

4 Asma

Orientación MIR

Tema muy importante. Debes dominar el algoritmo diagnóstico de la enfermedad. También es importante conocer la clasificación clínica del asma en fase estable y su tratamiento, así como el manejo de una crisis asmática. El apartado de fisiopatología es el menos preguntado; con una lectura detenida debería ser suficiente.

1. Concepto

El asma es un proceso inflamatorio crónico de la vía aérea en el que intervienen diversas células y mediadores de la inflamación, condicionado en parte por factores genéticos, y que cursa con **hiperreactividad bronquial** y **obstrucción** al flujo aéreo, total o parcialmente reversible, ya sea de forma espontánea o por medio de fármacos.

2. Epidemiología

Aunque esta enfermedad puede manifestarse a cualquier edad, lo más frecuente es que aparezca en la edad infantil, afectando en mayor medida a varones. Los síntomas pueden desaparecer durante la adolescencia. Cuando el asma se presenta en la edad adulta, afecta de igual modo a varones y mujeres y rara vez desaparece con el tiempo.

3. Factores de riesgo y factores desencadenantes

3.1. Factores de riesgo

- ✓ **Atopia:** es el principal factor de riesgo para padecer esta enfermedad. Los asmáticos suelen padecer otras enfermedades atópicas como rinitis alérgica y dermatitis atópica. No obstante, solo una pequeña proporción de personas con atopia padece asma, lo que nos lleva a pensar que existen otros factores ambientales o genéticos que influyen en su aparición. Se pueden diferenciar dos tipos de asma en función de este factor de riesgo (Tabla 4-1).
- ✓ **Predisposición genética:** la aparición de asma en personas de la misma familia y el alto índice de concordancia entre gemelos idénticos traducen la existencia de un componente genético implicado en esta enfermedad, siendo un trastorno poligénico.
- ✓ **Factores ambientales:** es probable que algunos factores ambientales expliquen por qué ciertos individuos atópicos desarrollan asma bronquial. Las **infecciones** son desencadenantes de crisis asmáticas, aunque se desconoce si constituyen un factor etiológico. Parece existir una relación entre la infección por rinovirus y la exposición al virus respiratorio sincitial durante la lactancia con la aparición de asma. Por otro lado, la hipótesis de la higiene plantea que la exposición a

ciertas infecciones y endotoxinas en la infancia protege de la aparición de asma, ya que favorece la conversión de la respuesta inmune, haciéndola predominantemente de linfocitos T helper tipo 1.

- ✓ **Alimentación:** las dietas pobres en antioxidantes y vitamina D, así como aquellas ricas en sodio y grasas poliinsaturadas omega-6, predisponen a la aparición de asma.
- ✓ **Obesidad:** el asma aparece con mayor frecuencia en obesos, particularmente en mujeres.
- ✓ **Alérgenos:** la exposición a alérgenos inhalados, como los ácaros del polvo, es un claro desencadenante de la sintomatología asmática; sin embargo, su papel como agentes etiológicos no está claro. La evitación estricta de estos alérgenos durante la niñez no disminuye la aparición del asma; incluso la exposición a mascotas en edades precoces podría tener un efecto protector.
- ✓ **Otros factores:** la menor edad materna de gestación, la duración de la lactancia, la prematuridad, el bajo peso al nacer y el tabaquismo materno.

3.2. Factores desencadenantes

Pueden desencadenar los síntomas de la enfermedad: alérgenos, infecciones víricas, frío, contaminación, ejercicio físico y ciertos agentes ambientales presentes en el lugar de trabajo (asma laboral).

Los pacientes asmáticos deben evitar el uso de algunos **fármacos:** bloqueantes β , ácido acetilsalicílico y antiinflamatorios no esteroideos. El acetaminofeno (paracetamol), en general, es bien tolerado (MIR 2003-2004, P225).

Algunos **alimentos** también se han relacionado con la sintomatología asmática: leche de vaca, pescado, marisco, nueces o huevo, así como algunos colorantes (tartrazina) y conservantes (metabisulfito). Sin embargo, las dietas de exclu-

Tabla 4-1. Tipos de asma

Asma extrínseca (atópica) (90 %)	Asma intrínseca (no atópica) (10 %)
Debut precoz (niños, adolescentes)	Debut tardío (adulto)
Pruebas cutáneas positivas	Pruebas cutáneas negativas
↑ IgE sérica	↑ IgE local (en vías respiratorias)
Desencadenada por un alérgeno	Pólipos nasales Intolerancia al ácido acetilsalicílico

IgE: inmunoglobulina E.

sión no han conseguido reducir la frecuencia de episodios asmáticos.

Entre los **factores hormonales**, la fase premenstrual (disminución de los niveles de progesterona) puede empeorar la sintomatología asmática, así como la tirotoxicosis y el hipotiroidismo.

También ocasionan exacerbaciones asmáticas el **reflujo gastroesofágico** y la **sinusitis** mal tratada, y su correcto tratamiento hace disminuir la frecuencia de las crisis.

4. Fisiopatogenia

La **inflamación de toda la vía aérea** es una característica constante en el asma. En ella intervienen diversas células como mastocitos, eosinófilos activados, linfocitos *natural killer* y linfocitos T *helper* tipo 2, que liberan mediadores (histamina, leucotrienos, prostanoídes, factor de activación plaquetario, quininas, endotelinas, óxido nítrico, adenosina, citocinas, quimiocinas y factores de crecimiento) responsables de la sintomatología.

Además, la inflamación de la vía aérea de los pacientes asmáticos produce unos cambios estructurales conocidos como **remodelación**. Estos cambios, sumados a la contracción de la musculatura lisa bronquial en respuesta a diversos mediadores, al edema de las vías respiratorias y la hipersecreción de moco, son los responsables finales de la **obstrucción** de la vía aérea.

La inflamación crónica facilita la **hiperreactividad bronquial**, que es otra característica del asma, y consiste en un estrechamiento de la vía aérea ante estímulos no nocivos para las personas sin asma.

Por último, el asma se caracteriza por su **variabilidad** en cuanto a los síntomas y función pulmonar, objetivándose estas fluctuaciones incluso en el mismo día.

5. Manifestaciones clínicas

Los síntomas típicos del asma son las **sibilancias espiratorias** (el síntoma más característico), la **disnea**, la **tos** y la **opresión torácica**. La clínica se caracteriza por ser variable, de predominio nocturno o matutino, y por estar precipitada por algún factor desencadenante. En alguna ocasión, el asma también se puede manifestar como tos crónica sin expectoración (especialmente en niños) (MIR 2018-2019, P147).

6. Enfoque diagnóstico

Dado que los signos y síntomas del asma son inespecíficos, es necesario realizar una serie de pruebas funcionales respiratorias para confirmar la enfermedad en aquellos pacientes en los que se sospeche. Las principales alteraciones en el asma son la obstrucción reversible al flujo aéreo, la variabilidad y la hiperrespuesta bronquial (Fig. 4-1).

La **espirometría** es la prueba diagnóstica de primera elección. Con ella, demostramos la obstrucción al flujo aéreo, que se define como un cociente volumen espiratorio máximo en el primer segundo/capacidad vital máxima (FEV1/FVC) menor de 0,7 (Fig. 4-2). Para demostrar la reversibilidad se realiza la **prueba de broncodilatación**; tras la primera espirometría, se administra un broncodilatador (como salbutamol o terbutalina) y se repite la

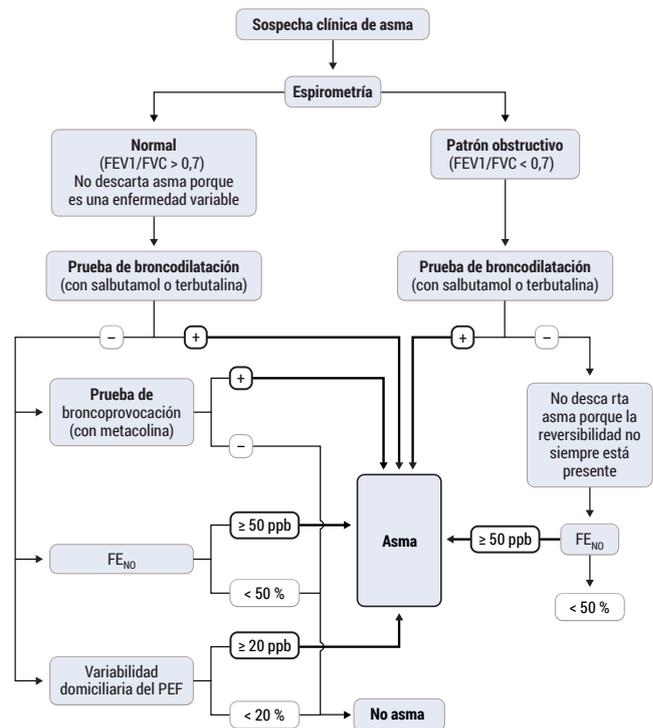


Fig. 4-1 | Algoritmo diagnóstico del asma.

exploración a los 15 minutos (MIR 2006-2007, P043; MIR 2006-2007, P054). La prueba es positiva si tras la broncodilatación se objetiva un aumento del FEV1 $\geq 12\%$ y ≥ 200 mL respecto al valor basal. Hay que tener en cuenta que la reversibilidad a la obstrucción no está presente en todos los pacientes. La variabilidad o fluctuación de la función pulmonar en el tiempo es otra manera de realizar el diagnóstico (y controlar posteriormente la enfermedad). Para evaluarla, usamos el **pico espiratorio de flujo (PEF)** durante 1-2 semanas (Fig. 4-3). Una variabilidad del PEF superior al 20 % en tres o más días durante una semana es diagnóstica de asma.

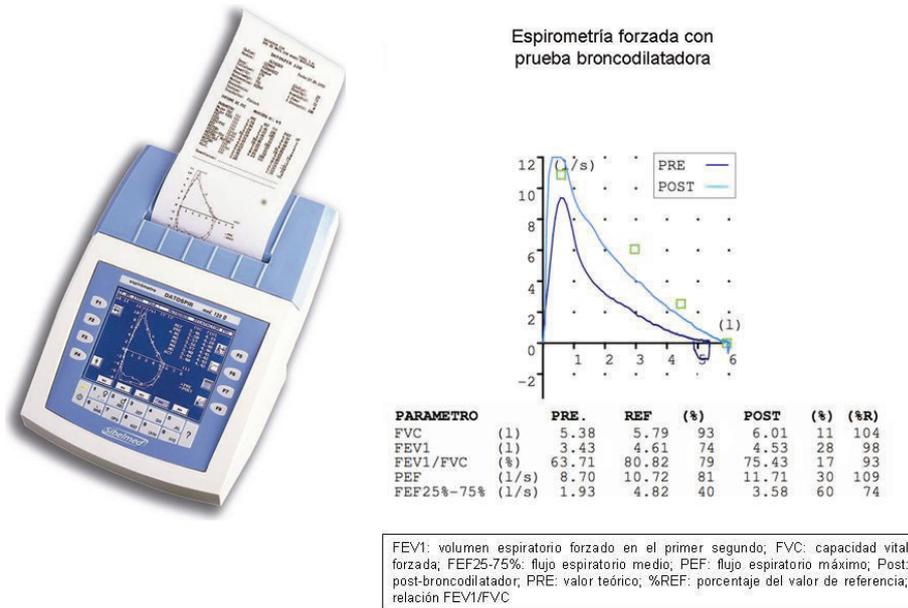
En pacientes con sospecha clínica de asma y prueba broncodilatadora normal, puede ser útil la identificación de una respuesta bronquial excesiva ante un broncoconstrictor. Usamos la **prueba del manitol o de la metacolina**, que es positiva cuando, tras administrar estas sustancias, se objetiva una caída de la FEV1 del 15 % respecto al basal o una disminución incremental del FEV1 $\geq 10\%$ entre dos dosis consecutivas. Esta prueba es muy sensible pero poco específica; dicho de otra forma, si es normal, se puede descartar el diagnóstico de asma bronquial, pero su positividad no lo confirma (sólo confirma que hay hiperreactividad).

La **fracción exhalada de óxido nítrico (FE_{NO})** es una forma no invasiva de medir la inflamación eosinofílica de la vía aérea. Se considera positiva si es ≥ 50 ppb en adultos. Un valor de FE_{NO} normal no excluye asma, especialmente en personas no atópicas.

6.1. Otras pruebas

- ✓ **Gasometría arterial:** al inicio de una crisis, se suele objetivar una alcalosis respiratoria (presión parcial arterial de dióxido de carbono [PaCO₂] < 35 mmHg) por hiperventilación. A me-

Fig. 4-2 | Espirometría con prueba de broncodilatación positiva.



A Medidor de Peak-Flow o flujo espiratorio máximo (FEM)



$$\frac{\text{FEM medido}}{\text{FEM teórico}} \times 100$$

Se debe sospechar obstrucción bronquial cuando el valor obtenido mediante esta fórmula es < 80 % del valor de referencia

B Valores de referencia del flujo espiratorio máximo (FEM) y medidor de Peak-Flow

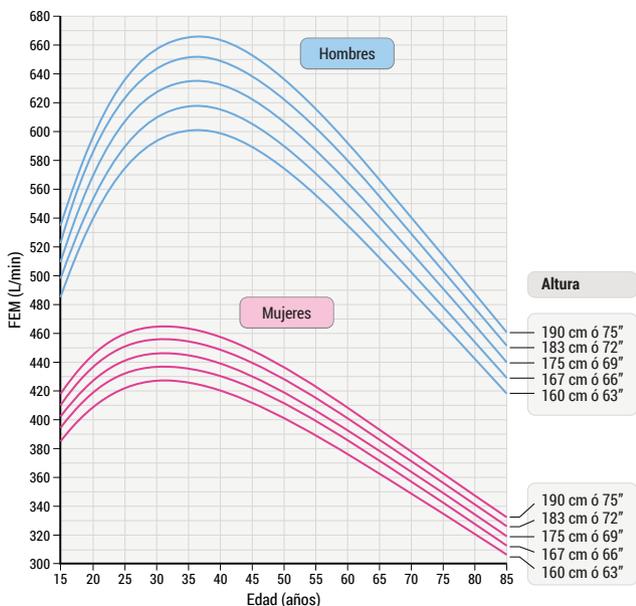


Fig. 4-3 | A. Medidor de peak-flow. B. Valores de referencia del flujo espiratorio máximo (FEM).

- didada que la musculatura respiratoria se va fatigando, o en crisis más graves, la PaCO₂ tiende a normalizarse, llegando incluso a aumentar, lo que deriva en una acidosis respiratoria.
- ✓ **Sangre:** las pruebas hematológicas suelen ser poco útiles para el diagnóstico de asma. El asma extrínseca suele cursar con eosinofilia, si bien su ausencia no excluye el diagnóstico.
 - ✓ **Pruebas cutáneas:** suelen ser positivas en asma alérgica y negativas en asma intrínseca, pero no ayudan a establecer el diagnóstico.
 - ✓ **Radiografía de tórax:** lo más frecuente es que sea normal (MIR 2007-2008, P044). En fase aguda, podemos encontrar datos de hiperinsuflación pulmonar y es importante realizarla para descartar complicaciones (neumotórax) o la existencia de otros procesos asociados (Fig. 4-4).

7. Tratamiento

7.1. Broncodilatadores

- ✓ **Agonistas β₂:** activan la adenilciclase intracelular, que aumenta el monofosfato de adenosina cíclico y disminuye el monofosfato de guanosina cíclico. Así, se relajan las células musculares lisas del árbol bronquial. De acción corta son el salbutamol y la terbutalina, mientras que son de acción larga el formoterol, el salmeterol y el vilanterol. Sus efectos secundarios más frecuentes son palpitaciones, temblor muscular e hipotasemia.
- ✓ **Anticolinérgicos:** son antagonistas de los receptores muscarínicos; evitan la broncoconstricción inducida por los nervios colinérgicos y disminuyen la secreción de moco. El bromuro de ipratropio es de acción corta (8-12 horas) y el bromuro de tiotropio de acción larga (24 horas). Son menos eficaces que

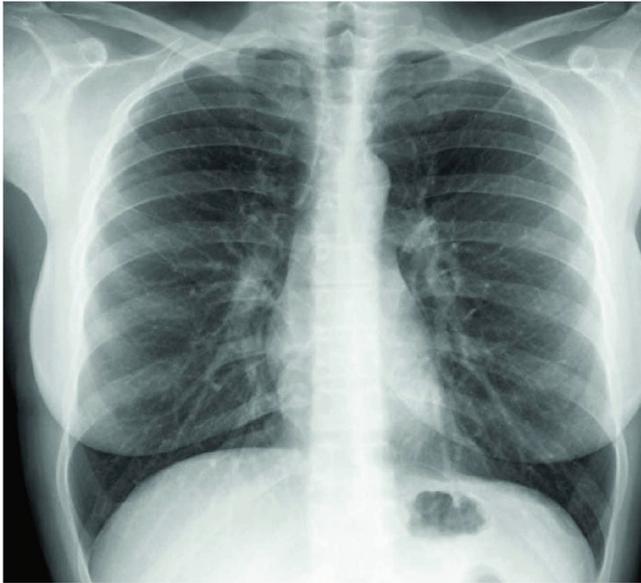


Fig. 4-4 | Radiografía de tórax normal en un paciente con asma bronquial.

los agonistas β_2 como antiasmáticos, y se suelen usar por vía inhalada asociados a ellos. El efecto secundario más frecuente es la xerostomía y, en ancianos, la retención urinaria y el glaucoma.

- ✓ **Teofilinas:** se pueden usar por vía oral en el manejo del asma crónica, o por vía intravenosa en las agudizaciones graves. Las dosis necesarias para producir broncodilatación suelen originar efectos secundarios, por lo que su uso ha sido desplazado por otros fármacos. Los efectos secundarios más frecuentes son náuseas, vómitos, cefaleas, palpitaciones y, cuando se usan a dosis mayores, pueden causar arritmias cardíacas, crisis comiciales e incluso la muerte. Su metabolización es hepática por medio del citocromo P450, y se ve alterada en ciertas situaciones (Tabla 4-2).

7.2. Antiinflamatorios

- ✓ **Corticoides:** son los antiinflamatorios más eficaces en el asma y constituyen un **tratamiento indispensable**. No ejercen efecto inmediato sobre la broncoconstricción, pero evitan la aparición de cambios irreversibles en las vías respiratorias que se producen con el asma crónica. Se pueden administrar tanto

Tabla 4-2. Situaciones que modifican el metabolismo hepático de las teofilinas

Incrementan la eliminación	Disminuyen la eliminación
<ul style="list-style-type: none"> - Inductores enzimáticos (rifampicina, fenobarbital, etanol) - Tabaco o marihuana - Dieta rica en proteínas y pobre en hidratos de carbono - Carne asada - Edad joven 	<ul style="list-style-type: none"> - Inhibidores enzimáticos (cimetidina, eritromicina, ciprofloxacino, alopurinol, zileutón, zafirlukast) - Insuficiencia cardíaca congestiva - Hepatopatía - Neumonía - Infección vírica y vacunación - Dieta rica en hidratos de carbono - Senectud

por vía inhalada como sistémica. Por vía inhalada se usan la budesonida, el dipropionato de beclometasona y la fluticasona, siendo sus efectos secundarios principalmente locales (ronquera y candidiasis bucal). Los corticoides sistémicos (hidrocortisona y metilprednisolona) generan más efectos secundarios, como osteoporosis, diabetes, hipertensión, obesidad troncular o miopatía proximal. Su administración intravenosa se reserva generalmente para tratar las crisis asmáticas graves. En ocasiones, es necesario usar corticoides orales para el tratamiento de mantenimiento; en estos casos, debemos usar la mínima dosis posible e iniciar medidas para la prevención de la osteoporosis.

- ✓ **Cromonas** (cromolín y nedocromilo sódicos): inhiben la activación de los mastocitos y los nervios sensitivos, de forma que logran controlar el asma inducida por algún desencadenante. Son fármacos seguros, por lo que se usan para el tratamiento del asma infantil, y se emplean menos en los adultos por su corta acción.
- ✓ **Antileucotrienos** (montelukast y zafirlukast): son menos eficaces que los corticoides inhalados para controlar la enfermedad. No obstante, pueden ser útiles como tratamiento complementario en pacientes que no consigan un buen control de la enfermedad únicamente con corticoides inhalados (aunque es más eficaz asociar un agonista β_2 de acción prolongada), o en pacientes que no puedan o no deseen recibir tratamiento con corticoides inhalados. Se administran por vía oral y, en general, suelen ser bien tolerados.

7.3. Tratamiento del asma crónica

Los objetivos principales del tratamiento del asma deben ser controlar los síntomas de la enfermedad, así como reducir el número de exacerbaciones y su mortalidad. Para ello, se emplea un tratamiento escalonado hasta lograr el control óptimo de la enfermedad (Tabla 4-3).

En pacientes con asma alérgica no controlada a pesar de un tratamiento óptimo, se puede usar como último escalón el omalizumab (antiinmunoglobulina E) (MIR 2012-2013, P051).

7.4. Tratamiento de las exacerbaciones

Es fundamental determinar la gravedad de la crisis. Se debe realizar una valoración inicial de la clínica y el grado objetivo de obstrucción al flujo aéreo usando el PEF. Posteriormente, se deben reevaluar dichos parámetros tras el tratamiento para comprobar si existe mejoría o no (Fig. 4-5).

En caso de que persista la insuficiencia respiratoria a pesar del tratamiento o persistan síntomas y signos de crisis grave, debe valorarse el uso de ventilación mecánica. Los criterios de ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) durante una crisis asmática son los siguientes (MIR 2013-2014, P137):

- ✓ Necesidad de ventilación mecánica invasiva (deterioro del nivel de consciencia, parada cardiorrespiratoria).
- ✓ Insuficiencia respiratoria ($PaO_2 < 60$ mmHg y/o $PaCO_2 > 45$ mmHg) que persiste a pesar del tratamiento con oxígeno a altas concentraciones.
- ✓ PEF menor del 33 % del teórico.

Tabla 4-3. Tratamiento del asma en fase estable en función de su gravedad

Síntomas diurnos	Uso de medicación de rescate	Síntomas nocturnos	Limitación de la actividad	Función pulmonar (PEF o FEV1) % teórico	Exacerbaciones	Tratamiento
No o < 2 veces/semana	No o < 2 veces/semana	< 2 veces/mes	Ninguna	> 80 %	Ninguna	- β_2 acción corta a demanda - Cromona/antileucotrienos 20 min antes de la exposición al desencadenante
> 2 veces/semana	> 2 veces/semana	> 2 veces/mes	Moderada	> 80 %	Una o ninguna al año	- β_2 acción corta a demanda - CI dosis bajas (MIR 2007-2008, P040; MIR 2005-2006, P041) - Antileucotrienos en vez de CI (MIR 2006-2007, P221) - Niños: cromonas en vez de CI
Síntomas a diario	Todos los días	>1 vez/semana	Bastante	60-80 %	Dos o más al año	- β_2 acción corta a demanda - CI dosis medias - β_2 de acción larga (nunca deben ir en monoterapia) (MIR 2010-2011, P233; MIR 2011-2012, P060; MIR 2004-2005, P041; MIR 2007-2008, P187) - Alternativa: CI + ARLT (menos eficaz que CI + LABA)
Síntomas continuos (varias veces al día)	Varias veces al día	Frecuentes	Mucha	\leq 60 %	Dos o más al año	- β_2 acción corta a demanda - CI dosis altas - β_2 de acción larga - GC orales

ARLT: antagonista de los receptores de los leucotrienos; CI: corticoides inhalados; GC: glucocorticoides; LABA: agonista β_2 de acción prolongada.

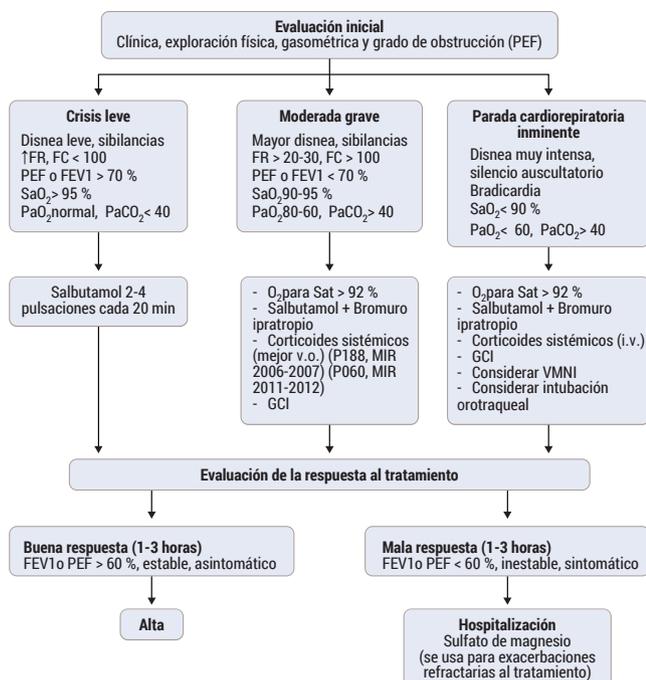


Fig. 4-5 | Manejo de las exacerbaciones asmáticas.



Puntos clave

- ✓ El asma es un proceso inflamatorio crónico de la vía aérea que cursa con hiperreactividad bronquial y obstrucción al flujo aéreo, total o parcialmente reversible, ya sea de forma espontánea o por medio de fármacos.
- ✓ La espirometría con la prueba de broncodilatación constituye el primer escalón diagnóstico. Con ella, demostramos la obstrucción reversible al flujo aéreo, que se define como un cociente FEV1/FVC $< 0,7$, y un aumento del FEV1 $\geq 12\%$ y ≥ 200 mL respecto al valor basal.
- ✓ Los corticoides inhalados son los antiinflamatorios más eficaces en el asma y constituyen el tratamiento de mantenimiento de elección.
- ✓ Los β_2 adrenérgicos de acción corta son el tratamiento de elección para las crisis asmáticas.
- ✓ Los corticoides sistémicos están indicados en las exacerbaciones asmáticas moderadas y graves.