

## ASMA EN SITUACIONES ESPECIALES

**REVISTA ARGENTINA DE MEDICINA**

ISSN 2618-4427

Buenos Aires

Zylberman M. Asma en situaciones especiales. *Rev Arg Med* 2022;10(Supl. 1):S25-S29

ARK CAICYT: ark:/s26184311/ram.v10iSupl.1.712

### ASTHMA IN SPECIAL SITUATIONS

Marcelo Zylberman<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Jefe de la Unidad de Clínica Médica, Hospital General de Agudos "Dr. Cosme Argerich", GCBA. Miembro del Consejo de Medicina Respiratoria de la Sociedad Argentina de Medicina (SAM). Especialista en Clínica Médica. Doctor en Medicina. Profesor adjunto de Medicina Interna, UBA.

VIDEO RESUMIDO DEL ARTÍCULO:  
[https://drive.google.com/file/d/1PBRIWIIjUW94WLRNR8ygtDFIA\\_LC3wa/view?usp=sharing](https://drive.google.com/file/d/1PBRIWIIjUW94WLRNR8ygtDFIA_LC3wa/view?usp=sharing)

#### RESUMEN

Cuando el paciente con asma presenta situaciones particulares (embarazo, cardiopatías, hepatopatías, edad avanzada), el médico a cargo debe conocer los aspectos fisiológicos y farmacológicos que permitan tratar el caso sin que se produzcan exacerbaciones del asma ni de las condiciones de base. Las pacientes asmáticas embarazadas deben controlarse mensualmente para evitar las complicaciones maternas y fetales. Está probado y recomendado el uso de glucocorticoides inhalados y agonistas beta 2 en esta población. En los cardiopatas, si requieren el uso de bloqueantes beta, deben utilizarse los beta 1 selectivos, que poseen igual eficacia y no empeoran el broncoespasmo. Distinta es la situación de los pacientes con cirrosis que sólo pueden usar bloqueantes beta no selectivos; en ese caso habrá que discutir con el especialista el costo/beneficio de la indicación. En el adulto mayor, se debe facilitar el tratamiento con pocas dosis de aerosoles y revisar las comorbilidades pulmonares y extrapulmonares para evitar exacerbaciones y las complicaciones del tratamiento corticoideo.

**PALABRAS CLAVE.** Asma, embarazo, cardiopatías, cirrosis, adulto mayor.

#### ABSTRACT.

*When asthma patients present special situations (pregnancy, heart disease, liver disease, elderly age), the attending physician must know the physiological and pharmacological aspects that prevent exacerbations of asthma or the underlying conditions. Pregnant asthma patients should be monitored monthly to prevent maternal and fetal complications. The use of inhaled glucocorticoids and beta 2 agonists has been tested and recommended in this population. When cardiac patients require the use of beta blockers, cardioselective beta 1 should be used, which are equally effective and do not induce bronchospasm. In the setting of cirrhotic patients who must use only non-selective beta-blockers, the cost/benefit of the indication will need to be discussed with the specialist. In the elderly, treatment with low doses of aerosols should be facilitated, and pulmonary and extrapulmonary comorbidities should be reviewed to prevent exacerbations and complications of corticosteroid treatment.*

**KEY WORDS.** Asthma, pregnancy, cardiopathy, cirrhosis, elderly.

El autor manifiesta no poseer conflictos de intereses.

**CONTACTO PARA CORRESPONDENCIA**

Correo electrónico: [mzylberman@fibertel.com.ar](mailto:mzylberman@fibertel.com.ar)

## Asma y embarazo

Se considera hoy que el asma es la causa más frecuente de consultas de patología no infecciosa en la embarazada. Según datos de EE.UU., Australia y Canadá, la incidencia de asma en el embarazo ha aumentado en la última década, y entre el 6% y el 12% de las embarazadas sufren de asma (1). Se considera que un tercio de las asmáticas empeoran, un tercio permanece estable y un tercio mejora durante el embarazo. Las exacerbaciones son más frecuentes en el segundo trimestre del embarazo (2).

Pero el problema pareciera estar en el escaso control de la paciente asmática que tiene un embarazo. Sólo el 12,7% de ellas tiene un plan escrito para su manejo y el 3,8% tiene autocontrol con un pico/flujo domiciliario.

Los cambios del embarazo que pueden actuar sobre la paciente asmática se pueden agrupar en mecánicos y hormonales: los mecánicos son el ascenso del diafragma y del diámetro anteroposterior del tórax, generando mayor volumen residual y menor expansión torácica a medida que aumenta la edad gestacional; los cambios hormonales, como el aumento de la concentración sérica de cortisol libre, a través de la secreción placentaria de hormona hipotalámica liberadora de corticotrofina (CRH) y hormona hipofisaria (ACTH), así como de prostaglandina E2 (PGE2), benefician el músculo liso bronquial y la actividad antiinflamatoria.

Poder monitorear estos cambios es probablemente la causa por la cual la Global Initiative for Asthma (GINA) recomienda que la embarazada se controle mensualmente.

Las complicaciones maternas en el asma son: mayor riesgo de hipertensión, diabetes, preeclampsia, infecciones urinarias, ruptura prematura de membranas y polihidramnios.

Las posibles complicaciones fetales descritas vinculadas al mal manejo de la asmática embarazada son múltiples: recién nacidos con bajo peso, retardo del crecimiento intrauterino, labio leporino y paladar hendido.

## Tratamiento farmacológico

GINA recomienda la medicación segura y que evita las posibles complicaciones y exacerbaciones (*nivel de evidencia A*).

**Glucocorticoides inhalados:** No se ha demostrado que el uso de corticoides inhalados (CI) aumenten la chance de complicaciones fetales, pero sí se ha comprobado que bajan la tasa de exacerbaciones y de necesidad de corticoides sistémicos, por lo que se recomienda su uso. Las dosis se podrán ajustar durante el transcurso del embarazo, pero GINA no recomienda prioritariamente bajar las dosis durante el embarazo con el objeto de no exponer a exacerbaciones que obliguen a consultas por guardia (2). Los CI reducen el riesgo de exacerbaciones y la suspensión de los CI las aumenta (*nivel de evidencia A*). Por otro lado, no se deben suspender los CI al planear el embarazo (*nivel de evi-*

*dencia C*). La budesónida es el CI más estudiado en cuanto a seguridad, pero también se ha demostrado la seguridad de la beclometasona y la fluticasona en estudios prospectivos y observacionales publicados por la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (3).

**Glucocorticoides orales:** La prednisona, la metilprednisolona y la prednisolona atraviesan la placenta, pero la prednisona es inactivada hasta en un 87% por la 11-beta hidroxisteroide deshidrogenasa, lo cual hace que la llegada al feto sea poco significativa. En cambio, la betametasona y la dexametasona son poco metabolizadas por la 11-beta hidroxisteroide deshidrogenasa y conllevan mayor riesgo de toxicidad fetal.

**Beta 2 agonistas:** se mostró que el uso de los de acción corta, SABA, como salbutamol, es seguro, pero en la actualidad no es recomendable para el rescate y menos aún el tratamiento del asma. Si bien se ha discutido su función sobre la toxicidad fetal, los de acción prolongada, LABA (salmeterol y formoterol), ya forman parte del arsenal terapéutico en el embarazo (2).

Se aconseja tomar recaudos frente a la hipoglucemia neonatal, especialmente en bebés pretérmino, si se han usado altas dosis de SABA en las 48 h previas al parto o cesárea.

**Anticolinérgicos (LAMA):** La Administración de Fármacos y Alimentos estadounidense (FDA, su sigla en inglés) considera que existe evidencia B sobre la seguridad del bromuro de ipratropio en el embarazo. En relación con el bromuro de tiotropio en el embarazo, no se dispone de estudios sobre su uso en el embarazo y se halla en categoría de evidencia C de riesgo. Al no disponerse de estudios controlados durante la gestación, se recomienda su administración en el embarazo cuando el beneficio para la madre compense potenciales efectos tóxicos para el feto. Se desconoce su efecto durante el parto (3).

**Teofilina:** Considerado un fármaco seguro por GINA 2021, podría servir como alternativa en el asma leve persistente o en la moderada/severa que no responde a CI (2); debe ser monitoreada pues las concentraciones plasmáticas no deben superar los 12 mcg/ml, ya que los niveles superiores a 20 mcg/ml producen taquicardia y temblor fetal.

**Antileucotrienos:** Los que utilizan la vía de 5-lipooxigenasa, como el zileutón, no deben emplearse en el embarazo. Los que bloquean los receptores, como montelukast, no se asocian con malformaciones fetales cuando se utilizan en el primer trimestre. No se los recomienda en el embarazo salvo que la paciente haya tenido respuesta favorable con su uso anterior al embarazo (1).

**Omalizumab:** Se ha demostrado que este fármaco anti-IgE es seguro luego del ensayo Expect. No se aconseja iniciar su administración en el embarazo por la posibilidad de anafilaxia. Por otro lado, como su indicación es por kilogramo de peso, las dosis deben ser modificadas permanentemente y esto lleva a confusión (4).

**Anti IL-5:** En pacientes con asma y fenotipo de eosinofilia, el mepolizumab, el reslizumab y benralizumab están aprobados por la FDA para el asma severa, pero hay escasa bibliografía en el embarazo y GINA no las nombra entre el grupo de drogas seguras (2).

**Vitamina D:** Pese a que el estudio Vitamin D Antenatal Asthma Reduction Trial (VDAART) demostró una tendencia de efectos protectivos en el asma durante los primeros 3 años de vida con la administración de vitamina D en embarazadas con antecedentes de asma o atopia (5), estudios más recientes y prolongados (hasta los 6 años de vida) no han demostrado diferencias en el asma infantil con la administración de vitamina D en el embarazo (6). Un editorial del *NEJM* acepta que puede cumplir alguna función en las sibilancias que acompañan las infecciones virales en la lactancia, pero que la vitamina D no debe utilizarse de rutina en pacientes con asma embarazadas (7).

### Asma en pacientes con enfermedad cardiovascular

El sistema adrenérgico contiene receptores beta<sub>1</sub> y beta<sub>2</sub> que coexisten en el corazón en una relación 3:1. La estimulación de estos receptores con agonistas beta genera respuestas inotrópicas y cronotrópicas positivas. Por otro lado, los receptores beta<sub>2</sub> predominan en el músculo liso bronquial y vascular, y son un blanco útil para el tratamiento del asma. El empleo de agonistas beta influye sobre la frecuencia cardíaca: una dosis de salbutamol aumenta en promedio 9 latidos por minuto (8) y desciende el potasio plasmático 0,36 meq/L. Los bloqueantes beta resultan útiles para manejar la enfermedad coronaria y la insuficiencia cardíaca; no obstante, en los pacientes asmáticos deben utilizarse con precaución. Cuando sólo se contaba con bloqueantes beta no selectivos, como el propranolol, se contraindicaba su uso en asmáticos. Esta indicación se mantiene, ya que se ha demostrado que su uso reduce el VEF1 hasta el 14% y reduce la respuesta a agonistas beta un 23%. La aparición de los cardioselectivos beta<sub>1</sub> como atenolol, metoprolol, bisoprolol, nebivolol, acebutolol o esmolol (9) permitió usar bloqueantes beta para el asma. Si bien una dosis de cardioselectivos reduce hasta un 7% el VEF1, esto no se refleja en el uso crónico. El carvedilol, que es no selectivo y a la vez bloqueante alfa, no debe utilizarse en pacientes asmáticos, ya que se han comprobado exacerbaciones.

El inicio con dosis bajas de bloqueantes beta no selectivos tiene un riesgo más bajo de exacerbaciones que si se inicia con dosis moderadas o altas, según la serie británica de seguimiento de más de 35.000 pacientes con asma y enfermedad cardiovascular (10). Un metaanálisis que incluyó 24 estudios aleatorizados halló que el metoprolol, junto al propranolol y el sotalol, resultó de riesgo para exacerbaciones asmáticas (11). Si bien GINA no se pronuncia sobre el uso de bloqueantes beta en el asma, otras sociedades se han expresado sobre este tema. La British Thoracic Society

contraindica todo bloqueante beta, aun las gotas oculares (timolol). El NIH recomienda evitar los no selectivos y las guías australiana y japonesa se expresan en el mismo sentido (10).

### Asma en pacientes con cirrosis hepática

El problema se suscita en este grupo de pacientes cuando se requiere el uso de bloqueantes beta para la profilaxis primaria o secundaria del sangrado por várices esofágicas. Los escenarios que el internista debe conocer son:

- 1) La profilaxis primaria con bloqueantes beta no cardioselectivos se indican en pacientes con várices esofágicas medianas o grandes.
- 2) La profilaxis secundaria con bloqueantes beta no cardioselectivos se indican en pacientes con sangrado previo para evitar el resangrado de várices esofágicas.
- 3) En várices gástricas, no hay evidencia clara para el uso de bloqueantes beta no cardioselectivos en profilaxis primaria.

La profilaxis secundaria con bloqueantes beta no cardioselectivos se indica en pacientes con sangrado previo para evitar el resangrado de várices gástricas (12).

El problema en esta población de hipertensión portal es que no hay posibilidades de usar cardioselectivos; frente a este escenario, lo recomendable sería: 1) iniciar tratamiento con dosis bajas orales de propranolol sin interrumpir el tratamiento con agonistas beta, o 2) utilizar métodos mecánicos (*banding*) como única forma de prevención del sangrado (13).

### Asma en el adulto mayor con comorbilidades

GINA reconoce el problema del adulto mayor y lo asocia con una reducción de la función de los músculos respiratorios y a que los adultos mayores minimizan los síntomas de asma pues los atribuyen al normal envejecimiento o a las propias comorbilidades. Por otro lado, las dificultades técnicas con los inhaladores son mayores en este grupo de pacientes sea por la pérdida de las habilidades o las dificultades articulares o de la visión (2).

Los costos en el asma son más altos en los adultos mayores debido a la mayor tasa de hospitalizaciones. Las complicaciones de los corticoides sistémicos en ellos son mucho más probables y más severas (cataratas, fragilidad capilar, fracturas osteoporóticas).

Estos pacientes suelen estar excluidos de los ensayos clínicos, por lo cual es difícil establecer la eficacia del tratamiento comparada con otras poblaciones.

Para el manejo del adulto mayor con asma, se recomienda simplificar la cantidad y dosis de aerosoles (evitar los múltiples inhaladores), dejar los tratamientos que se deben

cumplir por escrito y revisar estrictamente su uso en cada visita.

**Comorbilidades:** Las comorbilidades en el asma se han dividido en: a) pulmonares y b) extrapulmonares (14). Desde el punto de vista anatómico y funcional, parece más lógico que las pulmonares se denominaran “del aparato respiratorio”, ya que incluyen varias entidades que no se localizan en el parénquima pulmonar.

Dentro de las llamadas *pulmonares*, por su frecuencia e importancia, debe investigarse la apnea obstructiva del sueño (especialmente en el paciente obeso), la rinosinusitis, los pólipos nasales, la disfunción cordal y la coexistencia de bronquiectasias. Cabe destacar la relación entre pólipos nasales, rinosinusitis crónica y la exacerbación del asma por la aspirina. Esto se debe alertar en los pacientes que presentan a su vez enfermedad cardiovascular y se les indica aspirina.

Respecto de las *extrapulmonares*, debemos mencionar la compleja relación entre asma y la enfermedad por reflujo gastroesofágico (RGE). Hay una relación directa entre la severidad del asma y el RGE, que llega a presentarse hasta en más de la mitad de los casos de asma severa, y mucho menos ante asma leve o moderada. El RGE puede generar exacerbaciones más frecuentes (a través de fenómenos de broncoconstricción inducidos por vía vagal y microaspiraciones de ácido a la vía aérea). Por otro lado, el RGE puede inducir laringitis química y disfunción cordal, y el tratamiento esteroideo puede empeorar el RGE.

Sin embargo, la relación asma/RGE no es lineal y tratar el RGE no es sinónimo de mejoría del asma; pero se ha afirmado que el tratamiento con inhibidores de la bomba de protones (IBP) puede reducir la tasa de exacerbaciones, por lo que en todo paciente con asma severa y especialmente nocturno debe realizarse detección sistemática de RGE.

No se recomienda el tratamiento empírico con IBP anti-RGE en los pacientes con asma y RGE silente (15).

La obesidad y el sobrepeso se observa hasta en el 50% de los casos de asma (16). Esta comorbilidad tiene la característica particular de ser más resistente al tratamiento esteroideo (tal vez modulado por mediadores inflamatorios como leptina y adiponectina), y algo más de respuesta a inhibido-

res de leucotrienos. Por lo tanto, se recomienda altamente a los pacientes asmáticos que bajen de peso a través de dieta y ejercicio (17).

Las enfermedades cardiovasculares son más frecuentes y precoces en los pacientes asmáticos que reciben esteroides.

A su vez, el uso de esteroides sistémicos aumenta el riesgo de diabetes, dislipemia, osteoporosis y fracturas en esta población.

## Síntesis: Los 10 puntos salientes

- 1) La incidencia de asma en el embarazo ha aumentado en la última década. Las exacerbaciones son más frecuentes en el segundo trimestre.
- 2) En la embarazada con asma se observan más complicaciones maternas, pero también fetales, por lo que GINA recomienda un control mensual.
- 3) Tanto los corticoides inhalados como los agonistas beta 2 de acción prolongada (LABA) son drogas seguras y reducen las exacerbaciones.
- 4) El uso de vitamina D en la embarazada con asma o alergia no reduce el asma infantil en seguimientos hasta los 6 años.
- 5) En cardiopatas que requieren bloqueantes beta, deben ser utilizados preferentemente los B1 selectivos (cardioselectivos).
- 6) En pacientes con várices esofágicas, donde los bloqueantes beta cardioselectivos NO son de utilidad, debe evaluarse el riesgo de usar propranolol o carvedilol y, de ser necesarios, comenzar con dosis muy bajas.
- 7) En el adulto mayor con asma, debe simplificarse el tratamiento por la pérdida de habilidades visuales, articulares o cognitivas.
- 8) Las complicaciones de los corticoides sistémicos en esta población son más probables y más severas.
- 9) Deben valorarse las comorbilidades respiratorias y las extrapulmonares.
- 10) El RGE se presenta hasta en el 50% de los casos de asma severa; el control del RGE disminuye la tasa de exacerbaciones de asma. [RAM](#)

## Referencias bibliográficas

1. Wang H, Li N, Huang H. Asthma in pregnancy: pathophysiology, diagnosis, whole-course management, and medication safety. *Canadian Respiratory Journal* 2020: <https://doi.org/10.1155/2020/9046842>
2. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2021: Disponible en: [www.ginasthma.org](http://www.ginasthma.org)
3. Sala Marín A, Martínez Moragón E. Asma en el embarazo. *Rev Asma* 2017;2:167-74
4. Namazy J, Cabana M, Scheuerle A, et al. The Xolair Pregnancy Registry (EXPECT): the safety of omalizumab use during pregnancy. *J Allergy Clin Immunol* 2015;135:407-12

5. Litonjua A, Carey V, Laranjo N, et al. Effect of prenatal supplementation with vitamin d on asthma or recurrent wheezing in offspring by age 3 years: the VDAART Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2016;315:362-70
6. Litonjua A, Carey V, Laranjo N, et al. Six years follow-up of a trial of antenatal vitamin D for asthma reduction. *N Eng J Med* 2020;382:525-33
7. Von Motius E, Martínez F. Vitamin D supplementation during pregnancy and the prevention of childhood asthma. *N Eng J Med* 2020;382:574-5
8. Salpeter J, Ormiston T, Salpeter E. Cardiovascular effects of B agonists in patients with asthma and COPD. *Chest* 2004;125:2309-21
9. López-Sendón J, Swedberg K, McMurray J, et al. Expert consensus document on  $\beta$ -adrenergic receptor blockers. *Europ Heart Jour* 2004;25:1341-62
10. Morales, D, Lipworth B, Donnan P, et al. Respiratory effect of beta-blockers in people with asthma and cardiovascular disease: population-based nested case control study. *BMC Med* 2017;15:18 <https://doi.org/10.1186/s12916-017-0781-0>
11. Huang KY, Tseng PT, Wu YC, et al. Do beta-adrenergic blocking agents increase asthma exacerbation? A network meta-analysis of randomized controlled trials. *Sci Rep* 2021;11:452 <https://doi.org/10.1038/s41598-020-79837-3>
12. García-Tsao G, Abraldes J, Berzigotti A, Bosch J. Portal hypertensive bleeding in cirrhosis: risk stratification, diagnosis and management: 2016 Practice Guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases. *HepatoJ* 2017;65:310-35
13. Tripathy D. UK guidelines on the management of variceal haemorrhage in cirrhotic patients. *Gut* 2015;64:1680-704
14. Rogliani P, Sforza M, Calzetta L. The impact of comorbidities on severe asthma. *Curr Opin Pulm Med* 2020;26:47-55
15. Gibson P, Henry R, Coughlan J. Gastro-oesophageal reflux treatment for asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;5:CD001496
16. Beuther D, Sutherland E. Overweight, obesity, and incident asthma: a meta-analysis of prospective epidemiologic studies. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;175:661-6
17. Juel C, Ulnik C. Obesity and asthma: impact on severity, asthma control, and response to therapy. *Respir Care* 2013;58:867-73