros), pólenes, animales con pelo, Aspirina, beta bloqueadores.
 - Gatillantes inespecíficos: ejercicio, irritantes ambientales (olores, humo), cambios de temperatura, infecciones respiratorias virales, tensión emocional.
- 6.- Antecedentes de eczema, rinitis alérgica o historia familiar de asma o atopía (3).

EVALUACIÓN DE LA FUNCIÓN RESPIRATORIA

Los métodos más usados son la espirometría y el flujo espiratorio máximo o PEF (por sus iniciales en inglés).

Espirometría

Es un examen simple, no invasivo, reproducible, que permite medir la Capacidad Vital Forzada (CVF), el Volumen Espiratorio Forzado del primer segundo (VEF1) y la relación entre estos dos parámetros VEF1/CVF. La observación de las curvas flujo/volumen y volumen/tiempo enriquecen el examen cuando hay obstrucción muy leve.

La alteración espirométrica específica es la presencia de un patrón de tipo obstructivo, con una reducción del VEF1 y una relación VEF1/CVF bajo el límite inferior de lo normal, que se normalizan después de un aerosol broncodilatador, usualmente salbutamol, lo que evidencia un mecanismo reversible de obstrucción bronquial. Si el cambio es parcial, no se descarta el asma o hiperreactividad bronquial (HRB) y, si la clínica es sospechosa es necesario repetir el examen después de tratamiento con broncodilatadores y esteroides inhalados (1).

En pacientes con obstrucción que no revierte a valores normales la posibilidad de asma, debe seguirse el estudio en los siguientes casos:

- Antecedentes familiares de asma.
- Historia de obstrucción bronquial de comienzo antes de los 40 años de edad.
- Ausencia de hábito tabáquico u otras causa de obstrucción bronquial irreversible.
- Presencia de eosinofilia en sangre o expectoración.
- Un cambio espontáneo, o con broncodilatadores que acerque el VEF1 a los valores teóricos aunque no los alcance (1).

Flujometría

La flujometría o PEF evalúa el calibre de las vías aéreas centrales. El examen es más dependiente del esfuerzo y comprensión del paciente que la espirometría, pero, el aparato utilizado es más portátil y económico que el espirómetro, lo que lo hace ideal para su uso en atención primaria y en el domicilio del paciente. Una disminución del PEF que revierte a valores normales con el uso de un broncodilatador puede considerarse una buena demostración de obstrucción bronquial reversible.

Otras situaciones en que el PEF sugiere el diagnóstico de asma son:

- 1.- Aumento del PEF >15% que se acerca a lo normal dentro de 15 a 20 minutos luego de la inhalación de un broncodilatador de acción rápida.
- 2.- Variaciones del PEF > 20% entre la mañana y la noche en pacientes que están usando un broncodilatador, y >10% en pacientes que no lo están usando.
- 3.- Disminución del PEF >15% luego de un ejercicio (carrera) de seis minutos.

Si bien hay tablas con los valores normales de PEF, estos son de márgenes demasiado amplios, por lo que la mejor comparación es con los valores alcanzados por el paciente en fase estable. La Iniciativa Global para el Asma (GINA) (4) ha establecido un sistema como los colores del semáforo para facilitar la interpretación del PEF por los pacientes: en la zona verde están aquellos pacientes con PEF entre el 80 y 100% de su mejor valor personal que se correlacionan bien con pacientes con mínimos requerimientos de medicación; la zona amarilla es determinada por un PEF entre el 50 y 80% del mejor valor personal, lo que exige hacer ajustes en la terapia; y la zona roja corresponde a pacientes con PEF por debajo del 50% de su mejor valor personal, debiendo el paciente ser instruido para consultar a su médico.

El registro gráfico de los valores diarios es de gran utilidad para el paciente para detectar agravamiento, pues la curva del paciente controlado es más o menos horizontal a diferencia de los pacientes con exacerbaciones que muestran un gráfico en diente de sierra (5).

Tanto la espirometría como el PEF, pese a ser exámenes relativamente sencillos, son subutilizados en la práctica médica.

Pruebas de broncoprovocación

Debido a la naturaleza intermitente del asma, un paciente con historia clínica sugerente de asma puede tener examen físico y espirometría normales. En tales casos se hace una prueba de provocación con metacolina, o ejercicio para demostrar HRB. La prueba más usada en los adultos es la de metacolina por vía inhalatoria en dosis progresivas hasta una concentración máxima de 16 mg/ml. La prueba se considera alterada si hay una caída del VEF1 $\geq 20\%$ del valor basal. Una prueba de metacolina normal, repetida, prácticamente descarta la HRB, siempre que el paciente no esté recibiendo broncodilatadores ni antiinflamatorios.

Otros exámenes

Se emplean para el diagnóstico diferencial y detección de factores de riesgo.

La radiografía de tórax es útil para descartar otras lesiones pulmonares que puedan causar obstrucción de las vías aéreas.

Las pruebas de alergia como el test cutáneo y la medición de IgE son útiles para orientar sobre factores de riesgo y desencadenantes de asma. Conviene tener presente que el 70% de los asmáticos es atópico y al mismo tiempo que la alergia está presente en un 30% de la población general. En un 30% de los asmáticos no se demuestra alergia (1).

CLASIFICACIÓN DE LA SEVERIDAD DEL ASMA Y SU MANEJO

En forma práctica el asma se clasifica en cuatro tipos: intermitente, persistente leve, persistente moderada y persistente grave (Tabla 1). La meta del manejo es lograr el control del asma, es decir, que el paciente pueda llevar una vida normal con el mínimo de medicamentos, sin reacciones adversas de éstos y con una espirometría intercrisis normal. Si el paciente sólo logra una disminución parcial de molestias, quiere decir que el tratamiento no es adecuado y, si al ser ajustado la situación persiste, el paciente debe ser referido a un especialista. El control del asma implica cuatro acciones.

- 1.- Control de los agentes desencadenantes.
- 2.- Uso de broncodilatadores.
- 3.- Uso de medicamentos antiinflamatorios de las vías aéreas.
- 4.- Educación de los pacientes.

Prevención

En todos los pacientes asmáticos deben aplicarse las siguientes medidas:

- Identificar y controlar alérgenos del medio ambiente como ácaros del polvo, caspa de mascotas, hongos, pólenes, tanto intra como extra domiciliarios.
- Evitar la exposición pasiva a humo de cigarrillo y suspender su consumo.
- Evitar la exposición a irritantes inhalatorios ambientales y domiciliarios.
- Evitar los fármacos beta bloqueadores y antiinflamatorios no esteroideos.
- Vacuna contra la influenza en todos los asmáticos y la vacuna neumocócica en los pacientes de mayor edad (5).

La inmunoterapia específica debe reservarse para los pacientes con asma mediada por IgE mal controlados con los medicamentos habituales. Debido al riesgo de reacciones sistémicas graves la inmunoterapia debe ser realizada por médicos especialistas, en un centro de salud o consulta que cuente con el equipamiento necesario para tratar una reacción adversa.

TRATAMIENTO DEL ASMA BRONQUIAL

El tratamiento del asma se efectúa de acuerdo a su severidad. Para controlar el asma se emplean dos grandes grupos de medicamentos, los controladores y los sintomáticos.

Los medicamentos controladores tienen por objetivo obtener el control del asma a través de su efecto antiinflamatorio. Por ello son medicamentos de efecto preventivo, para lo cual deben administrarse diariamente y por tiempo prolongado.

Los medicamentos sintomáticos tienen por objetivo mejorar los síntomas una vez producidos, por lo cual se utilizan a demanda.

Para la elección de la terapia, se recomienda una estrategia de tratamiento escalonado según el nivel de gravedad de la afección. Las recomendaciones de la Sociedad Chilena de Enfermedades Respiratorias se resumen en la Tabla 2.

La vía de elección de los medicamentos para el asma es la inhalatoria, por que es rápida y con mínimos efectos adversos. Sin embargo, los inhaladores no son fáciles de usar, por lo que siempre es imprescindible enseñar al paciente a utilizarlos en forma adecuada.

TABLA 1/ CLASIFICACIÓN CLÍNICA DE SEVERIDAD DEL ASMA

Nivel de gravedad	Síntomas diurnos	Síntomas nocturnos	Función pulmonar
Intermitente	≤ 1 día a la semana. Entre crisis está asintomático y con PEF normal.	≤ 2 veces al mes	VEF ₁ o PEF ≥ 80% Variabilidad PEF < 20%.
Persistente leve	> 1 día a la semana pero no diarios.	> 2 veces al mes	VEF ₁ o PEF ≥ 80% Variabilidad PEF 20-30%.
Persistente moderada	Síntomas diarios. Los síntomas afectan la actividad normal diaria.	> 1 vez a la semana	VEF ₁ o PEF 60 a 80% Variabilidad PEF > 30%.
Persistente grave	Síntomas continuos. Crisis frecuentes Actividad habitual muy alterada.	Frecuentes	VEF ₁ o PEF < 60% Variabilidad PEF > 30%.

Beta-adrenérgicos

Los fármacos broncodilatadores más accesibles son los beta agonistas de acción corta como salbutamol y fenoterol, cuyos tiempos de acción y efecto inicial son muy rápidos, por lo que en algunos minutos los pacientes experimentan mejoría clínica. El máximo efecto se obtiene alrededor de 30 minutos después de la aplicación y se mantiene por un lapso de cuatro a seis horas en promedio.

Los broncodilatadores beta agonistas de acción prolongada como salmeterol y formoterol tienen un efecto de 12 horas de duración. Los efectos adversos de los broncodilatadores inhalados se presentan en un porcentaje muy bajo de pacientes. Los más comunes son temblor, nerviosismo, palpitaciones y cefalea, por lo general de corta duración y que ceden espontáneamente sin necesidad de adicionar medicamentos para su control. Los efectos adversos graves, como las arritmias cardíacas, son raros, estando principalmente relacionados al uso excesivo del medicamento o bien con pacientes de edad avanzada y cardiopatía preexistente. Salmeterol y formoterol son una buena opción en el asma persistente moderada y severa, en el control de los síntomas nocturnos de la enfermedad y en aquellos pacientes en quienes el ejercicio inviablemente les desencadena la sintomatología (5).

Anticolinérgicos

El mecanismo de acción es la disminución del tono vagal de las vías aéreas, inhibición de los receptores colinérgicos muscarínicos y disminución de la secreción de mucus bronquial. Son menos potentes que los beta adrenérgicos de acción corta y su comienzo de acción es más lento (30-60 minutos). Son útiles como alternativa en pacientes que no toleran los beta agonistas por sus efectos adversos y como terapia aditiva en las exacerbaciones graves del asma.

Metilxantinas

Por sus efectos adversos, potencialmente graves y su estrecho margen de seguridad, los inhibidores de la fosfodiesterasa son considerados fármacos de segunda línea.

Corticoides Inhalados (CI)

Estos medicamentos no están dirigidos a aliviar los síntomas cuando se presentan, sino que a controlar la inflamación bronquial, base de la enfermedad. Los esteroides inhalados han venido a revolucionar el manejo del asma debido a su gran potencia y mínimos efectos adversos sistémicos. Existe gran experiencia con beclometasona, budesonida y fluticasona: 1.000 ug de beclometasona equivalen a 800 ug de budesonida y 500 ug de fluticasona. La beclometasona es el medicamento más antiguo y más usado en Chile (6). Los CI ejercen su efecto disminuyendo la inflamación pulmonar y la hiperreactividad bronquial. Los efectos adversos son raros a dosis habituales y se presentan a nivel local, siendo los más comunes la disfonía y candidiasis oro faríngea, que pueden evitarse usando espaciadores o aerocámaras y enjuagando la boca después de la inhalación (5).

La terapia inhalatoria combinada de beta 2 agonistas de acción prolongada y esteroides ha mostrado ser superior a los obtenidos por cada monoterapia separada.

Esteroides sistémicos

Actualmente las principales indicaciones para el uso de prednisona oral se limitan a dos situaciones. La primera es el manejo de la exacerbación del asma en el paciente ambulatorio, y la otra indicación es su empleo por tiempo prolongado en asma grave que no logra ser controlada con la terapia inhalatoria, situación que corresponde manejar al especialista. Uno de los mayores problemas para el empleo de esteroides sistémicos son sus efectos adversos que pueden ser leves y transitorios, como el aumento de peso, la retención de líquidos, alteraciones reversibles en el metabolismo de la glucosa y la aparición de acné; o graves como el síndrome de Cushing, la hipertensión arterial sistémica, la osteoporosis y la diabetes mellitus (5).

Antileucotrienos

Son medicamentos de uso oral, con una mínima acción broncodilatadora y efecto anti-inflamatorio leve a moderado. Sus principales indicaciones serían el asma por ejercicio, asma por ácido acetil salicílico, asma intermitente, y asmas persistentes leves.

TABLA 2/ TRATAMIENTO DEL ASMA CRÓNICO

Nivel de severidad	Medicación de control	Medicación de alivio
I. Intermitente	No requiere	B ₂ acción corta PRN no mayor 1 vez/día
II. Persistente leve	Beclometasona 250 ug c/12 hrs. (total 500 ug)(*)	B ₂ acción corta PRN no mayor de 3 veces al día
III. Persistente moderado	Beclometasona 500-1000 ug/día con o sin agregado de B ₂ agonista de acción prolongada (**)	B ₂ acción corta no mayor de 4 veces al día.
IV. Persistente severo	Beclometasona 1000-2000 ug/día. Es mejor: 1000 mcgr diario + Salmeterol 100 mcgr diarios divididos en 2 dosis. Si no hay control agregar Prednisona 0,5 mg/kg por 7 – 14 días, manteniendo el esteroide inhalado. Alternativas de terapia aditiva: Teofilina acción sostenida o leucotrienos.	B ₂ acción corta 4 veces al día

(*) O equivalente

(**) Alternativos: Teofilina acción sostenida y antileucotrienos, pero son menos eficaces que los B₂ de acción prolongada.

Educación de los pacientes

Parte importante del tratamiento del asma tiene como meta optimizar el uso de los medicamentos y de los aparatos utilizados en su administración, como inhaladores presurizados, aerocámaras, flujómetro, etc. Uno de los puntos más importantes es entrenar a los pacientes a reconocer cuándo está perdiendo el control del asma y puede tener una crisis, para consultar oportunamente y no insistir en el uso de broncodilatadores.

CUÁNDO DERIVAR AL ESPECIALISTA (6)

- 1.- Asma severa o con complicaciones.
- 2.- Pacientes que no logran ser controlados con los fármacos disponibles.
- 3.- Pacientes con reacciones adversas a los medicamentos antiastmáticos.
- 4.- Necesidad de indicar inmunoterapia.
- 5.- Enfermedades respiratorias asociadas, como rinosinusitis, reflujo gastro-esofágico.
- 6.- Necesidad de exámenes complementarios, como prueba de metacolina.
- 7.- Asma y embarazo.

Terapia biológica en el tratamiento del asma, nuevos horizontes

La vía aérea de los asmáticos se caracteriza por inflamación y remodelación de la vía aérea, es decir, cambios estructurales como engrosamiento de la membrana basal, depósito de colágeno en la adventicia, hipertrofia e hiperplasia del músculo liso. En una persona genéticamente predispuesta y previamente sensibilizada el encuentro con un alérgeno desencadena una respuesta inflamatoria mediada por IgE. Recientemente ha sido aprobado para su uso clínico un anticuerpo monoclonal humanizado anti IgE selectivo, el omalizumab, que se une a la IgE disminuyendo su concentración en la sangre y bloqueando la activación y degranulación de los mastocitos. Este tratamiento ha mostrado buenos resultados en el asma severa con altos títulos de IgE. Si bien su alto costo limita su uso masivo, se trata de un nuevo recurso en el tratamiento de la inflamación de la vía aérea.

Por otro lado, se han desarrollado dos nuevos anticuerpos monoclonales contra la interleukina-5, el mepolizumab, un anticuerpo IgG1 y el SCH55700, un anticuerpo IgG4. Estos medicamentos necesitan pasar por un largo período de observación antes de su uso en la clínica, pero abren un nuevo capítulo de mecanismos de acción cada vez más específicos en el tratamiento del asma severa (7).

Sumario y reflexiones

En abril de 2007 el asma continúa siendo una enfermedad polimorfa, de difícil diagnóstico, tratamiento y manejo, en aumento en todo el mundo, probablemente por vivir cada vez más alejados de la naturaleza, como lo propone la teoría de la higiene.

La terapia esteroideal inhalatoria ha sido un gran avance en su tratamiento: potente efecto antiinflamatorio con mínimo impacto sistémico.

Los broncodilatadores beta 2 agonistas de acción prolongada permiten un mejor control diurno y nocturno de la obstrucción bronquial.

La educación de los pacientes, el control de la contaminación en su entorno y la optimización del uso de medicamentos, continúa siendo un pilar fundamental en el control de la enfermedad.

Nuevas terapias, biológicas, se están desarrollando apuntando a la neutralización de los mediadores inflamatorios, un nuevo enfoque en la terapia.

Mientras la industria farmacológica investiga y desarrolla nuevos medicamentos destinados a detener la cascada inflamatoria, a neutralizar los mediadores inflamatorios, a bloquear sus receptores en las células, etc., los clínicos debemos continuar educando a nuestros pacientes: ¿Está tomando sus medicamentos? ¿Está usando bien sus aerocámaras, flujómetro? ¿Es capaz de reconocer cuando viene una crisis en camino? ¿Se vacunó contra la Influenza?, etc.

Este esfuerzo multidisciplinario de laboratorios, industria y personal de salud está destinado a la máxima aspiración de la medicina, es decir, que el paciente tenga la vida más normal posible con la menor cantidad de medicamentos. Los alivios parciales son inaceptables.

Si aún no podemos frenar o controlar 100% la enfermedad con la terapia actual, debemos apuntar a lo que todos queremos: que el paciente tenga la mejor calidad de vida posible.

BIBLIOGRAFÍA

- 1/ Moreno R, Cruz E. Diagnóstico de Asma en Adulto. Capítulo 7. Consenso Chileno para el Diagnóstico y Manejo del Asma Bronquial en Adultos. Rev. Chil. Enf. Respir. 1995; 11: 173-211.
- 2/ Lugogo M, Kraft M. Epidemiology of Asthma. Clin Chest Med. 27 (2006) 1-15.
- 3/ Feijoo R, Gil R, Barros M. Asma Bronquial. Capítulo 15. En: Rodríguez J, Undurraga A. Enfermedades Respiratorias. Ediciones Mediterráneo. Santiago. 2004. 305-355.
- 4/ Global Initiative for Asthma. Global for Asthma Management and Prevention (GINA). NIH/NHLBI 2002 Workshop. www.ginasthma.com
- 5/ Salas J, Cano F. Capítulo 15. Asma. En: Cano F, Ibarra C, Morales J. Enfermedades Respiratorias. Temas Selectos. Editorial Elsevier. Madrid. 2006. 255-270.
- 6/ Barros M, Gutierrez M, Rojas A. Clasificación de Severidad y Tratamiento en la Fase Estable en Adultos. Capítulo 8. Consenso Chileno para el Diagnóstico y Manejo del Asma Bronquial en Adultos. Rev. Chil. Enf. Respir. 1995; 11: 177-182.
- 7/ Wagelie-Steffen A, Kavanaugh A, Wasserman S. Biologic Therapies for the Treatment of Asthma. En: Kraft M. (Ed) Asthma. Clinics in Chest Medicine. Elsevier-Saunders, Philadelphia. March 2006 Vol 27. 133-147.