

ACTUALIZACIONES

## TRATAMIENTO DEL ASMA

May. (M) Nicolás Theodosopoulos  
*Neumólogo del H.C.F.F.AA.*

### RESUMEN

Se efectúa un análisis del tratamiento del asma adecuado a los conceptos patogénicos actuales; se fijan los objetivos del mismo; se enumeran los fármacos antiinflamatorios y los broncodilatadores; luego se incluyen en 2 grupos: uno para el tratamiento a largo plazo y otro para las exacerbaciones. Por último se presenta un plan de tratamiento del asma por niveles de severidad.

### SUMMARY

It is performed an analysis of the treatment for asthma, adjusted to current pathogenic concepts; its objectives are stated; anti-inflammatory and bronchodilator pharmacological agents are listed; further on, they are classified into two groups: one corresponding to long-term treatment and the other for exacerbations. Finally, it is presented a treatment plan for asthma, according to severity levels.

### I. INTRODUCCION

Es destacable el hecho de que en los últimos años se ha constatado un incremento de la prevalencia, morbilidad y mortalidad del asma a nivel mundial, y que llamativamente esto sucede cuando al mismo tiempo se está conociendo mejor la patogenia de la afección y que se ha ampliado el arsenal terapéutico.

La prevalencia mundial del asma es del 5% al 10 % de la población con los porcentajes más altos en los países industrializados; se calcula para nuestro país que la misma oscila entre 3 y 5%.

Según datos aportados por la División Estadísticas del Ministerio de Salud Pública, la mortalidad anual promedio por asma en el Uruguay en los últimos años es 5/100.000 habitantes, 0.5% del total de fallecimientos, unos 157 casos al año.

El asma se define actualmente como una enfermedad inflamatoria crónica de la vía aérea en la que participan varios tipos celulares en particular mastocitos, eosinófilos, neutrófilos, linfocitos TH2 y células epiteliales. En individuos susceptibles esta inflamación provoca episodios recurrentes de disnea, opresión torácica, tos y sibilancias especialmente nocturnas y en las primeras horas de la mañana. Estos episodios se asocian a una obstrucción difusa y variable al flujo aéreo reversible espontáneamente o con tratamiento.

Esta inflamación causa también incremento de la hiperreactividad bronquial existente frente a diversos estímulos.

Esta definición traduce un cambio conceptual fundamental en el asma antes catalogada como una afección primariamente de la función del músculo liso de la pared bronquial y actualmente como una enfermedad inflamatoria crónica de la vía aérea producto de una compleja interacción entre mediadores de la inflamación y células efectoras.

Las observaciones clínicas claves para estos avances surgieron de las biopsias de mucosa bronquial y estudios citológicos de lavados bronquioloalveolares, efectuados por fibroscopía y de estudios postmortem de la vía aérea de pacientes fallecidos en estado del mal asmático.

#### **Los hallazgos inmunohistológicos determinaron las siguientes características del asma:**

- descamación del epitelio de la vía aérea
- depósitos de colágeno debajo de la membrana basal
- edema
- activación de los mastocitos
- infiltración de células inflamatorias (neutrófilos, eosinófilos y linfocitos TH2).

Esta inflamación de la vía aérea será la determinante de la hiperreactividad, de la obstrucción al flujo de aire, de los síntomas respiratorios y de la

cronicidad de la afección. También contribuyen a las diferentes formas de limitación al flujo aéreo: la broncoconstricción, el edema de la vía aérea, la formación de tapones de mucus y la remodelación de las vías aéreas.

La atopía, definida como la predisposición genética al desarrollo de respuesta mediada por la IgE frente a los aeroalergenos constituye el principal factor predisponente para el desarrollo del asma.

Para confirmar el diagnóstico de asma se determina la existencia de síntomas obstructivos de la vía aérea, episódicos por lo menos parcialmente reversibles y se descartarán diagnósticos alternativos. El diagnóstico se hace con una historia clínica detallada, un examen físico enfocado al sector respiratorio alto, tórax y piel, y una espirometría para demostrar la reversibilidad de la obstrucción bronquial. Otros exámenes paraclínicos se harán para descartar diagnósticos diferenciales, identificar factores precipitantes, evaluar severidad y detectar complicaciones.

## II. FASES DE LA RESPUESTA ASMATICA

Cuando un asmático atópico se expone a un alérgeno inhalatorio la obstrucción bronquial se produce en pocos minutos con un pico máximo entre los 20 y 30 minutos posteriores; esta es *la respuesta asmática precoz* consecuencia de la acción directa sobre el músculo liso bronquial de los mediadores liberados por los mastocitos. En algunos casos esta reacción termina rápidamente con el descenso de estos mediadores de corta vida, pero en otros se produce una segunda fase de obstrucción de la vía aérea entre las 6 y 10 horas luego de la exposición al alérgeno. Esta se denomina *respuesta asmática tardía* y sería el resultado del efecto de citoquinas específicas que fueron liberadas con los mediadores de la respuesta precoz o poco tiempo después de ellas.

Estas citoquinas de vida media más prolongada y mayor potencia biológica son capaces de introducirse en la circulación general y atraer células efectoras de la respuesta inflamatoria (eosinófilos, neutrófilos, linfocitos TH2) al lugar de la injuria, donde se produce la activación de estas células con la consiguiente liberación de nuevos mediadores químicos de la inflamación. Toda esta secuencia de eventos se produce con la finalidad de combatir el estímulo provocador inicial y tiene como consecuencia la inflamación de la vía aérea.

En suma: hay una respuesta asmática precoz caracterizada por una broncoconstricción y una respuesta tardía que presenta edema, inflamación y secreciones en la vía aérea. El tratamiento de elección de la primera son los **fármacos broncodilatadores** y los de la segunda son **los antiinflamatorios**, sin olvidar las medidas preventivas para evitar los factores desencadenantes de la inflamación.

## III. METAS DEL TRATAMIENTO

Previo al análisis de los fármacos a utilizar en el tratamiento del asma, resulta indispensable primero fijar los objetivos del mismo y que son:

- prevenir los síntomas crónicos.
- mantener una función respiratoria normal o lo más cercana a ella.
- mantener niveles normales de actividad física.
- prevenir exacerbaciones recurrentes y reducir al mínimo las hospitalizaciones y consultas en emergencia.
- indicar una farmacoterapia adecuada con el mínimo de efectos colaterales o sin ellos.
- satisfacer las expectativas de los pacientes y sus familiares.

Un segundo punto de importancia complementaria del tratamiento farmacológico lo constituye la aplicación de medidas preventivas tendientes a evitar los factores desencadenantes de la broncoconstricción e inflamación, ya sean alérgenos o irritantes y la vacunación contra la influenza en las formas persistentes de asma.

## IV. TRATAMIENTO DEL ASMA

De acuerdo a lo referido anteriormente con respecto a la patogenia y fases de la respuesta asmática, la base conceptual del tratamiento indica que se administrarán antiinflamatorios para combatir la inflamación y broncodilatadores para la broncoconstricción.

Las formas intermitentes de asma, aquellas que presentan exacerbaciones de los síntomas separadas por periodos de tiempo variables (semanas o meses) requerirán medicación sólo si padecen síntomas, mientras que las formas permanentes o persistentes con sintomatología de intensidad variable (leve, moderada o severa) deben recibir tratamiento diario a largo plazo.

Los medicamentos antiasmáticos **se dividen en 2 grupos**: uno para el control a largo plazo, que se usa para aplacar y mantener el control del asma persistente y otro grupo de rápido efecto utilizado para tratar los síntomas y las exacerbaciones.

Los antiinflamatorios a usar para el control del asma a largo plazo son los corticoides y las cromonas (cromoglicato de sodio y nedocromil) y los modificadores de los leucotrienos.

### 1. CORTICOSTEROIDES:

Constituyen los más potentes y efectivos antiinflamatorios actualmente disponibles; se usan para la prevención de síntomas por periodos prolongados y para la supresión, reversión y control de la inflamación.

La forma inhalatoria es la utilizada para el control a largo plazo; la sistémica puede usarse para obtener un rápido control de la enfermedad o en las formas de asma persistente severo.

**MECANISMO DE ACCION:** antiinflamación mediante el bloqueo de la reacción tardía, reducen la hiperreactividad bronquial, inhiben la producción de citoquinas, la activación de la adhesión de proteínas y la migración y activación de las células inflamatorias. Revierten la disregulación de los beta 2 receptores e inhiben la permeabilidad vascular.

**EFFECTOS ADVERSOS:**

- a) **Inhalatorios:** tos, disfonía y candidiasis orofaríngea. Cuando se administran altas dosis pueden ocurrir efectos sistémicos, si bien esto no es concluyente.
- b) **Sistémicos** → *períodos cortos:* alteraciones reversibles del metabolismo glucídico, apetito aumentado, retención de líquidos, aumento de peso, hipertensión arterial, úlcus y alteraciones del carácter.
- *períodos prolongados:* supresión del eje hipofiso – hipotálamo – suprarrenal, diabetes, hipertensión, afinamiento de la piel, osteoporosis, cataratas, síndrome de Cushing, debilidad muscular y en raras ocasiones depresión inmunitaria.

Consideraciones sobre el uso de corticoides inhalatorios en el asma:

- deben usarse precozmente ya que se ha visto que esto se asocia a una mejor respuesta
- se usará la menor dosis posible que sea eficaz
- utilizar inhalocámaras y enjuagues bucales postinhalación
- preferencia por los corticoides de mayor metabolización hepática, más rápido clearance sistémico luego de absorción, sin metabolitos activos o menos potentes y con mayor afinidad por los receptores.

En el caso de requerir el uso de corticoides orales para el tratamiento a largo plazo, se aconseja usar la mínima dosis efectiva, matinal y, si es posible, días alternos.

**2. CROMONAS:**

Cromoglicato de sodio y nedocromil, se usan para la prevención de los síntomas por períodos prolongados y prevención del broncoespasmo inducido por el ejercicio; se administran en forma inhalatoria.

**MECANISMO DE ACCION:** efectos antiinflamatorios leves a moderados, bloquean la reacción precoz y tardía frente a los alérgenos, estabilizan la membrana de los mastocitos, inhiben la liberación de mediadores de eosinófilos y células epiteliales, y probable interferencia con los canales del cloro.

**EFFECTOS ADVERSOS:** son excepcionales.

Se utilizan en el asma leve persistente, pueden ser de elección para iniciar el control a largo plazo en niños. La desventaja mayor es la necesidad de usarlos 4 veces al día.

**3. MODIFICADORES DE LOS LEUCOTRIENOS:**

Son los últimos fármacos desarrollados para el tratamiento del asma, se administran vía oral y se indican para la prevención y control de los síntomas a largo plazo, fundamentalmente en las formas leves de asma.

**MECANISMO DE ACCION:** actúan en las fases precoz y tardía de la respuesta asmática, mediante una broncodilatación e inhibición de los efectos proinflamatorios, incluyen edema, quimiotaxis de eosinófilos y estimulación de glándulas mucosas. Un grupo de estos fármacos compete con los leucotrienos por los receptores y otro actúa inhibiendo la síntesis de éstos a nivel de la quinta lipoxigenasa.

Actualmente en nuestro medio disponemos de 2 productos que son el Montelukast y el Zafirlukast ambos actúan por antagonismo de los receptores. En estudios preclínicos y clínicos los efectos adversos que se evidenciaron fueron similares a los que presentaron los grupos tratados con placebo. El Zafirlukast tiene una metabolización hepática a través del sistema del citocromo P450 y la única interacción mayor es con la Warfarina, a la que le disminuye su metabolización.

Para el tratamiento del asma a largo plazo, además de los antiinflamatorios señalados se usan beta 2 agonistas y teofilinas de acción prolongada; se hará referencia a ellos al analizar los fármacos broncodilatadores.

**4. BETA 2 AGONISTAS:**

Broncodilatadores; los de rápida acción son de elección para el tratamiento de los síntomas agudos y prevención del broncoespasmo inducido por el ejercicio, y para las formas de asma intermitente leve.

Los de efecto prolongado se usan en el tratamiento a largo plazo y para la prevención de síntomas especialmente nocturnos asociados al tratamiento antiinflamatorio; pueden usarse en la prevención del broncoespasmo inducido por el ejercicio y no deben usarse para tratar las exacerbaciones agudas.

**MECANISMOS DE ACCION:** relajación del músculo liso bronquial por activación de la adenil-ciclasa intracelular, bloqueo de la reacción inmediata, inhiben liberación de mediadores de los mastocitos, aumentan el clearance mucociliar y disminuyen la permeabilidad vascular.

**EFFECTOS ADVERSOS POTENCIALES:** taquicardia, temblor de músculos esqueléticos, hipopotasemia, aumento del ácido láctico, cefaleas e hiperglicemia.

La vía inhalatoria que es la más utilizada produce menos efectos secundarios. Así como los corticoides inhalatorios son la medicación antiinflamatoria de elección para el manejo del asma a largo plazo, los beta 2 agonistas inhalatorios de rápido efecto son los más efectivos para controlar el broncoespasmo agudo.

Su uso exagerado indica un mal manejo del asma y la necesidad de incrementar la medicación antiinflamatoria; tampoco se recomienda el uso regular de los mismos, ya que pueden desarrollar tolerancia a los efectos broncoprotectores, dificultar el control del asma, inducir resistencia a los corticoides e incrementar la mortalidad.

Los beta 2 agonistas de efecto prolongado son de utilidad cuando se agregan a los esteroides inhalatorios para el tratamiento del asma a largo plazo y de los síntomas nocturnos.

#### 5. METILXANTINAS:

Teofilina de liberación prolongada, de administración por vía oral puede tener indicación para el control y prevención a largo plazo de los síntomas especialmente nocturnos, asociada a los esteroides inhalatorios.

**MECANISMOS DE ACCION:** broncodilatación escasa por relajación del músculo liso bronquial por inhibición de las fosfodiesterasas y posible antagonismo de la adenosina; podría tener un efecto antiinflamatorio e inmunomodulador por afectar la infiltración de eosinófilos en la mucosa bronquial así como disminuir el número de linfocitos T en el epitelio con dosis menores a las necesarias para la broncodilatación. Aumenta el clearance mucociliar y la contractilidad diafragmática.

Se aconseja un rango de concentración sérica de teofilina más conservador, de 5 a 15 microgramos/ml. como de efectividad terapéutica.

Se debe tener en cuenta que la absorción y metabolización pueden ser afectadas por numerosos factores: tabaquismo, interferencia con otras drogas, insuficiencia cardíaca, etc..

En general no se recomienda para el tratamiento de las exacerbaciones, ya que evidencia un mínimo beneficio adicional a las dosis óptimas de beta 2 agonistas inhalatorios.

**EFFECTOS ADVERSOS:** dosis usuales terapéuticas; insomnio, malestar gástrico, agravación de úlceras o reflujo gastroesofágico, hiperactividad sobre todo en niños, dificultad en la micción en hombres añosos con prostatismo.

**EFFECTOS TOXICOS AGUDOS POR DOSIS EXCESIVAS:** taquicardia, náusea, vómitos, taquiarritmias, estimulación del SNC, cefaleas, convulsiones, hematemesis, hiperglicemia e hipopotasemia.

#### 6. ANTICOLINERGICOS:

Bromuro de ipratropio, de administración inhalatoria, débil broncodilatador, actúa en la fase precoz de la respuesta asmática. Indicado para el alivio del broncoespasmo agudo, revierte sólo el mediado colinérgicamente, tiene efecto aditivo con los beta 2 agonistas pero el inicio de la acción es más lento, puede ser un broncodilatador alternativo frente a la

intolerancia a los beta 2, es de elección para el broncoespasmo debido a betabloqueantes.

**MECANISMOS DE ACCIÓN:** broncodilatación escasa por inhibición competitiva de los receptores muscarínicos colinérgicos, reduce el tono vagal intrínseco de las vías aéreas, puede bloquear la broncoconstricción refleja secundaria a irritantes o esofagitis por reflujo gastroesofágico y puede disminuir la hipersecreción mucosa glandular.

#### **Tratamiento del asma por niveles:**

El tratamiento farmacológico se hará de acuerdo al nivel de severidad del asma según las características clínicas previas al inicio del mismo. En la publicación del Instituto Nacional de Salud de Estados Unidos de Norteamérica sobre las normas para el diagnóstico y tratamiento del asma, elaborado por un panel de expertos (Mayo/1997), **se categorizan 4 niveles de severidad de la afección:**

##### 1. NIVEL 1: Asma mínimo intermitente:

Padece síntomas hasta 2 veces por semana, las exacerbaciones son breves, está asintomático con pico flujo espiratorio (PFE) normal entre las exacerbaciones, puede presentar síntomas nocturnos hasta 2 veces en el mes. La velocidad espiratoria forzada al primer segundo (VEF1) o el PFE está en el 80 % o más del predicho y la variación del PFE es menor del 20%.

**TRATAMIENTO:** se efectuará con beta 2 agonistas inhalatorios de corta acción cuando sea necesario para aliviar los síntomas, la intensidad del mismo dependerá de la severidad de la exacerbación.

##### 2. NIVEL 2: Asma mínimo persistente:

Tiene síntomas más de 2 veces en la semana, pero menos de una vez al día; las exacerbaciones pueden interferir con la actividad; los síntomas nocturnos se presentan más de 2 veces al mes: el VEF1 o el PFE son mayores o iguales al 80% del predicho y la variación del PFE es entre un 20 y 30 %.

**TRATAMIENTO:** medicación antiinflamatoria diariamente, corticoides inhalatorios (dosis bajas: dipropionato de beclometasona 200 a 600 mcg. o dosis equivalente de otro esteroide o una cromona (cromoglicato o nedocromil). En este nivel, si fuera necesario podría utilizarse una teofilina de liberación prolongada, manteniendo concentraciones séricas de 5 a 15 mcg/ml asociada a los esteroides inhalatorios.

Puede usarse un modificador de los leucotrienos como alternativa previa a los esteroides inhalatorios o a las cromonas, o como complemento de los primeros.

##### 3. NIVEL 3: Asma moderado persistente:

Síntomas diarios, deben usar beta 2 agonistas de efecto rápido a diario; las exacerbaciones afectan la actividad y se presentan 2 o más veces en la semana y pueden durar días. Tienen síntomas nocturnos más de 1 vez en la semana. El VEF1 o el PFE oscila entre 60 y 80 % del predicho y la variación del PFE es mayor del 30%.

**TRATAMIENTO:** medicación diaria con corticoides inhalatorios (dosis media: DPB 600 a 1000 mcg. o equivalente de otro corticoide asociado a un beta 2 agonista inhalatorio de acción prolongada (salmeterol o formoterol), teofilina de liberación prolongada o un beta 2 en comprimidos.

**4. NIVEL 4: Asma severo persistente:**

Síntomas persistentes, actividad física limitada, exacerbaciones frecuentes, síntomas nocturnos frecuentes, el VEF1 o el PFE menores o iguales al 60 % del predicho y una variabilidad del PFE mayor al 30%.

**TRATAMIENTO:** corticoides inhalatorios (dosis alta: DPB > 1000 mcg. o la equivalente de otro corticoide) y broncodilatadores de acción prolongada, beta 2 agonistas inhalatorios o en comprimidos, o teofilinas de acción prolongada. Y corticoides vía oral 2 mgrs./kg./día de preferencia no sobrepasar los 60 mgrs./día.

En todos los niveles se usarán beta 2 estimulantes de corta duración inhalatorios para controlar los síntomas, la intensidad del tratamiento será de acuerdo a la severidad de la exacerbación.

El uso excesivo de beta 2 agonistas indica la necesidad de incrementar la medicación para control a largo plazo y se debe pasar al siguiente nivel.

El tratamiento farmacológico se complementará con la enseñanza de hechos básicos del asma, así como el uso adecuado de los inhaladores e inhalocámaras, se informará sobre la utilidad de cada tipo de medicación, se desarrollará un plan terapéutico donde el paciente tendrá participación aumentando la

medicación antiinflamatoria o recurriendo a los fármacos necesarios para las exacerbaciones. Se asesorará sobre las medidas de control ambiental para evitar la exposición a alérgenos conocidos y/o irritantes y se enseñarán medidas de automonitoreo (medición del pico flujo espiratorio).

**V. BIBLIOGRAFIA**

- (1) National Institutes of Health National Heart, Lung and Blood Institute. Guidelines for the diagnosis and management of asthma. NIH Publication N° 97-4051<sup>a</sup> May. 1997
- (2) DAVIES RJ, WANG J. et al. New insights into the understanding of asthma. Chest Suppl. 1997; 111: 2S-10S.
- (3) BARNES PJ. Current therapies for asthma. Promise and limitations. Chest 1997;111:17S-26S.
- (4) HORWITZ RJ, BUSSE WW. Inflammation and asthma. Clin.Chest Med. 1995;16;4;583.
- (5) FAHY JV, BOUSHEY HA. Controversies involving inhaled B-agonists and inhaled corticosteroids in the treatment of asthma. Clin.Chest Med. 1995;16;4;715.
- (6) KAMADA AK, SZFLER SJ, et al. Issues in the use of inhaled glucocorticoides. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1996; 153: 1739-1748.
- (7) DAHLEN SE. Leukotrienes as common mediators of airway obstruction evoked by many trigger factors in asthma. Rev.Eur.Respir. 1998; 8: 60, 369.

