

REVISION BIBLIOGRAFICA

Avances clínicos en asma bronquial

Clinical advances on Bronchial Asthma. Changing perceptions.

Dra. Iris González Morales ⁽¹⁾, Dra. Dianelis P. Sierra Martínez ⁽²⁾, Dra. Beatriz Home López Viera ⁽¹⁾.

¹Especialista de I Grado en Medicina Interna. Profesor Instructor. ²Especialista de I Grado en Neumología. Profesor Instructor. Hospital Universitario "Dr. Gustavo Aldereguía Lima". Cienfuegos.

RESUMEN

El asma bronquial representa un importante problema de salud en todo el mundo, pues su incidencia se ha incrementado en los últimos tiempos. La mortalidad general es baja en relación a la morbilidad, pero puede ser potencialmente mortal. En nuestro país se considera una enfermedad frecuente, posterior a los 15 años y hay predominio del sexo femenino. Repercute no sólo en el enfermo sino también en la familia y en la sociedad. La educación sanitaria es un aspecto importante para el correcto control de los enfermos. Con el presente trabajo se pretende actualizar los conocimientos acerca de esta enfermedad, a través de una revisión bibliográfica. Entre los aspectos tratados se encuentran: la epidemiología, la fisiopatología, la clasificación, las exploraciones complementarias, así como los factores que deben ser atendidos en su tratamiento, todo lo cual servirá para consulta de estudiantes y profesionales de las ciencias médicas.

Palabras clave: Asma (epidemiol) (fisiopatol) (clas)

ABSTRACT

Bronchial Asthma represents an important health problem worldwide due to the increment of its incidence in the last years. The general mortality is low in regard to morbidity but it could be potentially lethal. It is consider a frequent disease in our country when it is found in patients older than 15 years old and female sex is more prevalent than the male one. It has influence upon not only the ill person but also in the family ad society. The sanitary education is an important aspect for the correct control of sick patients. Within the

following paper it is our intention to update the knowledge about this disease through a bibliographic revision. Epidemiology, physiopathology, classification, complementary explorations, as well as the factors that must be paid attention on its treatment are found among the processed aspects, all which will serve for consultation not only for students but also for professionals of the medical science branch.

Key words: Asthma (epidemiol) (fisiopatol) (clas)

INTRODUCCIÓN

En este trabajo abordaremos una de las enfermedades más antiguas y estudiadas de la historia. Sus manifestaciones fueron descritas en los albores de la medicina griega, encontrándose reportes de extrema fidelidad. A pesar de los adelantos de las ciencias médicas, es una enfermedad previsible donde la morbilidad, las hospitalizaciones y las muertes han aumentado o permanecen constante en casi todo el mundo.

Aunque el asma es una entidad clínica reconocida desde hace muchos años, aún no se ha conseguido establecer una definición de ella totalmente satisfactoria. La mayoría de las definiciones hasta ahora propuestas incluyen tres aspectos que son considerados como los más característicos de la enfermedad. Estos son:

- Obstrucción bronquial reversible
- Hiperreactividad Inflamación

De acuerdo con ello se puede considerar el asma como: Enfermedad inflamatoria de las vías aéreas a la que se asocia intensa hiperreactividad bronquial frente a estímulos diversos. Actuando conjuntamente ambos

Recibido: 12 de diciembre de 2006

Aprobado: 5 de febrero de 2007

Correspondencia:

Dr. Gerardo Rivero González

Servicio Medicina Interna Hospital Universitario "Dr. Gustavo Aldereguía Lima"

C.P. 55100, Cienfuegos Cuba

e-mail: gerardoriv@gal.sld.cu

fenómenos ocasionan la obstrucción bronquial, cuya intensidad varía de manera espontánea o por la acción terapéutica.⁽¹⁾

El objetivo del presente trabajo es actualizar los conocimientos acerca de esta enfermedad, por la importancia que la misma reviste y por la cantidad de nuevos conocimientos que se van incorporando diariamente con el desarrollo de la ciencia y la tecnología, lo cual servirá para consulta de estudiantes y profesionales de las ciencias médicas.

DESARROLLO

El asma bronquial es un problema de salud, no sólo en Cuba sino en el mundo. Presenta gran variabilidad en su expresión clínica según los pacientes, y en el mismo paciente en diferentes circunstancias. En este trabajo se abordarán los siguientes aspectos: epidemiología, fisiopatología, clasificación, exploraciones complementarias y factores que deben ser atendidos en su tratamiento.

Epidemiología

Estudios realizados a escala mundial han mostrado una gran variabilidad de un país a otro e incluso entre regiones de un mismo país en la prevalencia de la enfermedad. Factores genéticos^(2,3) y factores ambientales seguramente explican las diferencias existentes en este aspecto en distintas comunidades y regiones del mundo. Como ejemplos de esas diferencias se puede mencionar a los esquimales y a los habitantes de la isla de Tristan de Cunha; entre los primeros es extraordinariamente rara; por el contrario, en los habitantes de la isla mencionada, uno de cada tres habitantes padece de asma bronquial.^(2,3)

Entre los países que más prevalece esta enfermedad se encuentran: Australia y Nueva Zelanda, donde llega a afectar al 25 % de la población infantil. En España oscila entre un 3 % en algunas regiones hasta el 12 % en otras.^(2,3)

En Cuba, según el anuario estadístico del MINSAP, la tasa de prevalencia del asma bronquial en el 2004 era de 87,4 por 1000 habitantes; en nuestra provincia es de 76,1 por 1000 habitantes.

Se conoce que los niños están más predispuestos que las niñas al desarrollo del asma. En los adultos jóvenes la enfermedad afecta más a las mujeres y esto desaparece en los ancianos, en los que el asma se presenta en ambos sexos con la misma frecuencia.

Paralelo al aumento de la prevalencia de la enfermedad, en las últimas tres décadas, parece observarse también un incremento en la gravedad de la misma. Diversos cambios en el entorno y en los hábitos se han implicado en la acentuación de dicha patología, entre los cuales destacan el tabaquismo, la dieta y el aumento en la concentración ambiental de alérgenos. Varios estudios han demostrado que el hábito de fumar, especialmente en la madre, favorece la aparición de síntomas

asmáticos sobre todo en los llamados sibiladores precoces.⁽⁴⁾

Fisiopatología

En el pasado se consideraba al broncoespasmo por la contractura de la fibra muscular lisa, como el principal agente causante de la obstrucción bronquial. Hoy se sabe que el papel fundamental lo desempeñan la inflamación bronquial, la alergia y la hiperreactividad bronquial. En la inflamación bronquial intervienen células, mediadores químicos y neurotransmisores; mientras que en la alergia y la atopia intervienen además de la atopia, alérgenos y reacciones alérgicas inmediatas y tardías.^(4,5)

Los mastocitos⁽⁵⁻⁸⁾ son fundamentales en la reacción alérgica del asma, pero hay otras células también importantes en el proceso inflamatorio^(2,3) de la vía aérea, tales como eosinófilos, linfocitos, macrófagos, células dendríticas y neutrófilos.

Además, hay otras estructuras celulares como las células epiteliales, los fibroblastos, células del músculo liso, que también contribuyen a la inflamación.

La acumulación de eosinófilos y sus productos (proteína básica mayor, proteína catiónica, peroxidasa y neurotoxina) es una de las características del asma. Posiblemente estos productos son los responsables de la lesión del epitelio y de su posterior decamación. El infiltrado eosinófilo es el resultado de varios fenómenos:⁽⁵⁻⁸⁾

Aumento de la formación de eosinófilos en la médula ósea por factores de crecimiento.

Atracción hacia la mucosa bronquial desde los vasos de citocinas, adhesinas y factores quimiotácticos.

Activación *in situ* para que liberen sus productos.

Las citocinas más activas sobre los eosinófilos son las interleucinas 3 y 5 (IL-3, IL-5), el factor estimulante de colonias granulocíticas y monocíticas (GM-CSF) y la eotaxina.⁽⁵⁻⁹⁾

Diversas adhesinas intervienen en su paso del torrente circulatorio a los tejidos. Las adhesinas eosinófilas más importantes son la LFA-1 y la VLA-4, con las cuales se fijan a otras, presentes en las paredes de los vasos ICAM-1 (intercelular adhesión moleculé 1) y VCAM-1 (vascular-cell adhesión moleculé 1).⁽⁵⁻⁷⁾

El trasiego de eosinófilos está regulado por linfocitos T activados del tipo de CD4, presentes en la mucosa respiratoria. Estudios muy recientes han permitido clasificar los linfocitos T en dos grupos denominados Th1 (*Type 1 Helper T*) y Th2 (*Type 2 Helper T*).⁽⁹⁾

Estos últimos parecen ser los involucrados en las reacciones inmunológicas⁽⁶⁻¹²⁾ que participan en la inflamación del asma^(4,5), pues son los que segregan las citocinas anteriormente señaladas, que son las más activas sobre los eosinófilos y también elaboran la interleucina 4 (IL-4). Esta activa los linfocitos B, responsables de la fabricación de la inmunoglobulina E (IgE) implicada en las reacciones alérgicas inmediatas. El

aumento de la prevalencia del asma se ha relacionado con una polarización excesiva hacia respuestas del tipo Th2 en la población^(5-7,9-13). La presencia de eosinófilos y mastocitos activados en el epitelio y en la luz bronquial se traduce en el aumento de las concentraciones de los productos elaborados por estas células (histamina, prostaglandinas D2 y leucotrienos). Las células cebadas poseen en su superficie receptores para las IgE. Estas células contienen en su interior numerosos gránulos, que a su vez almacenan algunas de las sustancias preformadas que se liberan en las respuestas alérgicas. Durante las reacciones alérgicas se produce la denominada degranulación celular.^(5-8,14,15)

Entre los mediadores químicos se destacan:

Histamina.

Eicosanoides (derivados del ácido araquidónico).

Factor activador de las plaquetas (FAP; en inglés, PAF).

La histamina es broncoconstrictora y se ha demostrado que aumenta en las secreciones bronquiales tras una reacción alérgica. No obstante, el hecho de que los antihistamínicos tengan poca, o nula eficacia en el asma, hace pensar que el papel de la histamina en el asma es escaso.

Los eicosanoides y el PAF se sintetizan a partir de los fosfolípidos de las membranas celulares por la acción de una enzima denominada fosfolipasa A2. Los eicosanoides pueden seguir dos vías metabólicas: la vía de la ciclooxigenasa y la de la lipoxigenasa (se forman leucotrienos LIB4, LIC4, LID4 y LIE4, lo que antiguamente se conocía como sustancias de reacción lenta de la anafilaxia SRS-A).⁽¹⁶⁾

El PAF es un potente bronco constrictor que puede ser liberado por numerosas células inflamatorias (monocitos, macrófagos, neutrófilos y eosinófilos). Es también un potente agente quimiotáctico de los eosinófilos por lo que su liberación durante las reacciones alérgicas puede ocasionar el reclutamiento de estas células hacia el árbol bronquial.⁽¹⁶⁾

La definición de alergia y atopia es confusa, ya que muchos individuos de la población muestran una tendencia a reaccionar frente a algunos antígenos ambientales. En la actualidad, la atopia se considera una condición hereditaria, caracterizada por una respuesta inmunológica⁽⁵⁾ excesiva, debida a la producción elevada de IgE frente a sustancias del medio ambiente.

Estudios recientes han permitido localizar en el genoma, los genes que pueden predisponer a la atopia y, con ello, al asma. Diversos estudios han mostrado asociaciones entre genes de los cromosomas 5, 6, 11, 12, 13 y 14 con la atopia y el asma.^(1,2)

La formación de esta inmunoglobulina por los linfocitos B está regulada por dos citocinas: la IL-4 y el interferón gamma. La primera, como ya se ha señalado, es sintetizada por los linfocitos Th2, mientras el interferón gamma es sintetizado por los Th1. La activación excesiva de los linfocitos Th2 es la responsable de la producción

excesiva de algunas interleucinas, como la IL-4, capaces de activar la producción de IgE y de otras citocinas que atraen y activan los eosinófilos (IL-3, IL-5 y GM-CSF).^(9-11, 16,17)

La intervención de los mastocitos⁽⁵⁻⁸⁾ en el asma bronquial se debe a la alta afinidad que tiene la IgE, para fijarse a la membrana de estas células. Cuando se produce la reacción antígeno anticuerpo sobre la superficie de los mastocitos, se liberan mediadores químicos, ya señalados, los cuales causan cambios en la musculatura bronquial (contracción de la musculatura lisa, edema e hipersecreción) que son los responsables de la obstrucción bronquial.⁽⁵⁻⁸⁾

La hiperreactividad bronquial: Es el término usado para describir la tendencia a la broncoconstricción frente a estímulos específicos o no, que presentan no solo los asmáticos, sino también un porcentaje de sujetos con bronquitis crónica, rinitis alérgica e incluso, individuos normales, bajo ciertas circunstancias. Su causa es desconocida, pero existe estrecha y recíproca relación entre ella y la inflamación del tejido bronquial, de tal modo que los estudios para determinar las bases del asma se han orientado hacia dos aspectos fundamentales: mediadores químicos y mecanismos neutrales. La hiperreactividad bronquial ha sido propuesta como criterio diagnóstico.⁽⁴⁾

Clasificación

Desde el punto de vista clínico, el asma se clasifica en tres grupos:^(18,19)

Asma intermitente

Se caracteriza por cursar con episodios de disnea con sibilancias de intensidad variable, intercalados con periodos asintomáticos. Esta forma clínica predomina en la infancia. Los episodios pueden estar relacionados con causas desencadenantes alérgicas o no alérgicas (ejercicio, exposición a tóxicos ambientales, infecciones víricas) o no mostrar relación con causas evidentes.

El número de episodios asmáticos puede ser muy variable de un paciente a otro, y en un mismo individuo en diversas épocas. Así por ejemplo, los síntomas pueden aparecer en verano y primavera y luego permanecer asintomático. En otras ocasiones, las crisis solo aparecen en relación con hechos concretos como pueden ser el trabajo esporádico con una sustancia desencadenante de ataques asmáticos, el ejercicio, los cambios climáticos, el consumo de algunos medicamentos, entre otros aspectos.

La intensidad de las crisis es variable, pueden ser leves, percibidas como ligeras opresiones torácicas o presentarse en forma de ataques de gran intensidad. Cuando la crisis es intensa el paciente experimenta sensación de dificultad respiratoria, sobre todo durante la inspiración. El aumento del trabajo respiratorio es evidente al advertirse la utilización de los músculos accesorios de la ventilación, por lo cual el paciente permanece sentado. También suelen auscultarse ronos

y sibilantes.

En general, el asma intermitente tiene buen pronóstico, ya que en muchos casos se observa mejoría de los síntomas a lo largo de los años o persistencia de síntomas leves. Es relativamente frecuente que en los niños con asma intermitente los síntomas mejoren, o desaparezcan al llegar a la adolescencia.

Asma persistente

Se caracteriza por la presencia de síntomas continuos en forma de tos, sibilancia y sensación disneica oscilante variable en su intensidad. Los síntomas suelen aumentar por las noches, especialmente durante las primeras horas de la madrugada. El empleo diario de fármacos broncodilatadores es obligado para estos enfermos, los cuales con frecuencia presentan agudizaciones graves de su enfermedad. Esta forma de presentación clínica es poco frecuente en el asma infantil y suele observarse en los asmáticos que inician la enfermedad en la edad adulta, aunque en algunos casos se recoge el antecedente en la historia clínica de la existencia de asma intermitente en la infancia, que posteriormente se hace crónica. Algunos pacientes refieren el antecedente de asma en la infancia, que tras desaparecer en la adolescencia, se reinicia de nuevo en la edad adulta, pero esta vez en forma de asma persistente.

En ocasiones, algunos pacientes evolucionan hacia la cronicidad tras corto periodo de tiempo de síntomas intermitentes. Muchos enfermos relacionan el inicio de su enfermedad con un episodio catarral de aparente etiología vírica. La tos y la disnea suelen sufrir oscilaciones que pueden guardar relación con alguna enfermedad específica u ocurrir sin causa aparente. La alergia como causa desencadenante es detectada en una proporción baja de pacientes en comparación con el asma intermitente, aunque un número no despreciable de asmáticos persistentes se debe a la exposición continuada a alérgenos (ácaros, animales domésticos, alérgenos laborales); algunos relacionan las oscilaciones de sus síntomas con cambios en el clima, o con la existencia de irritantes ambientales.

Si se realiza un control continuado de la función ventilatoria, mediante la determinación del flujo pico espiratorio (FPE), se observa que la obstrucción bronquial sigue un ritmo circadiano y se acentúa sobre todo por la mañana. Cuando la diferencia entre los valores del flujo máximo correspondientes a la madrugada y al resto del día es pronunciada, se considera que el asma muestra un patrón de caídas matutinas.

Se desconoce el origen de este tipo de oscilaciones, que se atribuyen a la ampliación exagerada de un fenómeno que ocurre en las personas sanas, ya que en estas las resistencias bronquiales también oscilan, aunque de forma menos acentuada en los asmáticos. Con cierta frecuencia, las oscilaciones en los síntomas del asma no se corresponden con fenómenos responsables que

pueden detectarse a los cuales atribuir el empeoramiento de los síntomas.

En estos casos es frecuente observar en las gráficas del FPE, oscilaciones erráticas que incluso ocurren cuando el paciente recibe tratamiento antiasmático adecuado. A este modelo de asma se le denomina asma lábil. El asma persistente tiene peor pronóstico que el asma intermitente; el paciente con esta forma clínica rara vez llega a curarse y suele requerir tratamiento y supervisión médica de por vida.

Asma atípica

En algunos asmáticos la enfermedad se presenta en forma de tos persistente, disnea de esfuerzo y/o opresión torácica.

La relevancia de la tos en la historia de los pacientes lleva orientaciones diagnósticas erróneas y a exploraciones mal indicadas. El diagnóstico de asma atípica debe considerarse sobre todo si la tos se acompaña de sibilancias y la exploración de la función ventilatoria muestra una obstrucción bronquial reversible con un broncodilatador. Una prueba terapéutica con broncodilatadores y glucocorticoides inhalados ayuda a discernir si la tos del paciente es o no de etiología asmática.

No es raro observar enfermos asmáticos adultos que presentan clínica sugestiva de enfermedad obstructiva crónica fija (tos, expectoración y disnea de esfuerzo), es decir, sin oscilaciones notables en la intensidad de los síntomas. Estos pacientes son diagnosticados de bronquitis crónica y tratados con antibióticos de amplio espectro y mucolíticos. La respuesta a estos tratamientos suele ser escasa o nula. Solo cuando el paciente es tratado como tal, mediante broncodilatadores y glucocorticoides inhalados, la sintomatología del enfermo mejora de forma notable.

Exploraciones complementarias

Análisis del esputo

La eosinofilia en sangre y en esputo es un hecho frecuente en los asmáticos. En el esputo de los asmáticos pueden encontrarse espirales de Curschmann (constituido por material mucinoso compuesto de glicoproteína, cristales y células) y cristales de Charcot-Leyden, que son estructuras de forma espicular originadas en productos procedentes de eosinófilos, como la proteína catiónica eosinófila. También pueden observarse agregados de células epiteliales, denominados cuerpos de Créola.

Radiología

La radiografía de tórax suele ser normal en la mayoría de los asmáticos; sólo en pacientes con asma persistente de inicio en la infancia se pueden observar signos de hiperinsuflación. En todo enfermo asmático es conveniente contar con una radiografía de tórax. La repetición de esta exploración está indicada en las crisis de asma resistentes a la terapéutica, cuando la crisis se

presenta con dolor torácico y si el paciente tiene fiebre o afección del estado general.

Pruebas alérgicas cutáneas

Es el método más sencillo, sensible y específico para corroborar una historia de alergia como factor desencadenante del asma. Estas pruebas se realizan colocando en la piel (generalmente del antebrazo) unas gotas de soluciones que contienen los diversos alérgenos que se desea estudiar. Mediante una lanceta se realiza una punción superficial de la epidermis (método de la picadura); si existe alergia, se producirá una reacción en forma de eritema y edema (pápula). Para llevar a cabo la prueba deben cumplirse una serie de requisitos, entre los que se incluyen suprimir con suficiente antelación el tratamiento con antihistamínicos, utilizar alérgenos de calidad y emplear una solución control para descartar reacciones inespecíficas.

Determinación de la IgE

Valores de IgE sérica superiores a 100UI/ml (240mg/l) suelen considerarse anormalmente altos. Este dato tiene escaso valor práctico; por una parte, los valores de la IgE varían con la edad, y por otra, diversos factores aparentemente no inmunológicos pueden aumentar el valor de esta inmunoglobulina, como es el caso del hábito de fumar. Además, individuos claramente alérgicos pueden presentar valores normales de IgE. Mayor relevancia tiene un valor muy elevado de IgE, ya que una vez descartadas las parasitosis, este dato es muy sugestivo de alergia.

Determinación de IgE específica

Los métodos más utilizados son el radioinmunoanálisis y el enzimoimmunoanálisis. Estos métodos no aportan ventaja adicional alguna a la clásica prueba cutánea, ya que son menos sensibles y además, más caros. Su empleo debe quedar reservado para los casos en los que la prueba cutánea no se pueda realizar o produzca reacciones inespecíficas.

Función pulmonar

El estudio de la capacidad ventilatoria es fundamental en la valoración del enfermo asmático ya que ofrece información objetiva sobre la gravedad de la enfermedad. El asma bronquial se caracteriza por la presencia de una obstrucción bronquial que es variable y reversible.

La variabilidad en la resistencia de las vías aéreas es un fenómeno constantemente presente en los asmáticos, que se traduce en cambios en la intensidad de la obstrucción de las vías aéreas siguiendo un ritmo circadiano, en el que se destaca el aumento de las resistencias en las primeras horas de la mañana. Esta variabilidad del asma también se puede observar a lo largo de los días, con cambios erráticos de un día a otro, sin que se pueda establecer una relación con alguna causa que lo explique. La variabilidad de la obstrucción suele evaluarse mediante la medición seriada del FEP. Los aparatos medidores del FEP son sencillos y manejables, lo que permite al enfermo realizar la valoración repetida de su capacidad

ventilatoria. Otra de las propiedades del asma es la obstrucción bronquial reversible espontáneamente o por la acción del tratamiento es. La reversibilidad puede ser total o incompleta (reversibilidad parcial).

Tratamiento

En general, el tratamiento está dirigido a:

- Eliminar o disminuir sintomatología, de manera que no entorpezca la actividad cotidiana ni altere la calidad de vida.
- Mantener función pulmonar normal o cercana a la normalidad.
- Prevenir agudizaciones u acortar su duración.

Evitar al máximo efectos secundarios de la medicación utilizando el menor número de fármacos y en las dosis mínimas que permitan alcanzar los fines antes señalados.

La consecución de estas metas exige llevar a cabo una estrategia terapéutica estructurada sobre tres puntos esenciales:

- La instauración de medidas preventivas.
- El empleo de la terapéutica farmacológica.

La educación y participación del paciente en el tratamiento de la propia enfermedad.

Esta estrategia pretende impedir o reducir todo lo posible el contacto del enfermo con los factores que contribuyen a mantener e intensificar la gravedad de su asma (alérgenos, irritantes inespecíficos y fármacos). La tarea no siempre es factible. La eliminación total o parcial de los alérgenos más comunes del entorno del paciente asmático, trae consigo diversas dificultades, por ejemplo, es difícil evitar la exposición a pólenes.

La disminución de la población de ácaros en el hogar del paciente, se ha mostrado muy eficaz para reducir los síntomas de asma y la hiperrespuesta bronquial. Al respecto se recomienda:

- Suprimir maquetas, alfombras, cortinas, colchones y almohadas de lana.
- Recubrir con fundas no permeables a alérgenos el colchón y la almohada.
- Lavar cada semana las fundas y la ropa de cama con agua caliente a 65°C.
- Evitar juguetes de peluche o trapo.
- Emplear acaricidas.

En el caso de los animales domésticos, resulta clave su separación del domicilio del enfermo para la evolución del proceso. Igualmente es importante evitar el tabaquismo activo o pasivo y la exposición a alérgenos y sustancias irritantes presentes en el lugar de trabajo que empeoren el asma; de ser posible, debe valorarse el cambio de actividad laboral.

Los pacientes con intolerancia a los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) que requieran analgesia deben tratarse con paracetamol, si se precisara una analgesia

mas potente se puede recurrir de forma progresiva a asociar codeína al paracetamol o emplear dextropopoxifeno. Finalmente hay que evitar el uso de bloqueantes beta adrenérgicos.

Tratamiento farmacológico recomendado para el tratamiento del asma bronquial.

Los fármacos antiasmáticos se pueden dividir entre los empleados para el alivio sintomático (b-agonistas, teofilina y anticolinérgicos) y los empleados para el control a largo plazo (esteroides, cromolina/nedocromilo, modificadores de los leucotrienos).^(20- 22, 24,25)

Los fármacos b-agonistas relajan el músculo liso bronquial y modulan la liberación de mediadores, al menos en parte, mediante la estimulación del sistema adenilciclasa - AMPc (adenosinmonofosfato cíclico). También protegen frente a diversos broncoconstrictores, inhiben la extravasación de líquido de la microvasculatura hacia las vías aéreas y aumentan el aclaramiento mucociliar. Estos fármacos incluyen la adrenalina, el isoprotenerol (no se suele usar en la actualidad) y agonistas b₂ más selectivos (que tienen unas propiedades broncodilatadoras más de tipo b₂ con menos efectos cardioestimulantes b₁). Entre los agonistas b₂ de acción corta se destacan el albuterol, la terbutalina, el pirbuterol, el metaproterenol, el bitolterol y la isoetarina⁽²²⁾.

Un agonista b₂ inhalado es el fármaco de elección para aliviar la broncoconstricción aguda y evitar la broncoconstricción inducida por el ejercicio. El inicio de la acción de estos fármacos es rápido tras la inhalación (en minutos), pero en la mayoría de los casos sólo permanecen activos durante 4 a 6 horas. El salmeterol, un agonista b₂ de acción prolongada (hasta 12 horas), permite controlar los síntomas nocturnos. Cuando se combinan con un esteroide inhalado, resultan eficaces como tratamiento de mantenimiento. No se debe emplear el salmeterol como tratamiento de los síntomas agudos; se han descrito casos de muerte en este contexto. Los efectos adversos de estas sustancias dependen de la dosis, siendo más frecuentes tras la administración oral que en aerosol, ya que la dosis necesaria es muy superior. Los preparados de liberación mantenida permiten prevenir el asma nocturna.⁽²³⁾

La teofilina (una metilxantina) relaja el músculo liso bronquial y tiene una ligera actividad antiinflamatoria. Su mecanismo de acción no está claro, pero parece que inhibe la liberación intracelular de calcio, reduce la extravasación de líquido desde los microvasos hacia la mucosa respiratoria e inhibe la respuesta tardía a los alérgenos. La teofilina reduce la infiltración de eosinófilos en la mucosa bronquial y de linfocitos T en el epitelio, aumentando la contractilidad diafragmática y miocárdica. La teofilina ya no se administra de forma habitual por vía endovenosa en las exacerbaciones agudas del asma, aunque se puede usar a largo plazo como complemento a los beta-agonistas. La teofilina de liberación prolongada es útil en el tratamiento del asma nocturna.^(19-21,25)

Dado su estrecho índice terapéutico y las graves reacciones secundarias que puede producir, los médicos deben estar familiarizados con su farmacología clínica, sobre todo con las interacciones farmacológicas y otros factores (fiebre) que inhiben su metabolismo y reducen su tasa de eliminación. Se deben controlar los niveles séricos de teofilina de forma periódica, manteniendo el nivel entre 10 y 15 mg/ml (56 a 83 mmol/l).^(19,25)

Los fármacos anticolinérgicos (atropina y bromuro de ipatropio) bloquean las vías colinérgicas que provocan la obstrucción aérea inhibiendo de forma competitiva los receptores colinérgicos de tipo muscarínico. Existen dudas sobre el efecto broncodilatador que estos fármacos aportan a los agonistas b₂ inhalados en el ataque agudo de asma. Los anticolinérgicos también bloquean la broncoconstricción refleja por irritantes o esofagitis por reflujo. No se ha definido el papel de los anticolinérgicos en el tratamiento diario. Entre sus efectos adversos destacan la sequedad de boca y, cuando se rocían sobre los ojos, la visión se torna borrosa.⁽²⁷⁾

Los esteroides inhiben la atracción de células inflamatorias hacia el lugar donde se produce la reacción alérgica e inhiben su activación, revirtiendo la regulación a la baja de los receptores b₂, bloquean la síntesis de leucotrienos y la producción de citocinas así como la activación de las proteínas de adhesión. Los esteroides, sobre todo cuando se administran en aerosol, bloquean la respuesta tardía (no la precoz) a los alérgenos inhalados y pueden producir una hiperreactividad bronquial posterior. El tratamiento prolongado hace que se reduzca de forma progresiva esta hiperreactividad.^(19,24,25)

El uso precoz de esteroides sistémicos en la exacerbación suele abortarla, reduce la necesidad de ingreso hospitalario, evita las recaídas y acelera la recuperación. El uso de altas dosis a corto plazo (5 a 7 días) para abortar una exacerbación no se acompaña de efectos adversos significativos. Los esteroides inhalados están indicados para la prevención a largo plazo de los síntomas y para la supresión, el control y la eliminación de la inflamación. Reducen de forma notable la necesidad de tratamiento de mantenimiento con esteroides orales, salvo en los casos más graves, pero no se utilizan para el asma aguda.^(19,24,25)

Los efectos adversos locales de los esteroides inhalados incluyen la disfonía y la candidiasis oral, pero estos efectos se pueden prevenir o aliviar haciendo que el paciente emplee un espaciador o haga gárgaras con agua tras la inhalación. Todos los efectos sistémicos se relacionan con la dosis y se suelen producir cuando esta supera 2000 mg/d. Incluyen supresión del eje hipófiso-adrenal, supresión del crecimiento en niños, osteoporosis en las mujeres posmenopáusicas, adelgazamiento cutáneo y formación de hematomas con facilidad. En los asmáticos se puede producir con poca frecuencia una reactivación de una TBC quiescente tras

el tratamiento con esteroides sistémicos. ^(24,25)

La cromolina y el nedocromilo se administran de forma profiláctica por inhalación. Inhiben la liberación de mediadores por las células inflamatorias, reducen la capacidad de respuesta de las vías aéreas y bloquean las respuestas precoces y tardías a los alérgenos. Resultan útiles en niños y en algunos adultos como tratamiento de mantenimiento y no tienen utilidad para tratar el ataque agudo, aunque se consideran los fármacos más seguros para esta enfermedad. ⁽¹⁹⁾

Los modificadores de los leucotrienos incluyen el montelukast y el zafirlukast, inhibidores competitivos de los receptores del LTD₄ y LTE₄, y el zileuton, un inhibidor de la 5-lipooxigenasa. Aunque todavía no se ha establecido su importancia en el tratamiento, estos fármacos parecen estar indicados para el control a largo plazo y la prevención de los síntomas en los pacientes mayores de 12 años, (mayores de 6 años para el

montelukast) con asma leve persistente, y se administran por vía oral. El zileuton puede determinar un incremento de la transaminasa glutámico oxalacética (TGO; en inglés, GOT) o la transaminasa glutaminico pirúvica (TGP; en inglés, GPT) en dependencia de la dosis, algo que no sucede con el montelukast. Con el zafirlukast se pueden producir interacciones medicamentosas mediadas por las enzimas del citocromo P-450; en pocos pacientes se puede desarrollar un síndrome de Churg-Strauss. ⁽²⁴⁾

CONCLUSIONES

Existe una gran variabilidad de un país a otro e incluso entre regiones de un mismo país en la prevalencia de la enfermedad, lo que puede explicarse por factores genéticos y ambientales.

Paralelo al aumento de la prevalencia del asma bronquial, en las últimas tres décadas, parece observarse también un aumento de su gravedad.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. William W, Busse MD, Robert Lemanske MD. Advances in Immunology. *N Engl J Med.* 2001;344(5):350-362.
2. Sandford Am, Weir T, Pare P. The genetics of asthma (State of the Art). *Am J Respir Crit Care Med.* 1996;153:1749-1765.
3. Cookson W. The alliance of genes and environment in asthma and allergy. *Nature.* 1999;402:(Suppl):B5-B11.
4. Picado C, Perpiñá M. Asma bronquial e inflamación. En: Perpiñá M, editores. Hiperreactividad bronquial inespecífica. Barcelona: Ediciones Doyma; 1993. p. 59-71.
5. Kay AB. Asthma and inflammation. *J Allergy Clin Immunol.* 1991;87:893-910.
6. Luster AD. Chemokines —chemotactic cytokines that mediate inflammation. *N Engl J Med.* 1998;338:436-45.
7. Nickel R, Beck LA, Stellato C, Schleimer RP. Chemokines and allergic disease. *J Allergy Clin Immunol.* 1999;104:723-42.
8. Black J. The role of mast cells in the pathophysiology of asthma. *N Engl J Med.* 2002 May 30;346 (22):1742-1743.
9. Sad S, Marcotte R, Mosmann TR. Cytokine-induced differentiation of precursor mouse CD8+ T cells into cytotoxic CD8+ T cells secreting Th1 or Th2 cytokines. *Immunity.* 1995;2:271-9.
10. Robinson DS, Hamid Q, Ying S. Predominant TH2-like bronchoalveolar T-lymphocyte population in atopic asthma. *N Engl J Med.* 1992; 326:298-304.
11. Walker C, Bauer W, Braun RK, et al. Activated T cells and cytokines in bronchoalveolar lavages from patients with various lung diseases associated with eosinophilia. *Am J Respir Crit Care Med.* 1994;150:1038.
12. Lackie PM. Epithelial-mesenchymal interactions in the pathogenesis of asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2000;105:193-204.
13. Pearlman DS. Pathophysiology of the inflammatory response. *J Allergy Clin Immunol.* 1999;104(Supl):132-7.
14. Bissonnette EY, Befus AD. Mast cells in asthma. *Canadian Resp J.* 1998;5:23-4.
15. Schwartz LB. Mast cells and basophils. *Clin Allergy Immunol.* 2002;16:3-42.
16. Nouri-Aria KT, Irani AM, Jacobson MR, et al. Basophil recruitment and IL-4 production during human allergen-induced late asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2001;108:205-11.
17. Gleich GJ. Mechanisms of eosinophil-associated inflammation. *J Allergy Clin Immunol.* 2000;105:651-63.
18. Edward T. Naureckas MD, Julian Solway, MD. Mild Asthma. *N Engl J Med.* 2001; 345(17);1257-1262.
19. Colice GL, Burgt JV, Song J, Stampone P, Thompson PJ. Categorizing asthma severity. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999;160:1962-7.
20. Drazen JM, Israel EO, Byrne PM. Treatment of asthma with drugs modifying the leukotriene pathway. *N Engl J Med.* 1999;340:197-206.
21. Kamada AK, Szeffler SJ, Martain RJ. Issues in the use of inhaled glucocorticoids. *Am J Respir Crit Care Med.* 1996;153:1739-48.
22. Sears MR, Taylor DR, Print CG, et al. Regular inhaled β -agonist treatment in bronchial asthma. *Lancet.*

1990;336:1391-6.

23. Bleecker ER, Welch MJ, Weinstein SF. Low-dose inhaled fluticasone propionate versus oral zafirlukast in the treatment of persistent asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2000;105:1123-9.
24. Fitz Gerald JM, Becker A, Sears MR. Doubling the dose of budesonide versus maintenance treatment in asthma exacerbations. *Thorax.* 2004;59:550-556.
25. Coreno A, Skwronski M, Kotaru C, McFadden jr ER. Comparative effects of long-acting β_2 -agonists, leukotriene receptor antagonists, and a 5-lipoxygenase inhibitor on exercise-induced asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2000;106:500-6.