

en el EPOC, con aumento en el número de neutrófilos en el esputo, aumento del estrés oxidativo y pobre respuesta a los corticoides. Más aun, mientras que en el asma leve predomina la respuesta Th2, en el asma severa hay un componente mixto Th1-Th2 y un aumento en los LT CD8. La inflamación neutrofílica en los casos de asma severa podría ser inducida a través de los LTh17. Asimismo, una inflamación neutrofílica se puede encontrar en pacientes asmáticos fumadores, que además tienen pobre respuesta a los corticoides.

EPOC reversible

Este subgrupo de pacientes con reversibilidad a los broncodilatadores presenta aumento de los eosinófilos en el esputo inducido y mejor respuesta al tratamiento con corticoides, característicos del asma. Probablemente se trate de pacientes que tienen concomitancia de ambas enfermedades.

Exacerbaciones agudas

En ambas enfermedades los episodios de exacerbación se asocian con un incremento de la inflamación de la vía aérea, aumento en el número de células y altas concentraciones de los mediadores inflamatorios. Sin embargo, con cambios en el patrón inflamatorio característico de ambas enfermedades. Por ejemplo, en las exacerbaciones de asma desencadenadas por virus hay un aumento tanto de los eosinófilos como de los neutrófilos, mientras que en el EPOC exacerbado hay un aumento de los eosinófilos. Por lo tanto, durante los episodios de exacerbación el patrón inflamatorio de asma y EPOC se entremezcla.⁽²⁾

IMPLICANCIAS TERAPÉUTICAS

Teniendo en cuenta los patrones inflamatorios e inmunológicos no debiera sorprender que la respuesta a los tratamientos antiinflamatorios sea diferente.

Respuesta a los corticoides

En el asma se observa generalmente una buena respuesta a los corticoides que actúan mediante el reclutamiento de la enzima histona nuclear desacetilasa (HDAC2). Ésta actúa desacetilando los genes involucrados en la inflamación, suprimiendo su expresión y así la respuesta inflamatoria. En la EPOC hay una disminución en la expresión y actividad de la HDAC2 debido a un aumento en el estrés oxidativo y nitrativo. Bajas concentraciones de teofilina restaurarían la actividad normal de la HDAC2 revirtiendo la resistencia a los corticoides en la EPOC. La pobre respuesta a los corticoides observada en el asma severa y en asmáticos fumadores, también puede deberse a reducción en los niveles y función de HDAC2 por la razón antedicha.⁽²⁾

Inmunomoduladores. Dado que la respuesta inflamatoria involucra mecanismos inmunológicos, se podría suponer que serían útiles en el tratamiento de estas dos enfermedades. Aunque ha habido intentos de inhibir específicamente varias citoquinas tanto en el asma como en la EPOC, los resultados han sido decepcionantes. Una razón importante es que existen muchas citoquinas involucradas y redundancia considerable en sus efectos.⁽⁴⁾ Actualmente se encuentran en investigación diferentes tratamientos inmunomoduladores como vacunas de ADN o péptidos de LT. La supresión de los LT podría ser útil en el tratamiento de ambas patologías.⁽²⁾ La ciclosporina A mostró un leve beneficio pero con efectos tóxicos, por lo que no se recomienda su uso. Todavía faltan estudios de otros inmunomoduladores menos tóxicos como el micofenolato mofetilo, tacrolimus o rapamicina, todos utili-

zados para prevenir el rechazo de trasplantes. Inmunomoduladores específicos de linfocitos TH2 han sido probados sin éxito.

Otros tratamientos

Se encuentran en investigación otras terapias como la inhibición de factores transcripcionales y moléculas vinculadas a la cascada de señales intracelulares. También se encuentran en desarrollo inhibidores de quimiocinas, tanto en asma con en la EPOC.

Si bien existen tratamientos altamente efectivos para el asma leve, no sucede lo mismo con el asma severa y el asma en pacientes fumadores utilizando las estrategias actuales. Sin embargo, debido a las similitudes de estas dos últimas formas con la EPOC, es probable que los nuevos tratamientos antiinflamatorios que sean efectivos para la EPOC, lo sean también para el asma refractaria.²

BIBLIOGRAFÍA

1. Cosío, B. G. et al. EPOC y asma. Arch Bronconeumol. 2010; 46 (Supl 8): 2-7.
2. Barnes, P.J. Immunology of asthma and chronic obstructive pulmonary disease. Nat Rev Immunol 2008; 8: 183-192.
3. Barquet, V; Irueta, S; Grille, S. Reacciones de Hipersensibilidad. En: Inmunopatología. Montevideo: Oficina del libro-FEF-MUR. 2011. p. 43-64.
4. Barnes, P.J. The cytokine network in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. J Clin Invest 2008; 118: 3546-3556.
5. Guerra, S. Asthma and Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2009; 9(5): 409-416.

Aspectos conceptuales de clasificación y tratamiento del asma enfermedad

Dra. Helena Machado

Residente de Clínica Médica. Hospital Pasteur. Facultad de Medicina. UdelaR. Montevideo.

Dra. Melina Rubiños

Residente de Clínica Médica. Hospital Pasteur. Facultad de Medicina. UdelaR. Montevideo.

Dra. Mariana González

Residente de Clínica Médica. Hospital Pasteur. Facultad de Medicina. UdelaR. Montevideo.

Dra. Valeria Elustondo

Residente de Clínica Médica. Hospital Pasteur. Facultad de Medicina. UdelaR. Montevideo.

Dr. Ignacio Borgia

Residente de Clínica Médica. Hospital Pasteur. Facultad de Medicina. UdelaR. Montevideo.

Dra. Marina Rodríguez

Residente de Clínica Médica. Hospital Pasteur. Facultad de Medicina. UdelaR. Montevideo.

Dr. Alfredo Ibarra

Residente de Clínica Médica. Hospital Pasteur. Facultad de Medicina. UdelaR. Montevideo.

INTRODUCCIÓN

El asma es una enfermedad que incluye diversos feno-

tipos que comparten manifestaciones clínicas similares pero de etiologías probablemente diferentes.

Se define como una enfermedad inflamatoria crónica de las vías respiratorias, en cuya patogenia intervienen diversas células y mediadores de la inflamación, condicionada en parte por factores genéticos. Cursa con hiperrespuesta bronquial y una obstrucción variable al flujo aéreo, total o parcialmente reversible, ya sea por la acción medicamentosa o espontáneamente.

El presente artículo se centra en la clasificación del paciente asmático, su influencia en la terapéutica y su aplicabilidad en la práctica clínica.

A lo largo de los años han existido importantes controversias en cuanto a la clasificación de la enfermedad, basadas en los aspectos fisiopatogénicos que la caracterizan, experimentando en los últimos años una evolución importante en los aspectos conceptuales de manejo del paciente asmático⁽¹⁻³⁾.

CLASIFICACIÓN DEL ASMA

La importancia en la clasificación de las enfermedades radica en la necesidad y utilidad de agrupar pacientes que

presenten características comunes, a fin de poder establecer estrategias terapéuticas dirigidas así como pronósticos diferenciales.

En el año 1993 se funda Global Initiative for Asthma (GINA) en colaboración con el The National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI) el National Institute of Health (NIH) y la Organización mundial de la Salud (OMS) con el objetivo de crear lineamientos sobre el asma, elaboradas por comité de expertos de todo el mundo. El cometido es reducir la prevalencia, morbilidad y mortalidad de ésta enfermedad.

El primer lineamiento a propósito de la clasificación, surge en el año 1997 propuesto por el NHLBI en el marco del segundo informe del grupo de expertos: "Directrices para el diagnóstico y tratamiento del asma". El principio fundamental comprendía un enfoque de tratamiento escalonado en función de la gravedad clínica considerando tres variables: frecuencia de síntomas respiratorios diurnos, nocturnos y estado de la función pulmonar. La conjunción de estas características permitió definir cuatro categorías de la enfermedad: asma intermitente y tres grados de asma persistente (leve, moderada y grave).

Desde entonces múltiples guías de manejo toman este concepto como base en su clasificación.

Tabla I. Clasificación de la gravedad.

	Intermitente	Persistente Leve	Persistente Moderada	Persistente Severa
Síntomas Diurnos	No (2 días o menos a la semana)	Más de 2 días a la semana	Síntomas a diario	Síntomas continuos (varias veces al día)
Medicación de Alivio	No (2 días o menos a la semana)	Más de 2 días a la semana pero no a diario	Todos los días	Varias veces al día
Síntomas Nocturnos	No más de 2 veces al mes	Más de 2 días a la semana, pero no a diario	Más de 1 vez por semana	Frecuentes
Limitación de Actividad	Ninguna	Algo	Bastante	Mucha
Función Pulmonar (VEF ₁ o PEF) % Teórico	Mayor 90%	Mayor 90%	Entre 60 y 90%	Menor a 60%
Exacerbaciones	Ninguna	Una o ninguna al año	Dos o más al año	Dos o más al año

FEV₁: volumen espiratorio forzado en el primer segundo; PEF: flujo espiratorio máximo. Extraído de Guía Española para el Manejo del Asma (GEMA).

Tabla II. Clasificación del control del asma en adultos.

	Bien controlada (todos los siguientes)	Parcialmente controlada (cualquier medida en cualquier semana)	Mal controlada
Síntomas diurnos	Ninguno o menos de 2 por semana	Más de 2 veces por semana	Si mayor o igual a 3 características de parcialmente controlada
Limitación de actividad	Ninguna	Cualquiera	
Síntomas nocturnos/despertares	Ninguno	Cualquiera	
Necesidad de medicación de alivio	Ninguna o menos de 2 veces por semana	Más de 2 veces por semana	
Función pulmonar (VEF ₁ pef)	Más 80% valor teórico Más 80% mejor personal	Menos 80% valor teórico Menos 80% mejor personal	
Cuestionarios validados de síntomas (ac t-acq)	ACT mayor 20 ACQ mayor 0,75	ACT 16-19 ACQ mayor a 1,5	ACT menor de 15 ACQ no aplicable
Exacerbaciones	Ninguna	Más de 1 al año	Más de 1 en cualquier semana

FEV₁: volumen espiratorio forzado en el primer segundo; PEF: flujo espiratorio máximo; ACT: test de control del asma; ACQ: cuestionario de control del asma. Extraído de Guía Española para el Manejo del Asma (GEMA).

En enero de 2004, el Comité Ejecutivo de GINA recomendó que la guía fuera revisada y enfatizara el manejo del asma de acuerdo al grado de control clínico, más que en la clasificación de severidad. En la revisión 2006 se presentó la clasificación de acuerdo a niveles de control, clasificando la enfermedad en tres categorías: controlado, parcialmente controlado y no controlado. En esta clasificación, además de incluir la frecuencia de los síntomas y la función pulmonar, se considera la frecuencia de las exacerbaciones⁽³⁾.

Si bien ambas clasificaciones reflejan el proceso evolutivo en la evaluación del paciente asmático, podía considerarse que no son excluyentes, por el contrario resultan complementarias.

Detrás de cada una subyace la fisiopatología de la enfermedad ya que la gravedad es una propiedad intrínseca de la misma, reflejo de la intensidad de las alteraciones inflamatorias. Por otra parte la gravedad no es estática dado que se ve influenciada por características individuales, ambientales y terapéuticas.

En ese sentido es recomendable en la evaluación inicial de un paciente con asma clasificar en función de la gravedad porque la elección del tratamiento, las dosis y la pauta del mismo dependen de la situación clínica inicial.

Una vez que el paciente está bajo tratamiento se clasificará y se instituirán modificaciones en el mismo de acuerdo a su nivel de control. El manejo será entonces *dinámico*, siendo éste el principal aporte de las nuevas recomendaciones.

El nivel de control debe ser evaluado en forma sistemática. Se debería evaluar el mismo de forma objetiva. Para ello, la función pulmonar debe ser evaluada en forma periódica con espirometría y/o PEF, la situación clínica puede ser valorada mediante cuestionarios validados de síntomas y en casos seleccionados, mediante medición de biomarcadores inflamatorios, si bien estos son aún tema de debate e investigación constante⁽⁴⁾.

TRATAMIENTO

El objetivo principal del tratamiento del asma es lograr un control clínico mantenido en el tiempo. Este incluye medidas de control ambiental, educación al paciente y la familia acerca de las características de la enfermedad, reconocimiento de síntomas de crisis y severidad de los mismos; debe ser individualizado y supervisado por un equipo multidisciplinario. Se debe destacar la importancia de la vacunación anti-neumocócica y antigripal.

En cuanto al tratamiento farmacológico se cuenta con 2 clases de fármacos: de rescate y de mantenimiento.

Los fármacos de rescate incluyen los agonistas beta 2 de acción corta y los anticolinérgicos de acción corta. Ambos son administrados por vía inhalatoria.

Los fármacos de mantenimiento son: corticoides inhalados o sistémicos, agonistas beta 2 de acción prolongada, antileucotrienos, teofilina de liberación retardada y anticuerpos monoclonales anti IgE (omalizumab).

Se propone una terapia escalonada, valorando en forma continua la respuesta a ella y ajustándola según el control de la enfermedad. Para ello es necesaria una monitorización periódica del paciente.

Cada paciente es asignado inicialmente a uno de los 6 escalones terapéuticos y los ajustes posteriores vendrán determinados por el nivel de control obtenido.

La Guía Española para el Manejo del Asma propone clasificar al paciente virgen de tratamiento según la severidad de la enfermedad (asma intermitente, persistente leve, moderada y severa), comenzando la terapéutica escalonada en función de la severidad⁽¹⁾.

La estrategia terapéutica una vez iniciado el tratamiento estará condicionada por el nivel de control de la enfermedad.

Si el control no se logra en un escalón terapéutico, se pasará al siguiente hasta conseguirlo. Cuando el control se haya alcanzado y mantenido durante al menos 3 meses, se intentará bajar de escalón asegurando el control con la menor medicación posible.

Tabla III. Escalones terapéuticos.

Bajar Escalones Terapéuticos Subir						
	Escalón 1	Escalón 2	Escalón 3	Escalón 4	Escalón 5	Escalón 6
De elección		Glucocorticoide inhalado a dosis bajas	Glucocorticoide inhalado a dosis bajas +beta 2 acción prolongada	Glucocorticoide inhalado a dosis medias+ beta 2 acción prolongada	Glucocorticoide inhalado a dosis altas+beta2 acción prolongada	Glucocorticoide inhalado a dosis altas+ beta 2 acción prolongada+ glucocorticoides orales
Otras opciones		Antileucotrieno	Glucocorticoide inhalado a dosis medias Glucocorticoide inhalado a dosis media + antileucotrieno	Glucocorticoide inhalado a dosis medias+ antileucotrieno	Añadir Antileucotrieno y/o teofilina y/o Omalizumab	Añadir Antileucotrieno y/o teofilina y/o Omalizumab
A demanda	Agonista beta2 acción corta	Agonista beta2 acción corta	Agonista beta2 acción corta	Agonista beta2 acción corta	Agonista beta2 acción corta	Agonista beta2 acción corta
Educación, control ambiental, tratamiento de comorbilidades						
Considerar inmunoterapia con alergen						

Tabla IV. Clasificación del asma cuando está bien controlada, según escalones.

Gravedad	Intermitente	Persistente		
		Leve	Moderado	Grave
Necesidades mínimas de tratamiento para mantener control	Escalón 1	Escalón 2	Escalón 3 o Escalón 4	Escalón 5 o Escalón 6

La base de esta estrategia es considerar tanto el control actual de la enfermedad, como reducir el riesgo a futuro. Este último está definido por síntomas de inestabilidad clínica, exacerbaciones, disminución de la función pulmonar y efectos adversos del tratamiento.

Los escalones terapéuticos propuestos son los siguientes.

Los requerimientos terapéuticos mínimos para alcanzar los objetivos planteados representan un indicador de gravedad de la enfermedad.

Así, los pacientes controlados en el escalón terapéutico 1 se clasifican como asma intermitente, en el escalón 2 asma persistente leve, en los escalones 3 y 4 asma persistente moderada y en los escalones 5 y 6 asma persistente grave.

CONCLUSIONES

La clasificación del asma permite crear lineamientos para su manejo con el fin de reducir la prevalencia y la morbi-mortalidad de la enfermedad.

Se plantea que la clasificación basada en la gravedad clínica de la enfermedad es complementaria a la basada en su control clínico, ya que valoran distintos aspectos de la patología y se utilizan en diferentes etapas evolutivas.

El manejo según el control clínico permite abordar al paciente asmático de modo dinámico.

El objetivo principal del tratamiento del asma es alcanzar y mantener un control clínico en el tiempo, basado en un enfoque multidisciplinario e individualizado del paciente.

El tratamiento no farmacológico y farmacológico constituyen pilares indisolubles para el manejo de esta patología.

Se plantea el tratamiento escalonado según el nivel de control de la enfermedad, adaptando el mismo en forma evolutiva.

Se debe considerar tanto el control actual de la enfermedad como reducir el riesgo a futuro, lo cual implica mantener al paciente en el menor escalón terapéutico posible.

Existen parámetros objetivos de medición de los niveles de control de la enfermedad.

BIBLIOGRAFÍA

1. Guía Española para el manejo del asma.2009. Disponible en: www.gemasma.com/index.php/documentos-gema.html
2. British Guideline on the Management of Asthma, updated 2011. British Thoracic Society.
3. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, updated 2010. GINA. Disponible en: www.ginasthma.com
4. Calvo M. Clasificación del ASMA bronquial. Facultad de Me-

dicina. Universidad Austral de Chile. Disponible en: www.neumología-pediatricacl/pdf/200612/ClasificaciónAsma.pdf

5. Salas Hernández J, Fernández Vega M, Almeida Arvizu VM. Clasificación del asma. Sociedad Mexicana de Neumología. Neumol Cirg Tórax 2009; 68(Supl 2).
6. Actualización Asma. M. Perpiñá Tordera Servicio de Neumología. Hospital La Fe. Valencia. España. Medicine. 2010;10(64):4400-4407.

Tratamiento de la exacerbación aguda de asma. Actualización.

Dr. Damián Sellanes

Residente de Clínica Médica. Hospital Pasteur. Facultad de Medicina. UdelaR. Montevideo.

Dra. Sofía Fernández

Residente de Clínica Médica. Hospital Pasteur. Facultad de Medicina. UdelaR. Montevideo.

Dra. Leticia Ferrero

Residente de Clínica Médica. Hospital Pasteur. Facultad de Medicina. UdelaR. Montevideo.

Dra. Inés Gutiérrez

Residente de Clínica Médica. Hospital Pasteur. Facultad de Medicina. UdelaR. Montevideo.

Dra. Natalia Parma

Residente de Clínica Médica. Hospital Pasteur. Facultad de Medicina. UdelaR. Montevideo.

Dra. Lucia Musto

Residente de Clínica Médica. Hospital Pasteur. Facultad de Medicina. UdelaR. Montevideo.

Dr. Sebastián Durante

Residente de Clínica Médica. Hospital Pasteur. Facultad de Medicina. UdelaR. Montevideo.

Dra. Luciana Nario

Residente de Clínica Médica. Hospital Pasteur. Facultad de Medicina. UdelaR. Montevideo.

Dr. Alfredo Ibarra

Residente de Clínica Médica. Hospital Pasteur. Facultad de Medicina. UdelaR. Montevideo.

La exacerbación asmática se define como la agudización de la enfermedad, caracterizada por un aumento progresivo de la disnea, sibilancias, tos y opresión torácica, ocasionada por la obstrucción intensa del flujo aéreo.

Puede presentar distintos grados de intensidad, desde crisis leves, hasta cuadros severos, que pueden poner en riesgo la vida del paciente.

En términos de evolución temporal, existen dos escenarios patogénicos diferentes en la progresión de la exacerbación. Cuando el factor predominante es la inflamación de la vía aérea, el deterioro clínico y funcional es lentamente progresivo (horas a semanas), es la crisis *tipo I* o de *evolución lenta*. Las infecciones respiratorias son la causa de descompensación más frecuente. En la *tipo II*, el broncoespasmo es el mecanismo predominante, es de evolución rápida (menos