

## **Título: DIAGNOSTICO Y TRATAMIENTO DEL ASMA SEVERA DE DIFÍCIL CONTROL**

### **Autores:**

Dra. Anaysa Hernández Díaz.  
Especialista de 1er. Grado en Neumología

Dr. Pedro Pablo Pino Alfonso,  
Especialista de 2º Grado en Neumología. Profesor Asistente.

Dr. Carlos Gassiot Nuño. (\*)  
Especialista de 2º Grado en Neumología. Profesor Asistente

Dra. Ileidys Vega Rodríguez.  
Especialista de 1er. Grado en Neumología

Dr. Eugenio Sollet Soto.  
Especialista de 1er. Grado en Neumología

(\*) Fallecido

Servicio de Neumología  
Email: [neuma@hha.sld.cu](mailto:neuma@hha.sld.cu)

### Introducción

El Asma constituye uno de los principales problemas de salud en nuestra población dado esto por su elevada prevalencia.

Esta enfermedad afecta por igual ambos sexos y puede comenzar en cualquier etapa de la vida aunque es más frecuente su debut antes de los 25 años de edad. Se estima que entre el 5 y el 10 % de la población mundial padece esta enfermedad, cifra muy superior a las reportada 20 o 30 años atrás.

La más reciente actualización del estudio Global Burden of Disease, ya cifra en 333 millones (160 millones de hombres y 173 millones de mujeres) las personas con asma en el mundo. Por lo general, se considera que el asma es una enfermedad común, la más común de la infancia, pero generalmente con

síntomas leves y relativamente buen pronóstico. Por ello, con el envejecimiento y la exposición a factores de riesgo, pueden sumar a las patologías que les correspondería por la edad, aquellas que pueden estar directa o indirectamente relacionadas con su asma.

Un problema que hace el manejo del asmático severo aún más difícil es la asociación de otras entidades como la Diabetes Mellitus, Hipertensión Arterial, trastornos menstruales y embarazo.

De ahí la importancia de identificar este grupo de pacientes y dirigir nuestro accionar hacia ellos tratando de revertir esta evolución, determinar factores que pueden favorecer esta severidad y buscar acciones terapéuticas con vista a mejorar la función respiratoria así como la calidad de vida.

Los datos disponibles sobre la epidemiología del asma grave son dispares, especialmente en adultos, al carecer de estudios bien diseñados que hayan utilizado una definición homogénea. La prevalencia del asma grave varía de un país a otro (18% en Europa occidental, 19% en Estados Unidos y 32% en Europa central), estimándose que un 50% de estos pacientes graves tienen un mal control de su enfermedad.

En la actualidad los estudios del genoma completo (Genome Wide Association Approaches [GWAS]) analizan cientos de miles de polimorfismos repartidos por todo el genoma en busca de variantes que estén asociadas a la susceptibilidad de desarrollar un asma grave. .

Existen varios factores que coinciden en los pacientes con asma potencialmente fatal, pero el más importante de todos está vinculado a la severidad de la enfermedad. Por eso en los antecedentes de cada defunción

por asma existe un periodo de descontrol con uso de medicación de urgencia frecuente y una evolución tórpida previa.

Un problema muy complejo ha sido definir el asma. Múltiples consensos la han definido teniendo en cuenta su etiopatogenia, características clínicas, reversibilidad, pero todas han sido motivo de controversia y constantes modificaciones sin que hasta el momento exista una aceptada mundialmente.

En general estas definiciones han tenido como elemento común que es un síndrome, donde predomina la inflamación de las vías aéreas, reversible con o sin tratamiento y que puede tener peligro para la vida.

Además de la respuesta inflamatoria, los pacientes asmáticos presentan con frecuencia cambios estructurales característicos, conocidos como remodelación de las vías respiratorias que se asocian con una progresiva pérdida de la función pulmonar.

Algunos de estos fenómenos se relacionan con la gravedad de la enfermedad y pueden conducir a una obstrucción bronquial en ocasiones irreversible. Estos cambios pueden ser consecuencia de una respuesta reparadora a la inflamación crónica o pueden aparecer independientemente del proceso inflamatorio.

En esto influye que la información disponible hasta el momento de la enfermedad es insuficiente de ahí que la tendencia actual sea abandonar la tarea de definir el asma y proporcionar una información lo más detallada posible acerca de los síntomas y signos clínicos, la función pulmonar, los factores precipitantes, las alteraciones inmunológicas, la hiperreactividad bronquial así como los cambios anatómicos.

## Objetivos

- a) Confirmar el diagnóstico de Asma Severa de difícil control
- b) Identificar las causas que favorecen dicha severidad
- c) Establecer investigaciones clínicas a realizar en cada paciente que se clasifique como severo persistente
- d) Establecer esquemas de tratamientos para estos enfermos
- e) Tratar de manera integral al paciente asmático complicado (hipertensión arterial, diabetes mellitus, embarazo, reflujo gastroesofágico)
- f) Lograr una estabilidad en la función respiratoria del paciente que permita incorporar una terapéutica intercrisis.

## DESARROLLO

### Clasificación

**Clasificación (aceptada por la GINA y acatada en el programa nacional de asma en Cuba)**

	<b>Síntomas diurnos</b>	<b>Síntomas nocturnos</b>	<b>Función Respiratoria (FEM)</b>
<b>Asma leve</b>	< 1 v/semana	< 2 veces	> 80 % teórico
<b>Intermitente</b>	Asintomático	al mes	variabilidad entre los ataques <20 %
<b>Asma leve</b>	> 1 vez / semana	> 2 veces	> 80 %
<b>Persistente</b>	pero < 1 vez al día	al mes	Teórico variabilidad 20-30 %

<b>Asma Moderada Persistente</b>	diarios	1 vez /semana	entre 60 y 80 %
		>5 veces/mes	Variabilidad 20-30%
<b>Asma severa Persistente</b>	continuos Actividad física limitada	casi diarios	< 60 % del Variabilidad > 30 %

Se ingresarán los pacientes adultos que sean remitidos a nuestro hospital provenientes de las diferentes áreas de salud de Centro Habana y Habana Vieja, así como de otras instituciones del país.

Los criterios de admisibilidad estarán dados por aquellos pacientes que tengan síntomas constantes, diarios (día y noche), que requieran medicación de urgencia al menos una vez por semana y que están tratados con un esquema terapéutico adecuado (esteroides- al menos 0.5 mg/kg/día y broncodilatadores) mostrando una pobre evolución.

Se excluirán pacientes que tengan criterio de ingreso en unidades de cuidados intensivos:

- Disnea severa (frecuencia respiratoria mayor de 35 x min.)
- Silencio respiratorio a la auscultación
- Cianosis y / o hipoxemia demostrada (al menos por pulsioxímetro)
- Agobio respiratorio

## Diagnóstico

Dado que todos los pacientes están catalogados como severos se impone la necesidad de identificar factores o condicionantes que favorecen una evolución tórpida y la rebeldía al tratamiento.

Para esto a todos los pacientes se les realizarán un interrogatorio minucioso en búsqueda de factores ambientales, así como factores relacionados con la medicación intercrisis (técnica no adecuada para el uso de inhaladores, mala adherencia al tratamiento) y comorbilidades no tratadas que propicien esta evolución.

Se le indicarán estudios indispensables:

- hemograma completo
- conteo de eosinófilos
- glicemia, creatinina, ionograma, cituria y electrocardiograma.
- Rx de tórax: Se buscan lesiones inflamatorias, atelectasia, neumotórax u otro hallazgo.
- US hemiabdomen superior: Buscando movilidad del diafragma u otro hallazgo.

A todos los pacientes se les medirá el Flujo Pico en la mañana y en la noche (8 a.m. y 8 p.m.) con equipos diseñados para ese fin.

PFR: Este estudio se realiza al ingreso y al alta, con vista a evaluar los cambios ocurridos en la función respiratoria durante el periodo de tratamiento. Servirá además como referencia para comparar con las espirometrías que se realizarán posterior al alta. (véase seguimiento ambulatorio)

En caso de existir síntomas de reflujo gastroesofágico o empeoramiento de la función respiratoria pospandrial se indicará manometría esofágica o Phmetría.

Se buscará sinusitis (Rx de senos perinasales) en caso de existir rinorrea fétida, dolor cráneo facial entre otros.

Se solicitará valoración por ORL en caso de existir síntomas respiratorios altos buscando poliposis nasal desviación del tabique nasal etc.

### **Tratamiento**

Dada la severidad de los síntomas se priorizara inicialmente la medicación por vía parenteral e inhalatoria, con el objetivo de un tratamiento intensivo inicial hasta conseguir la mejor respuesta posible.

Oxigenoterapia intermitente mediante cánula nasal o mascarilla tipo Venturi, a un flujo que permita conseguir una saturación superior a 90 % (95 % en embarazadas o patología cardiaca concomitante).

Metilprednisolona 125 mg de inicio y continuar con 80 mg cada 6 horas o prednisona de 0.5 a 2 mg por kg de peso en 24 horas IM ó E

Se les administrará aminofilina diluida en 1000 cc de suero fisiológico a razón de 0.4 a 0.5 mg/kg/horas por vía EV

Pacientes ancianos, cardiópatas ó disfunción hepática se administra infusión EV (0.4 mg) kg/h

Pacientes fumadores: 0.7mg/kg/h

Se dosificará la concentración en sangre tratando de mantener entre 15 y 20 µg/ml

Todo esto alternaría con aerosol de salbutamol al 0,5 % cada 6 horas. (1cc de Salbutamol en 2cc de suero fisiológico)— 2.5-5 mg

Si el paciente no puede usar salbutamol inhalado (por referir reacciones adversas) se utilizarán una de las siguientes variantes:

Terbutalina: de 5 a 10 mg en Sol. Salina 0.9 % cada 4 ó 6 horas

Metaproterenol: 15 mg en Sol. Salina 0.9%) en igual frecuencia

Bromuro de ipratropium (18 µg x aplicación, 2 aplicaciones cada 6 horas) por vía inhalatoria.

Si existe componente infeccioso sobreañadido se usará azitromicina 500mg el primer día y continuar con 250 mg durante 4 días o se puede usar 500 mg diarios durante tres días. Otra alternativa es levofloxacino 500 mg cada 12 horas de 7 a 10 días en caso de que este proceso infeccioso no sea severo.

En caso de existir múltiples lesiones neumónicas se preferirá cefalosporina por vía parenteral a las dosis habitualmente recomendadas.

Debe existir una mejoría significativa entre el tercer y quinto día de tratamiento lo que permitirá suspender la medicación parenteral y pasar el tratamiento a vía oral, conservando los medicamentos inhalados.

### **Posibilidades de Medicación Oral**

#### Broncodilatadores

- Teofilina (170 mg) cada 6 horas
- Controfilina 200 mg cada 12 horas

#### Esteroides

- Prednisona (5 ó 20 mg). Se administrará de 1 a 1.5 mg x kg dia

Otras opciones: Dexametasona (entre 4 y 10 mg/24 horas)

Prednisolona (entre 40 y 60 mg/24 horas)

En esta etapa se incorporan los esteroides inhalados (asociado a un B2 agonista de acción prolongada)

- Fluticasona (spray): Dosis entre 300 y 600 mcg diarios
- Budesonide (spray): Dosis entre 500 y 1000 mcg
- Beclometasona (spray): Dosis entre 1000 y 2000 mcg

Otros grupos terapéuticos si persiste mal control: anticolinérgicos inhalados (tiotropio) y antagonistas de los receptores de los leucotrienos (con el objetivo de disminuir la dosis de glucocorticoides inhalados)

A partir de esta mejoría se le enseñan ejercicios respiratorios al paciente que comienza a realizarlo con asesoría del personal especializado para esta actividad y que continuará con los mismos a partir del alta de manera individual.

De igual manera se revisa la técnica inhalatoria de los medicamentos y se actúa según la habilidad del paciente y de ser necesario considerar inmunoterapia con alérgenos.

### **RESISTENCIAAL TRATAMIENTO**

Si pasado 5 días no existe respuesta favorable se aumenta la dosis de esteroides parenteral (hasta 2 mg/kg/día)

Se reevalúa la efectividad del tratamiento con antibióticos en caso de existir infección respiratoria asociada, buscando otras alternativas si se considera necesario.

Asociar aerosol de furosemida (100 mg x nebulización) cada 12 horas alternando con el salbutamol por igual vía.

Si pasado 7 días no existe mejoría se entra a valorar resistencia a los esteroides, teniendo en cuenta la ausencia de efectos esteroideos secundarios y se recomienda:

Sulfato de magnesio: en forma de bolo EV (1-4 g). ó diluido en 500 cc de Dextrosa 1.5 ml/min/24 horas.

Se pueden además valorar algunas de las siguientes alternativas:

Metotrexate preferiblemente por vía oral o IM: 10 –25 mg semanal

Ciclosporina 2-4 mg/kg/día EV u oral

Aportan escaso beneficio terapéutico, que frecuentemente es a costa de graves efectos secundarios por lo que se desaconseja su empleo.

### **Tratamiento de situaciones específicas:**

**Reflujo Gastroesofágico:** Se le administrará Domperidona antes del D, A y C asociado a cimetidina (200 mg) 400 mg cada 12 horas ó ranitidina 150 mg 1 tableta dos veces al día.

Otra opción son los inhibidores de bomba de protones, ej. Omeprazol (20 mg) cada 12 horas.

**Rinopatía:** Si es infecciosa se selecciona el antibiótico idóneo, siempre prefiriendo las penicilinas. Las otras patologías e tratan en combinación con ORL (Ej. desviación del tabique nasal, poliposis, etc.)

### **Asma y embarazo**

En principio el tratamiento básico es el mismo, preservando las teofilinas, esteroides y salbutamol como drogas seguras.

Se establece seguimiento más cercano en estrecho contacto con el especialista en obstetricia.

### **Asma y Diabetes Mellitus**

Se monitoreará con glicemias diarias, manteniendo el tratamiento de base y si se hace necesario, es decir glicemias elevadas se usará insulina simple.

Se interconsultarán estos pacientes con el grupo interdisciplinario de diabetes mellitus.

### **Asma e Hipertensión Arterial**

Se mantendrán las drogas antiasmáticas necesarias y según el comportamiento de la tensión arterial se valorarán anticálcicos (nifedipino v.o 10 mg cada 12 u ocho horas, verapamilo v.o de 90 a 480 mg/ día, diuréticos (clortalidona v.o 25 mg/diarios), bloqueadores de los receptores de angiotensina ej. losartàn v.o (50 –100 mg diarios), valsartan v.o (80-320 mg/diarios)

**El síndrome de solapamiento EPOC/asma** se define como la existencia de una obstrucción irreversible del flujo aéreo en un paciente fumador (o exfumador), con manifestaciones clínicas de asma asociadas a: broncodilatación positiva, o hiperrespuesta bronquial, o inflamación eosinofílica (sistémica o bronquial). El tratamiento de elección es la combinación de un

glucocorticoides inhalados y broncodilatadores de acción prolongada. En caso de una respuesta insuficiente, se añadirá tiotropio.

### **Seguimiento**

Se citará al paciente pasados quince días del alta y posteriormente se evaluará bimensual durante un año. En este periodo se le orienta al paciente asistir a su consulta en la atención primaria también.

Pasado este tiempo si la evaluación es favorable se incorpora a su área de salud.

Se realizarán espirometrías previas a cada consulta en los primeros 4 meses y después cada 4 ó 6 meses.

## Indicadores

Indicadores de estructura		Estándar
Recursos humanos	% de composición del GBT de especialistas y auxiliares entrenados en contenido del PA	100%
Recursos materiales	% de disponibilidad de reactivos y equipos para asegurar los estudios complementarios	75%
	% de disponibilidad de medicamentos expuestos en el PA	>92%
Recursos organizativos	% de elementos organizativos para aplicar todo el PA	100%
	% de planillas para la recogida de datos del PA	100%
	% de planillas en la base de datos electrónica	100%
Indicadores de procesos		Estándar
% de pacientes con planillas de datos incluida en de base datos y código de clasificación		>90%
% de pacientes con plan diagnóstico propuesto en relación al 85% de la etiología de la exacerbación asmática.		>95%
% de pacientes con indicación del plan terapéutico propuesto.		>95%
Indicadores de resultados		Estándar
% de pacientes con Asma persistente severa con mejoría clínica y funcional		>75%
% de pacientes con Asma persistente severa que presentan complicaciones		<25%
% de pacientes con Asma persistente severa fallecidos		<10%

## Bibliografía

Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL, Bush A, Castro M, Sterk PJ, et al.(2014). International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. Eur Respir J; 43: 343-73.

Cisneros C, Melero C, Almonacid C, Perpiñá M, Picado C, Martínez E, et al. (2015). Guidelines for Severe Uncontrolled Asthma. Arch Bronconeumol. ; 51: 235-46.

GEMA. Guía Española para el Manejo del Asma. (2015). Arch Bronconeumol.; 39(Supl5): 1-42. GEMA 4.0. Disponible en: [www.gemasma.com](http://www.gemasma.com) [acceso 12 de septiembre de Global Initiative for asthma 2015]

Global strategy for asthma management and prevention (2015). [consultado: 28/07/2015]. Disponible en: <http://www.ginasthma.org>.

Iwamoto H, Yokoyama A, Shiota N, Shoda H, Haruta Y, Hattori N, et al. (2008). Tiotropium bromide is effective for severe asthma with noneosinophilic phenotype. Eur Respir ; 31:1379-82.

Jin-Ming G, Feng C, Min P, Yi M Bin W. (2013) Montelukast improves air trapping, not airway remodeling, in patients with moderate-to-severe asthma: A pilot study. Chin Med J; 126:2229-34.

Moore WC, Meyers DA, Wenzel SE, Teague WG, Li H, Li X, et al.(2010).Identification of asthma phenotypes using cluster analysis in the a glucocorticoid-resistant asthma: more than meets the eye. J Asthma; 50:1036-44.

Quirce S, Plaza V, Picado C, Vennera M, Casafont J.(2011).Prevalence of uncontrolled severe persistent asthma in pneumology and allergy hospital units in Spain. J Investig Allergol Clin Immunol; 21:466-71.Reddy D, Little FF. (2013).

Scichilone N, Battaglia S, Sorino C, Paglino G, Martino L, Paternò A, et al.(2010).Effects of extra-fine inhaled beclomethasone/formoterol on both large and small airways in asthma. Allergy; 65:897-902.