

GUÍAS PARA EL DIAGNÓSTICO Y MANEJO DEL ASMA

CAPÍTULO 2: TRATAMIENTO DEL ASMA BRONQUIAL

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.

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 de normalidad 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.

Para lograr estos objetivos, hay que realizar cuatro acciones fundamentales, interrelacionadas, lo que requiere disponer de instructivos escritos.

1. Educar al paciente, sobre:

- a. El tratamiento no farmacológico del asma, que incluye profilaxis primaria, secundaria y terciaria con control ambiental.
- b. La importancia y racionalidad del tratamiento farmacológico, explicando el por qué deben emplearse medicamentos de alivio del broncoespasmo y controladores de la inflamación

- de vías aéreas. Enfatizar necesidad de un tratamiento permanente y prolongado.
- c. La técnica de uso de los inhaladores, destacando que el beneficio que se obtenga depende, en gran medida, de su correcta utilización.
- d. Una buena comunicación médico-paciente, que satisfaga sus dudas, lo que es clave para aumentar la adherencia al tratamiento.
- e. Un plan escrito de auto-manejo terapéutico, lo que ha demostrado reducir la morbilidad en adultos, al explicar la evolución de la enfermedad y la posibilidad de exacerbaciones, señalando cuáles son las señales de alarma que requieren una consulta de urgencia.

2. Evaluar la severidad, utilizando el esquema adjunto basado en la categoría de síntomas, resultados de la medición de función pulmonar y la terapéutica que el paciente ha estado recibiendo (Tabla 1).

3. Reconocer los factores desencadenantes específicos e inespecíficos que causan y desencadenan los síntomas planificando la forma de controlarlos.

4. Establecer un seguimiento controlado periódico, reevaluando severidad, uso de inhaladores, co-morbilidad agravante como rinosinusitis, reflujo gastroesofágico, hipersensibilidad al ácido acetil salicílico y AINES y patologías asociadas (cardiológica, endocrina u otras).

Tabla 1. Clasificación Clínica de Severidad del Asma

Nivel de gravedad	Síntomas diurnos	Síntomas nocturnos	Función pulmonar
Intermitente leve	< 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 que afectan la actividad normal	> 1 vez a la semana y afectan el sueño	VEF ₁ o PEF > 60 < 80% Variabilidad PEF > 30%
Persistente grave	Síntomas continuos Crisis frecuentes Actividad habitual muy alterada	Frecuentes	VEF ₁ o PEF < 60% Variabilidad PEF > 30%

METAS DEL TRATAMIENTO

El objetivo es **obtener el control del asma** que se define según los siguientes puntos:

- Síntomas diurnos mínimos, idealmente ausentes.
- Síntomas nocturnos y al amanecer ausentes.
- Sin limitación de actividades diarias, incluyendo ejercicio.
- Exacerbaciones mínimas y ocasionales. Sin consultas de urgencia.
- PEF o VEF₁ ≥ 80% del teórico o mejor valor conocido.
- Variabilidad del PEF < 20%.
- Mínimo requerimiento y necesidad de β₂ agonistas inhalados de acción corta PRN.
- Ausencia de efectos adversos a los fármacos.

Una vez obtenido el control del asma, se debe mantener la terapia por al menos 2 a 3 meses y luego intentar una reducción a la mínima dosis necesaria.

El tratamiento del Asma comprende:

- a. Terapia farmacológica del Asma
 - 1) Asma crónica en fase estable
 - 2) Asma aguda, manejo de exacerbaciones
- b. Problemas específicos en el manejo del Asma.
- c. Inmunoterapia específica.

A.1. TERAPIA FARMACOLÓGICA DEL ASMA CRÓNICA EN FASE ESTABLE

Para controlar el asma en esta fase se emplean dos grandes grupos de medicamentos, los controladores y los aliviadores.

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 inhalatorios (CI) son los medicamentos más efectivos para cumplir con los objetivos del tratamiento en el asma bron-

quial, tanto en adultos como en niños (nivel de evidencia A).

Con la reducción del proceso inflamatorio de las vías aéreas, los CI previenen y reducen los síntomas, la hiperreactividad bronquial, la frecuencia y la severidad de la exacerbaciones, mejoran la función pulmonar y la calidad de vida, por lo cual se consideran el tratamiento de elección para todos los niveles de severidad del asma persistente.

¿Cuándo introducir los CI en el asma?

Tan pronto se haga el diagnóstico, para evitar la remodelación de las vías aéreas, que en el futuro significará una menor respuesta a la terapia corticoesteroidal por pérdida de la reversibilidad de la obstrucción de las vías aéreas, y cambios estructurales.

¿Cuál es la dosis inicial de CI en el asma?

Depende del nivel de severidad del asma y la potencia equivalente de los corticoesteroides inhalados (Tablas 2 y 6).

En general la dosis del esteroide inhalado debe ser la mínima para mantener el asma bajo control.

Al aumentar la dosis de los CI, la curva dosis respuesta tiende a aplanarse por lo cual incrementarlas por sobre la máxima recomendada, no aumenta los beneficios clínicos, y aparecen efectos adversos. Por esta razón, cuando el asma está insuficientemente controlada, se recomienda agregar un β₂ agonista de acción prolongada (AP) antes que subir la dosis del CI (nivel evidencia A). Si no hay mejoría con el agregado de β₂ agonista de AP subir dosis de CI.

Sin embargo, en asmáticos severos que usan corticoides orales sistémicos, éstos pueden disminuirse e incluso pueden ser suspendidos en algunos casos, utilizando dosis altas de CI (Beclometasona 2.000 ug), o dosis menores de CI con el agregado de otras terapias aditivas, por ejemplo antileucotrienos o teofilina oral (nivel de evidencia A para guía británica; nivel de evidencia B para GINA).

Tabla 2. Potencia Equivalente entre Corticoesteroides Inhalados. Uso para adultos

	Dosis Baja μg/día	Dosis Mediana μg/día	Dosis Alta μg/día	Frecuencia de uso veces al día
Beclometasona	200 – 500	500 – 1.000	> 1.000	2 a 4
Budesonida	200 – 400	400 – 800	> 800	2
Fluticasona	100 – 250	250 – 500	> 500	2

¿Cuál es la frecuencia adecuada para administrar los CI?

Los CI se usan inicialmente 2 veces al día, (nivel de evidencia A) y según sea su potencia y si se ha controlado el asma, pueden indicarse una vez al día (nivel de evidencia A).

Modo de administración de los CI

Actualmente se dispone para los pacientes adultos de:

- Inhaladores de dosis medida (IDM) que deben ser usados respirando con flujos inspiratorios lentos y profundos, con retención mínima de 10 segundos, y dejando pasar al menos 1 minuto antes de repetir la siguiente dosis, para permitir la reposición del llenado de la válvula.
- Inhaladores de polvo seco (IPS): Diskus, Turbohaler, no requieren de tanta coordinación ni de flujos inspiratorios altos para dispersar el polvo en partículas pequeñas, lo que ofrece menor dificultad para los ancianos o pacientes con gran obstrucción bronquial.
- Los inhaladores con fluoro-alkano como propelente, han permitido una mayor y más profunda llegada a la vía aérea inferior distal, además de no dañar la capa de ozono por lo cual deben preferirse (ver rotulación HFA en el envase).

Seguridad de los CI

Los CI con CFC (clorofluorocarbono) se depositan en un 10-15% en la vía inferior desde donde una pequeña parte pasa a la circulación sistémica. El resto es deglutido y pasa al sistema gastrointestinal, de donde es absorbido a la circulación general, y es metabolizado parcialmente en el hígado, quedando un porcentaje en la circulación sistémica. Es fundamental utilizar espaciadores, ya que resuelven el problema de la falla en la coordinación necesaria para su uso eficiente, mejoran la llegada del aerosol a las vías aéreas inferiores, disminuyen el impacto en la faringe y reducen la absorción digestiva y su paso a la circulación sistémica.

Dosis menores a 800 µg de Beclometasona al día, son bastante seguras en adultos para evitar efectos sistémicos, pero producen efectos locales como tos, candidiasis y disfonía, que se minimizan con el uso de espaciadores y enjuagues bucofaríngeos post-inhalación.

b. Corticoides sistémicos (CS)

Los CS orales son la etapa final de la terapia del asma severa persistente con control insuficiente.

Tabla 3. Efectos Adversos de los Corticoides Sistémicos

1. Diabetes mellitus
2. Hipertensión arterial
3. Supresión suprarrenal
4. Osteoporosis
5. Glaucoma
6. Cataratas
7. Adelgazamiento de la piel
8. Síndrome de Cushing

Los corticoides inyectables de depósito no han demostrado ventajas sobre la terapia corticoidal oral y sus efectos laterales son incontables por lo que su uso no es recomendable. El mayor problema de los corticoides sistémicos son sus reacciones adversas (Tabla 3).

2. β₂ agonistas de acción prolongada (β₂ A-AP). Salmeterol y Formoterol

Al uso habitual de β₂ agonistas de acción corta se han agregado los β₂ agonistas de acción prolongada, que son medicamentos controladores y broncodilatadores cuyo efecto dura 12 horas (Tabla 4), y que ejercen una acción aditiva sobre los corticoides inhalados.

Cuando los corticoides inhalatorios no logran el control del asma con dosis intermedias de CI, es aconsejable agregar un β₂ A-AP a los CI, ya que mejora los síntomas, la función pulmonar y disminuye el uso de salbutamol a demanda. Los efectos adversos son similares a los β₂ A-AC y menores a los observados con la terapia con β₂ agonistas orales (Tabla 5). No se recomienda su uso para aliviar los síntomas agudos del asma.

3. Antileucotrienos. Son medicamentos orales, con una mínima acción broncodilatadora y una acción anti-inflamatoria leve a moderada, siendo inferior a una dosis baja de un esteroide inhalado. Su mayor indicación sería el asma por ejercicio, asma por ácido acetil salicílico, asma intermitente, y asmas persistentes leves. En preescolares de 2 a 5 años, Montelukast en relación a placebo, ha proporcionado un beneficio terapéutico (nivel de evidencia B). Como terapia aditiva, permite ahorrar corticoides inhalatorios o sistémicos en asma persistente moderada y severa pero su acción es inferior a los β₂ A-AP (nivel de evidencia B). En Chile, se dispone de

Tabla 4. Comparación de dosis y tiempo de acción de los β_2 agonistas inhalados

		Dosis por inhalación (μg)	Tiempo del efecto (minutos)		
			Inicial (min)	Máximo (horas)	Duración (horas)
β_2 A-AC	Salbutamol	100	3 - 5	1 - 1,5	3 - 6
	Fenoterol	50	3 - 5	1 - 1,5	3 - 6
	Terbutalina	250	3 - 5	1 - 1,5	3 - 6
β_2 A-AP	Salmeterol	25	10 - 20	2 - 4	11 - 12
	Formoterol	4,5	3 - 5	1 - 1,5	11 - 12

β_2 A-AC: β_2 agonista de acción corta y rápida. β_2 A-AP: β_2 agonista de acción prolongada.

Tabla 5. Efectos adversos de la terapia farmacológica con β_2 agonistas

1. Taquicardia
2. Ansiedad
3. Temblor músculo esquelético
4. Hipokalemia
5. Prolongación del intervalo Q-T (ECG)

dos antileucotrienos: Montelukast (10 mg) 1 vez al día y Zafirlukast (10 mg) por 2 veces al día.

4. Teofilinas de acción prolongada. Usados en combinación con los esteroides inhalatorios aportan un leve efecto aditivo (nivel evidencia D), pero deben tomarse en cuenta sus importantes efectos adversos dosis-dependientes. Su efecto aditivo es menor que el efecto aditivo de los β_2 agonistas de acción prolongada (nivel de evidencia A).

5. Otros medicamentos controladores. El Cromoglicato y el Nedocromil no están disponibles en Chile en este momento y son menos eficaces que los CI. Los antihistamínicos y el ketotifeno no son útiles en el asma (nivel de evidencia A).

6. Medicamentos ahorradores de esteroides y de uso excepcional. Azathioprina, y sales de oro han sido utilizados pero su beneficio debe ser balanceado con sus efectos colaterales (nivel de evidencia D).

Medicamentos aliviadores

1. β_2 agonistas de acción corta (β_2 A-AC) (Tabla 4). Mejoran rápidamente los síntomas

agudos de obstrucción bronquial, relajan la musculatura lisa, aumentan la depuración 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 mediada por ejercicio (nivel evidencia A). El aumento de los requerimientos es una señal clínica de falta de control de la enfermedad.

El efecto broncodilatador es dosis dependiente, con variabilidad individual.

2. Anticolinérgicos. Están disponibles en Chile, bromuro de ipratropio y tiotropio. Son broncodilatadores que por vía inhalatoria 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 (nivel evidencia A). No deben administrarse por mascarilla facial por sus efectos adversos oculares.

3. Teofilina. Se ha discontinuado su uso, por dar niveles sanguíneos erráticos, por lo cual requiere medir sus niveles plasmáticos. El nivel óptimo terapéutico sin reacciones adversas se obtiene con 10 $\mu\text{g}/\text{ml}$. Puede crear reacciones adversas severas: cardiotoxicas (arritmias) e interactuar con otros medicamentos (crisis epilépticas).

4. Corticoides sistémicos. Pueden ser también considerados como aliviadores, pero su inicio de acción es muy lenta (4 - 6 h).

5. β_2 agonistas orales. Su uso actual es anecdótico por su elevado índice de efectos adversos, podrían ser útiles en un reducido número de pacientes incapaces de usar la vía inhalatoria.

Estrategia del tratamiento farmacológico en el Asma crónica en fase estable

Para la elección de la terapia, se recomienda un acercamiento escalonado según nivel de severidad de la afección, como se definió en la Tabla 1. El comenzar con una dosis alta de medicación y luego ajustar la dosis según su resultado, no ha demostrado ventajas sobre el inicio empleando una dosis determinada según la severidad del asma (nivel evidencia A).

Los medicamentos que deben emplearse en los distintos niveles de severidad del asma, de acuerdo con las evidencias presentadas en la literatura actual, se resumen en la Tabla 6.

Debe destacarse, que sólo el asma intermitente no requiere de medicación controladora, situación que se está revisando internacionalmente, de acuerdo con la recomendación de introducir los corticoesteroides inhalados lo más precozmente posible, para evitar la remodelación de las vías aéreas. Publicaciones recientes han demostrado que el seguimiento por 12 meses

del asma intermitente, han revelado que el 40% de ellos pasan en un período corto de observación a asma persistente (Calhoun et al)¹.

Criterios de derivación a un centro especializado

- Todo paciente en que el médico no especialista no logra alcanzar las metas de control de la enfermedad.
- Pacientes de alto riesgo: aquellos que han empleado dos ciclos de corticoides orales en último trimestre, han tenido hospitalizaciones o consultas frecuentes a servicios de urgencia por crisis graves en el año en curso, o han requerido ventilación mecánica.
- Todos los pacientes con asma persistente moderada o severa, o con comorbilidad importante (diabetes, hipertensión arterial, cardiopatía coronaria, úlcera gastroduodenal, Aspergilosis broncopulmonar alérgica (ABPA), Síndrome de Churg-Strauss, Sinusitis y/o Reflujo gastroesofágico (RGE) no controlado).

Tabla 6. Tratamiento escalonado del asma crónica

Nivel de severidad	Medicación de control	Medicación de alivio
I. Intermitente leve	No requiere	β_2 agonista inhalado de acción corta PRN no mayor 1 vez/día (nivel evidencia A).
II. Persistente leve	Beclometasona 250 μg c/12 h; (total 500 μg) (nivel de evidencia A)	β_2 agonista de acción corta PRN no mayor de 3 veces/día
III. Persistente moderado	Beclometasona 200 – 400 μg 2 veces/día (400 – 800 /día) con o sin agregado de β_2 agonista de acción prolongada (nivel de evidencia A)*	β_2 agonista de acción corta no mayor de 4 veces al día.
IV. Persistente severo	Beclometasona 500 - 1.000 μg 2 veces/día. Es mejor: 500 μg de Beclometasona + β_2 agonista de acción prolongada 2 veces al día. (nivel de evidencia A) Si no hay control, subir Beclometasona a 500 μg c/6 horas + β_2 agonista de acción prolongada 2 veces al día. (nivel evidencia A), o agregar Prednisona 0,5 - 1 mg/kg de peso x 7 a 14 días, manteniendo el esteroide inhalatorio. Alternativas de terapia aditiva: Teofilina acción sostenida (nivel de evidencia B), o leucotrienos (B GINA; D Británica).	β_2 agonista de acción corta 4 veces al día

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

Nota: Una vez obtenido el control, y que éste se haya mantenido por al menos 3 meses, se debe intentar una reducción gradual de la medicación para identificar la terapia mínima necesaria para mantener el paciente bajo control. Una forma práctica de indicar el tratamiento en el asma crónica estable se presenta en la Figura 1.

En el caso de Asma severa, ocasionalmente puede no ser factible disminuir o retirar los corticoides orales, debiendo buscarse la dosis mínima de corticoide para mantenerla bajo control.

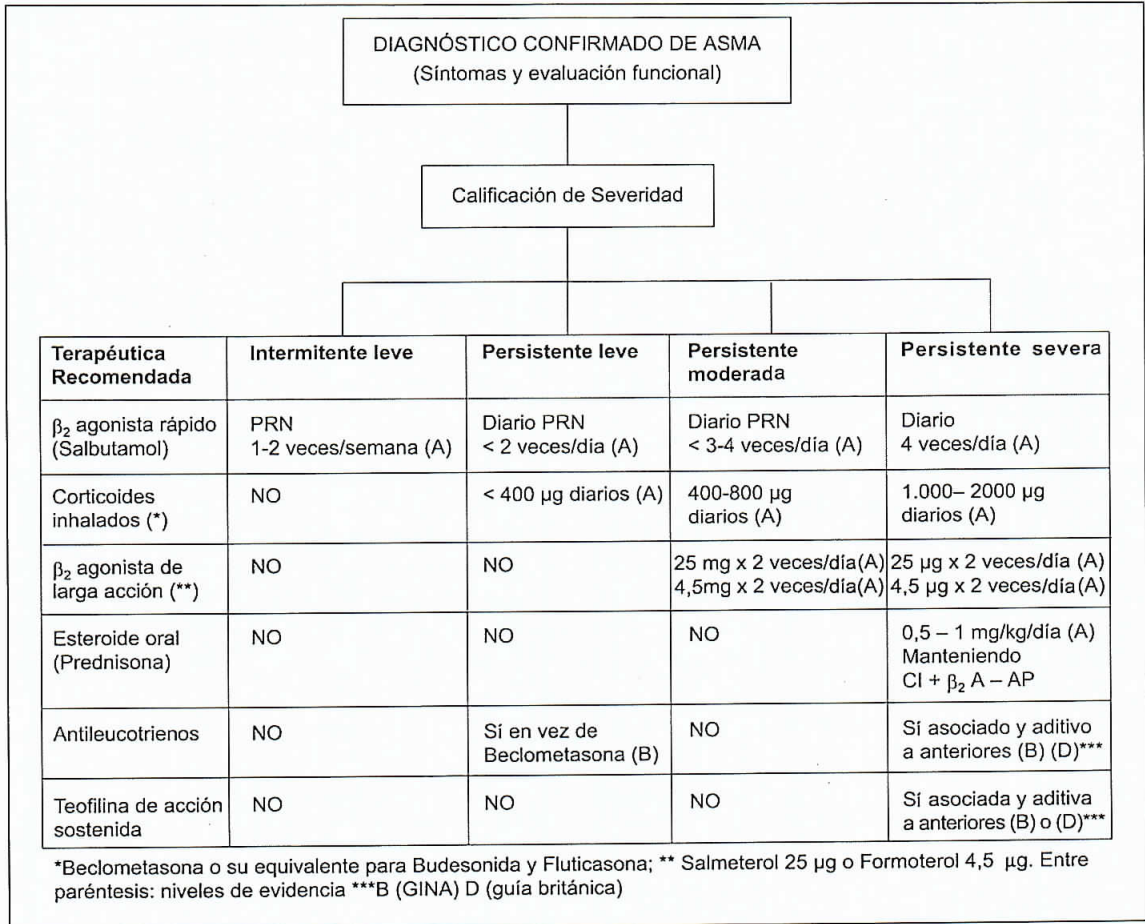


Figura 1. Algoritmo para tratamiento del asma crónica estable.

- Pacientes con complicaciones pulmonares: neumonía, fibrosis pulmonar, neumotórax, tuberculosis.

A.2. TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DEL ASMA AGUDA: MANEJO DE LAS EXACERBACIONES

a) Generalidades

Se define el asma aguda como episodios con un aumento rápido y progresivo de disnea, tos, sibilancias y opresión torácica, que tienen un rango variable: desde crisis leves a 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 (Tabla 7). 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).

b) Clasificación

El asma aguda se clasifica como se presenta en Tabla 7, según severidad de la disnea, frecuencia respiratoria y cardíaca, estado de conciencia, mediciones del PEF y gases en sangre arterial.

c) Tratamiento del ataque o crisis de asma.

c.1. Objetivos:

- Mejorar la limitación del flujo aéreo tan pronto como sea posible empleando broncodilatadores de acción corta (rápida) y por tanto tiempo como sea necesario (nivel de evidencia A).
- Corregir la hipoxemia con uso de oxígeno por naricera (4 l/min) o máscara (28-30%) (nivel evidencia A).
- Restablecer la función pulmonar lo antes posible, controlando la inflamación de las vías aéreas, mediante el uso de corticoide por vía oral o sistémica (nivel evidencia A).

Tabla 7. 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/min	< 30/min	≥ 30/min	Esfuerzo respiratorio débil
Frec. Cardíaca	< 100/min	100 – 120/min	> 120/min	Bradicardia
Estado conciencia	Normal	Normal	Agitado	Deteriorado, confuso
Sibilancias	Moderadas	Audibles	Audibles y sonoras	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 mmHg)	< 90% (PaO ₂ < 60 mmHg)	< 85% cianosis
Pulso paradójal	Ausente < 10 mmHg	Puede estar presente 10-25 mmHg	A menudo presente > 25 mmHg	Ausente sugiere fatiga muscular

N = normal

- d. Identificar el factor causal y/o desencadenante para evitar repetición del proceso agudo (nivel de evidencia C).
- c.2 Tratamiento inicial (Figura 2)**
 Consulta privada, consultorio externo, domicilio.
- a. Crisis leve:** β₂ agonista de acción corta (A-C) con aerocámara: 2 – 4 inhalaciones cada 15 ó 20 min hasta un máximo de 3 a 4 aplicaciones en una hora. No hay ventajas del uso de nebulizaciones (nivel evidencia A).
- b.** Si hay respuesta clínica adecuada y el PEF es ≥ a 80% puede continuarse con el β₂ agonista cada 3 ó 4 horas por 24 – 48 horas.
- c. Crisis moderada.** Si la respuesta es incompleta al tratamiento anterior y el PEF se mantiene entre 60 – 80% (se considera crisis moderada), agregar Prednisona oral: 40 – 60 mg según peso corporal, y continuar β₂ agonista-AC. Iniciar administración de oxígeno por naricera (4 litros por minuto).
- d. Crisis grave.** Hay pobre respuesta al β₂

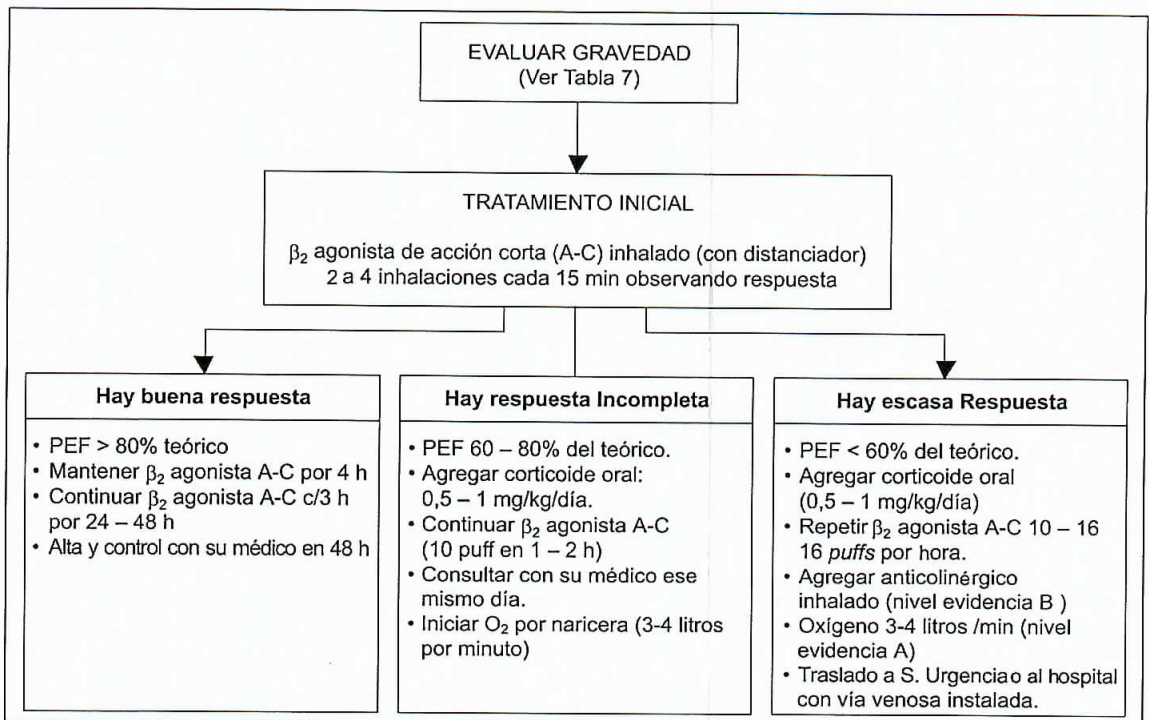


Figura 2. Flujograma de manejo inicial del asma aguda.

agonista AC en la primera hora, y el PEF se mantiene bajo 60% (se considera asma grave), agregar corticoide oral 60 mg (nivel de evidencia A), repetir el β_2 agonista AC inhalado cada 15 minutos hasta 12 "puffs" en una hora, agregar un anticolinérgico inhalado (nivel de evidencia A), y trasladar de inmediato a un Servicio de Urgencia, con una vía endovenosa instalada y oxígeno (4 litros por minuto) para llevar saturación sobre 90%.

c.3. Acciones en los pacientes que no responden al tratamiento inicial

Si el paciente no responde al tratamiento inicial con un β_2 agonista AC y corticoide sistémico, o concurre con estado de asma grave, se le considera de riesgo vital, por lo cual debe ser trasladado a un Servicio de Urgencia con oxígeno 4 litros/minuto, y administrando por vía venosa suero glucosado al 5% y 400 mg de hidrocortisona (nivel de evidencia A). Seguirá recibiendo β_2 agonistas A -corta 2 "puffs" c/15 minutos (4 veces en una hora).

Los criterios que se usan para la derivación a un Servicio de Urgencia son:

- Paciente definido como en crisis grave o en riesgo vital.
- Pacientes que no mejoran su PEF a más del 70% del valor teórico con el tratamiento inicial descrito.
- Pacientes de alto riesgo: a) antecedentes de hospitalización por asma en el último año, b) con varias consultas anteriores a S. Urgencia, c) antecedentes de intubación o ventilación mecánica por asma severa, d) embarazadas, e) sospecha de complicaciones: neumonía, neumotórax, barotrauma.

Si el paciente logra ser controlado de su afección en servicio de urgencia (VEF_1 o PEF superior a 70%), se le darán las siguientes indicaciones de alta:

- a) Control médico en 48 horas.
- b) Mantener tratamiento con β_2 agonista AC en inhalaciones cada 6 horas y corticoide oral por al menos 5 días.
- c) Educación para reconocer las exacerbaciones precozmente, para lo cual se le entregan instrucciones.
- d) Plan escrito con instrucciones de tratamiento según severidad.

Si el paciente no logra ser controlado en servicio de urgencia, los criterios para hospitalizarlo son los siguientes:

- a) Falta de respuesta al tratamiento anterior.
- b) Crisis severa con pobre respuesta al tratamiento en las dos primeras horas en el servicio de urgencia.
- c) Pacientes que concurren en condiciones de riesgo vital.
- d) Consultas recurrentes en días previos sin resolución del cuadro y que mantienen crisis nocturnas.
- e) Presencia de complicaciones pulmonares (barotrauma, neumonía) o extrapulmonares (Insuficiencia cardíaca, diabetes, etc).

La metodología terapéutica a emplear en el asma aguda a nivel hospitalario se precisa en la Figura 3.

Una vez solucionada la crisis aguda de asma en el hospital, los criterios para dar de alta a su domicilio son:

- a) Requerimientos de β_2 agonista AC no mayor de cada 4 horas.
- b) Ausencia de crisis nocturnas.
- c) Puede deambular sin problemas durante el día.
- d) El examen físico es normal o cerca de lo normal.
- e) El PEF o VEF_1 es mayor del 70% de su valor teórico, y la variabilidad del PEF es menor del 20%. Antes de abandonar el hospital el paciente debe saber usar correctamente los inhaladores y espaciadores y tener un plan escrito de acción frente a diferentes situaciones (exacerbaciones, complicaciones, etc).

Si el paciente no ha mejorado con el tratamiento instaurado en el hospital, y sigue en el nivel de riesgo vital, debe ser trasladado a una Unidad de Cuidados Intensivos (UCI). Los criterios para ingresar a UCI, son los siguientes:

- a) Paciente que persiste con asma severa, después de 4 horas de tratamiento en un servicio hospitalario.
- b) Pacientes que se mantienen en condiciones de riesgo vital y que no respondieron a las medidas de tratamiento.
- c) Evidencias clínicas o de laboratorio de fatiga muscular respiratoria que aconsejan el empleo de ventilación mecánica.

B. PROBLEMAS ESPECÍFICOS EN EL MANEJO DEL ASMA

1. Asma inducido por ejercicio (AIE)

En la mayoría de los pacientes, el asma inducido por el ejercicio es la resultante de un con-

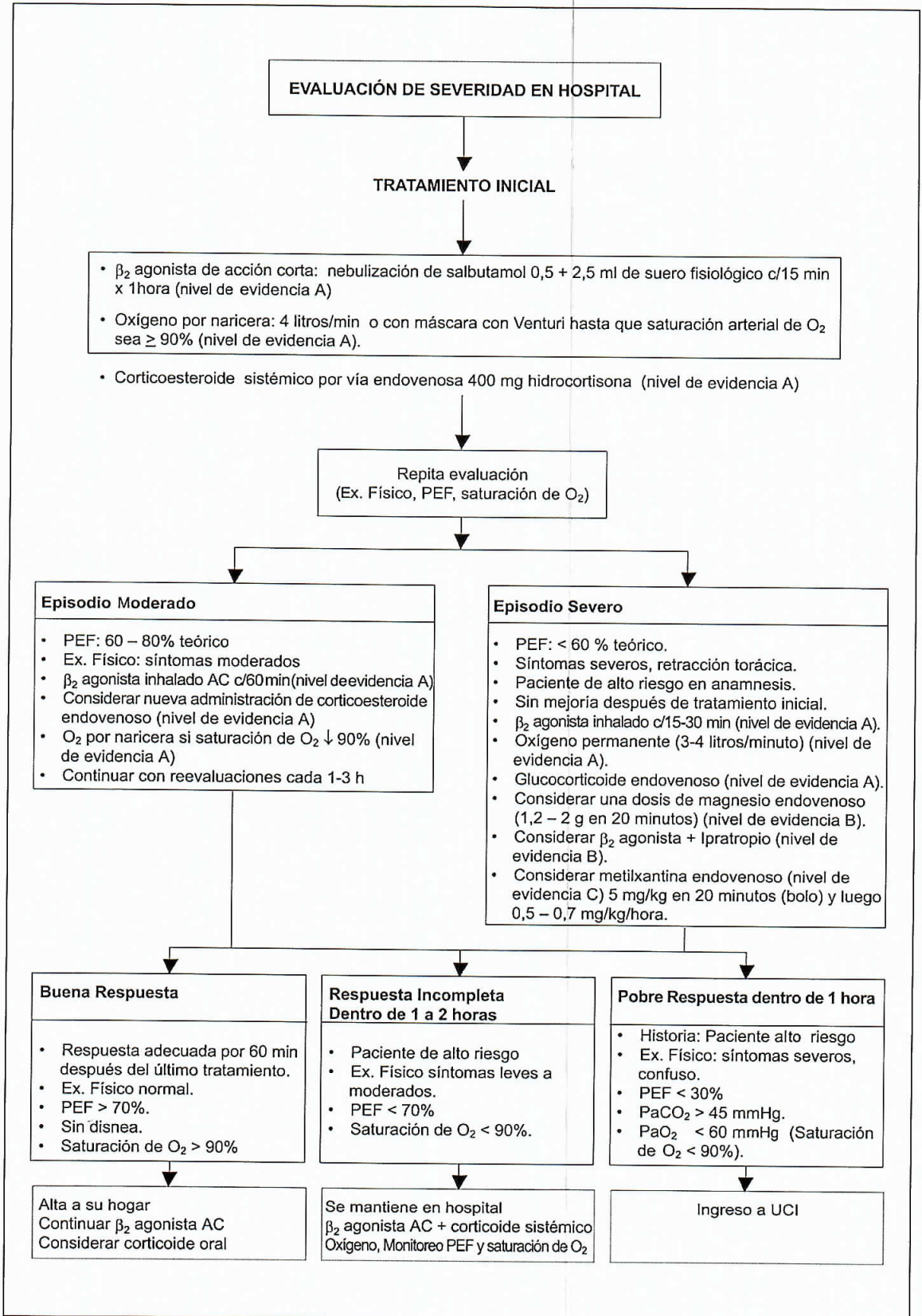


Figura 3. Manejo hospitalario de crisis asmática.

trol pobre del asma, especialmente por no uso o insuficiente empleo de los corticoides inhalados.

Los medicamentos señalados en la Tabla 8 dan protección contra el AIE, especificándose entre paréntesis el nivel de evidencia.

2. Pacientes con asma por intolerancia al ácido acetil-salicílico y AINES

- Hay evidencias teóricas que sugieren que los antagonistas de los receptores de leucotrienos son de valor en el tratamiento de estos pacientes, pero en general su manejo no debe diferir del tratamiento de los pacientes tolerantes al ácido acetilsalicílico y antiinflamatorios no esteroidales (AINES).
- La medida principal es evitar el consumo de ácido acetil-salicílico y AINES.

3. Asma y Embarazo

El manejo del asma aguda en la embarazada puede verse complicado por el temor a los even-

tuales efectos adversos de los medicamentos sobre el feto. En varios estudios controlados, no se han observado efectos dañinos de los β_2 agonistas y corticoides sobre el feto, y es más probable que no efectuar una terapia adecuada, producirá graves exacerbaciones e hipoxia, que sí significarán un mayor riesgo para la madre y el feto.

El manejo terapéutico de la embarazada con una crisis aguda de asma debe ser el mismo que el de la no embarazada, es decir debe incluir dosis repetidas de β_2 agonistas AC, y la administración precoz de corticosteroides orales, sin olvidar el uso de oxígeno para mantener la saturación arterial de oxihemoglobina sobre 95%. Lo anterior sin embargo, no excluye realizar un monitoreo fetal continuo.

Los niveles de recomendación para las diferentes terapias empleadas en el manejo del asma aguda de la embarazada se presentan en la Tabla 9.

Tabla 8. Medicamentos para prevenir AIE

- β_2 agonistas de acción corta (A)
- Corticoides inhalados (A)
- β_2 agonistas de acción larga (A) (*)
- Teofilinas (B)
- Antagonistas de los leucotrienos (B)
- Cromonas (A) (no disponibles en Chile)

(*) Dan una protección de mayor duración que los β_2 agonistas de acción corta.

C. INMUNOTERAPIA ESPECÍFICA DEL ASMA BRONQUIAL

Inmunoterapia convencional

La inmunoterapia específica (ITE) empleando extractos de aero-alérgenos, ha sido utilizada en diferentes países para el tratamiento de las enfermedades alérgicas, donde se incluyen el asma y la rinitis atópica. A pesar de que este procedimiento se inició en 1911 por Noon², y alcanzó rápidamente extensión a todos los países europeos y EE.UU., la constatación de reac-

Tabla 9. Niveles de evidencia terapéutica en el asma del embarazo

- **β_2 Agonistas de acción corta.**
No se ha demostrado asociación entre malformaciones congénitas o resultados perinatales adversos con la exposición a β_2 agonistas (C)
- **Esteroides inhalados.**
Su empleo en el embarazo no está limitado (C)
- **Corticoides orales.**
Los niveles de evidencia sugieren que los esteroides sistémicos no son teratogénicos, úselos de la manera habitual cuando están indicados en las embarazadas con asma severa (C)
- **Antagonistas de los receptores de leucotrienos.**
No debe iniciarse su uso en el embarazo, aunque en mujeres en que se ha demostrado su participación significativa para obtener el control de su asma, pueden seguir empleándolos si se embarazan (D)
- **Teofilinas y aminofilinas.**
Pueden emplearse tanto oral como endovenosamente, pues no producen malformaciones congénitas, pero deben controlarse los niveles sanguíneos (C)
- Si se requiere **anestesia** en el parto, debe preferirse el bloqueo regional a la anestesia general (C)

ciones adversas mortales en 26 pacientes del Reino Unido entre 1957 y 1988, llevó a una fuerte restricción de su uso en ese país, y por extensión a otras latitudes. Sin embargo, en los últimos años, el reconocimiento por la Organización Mundial de la Salud (OMS)^{3,4} de que “la inmunoterapia con alérgenos es efectiva en las enfermedades mediadas por la IgE, con un espectro limitado a uno o dos alérgenos”, reactivó el empleo de esta forma de tratamiento en el asma. En cuanto a su eficacia, la misma institución internacional ha precisado que es efectiva en la rinoconjuntivitis alérgica, asma alérgica y reacciones sistémicas al veneno de himenópteros.

En el Asma, la administración subcutánea de los alérgenos involucrados en la afección, ha tenido un resultado favorable, como fue demostrado en el estudio de Abramson y colaboradores⁵, y más recientemente por la revisión sistemática de la Biblioteca Cochrane de 54 estudios *randomizados* que comprendían más de 1.000 enfermos⁶. Los antecedentes aportados por estos estudios le concedieron a este tipo de tratamiento una eficacia con un nivel de evidencia de tipo A⁷.

Debe destacarse que las medidas de evaluación empleadas comprendieron: disminución del puntaje de síntomas, del requerimiento de medicamentos sintomáticos, y mejoría de la hiperrespuesta no específica de las vías aéreas, lo que confiere mayor valor a los resultados obtenidos.

A pesar de las evidencias favorables mencionadas, quedan varias preguntas pendientes en cuanto a la eficacia real de la inmunoterapia. Primero, ¿qué individuos tienen mayor oportunidad de mejorar? Obviamente que tendrán una mejor perspectiva los individuos jóvenes, con asma de corta duración, con una severidad leve a moderada y mono-sensibilizados.

Segundo, ¿la inmunoterapia específica tiene mayor efectividad para algunos aero-alérgenos en relación a otros? Hasta el momento su eficacia ha sido demostrada para pastos, ambrosia, plantago, abedul, alternaria, ácaros domésticos y caspa de gato, de modo que pareciera ser que su efecto no es igual para todos los aeroalérgenos.

Tercero, ¿cuál es la efectividad a largo plazo de la inmunoterapia subcutánea, comparada con otras formas de terapia anti-inflamatoria?

Recientemente en un estudio muy bien planeado, Durham et al⁸ han demostrado que el efecto beneficioso de la inmunoterapia en pacientes riniticos y asmáticos sensibilizados a pastos se mantienen por tres a cuatro años después de la suspensión de este tipo de terapia immuno-

lógica. Un efecto prolongado de la inmunoterapia ha sido comunicada también para otros alérgenos, como el polvo de casa⁹, caspa de gato¹⁰, ambrosia¹¹, pólenes de árboles¹² y veneno de himenópteros¹³.

Seguridad de la inmunoterapia

La restricción de su empleo a médicos especialistas, y las precauciones que se han recomendado para su administración, han hecho cada vez menos frecuentes las temidas reacciones sistémicas, especialmente cuando se emplean extractos alérgicos polimerizados, después de su despigmentación (Depigoid®).

El aumento de la seguridad de la inmunoterapia ha sido la consecuencia de la aplicación de varias medidas simples. No utilizarla en: a) individuos con asma severa no controlado con las medidas terapéuticas más pertinentes; b) pacientes con un VEF₁ inferior al 70% del calculado como normal en el momento de la consulta médica; c) enfermos con uso concomitante de beta-bloqueadores (orales y oculares); d) asmáticos corticoide-dependientes con una limitación crónica de las vías aéreas irreversible; e) pacientes que sufren paralelamente de enfermedad coronaria, insuficiencia cardíaca, que hará más ominosa una eventual reacción sistémica; f) portadores de enfermedades malignas; g) inmunodeficientes.

Estas medidas deben complementarse haciendo permanecer al individuo en la oficina del médico por 30 minutos después de la inmunoterapia, período en el cual se producen la mayoría de las reacciones sistémicas graves que amenazan la vida de los pacientes.

No obstante lo anterior, el médico que efectúa la inmunoterapia debe ser experto en el tema (“especialista”), y debe tener toda la implementación necesaria para tratar una reacción sistémica anafiláctica, en que se produce una severísima obstrucción bronquial, hipotensión, hipoxemia, angioedema laríngeo y urticaria difusa. En su botiquín de urgencia no deben faltar: epinefrina al 1%, antihistamínicos inyectables, corticoides inyectables, suero fisiológico y elementos para tener una vía endovenosa permeable, oxígeno, Ambú, y eventualmente equipos de resucitación más complejos.

Por estos antecedentes y a pesar de su probada eficacia, la inmunoterapia sólo debería recomendarse en casos de asma bronquial que no han respondido adecuadamente a la terapia farmacológica asociada a β_2 agonistas adrenérgicos y corticoides inhalados, o en aquellos casos que se han producido efectos adversos a

estos medicamentos, o en enfermos reacios a cumplir un tratamiento sintomático permanente y para toda la vida.

Mecanismo de acción de la inmunoterapia

Aunque los mecanismos no están del todo aclarados, varios estudios han sugerido que la Inmunoterapia actuaría predominantemente desviando el balance del sistema inmune de las células linfocíticas T, de Th₂ a Th₁, con una producción aumentada de interleuquinas IL-12, interferón gama^{14,15} y una acción antiinflamatoria relevante de la IL-10¹⁶.

Sistemas alternativos a la inmunoterapia convencional

1. Inmunoterapia sublingual

Consiste en la aplicación bajo la lengua de un extracto soluble del antígeno, en dosis 20 a 300 veces más alta que en la inmunoterapia subcutánea. Se debe dejar permanecer el antígeno en esa ubicación por 2 a 3 minutos, al cabo de los cuales debe deglutirse.

Su empleo es diario y se inicia con un frasco diluido o frasco 1, aumentando la dosis de 1 a 5 gotas en 5 días, para pasar sucesivamente y usando la misma metodología por los frascos 2, 3, 4 y 5 que van incrementando la concentración antigénica. Finalmente se llega al frasco 6, de mayor concentración, empleando una gota diaria permanentemente por 1 a 2 años.

Los diferentes ensayos con este tipo de inmunoterapia en rinitis alérgica y Asma han demostrado que es eficaz (nivel de evidencia A), tiene escasas reacciones adversas locales (inflamación leve de boca, lengua, faringe), y no produce reacciones sistémicas, lo que la hace muy atractiva.

Este sistema de inmunoterapia está disponible actualmente en el país, y es producida por el laboratorio Leti de España.

2. Anticuerpos monoclonales anti-IgE

El papel preponderante de la IgE en las reacciones alérgicas al fijarse en la superficie de los mastocitos, generó la idea de bloquear su capacidad liberadora de mediadores químicos de la alergia al reaccionar con su antígeno específico.

Mediante técnicas de ingeniería molecular se han creado anticuerpos monoclonales anti-IgE (Omalizumab), que se administran endovenosamente cada 2 semanas, haciendo casi desaparecer a la IgE de la circulación durante este período de tiempo. Este anticuerpo no es capaz de reaccionar con la IgE fijada a los mastocitos, y por lo tanto no produce reacciones sistémicas.

Esta nueva terapia inmunológica, ya está disponible en U.S.A. con el nombre de Zolair® del Laboratorio Novartis, y su mayor inconveniente es su alto costo. Ha demostrado ser efectiva para controlar la rinitis y el Asma, pues reduce el puntaje de síntomas, el empleo de corticosteroides inhalados y los broncodilatadores β₂ agonistas de rescate, mejorando la función pulmonar significativamente.

3. Vacunas DNA plasmidios y señales inmunoestimuladoras (ISS-ODN) proveniente de los plasmidios

Es el procedimiento más novedoso, pues al acoplar el alérgeno provocador de la alergia con las señales inmunoestimuladoras se obtiene una vacuna DNA específica, que actúa aumentando la producción de interferón gama, y las ILs-10, 12 y 18, provocando una desviación del sistema inmune desde los linfocitos Th₂ (facilitadores de la alergia), a linfocitos Th₁, que son capaces de frenar la respuesta alérgica hasta por un plazo de 12 meses.

Después de un largo tiempo de experimentación en animales por el grupo de Raz y colaboradores en San Diego (USA), recientemente se han iniciado los ensayos terapéuticos en seres humanos, empleando un conjugado de ISS-ODN y el Amb a 1 (antígeno mayor de la Ambrosia), con resultados alentadores (estudios en Fase III)^{17,18}.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- CALHOUN W. Mild asthma: Is it time for a new classification? Presentado en AAAI Annual meeting Denver 2003.USA.
- 2.- NOON L. Prophylactic inoculation against hay fever. *Lancet* 1911; i: 1572-3.
- 3.- WHO/IUIS Working group Report 1989. Current status of allergy immunotherapy. Shortened version. *Lancet* 1: 259-61.
- 4.- WHO. The current status of allergen immunotherapy (hyposensibilization). *Allergy* 1989; 44: 369-71.
- 5.- ABRAMSON M J, PUY R M, WEINER J M. Is Allergen Immunotherapy Effective in Asthma? A metaanalysis of randomized controlled trials. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: 969-74.
- 6.- ABRAMSON M, PUY R, WEINER T. Immunotherapy in Asthma: an updated systematic review. *Allergy* 1999; 54: 1022-41.
- 7.- Global Strategy for asthma management and prevention National Institute of Health. National, Heart, Lung and Blood Institute Revised 2002. Part 4A, page 110.
- 8.- DURHAM S R, WALKER S M, VARGA E M, JACOBSON M, O'BRIEN F, NOBLE W et al. Long-term clinical efficacy of grass-problem immunotherapy. *N Engl J Med* 1999; 34: 468-75.
- 9.- DES-ROCHES A, PARADIS L, KNAMI A, HEJJAOUR H, DHIVERT P, CHANEZ et al. Immunotherapy with

- a standardized Dermatophagoides pteronyssinus extract V. Duration of efficacy of immunotherapy after its cessation. *Allergy* 1996; 51: 430-3.
- 10.- HEDLING, GRAFF-LONEVIG V, HEILBORN H, LIJA G, NOVILEND K, PEGELOW K, JUNDIN B et al. Immunotherapy with cat and dander extracts V. Effect of 3 years of treatment. *J Allergy Clin Immunol* 1991; 87: 955-64.
- 11.- NACLERIO R M, PROUD D, MYLAN B, BALCER S, FREIDHOFF L, KAGEY-SOBOTKA A et al. A double blind study of the discontinuation of ragweed immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 100: 293-300.
- 12.- JACOBSEN L, NUCHEL-PETERSEN B, WHIL J, LOWENSTEIN M, IPSEN H. Immunotherapy with partially purified and standardized tree pollen extracts IV. Results from long term (6 years) follow up. *Allergy* 1997; 52: 914-20.
- 13.- GOLDEN D B, KAGEY-SOBOTKA A, VALENTINE M D, LICHTENSTEIN L M. Prolonged maintenance interval in hymenoptera venom immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 1981; 67: 482-4.
- 14.- VARNEY V A, HAMID Q A, GAGA M, YING S, JACOBSEN M, FREW A J et al. Influence of grass pollen immunotherapy on cellular infiltration and cytokine mRNA expression during allergen-induced late phase cutaneous response. *J Clin Invest* 1993; 92: 644-51.
- 15.- HAMID Q A, SCHOTMAN E, JACOBSON M R, WALKER S M, DURHAM S R. Increases in IL12 messenger-induced late skin responses after successful grass pollen immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 99: 254-60.
- 16.- ADKIS C A, BLESKEN T, ADKIS M, WUTHORICH B, BLASER K. Role of interleukin 10 in specific immunotherapy. *J Clin Invest* 1998; 102: 98-106.
- 17.- RAZ E, THIGHE H, SATO Y. Preferential induction of a Th1 immune response and inhibition of specific IgE antibody formation by plasmid DNA immunization. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93: 5141-5.
- 18.- TULIC M K, FISET P O, CHRISTODOUPOULOS P, VAILLANCOURT P, DESROSIERS M, LEVIGNE F et al. Amb-al Immunostimulatory oligodeoxynucleotide immunotherapy decreases the nasal inflammatory response. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113: 235-41.