

Módulo de Enfermedades Respiratorias

Escuela de Medicina

Universidad de Chile



Estimados Alumnos:

Ponemos a su disposición los apuntes de las clases del Módulo de Enfermedades Respiratorias, impartido para los alumnos de tercer año de la Escuela de Medicina de la Universidad de Chile.

Cada apunte tiene la autoría de una persona, pero han sido revisados, y corregidos por un equipo de académicos y posteriormente publicados por el grupo editor. Es por ello que estos apuntes interpretan la opinión de los docentes que imparten el módulo en todas las sedes de Escuela de Medicina de la Universidad de Chile.

Médicos Participantes

Dra. Patricia Ancic

Dr. Sergio Bozzo

Dra. Rosa María Feijoo

Dra. Laura Mendoza

Dra. Maite Oyonarte

Dr. Fernando Rivas

Dr. Rodrigo Gil

Editores

Dr. Sergio Bozzo

Dra. Rosa María Feijoo

Dr. Rodrigo Gil

ASMA BRONQUIAL

DEFINICIÓN:

El Asma Bronquial es una enfermedad inflamatoria crónica de las vías aéreas caracterizada por hiperreactividad bronquial (HRB) y obstrucción variable al flujo aéreo. En el proceso inflamatorio del asma participan muchas células y mediadores que ocasionan un aumento de la reactividad bronquial a distintos estímulos, lo que lleva a episodios recurrentes de sibilancias, disnea, pecho apretado y tos, particularmente durante la noche o madrugada. Estos episodios se asocian con una obstrucción variable al flujo aéreo que es reversible espontáneamente o con tratamiento.

El Asma es una enfermedad crónica que requiere tratamiento permanente y que con un manejo apropiado, oportuno y controlado permitirá al paciente llevar una vida normal o cercana a lo normal

EPIDEMIOLOGÍA:

Hay amplias variaciones en la prevalencia de la enfermedad, siendo más alta en los países de habla inglesa. En Chile la prevalencia es alrededor de 5 a 10%.

FISIOPATOLOGÍA:

Existe un proceso inflamatorio que compromete las vías aéreas grandes y pequeñas con producción de mediadores que llevan a una bronquitis / bronquiolitis crónica eosinofílica.

La inflamación de la vía aérea está formada por un infiltrado celular de linfocitos T helper 2 (Th2), eosinófilos y mastocitos.

La obstrucción de la vía aérea ocurre como una combinación de:

- contracción del músculo liso
- secreciones en el lumen de la vía aérea
- engrosamiento de la pared de la vía aérea

La obstrucción puede hacerse irreversible en el tiempo debido a:

- engrosamiento de la lámina reticularis, depósito de colágeno y descamación epitelial
- remodelación de la vía aérea con hipertrofia e hiperplasia del músculo liso

ETIOLOGÍA:

El asma bronquial se debe a una combinación de factores genéticos y ambientales. Se han identificados numerosos **genes** involucrados en la patogenia del asma que interactúan con los **factores ambientales** para determinar la expresión de la enfermedad. Se han sugerido (pero no confirmado) múltiples factores ambientales para explicar el aumento en la prevalencia del asma observado en las últimas décadas; estos se relacionan con una mejoría en las condiciones de vida como disminución de las infecciones en la infancia, aumento en las inmunizaciones, cambios en la dieta etc.

MECANISMOS INMUNOLOGICOS:

Aproximadamente un 70% de los asmáticos son atópicos y reaccionan frente a alérgenos ambientales produciendo IgE específica por parte de los linfocitos B. La IgE específica se une a la superficie de los mastocitos y los sensibiliza lo que lleva a la activación y degranulación de estas células ocasionando la liberación de mediadores preformados almacenados en sus gránulos como histamina y de otros mediadores sintetizados de novo como prostaglandinas, leucotrienos, factor activador de plaquetas (PAF) y citoquinas.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:

Los síntomas del asma son tos, disnea, pecho apretado y sibilancias. Estos síntomas son variables, intermitentes, empeoran en la noche y se asocian con gatillantes específicos (pólenes, caspas de animales etc.) y gatillantes inespecíficos (exposición a aire frío, olores intensos, ejercicio etc.). En los periodos intercrisis el paciente es asintomático.

El examen físico puede ser enteramente normal o tener sibilancias espiratorias. En casos de asma mal controlada o de larga duración puede haber hiperinflación torácica y en casos de una crisis grave de asma puede no haber sibilancias al existir un flujo aéreo muy lento.

DIAGNÓSTICO:

Es un diagnóstico fundamentalmente clínico basado en la presencia de episodios de síntomas como tos, sibilancias y pecho apretado, reversibles completamente en forma espontánea o con tratamiento. También debe considerarse el diagnóstico de asma en pacientes con tos nocturna o tos inducida por la risa o el ejercicio especialmente al correr.

En la anamnesis debe preguntarse por la presencia de atopia, síntomas de otras enfermedades alérgicas como rinitis estacional o perenne y la historia familiar. Así mismo hay que investigar sobre los factores gatillantes y sobre la historia ocupacional.

EXÁMENES DE LABORATORIO:

Los resultados de los exámenes tienen significado diagnóstico de asma bronquial solamente en presencia de un cuadro clínico compatible

- Espirometría basal y postbroncodilatador:

Una alteración ventilatoria obstructiva que se modifica en forma significativa después del broncodilatador (aumento de 15% del VEF 1 y 200 ml) confirma el diagnóstico.

- Seguimiento flujométrico:

Una variabilidad diaria del PEF mayor a 20% en más de 3 días durante una semana de seguimiento es sugerente de asma.

- Test de metacolina:

En casos de espirometría normal debe investigarse la presencia de hiperreactividad bronquial con un test de metacolina. El examen es sugerente si se observa una caída del VEF1 mayor o igual al 20% del basal.

La dosis de metacolina que produce una caída de 20% del VEF1 corresponde al PC20; la mayoría de los sujetos normales tiene un PC20 mayor a 16 mg/ml, mientras que en la mayoría de los asmáticos es menor a 8 mg/ml.

La ausencia de hiperreactividad bronquial es un argumento en contra del diagnóstico de asma.

Otros exámenes diagnósticos:

- Rx tórax:

Es normal en los asmáticos, salvo cuando el paciente está muy obstruido, en cuyo caso hay signos de atrapamiento aéreo (aplanamiento de los diafragmas y aumento del espacio entre las costillas). También, es útil para descartar otras patologías.

- Eosinófilos en expectoración:

Un recuento alto de eosinófilos en el esputo puede ayudar a confirmar el diagnóstico.

- Test cutáneo (prick test)

Útil para definir la constitución atópica e identificar gatillantes ambientales.

- Determinación de IgE total sérica:

Si está elevada es sugerente de atopia

- Test de provocación bronquial específicos:

Útiles en el estudio de asma ocupacional.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL:

Si la espirometría, el test de metacolina y/o el seguimiento flujométrico son normales o no se correlacionan con la clínica o hay una mala respuesta al tratamiento el diagnóstico de asma se debe poner en duda.

El diagnóstico diferencial del asma incluye otras causas de tos y disnea crónicas (Tabla 1) por lo que es fundamental un buen examen clínico y los resultados de la espirometría y de la Rx. tórax. En pacientes que consultan por tos crónica y que tienen una Rx. tórax y exámenes de función pulmonar normales las posibilidades de diagnóstico diferencial son: descarga posterior asociada a sinusitis o rinitis, HRB transitoria secundaria a infección viral, RGE y tos inducida por fármacos como enalapril.

Tabla 1. Diagnóstico Diferencial del Asma		
	CAUSA RESPIRATORIA	CAUSA NO RESPIRATORIA
TOS	Descarga posterior Sinusitis HRB transitoria postviral	Reflujo gastroesofágico Fármacos (enalapril)
DISNEA	Obstrucción vía aérea alta EPOC Otras LCFA	Insuficiencia cardiaca Estenosis mitral

CLASIFICACIÓN DE LA GRAVEDAD DEL ASMA:

Tiene como objetivo definir el tipo de tratamiento que el paciente necesita y se basa en la intensidad y frecuencia de los síntomas, los resultados de la medición de función pulmonar y el tratamiento que el paciente ha recibido. Existen diferentes clasificaciones para la gravedad del asma. Utilizaremos la de la Sociedad Chilena de Enfermedades Respiratorias (Tabla 2).

Tabla 2. Clasificación Clínica de Severidad del Asma

Nivel de gravedad	Síntomas diurnos	Síntomas nocturnos	Función pulmonar
Intermitente	≤ 1 día a la semana	≤ 2 veces al mes	VEF ₁ o PEF ≥ 80% Variabilidad PEF < 20%
Persistente leve	> 1 día a la semana pero no diarios	> 2 veces al mes	VEF ₁ o PEF 80% Variabilidad PEF 20-30%
Persistente moderada	Síntomas diarios Los síntomas afectan la actividad normal diaria.	> 1 vez a la semana y afectan el sueño.	VEF ₁ o PEF \geq 60 < 80% Variabilidad PEF > 30%
Persistente grave	Síntomas continuos Crisis frecuentes Actividad habitual muy alterada	Frecuentes	VEF ₁ o PEF < 60% Variabilidad PEF > 30%

TRATAMIENTO DEL ASMA BRONQUIAL EN FASE ESTABLE

El tratamiento del asma se efectúa de acuerdo a su severidad. Para controlar el asma en esta fase se emplean dos grandes grupos de medicamentos, los controladores y los aliviadores.

A. Medicamentos controladores:

Su objetivo es obtener el control del asma a través de su efecto antiinflamatorio. Se administran diariamente y por tiempo prolongado.

1. Corticoesteroides:

a. **Los corticoides inhalados (CI):** Son los medicamentos más efectivos para cumplir con los objetivos del tratamiento en el asma bronquial, tanto en adultos como en niños ya que la reducción del proceso inflamatorio de las vías aéreas previene y reduce los síntomas, la HRB, la frecuencia y la severidad de las exacerbaciones, mejora la función pulmonar y la calidad de vida. Los corticoides inhalados se consideran el **tratamiento de elección** para todos los niveles de severidad del asma persistente.

b. **Corticoides sistémicos (CS):** Son la etapa final de la terapia del asma severo persistente y con control insuficiente.

2. **β_2 agonistas de acción prolongada (β_2 A-AP):** Corresponden al Salmeterol y Formoterol. Son medicamentos controladores y broncodilatadores cuyo efecto dura 12 horas y que ejercen una acción aditiva sobre los corticoides inhalados. No debe usarse sin un CI.

- 3. Antileucotrienos:** Son medicamentos de uso oral, con una mínima acción broncodilatadora y efecto anti-inflamatorio leve a moderada. En el adulto se emplean tabletas de 10 mg de una toma nocturna. Sus principales indicaciones serían el asma por ejercicio, asma por ácido acetil salicílico, asma intermitente, y asma persistentes leves.
- 4. Teofilinas acción prolongada.** Son broncodilatadores menos potentes que los β_2 A-AC con cierto efecto antiinflamatorio, al ser usados en combinación con otros medicamentos aportan un leve efecto aditivo pero deben tomarse en cuenta sus importantes efectos adversos y toxicidad que no son dosis dependientes.

Medicamentos aliviadores.

- β_2 agonistas de acción corta (β_2 A-AC):** Broncodilatadores inhalados que mejoran rápidamente los síntomas agudos de obstrucción bronquial ya que relajan la musculatura lisa, aumentan el clearance mucociliar y disminuyen la liberación de mediadores de los mastocitos. Son los medicamentos de alivio sintomático en todos los niveles de severidad del asma, en las exacerbaciones y en el asma mediado por ejercicio. En Chile se dispone de Salbutamol y Fenoterol.
- Anticolinérgicos:** Son broncodilatadores que por vía inhalada bloquean la acetilcolina de los nervios colinérgicos. Son menos potentes que los β_2 A-AC y su comienzo de acción es más lento (30-60 minutos). Son útiles como alternativa en pacientes que no toleran los β_2 agonistas por sus efectos adversos y como terapia aditiva al β_2 A-AC en las exacerbaciones graves del asma. No deben administrarse por mascarilla facial por sus efectos adversos oculares. En Chile se dispone de Bromuro de Ipratropio y Tiotropio
- Teofilina:** Su uso se ha discontinuado por dar niveles plasmáticos erráticos, requiriéndose de su medición para un manejo seguro.

Objetivos generales del tratamiento:

- Lograr y mantener la mejoría de los síntomas
- Prevenir las exacerbaciones (desde las de intensidad leve al ataque de asma).
- Mantener la función pulmonar, medida por PEF o VEF₁, en el mejor nivel que sea posible.
- Permitir realizar actividades normales de la vida diaria, incluyendo el ejercicio.
- Evitar los efectos adversos de los medicamentos
- Prevenir el desarrollo de una obstrucción irreversible de la vía aérea.
- Prevenir las muertes por Asma.

Estrategia del tratamiento farmacológico en el Asma crónico en fase estable.

Para la elección de la terapia, se recomienda una estrategia de tratamiento escalonado según el nivel de gravedad de la afección. Las recomendaciones de la Sociedad Chilena de Enfermedades Respiratorias se resumen en la Tabla 3.

Tabla 3.- Tratamiento escalonado del asma crónico.		
Nivel de severidad	Medicación de control	Medicación de alivio
I. Intermittente	No requiere	β_2 acción corta PRN no mayor 1 vez/día
II. Persistente leve	Beclometasona 250 ug c/12 hrs. (total 500 ug)(*)	β_2 acción corta PRN no mayor de 3 veces al día
III. Persistente moderado	Beclometasona 500–1000 ug/día con o sin agregado de β_2 agonista de acción prolongada (**)	β_2 acción corta no mayor de 4 veces al día.
IV. Persistente severo	Beclometasona 1000-2000 ug/día. Es mejor: 1000 mcgr diario + Salmeterol 100 mcgr diarios divididos en 2 dosis. Si no hay control agregar Prednisona 0,5 mg/kg por 7 – 14 días, manteniendo el esteroide inhalado. Alternativas de terapia aditiva: Teofilina acción sostenida o leucotrienos .	β_2 acción corta 4 veces al día

(*) o equivalente (tabla 4)

(**) Alternativos: Teofilina acción sostenida y antileucotrienos, pero son menos eficaces que los β_2 de acción prolongada.

Tabla 4. Equivalencia de los corticoides inhalados				
Potencia Equivalente entre Corticoesteroides Inhalados				
	Dosis Baja mcg/día	Dosis Mediana mcg/día	Dosis Alta mcg/día	Frecuencia de uso
Beclometasona	200 – 500	500 – 1000	>1000	2 a 4 veces al día
Budesonida	200 – 400	400 – 800	> 800	1 a 2 veces al día
Fluticasona	100 - 250	250 – 500	> 500	1 a 2 veces al día

CRISIS AGUDA DE ASMA

Se define como episodios con un aumento rápido y progresivo de disnea, tos, sibilancias y opresión torácica o mayor requerimientos del uso de broncodilatadores. Las crisis tienen un rango variable de severidad, pudiendo ser crisis leves hasta crisis graves con riesgo vital.

La severidad de la exacerbación o crisis de asma determinará el tratamiento a implementar, y por ello la primera medida es la evaluación de la crisis. La mayoría de las crisis son leves y son solucionadas en el hogar del enfermo o en el Consultorio primario; pueden sin embargo ser moderadas y graves, requiriendo de recursos especializados (Servicios de urgencia, hospitalización, salas de UCI).

Tabla 5. Clasificación de la gravedad de la crisis aguda de asma.				
Parámetros	Leve	Moderada	Grave	Riesgo Vital
Disnea	Al caminar	Hablar	En reposo	Permanente
Frec. Respiratoria	< 25 x min.	< 30 x min.	≥ 30 / min.	Esfuerzo resp. débil
Frec. Cardíaca	< 100 x min.	100 – 120 x min.	> de 120 x min	Bradycardia
Estado conciencia	Bueno	Bueno	Agitado	Deteriorado. Confuso
3Sibilancias	Moderada	Audibles	Audibles y sonoros	Ausentes
PEF % de teórico	> 80%	60 – 80%	< 60%	Difícil de medir < 30%
Saturación de O ₂ (respirando aire)	> 95% (pa O ₂ :N)	91 – 95% (pa O ₂ > 60 m)	< 90% (paO ₂ < 60)	< 85% cianosis
Pulso paradójal	Ausente < 10 mmHg	Puede estar presente 10-25 mmHg	A menudo presente > 25 mmHg	Ausente sugiere fatiga muscular

N = normal

Tratamiento inicial

- Crisis leve:** β_2 agonista de acción corta con aerocámara: dos inhalaciones cada 15 ó 20 min. hasta un máximo de 3 a 4 aplicaciones en una hora. No hay ventajas del uso de nebulizaciones. Si hay respuesta clínica adecuada y el PEF es \geq a 80% del teórico o del mejor valor previo puede continuarse con el β_2 agonista cada 3 ó 4 horas por 24 – 48 horas.
- Crisis moderada.** si la respuesta al tratamiento anterior es incompleta y el PEF se mantiene entre 60 – 80% del teórico o del mejor valor previo agregar prednisona oral: 0,5 mg/kg y continuar β_2 agonistas inhalados 3-4 inhalaciones cada 15-20 minutos. Iniciar uso de oxígeno por naricera (3 litros por minuto). Considerar hospitalización según evolución.

- c. **Crisis grave.** Hay pobre respuesta al β_2 agonista en la 1ª hora, y el PEF se mantiene bajo 60% del teórico o del mejor valor previo. Agregar prednisona oral 0,5-1 mg/kg, repetir el β_2 agonista inhalado cada 15 minutos hasta 10–12 puffs en una hora, agregar un anticolinérgico inhalado, administrar oxígeno (3-4 litros por minuto) para llevar saturación sobre 90%, instalar vía venosa y hospitalizar.

