

# Asma: Una Guía Completa

El asma es una enfermedad crónica caracterizada por la obstrucción episódica e hiperreactividad de las vías respiratorias, casi siempre acompañadas de inflamación. Afecta a millones de personas en todo el mundo y representa un desafío significativo para la salud pública. Esta guía proporciona una visión integral sobre el asma, desde sus manifestaciones clínicas hasta las estrategias de tratamiento más avanzadas, con el objetivo de mejorar la comprensión y el manejo de esta condición compleja.



# Manifestaciones Clínicas del Asma

## Síntomas Principales

El asma se manifiesta principalmente por episodios de disnea, sibilancias y tos que pueden ocurrir en relación con factores desencadenantes o de forma espontánea. Estos síntomas pueden aparecer en combinación o por separado, y su intensidad varía considerablemente entre pacientes.

- Disnea episódica
- Sibilancias audibles
- Tos persistente
- Sensación de constricción torácica
- Producción de moco

## Características Importantes

Los síntomas pueden desaparecer espontáneamente o con tratamiento. En algunos pacientes, las sibilancias y la disnea pueden ser persistentes. Los episodios de broncoespasmo agudo, conocidos como exacerbaciones, pueden ser lo bastante graves para requerir atención médica urgente u hospitalización y, en casos extremos, pueden causar la muerte.



# Epidemiología Global del Asma



## Personas Afectadas

Número de personas con asma en todo el mundo



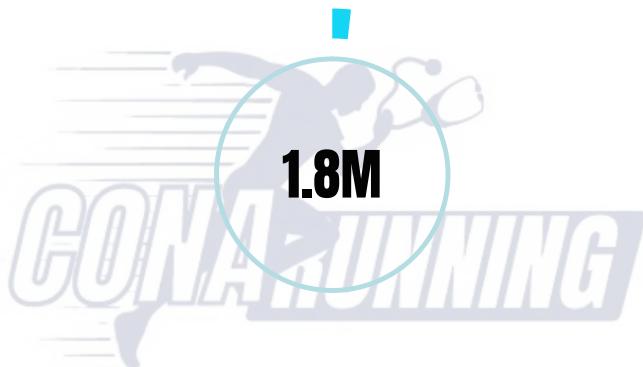
## Prevalencia en EE.UU.

Porcentaje de la población estadounidense con asma



## Prevalencia Infantil

Mayor prevalencia entre niños que adultos



## Visitas a Urgencias

Personas que acudieron a urgencias en EE.UU. en 2016

El asma es la enfermedad crónica más frecuente acompañada de morbilidad y mortalidad significativas. La prevalencia continúa en aumento y se relaciona con la transición de la vida rural a la urbana. En Estados Unidos, el asma es más prevalente en personas de raza negra que en las caucásicas, y la raza negra se relaciona con mayor morbilidad por caso. El grupo étnico con la prevalencia más alta en Estados Unidos es la población puertorriqueña.

El costo económico total en Estados Unidos en 2007 se calculó en \$56 mil millones. La mortalidad por asma disminuyó en todo el mundo, de 0.44 por 100,000 personas en 1993 a 0.19 en 2006, pero desde entonces no ha disminuido más. Este descenso se ha atribuido al aumento en el uso de corticoesteroides inhalados.

# Fisiopatología: Mecanismos de Obstrucción

Los procesos biológicos patológicos en las vías respiratorias que conducen a la obstrucción episódica y crónica en el asma son múltiples y complejos. Estos procesos pueden ocurrir de manera individual o simultánea, con variación temporal individualizada basada en factores exógenos y el proceso del propio envejecimiento.

## Hiperreactividad de las Vías Respiratorias

Rasgo distintivo del asma definido como una respuesta de estrechamiento agudo a sustancias que no inducen estas respuestas en personas sin asma. Un componente ocurre en el músculo liso mismo de las vías respiratorias, como se demuestra por la respuesta excesiva a sustancias como la histamina o la metacolina.

## Células Inflamatorias

La mayoría de los pacientes tiene evidencia de inflamación crónica de las vías respiratorias. Lo más frecuente es que esta inflamación sea de naturaleza eosinofílica. En algunos pacientes predomina la inflamación neutrofílica, particularmente en aquellos con asma más grave.

## Músculo Liso

Puede contribuir al asma de tres maneras: siendo demasiado reactivo a los estímulos, su hipertrofia e hiperplasia pueden causar engrosamiento de la pared, y las células pueden producir quimiocinas y citocinas que favorecen la inflamación.

## Depósito de Colágeno

El engrosamiento de la membrana basal subepitelial ocurre como resultado del depósito de colágeno de tipo reparador. Este depósito vuelve rígida a la vía respiratoria y puede derivar en respuestas exageradas, contribuyendo a la obstrucción crónica.

## Alteración Epitelial

La alteración del epitelio de las vías respiratorias asume la forma de separación entre las células cilíndricas y las células basales. El epitelio dañado produce múltiples factores de crecimiento y citocinas que fomentan la inflamación.

## Edema y Moco

Puede haber edema submucoso como respuesta aguda y como contribuyente crónico al engrosamiento de la pared. La inflamación crónica puede inducir el desarrollo de células productoras de moco, reduciendo la superficie luminal efectiva.

# Inflamación Tipo 2 y No Tipo 2

La mayoría de los casos de asma se acompaña de inflamación de las vías respiratorias. El paradigma actual favorece la consideración de que el asma se relaciona con inflamación tipo 2 o diferente al tipo 2. Esta estrategia para la clasificación inmunitaria se basa en la mayor comprensión de los procesos inmunitarios subyacentes y en el desarrollo de estrategias terapéuticas específicas.



## Linfocitos T Colaboradores

Los linfocitos T colaboradores CD4+ tipo 2 producen las citocinas IL-4, IL-5 e IL-13, que tienen efectos pleiotrópicos en la fisiopatología del asma.

## Producción de IgE

La IL-4 induce el cambio de isotipo en los linfocitos B hacia la producción de IgE, generando sensibilidad ambiental a alérgenos mediante su unión con mastocitos y basófilos.

## Regulación de Eosinófilos

La IL-5 tiene una función crítica en la regulación de los eosinófilos, controlando su formación, atracción y supervivencia en las vías respiratorias.

## Células Linfoides Innatas

Las células linfoides innatas de tipo 2 (ILC2) pueden producir IL-5 e IL-13. Estas células pueden activarse por citocinas epiteliales conocidas como alarminas, que se producen como respuesta a exposición del epitelio a estímulos "no alérgicos" como irritantes, contaminantes, agentes oxidantes, hongos o virus.

## Procesos No Tipo 2

Múltiples procesos pueden contribuir al estrechamiento de las vías respiratorias sin inflamación tipo 2. Puede haber inflamación neutrofílica, más frecuente en el asma grave que no ha respondido a tratamientos antiinflamatorios comunes. En algunos casos, también puede relacionarse con infección crónica.

# Factores de Riesgo y Desencadenantes

El desarrollo de asma conlleva una interrelación compleja entre factores de riesgo, exposiciones ambientales y predisposición genética. Comprender estos factores es crucial para la prevención y el manejo efectivo de la enfermedad.



## Predisposición Genética

El asma tiene una fuerte predisposición genética con un grado de heredabilidad del 25% a 80%. Los estudios genéticos sugieren una herencia poligénica compleja complicada por la interacción con exposiciones ambientales. Los genes más consistentemente identificados incluyen ORMDL3/GSDMB, ADAM33, DPP-10, TSLP, IL-12, IL-33 y ST2.



## Sensibilización Alérgica

La exposición a alérgenos durante períodos de desarrollo vulnerables aumenta el riesgo de desarrollar sensibilización alérgica en personas con tendencia a la atopía. Los alérgenos más relacionados incluyen ácaros del polvo doméstico, hongos de interiores, cucarachas y animales de compañía.



## Tabaco

El tabaquismo materno y la exposición a humo secundario se relacionan con aumento del asma infantil. La exposición a humo secundario en la infancia aumentó el riesgo de asma al doble. El tabaquismo activo eleva la incidencia de asma hasta cuatro veces en adolescentes y adultos jóvenes.



## Contaminación Atmosférica

La exposición a la contaminación a edades tempranas aumenta el riesgo de desarrollar asma. La proximidad a avenidas principales eleva el riesgo de asma infantil temprana, atribuible al nivel de exposición de dióxido de nitrógeno. Los contaminantes causan lesión oxidativa a las vías respiratorias.



## Infecciones

Las infecciones respiratorias pueden causar agravación del asma. La incidencia y frecuencia de infecciones por rinovirus humanos y virus sincicial respiratorio en niños se relacionan con el desarrollo de asma, aunque no está claro si tienen una función causal directa.



## Exposiciones Laborales

Se calcula que el asma ocupacional representa 10% a 25% de los casos de asma de inicio en el adulto. Las ocupaciones relacionadas con la mayoría de los casos incluyen enfermería y limpieza. Se reconocen dos tipos: estímulo inmunitario y estímulo irritante.

## Obesidad

Muchos estudios sugieren que la obesidad puede ser un factor de riesgo para desarrollar asma infantil y del adulto. Se ha pensado que las adipocinas y la IL-6 tienen una función fisiopatológica. Los adultos obesos con asma tienen síntomas más intensos y mayor probabilidad de hospitalización.

## Dieta

La insuficiencia de vitamina D puede aumentar el riesgo de asma en los descendientes, y la suplementación puede reducir dicho riesgo. Estudios preliminares sugieren que la suplementación materna con vitaminas C y E, zinc y ácidos grasos poliinsaturados puede reducir el riesgo de asma infantil.

# Diagnóstico y Valoración del Asma

El diagnóstico presuntivo de asma casi siempre puede hacerse con base en hallazgos compatibles en la anamnesis de sibilancias recurrentes, disnea, sensación de constricción torácica o tos relacionados con desencadenantes frecuentes de la broncoconstricción. Sin embargo, el diagnóstico debe confirmarse con pruebas de función pulmonar o demostración de la hiperreactividad de las vías respiratorias.

01

## Anamnesis Detallada

Los pacientes con asma se quejan más a menudo de episodios de sibilancias, disnea, sensación de constrictión torácica, producción de moco o tos con la exposición a desencadenantes. Debe realizarse una anamnesis cuidadosa de exposiciones en casa, en el trabajo y en ambientes recreativos.

02

## Exploración Física

Entre las crisis agudas, los hallazgos físicos pueden ser normales. Muchos pacientes tendrán evidencia de rinitis alérgica. Algunos enfermos tienen sibilancias espiratorias. Durante un ataque asmático agudo, la persona se presenta con taquipnea y taquicardia, y es posible observar el uso de músculos accesorios de la respiración.

03

## Pruebas de Función Pulmonar

La reducción efectiva de la luz de las vías respiratorias aumenta la resistencia al flujo del aire. El FEV<sub>1</sub> y el índice FEV<sub>1</sub>/FVC se reducen por debajo del límite inferior normal. La reversibilidad se define como un aumento  $\geq 12\%$  en el FEV<sub>1</sub> y un aumento absoluto  $\geq 200$  mL después de la administración de un agonista  $\beta_2$ .

04

## Valoración de Hiperreactividad

En casos donde las pruebas de función pulmonar no son confirmatorias, pueden realizarse pruebas para demostrar la mayor reactividad a estímulos provocadores. Más a menudo se usa metacolina inhalada en concentraciones ascendentes. También puede realizarse una exposición con ejercicio o aire frío y seco.

## Herramientas de Valoración Adjuntas

- Cuenta de eosinófilos en sangre periférica
- IgE sérica total y pruebas cutáneas
- Fracción de óxido nítrico espirado (FeNO)
- Radiografía torácica y CT en casos graves
- Análisis de esputo inducido

## Diagnóstico Diferencial

Es crucial considerar y eliminar elementos relevantes del diagnóstico diferencial, incluyendo insuficiencia cardíaca, EPOC, deficiencia de antitripsina  $\alpha_1$ , obstrucción de la vía respiratoria por tumoración, disfunción laríngea inducible, bronquiolitis obliterante, bronquiectasia y traqueobroncomalacia.

# Tratamiento Farmacológico del Asma

Los objetivos del tratamiento del asma incluyen reducir la frecuencia de síntomas a ≤2 veces/semana, reducir los despertares nocturnos a ≤2 veces/mes, reducir el uso de aliviadores a ≤2 veces a la semana, no más de una exacerbación/año, optimización de la función pulmonar, mantenimiento de las actividades diarias normales y satisfacción con el tratamiento con efectos colaterales mínimos.



## Broncodilatadores

Los broncodilatadores relajan el músculo liso de las vías respiratorias. Incluyen agonistas  $\beta_2$  (albuterol, salmeterol, formoterol), anticolinérgicos (LAMA) y teofilina. Los agonistas  $\beta_2$  de acción corta se usan para aliviar el broncoespasmo agudo, mientras que los de acción prolongada se combinan con corticoesteroides inhalados.



## Corticoesteroides

Son muy efectivos para disminuir la inflamación tipo 2 y la hiperreactividad de las vías respiratorias. Los ICS son la base del tratamiento para el asma persistente. Se usan regularmente dos veces al día y su combinación con LABA permite un control efectivo con dosis más bajas. Los corticoesteroides orales se reservan para casos graves.



## Modificadores del Leucotrieno

Los fármacos que inhiben la producción de leucotrienos (zileutón) o su acción en el receptor CysLT<sub>1</sub> (montelukast, zafirlukast) tienen efectividad moderada. Son particularmente efectivos para prevenir la broncoconstricción inducida por esfuerzo y en la enfermedad respiratoria exacerbada por ácido acetilsalicílico.

## Fármacos Biológicos Anti-IgE

El omalizumab es un anticuerpo monoclonal contra la IgE que impide su unión con mastocitos y basófilos.

Reduce las exacerbaciones en 25% a 50% en pacientes con IgE ≥30 IU/mL y respuesta cutánea positiva a alérgenos perennes. Se administra subcutáneamente cada dos a cuatro semanas.

## Anti-IL-4/13

El dupilumab se une con el receptor  $\alpha$  para IL-4, bloqueando la señalización de IL-4 e IL-13. Reduce las exacerbaciones en ≥50%, aminora los síntomas y puede tener un efecto mayor en el FEV<sub>1</sub> que los fármacos anti-IL-5. Es efectivo en pacientes con FeNO de 20-25 ppb.

1

2

3

## Fármacos con Actividad en IL-5

El mepolizumab, reslizumab y benralizumab actúan sobre la IL-5 o su receptor. En pacientes con eosinófilos ≥300/ $\mu$ L, reducen las exacerbaciones a cerca de la mitad o más. Son efectivos para reducir la necesidad del uso crónico de corticoesteroides orales.

# Estrategia de Tratamiento por Pasos

Las guías internacionales recomiendan una estrategia sintomática para el tratamiento del asma, asumiendo que se tomaron las medidas apropiadas para corregir los desencadenantes, exposiciones y enfermedades concomitantes. La estrategia por pasos implica intensificar o aminorar el tratamiento con base en la valoración del control del asma.

## Paso 1: Asma Intermitente

No se requiere tratamiento regular. Se utiliza ICS/formoterol en dosis baja en caso necesario como tratamiento aliviador. Esta estrategia ha demostrado reducir las exacerbaciones incluso en el asma más leve.

## Paso 2: Asma Leve Persistente

Tratamiento regular preferido con ICS en dosis baja. Alternativa: antagonistas del receptor del leucotrieno (LTRA). El tratamiento aliviador puede ser ICS/formoterol en dosis baja o ICS concomitante y SABA en caso necesario.

## Paso 3: Asma Moderada

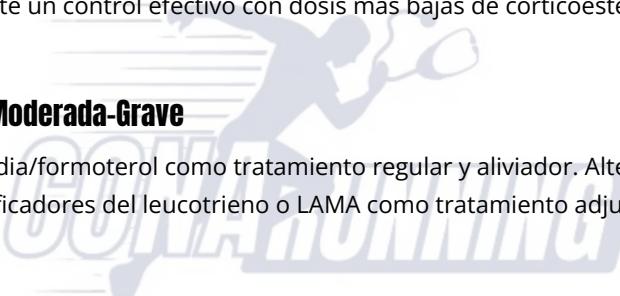
ICS en dosis baja/formoterol como tratamiento regular y aliviador. Alternativa: ICS en dosis media. Esta combinación permite un control efectivo con dosis más bajas de corticoesteroides inhalados.

## Paso 4: Asma Moderada-Grave

ICS en dosis media/formoterol como tratamiento regular y aliviador. Alternativa: ICS en dosis alta. Pueden agregarse modificadores del leucotrieno o LAMA como tratamiento adjunto para optimizar el control.

## Paso 5: Asma Grave

ICS en dosis alta/LABA más tratamiento adicional. Considerar fármacos biológicos (anti-IgE, anti-IL-5 o anti-IL-4Ra) según el fenotipo del paciente. Puede requerirse LAMA adicional. El objetivo es minimizar el uso de corticoesteroides orales.

-  **Nota Importante:** Es crucial confirmar la técnica con el inhalador y optimizar la observancia antes de intensificar el tratamiento. Estudios muestran que hasta 50% de los pacientes con asma mal controlada tienen problemas de observancia o técnica deficiente para usar el inhalador.

## Reducción de Desencadenantes

La mitigación de exposiciones es fundamental. El control de plagas, evitación de mascotas con relación clara con síntomas, y eliminación de exposición a humo secundario pueden reducir significativamente los síntomas. El control del polvo con cubiertas impermeables para colchón y almohadas puede ser efectivo como parte de una estrategia integral.

## Inmunización

Las infecciones respiratorias son una causa importante de exacerbaciones asmáticas. Se recomienda que los pacientes con asma reciban las dos vacunas neumocócicas disponibles, vacunas anuales contra la gripe y vacunación contra COVID-19.

# Consideraciones Especiales y Manejo de Crisis

El manejo del asma requiere atención a situaciones especiales y la capacidad de responder efectivamente a las crisis asmáticas. Ciertos grupos de pacientes requieren consideraciones particulares en su tratamiento.

## Crisis Asmáticas

El deterioro del asma de gravedad leve a moderada puede tratarse inicialmente con un agonista  $\beta_2$  administrado hasta cada hora. Si los pacientes no alcanzan el control adecuado y aún requieren agonistas  $\beta_2$  cada hora por varias horas, deben referirse para atención urgente. En la institución de atención urgente se administran agonistas  $\beta_2$  nebulizados hasta cada 20 minutos. Aquellos con PEFR >60% a menudo responden a los agonistas  $\beta_2$  solos. Si no responden en 1-2 horas, deben administrarse corticoesteroides intravenosos.

## Asma en el Embarazo

El control deficiente del asma durante el embarazo se relaciona con malos resultados fetales. Los principios generales del tratamiento no cambian. Existe amplia experiencia sugestiva de la seguridad del albuterol inhalado, beclometasona, budesonida y fluticasona. El uso crónico de corticoesteroides orales se ha vinculado con insuficiencia suprarrenal neonatal, preeclampsia y peso bajo al nacer, pero el asma mal controlada conlleva un mayor riesgo para el feto y la madre.

## Pacientes de Alto Riesgo



Características de pacientes con mayor riesgo de muerte por asma incluyen: antecedente de ingreso a UCI por asma, antecedente de intubación, consumo de drogas ilegales, depresión, dos o más visitas a urgencias en los seis meses previos, problemas psicosociales graves, estado socioeconómico bajo y uso diario de prednisona antes de la hospitalización.

## Enfermedad Respiratoria Exacerbada por Ácido Acetilsalicílico

Un subgrupo de pacientes (5%-10%) se presenta con asma difícil de controlar, inflamación tipo 2 con eosinofilia, sinusitis, poliposis nasal y exacerbaciones graves desencadenadas por inhibidores de la ciclooxygenasa. Estos pacientes deben evitar los NSAID y deben ser tratados con modificadores del leucotrieno. El dupilumab y los fármacos biológicos con actividad en IL-5 son particularmente efectivos.

## Pacientes Ancianos



El asma puede presentarse o persistir hasta una edad avanzada. La mortalidad por asma en pacientes >65 años es cinco veces mayor que la de cohortes más jóvenes. Muchos fueron fumadores o fuman todavía. Estos pacientes pueden requerir ajuste del tratamiento por pasos con base en la tolerancia a los agonistas  $\beta_2$  debido a arritmia o temblor. La coexistencia de EPOC debe considerarse cuidadosamente.

## Asma Grave

El asma grave representa cerca de 5%-10% de los casos y se define como aquella que permanece sin control con tratamiento del paso 5 o que requiere tratamiento del paso 5 para su control. Casi 50% de estos pacientes tiene evidencia de inflamación eosinofílica persistente. Aquellos con exacerbaciones recurrentes tienen una probabilidad mucho mayor de responder a los fármacos biológicos dirigidos a la inflamación tipo 2.

## Síntomas Inducidos por Ejercicio

En muchos casos, el grado de intolerancia al ejercicio puede reflejar un control deficiente del asma. Puede lograrse cierto aumento en la capacidad para el ejercicio con un régimen de baja intensidad (calentamiento) y uso de mascarilla en climas fríos. El tratamiento previo con un SABA puede aumentar el umbral de ventilación requerido para inducir broncoconstricción. Los LTRA pueden proporcionar protección con uso regular.

El manejo exitoso del asma requiere un enfoque integral que combine la reducción de desencadenantes, el tratamiento farmacológico apropiado según la gravedad, la educación del paciente, y la atención a consideraciones especiales. Con el tratamiento adecuado, la mayoría de los pacientes con asma pueden lograr un control excelente de sus síntomas y mantener una calidad de vida normal.