

Factores implicados en la exacerbación del asma en niños

(Implicated factors in the asthma exacerbation in children)

Luis Carlos Hinojos Gallardo,* Esperanza Figueroa Hurtado,* Edmundo Miranda Guerra,* Israel Martínez González,* José Roberto Tagle Hernández,* Mauricio Silva Barragán,* Verónica Fuentes Rocha*

RESUMEN

El asma es un trastorno definido por ciertas características clínicas, fisiológicas que claramente dominan en la historia clínica de estos enfermos: episodios de dificultad respiratoria, particularmente en la noche, las que se acompañan frecuentemente con tos. Los factores que influyen en el desarrollo del asma se pueden dividir en aquellos que provocan el episodio de asma y aquellos que precipitan la exacerbación de las manifestaciones del asma; algunos de estos factores participan en ambas situaciones clínicas. Los primeros están relacionados con el huésped, en tanto que los factores ambientales exacerbaban el episodio de asma. Se considera actualmente una enfermedad controlable por medicamentos y medidas para la educación de salud del ambiente familiar para los pacientes asmáticos. Tales medidas se orientan a evitar los factores de riesgo que se identifican en cada paciente, así como el adecuado apego al tratamiento. Es por esto importante para el médico identificar los factores que exacerbaban el asma en cada paciente.

Palabras clave: Asma, factores exacerbantes, infecciones, tabaquismo, alergias, obesidad.

SUMMARY

Asthma is a disorder defined by its clinical, physiological and pathological conditions. The predominant characteristic of the medical history are the episodes of breathing difficulty, particularly at night, and frequently accompanied by cough. Factors that influence the risk of developing asthma can be divided into those that cause the development of asthma and those that precipitate asthma exacerbations. Now asthma is considered a controllable disease with a combination of appropriate therapeutic and health education to the family and the patient with asthma. This education is geared primarily toward avoiding risk factors identified in each patient and the proper adherence to established treatment.

Key words: Asthma, exacerbating factors, infections, smoking, allergies, obesity.

El asma es definida por sus características clínicas, fisiológicas y patológicas. La característica predominante en su historia clínica son episodios de dificultad respiratoria, particularmente por la noche; éstos se acompañan frecuentemente con tos y a la auscultación del tórax las sibilancias son un hallazgo común durante la exploración clínica de estos pacientes.

La obstrucción episódica de la vía aérea, con limitación espiratoria del flujo de aire es la característica fisiopatológica principal de esta enfermedad y la característica patológica predominante es la inflamación de la vía

aérea, que en ocasiones se asocia a cambios estructurales (por remodelación de la vía aérea).

El asma suele tener componentes genéticos y ambientales, pero debido a que su patogénesis no es clara, su relación con éstos es sólo presuntiva y de acuerdo con las consecuencias funcionales de la inflamación de la vía aérea. Es por esto que se acepta como descripción operacional del asma la siguiente:

Es un trastorno inflamatorio crónico de la vía aérea en la que participan varias células y otros elementos celulares. La inflamación crónica se asocia a un aumento en la hiperreactividad de la vía aérea que conduce a episodios recurrentes de sibilancias, disnea, opresión torácica y tos, particularmente por la noche o temprano en la mañana. Los episodios

* Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias. Unidad de Neumología Pediátrica «Fernando Katz».

generalmente se asocian a la obstrucción generalizada y variable del flujo aéreo pulmonar que frecuentemente se revierte en forma espontánea o con el tratamiento.¹

IMPACTO SOCIOECONÓMICO DEL ASMA

En años recientes pocas entidades patológicas se han convertido en un problema de salud pública, la Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que la prevalencia de asma varía entre 3 y 5% y que en el mundo mueren por asma dos millones de personas.

Es una de las enfermedades y su prevalencia en los niños muestra divergencia en diferentes poblaciones. En Europa, por ejemplo, según lo reportado por la European Community Respiratory Health Study (ECRHS), los datos sobre «autodeclaración de episodios de asma» o acerca de tomar la medicación antiasmática en el último año, es de 8% en el Reino Unido, 5% en Irlanda y 2% en Grecia, mientras que en Australia y Nueva Zelanda esta cifra alcanza el 11%; en España, en la primera fase del estudio internacional de asma y alergia en niños, conocido por sus siglas en inglés como (ISAAC) informa haber encontrado un grupo de centros con una baja prevalencia de síntomas asmáticos.²

EXACERBACIONES DEL ASMA O CRISIS ASMÁTICA

Una particularidad del asma es que quienes la padecen pueden tener episodios en los que los pacientes manifiestan agravamiento de la tos, disnea y sibilancias, y empeora la obstrucción de la vía aérea (medida por volumen espirado forzado en el 1er segundo [VEF] o por el flujo espiratorio máximo [PEF]) e inflamación bronquial. Estos episodios se califican como: agudizaciones, exacerbaciones, crisis o ataques de asma.³

Las agudizaciones de la enfermedad se instalan de manera progresiva, más o menos rápida y suelen limitarse a días o pocas semanas; éstas se rigen por un amplio y complejo espectro de mecanismos patogénicos y factores causales o favorecedores, que precisan hacer cambios en la intervención terapéutica.

Las agudizaciones asmáticas, generalmente temidas por los pacientes, tienen también un pronóstico muy variable: de leves a con peligro de que el enfermo muera, pues los episodios de exacerbaciones son la causa de dos millones de visitas a los Servicios de Urgencias Hospitalarias en los Estados Unidos y la causa varía desde pacientes en los que no se ha hecho el diagnóstico de la enfermedad, hasta la exacerbación propia de la enfermedad ya diagnosticada, incluso en tratamiento.

Durante estos episodios en los últimos años se han encontrado las causas en diversos estudios, que ocurren

por el mal apego al tratamiento e infecciones de la vía respiratoria de etiología predominantemente viral, y a la exposición a agentes ambientales desencadenantes. La mayoría de estos pacientes dan datos de asma no controlada, así como la exacerbación aguda del asma.⁴

En nuestro país no hay estudios epidemiológicos acerca de este tema, las únicas encuestas hechas entre 1948 a 1991 reportaban una prevalencia entre 1.2 a 12.5%, sin embargo, hay reportes de otros países donde se establecen prevalencias que van del 2 hasta el 33%. Lo que representa una diferencia 15 veces mayor a la prevalencia observada en otros países. Es muy probable que esta diferencia con las prevalencias reportadas en otros países sea por diferencias respecto a los factores genotípicos (hereditarios) y ambientales de cada población y a los criterios usados para el diagnóstico de asma.⁵

Krishnan y sus colaboradores, estudiaron 65,381 expedientes de enfermos hospitalizados por asma aguda en EUA durante el año 2000 y encontraron que la mortalidad en ellos era del 0.5%, tenían una media de estancia hospitalaria de 2.7 días y la del gasto de atención había ascendido a 9,078 dólares por paciente.⁶ Conviene destacar que su ingreso es la agudización del asma, lo que además impactó en la morbilidad y mortalidad, y en el costo por paciente, por el gasto en el consumo de recursos hospitalarios y familiares, lo que es en sí un factor más del pronóstico de predicción de futuras agudizaciones.

Otros autores han dado seguimiento a 2,780 pacientes con asma, encontrando que los que presentaban una agudización en los últimos tres meses tienen un riesgo de 6.3 veces mayor de una nueva exacerbación los siguientes 18 meses, con respecto a los que no habían presentado una agudización previa, calculando la tasa de riesgo ajustada a la población en estudio según sus características demográficas, clínicas y la gravedad de los pacientes.⁷ A este respecto estudios semejantes informan que intervienen otros factores en el riesgo de agudización: como no haber recibido tratamiento antiinflamatorio, intolerancia a la aspirina, que padecen de bronquiectasias, obesidad u otra comorbilidad; pero también factores de riesgo como tabaquismo, trastornos psicológicos, inestabilidad de la enfermedad, obstrucción bronquial crónica, el sexo femenino y no ser de piel blanca. Aunque ninguno de estos factores influyó en la tasa de riesgo en una magnitud más alta que la del antecedente de una crisis asmática previa, en los primeros 3 meses, por lo que es un hecho que se debe considerar en la práctica clínica diaria: pues permite identificar los pacientes a riesgo. A pesar de esta evidencia, el antecedente de agudizaciones previas en un paciente, tomado como marcador de riesgo, ha sido poco considerado en normativas internacionales de la evaluación y manejo de pacientes asmáticos.

Los factores que influyen en el riesgo de desarrollar asma se han dividido en aquellos que la provocan y aquellos que precipitan sus exacerbaciones y algunos participan en ambas situaciones.

Entre los primeros relacionados del huésped son los genéticos mientras que los exacerbantes son usualmente ambientales.

Probablemente la causa fundamental de una exacerbación asmática sea el desequilibrio entre la medicación que necesita el paciente y la medicación que recibe. Por otra parte, el control de la enfermedad requiere hacer adaptaciones en cuanto a la cantidad del medicamento que recibe el paciente y la respuesta al medicamento, a lo largo del lapso de la enfermedad, dependiendo a su vez de factores externos como: infecciones, ejercicio y otros factores; o bien puede ser a factores intrínsecos al enfermo, como: obesidad, en mujeres su ciclo hormonal y otros. Por otro lado, hay casos de asma más graves y que son fácilmente susceptibles a una exacerbación, mientras otros son de carácter leve; de hecho el escalón de tratamiento establecido en las guías de manejo de esta enfermedad, de tal manera que un factor significativamente asociado a la aparición de una exacerbación: cuanto más alto es el escalaón (asma más grave) se producirá la exacerbación.

Una mala técnica inhalatoria puede ser también factor de riesgo de exacerbación, lo que en buena parte implica es el trinomio: medicación adecuada, cumplimiento del tratamiento y desencadenantes (factores de riesgo) fuera de lo habitual, como la exposición ambiental continua a alergenos de reto para la vía aérea, lo que explica la aparición de un episodio de exacerbación. Cabe señalar que entre los principales desencadenantes de episodios agudos de asma, están los factores asociados al ambiente y los asociados a los propios huéspedes (*Cuadro 1*).

FACTORES ASOCIADOS AL AMBIENTE

Infecciones de vías respiratorias. De la «teoría de la higiene»⁸ es de donde se ha derivado la atención que hay que tener a los factores de riesgo que desencadenan la exacerbación del asma y el rol que juegan las infecciones, éstos pueden ser de

Cuadro 1. Factores exacerbantes del asma en los niños.

Factores externos:	Infecciones de vías respiratorias Tabaquismo Alergenos y polen
Factores del huésped:	Gravedad de la enfermedad Comorbilidades Género Obesidad Genética

carácter clínico o epidemiológico. Los primeros indican una estrecha relación con las infecciones, sobre todo de etiología viral y los otros a los que exacerban en los niños; esta última relación se estima encontrar en 80% de los niños enfermos y en 60% de los pacientes adultos.

Otros autores van aún más lejos al proponer a las infecciones como el factor causal del inicio y mantenimiento del asma, se trata de la llamada «Hit and Run Hypothesis»,⁹ lo que se explica por un mecanismo de desregulación del sistema inmune por un agente patógeno, conduciéndolo a un estado inflamatorio persistente, incluso después que el agente patógeno ha desaparecido. Por todo esto, el papel de las infecciones como desencadenantes del asma es un tema difícil de explicar, dado que algunos estudios mencionan que pueden tener un efecto protector del asma y sus posibles exacerbaciones.^{10,11}

A este respecto hay quien piensa que el patrón estacional entre asma explica la razón de que ocurra una mayor prevalencia estacional cuando coincide con el patrón de prevalencia en los meses de mayor transmisión de infecciones virales; en esa época del año hay mayor número de casos graves, que requieren hospitalización; al menos un estudio prospectivo se menciona haber encontrado una correlación alta entre esa temporada de mayor prevalencia viral y la presentación de las crisis asmáticas en niños.¹²

Otra investigación hace notar que las infecciones por las llamadas bacterias atípicas, específicamente por *Mycoplasma pneumoniae* y por *Chlamydophila pneumonia* (antes conocida como *Chlamydia pneumoniae*), está involucrada en la fisiopatología de asma y en las exacerbaciones de ésta.¹³

Ambos microorganismos tienen como parte de su patogenia la destrucción ciliar y el desarrollo de inflamación de la vía aérea. Es un estudio donde se utilizaron técnicas serológicas para demostrar la presencia de *pneumonia*.

FACTORES DEL HUÉSPED

Como otras enfermedades, el asma es consecuencia de una serie de factores intrínsecos al huésped y factores ambientales, ya mencionados. Es así como la gravedad de la enfermedad, independientemente de la falta de cumplimiento del tratamiento (como en la adolescencia), hace que el paciente padezca un «asma difícil». Ciento es que algunos casos de asma son más graves que otros, tal como lo menciona el Estudio Europeo para el Entendimiento de los Mecanismos de Asma Severa;¹⁴ los investigadores llegan a la conclusión de que hay una forma específica de asma grave que se distingue por un aumento de síntomas de esta enfermedad. Estos casos con exacerbaciones graves son los que generalmente ingresan, muchos de ellos con historia previa de ingreso hospitalario, y saturan (ciertos meses del año) las Unidades de Cuida-

dos Intensivos, por requerir ventilación mecánica, lo que es un factor importante de riesgo de padecer ataques de asma cada vez más graves. En este sentido la gravedad del episodio de asma es por sí solo un factor de riesgo independiente e importante de las recurrentes visitas de estos pacientes a los hospitales.¹⁵

Comorbilidad. Recientemente se ha hecho hincapié en la importancia del asma en casos con rinitis, lo que se puede explicar por la fisiopatología de esta enfermedad. La rinosinusitis, definida ésta como la inflamación de la mucosa nasal y de los senos paranasales, comúnmente referida como sinusitis, la mayoría de los expertos están de acuerdo de definirla con el término más completo de rinosinusitis, ya que la inflamación debida por el proceso infeccioso se da en un plano continuo de la mucosa nasal y de los senos paranasales.

Así, contrario a lo que alguna vez se consideró, la rinosinusitis no es una condición propia de la edad adulta. Si bien algunos médicos, educados sobre la base de que en la primera infancia los niños desarrollan sus cavidades paranasales, no padecen de sinusitis. Tal aseveración no cabalmente correcta, ya que los senos maxilares y etmoidales, se encuentran presentes al nacimiento y pueden ser identificados en imágenes radiográficas en la infancia y los senos frontales son visibles por radiografía entre los 3 a los 7 años de edad; en cuanto a los senos esfenoidales son visibles por radiografía a la edad de 9 años. Para esto es importante recordar que convencionalmente se le considera como proceso agudo a aquel que tiene entre tres y cuatro semanas de evolución y un proceso crónico a aquel proceso inflamatorio persistente, que se extiende por más de 12 semanas.

Hechas estas aclaraciones, existen múltiples evidencias acerca de la relación que existe entre la rinosinusitis y el asma; remontándonos a las décadas de los años veinte y treinta, hay estudios que mencionan la relación entre asma y rinosinusitis. Estudios recientes que se han ocupado de la relación entre asma y cierta comorbilidad, como el de Bresciani¹⁶ reportan que 100% de pacientes con asma severa dependiente de esteroides, tienen una tomografía anormal de los senos paranasales, mientras que 88% de los pacientes con asma moderada tienen una tomografía de tórax anormal. Esta misma relación, ha sido mostrada en 27% de los niños que han sido hospitalizados con diagnóstico de estado epiléptico y tenían por tomografía computarizada anormal de los senos paranasales. Esta información requiere de más estudios para determinar si tales asociaciones son reales o son sólo un epifenómeno de la enfermedad.^{17,18}

El sexo femenino. Varios estudios hacen referencia a que durante la infancia el desarrollo de crisis asmática es más frecuente en los niños de sexo masculino y en cambio en los adultos parecen ser las mujeres, probablemente por tener una mejor respuesta clínica de los síntomas de agudización.

Ya que los varones adultos presentan no sólo menos síntomas, sino una menor limitación en sus actividades diarias.

Otras circunstancias biológicas involucradas con el asma aguda es el embarazo y el ciclo menstrual; esta última puede ser la explicación a la mayor frecuencia de episodios de asma en jóvenes adolescentes del sexo femenino. Durante el embarazo en la mujer se presenta la frecuencia de exacerbaciones del asma en 20% de ellas y 6% de éstas requieren hospitalización. Estos episodios de exacerbación se producen durante el segundo trimestre del embarazo y los factores asociados suelen ser por abandono del tratamiento de sostén y las infecciones virales ya comentadas.

El ciclo menstrual también se ha relacionado con episodios de exacerbación del asma y en algunas se generan episodios graves casi fatales alrededor de la menstruación.¹⁹

Obesidad. Estudios epidemiológicos indican que la obesidad aumenta la prevalencia y la incidencia de asma en la población y obstaculiza el control de los enfermos. Los pacientes obesos tienen con frecuencia una mayor hiperreactividad y respuestas exacerbadas ante pruebas de estimulación bronquial. Como explicación se han propuesto varios mecanismos para explicar tal asociación; se ha atribuido a que el paciente obeso muestra cambios en su fisiología pulmonar, por lo que se debe tomar en cuenta la reducción en el volumen pulmonar total y en el volumen corriente, ya que promueven el estrechamiento de la vía aérea. Además la obesidad se ha relacionado con un estado sistémico de inflamación de grado bajo, que favorece una mayor predisposición de que ocurra la exacerbación asmática.

Además, este padecimiento se ve comúnmente acompañado de diversos trastornos como dislipidemia, reflujo gastroesofágico, trastornos del sueño e hipertensión arterial, que de una u otra manera se relacionan con el desarrollo de las crisis de asma y el descontrol de la enfermedad de base.²⁰

En estudios epidemiológicos de cohorte, en Tucson, se ha observado que la prevalencia de asma es mayor entre las niñas obesas que tuvieron su menarquía tempranamente (antes de los 11 años de edad) con respecto a las que tuvieron una edad mayor.^{21,22}

Genética. A este respecto el asma se considera que se caracteriza por su heterogeneidad: donde resaltan la inflamación continua de la vía aérea, las sibilancias (como signo clínico) y como signo fisiológico, la obstrucción variable del flujo aéreo, de carácter reversible, con o sin tratamiento, y todo esto asociado a la atopia.

Por otra parte, no hay duda alguna de que las personas con asma tienen una probabilidad de que ésta sea heredada, lo que incluso se ha tomado como argumento para fundamentar el diagnóstico clínico de asma tempranamente: considerando el Índice Predictivo de Asma, propuesto por Castro-Rodríguez²³ con la intención de ini-

Cuadro 2. Índice predictivo de asma.

Criterios mayores:	Criterios menores
Historia de asma en el padre o la madre	Rinitis alérgica diagnosticada por un médico
Dermatitis atópica diagnosticada por un médico	Historia de sibilancias sin relación a infecciones Eosinofilia mayor de 4%

ciar el tratamiento lo más tempranamente posible, lo que está relacionado directamente con el mejor pronóstico funcional de esta enfermedad (*Cuadro 2*).

Todo indica que el patrón de herencia asociado al asma es de carácter multifactorial o poligénico y que resulta de la participación colectiva de genes mutantes en varios *loci* en combinación con factores ambientales, los que en ocasiones no se identifican por completo. La herencia multifactorial, a diferencia de la mendeliana, no muestra patrones genealógicos simples.

Por otro lado, si bien el asma tiene un componente genético, su patrón de herencia no es claro y su transmisión por herencia se estima entre 36-79% de los casos. En lo que atañe a la hiperreactividad bronquial, la atopía y la concentración alta de IgE son los distintos fenotipos que caracterizan esta enfermedad: los mismos que resultan de la interacción entre diversos genes y los factores del medio ambiente; este tema es actualmente la principal línea de investigación en esta enfermedad.²⁴

CONCLUSIONES

El asma es uno de los principales problemas de salud pública en el mundo. La principal característica clínica de esta enfermedad es la exacerbación o crisis asmática, que es una de las principales causas de ingreso de niños a las Unidades de Urgencia Hospitalaria. Es una enfermedad controlable mediante el empleo correcto y adecuado de medicamentos y la educación en materia de salud familiar y el cuidado del paciente asmático. La educación debe orientarse a evitar los factores de riesgo identificados en los pacientes y en estudios epidemiológicos, pero además es importante cumplir con las indicaciones médicas para el adecuado apego al tratamiento que reciben los enfermos. La identificación de los factores que exacerban y evitar la exposición de los pacientes, es fundamental para tener éxito en el manejo médico de los niños asmáticos.

Referencias

1. Global Initiative for Asthma Management and Prevention (Revised 2006). (<http://www.ginasthma.com>), NHLBI, Bethesda, MN, USA. National Institute of Health.

2. de Zubina E, de Salgado E. *Epidemiología del Asma. Asma bronquial*. 2^a Edición 32-44.
3. Rodrigo GJ, Plaza V. *Asma aguda*. 1^a ed. España: Ed Ergon. 2007: 1-50.
4. Cain CB. Acute asthma exacerbations: Phenotypes and management. *Clin Chest Med* 2006; 27: 99-111.
5. Stone AH, García R, López AL, Barragán MM, Sánchez G. Asma infantil, guías para su diagnóstico y tratamiento. *Alerg Immunol Pediatr* 2005; 14: 18-36.
6. Krishnan V, Dante GB, Rand CS, Bilderback AL. Mortality in patients hospitalized for asthma exacerbations in the United States. *Am J Resp Crit Care Med* 2006; 174: 633-8.
7. Miller MK, Lee JH, Miller DP. Recent asthma exacerbations: a key predictor of future exacerbations. *Respir Med* 2007; 101: 481-9.
8. Strachon D. Hay fever, hygiene and house hold size. *BMJ* 1989; 1259-60.
9. Schoub B, Lavener Z. The many faces of the hygiene hypothesis. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117: 969-77.
10. MacDowell AL, Bacharier LB. Infections triggers of asthma. *Immunol Aller Clin N Am* 2005; 25: 45-66.
11. Martin RJ. Infections and asthma. *Clin Chest Med* 2006; 27: 87-98.
12. Dales R, Schweitzer I. Respiratory infections and the autumn, increase in asthma morbidity. *Eur Respir J* 1996; 9: 72-7.
13. Sutherland ER, Martin RJ. Asthma and atypical bacterial infections. *Chest* 2007; 132: 1962-66.
14. The ENFUMOSA cross-sectional European Multicentre Study of the clinical phenotype of chronic severe asthma. European Network for Understanding Mechanism of Severe Asthma. *Eur Respir J* 2003; 22: 470-77.
15. Wenzel SE, Busse WW. Severe asthma: Lessons from the severe asthma research program. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 119: 14-21.
16. Bresciani M. Rhinosinusitis in severe asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107: 73-80.
17. Smart BA, Slavin RG. Rhinosinusitis and pediatric asthma. *Immunol Allergy Clin N Am* 2005; 25: 67-82.
18. Joe SA, Thakar K. Chronic rhinosinusitis and asthma. *Otolaryngol Clin N Am* 2008; 41: 297-309.
19. Real FG. Menstrual irregularity, asthma and lung function. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 120: 557-64.
20. Shore SA. Obesity and asthma. Possible mechanisms. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 125: 1087-93.
21. Castro-Rodríguez JA. Relación entre asma y obesidad. *Arch Bronconeumol* 2007; 43: 171-5.
22. Castro-Rodríguez JA, Holberg CJ, Morgan WJ, Martinez FD. Increased incidence of asthma-like symptoms in girls who became overweight or obese during school years. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 1344-9.
23. Castro-Rodríguez JA, Holberg CJ, Morgan WJ, Martinez FD. A clinical index to define risk of asthma in young children with recurrent wheezing. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 1403-06.
24. Meurer JR, Lusting JV, Jacob HJ. Genetics aspects of the etiology and treatment of asthma. *Pediatr Clin N Am* 2006; 53: 715-25.

Correspondencia:

Dr. Luis Carlos Hinojos Gallardo.
Calle Medicina Núm. 41-11,
Col. Copilco Univ.
Del Coyoacán México, D.F.
Cel. 55-12959453,
Teléfono casa 55-56580310.
E-mail: Ichinojos@hotmail.com