

CONFERENCIA

ASMA EN EL SEGUNDO MILENIO

JUAN ANTONIO MAZZEI

Director de Hospital de Clínicas José de San Martín. UBA. Buenos Aires. Argentina.

Introducción

El asma continúa siendo un problema mayor de salud en todo el mundo: afecta entre el 5 y 10% de la población adulta, es una enfermedad crónica y actualmente incurable y se la considera la patología crónica más frecuente en el mundo occidental. Debido a los importantes avances en el conocimiento, diagnóstico y tratamiento, nuestra visión del asma y su complejidad ha sufrido una notable evolución en los últimos 20 años.

Al principio fue vista como un problema de excesiva contracción del músculo liso bronquial. Posteriormente se incorporó el concepto de alergia como mecanismo fundamental. Poco después se observó la existencia de asma no alérgica, introduciéndose la clasificación en intrínseca y extrínseca. Los conocimientos sobre los sistemas adrenérgicos, colinérgicos y no adrenérgicos no colinérgicos dieron origen a la concepción neurogénica. En la actualidad el asma es interpretada como una enfermedad inflamatoria. Para cada una de estas concepciones cambiantes de la enfermedad existió un tratamiento acorde, que hizo albergar la esperanza de un mejor control y hasta de su posible curación. Pese a esta mayor comprensión, reconocimiento y tratamiento, el asma presenta una verdadera paradoja: se observa en todo el mundo un aumento de la prevalencia, morbilidad y mortalidad.

Definición

Se trata de una enfermedad inflamatoria crónica de las vías aéreas del pulmón, que resulta en episodios obstructivos habitualmente reversibles (espontáneamente o como resultado del tratamiento) y en un aumento de la reactividad bronquial frente a una variedad de estímulos. En algunos pacientes, debido a la remodelación de las vías aéreas, la obstrucción puede ser fija.

Epidemiología

En EEUU, alrededor del 5.5% de la población adulta padece la enfermedad, lo que representa 14 a 15 millo-

nes de personas. En todo el mundo ha habido un aumento de la prevalencia, que va más allá de los nuevos criterios diagnósticos, de la mayor vigilancia y el mejor conocimiento de la enfermedad. El aumento de esta prevalencia es tal, que sólo puede ser atribuido a los cambios ambientales y no a su mejor reconocimiento, o a factores genéticos, aunque estos últimos son importantes para la predisposición de los individuos a desarrollar asma.

La prevalencia varía con la edad, siendo máxima alrededor de los 8 a 10 años de edad, mínima a los 40 años, aumentando progresivamente hacia los 75 años.

La severidad del asma también ha sufrido un importante aumento en los últimos años en base a la tasa de admisión hospitalaria, tal como puede demostrarse.

Si bien la mortalidad por asma es un evento raro, se trata la mayoría de las veces de una circunstancia prevenible, mucho más dramática cuando ocurre en personas jóvenes. En Nueva Zelanda se observaron 2 picos de mortalidad en los años 70 y en los años 80, atribuidos respectivamente al uso de isoproterenol y fenoterol.

En nuestro país las cifras de mortalidad por asma han registrado, en los últimos años, una tendencia a su disminución, luego de un pico epidémico de mortalidad al final de la década de los 80.

Las causas de la mortalidad por asma incluyen la falta de cumplimiento del tratamiento, los factores socioeconómicos, el aumento de la prevalencia y morbilidad, la falta de reconocimiento de la gravedad y, posiblemente, el uso indiscriminado de Beta-adrenérgicos de acción potente.

Costo de la atención del asma

La atención del asma bronquial insume enormes costos si se tienen en cuenta los valores adjudicables, tanto en costos directos como indirectos. En un año (1990) ellos representaron en EEUU 6.000 millones de dólares. Asimismo el asma es responsable del 18 al 30% de las visitas médicas según la especialidad.

Patología

En los estudios *post mortem* los pulmones de los asmáticos aparecen inflados, las vías aéreas ocupadas por tapones mucosos, las paredes engrosadas con vasodilatación y edema de la submucosa e hipertrofia y contracción del músculo liso. La membrana basal muestra un marcado engrosamiento y puede observarse fibrosis subepitelial, que explica la obstrucción fija de algunos enfermos. Existe una marcada infiltración con zonas de epitelio bronquial desprendidas, que deja desnuda la membrana basal. Las glándulas bronquiales se hallan hipertrofiadas, de modo similar a lo que sucede en la bronquitis crónica.

En los pacientes vivos el estudio de la patología bronquial mediante fibrobroncoscopia ha permitido el conocimiento de la patogenia del asma bronquial, observándose de este modo el comportamiento de las células inflamatorias y los mecanismos de remodelación de las vías aéreas.

Como la fibrobroncoscopia no es práctica para el estudio de un gran número de pacientes, se utiliza con mayor frecuencia el esputo inducido con solución salina hipertónica. En estos estudios se ha demostrado que las células efectoras de la inflamación del asma bronquial son los eosinófilos y mastocitos, mientras que los linfocitos T son los que orquestan su función.

De este modo participan en esta verdadera red celular que incluye además basófilos, macrófagos activados, células dendríticas, células epiteliales, fibroblastos y neutrófilos.

La participación de todas estas células es convocada mediante un complejo sistema de mediadores y sustancias reguladoras, entre las que se incluyen: citoquinas, quemoquinas, moléculas de adhesión, prostaglandinas, leucotrienes y óxido nítrico.

Uno de los hechos centrales en la génesis de la inflamación en el asma es el desbalance de los linfocitos T con desviación de TH1 hacia TH2.

Mecanismos del asma bronquial

Las biopsias fibrobroncoscópicas han demostrado que la inflamación está presente aún en pacientes con asma leve asintomática. El patrón de inflamación es característico e incluye las células y los cambios antes mencionados, por lo que se lo describe como bronquitis crónica eosinofílica.

Los mediadores de la inflamación son responsables de coordinar, amplificar y perpetuar la respuesta inflamatoria, atrayendo células inflamatorias adicionales. Estos mediadores producen broncoconstricción, secre-

ción de moco, exudación de plasma y aumento de la reactividad (hiperreactividad) de las vías aéreas.

Los mecanismos neurales amplifican la respuesta inflamatoria: **inflamación neurogénica**. La obstrucción irreversible o fija puede ocurrir en algunos pacientes a través de cambios que incluyen la fibrosis subepitelial, la hiperplasia del músculo liso y la neoformación de vasos.

La respuesta asmática inmediata se produce dentro de los 5 a 15 minutos de la exposición al agente desencadenante y se debe fundamentalmente a la liberación de mediadores mastocitarios del tipo de la histamina, leucotrienes, prostaglandinas y factor activador de plaquetas. La respuesta asmática tardía se produce 5 a 6 horas más tarde y en ella juegan un rol fundamental los eosinófilos que liberan proteína eosinofílica catiónica, proteína básica mayor, factor activador de plaquetas, leucotrienes y otros mediadores.

La teoría más aceptada actualmente es que para que se produzca la enfermedad, debe existir una predisposición genética y factores inductores del desarrollo del proceso inflamatorio. Los factores genéticos se hallan en discusión pero se han identificado hasta el presente varios genes candidatos a la patogenia del asma y la regulación de las células que participan. Estos incluyen:

- en el cromosoma 5 en la región 5 q 31-33, el gen de IL4, IL3, IL5, IL9, IL13, GM-CSF, receptor Beta, receptor corticoesteroide.
- en el cromosoma 11 en la región 11 q 13 el gen de la atopía
- en el cromosoma 12 en la región 12 q 13-33, los genes IFN gamma, M-GF, NF kappa B, NOS.
- en el cromosoma 6 genes responsables del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) para los antígenos leucocitarios humanos (HLA) clase II denominados DR, DP y DQ, y genes del TNF alfa.
- En el cromosoma 14 genes para HLA y el receptor de las células T (TCR).

Los sujetos con predisposición genética, en presencia de factores inductores o sensibilizadores, desarrollan inflamación asmática, que es responsable de la hiperreactividad y algunos síntomas tales como la tos y la sensación de cerrazón de pecho. A partir de esta circunstancia, los factores desencadenantes –inflamatorios y no inflamatorios– producirán un aumento de la inflamación o una amplificación neurogénica de la misma dando los síntomas clásicos. Los factores inductores o sensibilizadores incluyen virus, endotoxinas, polución aérea, alérgenos y agentes químicos. Los agentes desencadenantes inflamatorios incluyen virus, alérgenos, polución aérea y endotoxinas, mientras que los no inflamatorios comprenden al ejercicio, histamina, aire frío, humo, metacolina, partículas, niebla, tormentas eléctricas y factores emocionales.

Diagnóstico

Los síntomas de asma pueden variar de intensidad de unos pacientes a otros: las sibilancias, la tos, la cerrazón de pecho, la disnea y la producción de esputo constituyen las manifestaciones más frecuentes.

Los síntomas prodrómicos no están presentes en todos los casos. El examen físico puede ser normal o incluir signos característicos tales como la hiperinflación, el uso de músculos accesorios, deformidades torácicas, roncus y sibilancias, y signos asociados como pólipos nasales, rinitis y eczema.

La investigación complementaria más importante es la espirometría, la que se considera esencial para el diagnóstico de la enfermedad.

Las pruebas de alergia se utilizan para documentar la atopía e identificar alérgenos posibles. El PRICK test es de enorme utilidad y el RAST sólo debe utilizarse cuando la realización de las pruebas cutáneas no es posible.

Medición de la función pulmonar

Las pruebas de laboratorio pulmonar simples, realizadas repetidamente, son más útiles que las pruebas complejas. Si la espirometría, en presencia de síntomas de asma, muestra una relación FEV_1/FVC por debajo de lo normal y su repetición después de una prueba de broncodilatación con Beta 2-adrenérgicos muestra una reversibilidad mayor del 12% con un valor absoluto mayor de 200 ml, esto permite realizar el diagnóstico de asma bronquial. Si la reversibilidad no alcanza esos valores puede realizarse una prueba de esteroides midiendo luego la respuesta. Si la mejoría del FEV_1 es 20% o más, esto hace el diagnóstico de asma.

Si la espirometría es normal o los síntomas de asma probable sólo incluyen la presencia de tos crónica, debe realizarse una prueba de metacolina o histamina y en el caso que dé una $PC_{20} < 8$ mg/ml abona también el diagnóstico, ya que demuestra la existencia de hiperreactividad. Otra forma de medir la hiperreactividad es mediante la medición seriada domiciliaria del flujo pico.

Los espirómetros actuales que permiten la realización conjunta de la curva flujo/volumen son útiles para descartar otros sitios de obstrucción de la vía aérea mayor que pueden simular asma.

De todos los índices de la espirometría, el FEV_1 es el que mejor provee y refleja la severidad global de la obstrucción.

El flujo espiratorio pico (FEP) es una prueba simple de función pulmonar que puede ser medida con dispositivos domiciliarios, pero tiene inconvenientes importantes, ya que depende de la correcta realización de la maniobra y puede ser normal en pacientes que tienen marcada obstrucción de las vías aéreas periféricas ya que

refleja fundamentalmente la obstrucción de las vías aéreas mayores.

Las otras pruebas de función pulmonar raramente son utilizadas aunque pueden ser de utilidad cuando existen dudas en el diagnóstico.

Diagnósticos diferenciales

El asma plantea múltiples diagnósticos diferenciales en el adulto que incluyen la disfunción de cuerdas vocales, los tumores traqueales, las compresiones extrínsecas, la epiglotitis, la parálisis de las cuerdas vocales, la estenosis subglótica, la granulomatosis de Wegener y la EPOC. En ocasiones el diagnóstico entre asma y EPOC puede ser difícil y si bien existen algunos datos de la historia clínica y de laboratorio relativamente característicos, debe tenerse en cuenta que la superposición de ambas enfermedades no es un hecho infrecuente.

Clasificación del asma

La clasificación actual del asma tiene en cuenta su severidad a fin de adecuar el tratamiento a la misma. De modo escalonado el asma se clasifica en: leve intermitente, leve persistente, moderada persistente y severa persistente. La clasificación tiene en cuenta 5 variables: 1) Síntomas en el tiempo. 2) Exacerbaciones. 3) Síntomas nocturnos. 4) FEV_1 o FEP en porcentaje de lo predicho. 5) Variabilidad del FEP.

El asma leve intermitente presenta síntomas < 1 vez por semana, las exacerbaciones son breves, los síntomas nocturnos son < 2 veces por mes, el FEV_1 es $> 80\%$ del predicho y la variabilidad es $< 20\%$.

El asma leve persistente presenta síntomas > 1 vez por semana pero < 1 vez por día, las exacerbaciones afectan la actividad y el sueño, los síntomas nocturnos son > 2 veces por mes, el FEV_1 es $> 80\%$ y la variabilidad del 20 al 30%.

El asma moderada persistente tiene síntomas diarios, las exacerbaciones afectan la actividad y el sueño, los síntomas nocturnos > 1 vez por semana, debe hacer uso diario de Beta 2-agonistas inhalados de corta duración, el $FEV_1 > 60\%$ a $< 80\%$ del predicho y la variabilidad $> 30\%$.

El asma severa persistente tiene síntomas continuos, exacerbaciones frecuentes, síntomas nocturnos frecuentes, actividad física limitada por los síntomas, $FEV_1 < 60\%$ y la variabilidad $> 30\%$.

La existencia de una característica de severidad es suficiente para incluir al paciente en esa categoría.

Tratamiento farmacológico

El tratamiento incluye agentes antiinflamatorios o controladores y agentes broncodilatadores o aliviadores.

Los agentes antiinflamatorios incluyen los corticoesteroides inhalados, el cromoglicato disódico inhalado, el nedocromil inhalado, los corticoesteroides orales y los antagonistas de los leucotrienes. Los agentes broncodilatadores incluyen los Beta 2-adrenérgicos de acción corta o de acción prolongada, las teofilinas y los anticolinérgicos.

Adaptando la intensidad del tratamiento a la clasificación de severidad, las pautas son las siguientes:

Asma leve intermitente: inhalador Beta 2-agonista de acción corta según necesidad. La utilización de esta medicación más de 2 veces por semana indica la necesidad de pasar al tratamiento del escalón superior.

Asma leve persistente: medicación diaria en base a corticoesteroides inhalados (baja dosis) o cromoglicato o nedocromil o teofilina de acción prolongada o antileucotrienes. Los Beta 2-agonistas de acción corta deben utilizarse según necesidad; si la misma fuera diaria debería pasarse al escalón superior.

Asma moderada persistente: uso diario de corticoesteroides inhalados a dosis media o de corticoesteroides inhalados a dosis baja-media con el agregado de Beta 2-agonistas de acción prolongada o teofilina de acción prolongada o Beta 2-agonista de acción prolongada por vía oral. Si se requiere: aumentar los corticoesteroides inhalados (dosis media-alta) y agregar broncodilatadores de acción prolongada. El uso de Beta 2-agonistas de acción corta debe mantenerse según necesidad y si los mismos se requieren en dosis mayores de 1 vez por día debe pasarse al estadio superior.

Asma severa persistente: medicación diaria en base a corticoesteroides inhalados (dosis alta) y broncodilatadores de acción prolongada y corticoesteroides orales (2 mg/Kg/día sin exceder los 60 mg/Kg/día). Los Beta 2-agonistas inhalados de corta duración deben ser utilizados según necesidad; su utilización diaria indica la necesidad de tratamiento adicional.

Educación al paciente

La educación debe incluir la enseñanza de los hechos básicos del asma, el uso correcto de los inhaladores, espaciadores y dispositivos, el desarrollo de un plan de automanejo, el desarrollo de un plan de acción y el control de las medidas de evitación. En los estadios persistentes estas medidas deben ser completadas con las de monitoreo de la función mediante la medición del FEP,

la indicación de concurrencia a grupos de educación y la revisión del plan de tratamiento y automanejo.

Los asmáticos severos persistentes deben ser referidos a sesiones de educación individual.

Futuras direcciones

El gran avance en nuestra comprensión de la patología del asma y su naturaleza inflamatoria puede llevar a mejorar los tratamientos. La mejoría de los sistemas de liberación y control puede lograr un mejor cumplimiento del tratamiento de la enfermedad.

Los programas educativos y el rápido acceso a los cuidados redundarán en un mejor pronóstico y menor mortalidad por asma.

Las más recientes drogas en investigación incluyen nuevos broncodilatadores derivados de la xantina, antagonistas muscarínicos selectivos (tiotropium), activadores de los canales potásicos (levcromatalín), inhibidores selectivos de las fosfodiesterasas, compuestos nitrovasodilatadores, análogos del péptido intestinal vasoactivo y el péptido atrial natriurético, etc. Entre los antagonistas de los mediadores se hallan en etapa de investigación: antagonistas del factor activador de plaquetas, tromboxano, bradiquinina, NO-sintetasa y endotelina. Los inhibidores de las citoquinas se han desarrollado contra la IL5, IL4 y TNF alfa. Se han utilizado también citoquinas antiinflamatorias como interferón gamma e IL12. Por último la terapia génica, teniendo en cuenta la diversidad de genes hasta ahora descubiertos, parece poco viable.

Bibliografía

- ATS Post Graduate Course 2: Asthma Update: the natural history of Asthma. Toronto (Canadá), May 2000.
- Barnes PJ, Grunstein MM, Leff AR, Woolcock AJ: Asthma Volumen 2. Lippincott-Raven, Philadelphia, 1997.
- Barnes PJ, Rodger IW, Thomson NC: Asthma, Academic Press, 3th ed. U.K., 1998.
- Barnes PJ, Godfrey S, Mazzi JA: Asma. Martín Dunitz, London, 1999.
- Djukanovic R, Holgate ST: An Atlas of Asthma. The Parthenon Publishing Group, New York-London, 1999.
- Payne DK: Asthma (en Bone's: Atlas of Pulmonary and Critical Care Medicine) Williams & Wilkins, Philadelphia, 1999, p 1-11.
- US Department of Health and Human Services, National Institutes of Health, National Heart, Lung and Blood Institute: Publication NIH N° 96-3659 B, November 1998.