

Asma: Una Enfermedad Respiratoria Crónica Compleja

El asma representa una de las enfermedades crónicas más prevalentes a nivel mundial, caracterizada por la obstrucción episódica e hiperreactividad de las vías respiratorias. Esta condición afecta a aproximadamente 241 millones de personas en todo el mundo, manifestándose a través de episodios recurrentes de dificultad respiratoria que pueden variar significativamente en intensidad y frecuencia. La enfermedad se distingue por su naturaleza reversible en la mayoría de los casos, aunque un subgrupo de pacientes puede desarrollar componentes de obstrucción irreversible con el tiempo.



Manifestaciones Clínicas del Asma

Síntomas Respiratorios

Episodios de disnea, sibilancias y tos que pueden aparecer espontáneamente o en relación con factores desencadenantes específicos

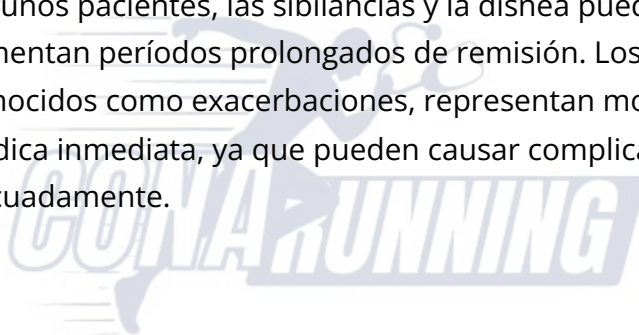
Sensaciones Físicas

Constricción torácica y producción de moco que pueden desaparecer espontáneamente o con tratamiento apropiado

Exacerbaciones Agudas

Episodios de broncoespasmo que pueden requerir atención médica urgente u hospitalización

Los síntomas del asma pueden presentarse en combinación o de forma aislada, creando un patrón único para cada paciente. La variabilidad en la presentación clínica refleja la naturaleza heterogénea de esta enfermedad. En algunos pacientes, las sibilancias y la disnea pueden ser persistentes, mientras que otros experimentan períodos prolongados de remisión. Los episodios de broncoespasmo agudo, conocidos como exacerbaciones, representan momentos críticos que requieren intervención médica inmediata, ya que pueden causar complicaciones graves e incluso la muerte si no se tratan adecuadamente.



Epidemiología Global del Asma

Prevalencia Mundial

El asma afecta aproximadamente al 4.3% de la población mundial, con variaciones significativas entre diferentes regiones. En Estados Unidos, la prevalencia alcanza el 7.9%, reflejando una tendencia al aumento que se relaciona con la transición de la vida rural a la urbana.

241M

Personas Afectadas

Globalmente

Distribución por Edad y Género

La enfermedad muestra mayor prevalencia entre niños (8.4%) que en adultos (7.7%). En la infancia, los varones presentan mayor riesgo (índice varones:mujeres de 1:1), mientras que en la edad adulta la prevalencia tiende a ser mayor en mujeres.

7.9%

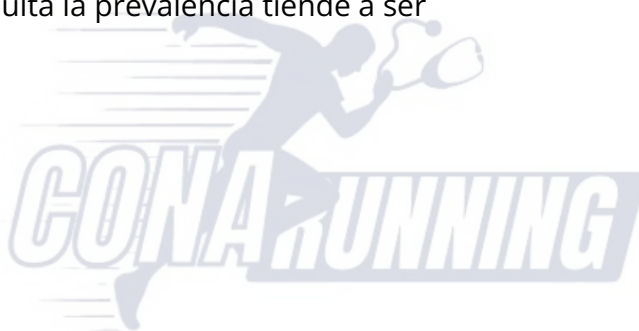
Prevalencia EE.UU.

Población total

1.8M

Visitas Urgencias

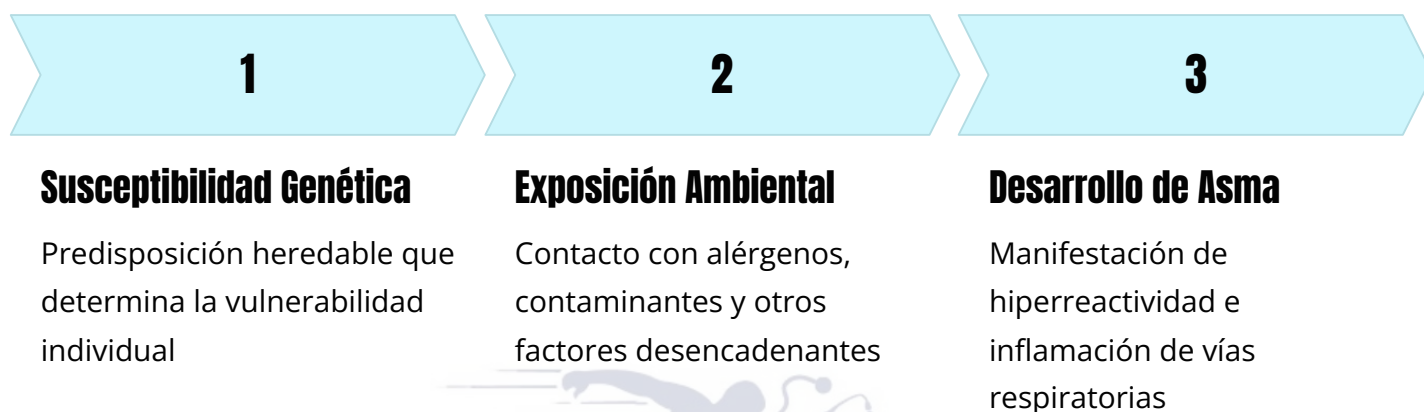
Anualmente en EE.UU.



El impacto económico del asma es considerable. En Estados Unidos, el costo total calculado en 2007 alcanzó los \$56 mil millones. La enfermedad muestra disparidades significativas entre diferentes grupos étnicos, siendo más prevalente en personas de raza negra que en caucásicas, con mayor morbilidad por caso. La población puertorriqueña presenta la prevalencia más alta entre todos los grupos étnicos en Estados Unidos. La mortalidad por asma ha experimentado cambios importantes a lo largo de las décadas, con un aumento en los años 1960 relacionado con el abuso de agonistas β inhalados, seguido de un descenso atribuido al mayor uso de corticoesteroides inhalados.

Vía de Desarrollo del Asma

El desarrollo del asma representa un proceso complejo que involucra múltiples factores interrelacionados. La susceptibilidad genética juega un papel fundamental, interactuando con exposiciones ambientales y factores endógenos del desarrollo como el envejecimiento y cambios hormonales. Esta interacción dinámica puede conducir al desarrollo de la enfermedad a través de diferentes vías.



Factores de Riesgo Principales

- Exposición a alérgenos en personas con predisposición atópica
- Exposiciones laborales específicas
- Contaminación atmosférica
- Infecciones virales y por Mycoplasma
- Tabaquismo activo y pasivo
- Obesidad
- Factores dietéticos
- Hongos en micosis respiratorias alérgicas
- Exposición aguda a irritantes
- Ejercicio muy intenso en atletas de alto rendimiento

Fisiopatología: Mecanismos de Obstrucción

Los procesos biológicos patológicos en las vías respiratorias que conducen a la obstrucción episódica y crónica del asma son múltiples y complejos. Estos mecanismos pueden ocurrir de manera individual o simultánea, con variación temporal basada en factores exógenos y el proceso de envejecimiento. La heterogeneidad espacial es significativa, afectando todas las vías respiratorias pero no el parénquima pulmonar.

01

Hiperreactividad de Vías Respiratorias

Respuesta exagerada de estrechamiento ante sustancias que no inducen estas respuestas en personas sin asma. Componente fundamental que ocurre en el músculo liso mismo.

02

Inflamación Celular

Presencia de células inflamatorias, principalmente eosinófilos en la mayoría de casos, aunque puede predominar inflamación neutrofílica en asma grave.

03

Cambios Estructurales

Hipertrofia e hiperplasia del músculo liso, depósito de colágeno subepitelial, edema y engrosamiento de la pared de las vías respiratorias.

04

Alteraciones Epiteliales

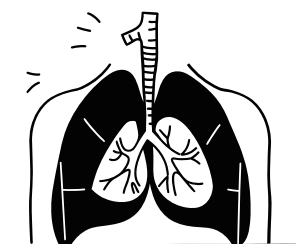
Daño epitelial con separación entre células cilíndricas y basales, producción de factores de crecimiento y citocinas que fomentan inflamación.

La proliferación vascular y neuronal, junto con la metaplasia de células caliciformes e hipersecreción de moco, contribuyen significativamente a la reducción de la superficie luminal efectiva. Los tapones de moco pueden obstruir vías respiratorias medianas y extenderse a las pequeñas, complicando aún más el cuadro clínico.

Inflamación Tipo 2 y No Tipo 2

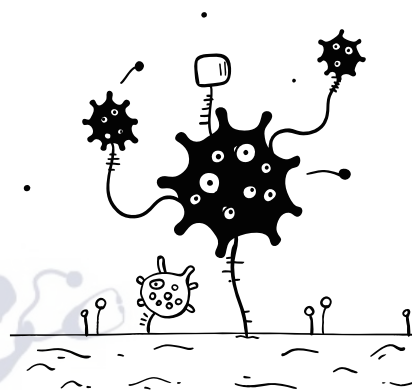
Inflamación Tipo 2

La mayoría de los casos de asma se acompaña de inflamación tipo 2, una respuesta inmunitaria que incluye las ramas innata y adaptativa del sistema inmunitario. Se relaciona con linfocitos T colaboradores CD4+ tipo 2 que producen las citocinas IL-4, IL-5 e IL-13.



Procesos Diferentes al Tipo 2

Múltiples procesos pueden contribuir al estrechamiento de vías respiratorias sin inflamación tipo 2. La inflamación neutrofílica es más frecuente en asma grave que no responde a tratamientos antiinflamatorios comunes.



Características principales:

- IL-4 induce producción de IgE en linfocitos B
- IL-5 regula formación, atracción y supervivencia de eosinófilos
- IL-13 induce hiperreactividad, hipersecreción de moco y metaplasia
- Activación de células linfoides innatas tipo 2 (ILC2)

Características principales:

- Inflamación neutrofílica predominante
- Relación con infección crónica por patógenos atípicos
- Respuesta a antibióticos macrólidos en algunos casos
- Asma paucigranulocítica sin infiltración celular evidente

El desarrollo de fármacos anti-IL-5 ha permitido establecer que los eosinófilos tienen una función principal en la fisiopatología del asma en muchos pacientes. Pueden inducir hiperreactividad mediante liberación de radicales oxidantes y proteína básica mayor, alterando el epitelio. Los tapones de moco con agregados eosinofílicos contribuyen significativamente a la gravedad del asma.

Mediadores Químicos en el Asma



Citocinas

IL-4, IL-5 e IL-13 son las principales citocinas relacionadas con inflamación tipo 2. La linfopoyetina estromal tímica (TSLP), IL-25 e IL-33 participan en la cascada de señalización. IL-6, IL-17, TNF- α , IL-18 e IL-8 se implican en inflamación no tipo 2.



Ácidos Grasos Mediadores

Los cisteinil leucotrienos (C4, D4, E4) son constrictores potentes del músculo liso producidos por eosinófilos y mastocitos. Estimulan secreción de moco, atraen células inflamatorias y producen fuga microvascular. El leucotrieno B4 es quimiotáctico para neutrófilos.



Óxido Nítrico

Potente vasodilatador producido en células epiteliales, especialmente en respuesta a IL-13, y en células inflamatorias. Su producción aumenta en presencia de inflamación eosinofílica asmática y puede detectarse en aire espirado.



Especies Reactivas de Oxígeno

Generadas cuando alérgenos, contaminantes, bacterias y virus activan células inflamatorias. Producen estrés oxidativo que influye en contracción del músculo liso, aumenta secreción de moco y causa hiperreactividad de vías respiratorias.

Quimiocinas

El epitelio y otras células inflamatorias secretan diversas quimiocinas que atraen células inflamatorias a las vías respiratorias. Las de particular interés incluyen la eotaxina (quimiotáctico de eosinófilos), TARC y MDC (que atraen linfocitos Th2), y RANTES (con efectos proinflamatorios pluripotentes). Estos mediadores químicos trabajan en conjunto para perpetuar y amplificar la respuesta inflamatoria característica del asma.

Predisposición Genética y Heredabilidad

El asma presenta una fuerte predisposición genética, con estudios familiares y de gemelos que sugieren un grado de heredabilidad del 25% al 80%. La herencia es poligénica compleja, complicada por la interacción con exposiciones ambientales y posibles modificaciones epigenéticas relacionadas con dichas exposiciones que pueden producir patrones heredables de asma.

Genes Identificados

ORMDL3/GSDMB (17q21), ADAM33, DPP-10, TSLP, IL-12, IL-33, ST2, HLA-DQB1, HLA-DQB2, TLR1, IL6R

Regiones No Codificantes

Muchos polimorfismos se encuentran en regiones no codificantes, actuando como "intensificadores" de procesos biológicos

1

2

3

Variación entre Poblaciones

Los genes identificados varían significativamente de una población a otra, reflejando la diversidad genética global

Respuesta al Tratamiento

Los polimorfismos genéticos también se relacionan con respuestas diferenciales al tratamiento del asma. Las variantes en el receptor β_2 (Arg16Gly en ADRB₂), el gen del transcrito 1 inducido por glucocorticoide, y los genes de las vías de síntesis de leucotrieno y sus receptores se han relacionado con respuesta alterada a fármacos que actúan en esos receptores o vías.

Atopia y Heredabilidad

Un porcentaje significativo de la heredabilidad del asma se relaciona con la heredabilidad de la atopia, la tendencia genética a la producción de IgE específica en respuesta a exposición a alérgenos. Las concentraciones séricas de IgE tienen relación estrecha con el desarrollo de asma.

- ❑ **Limitación Actual:** Solo el 2.5% del riesgo de asma puede explicarse por los 31 polimorfismos en nucleótidos individuales identificados hasta ahora, indicando que aún no se desentrañan las complejidades de la contribución genética al asma.

Exposiciones Ambientales y Factores de Riesgo



Sensibilización Alérgica

La exposición a alérgenos durante períodos vulnerables aumenta el riesgo de desarrollar sensibilización en personas con tendencia atópica. Los ácaros del polvo, hongos, cucarachas y animales son los más relacionados con el riesgo.



Tabaco

El tabaquismo materno y exposición a humo secundario duplican el riesgo de asma infantil. El tabaquismo activo eleva la incidencia hasta cuatro veces en adolescentes y adultos jóvenes.



Contaminación Atmosférica

La exposición temprana aumenta el riesgo de desarrollar asma. La proximidad a avenidas principales eleva el riesgo infantil, atribuible al dióxido de nitrógeno. Monóxido de carbono y dióxido de nitrógeno presentan mayor riesgo.



Infecciones

La incidencia de infecciones por rinovirus humanos y virus sincicial respiratorio en niños se relaciona con desarrollo de asma. Evidencia de infección previa con *Mycoplasma pneumoniae* se vincula con asma en adultos.

Exposiciones Laborales

El asma ocupacional representa 10% a 25% de casos de inicio en adultos. Las ocupaciones más relacionadas son enfermería y limpieza. Se reconocen dos tipos: estímulo inmunitario (peso molecular alto como proteínas, o bajo como formaldehído) y estímulo irritante (síndrome de disfunción de vías respiratorias reactivas).

Obesidad y Dieta

La obesidad puede ser factor de riesgo para desarrollar asma infantil y del adulto. Las adipocinas e IL-6 tienen función fisiopatológica. La deficiencia de vitamina D puede aumentar el riesgo en descendientes, mientras la suplementación puede reducirlo.

Desencadenantes del Broncoespasmo

Los factores desencadenantes pueden agravar significativamente el asma en individuos susceptibles. La identificación y eliminación de estos desencadenantes puede reducir drásticamente la alteración causada por la enfermedad, llevando incluso a la "remisión" en algunos casos donde los pacientes ya no requieren fármacos y no experimentan broncoespasmo con sus actividades diarias.

Alérgenos

En pacientes sensibilizados, la exposición a alérgenos específicos puede causar broncoespasmo inmediato (respuesta temprana) y respuesta tardía (2-24 horas después). Incluyen pólenes, moho, polvo, insectos, animales y materiales laborales.

Irritantes

Olores intensos, humo, productos de combustión, líquidos de limpieza o perfumes. Los efectos son generalmente transitorios, aunque exposición crónica puede causar síntomas prolongados o permanentes.

Infecciones Virales

Las infecciones respiratorias altas pueden desencadenar exacerbaciones. La inflamación puede ser neutrofílica y eosinofílica. El aumento de reactividad persiste usualmente 4-6 semanas, pero puede relacionarse con cambios permanentes.

Ejercicio y Aire Frío

El ejercicio puede desencadenar broncoconstricción asmática. La hiperventilación seca el recubrimiento de vías respiratorias, cambiando la tonicidad celular e induciendo liberación de mediadores broncoconstrictores. Más prominente con menor humedad del aire.

Fármacos

Los β -bloqueadores pueden desencadenar broncoespasmo incluso en preparaciones oftálmicas. El ácido acetilsalicílico puede desencadenar broncoespasmo en enfermedad respiratoria exacerbada por este fármaco. Los inhibidores de ACE pueden causar tos.

Factores Hormonales y Estrés

Un pequeño porcentaje de mujeres refiere aumento regular en síntomas perimenstruales. El embarazo desencadena agravación en cerca de 33% de pacientes. El estrés se relaciona con aumento de síntomas por mecanismos no bien comprendidos.

Diagnóstico y Valoración del Asma

Estrategia Diagnóstica

El diagnóstico presuntivo de asma puede hacerse con base en hallazgos compatibles en la anamnesis de sibilancias recurrentes, disnea, sensación de constricción torácica o tos relacionados con factores desencadenantes frecuentes. En todos los pacientes, excepto los casos más leves, el diagnóstico debe confirmarse con pruebas de función pulmonar o demostración de hiperreactividad de vías respiratorias.

01

Anamnesis Detallada

Episodios de sibilancias, disnea, constricción torácica, producción de moco o tos con exposición a desencadenantes. Valorar síntomas nocturnos, matutinos, y con cambios de temperatura. Investigar exposiciones en casa, trabajo y ambientes recreativos.

02

Exploración Física

Entre crisis puede ser normal. Muchos pacientes tienen evidencia de rinitis alérgica. 5% o más pueden tener pólipos nasales. Algunos presentan sibilancias espiratorias. Durante ataque agudo: taquipnea, taquicardia, uso de músculos accesorios.

03

Pruebas de Función Pulmonar

Reducción en velocidad máxima de flujo espiratorio (PEFR), volumen espiratorio forzado en 1 segundo (FEV₁) e índice FEV₁/capacidad vital forzada (FVC). Reversibilidad: aumento $\geq 12\%$ en FEV₁ y aumento absoluto ≥ 200 mL tras broncodilatador.

04

Valoración de Hiperreactividad

Pruebas con metacolina, manitol o solución salina hipertónica. Exposición con ejercicio o aire frío y seco. En casos de sospecha de exposiciones laborales, pueden realizarse exposiciones a alérgenos específicos.

Herramientas de Valoración Adjuntas

- **Cuenta de eosinófilos:** >300 células/ μ L indica inflamación tipo 2
- **IgE total:** Útil para considerar tratamiento anti-IgE; >1000 IU/mL sugiere ABPA
- **Pruebas cutáneas/RAST:** Confirman atopia y sugieren rinitis alérgica
- **Óxido nítrico espirado (FeNO):** Indicador de inflamación eosinofílica; $>35-40$ ppb indica inflamación tipo 2



Importante: Más de 33% de pacientes con diagnóstico de asma realizado por médico no cumplen criterios para el diagnóstico. La confirmación objetiva es esencial.

Tratamiento del Asma: Objetivos y Estrategias

Objetivos del Tratamiento

Control de Síntomas

Reducción en frecuencia de síntomas a ≤ 2 veces/semana y despertares nocturnos a ≤ 2 veces/mes

Reducción de Riesgo

No más de una exacerbación/año y uso de aliviadores ≤ 2 veces/semana (excepto antes del ejercicio)

Optimización Funcional

Optimización de función pulmonar y mantenimiento de actividades diarias normales

Calidad de Vida

Satisfacción con tratamiento del asma, con efectos colaterales mínimos o inexistentes

Fármacos Broncodilatadores

Agonistas β_2

Acción corta (Albuterol): Broncodilatación inicia 3-5 min, efectos duran 4-6 h. Uso para alivio de broncoespasmo agudo.

Acción prolongada (Salmeterol, Formoterol):

Efecto dura ~12 h. Formoterol tiene inicio rápido. No usar en monoterapia para asma.

Acción ultralarga (Indacaterol, Vilanterol):

Efecto por 24 h. Solo en combinación con ICS.

Anticolinérgicos

Inducen relajación del músculo liso por antagonismo de nervios colinérgicos. Menos efectivos que agonistas β_2 , inicio de acción más lento. Los antagonistas muscarínicos de acción prolongada (LAMA) se usan en combinación con ICS.

Tratamientos Controladores y Biológicos

Corticoesteroides Inhalados (ICS)

Piedra angular del tratamiento.
Reducen hiperreactividad, mejoran función, previenen exacerbaciones.
Uso regular dos veces al día.
Combinación con LABA permite control efectivo con dosis más bajas.
Efectos notorios en días, mejoría continuada durante meses.

Fármacos Biológicos

Anti-IgE (Omalizumab): Impide unión de IgE con mastocitos y basófilos. Reduce exacerbaciones 25-50%.

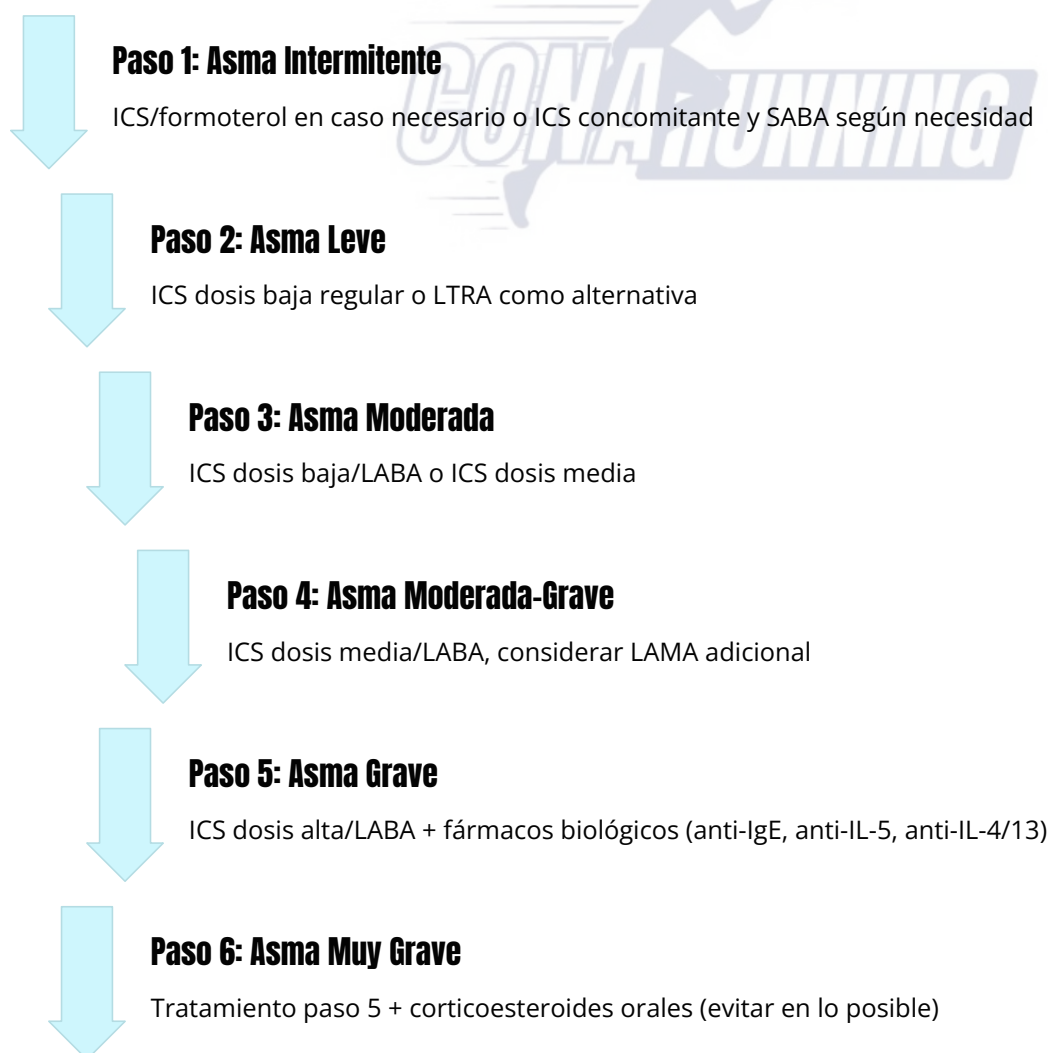
Anti-IL-5 (Mepolizumab, Reslizumab, Benralizumab): Disminuyen eosinófilos. Reducen exacerbaciones a la mitad o más en pacientes con eosinófilos $\geq 300/\mu\text{L}$.

Anti-IL-4/13 (Dupilumab): Bloquea señalización de ambos receptores. Reduce exacerbaciones $\geq 50\%$, mayor efecto en FEV_1 .

Modificadores del Leucotrieno

Montelukast, zafirlukast (antagonistas CysLT_1) y zileutón (inhibidor 5-lipooxigenasa). Efectividad moderada. Mejoran función y reducen exacerbaciones. Efectivos para rinitis alérgica concomitante y broncoconstricción inducida por esfuerzo. Muy efectivos en enfermedad respiratoria exacerbada por ácido acetilsalicílico.

Estrategia de Tratamiento por Pasos



Consideraciones Especiales y Pronóstico

Poblaciones Especiales

Embarazo

El asma puede mejorar, agravar o permanecer sin cambios. Control deficiente se relaciona con malos resultados fetales. Principios generales de tratamiento no cambian. Amplia experiencia con seguridad de albuterol inhalado, beclometasona, budesonida y fluticasona. Evitar exposición a humo y productos de combustión de cannabis.

Pacientes Ancianos

Mortalidad cinco veces mayor que cohortes más jóvenes. Muchos tuvieron asma infantil con períodos asintomáticos. Casi mitad de casos de nuevo inicio fueron fumadores. Cuarta parte de casos de inicio en adulto se debe a exposición laboral. Requieren ajuste de tratamiento por tolerancia a agonistas β_2 .

Asma Grave

Representa 5-10% de casos, casi 50% del costo de atención. Definida como aquella sin control con tratamiento paso 5 o que requiere paso 5 para control. Porcentaje significativo tiene problemas de observancia o técnica con inhalador. 50% tiene inflamación eosinofílica persistente. Fármacos biológicos muy efectivos en endotipos específicos.

Enfermedad Respiratoria Exacerbada por Ácido Acetilsalicílico

5-10% de pacientes. Asma difícil de controlar con inflamación tipo 2, eosinofilia, sinusitis, poliposis nasal y exacerbaciones graves con inhibidores de ciclooxigenasa. Evitar ácido acetilsalicílico y NSAID. Tratamiento con modificadores de leucotrieno. Dupilumab y fármacos anti-IL-5 particularmente útiles.

Pronóstico y Perspectivas

Con tratamiento apropiado y control de desencadenantes, la mayoría de pacientes con asma puede alcanzar control excelente de síntomas y reducción significativa de exacerbaciones. La identificación temprana de endotipos específicos y el uso de terapias dirigidas han revolucionado el manejo del asma grave. La investigación continua en nuevas vías terapéuticas, incluyendo tratamientos dirigidos a TSLP, IL-33 y CRTH₂, promete opciones adicionales para pacientes con asma difícil de controlar. La educación del paciente, la optimización de la técnica con inhaladores y la observancia terapéutica siguen siendo fundamentales para el éxito del tratamiento. El futuro del manejo del asma se dirige hacia medicina de precisión, con tratamientos cada vez más personalizados basados en características genéticas, biomarcadores y endotipos específicos de cada paciente.