ASMA BRONQUIAL

Aspectos básicos para un tratamiento integral según la etapa clínica

José A. Negrín Villavicencio

Editorial Ciencias Médicas

ASMA BRONQUIAL

Aspectos básicos para un tratamiento integral según la etapa clínica

ASMA BRONQUIAL

Aspectos básicos para un tratamiento integral según la etapa clínica

José A. Negrin Villavicencio

EDITORIAL Ecimed CIENCIAS MÉDICAS

La Habana, 2004

Datos CIP- Editorial Ciencias Médicas

Negrin Villavicencio José A.
Asma Bronquial. Aspectos básicos para un tratamiento integral según la etapa clínica.
La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2004.

XIV. 318p. Cuadros. Esquemas.

Incluye índice general. Bibliografía al final de la obra.
Dividido en 10 capítulos.

ISBN 959-212-076-5

1.ASMA 2.SINTOMAS CLINICOS 3.MONOGRAFIA
[TIPO DE PUBLICACION]

WF553

Edición: Ing. Virgilia Salcines Batista
Redactor: Lic. Carlos Andino
Diseño: Ac. Luciano O. Sánchez Núñez
Composición y emplane: María Pacheco Gola

© Dr. José A. Negrin Villavicencio, 2004.
© Sobre la presente edición:
Editorial Ciencias Médicas, 2004.

Editorial Ciencias Médicas
Centro Nacional de Información de Ciencias Médicas
Calle I No. 202, esquina a Línea, piso 11, El Vedado,
Ciudad de La Habana, 10400, Cuba
Correo electrónico: ecimed@infomed.sld.cu
Teléfonos: 55 3375 / 832 5338

A los pacientes asmáticos, miembros de mi familia varios,
con estos sentimientos de superación que me provocan,
y a quienes se debe la paternidad de este esfuerzo.
A todos los médicos que atienden pacientes asmáticos
con paciencia, capacidad profesional y la alta motivación
de que el control del asma bronquial siempre es posible.
Al profesor D.Sc Dr. Sergio A. Rabell Hernández †, maestro,
que nos guió a tantos en la concepción de que atender al asmático
exige el diario esfuerzo y la superación constante.

Prefacio

Como otros, siempre consideré que el resultado final del tratamiento del asma bronquial estaba lastrado porque las medidas terapéuticas medicamentosas para controlar las crisis opacaban las acciones preventivas, haciendo que estas no llegaran a ser convincentes, esclarecedoras o de expedita aplicación.

Me ha resultado frustrante ver a pacientes asmáticos en constante búsqueda de variantes terapéuticas o apartando, instintivamente, numerosas situaciones, productos, actividades, etc. que identifican, con indiscutible precisión, como agresoras o desencadenantes de su dolencia. No menos anormales y decepcionantes situaciones son sus reclamos infatigables por el medicamento que "resuelva" su asma, es decir, que le permita ignorar que es atópico, que no tiene necesidad de evitar los numerosos irritógenos que le acechan, la conveniencia de prevenir las infecciones de las vías aéreas superiores, o las precauciones que ha de tomar ante un nuevo medicamento, no necesariamente antiasmático, sin saber sus efectos aditivos o antagónicos con los que obligadamente necesita para el control de sus crisis.

Pocos tienen un elemental conocimiento de la técnica de empleo de los aerosoles presurizados; otros no conocen la conducta que deben adoptar si fallan las medidas iniciales, ni cuáles son los límites permisibles de las dosis de los medicamentos empleados, pocos, en fin, tienen la voluntad para renunciar a agravantes tan nocivos como el fumar, la obesidad, el sedentarismo, etc., representativos de una mala educación sanitaria.

Actualmente el asma bronquial, una vieja enfermedad, es vista de una nueva manera. Esta visión llega coincidiendo con un incremento de la gravedad y mortalidad por asma a nivel mundial, y con el despeje de numerosas incógnitas en la etiofisiopatogenia de la enfermedad, que, si bien aún no logran "agotar" todos los aspectos, si marca hitos de asombro por los avances obtenidos.

Por todo lo anterior decidimos realizar esta obra, que lleva la impronta de este nuevo "hacer" en el asma bronquial a partir de una revisión bibliográfica lo más actualizada y extensa que nos fue posible, mezclada con la experiencia adquirida en nuestro trabajo en las unidades de cuidados intensivos de los hospitales "Provincial de Santa Clara", en Villaclara, "Calixto García" y "Hermanos Ameijeiras", en Ciudad de La Habana, y en otros trabajos realizados durante estos 40 años de ejercicio de la profesión.

Aspiramos a que esta obra pueda reforzar el trabajo de la Comisión Nacional de Asma y el del Ministerio de Salud Pública de Cuba en pro de estos pacientes, con el apoyo de los médicos que se dedican a atender a los pacientes asmáticos, con toda la paciencia, capacidad profesional (requisito sine qua non*) y la alta motivación de que el control del asma bronquial siempre es posible sobre la base de un tratamiento integral, que conjugue la guía acertada del médico y la cooperación concientizada del paciente.*

Numerosas personas e instituciones también son parte de estos resultados. No es suficiente mencionarlos para agradecer tanta ayuda y describir el determinismo que tuvieron en la consecución de este objetivo. Particularmente, los miembros de mi familia, varios de ellos asmáticos y otros, médicos también, me apoyaron con sus vivencias, consejos, y la comprensión de que el tiempo que les sustraje valía la pena; la Sra. María Elena Moreira Alvez de Palacios, de los Andes, Chile y la Profesora Rosa Montecinos Cano, chilena, propiciaron, con su esfuerzo personal, la culminación del borrador de este trabajo.

La coincidencia de culminar este proyecto con el recién 20 Aniversario de la inauguración del Hospital Clínico Quirúrgico "Hermanos Ameijeiras" merece ser destacado porque en su seno se generó y aplicó la estrategia terapéutica que propende esta monografía. Sea esta obra un modesto reconocimiento de gratitud en tan importante fecha.

El Autor

Índice

Capítulo 1
Definiciones, epidemiología y clasificación del asma bronquial / 1
Definiciones operacionales / 1
Definiciones precursoras / 1
Broncospasmo / 1
Hiperreactividad bronquial / 1
Reversibilidad del broncospasmo / 2
Inflamación de la mucosa / 2
Remodelado de las vías aéreas / 2
Estado actual de las definiciones / 3
Enfoque molecular / 3
El fenotipo "asma" / 3
Lo común en las definiciones / 4
Aspectos controversiales / 4
Lo incierto de lo cierto / 4
Asma bronquial: ¿síndrome o enfermedad? / 4
Conveniencias de no definir el asma bronquial / 5
Epidemiología / 5
Prevalencia / 5
Gravedad / 6
Mortalidad / 6
Clasificación / 10
Clasificación etiopatogénica / 10
Asma extrínseca / 11
Asma intrínseca / 11
Clasificación según la evolución temporal / 12
Clasificación según la intensidad de los episodios agudos / 13
Clasificación según el tiempo de instalación de la crisis asmática / 14

Capítulo 2
Recuento anatómico y fisiológico del aparato respiratorio / 17
Recuento anatómico / 17
Vías aéreas / 17
Epitelio pulmonar / 19
Membrana alveolo-capilar / 19
Músculo liso bronquial / 21
Sistema mucociliar / 21
Inervación pulmonar / 24
Recuento fisiológico / 26
Función respiratoria / 26
Ventilación / 26
Distribución / 31
Perfusión / 34
Relación ventilación / perfusión / 35

Difusión / 41
Transportación / 42
Regulación / 45

Capítulo 3
Etiofisiopatogenia del asma bronquial / 46
Etiopatogenia / 46
Aspectos genéticos / 46
Alergenos / 48
Contaminación del ambiente laboral / 50
Contaminación ambiental no laboral / 50
Medicamentos / 52
Dieta / 52
Infecciones / 53
Fisiopatogenia / 54
Reacción alérgica / 54
Reacción alérgica inmediata / 55
Reacción alérgica tardía / 57
Reacción dual / 60
Edema de la mucosa bronquial / 60
Células inflamatorias en el asmático / 60
Células metacromáticas / 63
Aumento de la permeabilidad vascular / 69
Mediadores químicos / 71
Liberación de metabolitos del ácido araquidónico / 71
Citocinas / 72
Leucotrienos / 74
Prostaglandinas / 74
Histamina / 75
Factor activador plaquetario / 77
Bradicininas y cininógenos / 77
Taquicinas o neuropéptidos / 78
Tromboxanos / 79
Proteína básica mayor / 79
Proteína catiónica del eosinófilo / 79
Peroxidasas del eosinófilo / 79
Proteína X del eosinófilo / 79
Ácido monohidroxieicosatetraenoico / 79
Acetilcolina / 79
Adenosina / 79
Endotelina-I / 79
Receptores de los mediadores / 80
Hiperreactividad bronquial. Concepto / 81
Hiperreactividad bronquial y asma bronquial / 82
Remodelado de las vías aéreas / 83
Componentes del remodelado / 84
Daño epitelial / 84
Fibrosis subepitelial / 86
Fibras elásticas / 87
Cambios en los componentes de la matriz extracelular / 87
Clínica del remodelamiento / 87
Función de los alveolos en el asma brnquial / 88
Control neurohumoral del calibre de las vías aéreas / 88
Sistema nervioso parasimpático / 88

Sistema nervioso simpático / 89
Hipótesis neurógena / 89
Nervios no adrenérgicos no colinérgicos / 90
Obstrucción bronquial / 90
Anatomía patológica / 91
Examen macroscópico / 91
Examen microscópico / 91

Capítulo 4
Medicamentos antiinflamatorios en el asma bronquial / 94
Antiinflamatorios / 94
Cromonas / 95
Cromoglicato de sodio / 96
Nedocromil sódico / 99
Glucocorticoides / 101
Glucocorticoides inhalables / 101
Glucocorticoides inhalables empleados en el asma bronquial / 109
Fluticasona o fluticonasol / 109
Budesonida / 109
Beclometasona / 111
Flunisolida / 111
Glucocorticoides por vía oral / 111
Diferentes preparados por vía oral / 116
Glucocorticoides por vía intravenosa / 116
Corticoides de acción intermedia / 117
Corticoides de acción prolongada / 117
Antihistamínicos / 117
Antihistamínicos de segunda generación / 120
Ketotifeno / 120
Terfenadina / 120
Astemizole / 120
Loratadina / 121
Azelastina / 121
Cetirizina / 121
Furosemida / 122
Otros antiinflamatorios en el asma bronquial / 122
Hidroxicloroquina / 123
Metotrexate / 123
Ciclosporina A / 123
Colchicina / 124
Azatioprina / 124
Sales de oro / 124
Troleandromicina / 124

Capítulo 5
Medicamentos broncodilatadores / 126
β_2-agonistas / 126
Receptores de los β_2-agonistas / 126
Acciones favorables de los β_2-adrenérgicos / 128
Efectos adversos de los β_2 / 129
Por su acción farmacológica / 129
Por uso prolongado / 131
Detectados por la clínica / 132

Empleo de los β_2-agonistas / 133
Métodos de prescripción / 133
Empleo de los β-adrenérgicos de acción corta / 134
Empleo de los β-adrenérgicos de acción media / 135
Derivados de los resorcinoles / 135
Derivados de las saligeninas / 137
Empleo de β_2-adrenérgicos de acción prolongada / 138
Empleo de β_2 -adrenérgicos por vía oral / 140
Empleo de β_2-adrenérgicos por vía parenteral / 141
Metilxantinas y sus derivados / 141
Mecanismo de acción / 141
Aminofilina. Farmacocinética / 143
Empleo de la aminofilina por vía oral / 148
Empleo de la aminofilina por vía intravenosa / 152
Efectos adversos de la aminofilina / 154
Intoxicación por aminofilina / 155
Cafeína / 156
Enprofilina / 156
Bamifilina / 157
Difilina / 157
Anticolinérgicos / 157
Bromuro de ipratropium / 158
Bromuro de oxitropium / 159

Capítulo 6

Rutas de empleo de los medicamentos / 160
Aerosolterapia / 160
Diferentes tipos de aerosoles / 161
Aerosoles mediante el inhalador dosis-metrada / 161
Técnica de empleo de los inhaladores a dosis-metrada / 162
Enseñanza del empleo de los inhaladores dosis-metrada / 163
Errores más frecuentes al aplicar la técnica de los inhaladores a dosis-metrada / 163
Principales inconvenientes del empleo de la técnica de inhaladores a dosis-metrada / 164
Empleo del inhalador a dosis-metrada con autodisparo / 164
Técnica de empleo del autohaler / 164
Técnica de empleo del sistema activador operado por la respiración / 165
Determinación de la cantidad de puff empleados mediante el inhalador a dosis-metrada / 165
Espaciadores / 166
Espaciador sin válvula / 166
Espaciador con válvula unidireccional / 167
Saco plástico colapsable / 167
Ventajas del empleo de los espaciadores / 167
Desventajas de los espaciadores / 167
Técnica de empleo de espaciadores / 168
Indicaciones de los espaciadores / 168
Dispensadores de polvo inhalable / 168
Ventajas de los dispensadores de polvo inhalable / 169
Limitaciones del empleo de los dispensadores de polvo inhalable / 170
Diferentes dispensadores de polvo inhalable / 170
Nebulización a chorro (jet) / 173
Características físicas generadas / 175
Patrón de inhalación del paciente / 176
Aerosoles a presión positiva intermitente / 178

Capítulo 7

Tratamiento del asma bronquial según sus fases clínicas / 179
Objetivos generales / 179
Lograr el control del asma / 180
Mantener el control / 180
Objetivos específicos / 181
Integralidad del tratamiento / 182
Definir la etapa clínica actual / 182
Individualidades del asma bronquial del paciente / 182
Período intercrisis / 183
Caracterización del período intercrisis de asma bronquial / 183
Evaluación clínica / 183
Historia clínica / 183
Interrogatorio / 183
Examen físico / 184
"Anillos" comprometidos en el PICAAB / 184
Otras evaluaciones no clínicas / 185
Diagnóstico de alteraciones de la función respiratoria / 185
Medidor del flujo espiratorio máximo (*peak flow*) / 186
Presencia de inflamación en vías aéreas / 190
Diagnóstico diferencial / 191
Investigaciones / 192
Estudios inmunoalérgicos / 193
Estudios radiológicos / 193
Estudios endoscópicos / 194
Estudios de laboratorio clínico / 194
Pruebas de citología y microbiología / 195
Otras pruebas / 195
Tratamiento del PICAAB / 196
Frecuencia e intensidad del asma bronquial / 196
Integralidad del tratamiento / 196
Medidas generales del tratamiento / 198
Factores broncoconstrictivos o broncospásticos / 199
Control de los factores broncospásticos / 199
Factores predisponentes / 203
Control o supresión de los factores inflamatorios / 203
Tratamiento medicamentoso / 209
Estrategia / 209
Aplicación del tratamiento / 209
Particularidades del período intercrisis / 211
Pacientes esteroides-resistentes / 212
Otras sustancias y técnicas empleadas en el tratamiento preventivo / 212
Inmunoterapia / 212
Mecanismo de acción de la inmunoterapia / 213
Consideraciones previas al inicio de la inmunoterapia / 213
Principales indicaciones de la inmunoterapia / 214
Frecuencia de la vacunación / 214
Tiempo de aplicación de la inmunoterapia / 214
Complicaciones con el empleo de la inmunoterapia / 215
Precauciones a la hora de emplear inmunoterapia / 215
Seguimiento durante el PICAAB / 215
Médico de la familia y el peíodo intercrisis de asma bronquial / 215
Control del asmático / 216
Asistencia / 216
Remisión al especialista consultante / 217

Prevención, formento y promoción salud / 217
Educación para la salud / 217
Definición / 217
Objetivo general / 217
Objetivos específicos / 217
Técnica de educación / 218
Contenido educativo sobre asma bronquial / 219
Calidad de vida / 228
Papel del psicoterapeuta / 229
Seguimiento por el médico de la familia / 230

Capítulo 8
Crisis aguda de asma bronquial / 232
Definición / 232
Fisiopatogenia de las crisis agudas de asma bronquial / 232
Cuadro clínico / 233
Historia clínica / 233
Interrogatorio / 233
Examen físico general / 234
Diagnóstico de la crisis aguda de asma bronquial / 235
Diagnóstico diferencial / 235
Clasificación emergente de las crisis aguda de asma bronquial según la severidad / 235
Crisis aguda de asma bronquial ligera / 236
Crisis aguda de asma bronquial moderada / 236
Crisis aguda de asma bronquial severa / 236
Clasificación flujométrica de las crisis aguda de asma bronquial / 237
Tratamiento del asma bronquial en crisis aguda / 237
Tratamiento en el cuerpo de guardia / 237
Tratamiento para la casa / 244
Recaída de la crisis aguda de asma bronquial / 244
¿Cómo prevenir la muerte por asma bronquial? / 244
Complicaciones y procesos asociados / 244
Incremento de las secreciones bronquiales / 244
Tratamiento de las secreciones / 245
Tratamiento extrahospitalario de la crisis aguda de asma bronquial / 247
Plan de acción / 247

Capítulo 9
Estado de mal asmático / 251
Definición / 251
Etiopatogenia del estado de mal asmático / 252
Factores precipitantes del estado de mal asmático / 252
Cuadro clínico del estado de mal asmático / 253
Historia clínica / 253
Interrogatorio / 253
Examen físico / 254
Otros signos del estado de mal asmático / 255
Diagnóstico del estado de mal asmático / 256
Clasificación de la gravedad del estado de mal asmático / 257
Factores de riesgo de muerte / 258
Investigaciones / 258

Investigaciones de laboratorio clínico / 258
Estudios radiológicos / 259
Estudios microbiológicos / 259
Estudios fisiológicos / 259
Criterio de ingreso en cuidados intensivos / 260
Tratamiento del estado de mal asmático / 260
Medidas generales / 260
Tratamiento medicamentoso / 261
Eficacia ventilatoria / 266
¿Cuándo ventilar? / 266
¿Cómo ventilar? / 267
Solución de los procesos asociados / 273
Corrección de las alteraciones del factor metabólico / 273
Solución del barotrauma / 274
Otras complicaciones del EMA / 275
Causas de mala evolución del estado de mal asmático / 275
Fin de la ventilación artificial mecánica / 276
Consideraciones al alta de la unidad de cuidados intensivos / 276

Capítulo 10
Atención especializada en el asma bronquial / 277
Asma bronquial nocturna / 277
Fisiopatogenia del asma bronquial nocturna / 277
Asma inducida por ejercicio / 279
Definición / 279
Fisiopatogenia del asma bronquial inducida por el ejercicio / 280
Tratamiento del asma bronquial inducida por ejercicio / 282
Asma bronquial ocupacional / 285
Definición / 285
Fisiopatogenia del asma ocupacional / 285
Mecanismos inmunológicos / 285
Clasificación clínica del asma ocupacional / 287
Diagnóstico positivo del asma ocupacional / 290
Diagnóstico diferencial del asma ocupacional / 290
Tratamiento del asma ocupacional / 291
Asma aspirina-sensible / 291
Definición / 291
Fisiopatogenia / 291
Características clínicas / 292
Prevención y tratamiento / 292
Asma y embarazo / 293
La madre, el feto y el asma bronquial / 293
Tratamiento / 296
Asma en el adulto mayor / 298
Rinitis alérgica / 298
Definición / 298
Clasificación / 298
Asociación entre asma y rinitis / 300
Tratamiento de la rinitis / 300
Asma de control difícil / 301
Presente del tratamiento del asma bronquial / 301

Bibliografía / 306

Capítulo 1

Definiciones, epidemiología y clasificación del asma bronquial

Mucho antes de nuestra era grandes maestros de la medicina señalaron la importancia del aire para la vida y enunciaron los rudimentos de la fisiología pulmonar. El asma bronquial (AB) ha ocupado ininterrumpidamente la atención médica desde la antigüedad (460-130 a.n.e.), fue referida por Hipócrates, Galeno y Areteo de Capadocia. Celso (30 a.n.e.), dio tal nombre a la "falta de aire moderada" que presentaban los soldados al realizar ejercicios.[1,2]

Desde entonces y hasta el presente, esta condición respiratoria despierta el mayor interés en todo el mundo, a pesar de que la ausencia de una definición precisa de la enfermedad es uno de los problemas mayores en el estudio y atención a los pacientes que la sufren. Tal dificultad se eleva a la máxima categoría cuando se sabe que el primer agente causal sigue siendo desconocido, la anatomía patológica es de difícil obtención y las manifestaciones clínicas son variables y no pocas veces atípicas, lo que precisamente sucede en el asma. Tales condiciones fueron resumidas magistralmente al señalarse que "el asma bronquial es una enfermedad, en general, fácil de reconocer pero difícil de definir".[3-5]

Definiciones operacionales

La definición de asma bronquial ha sido y seguirá siendo controversial mientras que la "causa" no sea conocida (con independencia de que pudiera existir más de una). Sin embargo, es evidente la necesidad de conceptuar de modo operacional el AB. Por ejemplo, los *epidemiólogos* necesitan una definición que pueda ser aplicada en las encuestas a larga escala, las que se apoyan en respuestas a aspectos específicos de un cuestionario. Los *fisiólogos* utilizan una definición basada en la variabilidad y reversibilidad de la obstrucción del flujo aéreo. Los *patólogos* han contribuido con valiosos elementos extraídos de los estudios *post mortem* y más reciente las biopsias broncopulmonares, han brindado información esencial acerca del componente inflamatorio de la obstrucción de las vías aéreas.

Los *inmunólogos y los alergistas*, al estudiar la patogénesis del asma alérgica IgE-mediada, han explicado los mecanismos causantes de los cambios agudos del calibre de las vías aéreas, la hiperrespuesta y la inflamación de la mucosa bronquial y, con características especiales, la descamación crónica de la bronquitis eosinofílica. Los *clínicos* han logrado integrar estas definiciones y llevarlas a la práctica diaria.[6]

El Proyecto Internacional del Asma, teniendo presente las distintas perspectivas, las reunió en una definición operacional: "es un desorden inflamatorio crónico de las vías aéreas, en el cual muchas células desempeñan su papel, incluyendo los mastocitos y los eosinófilos. En individuos susceptibles, esta inflamación causa síntomas, los cuales están comúnmente asociados a una obstrucción amplia, pero variable, del flujo aéreo, que es con frecuencia reversible espontáneamente o como consecuencia de un tratamiento y causa un incremento asociado en la reactividad de la vía aérea ante una amplia variedad de estímulos."[7]

Definiciones precursoras

Broncospasmo

Estas explicaciones tienen sus antecedentes históricos en las diferentes definiciones que durante los últimos 40 años se han venido detallando. La *Ciba Foun-dation Guest Symposium* en 1959 consideró que el "asma refiere la condición de un sujeto con estrechamiento generalizado de la vía aérea, que cambia la severidad de su intensidad en cortos períodos de tiempo, ya sea espontáneamente o por acción del tratamiento, y no se debe a enfermedad cardiovascular. Las características clínicas consisten en disnea paroxística o persistente y presencia de sibilancias que, en la mayoría de los casos, mejoran al administrar broncodilatadores"… [4,8]

Hiperreactividad bronquial

La *American Thoracic Society* introduce en 1962 el concepto de "respuesta incrementada de la tráquea y los bronquios a varios estímulos" motivándolos a definir el AB como: "enfermedad caracterizada por aumento de la respuesta de la tráquea y bronquios a varios estímulos, manifestada por estrechamiento difuso de las vías aéreas que cambia en severidad espontáneamente, o como resultado del tratamiento"…[3-5,8]

En 1965 el Consejo Británico de Investigaciones Médicas discutió la confusión existente entre la definición de AB y bronquitis crónica obstructiva, cuestión que aún permanece en debate.

En 1975 en el concepto elaborado entre la Sociedad Americana de Tórax y el Colegio Americano de Neumólogos se mantuvo el énfasis sobre la aumentada respuesta de las vías aéreas y se menciona la retardación de la expiración forzada como una consecuencia.[8]

Reversibilidad del broncospasmo

En los inicios de la década de 1980 Scadding propuso que una de las características fundamentales del asma, la obstrucción reversible, debía ser parte de su definición, conceptuándola como aplicable a "pacientes con falta de aire aguda, provocada por una disfunción ventilatoria obstructiva reversible, caracterizada por amplias variaciones de la resistencia al flujo aéreo de las vías intrapulmonares en cortos períodos de tiempo, que se presentan en forma de crisis, habitualmente reversibles espontáneamente, o por acciones farmacodinámicas apropiadas"…[2,9]

Inflamación de la mucosa

En 1987 se habló por primera vez del aspecto inflamatorio de las vías aéreas y se estimó que se trata de un "síndrome que ocurre a consecuencia de inflamación o edema de la mucosa bronquial, hipermotricidad de los bronquios y bronquiolos, alteraciones en el *mucus* y deterioro de la mucosa (particularmente del aparato ciliar) causados por fenómenos específicos (alergenos) o inespecíficos (irritógenos), en los cuales la hiperreactividad bronquial (HRB) o los fenómenos de hipersensibilidad de base genética, o ambos, tienen un significante determinismo, y en los que, histológicamente, se aprecia edema de la mucosa o submucosa, células inflamatorias (en especial eosinófilos), así como descamación del epitelio y obstrucción por moco de las vías periféricas"…[10-12]

Si bien entre los elementos definitorios más aceptados están los factores genéticos (más evidentes en pacientes atópicos con respuestas alérgicas a antígenos comunes y a las influencias del medio), existe el criterio generalizado de que el AB es una "enfermedad bronquial obstructiva reversible, obstrucción motivada en gran parte por un *proceso inflamatorio* de la mucosa bronquial que determina edema e hipersecreción de la mucosa y, seguramente, aumenta la reactividad bronquial frente a diversos estímulos, lo que se traduce en episodios de broncoconstricción"…[10-12]

Podría decirse que en el AB, enfermedad caracterizada por obstrucción de carácter reversible del flujo aéreo e hiperreactividad bronquial, la inflamación de la mucosa de las vías aéreas es considerada como el mecanismo primario que encabeza el desarrollo del asma. Se ha dicho que las células inflamatorias (como los mastocitos, eosinófilos y linfocitos) representan un papel determinante en el proceso que conduce a la hiperreactividad bronquial y al asma sintomática. Es posible que esta inflamación, al denudar el epitelio bronquial deje al descubierto terminaciones nerviosas fácilmente estimulables, desencadenando respuestas de broncoconstricción por mecanismos reflejos.[3,12-14]

Este concepto ha sido reafirmado y perfilado por otros autores al considerar el AB como un "problema inflamatorio crónico en las vías aéreas, en el cual intervienen numerosas células, incluidos mastocitos y eosinófilos que, en individuos susceptibles causan síntomas usualmente asociados a una variable y diseminada obstrucción de las vías aéreas, que con frecuencia es reversible espontáneamente o por tratamiento, y que de forma asociada, causa incremento de la respuesta de las vías aéreas a una variedad de estímulos"…[15]

Estos elementos fueron considerados por Kaliner en ese año 1987 al definir el asma como una "enfermedad de las vías aéreas, inflamadas e hiperirritables, manifestada por una obstrucción reversible de las vías aéreas asociada a los cambios patológicos siguientes: broncospasmo, edema de la mucosa, infiltrados celulares, secreción mucosa, descamación de la superficie de las células epiteliales, engrosamiento de la membrana basal e hiperplasia de las células en copa".[16]

Desde entonces la inflamación bronquial se ha convertido en el componente clave en la definición de AB y sobre esa base, tanto en la práctica clínica como en las investigaciones, se está produciendo un incremento en el énfasis de la importancia de la inflamación como criterio de diagnóstico y aspecto clave para una correcta farmacoterapia, lo cual no quiere decir, que haya que reducir el tratamiento del asma al manejo de la inflamación bronquial únicamente.[17]

Remodelado de las vías aéreas

Desde la década de 1990 se viene perfeccionando el concepto de "remodelado de las vías aéreas" en el paciente asmático; concepto que tendrá en los próximos años tanto impacto como en la década de 1980 lo tuvo y sigue teniendo el concepto inflamatorio. Sobre la base de estos aspectos está permitida una definición inicial... "el asma es una enfermedad debida, no sólo a inflamación, sino también a la destrucción y reparación tisular derivada de ella; no obstante que en la práctica diaria, el AB se vea como una condición que determina estrechamientos difusos de las vías aéreas que cambian de severidad en cortos períodos de tiempo, espontáneamente o bajo tratamiento".[18,19]

Más recientemente, en 1995, se pretende definir el AB como una "bronquitis eosinofílica descamativa", en la cual la severidad de los síntomas está relacionada con el grado de infiltración eosinofílica y no con el grado de sensibilización alérgica, basado esto en el hecho de haber demostrado que un número elevado de células están relacionadas con los receptores de la

inmunoglobulina E de alta afinidad en las biopsias bronquiales de asmáticos, con independencia de su estado atópico, y en la cual el remodelado de las vías aéreas parece ser más severo y rápido en la respuesta alérgica tardía.[17,20]

Hoy día se considera imprescindible destacar en la definición del AB los aspectos más relevantes de la inflamación de la mucosa bronquial: la descamación del epitelio, el aumento del colágeno reticular a nivel de la membrana basal con fibrosis subepitelial e infiltración de la mucosa por eosinófilos y linfocitos (expresión de una intensa actividad generada por diversos elementos celulares: neutrófilos, células metacromáticas, plaquetas, fibroblastos, macrófagos, células epiteliales, etc.) con capacidad para producir y liberar promediadores y mediadores inflamatorios.[4]

A la luz de los actuales conocimientos, el asma bronquial alérgica es considerada como una "enfermedad inflamatoria crónica con recaídas agudas intercurrentes, donde la inflamación (alérgica) está caracterizada por la pérdida de la superficie epitelial yaciente y la descamación del epitelio, engrosamiento de la lámina basal reticular subyacente del epitelio hasta la fibrosis subepitelial e hipersecreción de *mucus*, cambios en la microvasculatura y una infiltración densa de células inflamatorias, donde los daños epiteliales y su descamación son causados, fundamentalmente, por la infiltración eosinofílica, permitiendo que la proteína catiónica eosinofílica (PCE), con los productos metabólicos del oxígeno determinen estos efectos tóxicos sobre el epitelio"…[21]

Estado actual de las definiciones

A partir de tan controvertidas y complejas definiciones comienzan las simplificaciones de orden práctico. La definición brindada en 1993 por la Asociación Médica Británica es pragmática, considera al AB como una "condición en la que ocurren episodios de disnea y tos, o uno de estos, en medio de un cuadro muy sugestivo de asma, donde otras condiciones raras han sido excluidas y para la que es necesario un tratamiento preventivo muy temprano con medicamentos antiinflamatorios"…

Por el contrario, en 1966, entre las más aceptadas y abarcadoras definiciones, surge aquella que retoma las particularidades ya señaladas y la considera como una "obstrucción variable y reversible de las vías aéreas, manifestada clínicamente por jadeo, y causada por varias combinaciones de espasmos de los músculos lisos, hiperreactividad bronquial, edema de la mucosa, infiltración celular y una excesiva secreción de *mucus*, con un curso clínico muy variado, la mayoría de los pacientes son atópicos, es decir, poseen una predisposición genética a la respuesta de inmunoglobulina E (IgE) persistente frente a alergenos proteicos extrínsecos, lo que puede ser medido por el *test* cutáneo o la determinación de la IgE específica o total"…[22,23]

Más recientemente (1998), la comisión de expertos de la Organización Mundial de la Salud (OMS) definió el asma como un "trastorno inflamatorio crónico de las vías aéreas, en el cual intervienen varios tipos de células, particularmente los mastocitos, eosinófilos y linfocitos T. En individuos susceptibles, esta inflamación causa episodios recurrentes de sibilancias, disnea y tos, particularmente en la noche y al despertar en la mañana. Estos síntomas se asocian, habitualmente, con obstrucción bronquial difusa, de intensidad variable y que es, por lo menos, parcialmente reversible en forma espontánea o con tratamiento. La inflamación también causa un aumento en la respuesta de las vías aéreas a varios estímulos"…[24]

Esta definición es la más completa y recomendable, porque recoge los elementos básicos fisiopatogénicos, clínicos y los pronósticos de esta enfermedad.

Enfoque molecular

Desde el punto de vista de la biología molecular, el AB se considera una "enfermedad inflamatoria caracterizada por incremento de la actividad de una subclase específica de células T cooperadoras (Th_2) en las vías respiratorias, impulsando respuestas como las observadas en las enfermedades atópicas (asociadas con concentraciones elevadas de citocinas tipo interleucinas IL-3, IL-4, IL-5, IL-8 e IL-9) y con las respuestas mediadas por IgE"…[21,25]

El fenotipo "asma"

Desde el punto de vista genético el AB es considerada como una "enfermedad compleja multifactorial, ya que está determinada por la interacción entre una heterogeneidad genética y factores ambientales que regulan la expresión de sus manifestaciones físicas, químicas y fisiológicas, es decir, su *fenotipo*, el cual es influenciado por eventos precoces en la vida, tales como la intensidad y duración de la exposición a alergenos (especialmente el dermatophagoides), la dieta, las infecciones respiratorias y, a lo mejor, la presencia o ausencia de factores protectores que estimulan las poblaciones linfocitarias Th_1 más que las Th_2"….[23]

En un intento por mediar entre tanto caos, se sugiere considerar que el asma y la bronquitis crónica no son más que expresiones de una misma entidad, con una raíz genética común (predisposición a la alergia y a la hiperreactividad bronquial) y en la que sus manifestaciones fenotípicas finales están condicionadas por factores ambientales; para esta teoría, la hiperreactividad bronquial precede a la obstrucción crónica de la vía aérea.[4]

Lo común en las definiciones

Si bien es cierto que en esta agotadora carrera de definiciones falta mucho por andar, varias son las cuestiones que tienen aceptación generalizada en el AB: [26]

1. *La inflamación del tracto respiratorio* como causa de episodios recurrentes sintomáticos, en cuyo cortejo se representan básicamente: la disnea, sibilancia, jadeo, dificultad respiratoria, opresión del pecho y tos, particularmente nocturna y en las primeras horas de la mañana.
2. *La hiperreactividad bronquial* presente ante variados estímulos o precipitantes, como alergenos, irritantes, aire frío, virus y otros, lo que determina obstrucción de las vías aéreas (incrementada por la presencia de inflamación bronquial).
3. *Obstrucción de las vías aéreas*, difusa y variable, causada por gran variedad de cambios en las mismas, incluyendo la broncoconstricción, edema, formación crónica de tapones mucosos y remodelado de las vías aéreas.
4. *Reversibilidad de la obstrucción* de forma espontánea (variaciones de la resistencia al flujo de la vía aérea intrapulmonar por cortos períodos de tiempo) o como consecuencia del tratamiento medicamentoso, que determinan el carácter episódico, alternando con períodos libres de síntomas, del perfil clínico.
5. *Cambio en las condiciones del AB* en los pacientes que dependen del medio ambiente, de la actividad, el tratamiento y otros factores, lo que obliga a vigilar su evolución y terapéutica, aunque se encuentre bajo control.

Aspectos controversiales

Lo incierto de lo cierto

No obstante esta casi universal aceptación de "lo inflamatorio", es bueno recordar que existen serias dudas acerca de que el asma sea sólo una enfermedad inflamatoria, como también son muy limitados los conocimientos sobre la forma en que ocurre la sucesión de los cambios estructurales, o ¿de qué manera se resuelve o evoluciona esta inflamación y si existe una o diversas formas de inflamación según el tipo de asma?[4]

Tampoco la hiperreactividad queda totalmente "bien parada" en la aspiración de estar en la definición del AB. Primero que todo, es bueno recordar que puede estar presente en procesos como la bronquitis crónica, fibrosis quística, rinitis alérgica, sarcoidiosis, estenosis mitral, insuficiencia ventricular izquierda, etc. y también en individuos sanos evidenciada tras determinadas infecciones virales del tracto respiratorio o exposición a contaminaciones atmosféricas; y para redondear la realidad, en un pequeño grupo de individuos, asintomáticos y sin ninguna otra patología aparente, es posible precisar la presencia de hiperreactividad bronquial. Esto quiere decir que su ausencia no excluye el diagnóstico de AB y que su detección no es, *per se*, ni necesaria ni suficiente para calificar a un individuo como asmático.[4]

Otro aspecto histórico de la definición de AB: el criterio de reversibilidad, sufre de la sombra de las dudas, ya que se ha podido observar a pacientes con limitación crónica al flujo aéreo que experimentan mejorías y variaciones significativas en el grado de obstrucción bronquial con la medicación broncodilatadora; situación opuesta al hecho de que pacientes con asma "típica" desarrollan obstrucción grave y persistente al cabo de muchos años de evolución de su enfermedad. Por si todo esto fuera poco, la sintomatología, tan de todos conocida, la sibilancia, es muy poco específica en niños con "ruidos en el pecho" o en adultos con historia de tos y expectoración crónica, que suman sibilancias más o menos persistentes.[4]

Asma bronquial: ¿síndrome o enfermedad?

Algunos autores consideran que esta condición patológica puede ser vista "como una sola enfermedad y otros como un síndrome común a varias enfermedades". Muchos han insistido en el concepto de que el AB es un *síndrome multifactorial* (por lo cual la palabra asma resulta válida); pero otros la consideran una *enfermedad*, por lo que el entendimiento de las condiciones sugiere hablar de "asmas", para cuestionar entonces si el asma bronquial es una enfermedad simple o se debe hacer referencia a "asmas bronquiales". En esta controversia, los estudios sobre asma bronquial ocupacional (ABO), han demostrado ampliamente que no es una enfermedad única, sino un síndrome causado por múltiples estímulos.[17,27]

Esta apreciación, liderada por Holgate y Finnerty, señala que el AB "no es una entidad, sino únicamente una forma de presentación clínica de diversas alteraciones de los bronquios, en la que pueden ocurrir cambios importantes en el calibre de la vía aérea durante cortos períodos de tiempo, caracterizados por síntomas a causa de obstrucción variable, hiperreactividad bronquial e inflamación de las vías aéreas, con múltiples causas, entre las que se destacan las desencadenadas por mecanismos inmunológicos, como la hipersensibilidad inmediata mediada por la IgE, aspirina, exposición ocupacional a productos químicos en forma aerosolizada, y otros orígenes no inmunológicos, como por ejemplo el broncospasmo relacionado con la infección de las vías aéreas".[4,22,28-30]

En 1986 se le acepta como un *síndrome clínico*, término que engloba muchos patrones de respuesta a

variedades de estímulos que tienen como forma de expresión común la obstrucción variable del flujo de aire a su paso por las vías aéreas.[28,31]

Drazen define este síndrome clínico como evento caracterizado por episodios recurrentes de obstrucción de las vías respiratorias que se resuelven de manera espontánea o con tratamiento (lo que diferencia al asma de otras enfermedades pulmonares obstructivas crónicas), que se acompaña de un aumento de la respuesta de las vías respiratorias a diversos estímulos inhalados, y se manifiesta por broncoconstricción exagerada a estímulos con poco efecto, o ninguno, en personas normales.[29]

Como un resumen de esta década fructífera, la profesora Woolcock señala que el AB es una *"enfermedad* de las vías aéreas, en las cuales ocurre un estrechamiento fácil y excesivo con relación al estímulo, lo que no sucede o lo hace en muy pequeña proporción en un sujeto normal; enfermedad que en los pacientes con cuadros persistentes se acompaña de hiperreactividad en respuesta a agentes provocadores no específicos, como la histamina y la metacolina, así como parece tener un número indeterminado de causas, salvo en el caso de algunos agentes ocupacionales sensibilizantes"…[32]

Otros autores le suponen una *enfermedad local del pulmón*, teniendo en cuenta que pacientes receptores no asmáticos, al recibir pulmones de donantes asmáticos, han desarrollado AB posteriormente, y que pacientes asmáticos, luego de recibir pulmones de donantes sanos, no presentaron síntomas de AB 3 años después de la operación.[10,33]

Conveniencias de no definir el asma bronquial

Ante tal cúmulo de dificultades para poder definir el AB, algunos autores consideran que la conducta más racional sería convenir que no existe como entidad nosológica diferente y diferenciada de otra. En 1971, los participantes en el Grupo de Estudio de la Ciba para la identificación del AB, concluyeron que la información disponible era inadecuada para definirla, y sugirieron "abandonar la tarea de definir el asma y proporcionar la información más detallada posible acerca de los signos y síntomas clínicos, el funcionalismo pulmonar, los factores precipitantes, las alteraciones inmunológicas, la hiperreactividad bronquial y, si es factible, de los cambios anatómicos, y no preocuparse por el logro de una definición."[4,8]

Epidemiología

Prevalencia

Aún cuando el asma ha sido reconocida desde la antigüedad, sólo hasta hace muy poco tiempo se aceptó que, aunque los factores genéticos son importantes para determinar la propensión de una persona a desarrollar asma, es la interacción de esos factores con los elementos ambientales la que determina la prevalencia real de la enfermedad.[31]

Estos factores ambientales incluyen: un estilo de vida "occidental" en los hábitos dietéticos (dietas refinadas, abundantes en sal y ricas en grasas, particularmente los ácidos grasos omega-6), la pobre ingestión de frutas frescas y vegetales, la exposición temprana a los aeroalergenos, el hábito de fumar, el tabaquismo materno, los patrones de infecciones víricas durante la niñez y la contaminación ambiental (dentro y fuera de la casa). Muchas de estas consideraciones se basan en la observación de que el asma es rara en los países desarrollados y menos común en las áreas rurales respecto a los distritos urbanos, lo cual permite especular que el AB parece tener una mayor prevalencia poblacional en relación con factores del medioambiente más que con la pobreza.[34-39]

En la misma dirección, la mortalidad, morbilidad y prevalencia del AB han aumentado por todo el mundo en las 3 últimas décadas, por lo cual se ha propuesto que guarda relación con los numerosos factores antes mencionados.

El AB afecta por igual a ambos sexos; en los países desarrollados es más común en niños que en adultos, con cierta tendencia de predominio en niños varones. Puede comenzar en cualquier época de la vida, aunque generalmente debuta antes de los 25 años de edad. Se considera que afecta entre 5 y 10 % de la población mundial, pero en este sentido, la prevalencia del asma se muestra muy variable en diferentes partes del mundo. Uno de los niveles más alto de prevalencia se encuentra en la isla de Tristan da Cunha (Atlántico Sur) donde 46 % de la población padece de AB. En las islas Carolinas Orientales, unas 1000 millas al norte de Papua, Nueva Guinea, la incidencia es 30 %.[22,29,31,39-42]

Es una enfermedad ampliamente extendida, sobre todo en países con costas, por ejemplo Inglaterra, Nueva Zelandia y Cuba, así como en las urbes con alta contaminación ambiental (México, Tokio, Lima, Santiago de Chile, etc.). Estudios realizados entre 1960 y 1980 arrojaron una prevalencia en las Islas Maldivas de 20 % en niños y adolescentes; en Australia es de 19,1 % en niños y en Nueva Zelandia de 12,5 % en jóvenes, resultados mucho más elevados que en la década de 1950 y muy superiores a los encontrados en países como Estados Unidos (0,5 % en niños y 0,6 % en adultos), aunque se acepta que casi 4 % de la población estadounidense tiene signos y síntomas compatibles con este diagnóstico; otros han calculado en más de diez millones los pacientes asmáticos en ese país, de ellos 3 200 000 niños.

Se reporta que la prevalencia de asma en los Estados Unidos es 17 % superior en negros que en blancos. En

Holanda el AB junto con las enfermedades obstruc-tivas crónicas provoca compromiso en la calidad de vida entre 10 y 20 % de los hombres y entre 5 y 10 % de las mujeres y niños. Existen pocas dudas de que la prevalencia del asma en niños y adolescentes va en aumento en todo el mundo. Se reporta que ha aumentado 33 % desde 1970 hasta 1986 en Estados Unidos (127 000 ingresos en 1965 y 289 000 en 1983).[9,15,19,28,30,43-45]

Encuestas epidemiológicas más recientes, llevadas a cabo en sitios distantes y con características ambientales, estacionales y de contaminación diferentes (Inglaterra, Alemania, Australia y zonas rurales de Chile), han demostrado que en los últimos 40 años la prevalencia del AB en menores de 7 años se ha duplicado, lo que se explica, no por un viraje genético hacia el aumento de la respuesta alérgica o de actividad a la inflamación bronquial, sino por influencias ambientales como el tabaco y la contaminación química; por ejemplo, el incremento de irritantes atmosféricos (dióxido de sulfuro y partículas contaminantes) causantes de contaminación y otras causas originadas por el amplio uso de compuestos químicos como la tartrazina, otros agentes colorantes, y la aspirina, los cuales pueden tener efectos adversos sobre el asma en la sociedad occidental, de la misma manera que los isocianatos y formaldehídos han provocado un incremento significativo del asma ocupacional.[46]

Algunos estudios relacionan el incremento de la prevalencia con la industrialización y la vida moderna urbanizada y un empleo elevado de antiinflamatorios no esteroideos, de la misma forma que en otros se asocia a los isocianatos y formaldehídos.[43]

En los últimos 10 años en Japón se ha duplicado la prevalencia de asma, son consideradas otras causas, además de las ya mencionadas, y se plantea que la contaminación ambiental no necesariamente es la única.[19,40,45,47-49]

Gravedad

En los últimos años también ha ocurrido un incremento sensible en la severidad o gravedad del AB expresada en términos de situaciones de "casi muerte", de *status asthmaticus* con necesidad de ventilación artificial o sin esta, o incluso de muerte y por el incremento del número de pacientes con asma severa, que han necesitado ser ingresado en los hospitales. Se invocan numerosas razones para este empeoramiento de la morbimortalidad del AB, que pudiera deberse a un aumento en la prevalencia, a la severidad de la enfermedad, al uso inadecuado de los medicamentos existentes o a que la terapéutica actual disponible no es efectiva.[18,43,50-53]

Mortalidad

Sir William Osler afirmó que el asma nunca causaba el fallecimiento de los pacientes. Hoy, numerosos estudios muestran que el asma conlleva un alto riesgo de morir, aunque, en general, se acepta que es una causa infrecuente de muerte. Los avances logrados en la fisiopatología, etiopatogenia y terapéutica del AB no han logrado, al parecer, disminuir el fallecimiento por asma.[40,54,55]

Desde finales del siglo XIX los niveles de mortalidad del asma han tenido un relativo incremento constante, particularizado en el Reino Unido y especialmente en Nueva Zelandia, así como se ha hecho significativo durante los últimos 30 años. En la mitad de la década de 1960 se produjo un aumento marcado en la mortalidad en Gran Bretaña, Australia y Nueva Zelandia, también a mediados de 1970, el cual reportó 271 fallecimientos por asma entre 1981 y 1983, relacionados con el empleo de aerosoles en el hogar más que con el hecho de haber utilizado el fenoterol o el salbutamol, aunque también fue incriminada la combinación de aminofilina y estos adrenérgicos.

Estos estudios fueron criticados, fundamentalmente, por la selección de los grupos controles y la errónea clasificación de la exposición a la droga. Una conclusión final fue que todos habían recibido una dosis baja de esteroides y que el fenoterol era el medicamento más asociado con las muertes en jóvenes asmáticos severos. Revisiones más recientes de aquel episodio señalan 3 nuevas aristas: primero, Nueva Zelanda tiene una de las prevalencias de asma más altas en el mundo; segundo, una gran parte de los muertos fueron polinesios y maoríes que se reinstalaron en ese país, con sus limitaciones culturales y grandes cambios en su sistema de vida y, tercero, el sistema de salud existente en aquel momento no garantizaba la atención médica calificada que las circunstancias exigían.[46,56-59]

El incremento de muertes por asma ha sido más marcado en los últimos años, especialmente durante la última década. Por ejemplo, en 1986, las cifras de mortalidad por asma variaron desde 1,3 por 100 000 personas en Estados Unidos, hasta los 8 por 100 000 en Nueva Zelandia, pasando por los 3 por 100 000 en Escocia e Inglaterra. En esta última reportaron 2 000 muertos ese año. En la actualidad en Estados Unidos el AB es la tercera causa de ingresos previsibles; se registran unos 470 000 ingresos y ocurren cerca de unas 5 000 muertes por año. Sin embargo hubo 1 975 fallecidos en 1976; 3 197 en 1982 y 3 800 en 1985, de los cuales casi 400 eran personas jóvenes entre 5 y 34 años, y en 1987 fallecieron 4 360, incluidos niños y adultos jóvenes. En 1979 se refería un rango de 1,2 por 100 000 personas, pero ya más recientemente subió a 1,8 y hoy se calcula en 2,5 muertos por 100 000 personas.[19,40]

Se acepta que la morbilidad y mortalidad por asma en Estados Unidos creció 35 % la prevalencia para todas las edades; de manera que en el período 1980 a 1987 existió un incremento de la mortalidad de 6,2 % por año en el grupo de 5 a 34 años, con un incremento

de 4,5 % de ingresos en hospitales de niños menores de 17 años, aún mayor en los menores de 5 años, y existen dramáticas diferencias étnicas, en particular en negros jóvenes, en las minorías raciales y entre los habitantes más pobres de Estados Unidos. El hecho de que consultan al médico cuando los síntomas están muy avanzados ha generado un incremento de más de 30 % en la mortalidad atribuible al AB, aunque la elevación de la tasa de mortalidad entre gente no blanca en zonas céntricas de las ciudades estadounidenses se considera, sin embargo, como el resultado de las dificultades que tienen para recibir una atención adecuada y no por una mayor incidencia de la enfermedad.[19,40,45-48,60-63]

En el período 1981 a 1992 Suecia muestra un incremento en la mortalidad por asma, pero detecta que se relaciona con grupos específicos como los agricultores, peluqueros y choferes profesionales, expuestos a una mayor contaminación atmosférica.[64]

Hoy día se admite que el AB constituye la tercera causa de muerte en los países desarrollados, y cuya frecuencia está incrementándose en los países en vías de desarrollo. En los primeros, 3 % de la población muere por asma, mientras que en los segundos, las causas de muerte por enfermedad pulmonar difieren, ya que 67 % de las muertes son producidas por infecciones respiratorias agudas y 15 % por tuberculosis, así como la mayor parte corresponde a niños.[18]

Esta situación, analizada con frecuencia en la literatura, ha provocado serias dudas en cuanto a la identificación de los factores que pudieran estar influyendo en los resultados actuales de la atención al paciente asmático. Se hace obligado, tal como lo estipula el Ministerio de Salud Pública de Cuba, y lo hacen otros países, estudiar detenidamente cada muerte ocurrida por asma. Las interrogantes y explicaciones más probables dadas sobre el incremento de las muertes por asma son: ¿Cambia el nivel de mortalidad?, ¿Hay riesgo de muerte?, ¿Por qué se mueren?[3,18,54,60,61,65-67]

¿Cambia el nivel de mortalidad?

Los datos expuestos no permiten determinar por sí solos las causas reales de este incremento, porque antes hay que tener en cuenta 3 factores:[60,61,67]

1. *Exactitud del diagnóstico*: En algunos pacientes el diagnóstico de asma es difícil de diferenciar de otras causas que provocan obstrucción del flujo de las vías aéreas. Por ejemplo, en los niños, en especial menores de 5 años, la bronquiolitis, el *crup* recurrente e incluso la bronquitis crónica sibilante; en adultos, pacientes con enfermedades pulmonares relacionadas con el hábito de fumar, considerados como bronquíticos crónicos o simplemente el concepto de "enfermedad pulmonar obstructiva crónica" pueden ocultar el diagnóstico de AB. Estas inexactitudes en el diagnóstico provocan repercusión en las estadísticas de mortalidad, causando tanto falsos-positivos como falsos-negativos.
2. *Certeza del certificado de muerte*: Se ha reportado que la certificación de muerte falsa-positiva alcanza 50 % en los grupos de 70 años o más, mientras que en los grupos de edades más jóvenes (de 5 a 34 años) las certificaciones falsa-positivas no existen prácticamente. Por todas estas razones, las estadísticas de mortalidad por asma son mucho más confiables en el grupo de 5 a 34 años. No obstante, a pesar de ser cierto este hecho, todo hace indicar que ha ocurrido un incremento significativo de la mortalidad en este grupo en Estados Unidos y Canadá desde la mitad de la década de 1970, que se duplicó en 1983 y 1984 con respecto a 1976 y 1977. Por otro lado, la cantidad de los reportados falsos-negativos es más difícil de calcular. Esto podría explicarse por sí mismo si el incremento de la mortalidad por asma ocurre a expensas de fallecidos portadores de otra enfermedad pulmonar, considerada incorrectamente ahora como asma.[49,60,63]
3. *Revisión de la codificación*: Un incremento aparente de la mortalidad podría estar relacionado con la introducción, a partir de 1979, la *International Classification of Diseases* en su novena revisión (ICD-9), que se diferenció netamente de la octava edición (ICD-8), la cual agrupaba en los certificados de defunción ambos términos: enfermedad pulmonar obstructiva crónica y AB, y los codificaba como bronquitis.

Evans *et al.* explican la aparente baja mortalidad por AB existente en Estados Unidos (a causa de los cambios ocurridos con respecto a la octava edición hizo más atractivo utilizar el término de enfermedad pulmonar obstructiva crónica); con el cambio realizado en la novena revisión se produce todo lo contrario, se ha provocado un incremento porque ambas muertes están codificadas como motivadas por AB; por ejemplo, este cambio determinó un incremento estimado de 35 %, el cual aparece en los reportes de muertes por asma de 1979 realizado en todos los grupos de Estados Unidos. En Inglaterra, en Gales, este cambio provocó un incremento de 28 %.[63]

¿Hay riesgo de muerte?

Se ha señalado que ciertos grupos de pacientes asmáticos tienen *alto riesgo* para sufrir un ataque mortal. Entre los factores que inducen al alto riesgo se incluyen:[60,61,67]

1. *Edad:* Los pacientes cercanos a los 12 y a los 20 años están sobrerrepresentados en las estadísticas de mortalidad por asma, y se debe quizás a que se han distanciado de las atenciones de los padres y muestran

una conducta de rebeldía contra la "autoridad" del médico, lo que resulta en una menor autoatención y cooperación con el tratamiento.

2. *Etnia:* Se ha señalado que pobladores de distintas partes del mundo, por ejemplo, zelandeses descendientes de polinesios, tienen índices de mortalidad hasta 5 veces más elevados que los considerados "blancos" en igual país. Esto se pudiera explicar por medio de las diferentes actitudes frente al cuidado médico y las barreras culturales y económicas que les limitan el acceso a una atención médica de calidad. Un patrón similar se observa en Estados Unidos donde los niveles de mortalidad en los negros son mucho mayores que en aquellos considerados "blancos", diferencia más acusada aún en los negros jóvenes.
3. *Ataques previos con peligro de la vida:* Se ha visto que los episodios agudos de AB que causan alteraciones del nivel de conciencia o pacientes con historia documentada de hipercapnia, son más frecuentes en aquellos que tuvieron un ataque fatal de asma comparados con los utilizados como control.
4. *Ingresos por asma en el último año:* Este factor ha sido asociado a la mortalidad por AB a partir del estudio de las estadísticas que señalan que este resultado de ingresos por asma en el último año es mayor en relación con pacientes clasificados como severos en igual comunidad poblacional.[60]
5. *Problemas psicosociales:* El abuso en el consumo de alcohol, la depresión mental, una novedad familiar, o la pérdida reciente del empleo, y otros problemas psicosociales, han sido considerados como factores significativos de riesgo de muerte en pacientes que sufren de AB.[60]
6. *Factores dependientes de la enfermedad:* Evolutivamente, un aumento de la prevalencia y severidad del AB por incremento en la hiperreactividad bronquial son aspectos conceptuales que no pueden ser olvidados. Si bien es una enfermedad con estrechamiento reversible de las vías aéreas, los pacientes con enfermedad severa desarrollan frecuentemente una reducción irreversible y progresiva de la función de las mismas y por tanto, la muerte se puede producir eventualmente debido a esa limitación de las vías aéreas, lo que a su vez permite hablar de que no todas las muertes asmáticas son bruscas.[42]

¿Por qué mueren de AB?

Los estudios más recientes confirman que la mayoría de las muertes por asma ocurren en circunstancias donde la muerte pudo haber sido evitada con un mejor manejo del asma, tanto a corto como a largo plazo. En general se considera que los pacientes mueren de asma por factores como:

1. *Severidad de las crisis agudas no bien apreciada:* Con frecuencia el paciente, en ocasiones el propio médico, tiene dificultad en percibir el grado de obstrucción presente y el grave riesgo que corre, o no tiene presente sus antecedentes de padecer de asma muy mal controlada, la evidencia de su progresivo agravamiento y una pobre relación dosis/frecuencia, o uno de estos, como marcador de severidad asmática o de mal control.
2. *Inefectividad del tratamiento:* Habitualmente la falta de adecuación del tratamiento a la severidad del episodio severo que sufre el paciente determina una mala respuesta; también puede deberse a un uso inadecuado de los medicamentos; por ejemplo, el abuso en el empleo de β_2-agonistas de acción corta, determina, entre otras, sobredependencia del "alivio instantáneo", retraso en el inicio del tratamiento antiinflamatorio esteroideo y aumento del tratamiento hospitalario. En otros, al no disponer de la ayuda terapéutica, se establece en poco tiempo la muerte.
3. *Complicaciones del asma bronquial o por su tratamiento:* En un orden práctico las principales causas de fallecimiento inmediato por complicaciones son: sepsis, neumonías y embolia pulmonar. En presencia de infección, el estado del paciente asmático se deteriora muy rápidamente. Un ejemplo de complicaciones derivadas del tratamiento es el abuso en el empleo de broncodilatadores durante un ataque extremadamente severo, para el cual debería estar recibiendo, además, esteroides intravenosos. La "muerte súbita" es una circunstancia poco común y cuando ha ocurrido se relaciona con la exposición masiva a un alergeno o irritante, o ha realizado un esfuerzo severo.[68]
4. *Aspectos atribuibles al paciente:* No puede obviarse que en la historia de muchos pacientes que fallecen por asma se encuentran indicios de deficiencias en el control de la enfermedad, tanto de parte del paciente como del médico. Ya se ha señalado su falta de percepción de la severidad de la crisis, no toma en cuenta sus antecedentes, no detecta los aspectos insuficientes del tratamiento actual, o abusa del empleo de los β_2-agonistas. Hay que señalar que los pacientes con frecuencia se retrasan en buscar ayuda médica, aún cuando los síntomas hayan aumentado notablemente y la terapéutica habitual se muestra inefectiva, pensando en que poco después el ataque asmático desaparecerá, o suprimen el cuidado médico o no cumplen de forma adecuada el tratamiento.[60,61,67]
5. *Aspectos atribuibles al médico:* Ciertos aspectos del cuidado médico han sido identificados como factores de riesgo de mortalidad por asma, entre estos se han citado: fallo del médico general en la medición del flujo espiratorio máximo (FEM) o la realización de cualquier otro *test* objetivo simple de la función pulmonar en el último año de vida del paciente

asmático; también se han señalado bajas calificaciones médicas en los tratamientos impuestos y en las medidas generales tomadas, pero más sutiles aún son los aspectos siguientes:[54,60,61,67]

a) Dificultad para percatarse del grado de obstrucción presente y confianza excesiva en los síntomas clínicos del paciente, en detrimento de la poca o nula utilización de parámetros objetivos en el control del enfermo: no empleo del medidor del FEM, ni determinación del pulso paradójico, la frecuencia cardiaca y respiratoria; no evaluación del empleo de la musculatura accesoria, etc.
b) Tratamiento inadecuado a largo plazo, usualmente expresado por una sobrevaloración de los beneficios de los broncodilatadores, tanto los inhalados, como los empleados por vía oral.
c) Actitud remisa para utilizar o incrementar el tratamiento con corticosteroides en las agudizaciones, o empleo inadecuado por mucho tiempo de los corticoides, tanto sistémicos como inhalados, para controlar los síntomas y recuperar la función pulmonar máxima.
d) Falta de coordinación entre el médico general y el personal del hospital para el seguimiento, incluyendo un inadecuado monitoreo de la función pulmonar, especialmente en los intervalos de los episodios agudos.

6. *A consecuencia de las drogas empleadas:* Desde la década de 1930 los agentes depresores del sistema nervioso central y los agentes antiinflamatorios han sido, repetidamente, implicados en las muertes por asma; es conocida la especial gravedad que encierra la crisis de asma inducida por el uso del ácido acetilsalicílico, medicamento que empleamos habitualmente en procesos comunes como las virosis respiratorias. También lo fueron los agentes adrenérgicos desde 1948; en la década de 1960 la isoprenalina en aerosoles de alta dosificación; más recientemente la relación entre muertes y fenómenos cuasi fatales por asma ha sido atribuida al empleo de los β_2-agonistas, en particular fenoterol; le sigue la teofilina, ya que su sobrempleo ha sido asociado a las muertes de asmáticos ingresados. Esta situación no ha sido señalada con los antiinflamatorios del tipo: cromoglicato de sodio, esteroides, etc.[18,55,66,69]

Los análisis hechos sobre el aumento de la mortalidad por AB ocurrida en países como Inglaterra, Australia, Gales y Nueva Zelandia durante los primeros años de la década de 1960, llamada "epidemia de muertes por asma", señalaron que pudo haber sido ocasionada por la introducción de la isoprenalina, con sus consecuencias de arritmias cardiacas; igual situación ocurrió en la década de 1970, y se relacionó esta vez con la interacción entre teofilina oral y el uso excesivo, mediante nebulizadores en el hogar, de los β-adrenérgicos.[47,60,61,67,70]

Se tiene otro ejemplo en los estudios realizados en Nueva Zelandia, a partir del pico de fallecidos por asma en 1979 (4,1 por 100 000 habitantes en el grupo de 5 a 34 años de edad), que mostraron inicialmente una asociación temporal entre el aumento de la mortalidad por asma y la introducción del fenoterol como arma de tratamiento. En dosis terapéuticas parece cierto que este producto tiene más probabilidades que el salbutamol o la terbutalina de causar efectos secundarios debido, tanto a su actividad β_2 (elevación del potasio sérico, temblores, y otros) como a la β_1 (aumento del ritmo cardiaco, por ejemplo), pero esto parece relacionarse con un fenómeno dosis-dependiente, puesto que el fenoterol se pauta a dosis que son de 2 a 3 veces la dosis de los otros 2 fármacos; también existe la posibilidad de que el fenoterol sea considerado más efectivo y, por lo tanto, administrado a los pacientes más graves. La relación temporal entre el aumento de las ventas del medicamento y las muertes por asma tampoco sugiere una causa directa de relación.[18]

En conclusión, estas apreciaciones no prueban una relación causa / efecto y se han expuesto otras que en nada relacionan directamente a estos medicamentos con los fallecidos.

Los autores más destacados plantean que la gran mayoría de las muertes por asma se deben a un *subtratamiento* más que a un sobretratamiento. Esta ardua controversia acerca de la asociación entre la mortalidad por asma y el uso de drogas antiasmáticas parece más una asociación estadística que causal y, si bien es cierto que las recientes epidemias de mortalidad por asma corren paralelas al consumo de estos medicamentos, parece ser que *el uso de más drogas es más un indicador de la severidad del asma que un factor acelerador de las complicaciones*.[45,60,61,67,71,72]

Por tanto, cabe aceptar que, si bien existe una noción bastante extendida de que hay relación entre las muertes asmáticas y el empleo de broncodilatadores, se ha visto que esta hipótesis no está adecuadamente apoyada en evidencias científicas, y hace que sean muchos los autores que recomienden descartarla.[28,47,73,74]

Por otro lado, y apoyando lo señalado, la entrada de los glucocorticoides inhalados (GCI) determinó un gran cambio en la prevención de la muerte por asma, llegándose a considerar que una dosis de 400 µg de dipropionato de beclometasona era capaz de proteger de la muerte al asmático. Algunos autores han documentado firmemente que la mortalidad por AB no está aumentando en todo el mundo, todo lo contrario, en cierto número de países está ocurriendo una declinación significativa. Un ejemplo de esto lo constituye Inglaterra, Gales, que desde 1988, viene declinando en edades mayores de 5 años y lo relacionan con el incremento del empleo de los

glucocorticoides inhalados, no obstante que existe una relación inversa con la prevalencia, que sí ha aumentado.[48,74]

La mayor parte de los pacientes de este estudio que murieron por AB estaban con un tratamiento polimedicamentoso, y con frecuencia utilizaban combinaciones y dosis inadecuadas; aunque la deficiencia más notable fue atribuida al subempleo de corticosteroides en el tratamiento a largo plazo y en los ataques agudos, en el contexto de un incremento (quizás "excesivo") de frecuencia de la terapia broncodilatadora; le siguió el empleo tardío o inadecuado de oxígeno, particularmente cuando se emplearon altas dosis de simpaticomiméticos en el tratamiento.[55,60,61,67,75]

Numerosos autores, en particular el Profesor Robin, han tratado de resumir los factores que pudieran explicar el incremento de las muertes por asma en los posibles grupos siguientes:[62,63]

1. Subtratamiento masivo.
2. Cambios en la codificación por ICD y fiabilidad de los certificados médicos.
3. Incremento en la prevalencia del asma.
4. Cambios en los hábitos de diagnósticos de los médicos.
5. Cambio en la distribución de edades de incidencia.
6. Incremento de la severidad del asma.
7. Muertes previsibles y no previsibles.
8. Incremento en el uso de la automedicación con una contraproducente acción de las drogas.
9. Cambios en la conducta y tratamiento del asma bronquial desde 1977, incluido el incremento de la polifarmacia.
10. Cambios en la prevención y en la educación del paciente.

A pesar de todas estas explicaciones se reconoce que existe un número de casos, los menos, en los que no puede hallarse explicación alguna al fallecimiento, invocándose diferentes mecanismos, tanto inherentes a la enfermedad como al huésped, sin incluir los que pueden sobrevenir por iatrogenia medicamentosa o instrumental. Entre las explicaciones que se dan a estas muertes sin causa aparente se señalan:[54,55]

1. Resistencia a simpaticomiméticos y corticoides.
2. Formas de hiperreactividad bronquial extrema, incluso se han señalado la existencia de "crisis letales de asma" en forma brusca, explicadas por medio de la hiperreactividad en las que sería imposible la utilización del tratamiento correcto en el momento preciso.
3. Factores psicógenos.

Clasificación

Clasificar una enfermedad que no tiene una definición aceptada parecería, a simple vista, un ejercicio sin porvenir. Pero son muy numerosas las clasificaciones del AB propuestas. Resulta idónea la clasificación que, sobre la base de una agrupación clínico-alergológica, tenga en cuenta los hechos experimentales, etiopatológicos, patogénicos, clínicos, evolutivos y pronósticos, que al final permitan ubicar al paciente en el nivel terapéutico adecuado y con una integralidad que se haga sentir sobre la evolución, así como el pronóstico de la misma.

Esto no se ha logrado satisfactoriamente dado que numerosas clasificaciones realizadas tienen en cuenta factores objetivos y subjetivos, empleando, a su vez, terminologías confusas por su sinonimia o establecen equivalencias que en realidad no tienen. Estos factores no han facilitado la consecución de los objetivos antes mencionados.

Sin embargo, existe la necesidad de adecuar el tratamiento a ciertas características evidentes del AB. Esta posibilidad, a la vez que es una necesidad, no puede ser ignorada y se impone un perfeccionamiento continuo y una tendencia a la uniformidad de manera que las experiencias obtenidas puedan ser homologadas.

Los elementos más propicios para una clasificación del AB con utilidad práctica en términos terapéuticos, iniciales y evolutivos, pronósticos y preventivos, son aquellos que tienen en cuenta los aspectos siguientes:[7]

1. Etiopatogenia.
2. Según evolución temporal.
3. Patrón clínico de presentación.
4. Severidad de obstrucción del flujo de aire.

Clasificación etiopatogénica

Gómez Echevarría[9] presentó una clasificación muy interesante con el propósito de organizar la interpretación clínica y alergológica de los pacientes con AB. Esta clasificación, típicamente etiopatogénica, se basa en el estado inmunológico del paciente, separado genéricamente en 2 grandes grupos: atópicos y no atópicos, y en la sospecha o demostración de que diversos alergenos inhalantes provocan o no los síntomas respiratorios. La clasificación, con algunas variaciones del original es la siguiente:[4,7]

1. *Asma bronquial de origen demostrable* (extrínseca):
   a) Por técnicas inmunoalérgicas:
      – Atópica extrínseca (reaginas IgE o IgG).
      – No atópica extrínseca (precipitinas).
      – Asma ocupacional.
      – Combinada o mixta (reaginas más precipitinas).
   b) Clínicamente demostrable:
      – Neurógena (emotiva o refleja).
      – Por agentes físicos (cambios climáticos).
      – Asma endocrinometabólica.
      – Asma inducida por ejercicios (ABIE).

2. *Asma bronquial sin origen demostrable* (intrínseca):
   a) Subclínica.

Asma extrínseca

Este primer grupo comprende los cuadros clínicos de AB extrínseca (ABE), cuyas causas son demostrables por medios diagnósticos:

1. *Demostrable por inmunoalergia:*
   a) *Asma extrínseca atópica o "alérgica":* Llamada también asma tipo I según la clasificación de Gell y Coombs. Es demostrable por técnicas inmunoalérgicas al vincularse de manera etiopatogénica un alergeno inhalado con la clásica *reagina (IgE).* Por tanto, el AB extrínseca es definible como el asma causada por la interacción de los alergenos con los anticuerpos IgE unidos a un receptor de alta afinidad en los mastocitos de las vías aéreas (reacción antígeno-anticuerpo mediada por IgE); es una entidad bien definida, que puede ser diagnosticada por la presencia de anticuerpos IgE específicos y una historia compatible. Esta forma es rara entre los adultos viejos.[5,17,30]

      Una variante de esta se relaciona con la presencia de un anticuerpo termoestable sensibilizante de piel, de corta duración, que parece corresponder a una subclase de IgG, posiblemente la IgG-4.[76,81]
   b) *Asma extrínseca no atópica:* También conocida como asma tipo III según la clasificación de Gell y Coombs. Parece ser provocada por la intervención de *precipitinas,* por tanto, es un AB secundaria a una reacción antígeno-anticuerpo no mediada por IgE, por lo que las cantidades de IgE sérica están en límites normales. Como asma extrínseca no atópica se incluyen, además, varios tipos de asma profesional.[4,5]
   c) *Asma ocupacional:* Al igual que otras enfermedades pulmonares de origen inmunológico, el asma ocupacional se debe a sustancias naturales o artificiales. Puede ser el resultado de factores irritantes alérgicos o farmacológicos y los aler-genos pueden tener un origen vegetal, animal o pueden ser sustancias inorgánicas o sintéticas.[18]
   d) *Asma de origen mixto:* Existen formas de AB en las que el paciente tiene una historia típica de eczema, *crup,* jadeo e infecciones respiratorias durante la infancia y en la juventud ha presentado enfermedades atópicas; posteriormente, ya en la pubertad o mayoría de edad, los síntomas alérgicos van disminuyendo, logrando, a mediados de la vida, un estado asintomático pero, inexplicablemente, regresan con frecuencia coincidiendo con el uso del cigarro e infecciones respiratorias. Desde el punto de vista inmunológico está representada por el asma bronquial atópica extrínseca (alergia a hongos, polvo de casa, polen, etc.), que en un momento de su evolución desarrolla precipitinas, o por un asma bronquial extrínseca no atópica en la que se puede demostrar la participación reagínica. Este tipo de asma es la más frecuente en pacientes adultos viejos y conlleva un reto, porque casi todos terminan siendo corticoide-dependientes, requiriendo amplias dosis para controlar los síntomas.[30,81,82]
2. *Asma demostrable clínicamente:* Existe un subgrupo de casos de asma bronquial de causa extrínseca en el que los medios actuales de diagnósticos inmunoalérgicos no permiten establecer su origen; pero sobre la base del análisis y valoración de los hechos clínicos, aún con sus limitaciones inherentes, se puede plantear tal relación de causalidad, es decir se puede hablar de una demostración clínica. Ejemplos de esta condición son:
   a) *Asma bronquial neurógena:* Este mecanismo, aunque controversial, se aprecia como agente causal único o como factor etiopatogénico coadyuvante; ejemplo de ello serían las situaciones reflejas y emotivas.
   b) *Asma bronquial de causa endocrinometabólica:* Se ha planteado una relación endocrinometabólica en ciertas formas de AB al existir una armonía clínica aparente entre esta y los factores del tipo útero-ovárico (puberal, ritmo catamenial, embarazo, paramenopáusico), las afecciones del tiroides y la diabetes, donde tales factores pudieran no ser únicos, pero su relación no puede ser silenciada.
   c) *Asma bronquial inducida por el ejercicio:* Esta puede ser individualizada desde el punto de vista clínico, ya que si bien su fisiopatogenia aún es discutida, es a su vez una realidad que, entre 70 y 80 % de los asmáticos sufren de broncoconstricción cuando realizan ejercicios con suficiente intensidad o en condiciones tales como aire frío y seco; por ello puede ser definida desde el punto de vista clínico como un episodio limitado, agudo y reversible de obstrucción de las vías aéreas ocurrido durante o después de una actividad física, aunque no se conozca a ciencia cierta su fisiopatogenia.[83,84]

Asma intrínseca

En otras formas de AB no es posible determinar su origen por lo que se les denomina idiopática, esencial, de origen no demostrable o asma bronquial intrínseca (ABI), o criptogenética de la clasificación de Rackeman de 1918. En la actualidad este término es aplicable a los casos donde las reacciones en las vías aéreas IgE-mediadas a alergenos comunes no pueden ser detectadas. Cuenta con una morbilidad no muy común (entre 8 y 11 % de los pacientes con AB), pero sin embargo tiene una caracterización clínica bastante bien definida, ya que:

1. Aparece tardíamente en la vida del paciente (hasta la

mediana edad), cuando factores complicantes como las infecciones respiratorias o la bronquitis crónica la ponen al descubierto.

2. No es posible demostrar por medios auxiliares de diagnóstico (incluyendo los inmunoalérgicos y los clínicos) una relación causal con factores extrínsecos.
3. Aparentemente no se relaciona con la IgE (posee valores normales), ni con los eosinófilos.
4. Puede asociarse con rinosinusitis, poliposis nasal, intolerancia al ácido acetilsalicílico y otros analgé-sicos antiinflamatorios.
5. Hay mala respuesta a tratamientos habituales.
6. Tiene, en general, un mal pronóstico, convirtiéndose, *per se* o por las complicaciones que surgen durante su evolución, en una amenaza para la vida de estos pacientes.
7. Otros: El fumar es frecuentemente un factor agravante. Es perenne. Tiene test cutáneos negativos.

Este tipo de AB es objeto de variadas interpretaciones, por ejemplo, se señala que es posible que la alergia a sustancias de alto peso molecular se asemeje al asma extrínseca y la alergia a sustancias de bajo peso molecular al asma intrínseca. Para diferenciarla de la bronquitis estenosante difusa en etapa de escasa o ninguna reversibilidad o de la alveolitis extrínseca por hipersensibilidad se hace necesario realizar estudios radiológicos, broncográficos, broncoscópicos y otros con cierta frecuencia para demostrar las alteraciones características de estas enfermedades en al árbol bronquial, ya que clínicamente tienen una notable similitud con este tipo de asma.

Más recientemente se ha planteado la existencia de una proteína, aún no identificada, seguramente no inhalada y quizás producida en el interior del organismo; en este sentido se han señalado como posibles fuentes para el antígeno "intrínseco" una infección viral crónica, bacterias en las cavidades perinasales, dermatofitos y otros hongos o levaduras. También se valora algún componente alimenticio y por este camino podría estar involucrado como factor etiológico el reflujo gastroesofágico. Un ejemplo de estas posibilidades está en el hecho de que los pacientes con asma inducida por dermatofitos responden favorablemente al tratamiento con antifúngicos haciendo su asma más fácil de controlar.[85] Clínicamente esta forma posee una variante, el *asma intrínseca subclínica.*

Asma intrínseca subclínica

El diagnóstico se establece cuando se presenta el paciente con una afección alérgica distinta al AB (habitualmente rinopatía), el cual no presenta manifestaciones subjetivas al examen físico, que permitan sospechar la existencia de afección bronquial, pero al realizarle espirometría se puede demostrar la presencia de una disfunción ventilatoria obstructiva.[17,18,30, 80,82,86-88]

Diferencias entre asma bronquial extrínseca y asma bronquial intrínseca

Históricamente se han señalado diferencias entre estas 2 formas de AB, considerando, por ejemplo que el asma bronquial intrínseca (ABI) es una forma no alérgica de la enfermedad precipitada por factores como la contaminación aérea, virus y drogas antiinflamatorias no esteroideas, sin embargo, el asma bronquial extrínseca (ABE) puede ser disparada por estos factores.

La edad y la severidad de la enfermedad son factores importantes que cuestionan la existencia de ABE y ABI como entidades distintas; sin embargo la historia familiar presumidamente presente en el ABE, con frecuencia no es consistente.[17,89]

En los últimos años los estudios inmunológicos han incrementado estas diferencias y a la vez las antidiferencias; baste señalar que en sangre periférica se reporta que los linfocitos T liberan espontáneamente cantidades similares de interleucinas IL-3 e IL-5 y factor de crecimiento de las colonias de granulocitos / macrófagos, tanto en el ABI como en el ABE; sin embargo, los linfocitos de pacientes con ABI tienen tendencia a liberar mayor cantidad de interferon-γ (INF- γ) y las células CD-4, expresión del receptor de la IL-2, están aumentadas en el ABE mientras que en el ABI son las células CD-8 las que aparecen activadas.

En la actualidad hay evidencias crecientes que en el ABI existe un aumento en la producción de citocinas, con un perfil similar al asma extrínseca, aunque con algunas diferencias. Por ejemplo, ambas formas tienen IL-5 elevada y parecen tener una mal regulación en la expresión de IL-4 e INF-γ. Sin embargo, mientras las formas extrínsecas tienen evidencias de una activación aguda de células T, las formas intrínsecas tienen de una activación crónica de linfocitos CD-4 que expresan IL-2R. El mensaje es que todas las formas de asma tienen evidencias de una activación aguda de células T y mastocitos, las cuales, a su vez, liberan citocinas, que activan los eosinófilos.[23,85]

Si se hace una comparación entre los síntomas de los pacientes con ABE y ABI se encuentran los resultados siguientes[17] (cuadro 1).

Clasificación según la evolución temporal

Esta clasificación se basa en hechos concretos, al tener en cuenta la relación de los períodos asintomáticos de la enfermedad con aquellos en que se manifiestan los síntomas de agudización, llamada por otros autores como "frecuencia de los episodios asmáticos", y se complementa con los diferentes horarios en que se presenta y el impacto que determinan en la función pulmonar.

Está clasificación está muy relacionada con la actual proposición internacional y es evidente que facilita

tomar decisiones con relación al tratamiento, adecuándolo al grado de severidad previamente establecido. Es muy importante tener presente que cualquiera que sea el grado en que se haya clasificado el asma de un paciente, este puede presentar exacerba-ciones agudas graves; además, durante la evolución en el tiempo se pueden observar variaciones en los parámetros evaluados, por lo que *la clasificación de cada paciente no es estática, sino que puede variar*. Según la evolución temporal del AB, los pacientes pueden ser agrupados de la manera siguiente: los que tienen asma intermitente y los que tienen asma persistente o crónica.[4,59]

Cuadro 1

Características del asma bronquial extrínseca e intrínseca

Aspecto	Extrínseca	Intrínseca
Debut	En la juventud	En la adultez
Síntomas	Alergia-inducida	Infección viral
Alergias	Numerosas	Ninguna
IgE sérica	IgE específica	No IgE específica
Historia familiar	Sí	No
Test cutáneo	Positivo	Negativo
Lavado bronquial	IL-2, IL-5, IL-6 e IFN-γ	IL-4 e IL-5
Producción de células T	IL-3, IL-5 y FEC-G/M	IL-3, IL-5 y FEC-G/M
Marcadores	Actividad crónica $CD\text{-}4^+$ y $CD\text{-}8^+$	Aumento de $CD\text{-}4^+$ e $IL\text{-}2R^+$

Asma intermitente u ocasional

En este tipo de asma, llamada también ligera intermitente, se combinan episodios de disnea sibilante, que desde el punto de la gravedad se consideran leves por ser de poca duración e intensidad, con intervalos asintomáticos. El paciente manifiesta ligeros síntomas de asma entre 1 y 2 veces por semana y las manifestaciones nocturnas se presentan menos de 2 veces al mes; el resto del tiempo está asintomático, con una vida normal, haciendo ejercicios. Esta expresión de asma, se considera caracterizada por el período intercrisis agudas de asma bronquial (PICAAB) y donde el volumen espiratorio forzado en el primer segundo (VEF_1) es ≥80 % del teórico, con una variabilidad menor que 20 %, regresando la función pulmonar basal a lo normal después del tratamiento, que habitualmente sólo necesita del empleo de agonistas β_2-adrenérgicos de corta acción, administrados a demanda.

Asma persistente o crónica

En esta los síntomas del paciente son prácticamente continuos, con exacerbaciones frecuentes. Existen 3 niveles de intensidad:

1. *Asma bronquial persistente ligera:* En esta forma de asma crónica los síntomas están presentes entre más de 2 veces por semana (entre 3 y 6 veces como promedio), pero menos de 1 vez por día y los síntomas nocturnos tienen una frecuencia mayor que 2 veces por mes (entre 3 y 4 veces como promedio). Las exacerbaciones pueden alterar la actividad física y el sueño. El VEF_1 es ≥ 80 % del teórico y con una variabilidad del flujo espiratorio máximo (FEM) entre 20 y 30 %; la función pulmonar es normal después del tratamiento broncodilatador, que es igual a la necesidad de emplear agonistas β_2-adrenérgicos de corta acción casi a diario; en estas condiciones, el perfil terapéutico exige agregar de manera continua glucocorticoides inhalados (GCI) en dosis bajas. En ocasiones hay que reforzar la medicación con el empleo de aminofilina de acción prolongada. Más recientemente se recomiendan antagonistas del receptor de los leucotrienos (Zafirlukast, Zileuton y otros) por sus acciones broncodilatadoras moderadas y pocos efectos secundarios.
2. *Asma persistente moderada:* En esta los síntomas son diarios, pero las noches con síntomas asmáticos son más de 1 vez por semana o están presentes en más de 5 noches al mes. Las exacerbaciones pueden alterar la actividad física y el sueño. La VEF_1 es > 60 %, pero < 80 % del teórico, y la variabilidad del FEM es > 30 % y regresa a la normalidad después del tratamiento.
3. *Asma persistente severa:* En este estado, los síntomas son diarios y continuos, las exacerbaciones y los síntomas nocturnos son frecuentes, casi diarios, la capacidad física y del sueño sufren importante limitación; hay historia de hospitalizaciones por exacerbaciones con categoría de graves en el año anterior (cuadro 2).

Clasificación según la intensidad de los episodios agudos

Según su intensidad, los episodios agudos se clasifican en crisis leves, crisis moderadas y crisis graves.[4,26,88,90-92]

Crisis leves

Están caracterizadas por la presencia en el paciente de tos y sibilancia, respiración dificultosa al caminar, aunque se puede recostar; disnea ligera en reposo, puede hablar oraciones; su frecuencia respiratoria (FR) está aumentada y, usualmente, no tiene respiración auxiliar; sibilancia moderada, a menudo sólo al final de la espiración; la frecuencia cardiaca (FC) es menor de 100/min y no hay pulso paradójico. La gasometría (habitualmente no necesaria) es normal. La relación FEM/VEF_1 es igual o superior a 75 % del valor planificado; con una variabilidad del FEM < 20 %.

Cuadro 2

Rasgos distintivos del AB según su evolución en el tiempo

Aspectos clínicos	Intermitente	Persistente		
		Ligera	Moderada	Severa
Síntomas diurnos	1 a 2 por semana	< 1 por día	Diarios	Diarios
Síntomas nocturnos	< 2 por mes	3 a 4 por mes	1 a 2 por semana	Casi diarios
Compromiso de sueño	No	Leve	Leve	Importante
Compromiso de ejercicios	No	Leve	Leve	Importante
Tiempo duración de CAAB[1]	Corto	Corto	Moderado	Prolongado
Agudeza según FEM[2]	≥ 80 %	≥ 80 %	Entre 60 y 80 %	< 60 %
Variabilidad del FEM	< 20 %	20 a 30 %	> 30%	> 30 %

([1]) CAAB: Crisis aguda de asma bronquial; ([2]) FEM: Flujo espiratorio máximo.

Crisis moderadas

Presenta dificultad respiratoria al hablar, prefiere estar sentado y habla sólo frases; la actividad física está muy disminuida, aunque usualmente está agitado; la FR es rápida; emplea la musculatura accesoria de la respiración y tiene retracciones supraesternales; la sibilancia es importante, claramente audible; la FC entre 100 y 120 / min; puede haber pulso paradójico, con valores entre 10 y 25 mm Hg y se determinan alteraciones gasométricas, representadas por una presión parcial de oxígeno en sangre arterial o capilar (PaO_2) mayor de 60 mm Hg y se mantiene la presión parcial de bióxido de carbono en sangre arterial o capilar ($PaCO_2$) menor de 45 mm Hg; la saturación de la hemoglobina (SaO_2) se reduce de 91 a 95 %. El FEM está con valores entre 50 y 70 % del valor basal predicho con una variabilidad entre 20 y 30 %, que regresa a la normalidad después del broncodilatador.

Crisis graves

Puede haber presencia de cianosis, *distress*, retracciones costales y pobre respuesta a los β_2-adrenérgicos. El paciente presenta inmovilización parcial o completa, con dificultad respiratoria al descansar; está imposibilitado de acostarse, por lo que permanece sentado y encorvado hacia adelante, habla muy limitado algunas palabras, se presenta agitado, posiblemente cianótico, y con una FR > 30 / min; necesita marcadamente de los músculos auxiliares para saciar su necesidad de llevar aire a los pulmones; hay gran sibilancia, que en algunos casos es menos audible (tendencia al silencio pulmonar); la FC > 120 / min, con pulso paradójico frecuentemente por debajo de 25 mm Hg.

Cuando a lo anterior se agrega somnolencia o confusión mental, el paciente se aprecia exhausto, con movimiento paradójico toracicoabdominal y retracciones supraesternales, ausencia de sibilancia, bradicardia, que contrasta con la ausencia de pulso paradójico; se puede señalar que el paro respiratorio es inminente. La gasometría está muy alterada, con una PaO_2 < 60 mm Hg, $PaCO_2$ > 45 mm Hg, con posible falla respiratoria, y la SaO_2 es < 90 %. La VEF_1 o FEM es < 50 % del mejor valor personal, equivalente a <100 L / min, con una variabilidad del FEM >30 %, que queda por debajo del valor normal a pesar del tratamiento óptimo.

Dentro de las crisis asmáticas agudas graves existen algunas modalidades clínicas que tienen particularidades que las individualizan, por ejemplo, el *estado de mal asmático* (EMA) que se establece cuando la evolución de la crisis aguda es completamente desfavorable a pesar de una terapéutica satisfactoria, se instalan alteraciones gasométricas y existe peligro potencial de muerte.

Clasificación según el tiempo de instalación de la crisis asmática

Las crisis de asma bronquial según el tiempo de instalación se clasifican en agudas y subagudas.

Crisis de asma bronquial de instalación aguda o súbita

La crisis aguda de AB de instauración súbita (CAAB-IS), a veces fulminante, tiene una evolución y un pronóstico

diferente a la CAAB de instalación lenta (CAAB-IL) o subaguda. Pueden constituir el 8,5 % de este tipo de crisis. Fue nominada asma de instalación súbita, porque el tiempo de establecimiento es menor de 6 h (para otros autores 2 o 3 h nada más), los pacientes tienen historia de varios episodios similares previos, incluso con paros cardiorrespiratorios, necesidad de ventilación mecánica por presencia de acidosis respiratoria y un perfil característico desde el punto de vista clínico: gravedad extrema, rapidez de instauración de la crisis, y mejoría rápida si la superan.

Hoy día se acepta que la CAAB-IS, considerada una forma grave aunque infrecuente del asma aguda, necesita de un abordaje terapéutico y una prevención diferentes, por el hecho de no poseer los factores de riesgo habitualmente asociados con las muertes por asma que pudieran alertarnos de su presencia.[93]

El *asma de riesgo vital* (AB-RV) es una variedad clínica de crisis aguda que se caracteriza por una intensidad tal que, o bien causa la muerte de los pacientes, o les produce crisis tan graves que llegan a comprometer su vida (AB fatal o casi fatal); son pacientes que se adaptan a sufrir una enfermedad especialmente grave, con gran morbilidad y de difícil tratamiento. Múltiples trabajos asocian esta forma de asma grave a *factores de riesgo*, los cuales se pueden agrupar en 3 grandes grupos:[93]

1. *Los ocasionados por deficiencias en la actuación de los profesionales* (errores médicos, tratamiento insuficiente) o en los servicios sanitarios (retraso del traslado).
2. *Los relacionados con el propio enfermo:* retraso en acudir al hospital, negación o falta de reconocimiento de estar en crisis, alteraciones psicológicas añadidas.
3. *Sin relación con algún factor* que se pueda incriminar.

Según su frecuencia de presentación la CAAB-IS podría ser:[93]

1. *Epidémica*: como por ejemplo la ocasionada por alergenos.
2. *Esporádica*: ocasionada por la ingestión de un antiinflamatorio no esteroideo, sulfitos, comidas, inhalación de alergenos o de causa desconocida.

Crisis de asma bronquial de instalación subaguda o lenta

La crisis aguda de AB de instalación lenta (CAAB-IL), se instaura progresivamente, durante muchas horas o días; habitualmente determinada por incumplimiento del paciente de su plan preventivo durante el período intercrisis aguda, o por errores médicos en el control evolutivo o en la medicación preventiva, es el cuadro más común atendido en el cuerpo de guardia.

Es importante aclarar que para incluir a un paciente en uno u otro estadio deben estar presentes una o más características y, dada la variabilidad del AB, las características que definen cada fase pueden entremezclarse y hacer que la clasificación individual varíe a lo largo del tiempo. La clasificación internacional clínico-funcional del AB logra armonizar el tiempo, la intensidad y el tratamiento, de ahí su aceptación generalizada (cuadro 3).[88]

Cuadro 3

Clasificación internacional clínico-funcional del asma bronquial

Frecuencia y gravedad	Intermitente		Persistente	
		Ligera	Moderada	Severa
Síntomas	Ligeros	Ligeros	Moderados	Severos
Frecuencia diurna	1 a 2 veces / semana	≥ 2 veces / semana o < 1 vez / día	Diarios	Continuos
Frecuencia nocturna	< 2 veces / mes	> 2 veces / mes (de 3 a 4 veces / día)	1 vez / semana > 5 veces / mes	Casi diarios
Clínica del asma bronquial	Asintomático entre las crisis agudas	Las CAAB pueden alterar la actividad física y el sueño	Las CAAB pueden alterar la actividad física y el sueño	CAAB frecuentes con gran limitación de la actividad física y del sueño. Ingresos graves el año anterior
VEF_1 del teórico	≥ 80 %	≥ 80 %	Entre 60 y 80 %	≤ 60 %
Variabilidad VEF_1	< 20 %	20 a 30 %	> 30 %	> 30 %
VEF_1 postratamiento con broncodilatadores	Normal	Normal	Normal	Por debajo del valor normal
Tratamiento básico	β_2-adrenérgico ^{AC} a demanda	β_2-adrenérgico ^{AC} + GCI (dosis baja) + aminofilina ^{AP} o Zileuton o Zafirlukast	β_2-adrenérgico^{AP} + GCI (dosis media) + esteroides / vía oral + aminofilina ^{AP}	β_2-adrenérgico^{AP} + GCI (dosis altas) + esteroides IV + aminofilina ^{IV} y / o ipratropium^{IDM} según respuesta

*VEF_1: Volumen espiratorio forzado en el primer segundo.
(GCI): Glucocorticoides inhalados.
(AP): Acción prolongada.
(AC): Acción corta.
(IDM): Inhalador dosis-metrada.
(IV): Intravenoso.

Capítulo 2

Recuento anatómico y fisiológico del aparato respiratorio

Todos los eventos que posteriormente se abordan en este estudio sobre asma bronquial (AB) dependen, en su casi totalidad, de las variaciones anatómicas y fisiológicas del aparato respiratorio. Esto hace necesario abordar los aspectos básicos que den sostén al entendimiento de estos eventos. Quien no domine estas consideraciones tendrá importantes limitaciones para profundizar en las cuestiones respiratorias del paciente asmático. Se revisan los aspectos anatómicos claves y los que más se correlacionan con la fisiología respiratoria, cuya complejidad ha sido reducida a límites permisibles, en función de apoyar las variaciones que se encontrarán posteriormente en el estudio del AB. El desarrollo de los temas justifica esta pausa, poco común en las publicaciones habituales sobre patología respiratoria, porque su comprensión será posible gracias a ello.

Recuento anatómico

El aparato respiratorio dispone de estructuras básicas como son las vías aéreas, la circulación sanguínea, el parénquima pulmonar, las pleuras, la pared torácica, el centro respiratorio, la inervación correspondiente, etc., todos unidos funcionalmente. Se revisan los elementos claves que se señalan a continuación:

1. *Pulmonares:*
   a) Vías aéreas inferiores.
   b) Circulación pulmonar.
   c) Intersticio.
   d) Área alveolocapilar.
2. *Extrapulmonares:*
   a) Vías aéreas superiores.
   b) Nervios eferentes.
   c) Unión neuromuscular.
   d) Pared torácica.
   e) Pleura.
   f) Centro respiratorio.

Vías aéreas

La entrada y salida de aire de los pulmones se realiza a través de las vías aéreas, conductos de diferentes calibres y longitudes, con particularidades anatómicas muy definidas y funciones bien delimitadas. Históricamente se ha hablado de vías aéreas superiores y vías aéreas inferiores a partir de sus características anatómicas y funcionales. Se obvia esta clasificación para simplificar la presentación y, como se observa al revisar la rinitis alérgica, tal diferencia no se acepta en la actualidad.

Fosas nasales

Los conductos nasales tienen como piso la cara superior del paladar y como techo la lámina cribosa del etmoides; su pared interna la constituyen el etmoides, el vómer y el cornete; la cara externa está formada por las masas laterales del hueso etmoides y el cornete inferior o concha. Los cornetes son estructuras fundamentales de las fosas nasales, porque reducen el paso del aire inspirado entre 2 a 4 mm de ancho y aumentan la superficie mucosa hasta 100 a 200 cm^2. Los espacios situados por debajo de los cornetes se denominan *meatos* y contienen los orificios de drenaje de los senos paranasales, de unos 2 a 6 mm de diámetro: están cubiertos por una membrana muy vascularizada, el epitelio respiratorio pseudoestratificado y ciliado, con diferentes tipos de células (basales, caliciformes, columnares, ciliadas y no ciliadas), así como glándulas de secreción mucosa; poseen una gran inervación. Los cilios tienen unas 5 µm de longitud.

La mucosa nasal contiene *vasos de resistencia* (arterias, arteriolas, anastomosis arteriovenosas), que controlan el flujo sanguíneo, por ejemplo, lo aumentan con la inflamación de la mucosa y *vasos de capacitancia* (sinusoides venosos). La parte más externa de la submucosa es una zona rica en capilares fenestrados responsables de la extravasación de plasma que proporciona agua y proteínas a las secreciones nasales. Esta permeabilidad de las fenestraciones de los capilares a moléculas grandes hace que la mucosa nasal pueda ser usada como una vía idónea para la administración de fármacos. La sangre fluye de las anastomosis arteriovenosas y capilares hacia los sinusoides venosos, una extensa red de vasos de capacitancia encargados de la congestión y descongestión de la mucosa nasal. La inervación está dada por fibras sensitivas (trigeminales y olfatorias) y fibras simpáticas (adrenérgicas), así como parasimpáticas (colinérgicas).[92,94]

Entre las funciones de las fosas nasales está la de filtrar el aire inspirado. Se sabe que el aire atmosférico

contiene partículas de muy diverso tamaño y naturaleza; al penetrar en el interior de la nariz la irregularidad interna de su superficie y la presencia de pelos facilitan la retención de estas partículas al provocar turbulencia del aire inspirado y aumentar su contacto con la superficie mucosa. Por esta razón la nariz retiene 95 % de partículas con un diámetro mayor de 5 µm y 5 % de las menores de 4 µm, siendo prácticamente nula su eficiencia en depurar partículas de 1 µm o de diámetro menor; esta retención es directamente proporcional al flujo de aire inspirado.[70,76]

Otras funciones no menos importantes son la humectación y el calentamiento del aire inspirado, tratando de llevarlo a condiciones similares a las corporales. Sobre la base de la superficie interna, su irregularidad, su vascularización y la presencia de una capa de *mucus* húmedo, se crean las condiciones físicas para un intercambio de calor y humedad entre el aire inspirado y la mucosa pituitaria.

Posteriormente, al ir descendiendo el aire a través de las restantes estructuras anatómicas de las vías aéreas, se completa este proceso de adecuación térmica y humedad. Se debe tener en cuenta que la capacidad del aire para contener agua en forma de vapor aumenta según la elevación de una temperatura determinada, aunque no siempre es así (humedad relativa). Cuando el aire se calienta en las vías aéreas, aumenta su capacidad para contener agua. El flujo turbulento creado por la irregularidad interna de la nariz pone en contacto directo la mayor parte del aire con la mucosa y así permite la transferencia de calor entre ambos.[70,76]

Faringe

Las fosas nasales se comunican con la faringe por intermedio de las coanas y esta, a su vez, con la laringe por intermedio de la glotis; la faringe posee abundante tejido linfático que interviene en la defensa del organismo frente a los gérmenes contenidos en el aire inspirado. El volumen de este tejido influye en el diámetro de la faringe y determina un incremento de la resistencia al paso del aire en algunos casos extremos. Tiene una longitud, desde los labios hasta la parte superior de la laringe, de unos 10 cm aproximadamente.[76,77,94]

Laringe

Es un órgano impar y medio, al que le continua por abajo la tráquea. Su función vital es la de cerrar las vías aéreas en el momento de la deglución, lo que logra con el movimiento hacia abajo y atrás de la epiglotis, ocluyendo la glotis, cuyo diámetro es menor que 2 cm; habitualmente esta oclusión se completa con la aproximación de las cuerdas vocales y los pliegues aritenoepiglóticos, lo cual tiene una gran importancia al determinar, con su cierre, la elevación de la presión intratorácica para lograr la espiración explosiva necesaria para la tos y el estornudo, mecanismos vitales para mantener permeables las vías aéreas y eliminar cuerpos extraños.

Un detalle anatómico importante es la membrana cricotiroidea que puede convertirse en sitio de abordaje emergente para resolver una obstrucción de la glotis mediante la realización de la cricotirotomía o canulación de la tráquea a este nivel con un catéter FG-12 y su correspondiente aguja. Las cuerdas vocales verdaderas tienen una gran significación, por ser el órgano vocal, porque la parálisis o mal funcionamiento de estas predispone a la broncoaspiración y obstrucción de las vías aéreas, así como a un cuadro clínico muy sugestivo de AB. En términos de intubación endotraqueal las cuerdas vocales exigen una manipulación cuidadosa, tanto en el momento de la intubación como durante el período de una ventilación artificial mecánica prolongada.[78-80]

Tráquea, bronquios y bronquiolos

La *tráquea* es un tubo cilíndrico compuesto por anillos cartilaginosos incompletos en forma de letra C; la porción abierta está situada en su cara posterior, con una estructura fibrosa, en la que una lesión predispone a la fístula traqueoesofágica. La superficie de la tráquea está recubierta por epitelio ciliado y secretor; tiene una longitud de 10 a 12 cm y se divide al final en 2 ramas principales, bronquiotronco derecho e izquierdo; esta división no es totalmente simétrica, ya que, con relación al eje longitudinal de la tráquea, la derecha sale menos oblicua que la izquierda; esto repercute en la predisposición a recibir un cuerpo extraño o una intubación selectiva derecha.

Las vías respiratorias pulmonares poseen 3 grupos principales de conductos: bronquios cartilaginosos, bronquiolos membranosos y conductos de intercambio gaseoso. La transición desde los bronquiolos terminales a los respiratorios y conductos alveolares es secuencial. Los bronquios principales se subdividen, a su vez, en bronquios lobares, 3 para el lado derecho y 2 para el izquierdo y estos en lóbulos segmentarios, para finalmente dar los bronquiolos que terminan en los *ductus* alveolares. El calibre de los bronquios lobares oscila entre 1 y 1,5 cm, siendo el izquierdo más largo y de menor calibre que el derecho.

Alveolos

La unidad respiratoria terminal del pulmón humano está constituida por varios conductos alveolares junto con sus alveolos acompañantes; el adulto normal posee unas 150 000 unidades respiratorias, y cada ácimo contiene, probablemente, de 10 a 12 millones de unidades de ventilación, por lo cual se ha planteado que el hombre posee, aproximadamente, 300 millones de alveolos

anatómicos y 15 millones de conductos alveolares. Los alveolos anatómicos son asiento del intercambio gaseoso por difusión, proceso muy rápido dada la corta distancia entre este y el capilar sanguíneo. En el orden funcional, el conducto alveolar constituye una vía respiratoria y comprende una fracción extensa de volumen alveolar de intercambio gaseoso; poseen musculatura de fibra lisa, así como capacidad de autorregulación de volumen y distensibilidad.[73,77,80,86,95]

Epitelio pulmonar

Para comprender su complejidad estructural baste recordar que se han descrito hasta 40 tipos de células en el pulmón del adulto, de estas 4 únicas en el ámbito pulmonar; son células epiteliales con diferentes localizaciones, de las cuales cada día se conocen nuevas funciones:

1. Epiteliales bronquiales ciliadas.
2. Bronquiales secretoras no ciliadas.
3. Alveolares tipo I.
4. Alveolares tipo II.

Todas las superficies de las vías aéreas superiores están tapizadas por el epitelio ciliado excepto en las entradas nasales y en aquellas partes de la nasofaringe, faringe y laringe que están recubiertas por epitelio escamoso, así como el área olfatoria que tiene un epitelio sensorial especializado. El árbol traqueobronquial y el compartimiento pulmonar está ciliado hasta las paredes no alveolares de los bronquiolos respiratorios. Existen otros 7 tipos de células epiteliales, 5 de los cuales toman parte en la superficie de las vías aéreas, siendo 3 de estos células glandulares.[96]

Membrana alveolo-capilar

También llamada *membrana pulmonar*, es una estructura más o menos homogénea, que desempeña un papel muy importante en el transporte de líquidos en los lugares de intercambio terminal del pulmón, así como en la difusión de los gases. En la membrana alveolo-capilar (MAC) se han determinado otros grupos de células también muy importantes, por ejemplo, los macrófagos alveolares, cuya función principal se relaciona con los mecanismos de defensa pulmonar. Los *receptores* J y las *fibras* C del espacio intersticial son unidades nerviosas que, influenciadas por el líquido intersticial o por los aumentos de la presión intersticial, conducen a manifestaciones de disnea y taquipnea.[70,73,80,95]

La MAC puede sufrir serias alteraciones que dan lugar a síndromes muy específicos, de ahí la importancia de su estudio. Para su mejor comprensión se suele dividir en 4 compartimentos: alveolar, intersticial, linfático-pulmonar y vascular.

Compartimiento alveolar

Las paredes alveolares están compuestas por una capa continua de células epiteliales alveolares (células únicas del parénquima pulmonar), de las cuales entre 75 y 90 % son del *tipo I*, las que, por sus características, desempeñan un gran papel en el mantenimiento de la barrera aire-sangre; son muy delgadas (menos de 1 μm de grosor) y recubren grandes áreas útiles para un intercambio potencial de gases; las uniones citoplasmáticas son muy sólidas y en condiciones normales son impermeables al agua.

En su superficie existe una capa líquida que en la interfase aire-líquido posee una película de lipoproteínas o sustancias lipoídicas, fundamentalmente la dipalmitoilfosfatidilcolina, conocida como *sustancia tensioactiva pulmonar* o *surfactante*, cuya función principal es la prevención del colapso alveolar mediante reducción de las fuerzas de superficie en la interfase aire-líquido, además de ayudar a mantener los alveolos en estado relativamente seco.

Los poros de Köhn son comunicaciones interalveolares; se ha planteado que a través de estos ocurre el movimiento de líquidos y que participan en la ventilación colateral de aire, aunque para muchos autores estas funciones y propósitos de los poros son aún totalmente desconocidas. Las células tipo I son extremadamente susceptibles de ser lesionadas; en este caso las células tipo II incrementan su mitosis y replican rápidamente hasta formar un epitelio cuboidal y posteriormente algunas células hijas devienen tipo I, con gran capacidad de extensión y contracción, sin alterar la arquitectura citoplasmática o sus funciones.

Las *células alveolares tipo II* o pneumocitos granulares del epitelio alveolar, son células cuboidales situadas primariamente en las uniones de los tabiques alveolares. Constituyen aproximadamente 15 % de la población celular parenquimatosa de la pared alveolar. Tienen una considerable actividad metabólica y poseen los componentes enzimáticos necesarios para sintetizar el surfactante, ocupando entre 40 y 50 % de su actividad en producirlo, almacenarlo y secretarlo. Se atribuye a sus inclusiones citoplasmáticas lamelares y a los microsomas citoplasmáticos la producción directa del surfactante. Son los progenitores del pneumocito tipo I y al tener, además, la capacidad de proliferar, son responsables de la repoblación de la pared alveolar después de una agresión pulmonar.

Estudios más recientes señalan que contribuyen a la síntesis de la matriz macromolecular del alveolo, en particular fibronectina y trombopondina, así como 2 componentes colágeno-sensitivos.[97,98]

Compartimiento intersticial

El compartimiento o espacio intersticial está involucrado directamente con el equilibrio líquido a nivel alveolar por su interposición entre los alveolos y los capi-

lares pulmonares. Está compuesto primariamente por ácido hialurónico aprisionado en una densa red de fibras colágenas, existe líquido en y alrededor de los intersticios de estas fibras, que forman una matriz parecida al gel y de la cual depende, en gran medida, la distensibilidad del pulmón. Comprende 2 espacios: estrecho y ancho:

1. *Espacio estrecho:* Es la región funcional que representa el área donde el endotelio capilar y el epitelio alveolar están más próximos, esto es, en las paredes interalveolares; en esa área ocurre la mayor cantidad de intercambio de gases; no contiene vasos linfáticos ni puede incrementar su contenido líquido sin aumentar notablemente la presión intersticial.
2. *Espacio ancho:* Está en el tabique alveolar, opuesto al espacio estrecho y rodeando los bronquiolos, arterias bronquiales y venas. Contiene vasos linfáticos, células intersticiales y tejido nervioso. Su contenido de agua puede incrementarse en 30 % antes de que se eleve la presión intersticial. Por su grosor no participa en el intercambio gaseoso.[97]

Compartimiento linfático-pulmonar

El pulmón tiene una red profusa de linfáticos, los cuales se hallan en el tejido conectivo perivascular y posiblemente dentro de las porciones no vascularizadas de las paredes alveolares; en el espacio ancho están sus inicios, en forma de sacos terminales, los cuales se transforman poco después en linfáticos verdaderos que contienen válvulas unidireccionales. Los canales linfáticos contienen musculatura lisa en sus paredes; los mayores tienen actividad peristáltica regulada por el sistema nervioso autónomo (SNA). El líquido extravasado desde el capilar pulmonar hacia el espacio estrecho, y luego al espacio ancho, en respuesta al gradiente de presiones que lo ha obligado a ello, drena en los linfáticos pulmonares distales, con capacidad de hasta 20 mL / h y en casos extremos hasta 200 mL / h. El movimiento de esta corriente líquida depende de varios factores:[97]

1. *Movimientos ventilatorios* (actúan como bomba linfática).
2. *Peristalsis linfática* en los grandes canales.
3. *Válvulas unidireccionales de los linfáticos* que desempeñan un papel importante.

Compartimiento vascular

Este espacio incluye todos los vasos que participan en el intercambio líquido con el espacio intersticial del pulmón; comprende no sólo los capilares pulmonares, sino también los pequeños capilares de la circulación bronquial. El lecho vascular pulmonar está formado, a su vez, por las arterias, las venas y los capilares, que constituyen la circulación pulmonar funcional o vasa pública. Es bueno recordar que la arteria pulmonar, con un diametro aproximado al de la mitad de la orta, tiene una disposición manos ordenada de sus fibras elásticas, en las que se insertan las fibras musculares, lo cual le permite incrementar la distensibilidad de la estructura y cambios de volumen, facilitandole actuar, en momentos determinados, como reservorios.

Se divide en 2 grandes ramas (derecha e izquierda) y luego, a partir de estas, se establecen nuevas divisiones hasta llegar a constituir los *capilares pulmonares*, los cuales, luego de perfundir los alveolos, confluyen para formar, progresivamente, las venas pulmonares. Los capilares tienen un diámetro de 8 µm y una breve longitud; se calcula que la red capilar pulmonar se desprende de trescientos millones de ramas precapilares para formar una red finísima de segmentos capilares, cada uno de los cuales (unos 1800) tocan a cada alveolo. Las arteriolas no poseen esfínteres musculares precapilares, lo que también favorece la acción de reservorio de la circulación pulmonar.[70,99]

Las vías aéreas del humano tienen una red microvascular profusa. Los plexos venulares capilares pertenecientes a la microcirculación traqueobronquial sistémica se encuentran ubicados a lo largo de las vías aéreas pequeñas y grandes. El plexo subepitelial de los microvasos es particularmente profuso. La distribución de estos vasos coincide con la del asma, habida cuenta que es una enfermedad de las vías aéreas y no una enfermedad alveolar. Muchos de los mediadores participantes de la reacción inflamatoria, así como los neurotrasmisores colinérgicos y los no adrenérgicos no colinérgicos pueden incrementar el flujo sanguíneo de las vías aéreas. La congestión de los microvasos es un cuadro clínico característico de la patología del AB.

De suma importancia resulta la habilidad de los mediadores y factores proinflamatorios para deformar reversiblemente ("contraer") las células endoteliales venulares. El plasma exudado en las paredes de las vías aéreas causa en estas cambios físicos, activando el poderoso sistema de los mediadores, tanto en las paredes como en su luz. Por microscopia electrónica del material de biopsia se ha podido determinar que las vénulas poscapilares de las vías aéreas tienen orificios de hasta 1 µm entre las células endoteliales, los cuales no están presentes en sujetos saludables.[100]

Por último, cabe señalar que la permeabilidad del epitelio puede favorecer también que grandes moléculas inhaladas penetren en el tejido bronquial, no obstante que la histamina provoque el cierre de los orificios venulares en pocos minutos y que exista una presencia continua de mediadores. Numerosas drogas, entre estas los esteroides, por vía oral o parenteral, el cromoglicato de sodio y las xantinas han demostrado que reducen la fuga de plasma a través de las barreras que oponen el endotelio y el epitelio de las vías aéreas en pacientes asmáticos y riníticos.[100]

Músculo liso bronquial

Los bronquiolos cuentan con una capa de fibras musculares lisas responsables de su capacidad dinámica, sobre todo en el broncospasmo. El músculo liso de la tráquea y de los principales bronquios altos y bronquiolos tiene una mayor densidad de nervios colinérgicos adrenérgicos y no adrenérgicos no colinérgicos. Las células musculares contienen filamentos finos (actina), gruesos (miosina) e intermedios y algunos microtúbulos. En estudios realizados a pacientes fallecidos se aprecia un incremento de la masa de músculos lisos bronquiales.[101]

Sistema mucociliar

El sistema de transporte mucociliar, interacción de las propiedades y características de la membrana ciliar, del *mucus* bronquial y del líquido periciliar, es un mecanismo primario de defensa del tracto respiratorio superior y el árbol bronquial, en particular de su tracto respiratorio bajo, contra las partículas inhaladas, incluidas las bacterias, ya que su función es trasladar las secreciones y las partículas depositadas o atrapadas desde este punto hasta la laringe mediante el movimiento sincronizado de los cilios; opera continuamente, logrando con ello mantener las condiciones de esterilidad a pesar de la exposición al particulado o materiales infectantes en ese medio.

En condiciones normales la mucosa del árbol traqueobronquial (llamada así por su capacidad de segregar *mucus*) se encuentra recubierta por una capa de moco acuoso que proporciona una saturación de vapor de agua de 100 %, a la temperatura de 37 ºC. Esta delgada capa de líquido tiene 2 componentes: junto a las células epiteliales yace una capa líquida o fase de solución, cuya profundidad es aproximadamente igual al largo del cilio extendido desde la superficie apical de las células epiteliales; encima de esta solución se mueve un gel glicoproteína-base cuya secreción es una función primaria de las células en copa de la superficie y de las glándulas submucosas.

Estos líquidos superpuestos brindan un mecanismo por el cual las vías aéreas pueden ser limpiadas de partículas inhaladas y mucinas a través del movimiento ciliar. En general el *mucus* brinda un efectivo estímulo mecánico para el batido ciliar, aunque en los grandes vertebrados se mantiene la actividad ciliar aún en ausencia de *mucus*. Es obvio que este sistema puede ser sobrepasado por:[96,102,104]

1. Excesiva producción de *mucus*.
2. Incremento de trasudado proteico.
3. Células presentes en esas secreciones.
4. Aumento del volumen del líquido secretado.

Membrana ciliar

La membrana ciliar constituye una estructura interesante de las vías aéreas inferiores. Cada célula ciliada columnar tiene un diámetro de 5 μm o más en su punta y posee unos 200 cilios con una densidad de 6 a 8 μm^{-2}. Los cilios, de 5 a 6 μm de largo y un diámetro de 0,2 a 0,3 μm, son prolongaciones de las células del epitelio respiratorio; realmente son 2 filamentos centrales, envueltos en una vaina, rodeados de 9 filamentos laterales; estos árboles ciliares constituyen un axonema hecho de microtúbulos que están compuestos de un tipo de proteína llamada tubulina y una enzima que posee actividad ATPasa, la cual utiliza como sustrato para liberar la energía que se traduce en el típico movimiento ciliar mediante el cual los cilios trasladan los líquidos.

Este mecanismo contráctil les imprime movimientos rítmicos y asimétricos: uno hacia adelante, rápido (movimiento efectivo o movimiento de poder), durante el cual el cilio se mantiene completamente extendido y se mueve a través de un arco en un plano aproximadamente perpendicular a la superficie de la célula, que provoca un desplazamiento de la capa de moco que cubre los cilios; y un movimiento hacia atrás, suave (de recuperación o preparatorio), lento, a tal punto que toma 3 veces más tiempo que el anterior para colocarse en su posición inicial, en forma de arco a todo lo largo del cilio, desde la base a la punta, muy cercano a la superficie de la célula, hasta alcanzar la posición de comienzo del próximo movimiento efectivo.

Estos movimientos, en forma de ola o pequeños parches circulares, son constantes, salvo el breve momento de reposo, con una frecuencia de hasta 30 Hz, y su acción protectora se efectúa sin interferir con el ritmo de la respiración. Las contracciones del cilio a cierto ritmo están determinadas por su estado metabólico. Algunos tipos de cilio muestran un período de reposo entre ciclos, deteniéndose brevemente antes de un nuevo movimiento efectivo o antes del movimiento de recuperación.[96,104,105]

Transporte mucociliar

La velocidad de desplazamiento de las partículas por los cilios es de 13 a 16 mm / min, de forma tal que el moco y todas las partículas contenidas en este son dirigidos hacia la faringe, donde pueden ser deglutidos o expectorados. Los cilios del tracto respiratorio se mueven en una matriz periciliar de baja viscosidad. El aire por encima del epitelio está normalmente saturado con vapor de agua (excepto en la parte anterior de la nariz) y los líquidos pueden ser transportados a través del epitelio en respuesta al balance entre la secreción de iones cloro y la absorción de iones sodio para mantener la profundidad del fluido periciliar.

Es probable que las cantidades intracelulares de AMP tengan un efecto sobre la bomba de ion cloro y que un incremento en su producción puede estimular la secreción de Cl^-. Las prostaglandinas estimulan la secreción de iones cloro: la PGF-2α y PGE-1 modulan la permeabilidad de la membrana celular al ion cloro, mientras que la PGE-1 también disminuye la absorción de Na^+ y puede influir en los niveles de AMP, aunque su efecto intracelular sobre el Ca^{++} puede ser más destacado.

El transporte mucociliar puede funcionar mal por numerosas causas, desde defectos primarios en alguno de los componentes del sistema mucociliar, hasta procesos patológicos. Si el fluido periciliar se hace muy profundo el cilio se separa del *mucus* durante su contracción efectiva. Por el contrario, en medio de aire seco, la pérdida de líquido por evaporación puede reducir la profundidad del fluido periciliar y dañar el cilio, provocando alteraciones ciliares que determinan disminución del transporte mucociliar. También numerosas enfermedades tienen importantes efectos sobre el componente ciliar y la velocidad de aclaramiento mucociliar, por ejemplo:[18,104,105]

1. La disquinesia de los cilios, de carácter congénito, con una herencia autosómica recesiva (inmovilidad ciliar o síndrome de Young) donde el aclaramiento ciliar está ausente o marcadamente reducido.
2. Disfunción, secundaria o adquirida, del aclaramiento ciliar que provoca retención de grandes cantidades de *mucus*; por ejemplo:
   a) *Asma bronquial:* Con frecuencia en los pacientes asmáticos el transporte mucociliar se afecta: se le une el hecho de que el *mucus* producido es muy pegajoso, lo que compromete su traslado por la tos y el drenaje postural. Este aumento de la secreción mucosa en los asmáticos puede agregar mayor obstrucción a las vías aéreas y, ocasionalmente, es el principal componente, porque un aumento en el espesor de la capa de *mucus* determina un desacoplamiento dentro de este, ya que la parte interna es influenciada por el movimiento ciliar pero la parte exterior, donde se encuentran las partículas, se mantiene estacionaria.
   b) *Infecciones:* Por influenza o virus fríos, micoplasmas e infecciones bacterianas, durante las cuales se produce pérdida de grandes áreas de epitelio ciliado, lo que puede provocar estasis de la cubierta de *mucus*.
   c) *Alteraciones en las características de las secreciones:* Causadas por ciertas bacterias (en primer lugar la *Pseudomona aeruginosa*, el *Estafilococo*, el *Haemophilus*, el *Mycoplasma pneumoniae* y las *Neisserias*) y representadas por la presencia de otro sistema fibrilar añadido a las secreciones, como ocurre cuando el ADN de los neutrófilos muertos se mezclan con el *mucus* en las secreciones purulentas.
   d) *Bronquitis.*
   e) *Inhalación de oxígeno puro.*

Un aspecto interesante es la "desorientación" de las células ciliadas que puede ocurrir durante la regeneración luego de infecciones y que parece común en bronquíticos, asmáticos y fumadores, que se expresa por aclaramiento errático y estasis local de *mucus*.[96,106]

En este *transporte mucociliar* hay diversas escalas de longitud de particular importancia y que tienen que ver con:

1. Largo molecular relativo a la estructura bioquímica del *mucus*.
2. Largo del movimiento (tip) ciliar (0,1 a 1 μm).
3. Largo del cilio.
4. Largo de la ola ciliar y la coherencia con la placa de *mucus* (de 5 a 50 μm) y una escala asociada con el largo de la vía aérea de que se trate (de 5 a 10 mm).

Estas escalas de longitud pueden ser modificadas por diferentes situaciones, entre las que se encuentran:

1. Soluciones con pH ácido que disminuye o inhibe el movimiento ciliar.
2. La edad también disminuye o inhibe el movimiento ciliar.
3. La deshidratación produce daño irreparable de los cilios.
4. El frío inhibe la acción ciliar.

De ahí se desprende la importancia de la filtración, humectación y calentamiento del aire inspirado y la vigilancia de la composición de los aerosoles e instilaciones endotraqueales.[70,76,82,83,96,99]

Mucus bronquial

De los 5 tipos de células epiteliales que constituyen la superficie en las vías aéreas, 3 son células glandulares: las células en copa, las células serosas y las células claras; estos 2 últimos tipos pueden transformarse en células en copa. En la producción de esta secreción bronquial heterogénea intervienen:

1. Las células alveolares tipo II.
2. Las células mucosas y serosas en las glándulas submucosas, encargadas de aportar el componente de mucina.
3. Las células claras, ubicadas en los *ductus* alveolares, con sus clásicos gránulos que parecen contener tanto proteínas como carbohidratos.
4. Las células en copa, las más grandes del tipo no ciliadas, que se encuentran en las mucosas por todo el árbol respiratorio hasta los *ductus* alveolares y son

reconocidas por su forma peculiar en copa y por la presencia de múltiples vesículas citoplasmáticas golgi-derivadas que contienen y liberan por exocitosis el *mucus* (concentrado de glicoproteínas) en forma de gotas de 1 a 2 μm, las que rápidamente absorben agua del líquido seroso, aumentando su volumen cientos de veces en unos 3 s, hasta alcanzar equilibrio en contenido de agua, quedando en estas condiciones expuesto a la acción de los cilios de la superficie epitelial luego que se una a otras formaciones idénticas para formar "flóculos" de *mucus* y llegar a formar verdaderas "placas", algunas de gran tamaño.

Posiblemente participen otros tipos de células como las células plasmáticas y las ductales, las cuales pertenecen a las glándulas submucosas que se encuentran en todo el tracto respiratorio, desde la nariz hasta las vías aéreas, que contienen cartílago como los bronquios y la tráquea. Estas células son capaces de responder a estímulos bioquímicos y mecánicos. La sustancia P, el péptido vasoactivo intestinal y otros neuropéptidos regulares son liberados por nervios noradrenérgicos no colinérgicos en las vías aéreas y otros neurotrasmisores estimulan las glándulas bronquiales. Algunas taquicininas, como las neurocininas A y B, la fisalemina, la eledoisina y la kasinina son también involucrados en la secreción mucosa.

Por otro lado, las células epiteliales también se comunican con otras estructuras de la vía aérea mediante la liberación de metabolitos del ácido araquidónico (AA), las cuales pueden incrementar la liberación de macromoléculas hacia las vías aéreas. Por ejemplo, en la secreción mucosa intervienen numerosas sustancias: histamina (respuesta del receptor H_2), acetilcolina, pilocarpina, agonistas α-adrenérgicos, prostaglandinas y los HETEs. Existen leucotrienos específicos (LTC-4, LTD-4 y LTE-4) que estimulan la secreción de *mucus* y han sido identificados en las células epiteliales ciliadas y en la membrana mucosa de las vías aéreas bronquiales mediante estudios de biopsias.

En la síntesis de los leucotrienos y otros mediadores que provocan formación excesiva de *mucus* están involucrados los irritógenos de las vías aéreas, como el humo del cigarro en los fumadores activos y pasivos, así como otros productos derivados de agentes infecciosos que colonizan la mucosa traqueal y bronquial, provocan sobrerreactividad de las vías nerviosas autonómicas y estimulan las células de la mucosa. Otros que participan son los macrófagos secretores de *mucus*, y las anafilatoxinas (C-3a y C-5a).[16,30,102,105]

El *mucus* es un fluido complejo de propiedades y composición variables, por ejemplo: entre 84 y 95 % es agua, 1 % son proteínas, 0,9 % carbohidratos y 0,8 % lípidos. En su estructura se encuentran glicoproteínas, proteoglicanos, lípidos, y cantidades menores de otras proteínas, así como algunas veces ADN. En presencia de inflamación o infección estos valores pueden cambiar sobre la base del aumento de proteínas, glicoproteínas o ADN.

Por ejemplo, esta concentración es 3 veces mayor en la bronquitis crónica o el AB y no menos de 10 veces superior en la fibrosis quística. Las proteínas, presentes a causa de una producción local (se relaciona con lisozimas y lactoferrina, así como inmunoglobulinas A y E) o como reflejo de la trasudación de proteínas plasmáticas como consecuencias de la inflamación, que incluyen: albúmina, α_1-antitripsina, α_2-macroglobulinas, haptoglobulinas y transferrina, así como inmunoglobulinas IgM, IgG e IgA. Algunas de estas proteínas sirven de protección contra microorganismos, por ejemplo, la secreción de la IgA facilita la captura de las bacterias y reduce el acceso microbiano al epitelio, la lactoferrina retira el hierro requerido por muchas bacterias y la lisozima mata la bacteria.[96,102,105]

El componente proteico se une con las cadenas laterales de oligosacáridos para formar grupos heterogéneos de macromoléculas de mucoglicoproteínas, los cuales son responsables de las propiedades de viscosidad y elasticidad que caracterizan al *mucus*. Desde el punto de vista físico el *mucus* es un gel con propiedades viscoelásticas como resultado del contenido de mucina, polipéptido de largas cadenas, que parcialmente tiene cadenas laterales de oligosacáridos, los cuales unen a las moléculas de agua al gel con su grupo polar. Las características reológicas del *mucus* están influenciadas por el aumento del ADN y también por las características físicas de estas secreciones, que pueden cambiar durante diferentes enfermedades; por ejemplo, se hace menos elástico durante las infecciones virales o más viscoso durante las infecciones bacterianas a causa de un incremento del contenido de fibras de ADN.

La mucoglicoproteína, enorme macromolécula segregada por las glándulas submucosas y las células en copa, y constituida por un núcleo de proteína, rico en serina, treonina y prolina, se encuentra unida a los oligosacáridos; su composición final es entre 70 y 80 % de carbohidratos, 20 % de proteínas y 11 a 12 % de sulfatos. Una variedad de endoproteinasas como la tripsina, termolisina, elastasa y la proteinasa alcalina, producidas por la *Pseudomona aeruginosa*, pueden incrementar marcadamente la liberación de estas macromoléculas, por lo cual se puede inferir que muchas de estas son proteoglicanos que pudieran interactuar con otras mucinas para contribuir a las propiedades viscoelásticas del gel.[15,102]

El *mucus* es segregado cuando las partículas pequeñas son lanzadas sobre la superficie ciliar por las células mucosas en forma de mucinas ácidas y por las células serosas que producen mucinas, principalmente neutrales y lizosimas, además de segregar carbohidratos, en particular el ácido psiálico; se coloca alrededor de estas,

de manera que pueda ser transportada hacia afuera por la acción ciliar como parte de la "baba" mucosa. El volumen de las secreciones bronquiales se calcula entre 10 y 100 mL por día, pero puede aumentar marcadamente en situaciones de irritación bronquial, causando tos y expectoración visibles; también existe hipersecreción en condiciones agudas como en infecciones y enfermedades crónicas de las vías aéreas como bronquitis, bronquiectasias, fibrosis quística y por supuesto en el AB.[15,96]

La microscópica capa delgada de *mucus* (de 5 a 10 µm de espesor o más) que normalmente está presente, por lo menos, en las vías aéreas grandes, tiene importantes funciones: protege al epitelio de la desecación, del daño por uso mecánico, químico y microbiológico, además sirve como medio de transporte en el continuo trabajo de limpieza mucociliar. Estas y otras funciones se destacan a continuación:[15,102]

1. *Funciones protectoras:*
   a) Lubricación.
   b) Humidificación.
   c) Impermeabilización.
   d) Aislamiento.
   e) Entorno apropiado para la función ciliar.
2. *Funciones de barrera:*
   a) Tamizaje selectivo de las macromoléculas.
   b) Atrapar microorganismos.
   c) Superficie para acción de las inmunoglobulinas.
   d) Superficie para acciones de enzimas.
   e) Neutralización de gases tóxicos.
3. *Funciones de transportación:*
   a) Hoja de cobertura para materiales depositados o atrapados (junto con los cilios).

Inervación pulmonar

Los nervios autonómicos (colinérgicos, adrenérgicos y neuropéptidos) controlan numerosas funciones de las vías aéreas, entre estas la contracción del músculo liso bronquial, la secreción de *mucus* y el flujo sanguíneo bronquial. Utilizan para ello 3 vías: la colinérgica o vagal, vía adrenérgica y la vía no adrénérgica no colinérgica.[107]

Vía colinérgica o vagal

La inervación de las vías aéreas humanas que predomina corresponde a los nervios colinérgicos. El sistema nervioso autónomo (SNA) por la vía de los nervios vagos o parasimpáticos entrega la inervación motora a la musculatura de fibra lisa y las glándulas de los bronquios.

Los mecanismos reflejos son importantes en la regulación del tono bronquial en sujetos normales y están envueltos en una broncoconstricción reversible. Todo el tono normal bronquial es mediado por influencias vagales constrictivas y ejercido a través de la musculatura lisa con el principal objetivo de mantener un adecuado equilibrio entre el espacio muerto anatómico y la resistencia a la corriente de aire.

Durante la respiración normal sólo hay una ligera constricción tónica de las vías respiratorias. La vía colinérgica puede activarse por mecanismos reflejos una vez estimulados los receptores aferentes (receptores irritantes y terminaciones de las fibras C) en las vías aéreas que conducen al reflejo de broncoconstricción. Los mediadores, como la histamina, son capaces de estimular los nervios vagales aferentes, así como encuentran una interrelación entre las células epiteliales y las vías aéreas.[70]

En 1914 Dale demostró que los anticolinérgicos provocan 2 tipos de respuestas, similares a las producidas por la nicotina y la muscarina, de ahí que se acepta la existencia de 2 receptores colinérgicos: muscarínico y nicotínico. [108]

Receptores muscarínicos

Las fibras terminales de los nervios colinérgicos liberan *acetilcolina* en la placa neuromuscular que activa los *receptores muscarínicos* (hay receptores de acetilcolina prácticamente en todo el pulmón, pero estos responden a la liberación local de acetilcolina, pues la presente en sangre se destruye rápidamente por la acción de la colinesterasa sérica). Se llaman así por su capacidad de unión al alcaloide muscarina (derivado de la amanita muscaria). Se localizan en las células autonómicas efectoras, por ejemplo, músculo liso y glándulas. Están constituidos por una cadena de aminoácidos con 7 *dominios* transmembrana, con 3 bucles extracelulares y 3 intracelulares, un extremo aminoterminal en el espacio extracelular y otro carboxiterminal en el citoplasma celular.[108]

Los receptores muscarínicos ejercen su acción mediante la activación de proteínas G y deben estar ocupados por el agonista para que esta regulación se lleve a cabo; a este efecto se le denomina *desensibilización homóloga*. La *desensibilización heteróloga* de los receptores muscarínicos es provocada por agonistas de otros receptores. Se han clonado 5 genes diferentes de receptores muscarínicos (m1, m2, m3, m4 y m5), aunque, farmacológicamente, sólo se han identificado 4 subtipos, los receptores M-1, M-2, M-3 y M-4.

El primer antagonista muscarínico reconocido fue la pirenzepina, denominándose M-1 a los receptores sensibles a esta; este receptor está presente en los tejidos neuronales, como la corteza cerebral o los ganglios nerviosos periféricos, en las vías aéreas del humano y en los ganglios parasimpáticos, donde pueden modificar la neurotrasmisión colinérgica.

El receptor M-2, sensible al bloqueo con metoctamina, está considerado un autorreceptor por regular la

liberación de acetilcolina, y está localizado sobre todo en el corazón y en la preunión del nervio parasimpático posganglionar; su estimulación inhibe la liberación de acetilcolina de la terminación nerviosa de la preunión, implicando un mecanismo de retroalimentación negativa; se ha visto que en el AB existe un defecto de este subreceptor, aunque no totalmente conocido.

El receptor M-3, bloqueado por la hexahidrosiladifenidol se localiza, por ejemplo, en las células efectoras del músculo liso bronquial, las células endoteliales de los vasos pulmonares y las glándulas submucosas; su estimulación provoca broncoconstricción, vasodila-tación y presumiblemente un aumento en la secreción de *mucus*.[15,108]

Son bloqueados por la atropina, aunque es bueno señalar que no todas las drogas con actividad antimuscarínica son selectivas con respecto al bloqueo de los receptores M-2 y M-3. El del M-2 es desconocido y puede atenuar la respuesta broncodilatadora. El de-sarrollo de bloqueadores selectivos de los receptores M-3 incrementa probadamente los efectos de las drogas antimuscarínicas.

Los agonistas muscarínicos estimulan la liberación de secreciones, tanto de las células serosas como mucosas, sin mostrar una selectividad celular.[102]

Receptores nicotínicos

Localizados en los ganglios autonómicos y en la placa motora final de los músculos esqueléticos, son inhibidos por los agentes bloqueadores ganglionares como el hexametonio y por los bloqueadores neuro-musculares; por ejemplo, el decametonio.

Un estímulo del nervio vago provoca liberación de acetilcolina desde las terminaciones de los nervios colinérgicos, uniéndose, o estimulando la guanilciclasa, que aumenta consecuentemente la concentración intracelular de guanosinmonofosfato cíclico (GMPc), la cual provoca la contracción muscular habitualmente de los receptores colinérgicos y estimulan la enzima guanilciclasa para producir el guanosina 3´,5´-monofosfato; existen evidencias que el incremento de los niveles de GMPc favorece, tanto la broncoconstricción como la degranulación de los mastocitos y activación de las glándulas mucosas, cuyos inmediatos resultados son la broncoconstricción y la secreción mucosa; la administración previa de atropina, clásico antagonista del receptor muscarínico, previene la despolarización por la acetilcolina liberada de los nervios motores intrapulmonares que corren en el vago e inervan el músculo liso de las vías respiratorias y fomenta la broncodi-latación.

Este mecanismo es totalmente diferente al que persigue el tratamiento de broncodilatación adrenérgica donde lo que interesa es incrementar los niveles intrace-lulares de la sustancia segundo mensajero, la adenosina 3´,5´-monofosfato (3´,5´-AMP).[29,109-111]

Las terminaciones aferentes-sensoriales que incluyen los receptores irritantes y las terminaciones finales desmielinizadas (fibras C) están en el epitelio de las vías aéreas, así como en la laringe y nasofaringe. La intervención del *sistema vagosimpático* en la fisiología y fisiopatología del árbol bronquial basa su importancia en que en la mucosa de la laringe, tráquea y bronquios gruesos existen receptores sensitivos de adaptación rápida e intermedia, que responden al estímulo de irritógenos. La estimulación de estas terminaciones por activación de los *receptores mucosos de adaptación rápida* (irritantes) induce broncoconstricción por la vía del reflejo colinérgico.

Numerosos estímulos pueden liberar el reflejo colinérgico broncoconstrictor. Los receptores intrapulmonares irritantes pueden ser estimulados por gases (amoníaco, ozono y dióxido de sulfuro) y por mediadores químicos (histamina y prostaglandina PGF-2α). Estos receptores sensoriales también obedecen a desencadenantes como el polvo, humo de cigarro, estimulación mecánica y mediadores químicos, como las prostaglandinas y bradiquinina, todos los cuales pueden disparar el reflejo de broncoconstricción.

En los bronquiolos terminales y en las paredes alveolares existen *receptores sensitivos de adaptación lenta,* de estiramiento y deflación pulmonar que también responden a estímulos pulmonares intrínsecos como lo son el estiramiento y el colapso.

De estos receptores parten fibras aferentes que, a través del vago, alcanzan el sistema nervioso central y de este, por la vía vagal, parten estímulos motores reflejos que hacen una sinapsis en el ganglio localizado en la pared de las vías aéreas, que actúa como una simple estación de relevo (aunque en este también han sido localizados numerosos neuropéptidos que pueden afectar similarmente a la neurotrasmisión colinérgica) desde donde, a través del hilio, parten fibras posganglionares cortas hacia las estructuras de la laringe, tráquea, bronquiolos (las fibras colinérgicas llegan hasta los bronquiolos y ejercen su acción constrictora hasta los de sexto y séptimo orden), paredes alveolares y células dianas inervadas; por ejemplo, las del músculo liso bronquial y células de las glándulas submucosas, las cuales estimulan la secreción glandular hacia las vías aéreas.[15,16,110,111]

Vía adrenérgica

El control adrenérgico de las vías aéreas abarca los nervios simpáticos, catecolaminas circulantes y receptores adrenérgicos. Los β-bloqueadores no tienen efectos sobre la función de las vías aéreas en sujetos normales, pero causan incremento de la broncoconstricción en los pacientes con AB, lo cual sugiere que los mecanismos adrenérgicos son importantes en la protección contra la broncoconstricción.[112]

Los *nervios simpáticos* se encuentran en escasa cantidad en las vías aéreas (todo lo contrario de la inervación parasimpática). Inervan también los vasos sanguíneos pulmonares y bronquiales, glándulas submucosas y ganglios.

Las *catecolaminas circulantes*, en particular la epinefrina, tienen efectos potentes sobre las vías aéreas y también metabólicos; aquí la norepinefrina no funciona como una hormona circulante. En asmáticos, durante ejercicios suficientes para precipitar la broncoconstricción posejercicio, la epinefrina circulante no se eleva tanto como en los sujetos normales que hacen igual cantidad de ejercicios. A la vez, cualquier descenso de la concentración plasmática de epinefrina parece asociarse con un incremento de broncoconstricción y si ocurre durante el ciclo circadiano en horas de la noche puede convertirse en un factor en el desarrollo del asma nocturna.

Dentro de los receptores adrenérgicos se destaca la alta densidad de β-receptores, ampliamente distribuidos, en particular en los músculos lisos de las vías aéreas, desde el bronquio hasta los bronquiolos terminales; también están en las células epiteliales de las vías aéreas y en las células de las glándulas submucosas. En el pulmón humano se encuentran β_1 y β_2-receptores; estos últimos son los únicos en los músculos lisos bronquiales. La unión de radioisótopos con bloqueadores de los α y β-receptores ha permitido concluir que la disminución de los β-receptores trae como consecuencia un aumento proporcional de los α-receptores; la adición de corticoides al tratamiento restablece la proporción normal entre ambos. No obstante, los agonistas α-adrenérgicos estimulan la producción de líquidos desde las glándulas, función que no pueden realizar los β-adrenérgicos, cuyas escasas secreciones son de alta concentración de proteínas y sulfuros.

También las lisozimas, sustancias localizadas en las células serosas, pero no en las mucosas, sólo son liberadas por los α-adrenérgicos, de donde se comprende que las secreciones determinadas por los agonistas α-adrenérgicos sean de baja viscosidad y menor elasticidad.[102,112]

Vía no adrenérgica no colinérgica

El papel de los nervios no adrenérgicos no colinérgicos no es bien conocido. Hay evidencias de que los neuropéptidos puedan estar envueltos en estos posibles efectos. Se supone que las fibras purinérgicas o purinógenas, que tienen un origen embrionario distinto al vago y que no utilizan como mediador la acetilcolina, sino las purinas, inhiben la acción contráctil del vago, manteniendo así una especie de contracción bronquial en reposo, tono que solo se modifica por la acción del vago o la administración de altas dosis de atropina, de manera que esta particularidad ha permitido especular acerca de que un posible desbalance funcional de las fibras purinérgicas constituya el *sustratum* de ciertos casos de asma bronquial.

Recuento fisiológico

Función respiratoria

La función respiratoria no es más que el transporte de oxígeno (O_2) desde la atmósfera hasta las células y, a su vez, el transporte de bióxido de carbono (CO_2) desde las células hasta la atmósfera. Esta función vital influye en todo el organismo humano. Exige de la integración armónica de las siguientes partes componentes del aparato respiratorio y de otros elementos:[2,70,77,86]

1. *Respiración pulmonar:*
   a) Ventilación:
      – Inspiración-espiración.
      – Distribución.
   b) Perfusión:
      – Circulación pulmonar.
      – Relación ventilación / perfusión.
   c) Difusión.
   d) Transportación:
      – Transporte de O_2 y CO_2.
      – Curva de disociación de la hemoglobina.
   e) Regulación
      – Química.
      – Neurógena.
2. *Respiración celular:*
   a) Utilización del O_2.
   b) Extracción del CO_2.

El movimiento de estos gases se denomina *respiración externa*, la cual utiliza 2 sistemas de transporte: el de ventilación (aire) y el de perfusión (sangre). Todas estas funciones son importantes, ya que la alteración de cualquiera de ellos provoca que las células no dispongan de un adecuado suministro de O_2 y, por tanto, se produzca hipoxia o no puedan desembarazarse del CO_2, que producen constantemente y se establezca hipercapnia, alteraciones que, de no ser corregidas correctamente, ocasionan la muerte del paciente.[70,76,81,83,86,113]

Ventilación

La ventilación es el mecanismo mediante el cual los gases entran y salen del pulmón; comprende el transporte de estos gases y su adecuada distribución en el sistema de vías aéreas, hasta llegar a los alveolos (inspiración) y del aire espirado hacia el exterior (espiración). Para que se cumpla una adecuada ventilación es necesario que existan las condiciones de vías aéreas permeables y mecánica respiratoria adecuada.

Vías aéreas permeables

El compromiso de la permeabilidad de las vías aéreas puede provocar alteraciones graves de la ventilación pulmonar, puesto que su obstrucción parcial o total reduce el volumen de aire inspirado o, incluso, lo impide.

Mecánica respiratoria. Inspiración-espiración

La ventilación depende de la integridad de la caja torácica, estructura que consta de los componentes siguientes: costillas, músculos intercostales, esternón, diafragma y la columna vertebral que se manifiesta como un soporte inmóvil. La caja torácica se comporta como un verdadero fuelle respiratorio por su capacidad de cambiar de forma y volumen, acción a cargo de los músculos de la respiración, que influyen decisivamente en la expansión y contracción de los pulmones.

En la *inspiración*, para que el aire pueda entrar a los pulmones, es requisito obligado que los músculos de la respiración entren en acción luego de recibir impulsos motores desde los centros respiratorios bulbares, de la corteza y la médula, en forma de descargas rítmicas que alternan con períodos de reposo. La contracción de los mismos determina un aumento del diámetro interno del tórax, permitiendo la expansión de los pulmones a causa de la cohesión entre las pleuras parietal y visceral.

El diafragma es el músculo principal de la inspiración (y a veces el único durante la respiración tranquila). Al contraerse desciende, este mecanismo aumenta el diámetro longitudinal de la caja torácica, siendo el responsable de 60 % del volumen de aire que penetra en los pulmones y provoca una presión negativa en el alveolo con respecto a la atmosférica, de donde, y presuponiendo una adecuada permeabilidad de las vías respiratorias el aire queda, por razones físicas, en posibilidad de penetrar y alcanzar los alveolos.[83,87,113]

Los músculos intercostales externos y la porción intercartilaginosa de los internos contribuyen en menor proporción, a aumentar la capacidad de la caja torácica. Los músculos del cuello, escalenos y también los esternocleidomastoideos participan, pero habitual-mente, en condiciones patológicas. La presión máxima intratorácica negativa que pueden lograr los músculos inspiratorios es del orden de los –100 mm Hg.[70,77,86]

La *espiración* tiene un carácter generalmente pasivo; se apoya en la energía elástica acumulada en el tórax y, sobre todo, en el pulmón; en esta intervienen la elevación del diafragma al relajarse y regresar a su posición normal, las modificaciones de las presiones negativas intrapleurales (menos negativas), así como la de los alveolos (positivas), además de las fuerzas elásticas señaladas.[70,73,83,86]

En condiciones anormales, por ejemplo, aumento de la resistencia al paso del aire espirado, o por propia voluntad, puede volverse un proceso activo, favorecido por la contracción de un grupo de músculos, fundamentalmente los abdominales: el transverso deprime las costillas, los oblicuos aumentan la presión intraabdominal, con lo cual empujan las asas intestinales hacia arriba y estas al diafragma; en dependencia de ello se produce una presión intratorácica positiva del orden de +120 a +300 mm Hg, que facilita y obliga la salida del aire alveolar. Cabe señalar que el árbol traqueobronquial se alarga y ensancha durante la inspiración y se acorta y estrecha durante la espiración.[83,114-116]

Presiones respiratorias

Durante la inspiración, al aumentar de volumen la caja torácica disminuye la presión en el interior de los alveolos y se crea una presión subatmosférica o negativa, del orden de –3 a –30 mm Hg durante la inspiración forzada, la cual facilita la penetración del aire a las vías aéreas. A medida que su volumen aumenta, esta diferencia disminuye hasta el momento en que, anulado este gradiente, cesa la entrada. Durante la espiración ocurre lo contrario; como la caja torácica disminuye de tamaño, se crea una presión superior o positiva en los alveolos y vías aéreas con respecto a la atmosférica, facilitando la expulsión del aire desde los alveolos hacia la atmósfera; ambas son consideradas presiones intrapulmonares.

Ahora bien, el pulmón, por medio de sus fibras elásticas, tiende a retraerse y, por tanto, a alejarse de la pared torácica. Este alejamiento provoca una presión negativa en el espacio interpleural del orden de –4 mm Hg como promedio. En la inspiración alcanza hasta –8 mm Hg y en la espiración hasta –2 mm Hg. A simple vista se observa que las presiones intrapleurales siempre son negativas durante el ciclo respiratorio. Desde el punto de vista mecánico la presión que origina el flujo de aire durante la ventilación espontánea es la *presión transpulmonar* que se define como la diferencia existente entre la presión intrapleural y la medida en el ámbito de la vía aérea (boca). Paralelamente, la *presión transrespiratoria* representa la diferencia existente entre la presión de las vías aéreas y la atmosférica durante la ventilación mecánica.[117]

Volúmenes y capacidades

Para una ventilación adecuada se exige la entrada de una cantidad (volumen) de aire suficiente y, a su vez, los pulmones han de tener una capacidad adecuada para recibir *estos* volúmenes. Los volúmenes pulmo-nares son medidas estáticas que refieren la cantidad de aire contenido en el pulmón en diversas condiciones; su conocimiento es obligado, puesto que de sus alteraciones se derivan numerosas situaciones patológicas en la ventilación pulmonar; en condiciones normales su función principal es facilitar el intercambio de gases adecuado. Los volúmenes principales son: corriente (V_T), minuto (V_E), reserva inspiratoria (V_RI), residual (V_R), y reserva espiratoria (V_RE).

Volumen corriente

También llamado volumen tidálico (a partir de tidal volumen), volumen de vaivén, aire corriente, volumen circulante, volumen periódico o volumen de ventilación pulmonar; es la cantidad de aire que entra en los pulmones en cada inspiración (V_TI) o sale en cada espiración (V_TE); alcanza los 500 mL en el hombre (de 450 a 650 mL) y 400 mL en la mujer (de 350 a 500 mL). Para otros autores el V_T en el hombre es tanto como 700 ± 70 mL y en las mujeres 630 ± 30 mL; es preferible hacer el cálculo del volumen corriente (V_T), según sexo y peso sobre la base de las normas prácticas siguientes:[77,81,83,118-121]

a) Masculino: 8 a 10 mL / kg.
b) Femenino: 6 a 8 mL / kg.

Cuando se aplica ventilación artificial mecánica (VAM) este volumen puede alcanzar hasta los 15 mL / kg de peso. El V_T aumenta con el ejercicio o cuando se incrementa el metabolismo, así como disminuye si la respiración se hace superficial.[77,83,86]

Volumen minuto

Si se relaciona el V_TE con la frecuencia respiratoria (FR o f) se puede obtener la cantidad de aire que entra o sale de los pulmones en un minuto (V_E), por medio de la fórmula siguiente:

$$V_E = (V_TE)\ (FR)$$

(VN: valor normal. De 6 a 8 L / min para 100 a 150 mL / kg de peso).

Donde:
V_E : Volumen minuto.
V_TE: Volumen corriente espirado.
FR : Frecuencia respiratoria / min.

Por ejemplo, un paciente con un V_TE de 560 mL y una FR de 20 / min tiene un V_E de 11,2 L / min.

Volumen reserva inspiratoria

El volumen de reserva inspiratoria (V_RI) o volumen complementario es la cantidad máxima de aire que puede ser inspirada al final de una inspiración normal. La suma del V_TI más el V_RI se conoce con el nombre de *capacidad inspiratoria*, cuyo valor normal es alrededor de los 3500 mL, el cual se corresponde con 66,6 % de la capacidad vital.[83]

Volumen residual

También se le conoce como *aire residual;* es el volumen de aire que permanece en los pulmones al final de una espiración forzada; es menor en las mujeres que en los hombres, aumenta con la estatura y la edad; su cantidad oscila entre 25 y 50 % del volumen pulmonar total sin que esto signifique enfermedad; si se eleva anormalmente se dice que hay una sobredistensión pulmonar, como se observa en el enfisema pulmonar, en los cambios estructurales del parénquima provocado por enfermedades obstructivas de las vías aéreas, sobre todo de tipo espiratorio, en la sobredistensión secundaria a resecciones pulmonares, en ciertas deformaciones del tórax, etc. Su volumen oscila alrededor de los 1200 mL.[70]

Volumen reserva espiratoria

El volumen de reserva espiratoria (V_RE) o aire suplementario es el volumen máximo de aire que puede ser espirado al final de una espiración normal.

Capacidad funcional residual

La suma del V_RE más el V_R es conocida como *capacidad funcional residual* (CFR), de gran importancia práctica, ya que de esta depende que los alveolos se mantengan abiertos; en general los pacientes graves por compromiso respiratorio tienen una CFR baja y por tanto sufren tendencia al colapso alveolar; tiene valores cercanos a los 2300 mL. Esta cantidad de aire que contiene en el aparato respiratorio en posición de reposo ventilatorio al final de una espiración normal no se corresponde con atrapamiento aéreo y cuando la presión alveolar se iguala a la atmosférica, durante la ventilación mecánica asciende.

Capacidad de cierre

Por último, no se quiere dejar de mencionar la influencia que tiene un descenso de la CFR sobre la adaptabilidad pulmonar. La capacidad de cierre es el volumen contenido en el aparato respiratorio en el momento en que comienzan a cerrarse las vías aéreas de pequeño calibre en las zonas declives del pulmón. No se modifica sensiblemente al iniciarse la ventilación mecánica, por lo que, al disminuir la CFR sus valores tienden a ser menores que la capacidad de cierre y ello hace que el V_TI se dirija, en parte, a zonas pulmonares cuyas vías aéreas se cierran durante el ciclo respiratorio, creando alteraciones importantes en la relación ventilación / perfusión, que provocan aparición de hipoxemia.[77,117]

Capacidad vital

Es la mayor cantidad de aire que puede ser espirada forzadamente luego de una inspiración máxima. Sus valores normales exceden los 15 mL / kg y alcanzan cifras de hasta 4600 mL. Puede disminuir a causa de ropas ajustadas, en la mujer es menor que en el hombre. La capacidad vital (C_V) aumenta según la estatura y a partir de los 16 años disminuye con la edad; la posición del cuerpo también la afecta; sus valores máximos se alcanzan en posición de pie, sufre una pequeña disminución al paciente sentarse; en decúbito supino desciende un promedio de 145 mL y en posición prona unos 168 mL.

La temperatura desempeña un papel importante, así cuando hay vasoconstricción periférica por frío disminuye y cuando hay vasodilatación ocurre lo contrario; puede ser modificada en condiciones patológicas, por ejemplo, en las neumonías, resecciones pulmonares, parálisis de los músculos respiratorios, limitación del descenso de los diafragmas, embarazo, ascitis, íleo, derrames pleurales, neumotórax, etc.; el valor promedio de los volúmenes y capacidades pulmonares (esquema 1) se pueden resumir de la manera siguiente:[70,82]

– Volumen corriente:	mL
• Hombres	500
• Mujeres	450
– Volumen minuto	6 000 a 10 000
– Volumen residual	1 200
– Capacidad inspiratoria	3 500
– Capacidad funcional residual	2 300
– Capacidad vital	4 600

Ventilación alveolar

Una gran parte del aire que se inspira llega a los alveolos. Se conoce como volumen alveolar (V_A), volumen de recambio o aire nuevo, a la cantidad de aire que llega a los alveolos luego de descontar del aire inspirado (V_TI), la cantidad que ha quedado en las conexiones y vías aéreas (espacio muerto), o una de estas.

Cuando se hace referencia a la unidad de tiempo se expresa como $\dot{V}_A$:

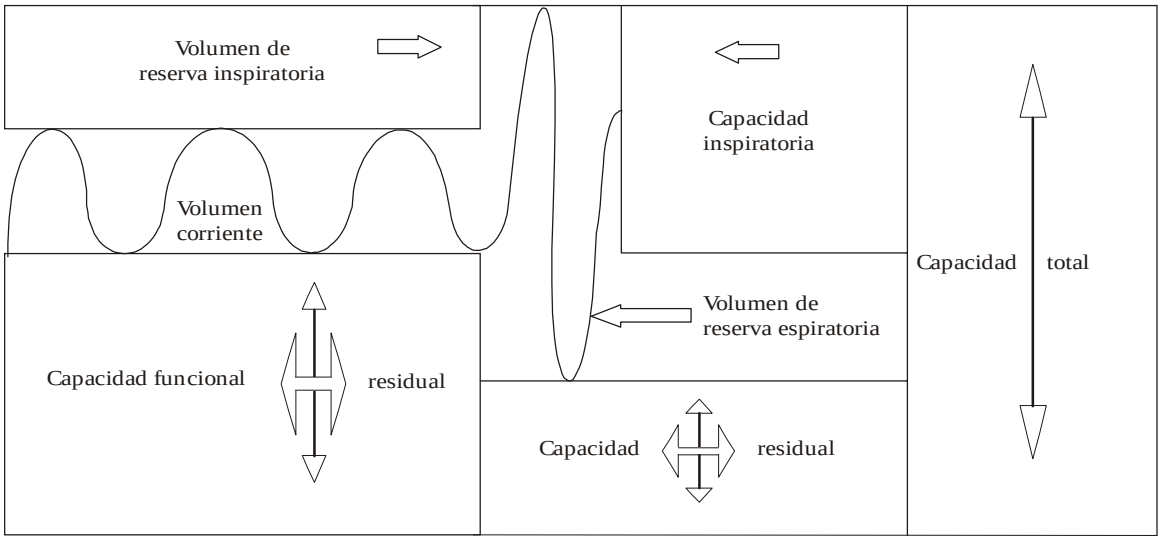
$$\dot{V}_A = (V_TI)\,(FR) - V_D\ (L/min)$$

Donde:
$\dot{V}_A$: Volumen de ventilación alveolar / min.
V_TI: Volumen corriente inspirado.
V_D: Volumen del espacio muerto.
FR: Frecuencia respiratoria.

El V_A influye de manera importante sobre la presión parcial de O_2 alveolar (P_AO_2), aunque esta relación no es lineal o directamente proporcional, sino hiper-bólica, esto es, a medida que aumenta la ventilación, la P_AO_2 se aproxima a la PO_2 inspirado (PIO_2), pero nunca llegan a igualarse. Del mismo modo, al disminuir el V_A la P_AO_2 baja verticalmente; de ello puede inferirse que la hiperventilación no es un medio muy eficaz para aumentar la P_AO_2, pero la hipoventilación sí constituye una causa muy importante de hipoxemia, al igual que los valores elevados de la presión parcial de CO_2 alveolar (P_ACO_2) que provocan hipoxia por difusión.

El V_A también influye, de forma determinante, en los valores de la P_ACO_2, ya que la eliminación del CO_2 de-

Esquema 1
PRINCIPALES VOLÚMENES Y CAPACIDADES



pende de esta y de su relación con la producción del bióxido de carbono (VCO_2); por consiguiente, siempre se trata de mantener un V_TI adecuado, un V_D no elevado (mecánico o fisiológico), y una buena FR si se aspira a mantener la P_aCO_2 en valores normales, lo que es igual a estar logrando un V_A suficiente.[18,113,116,118,121-123]

Medida de la espiración-inspiración

En la práctica diaria se emplean dispositivos para conocer directamente los volúmenes principales que se deben tener para obtener una buena ventilación artificial o espontánea. Estos equipos están incorporados a las líneas de inspiración (inspirómetros) o las líneas de espiración (espirómetros). Algunos modelos, como el de Wright, pueden ser empleados en el paciente que ventila espontáneamente o mediante dispositivos simples, injertados en las líneas de ventilación mecánica. En caso de emplear el espirómetro de Wright se deben tener en cuenta el sellaje hermético del *cuff* del tubo endotraqueal, o de la máscara aplicada al rostro, así como las demás conexiones; tiene un espacio muerto de 25 mL, una baja resistencia y es autorrectificador; su respuesta no es lineal, pero su precisión es aceptable cuando el V_E oscila entre 4 y 15 L/min; si los valores son superiores o inferiores a los señalados, su lectura no es totalmente confiable. Como en otros equipos de igual naturaleza, la humedad deteriora su precisión. Mediante el empleo del espirómetro se pueden evaluar los datos siguientes:

1. Volumen corriente inspiratorio.
2. Volumen corriente espiratorio.
3. Volumen minuto espiratorio.
4. Capacidad vital.
5. Volumen de reserva espiratoria.

No son determinables la capacidad residual ni la capacidad funcional residual. Debe ser vigilada la manipulación de estos equipos en el sentido de protección, así como de asepsia y antisepsia; el mejor método de desinfección lo constituye el óxido de etileno y el cambio de las conexiones para cada paciente evaluado.[70,123]

Los equipos de ventilación mecánica traen incorporado su espirómetro que es de gran ayuda, no sólo para monitorear de la eficacia de ventilación, sino para determinar algunos valores necesarios para los cálculos de requerimientos de volumen. Las alteraciones principales de la ventilación son la hipoventilación y la hiperventilación. De la primera se habla en detalle al abordar el aspecto del estado de mal asmático.

Hiperventilación

Conceptualmente se nombra *hiperventilación* al estado clínico, gasométrico y mecánico, resultante del incremento de la frecuencia espiratoria y de la ventilación alveolar por múltiples causas y cuyo perfil hemogasométrico representativo es la hipocapnia.

Clínicamente tiene polipnea y un V_E elevado. Pueden ser consecuencia de las acciones activas de los músculos respiratorios, por ejemplo, transparto, hiperventilación psicogénica y, en particular, la ansiedad, el vivir en lugares elevados sobre el nivel del mar, las alteraciones del sistema nervioso central (SNC) tales como: encefalitis, meningitis, accidentes vasculares encefálicos, etc. En ocasiones la hiperventilación es pasiva, es decir, no se debe a la actividad de los músculos respiratorios, sino que resulta de una hiperventilación artificial manual o una frecuencia respiratoria prefijada alta en un ventilador mecánico.

Existen también entre ambas, diferencias mayores, derivadas de que en la hiperventilación activa hay un gran trabajo muscular, además de existir diferencias mecánicas. Por otro lado, hay tendencia a emplear el término hiperventilación como sinónimo de hipocapnia; sólo hay hiperventilación con exceso de ventilación pulmonar cuando es necesario mantener la P_aCO_2 dentro de límites normales por un exceso de producción de CO_2 (hiperalimentación); en la práctica este estado termina, ya sea por fatiga muscular u otra causa, en hipercapnia.

En las alcalosis respiratorias primarias, es decir, en aquellas que se producen sin tener relación con mecanismos reguladores propios del equilibrio ácido-base (por ejemplo, en la acidosis metabólica), existen 2 características gasométricas destacables: disminución compensatoria del bicarbonato estándar (BE) y desde el punto de vista de la diferencia de oxigenación alveolo-arterial ($D_{A-a}O_2$), según la causa etiológica, sus resultados pueden ser normales o elevados; por ello destacamos las diferentes causas de alcalosis respiratoria:

1. *Con diferencia de oxigenación alveolo-capilar normal:*
   a) Alteraciones del sistema nervioso central.
   b) Transparto.
   c) Gran altura.
   d) Anemia severa.
   e) Ansiedad y cuadros similares.
   f) Hiperventilación mecánica.
   g) Intoxicación por:
      – Salicilatos.
      – Catecolaminas.
      – Progesterona.
      – Sobredosis de analépticos.
      – Exceso de hormona tiroidea.
2. *Con diferencia de oxigenación alveolo-capilar alta:*
   a) Sepsis a Gram (-).
   b) Endotoxemia.
   c) Falla hepática.
   d) Edema pulmonar.
   e) Tromboembolismo pulmonar.

f) Neumonías.
g) Peritonitis.
h) Enfermedades pulmonares de tipo intersticial.

La hipocapnia aumenta el cortocircuito pulmonar, pero como también provoca una disminución del volumen minuto cardíaco, este mecanismo no puede ser asegurado totalmente.

Sus manifestaciones a nivel del SNC son importantes: depresión de la conciencia, desde la confusión hasta la pérdida del conocimiento, la reducción del riego sanguíneo cerebral (manifestaciones relacionadas con hipoxia cerebral al desplazar la curva de disociación de la hemoglobina a la izquierda). Esta situación determina incremento de la resistencia vascular cerebral y compromiso del riego sanguíneo del cerebro por acción directa sobre los vasos sanguíneos, ajeno a los nervios simpáticos y a las modificaciones del pH (de hecho la alcalosis metabólica origina una vasodilatación cerebral ligera). Se señala que una P_aCO_2 de 20 mm Hg disminuye 40 % el caudal de riego sanguíneo cerebral. Afortunadamente, la reducción alcanza un punto que, al ocurrir hipoxia cerebral, impide toda vasoconstricción ulterior.[124]

Otra modificación interesante a causa de la hipocapnia es el *efecto Böhr*, representado por la elevación del pH y el desplazamiento de la curva de disociación de la hemoglobina a la izquierda. En la práctica esto se traduce en que, existiendo una P_aO_2 normal, hay escasa diferencia de la saturación de la hemoglobina, aunque la P_aCO_2 sea normal. Esto influye en la PO_2 venosa central en 25 %, que también baja por la vasoconstricción cerebral. La hipocapnia retarda las ondas del electroencefalograma (EEG) y en la inducida por hiperventilación pulmonar pasiva, reduce el volumen minuto cardiaco hasta en 30 % si la P_aCO_2 desciende a menos de 25 mm Hg, aunque con poca repercusión en la tensión arterial media. En la circulación pulmonar ocurre cierto grado de vasodilatación y en la periférica hay vasoconstricción moderada.

Cabe destacar que la *tetania* es infrecuente en la hiperventilación pasiva, no así en la activa, donde su presencia es muy frecuente. Para valorar la existencia de tetania verdadera es necesaria la presencia del espasmo carpopedal y el signo de Chovstek; en ausencia de este último se considera pseudotetania y no necesariamente guarda relación con una hipocapnia activa por hiperventilación. La disminución del calcio ionizado plasmático aumenta la excitabilidad neuromuscular en la hiperventilación activa y de ahí la tetania verdadera.

La corrección de la hiperventilación capaz de provocar alcalosis respiratoria depende del control de la causa etiológica y sólo en contadas ocasiones; por ejemplo, según el grado de compromiso del SNC, se debe valorar su tratamiento directo, ya sea respirando atmósferas ricas en CO_2 (reinhalación de aire espirado por el propio paciente) o, en casos extremos, provocando cierto grado de depresión respiratoria, muy cuidadosamente vigilada. Rara vez se impone una ventilación controlada para mejorar los niveles muy bajos de P_aCO_2.

Distribución

El aire inspirado se distribuye desde la nasofaringe y la tráquea hasta los alveolos por medio de los grandes bronquios y bronquiolos; entre la tráquea y los bronquiolos terminales existen unas 27 ramificaciones o divisiones de las vías aéreas.

Sin embargo, la distribución no se realiza de manera uniforme a través de los pulmones: al nivel de las unidades donde se efectúa el intercambio gaseoso, la distribución se hace irregular por estratificación del aire inspirado; topográficamente existe una distribución irregular, ya sea porque la presión pleural es más negativa hacia las bases, estando el paciente en posición erecta, como consecuencia del menor grado de movimiento respiratorio en la parte superior de la caja torácica con respecto a la inferior, o porque hay alteraciones regionales de la resistencia mecánica y de la adaptabilidad pulmonar, vías aéreas y estructuras extrapulmonares, por ejemplo, secreciones, tumores, broncospasmo, tapones de *mucus*, edema de la mucosa, etc.[114,115]

Se concluye que, contrario a lo esperado, el aire, luego de ser inspirado, no se reparte regularmente por todas las unidades pulmonares. Suponiendo que la cantidad de sangre sea la misma, tanto para el espacio pulmonar pobremente ventilado, como para el bien ventilado, se observa en el primero disminución del aporte de oxígeno y de la eliminación de CO_2. Si se intenta aumentar la concentración de O_2 en el espacio pobremente ventilado por medio de la hiperventilación, se obtiene simultáneamente:

1. Mejoría de la ventilación en esta área.
2. Hiperventilación del espacio bien ventilado.
3. Incremento de la S_aO_2 proporcional al incremento de la ventilación en el espacio pobremente ventilado.
4. Gran disminución de la P_aCO_2.

De todo esto se puede sacar como conclusión que, en la clínica diaria, frente a un paciente con disminución de la S_aO_2 y P_aCO_2 normal o disminuida, debe sospecharse de inmediato la existencia de irregularidad de la distribución del aire inspirado. Las condiciones anatómicas que provocan irregularidad en la distribución del aire inspirado se exponen en el cuadro 4.[70,81]

Cuadro 4

Causas de distribución inadecuada aérea*

Origen de la afección	Causas
1. Disminución de distensibilidad pulmonar por alteraciones del propio parénquima	Fibrosis Neumonía
2. Disminución de la distensibilidad pulmonar por causas extrapulmonares	Paquipleuritis Deformaciones Derrames, etc.
3. Aumento de la resistencia de las vías aéreas por disminución de la luz bronquial	Edema de la mucosa Secreciones Cuerpo extraño
4. Aumento de la resistencia de vías aéreas por cambios estructurales de la pared bronquial que favorecen el desarrollo de fenómenos vasculares	Bronquitis Enfisema pulmonar Otros atrapamientos aéreos

(*) Modificado de Torres Ramírez, ME. [70]

Complacencia y resistencias

El aspecto dinámico de la función de fuelle de los pulmones se relaciona con la capacidad de los mismos para desplazar el gas hacia dentro y fuera rápidamente, así como para que se distribuya por todo el pulmón; parte de la fuerza utilizada para introducir el aire a los pulmones se emplea para vencer las fuerzas elásticas del pulmón y la caja torácica, y parte, para enfrentarse a las resistencias creadas al flujo del aire al entrar en las vías aéreas, con la consiguiente fricción. Por tanto la entrada y salida del aire a los pulmones y su adecuada distribución dentro del mismo depende de 2 fuerzas oponentes:[70,81,125]

1. Las fuerzas elásticas del pulmón, representadas por su tendencia habitual a colapsarse; facilitan la entrada y salida de aire.
2. Las fuerzas de resistencia creadas por el flujo de aire y su fricción sobre las vías aéreas y tejido pulmonar (componente principal) y por el deslizamiento de las diferentes estructuras que se desplazan durante la ventilación y se oponen a la entrada del aire.

Complacencia pulmonar

Adaptabilidad, *compliance*, complacencia, distensibilidad y rebote elástico pulmonar son algunas de las terminologías utilizadas para expresar la facilidad con que el pulmón se deja insuflar a una presión de llenado determinada, por tanto, significa el cambio de volumen pulmonar por unidad de cambio de presión.[81]

La adaptabilidad resulta de la relación volumen / presión y es la forma de evaluar las fuerzas elásticas constituidas por la elasticidad toracopulmonar, influida por los elementos del tejido pulmonar siguientes:

a) Tejido conjuntivo, características y proporciones en su contenido de fibras elásticas, colágenas y reticulina.
b) Parénquima pulmonar y septos.
c) Pleuras.
d) Vasos pulmonares y bronquiales, etc.

Se puede concluir que, mientras mayor sea la adaptabilidad más fácilmente se llenará el pulmón. En la práctica diaria se debe atender la adaptabilidad efectiva dinámica y la estática. La primera se establece teniendo en cuenta la cantidad de aire suministrada al pulmón y la presión pico (P_1) que determine. Una disminución de la adaptabilidad dinámica se relaciona con edema pulmonar incipiente y viceversa; si es brusca la reducción de sus valores puede ser expresión de bloqueo de las vías aéreas; por lo demás, esta causa debe ser descartada antes de hablar de compromiso pulmonar. Su interpretación puede ser afectada por las altas presiones en las vías aéreas y la distensibilidad del tubo utilizado. Para determinar la complacencia pulmonar dinámica se aplica la fórmula siguiente:

$$C_{dyn} = \frac{V_T}{P_1}$$

(VN: Mujeres: 35 a 45 mL / cm H_2O
Hombres: 40 a 50 mL / cm H_2O)

Donde:
C_{dyn}: Complacencia pulmonar dinámica (su valor es 70 % aproximado de la estática).
V_T: Volumen corriente.
P_1: Presión pico.

Se puede obtener la complacencia estática si se aplica la fórmula siguiente:

$$C_{st} = \frac{V_T}{P_2}$$

(VN: Mujeres: 50 a 65 mL / cm H_2O
Hombres: 57 a 70 mL / cm H_2O)

Donde:
C_{st}: Complacencia pulmonar estática.
V_T: Volumen corriente.
P_2: Presión pausa.

En los pacientes con resistencia espiratoria elevada, que tienen una presión espiratoria final (P_3) ostensible, o que están recibiendo presión positiva al final de la espiración (PPFE o PEEP), se debe restar este valor del correspondiente a la presión estática (P_2), ya que en estos pacientes la presión realmente no es cero en el momento de realizar la medición. En este caso la fórmula es la siguiente:

$$C_{st} = \frac{V_T}{P_2 - P_3}$$

(VN: Mujeres: 50 a 65 mL / cm H_2O
Hombres: 57 a 70 mL / cm H_2O)

Donde:
C_{st}: Complacencia pulmonar estática.
V_T: Volumen corriente.
P_2: Presión pausa.
P_3: Presión espiratoria final.

La causa más frecuente de la disminución de la adaptabilidad (baja complacencia) es la reducción de la capacidad residual funcional. Otras causas son: [70,81,123,125-127]

1. *Causas pulmonares:*
   a) Neumotórax.
   b) Atelectasias.
   c) Fibrosis pulmonar.
   d) Edema pulmonar, cardiogénico o no.
   e) Infiltrado intersticial.
   f) Alteraciones del surfactante.
2. *Causas extrapulmonares:*
   a) Obesidad.
   b) Distensión abdominal.
   c) Férulas torácicas.
   d) Alteraciones musculares:
      – Dermatomiositis.
      – Esclerodermia.

Resistencia de las vías aéreas

Conceptualmente la resistencia por fricción con el tejido pulmonar es insignificante. La valoración de la resistencia se expresa a partir de la relación *presión/flujo*. Las vías aéreas, por su longitud, radio, disposición geométrica y las características de su superficie interna, junto a la viscosidad y densidad de los gases inspirados, así como del flujo o velocidad de la corriente determinan las resistencias, recordando que, de todos ellos, el radio es el factor que más influye y cuando hay varios tubos conectados en serie, la resistencia de cada uno se suma a la de los otros. Las principales condiciones que incrementan la resistencia pulmonar, al disminuir el diámetro de las vías aéreas se muestran a continuación:

a) Frecuencia respiratoria elevada.
b) Alteraciones en la pared de los bronquios:
   – Broncospasmo.
   – Inflamatorias.
   – Edema.
   – Congestión.
   – Estenosis.
   – Cuerpos extraños.
   – Tumores.
   – Secreciones abundantes y concreciones
c) Tubo endotraqueal de pequeño calibre.
d) Acodamiento de los tubos.

En la práctica diaria, los factores que más modifican son el empleo de tubos endotraqueales de pequeño calibre, secreciones abundantes, limitaciones de diámetros por concreción de estas, ya sea en las vías aéreas o en el propio tubo endotraqueal, acodamientos de las conexiones y, sobre todo, el broncospasmo.

Cuando se tiene ventilado al paciente en un equipo volumétrico, bien relajado y sedado, se puede medir con el manómetro 3 tipos de valores de presiones que se consideran de gran utilidad práctica: presión pico (P_1), presión pausa (P_2) y presión espiratoria final (P_3).

Presión pico o presión-1: Al penetrar el aire en las vías aéreas, impulsado a una velocidad determinada (flujo), en una cantidad precisa y con una frecuencia controlada se produce en esas vías elevación de las presiones, que tienen su máximo valor al finalizar la inspiración; esta presión máxima, presión pico o presión-1 (P_1) es la resultante de la suma del conjunto de fuerzas elásticas toracopulmonares y de fuerzas resistentes en las vías aéreas al flujo del aire inspirado. Una elevación de sus valores puede indicar que ha ocurrido un incremento de las resistencias elásticas y resistencias de las vías aéreas, o una de estas; esto se convierte en importantísimo signo de alerta, aunque no permite diferenciar cuáles de ellas son las responsables, o si ambas lo son.

Presión pausa o inspiratoria final: Al terminar la penetración de aire a los pulmones, al final de la inspiración y antes de iniciarse la espiración, se produce una disminución total de la influencia que sobre estos valores ejerce la entrada del flujo aéreo (resistencia de vías aéreas), la que ahora se observa es expresión de las resistencias creadas por las fuerzas elásticas, que de hecho es el momento en que las resistencias de vías aéreas pulmonares se anulan, porque no hay flujo de gases; esta presión, conocida como *presión estática o presión inspiratoria final, presión pausa o presión-2* (P_2), permite considerarla una expresión fiable de la complacencia pulmonar. Si se resta el valor de la presión pico de la presión pausa o meseta, es decir, $P_1 - P_2$ se estaría determinando el valor de la presión de resistencia de vías aéreas.

Presión espiratoria final: Al observar el retorno la aguja del manómetro, al finalizar la espiración, se puede precisar si ha podido llegar o no a cero. En los pacientes con resistencias pulmonares normales el valor es cero, pero en los que sufren mucha obstrucción, con flujo espiratorio lento, que le impide eliminar totalmente el aire en el tiempo espiratorio, la aguja no llega a cero,

sino que se detiene en valores entre +2 y +3 cm H_2O. Este nuevo valor se denomina P_3. En la práctica diaria, estando ventilándose el paciente, se asigna este concepto a la presión positiva al final de la espiración (PPFE o PEEP) que en un momento determinado se ha aplicado.

Por tanto, si se está ventilando un paciente a un volumen determinado y se observa que se produce un *incremento de la P_1*, se debe considerar que se ha establecido una emergencia, dependiente de un incremento de la P_2, de P_1 - P_2, o de ambos. Inmediatamente se debe efectuar los pasos siguientes:

a) *Controlar el valor de P_2:*
Si sus valores han aumentado sensiblemente, se puede deducir que el incremento de la presión pico ha sido a expensas de este valor y, por tanto, las causas se deben relacionar con cualquiera de los factores que afecten bruscamente la complacencia pulmonar, como pueden ser:
– Atelectasias.
– Neumotórax, etc.

b) *Control de la P_1-P_2:*
Si por el contrario, el incremento de la presión pico es resultado de un incremento de la presión al final de la espiración, se deben valorar los factores que elevan la resistencia en las vías aéreas:
– Broncospasmo (en primer lugar).
– Obstrucción de vías aéreas o del tubo endotraqueal por acumulación de secreciones, acodadura de mangueras, etc.

Ejemplo:

Un paciente de 60 kg al estar ventilándose con un V_T de 10 mL / kg a una FR de 14 / min, determina una P_1 de 15 cm H_2O, una P_2 de 12 cm H_2O y una P_1 - P_2 de 3 cm H_2O:

1. Su complacencia estática será igual a
$V_T / P_2 = 600 \div 12 = 50$ mL / cm H_2O.
2. Su resistencia total será igual a
$P_1 - P_2$ / Flujo* = $3 \div 0{,}6 = 5$ cm H_2O / L / s.
(*) Flujo = 10 % del volumen minuto.

Sin embargo, poco después, al chequear nuevamente el manómetro, los valores se han modificado: P_1 aumentó hasta 35 cm H_2O, P_2 hasta 24 cm H_2O y P_1 - P_2 sólo aumentó hasta 11 cm H_2O. En esta situación se pueden hacer las consideraciones siguientes:

1. Su complacencia estática varió a
$600 \div 24 = 25$ mL / cm H_2O.
2. Su resistencia total es de
$11 \div 0{,}6 = 18$ cm H_2O / L / min.

Por tanto, como el aumento de P_1 ha sido a expensas, fundamentalmente, de P_2 se debe investigar de inmediato la existencia de una atelectasia o de un neumotórax recién instalado.

Perfusión

Para que ocurra el intercambio de gases, la ventilación pulmonar se debe corresponder con una circulación sanguínea adecuada en los capilares pulmonares. La cantidad de sangre que aporta la circulación menor, a partir del trabajo del ventrículo derecho, por vía de la arteria pulmonar y sus numerosas ramificaciones hasta llegar a capilar pulmonar para sostener esta relación se conoce como *perfusión*. La fuerza de gravedad tiene un efecto importante sobre la distribución del flujo sanguíneo; en posición erecta las zonas inferiores reciben mucho más flujo sanguíneo que las regiones apicales.

En condiciones patológicas, por ejemplo, en el enfisema pulmonar, la destrucción de las paredes alveolares priva a estas zonas del flujo sanguíneo capilar; en las estenosis mitrales hay derivación del flujo sanguíneo fuera de las áreas basales, a la inversa del patrón normal; en el tromboembolismo pulmonar las áreas embolizadas están privadas de flujo sanguíneo, aun cuando sigan estando ventiladas.[81]

La circulación pulmonar es capaz de cambiar su tono vasomotor en respuesta a una serie de estímulos; por ejemplo, la hipoxia resulta el estímulo más poderoso o importante en la vasoconstricción del lecho pulmonar (todo lo contrario de la vasodilatación sistémica que produce), lo que logra, ya sea por un mecanismo reflejo o por acción local al nivel de los vasos pulmonares pequeños, aun en el pulmón denervado.

La acidemia, tanto respiratoria como metabólica, también ocasiona vasoconstricción pulmonar. Esta respuesta favorece importantes mecanismos homeostáticos; por ejemplo, se establece una redistribución del torrente sanguíneo de manera que las áreas no perfundidas de las regiones pulmonares con desventajas gravitatorias empiezan a participar en el intercambio de gases; ello determina que, donde la P_aO_2 es baja, la sangre de las unidades pulmonares se desvía hacia aquellas otras en las que la ventilación pueda ser mejor, elevando, de hecho, la relación ventilación / perfusión. En condiciones emergentes la circulación pulmonar puede aportar unos 300 a 500 mL de sangre a la circulación general mediante vasoconstricción. Son causas de cambios en el tono vasomotor pulmonar las siguientes: [99,117]

1. *Dilatación vascular pulmonar:*
a) Adrenalina en pequeñas dosis.
b) PGE_1.
c) Acetilcolina.
d) Aminofilina.
e) Nitroprusiato de sodio.
f) Dinitrato de isosorbida.
2. *Vasoconstricción pulmonar:*
a) Hipoxia.
b) Acidemia.
c) Adrenalina a dosis mayores.
d) Noradrenalina.
e) Histamina.

f) Serotonina.
g) Angiotensina II.
h) Prostaglandina $F_2 \alpha$.
i) Fenilefrina.
j) Metaraminol.

Relación ventilación/perfusión

Se considera que hay una distribución regular de la ventilación si la cantidad de aire que va a cada porción del pulmón es la que corresponde en relación con su perfusión y volumen. Cuando esta armonía se altera, el intercambio gaseoso es anormal y la saturación arterial de oxígeno disminuye. En condiciones basales la relación entre ventilación y perfusión es igual a 0,8 como resultado que alrededor de 2,8 L / m^2 de superficie corporal de ventilación alveolar se relacionan con 3,5 L / m^2 de gasto cardiaco.[70,128]

Existen numerosas posibilidades de mala relación entre la ventilación alveolar (V_A) y la perfusión (q):

1. *Para determinada perfusión*:
   a) Mala ventilación alveolar (secreciones y broncospasmo).
   b) No hay ventilación alveolar (atelectasia). Esto determina una incompatibilidad V_A / q baja, que se expresa por un descenso de la P_aO_2 en la sangre del capilar que se aleja del alveolo, así como en el contenido de oxígeno: C_aO_2 = (Hb) (1,34) (S_aO_2).
   c) Ventilación alveolar excesiva (enfisema). Esto determina una incompatibilidad V_A / q alta, expresándose por una elevada P_aO_2 en la sangre del capilar que se aleja del alveolo, pero con un ligero incremento, si es que lo hay, en el contenido de oxígeno (C_aO_2), como consecuencia de la curva de disociación de la hemoglobina y su clásica configuración.

   De ello se obtiene como resultado final, que las áreas de baja relación V_A / q disminuyen la transferencia de O_2 hacia la sangre más marcadamente que los incrementos discretos por una elevada o alta relación V_A / q, lo que se expresa por una disminución de la P_aO_2 y un incremento de la diferencia de oxigenación alveolo-arterial.[78]
2. *Para una determinada ventilación:*

   Cuando hay disminución o ausencia de perfusión (por ejemplo, tromboembolismo pulmonar, TEP), la relación V_A / q se hace infinita; en estas circunstancias el aporte de CO_2 de esta porción al aire alveolar es igual a cero, porque no puede haber intercambio al no haber perfusión. Tal condición determina también un aumento del espacio muerto fisiológico, manteniéndose una S_aO_2 normal, según las dimensiones de ese espacio y del estado funcional del resto del pulmón. Cuando la relación V_A / q es:
   a) *Superior a 0,8:* se dice que el aire alcanza o es suficiente para eliminar el CO_2 y obtener una P_aO_2 y P_aCO_2 normales, de acuerdo con la altura sobre el nivel del mar.
   b) *Inferior a 0,8:* se dice que la ventilación es escasa en relación con la circulación sanguínea; en la medida que disminuye el V_A / q el intercambio será más deficiente, provocando elevación de la P_aCO_2 y disminución de la P_aO_2.

La desigualdad de la perfusión se puede estudiar por gammagrafía con macroagregados de albúmina marcados con yodo radiactivo.[131] En la práctica se hace mediante el estudio de los aspectos siguientes:

1. Gradiente de presión de O_2 alveolar y arterial o diferencia de oxigenación alveolo-capilar.
2. Relación P_aO_2 / F_iO_2
3. Estudio del espacio muerto fisiológico (V_D / V_T).
4. Determinación de los cortocircuitos pulmonares (Q_S / Q_T).

Estudio de la diferencia de oxigenación alveolo-capilar

Llevada a fórmula la diferencia entre la oxigenación alveolar (P_AO_2) y la oxigenación del capilar pulmonar (P_aO_2) puede ser expresada de la manera siguiente:

$$D_{A\text{-}a}O_2 = P_AO_2 - P_aO_2$$

Donde:
$D_{A\text{-}a}O_2$: Diferencia de oxigenación alveolo-capilar.
P_AO_2: Presión parcial del oxígeno en el alveolo.
P_aO_2: Presión parcial del oxígeno en sangre arterial.

La presión parcial de oxígeno en el alveolo (P_AO_2) resulta de la diferencia entre la presión parcial de oxígeno en el aire seco inspirado y el resultado de la relación entre la presión parcial del bióxido de carbono en el alveolo (P_ACO_2) y el coeficiente respiratorio (rQ). Ello puede ser formulado de la manera siguiente:

$$P_AO_2 = PiO_2 - (P_ACO_2 / rQ)$$

Donde:
P_AO_2: Presión parcial de O_2 en el alveolo.
PiO_2: Presión de O_2 en el aire inspirado seco.
P_ACO_2: Presión parcial CO_2 en alveolo, cuyo valor es igual al de la $PaCO_2$.
rQ : Coeficiente respiratorio (se asume un valor provisional fijo de 0,8).

Los valores de la PiO_2 pueden ser obtenidos mediante esta fórmula:

$$PiO_2 = FiO_2 (P_b - P_{H_2O})$$

Donde:
PiO_2: Presión de O_2 en el aire inspirado seco.
FiO_2: Fracción de O_2 en el aire inspirado. Se asumen valores en aire ambiental a nivel del mar de 0,21; si se suministra una cantidad suplementaria de

oxígeno mientras se ventila artificialmente, su valor se determina mediante la lectura del mezclador del equipo de ventilación; si el O_2 se suministra mediante puntero nasal o mascarilla a 3 L / min el valor de la FiO_2 se asume que es 0,3; si por igual vía se emplea a 6 L / min se asume que es 0,45 (estos valores por no ser exactos pueden provocar variaciones en los resultados reales).

Cuando 100 % del aire inspirado es oxígeno su valor es 1,0.

P_b : Presión barométrica (tomar valor de 760 mm Hg como promedio o ver el valor en el barómetro del laboratorio diariamente, o en el momento de la determinación).

P_{H_2O} : Presión del vapor de agua a una temperatura determinada. Operativamente consideramos sus valores en 47 mm Hg a 37 ºC; en 42 mm Hg a 35 ºC y en 53 mm Hg a 39 ºC.

Para el estudio de la diferencia de oxigenación alveolo-capilar ($D_{A-a}O_2$) también es necesario conocer los valores de la P_aO_2. Ello exige, ante todo, revisar los criterios sobre los valores normales de la oxigenación arterial, paso inicial para decidir o suponer que existe una diferencia anormal; por ello, cuando se recibe una hemogasometría arterial correctamente realizada, se deben evaluar el resultado de la P_aO_2, teniendo en cuenta varias situaciones que pueden modificarlos antes de concluir que sus valores son elevados, normales o bajos. Entre estos elementos se destacan: la posición del paciente al momento de tomar la muestra de sangre y los valores de la fracción de oxígeno en el aire inspirado:

1. *Si la extracción de muestra se hizo estando el paciente de pie:* La P_aO_2 que se espera es:

$$P_aO_2 = 104{,}2 - (0{,}27)\ \text{(edad en años)}$$

Donde:

P_aO_2 : Presión de O_2 en sangre arterial.
104,2 : Constante.
0,27 : Constante.

2. *Si se realizó estando en posición supina:* La P_aO_2 es:

$$P_aO_2 = 103{,}5 - (0{,}42)\ \text{(edad en años)}$$

Donde:

P_aO_2 : Presión de O_2 en sangre arterial.
103,5 : Constante.
0,42 : Constante.

Por cada 100 mL de aire inspirado a nivel del mar, casi 21 mL es oxígeno. Por ello la fracción de oxígeno inspirado (FiO_2) tiene un valor de 0,21; a grandes alturas o en condiciones de contaminación su valor es menor; el enriquecimiento del aire inspirado con oxígeno suplementario determina un incremento rápido y proporcional de sus valores; cuando sólo se administra oxígeno se dice que la fracción de oxígeno inspirado es 1,0.

De donde se concluye que, *con una FiO_2 entre 0,21 y 1,0* la determinación de la $D_{A-a}O_2$ se obtiene mediante la fórmula siguiente:

$$D_{A-a}O_2 = [FiO_2(P_b - P_{H_2O}) - P_ACO_2 / rQ] - P_aO_2$$

Donde:

$D_{A-a}O_2$: Diferencia de oxigenación alveolo-capilar.

FiO_2: Fracción de O_2 en el aire inspirado. Se asumen valores en aire ambiental a nivel del mar de 0,21; si se suministra una cantidad suplementaria de oxígeno mientras se ventila artificialmente, su valor se determina mediante la lectura del mezclador del equipo de ventilación; si el O_2 se suministra mediante puntero nasal o mascarilla, a 3 L / min el valor de la FiO_2 se asume que es 0,3; si por igual vía se emplea a 6 L / min se asume que es 0,45 (estos valores por no ser exactos pueden provocar variaciones en los resultados reales). Cuando 100 % del aire inspirado es oxígeno su valor es 1,0.

P_b: Presión barométrica (tomar valor de 760 mm Hg como promedio o ver el valor en el barómetro del laboratorio diariamente, o en el momento de la determinación).

P_{H2O}: Presión del vapor de agua a una temperatura determinada. Operativamente consideramos sus valores en 47 mm Hg a 37 ºC; en 42 a 35 ºC y de 53 mm Hg a 39 ºC.

P_ACO_2: Presión parcial CO_2 en alveolo, cuyo valor es igual al de la $PaCO_2$.

rQ: Coeficiente respiratorio (se asume el valor provisional fijo de 0,8).

P_aO_2: Presión parcial de O_2 sangre arterial.

Ejemplo:

Se quiere saber cuál es la diferencia de oxigenación alveolo-capilar en un paciente joven que está respirando sin oxigenoterapia suplementaria y que en la gasometría arterial se obtiene una P_aO_2 de 95 mm Hg y una P_aCO_2 de 40 mm Hg:

$$\begin{aligned} D_{A-a}O_2 &= [FiO_2(P_b - P_{H_20}) - P_ACO_2 / rQ] - P_aO_2 \\ &= [0{,}21(760 - 47) - 40 \div 0{,}8] - 95 \\ &= [149 - 50] - 95 \\ &= 4 \text{ mm Hg} \end{aligned}$$

Si la FiO_2 que recibe es de 0,21 solamente, se prefiere simplificar la ecuación anterior de la manera siguiente:

$$D_{A-a}O_2 = [150 - (P_ACO_2)\ (1{,}25)] - P_aO_2$$

Donde:

$D_{A-a}O_2$: Diferencia de oxigenación alveolo-capilar.

150: Valor habitual que se le confiere a la PiO_2: $FiO_2(P_b - P_{H_2O})$ con FiO_2 de 0,21.

P_ACO_2: Presión parcial CO_2 en alveolo, cuyo valor es igual al de la $PaCO_2$.

1,25: Valor constante. En estas fórmulas se parte de asumir un valor fijo para el rQ de 0,8, pero esto no es totalmente cierto en los pacientes graves.

P_aO_2: Presión parcial de O_2 en sangre arterial.

Posibles valores de la $D_{A-a}O_2$

1. *Normal:* Entre 5 y 10, y hasta 15 mm Hg.
2. *Anormal:* Superior a 20 mm Hg respirando aire ambiental, o 40 mm Hg con FiO_2 de 1,0.

También la edad y la posición del paciente (en supino el gradiente es ligeramente mayor) pueden modificar los valores normales esperables; estas variables se tienen en cuenta en la fórmula siguiente:

$$D_{A-a}O_2 = 2{,}5 + (0{,}21)\ (\text{edad en años})$$

Donde:

$D_{A-a}O_2$: Diferencia de oxigenación alveolo-capilar.

2,5: Valor constante.

0,21: Valor constante.

Ejemplo:

En un paciente de 50 años de edad cabe esperar una $D_{A-a}O_2$ de:

$$\begin{aligned} D_{A-a}O_2 &= 2{,}5 + (0{,}21)\ (\text{edad en años}) \\ &= 2{,}5 + (0{,}21)\ (50) \\ &= 2{,}5 + 10{,}5 \\ &= 13 \text{ mm Hg} \end{aligned}$$

Otros factores pueden influir sobre los resultados finales de la diferencia de oxigenación alveolo-capilar en una relación muy dinámica, lo que tiene un valor muy importante al momento de aplicar el tratamiento integral, porque será obligado controlar las alteraciones de estos para lograr el mejor resultado:[122]

1. Magnitud del cortocircuito Q_S / Q_T.
2. FiO_2 (las alteraciones de V_A / q constituyen un factor muy importante si $FiO_2 < 1{,}0$).
3. Diferencia de oxigenación alveolo-sangre venosa mezclada ($D_{A-v}O_2$) con un consumo estable o por redistribución del flujo pulmonar sanguíneo.
4. Consumo de O_2 por sus efectos sobre la presión en sangre venosa mezclada (P_vO_2).
5. Gasto cardiaco (G_C).
6. Posición del punto arterial en la curva de disociación de la hemoglobina.

Esta determinación debe ser una acción de rutina y que la práctica diaria facilita su ejecución empleando para ello un corto tiempo; como guía inicial de compromiso respiratorio sólo es superada por la determinación de la relación P_aO_2 / FiO_2, a la cual complementa.

Coeficiente respiratorio

Se define el coeficiente respiratorio (rQ) como la relación entre el O_2 consumido y el CO_2 eliminado por minuto; se expresa esa relación en esta fórmula:

$$rQ = \frac{VCO_2}{VO_2}$$

Donde:

rQ: Coeficiente respiratorio.

VCO_2: Volumen de CO_2 eliminado en 1 min.

VO_2: Volumen de O_2 consumido en 1 min.

El VCO_2 o volumen de CO_2 eliminado es igual a multiplicar el V_E por la presión parcial de CO_2 en el aire espirado. No se tiene en cuenta la concentración de CO_2 en el aire inspirado, puesto que su valor es prácticamente igual a cero. Esto se expresa en la fórmula siguiente:

$$\dot{V}CO_2 = \dot{V}_E\ (F_ECO_2)$$

Donde:

$\dot{V}CO_2$: Volumen de CO_2 eliminado en 1 min.

$\dot{V}_E$: Volumen minuto espirado.

F_ECO_2: Presión parcial de CO_2 en el aire espirado.

El volumen de oxígeno consumido (VO_2) se calcula al conocer la diferencia entre la concentración de O_2 en aire inspirado y espirado. Esto se expresa por la fórmula siguiente:

$$\dot{V}O_2 = \dot{V}_E(FiO_2 - F_EO_2)$$

Donde:

$\dot{V}O_2$: Volumen de O_2 consumido en 1 min.

$\dot{V}_E$: Volumen minuto espirado.

FiO_2: Fracción de O_2 en el aire inspirado.

F_EO_2: Presión parcial de O_2 en el aire espirado.

Con estas especificaciones, la fórmula original se modifica al ser desarrollada nuevamente, para quedar de la forma siguiente:

$$rQ = \frac{\dot{V}_E \ (F_ECO_2)}{\dot{V}_E \ (FiO_2 - F_EO_2)}$$

(VN: 0,8 a 0,85)

Donde:

rQ : Coeficiente respiratorio.

$\dot{V}_E$: Volumen minuto espirado.

F_ECO_2 : Presión parcial de CO_2 en el aire espirado.

FiO_2 : Fracción de O_2 en el aire inspirado.

F_EO_2: Presión parcial de O_2 en el aire espirado.

En condiciones de equilibrio entre el gasto cardiaco y la ventilación, la relación rQ es de 0,8 a 0,85. Cualquier condición que modifique el consumo de oxígeno, cambia en forma proporcional el gasto cardiaco y la ventilación, de tal manera que la relación no se modifica, de ahí la tendencia a considerar su valor igual a 0,8 de manera fija o estable.

Sin embargo, otros factores que son capaces de aumentar solamente la ventilación, provocan un incremento de eliminación de CO_2 y por ende aumentan la relación rQ; por ejemplo, la hiperventilación de cualquier etiología. En sentido opuesto, una caída de la ventilación con respecto al gasto cardiaco provoca una disminución de la relación, por tanto todo lo que eleve el CO_2, incluido el sueño, disminuye el rQ a cifras inferiores a 0,75.

Estudio de la relación P_aO_2/FiO_2

Estamos acostumbrados a considerar *per se* los valores de la P_aO_2 como indicador fiel de la función pulmonar y su influencia sobre la oxigenación de la sangre; de donde, una P_aO_2 en límites normales, respirando aire ambiental, es un buen índice de la función pulmonar, sin olvidar la influencia de la edad y la posición al tomar la muestra. Sin embargo, es un hecho indiscutible que con compromisos de la función pulmonar no pueden predecirse los incrementos esperados de la P_aO_2 ante la administración de FiO_2 superiores a 0,21, por tanto, valorarla aisladamente es cometer un error de estimación que puede resultar grave para el paciente. Por este motivo, siempre que se haga referencia a la P_aO_2, se debe hacer obligada mención de la FiO_2 que está recibiendo y la relación matemática entre ambas, como método idóneo para conocer el estado real de la función pulmonar.

Normalmente la P_aO_2 oscila entre 95 y 100 mm Hg y la FiO_2 del aire ambiental es 0,21, por lo cual, la relación entre ambos queda encerrada en la fórmula:

$$P_aO_2/FiO_2 = 95/0{,}21 = 452$$

(VN: > 400)

Donde:

P_aO_2: Presión parcial de O_2 en sangre arterial.

FiO_2: Fracción de O_2 en el aire inspirado. Se asumen valores en aire ambiental a nivel del mar de 0,21; si se suministra una cantidad suplementaria de oxígeno mientras se ventila artificialmente, su valor se determina mediante la lectura del mezclador del equipo de ventilación; si el O_2 se suministra mediante puntero nasal o mascarilla, a 3 L / min el valor de la FiO_2 se asume que es 0,3; si por igual vía se emplea a 6 L / min se asume que es 0,45 (estos valores por no ser exactos pueden provocar variaciones en los resultados reales). Cuando 100 % del aire inspirado es oxígeno su valor es 1,0.

Interpretación de los valores de la relación P_aO_2/FiO_2

1. *Valores > 400:* Función pulmonar adecuada.
2. *Entre 300 y 400:* Compromiso de la función pulmonar por mala relación ventilación / perfusión o por incremento de los cortocircuitos pulmonares.
3. *Valores < 300:* Compromiso muy importante por alteraciones de V_A / q y de Q_s / Q_t (es habitual encontrar estos valores en estadios avanzados de *distress* respiratorio).
4. *Valores < 200:* Estadio III o IV de insuficiencia respiratoria progresiva, sobre todo si es <180.

Estudio del espacio muerto fisiológico (V_D/V_T)

El espacio muerto (V_D) constituye la porción de las vías aéreas (representada por las fosas nasales, nasofa-ringe, orofaringe, laringofaringe, laringe, tráquea, bronquios principales, hasta antes de llegar al bronquiolo respiratorio) donde no ocurre intercambio gaseoso entre el aire que contiene (volumen del espacio muerto) y la sangre. Es un concepto fundamentalmente funcional.[128]

En los pacientes intubados (sometidos a ventilación artificial mecánica o no) se agrega el espacio muerto de las conexiones (mangueras, conexiones, tubos, etc.) que, por razones obvias, tampoco participan en el intercambio. Al primero se le conoce como *espacio muerto anatómico* y al segundo como *espacio muerto mecánico*. A estos espacios hay que agregarle el constituido por los alveolos que reciben ventilación, pero que no están irrigados (por consiguiente, el aire que está en estos no interviene en el intercambio) y también el espacio muerto de algunos alveolos que reciben demasiado aire con relación a la sangre que los perfunde, en los cuales también se desperdicia aire. La suma del espacio muerto anatómico más el espacio constituido por estos alveolos es conocida como *espacio muerto fisiológico* y es expresivo de una disrelación importante entre ventilación y perfusión.

Con frecuencia un paciente grave hiperventila y sin embargo su P_aCO_2 se mantiene normal; el incremento del espacio muerto fisiológico puede ser el responsable de ello. Sus valores pueden ser calculados de diferentes formas:

1. A razón de 1 mL / lb de peso.
2. Igual a 25 o 30 % del volumen corriente inspirado

(V_TI). Por ejemplo, si V_TI es de 500 mL, el V_D calculable será 150 mL).

3.Sobre la base de la fórmula siguiente:

$$V_D = \frac{P_aCO_2 - F_ECO_2}{(P_aCO_2)\,(V_T)}$$

Donde:

V_D: Volumen del espacio muerto.

P_aCO_2: Presión parcial CO_2 en sangre arterial (se trata de la P_ACO_2 sustituida por P_aCO_2), porque el aire alveolar tiene diferentes composiciones según los alveolos de donde provenga y porque el CO_2 arterial siempre está en equilibrio con el CO_2 alveolar.[129]

F_ECO_2: Flujo parcial CO_2 en aire espirado.

V_T: Volumen corriente.

La determinación de la relación entre V_D y V_T permite conocer la magnitud del aire que no participa en el intercambio gaseoso, por lo que la fórmula anterior quedaría redactada en la forma siguiente:

$$V_D / V_T = \frac{P_aCO_2 - F_ECO_2}{P_aCO_2}$$

(VN: 0,2 a 0,4)

Donde:

V_D / V_T: Relación entre el volumen del espacio muerto y el volumen corriente.

P_aCO_2: Presión parcial CO_2 en sangre arterial (se trata de la P_ACO_2 sustituida por P_aCO_2), porque el aire alveolar tiene diferentes composiciones según los alveolos de donde provenga y porque el CO_2 arterial siempre está en equilibrio con el CO_2 alveolar.[128]

F_ECO_2: Flujo parcial de CO_2 en aire espirado.

Los valores de F_ECO_2 se determinan mediante la utilización de una bolsa de caucho (balón de aire) de 1L de capacidad que se emplea en anestesia, la cual se conecta a la válvula espiratoria del equipo de ventilación durante 3 o 4 espiraciones; se cierra herméticamente y su contenido se lleva al gasómetro (modelos ABL-3, AVL-945, AVL-995, etc.), utilizando la válvula posterior de la bolsa o un simple dispositivo que permita la extracción directa y se suministra al tubo de aspiración del equipo gasométrico, se prefijan gases en el panel de control, y se obtiene de inmediato la cantidad de CO_2 en el aire espirado. Esta técnica es realmente sencilla y rápida.

Ejemplo:

Paciente con V_T de 480 mL, P_aCO_2 de 40 mm Hg y F_ECO_2 de 20 mm Hg: se puede hallar la relación V_D / V_T de la forma siguiente:

$$V_D / V_T = \frac{P_aCO_2 - F_ECO_2}{P_aCO_2} = \frac{40 - 20}{40} = 0{,}5$$

Esto quiere decir, que 50 % del aire inspirado no participa en el intercambio gaseoso. La causa fundamental que provoca incremento del V_D / V_T es el embolismo pulmonar, ya que determinadas áreas pulmonares están ventiladas, pero no perfundidas; los cambios en el espacio muerto fisiológico y en el V_T modifican también sus valores, aunque no es posible diferenciar ambos espacios ni los cambios por alteraciones en la relación ventilación / perfusión. Se recomienda esta determinación cuando se está ventilando al paciente con V_T superiores a 9 mL / kg de peso. También la hipotensión facilita incremento de esta relación al provocar una redistribución del volumen sanguíneo pulmonar, ayudado por la gravedad y bajas presiones en la arteria pulmonar. En los casos de atelectasias rebeldes o refractarias se incrementan sus valores por mecanismos muy similares.[123,125]

Determinación de los cortocircuitos pulmonares

Numerosas causas pueden provocar que una parte de la sangre del gasto cardiaco no esté bien oxigenada, como consecuencia de la irrupción de un cierto volumen de sangre no oxigenada a la circulación de la sangre arterial, comportándose esta situación como una comunicación, cortocircuito o *shunt*, capaz de provocar una caída significativa de la P_aO_2 a niveles muy similares a los de la sangre venosa mixta (P_vO_2). Existen 3 tipos de cortocircuitos: cardiaco, vasculares pulmonares y del parénquima pulmonar.

1. *Cortocircuito cardíaco o de grandes vasos:* Está presente en las comunicaciones interauriculares e interventriculares y en la persistencia del ductus arterioso, con elevadas presiones que modifican el flujo sanguíneo de derecha a izquierda en sentido opuesto, o comunicaciones hipertensas.

2. *Cortocircuitos vasculares pulmonares:* Que ocurren como consecuencia de una malformación arteriovenosa o fístula.

3. *Cortocircuitos del parénquima pulmonar:* Resultan de la existencia en el pulmón de áreas donde no hay ventilación alveolar, por tanto, la relación ventilación / perfusión es cero; como consecuencia, la cantidad de sangre que lo perfunde no participa en el intercambio gaseoso, por lo que regresa a la aurícula izquierda sin haberse oxigenado, comportándose como sangre venosa (lo es en realidad), la cual se mezcla con la sangre arterial oxigenada en el resto de las áreas pulmonares normales, siendo capaz de disminuir el contenido de oxígeno y los niveles de P_aO_2, además de aumentar la diferencia de oxigenación alveolo-capilar ($D_{A-a}O_2$). Pueden producirse por:

1. *Alveolos colapsados:* Como en el caso de las atelectasias por reabsorción, que se producen cuando se ventila a un paciente con FiO_2 de 1,0 por períodos incluso cortos (de 20 a 30 min o más), lo que determina desplazamiento del nitrógeno fuera del alveolo y, a su vez, una rápida difusión del O_2 transmem-brana alveolocapilar dado su elevado gradiente. Los alveolos también pueden colapsarse ante la presencia de alteraciones cuantitativas y cualitativas del surfactante, o uno de éstos.
2. *Alveolos llenos de secreciones y líquidos:* Los alveolos en estas condiciones se han visto en el síndrome de ahogamiento incompleto, el *distress* respiratorio y la insuficiencia cardiaca.

Sea cual fuere la causa, estos alveolos no están ventilados y sí perfundidos, por lo que se producen las alteraciones descritas en la oxigenación de la sangre del capilar pulmonar. Todo esto permite abreviar la definición de los cortocircuitos pulmonares parenquimatosos, diciendo que son *la porción del gasto cardiaco que perfunde alveolos no ventilados*. Los trastornos de difusión, otras causas de mala relación ventilación / perfusión y los *shunt* anatómicos (que en personas normales se deben a que la sangre retorna al corazón izquierdo por vía de las venas bronquiales y de Tebesio), también pueden provocar alteraciones del Q_S / Q_T.

Cálculo del porcentaje cortocircuitos pulmonares

Al calcular el tanto por ciento de cortocircuito pulmonar (Q_S / Q_T) se debe tener presente el nivel de FiO_2 administrado. En general, se recomienda realizarlo cuando el paciente está recibiendo una FiO_2 de 1,0, puesto que con ello se excluyen las influencias de las alteraciones de la difusión y de otros trastornos de la relación V_A / q; por tanto, los resultados son producto únicamente del tanto por ciento de cortocircuitos anatómicos (poca influencia) y del provocado por áreas de alveolos colapsados o no ventilados, y sí perfundidos, además que con ello se simplifica la fórmula. Este aspecto tiene en contra la producción potencial de atelectasias por reabsorción, que pueden ser prácticamente prevenidas si sólo se emplea FiO_2 de 1,0 durante 20 min como máximo.

Cálculo de cortocircuitos pulmonares con FiO_2 de 1,0 y P_aO_2 con un valor <150 mm Hg:

$$Q_S / Q_T = \frac{C_CO_2 - C_aO_2}{C_CO_2 - C_VO_2}$$

Donde:

Q_S / Q_T: Relación sangre no oxigenada / gasto cardiaco (dado por flujo sanguíneo pulmonar).

C_CO_2: Contenido de oxígeno del capilar pulmonar; se determina mediante la fórmula:

$$C_CO_2 = [(Hb)\ (1{,}34)S_aO_2] + (P_AO_2)\ (0{,}0031)$$

Donde:

Hb: Concentración de hemoglobina (en g / dL).

1,34: Mililitros de O_2 capaces de ser transportados por cada gramo de Hb (teóricamente).

S_aO_2: Saturación de O_2 en capilar pulmonar; aceptar que a FiO_2 de 1,0 su valor es 1.

P_AO_2: Presión parcial de O_2 en alveolo igual a: $FiO_2\ (P_b - P_{H_2O}) - P_aCO_2 / rQ$.

0,0031: Coeficiente solubilidad del O_2 disuelto en solución (plasma).

C_aO_2: Contenido de oxígeno en sangre arterial; se determina mediante:

$$C_aO_2 = [(Hb)\ (1{,}34)S_aO_2] + (P_aO_2)\ (0{,}0031)$$

Donde:

Hb: Concentración de hemoglobina (en g / dL).

1,34 : Mililitros de oxígeno transportados por cada gramo de Hb (teóricamente).

S_aO_2: Saturación de O_2 en capilar pulmonar; aceptar que a FiO_2 de 1,0 su valor es 1.

P_aO_2: Presión parcial de oxígeno en sangre arterial.

0,0031: Coeficiente solubilidad del oxígeno disuelto en solución (plasma).

C_VO_2: Contenido de O_2 en sangre venosa mezclada que es igual a sangre de arteria pulmonar puesto que en aurícula y ventrículo derechos, aún la sangre procedente de la cava superior e inferior no se han mezclado bien. Se obtiene mediante:

$$C_VO_2 = [(Hb)\ (1{,}34)S_VO_2] + (P_VO_2)\ (0{,}0031)$$

Donde:

C_VO_2: Contenido de O_2 en sangre venosa mezclada.

Hb : Concentración de hemoglobina (en g / dL).

1,34 : Mililitros de oxígeno transportados por cada gramo de Hb (teóricamente).

S_VO_2: Saturación de la hemoglobina en sangre venosa mixta.

P_VO_2: Presión parcial de oxígeno en sangre venosa mixta.

0,0031 : Coeficiente solubilidad del O_2 disuelto en solución (plasma).

Ya está en condiciones para exponer la fórmula del Q_S / Q_T completamente desarrollada:

Esta fórmula exige los datos siguientes:

$$Q_S/Q_T = \frac{(Hb)\,(1{,}34) + [FiO_2(P_b - P_{H_2O}) - P_aCO_2/rQ]\,0{,}0031 - (Hb)\,(1{,}34)S_aO_2 + (P_aO_2)\,(0{,}0031)}{(Hb)\,(1{,}34) + [FiO_2(P_b - P_{H_2O}) - P_aCO_2/rQ]\,0{,}0031 - (Hb)\,(1{,}34)S_VO_2 + (P_VO_2)\,(0{,}0031)}$$

Hb : Concentración de hemoglobina (g / dL) ofrecida por el laboratorio clínico.

P_aCO_2: Presión parcial de CO_2 en sangre arterial mediante una gasometría.

S_aO_2: Saturación de la hemoglobina en sangre arterial mediante una gasometría.

P_b: Presión barométrica marcada por el barómetro del laboratorio o asumir valor fijo de 760.

P_{H_20}: Presión parcial vapor de agua, asumida como 47 mm Hg o valores establecidos, según temperatura del paciente.

P_VO_2: Presión parcial del oxígeno en sangre venosa mezclada (sangre de arteria pulmonar, AP_o) o de sangre de ventrículo derecho mediante catéter largo (lo correcto es de AP_o previo catéter de flotación). La cierta diferencia de resultados no es significativa cuando existen Q_S / Q_T elevados. No es válida la sangre de aurícula derecha o de vena cava superior.

S_VO_2: Saturación de la hemoglobina de la sangre del ventrículo derecho mediante catéter largo (lo correcto es AP_o) previo, catéter de flotación. La cierta diferencia de resultados no es significativa cuando existen Q_S / Q_T elevados. No es válida la sangre de aurícula derecha o de vena cava superior.

Valores de la determinación del Q_s / Q_T:

1. *Valores normales:* entre 3 y 5 %.
2. *Valores anormales:* en el síndrome de dificultad respiratoria del adulto (SDRA):
   a) *Estadio I:* Alcanza hasta 15 %.
   b) *Estadio II:* Oscila entre 15 y 30 %.
   c) *Estadio III:* Entre 30 y 50 %.
   d) *Estadio IV:* Mayor 50 %.

Cálculo de cortocircuitos pulmonares con FiO_2 de 1,0 y P_aO_2 con un valor > 150 mm Hg:

$$Q_S / Q_T = \frac{(P_AO_2 - P_aO_2)\,0{,}0031}{D_{A\text{-}V}O_2 + (P_AO_2 - P_aO_2)\,0{,}0031}$$

Donde:

Q_S / Q_T: Relación sangre no oxigenada / gasto cardíaco (dado por flujo sanguíneo pulmonar).

P_AO_2: Presión parcial del oxígeno en los alveolos.

P_aO_2: Presión parcial del oxígeno en la sangre arterial.

0,0031: Coeficiente solubilidad del O_2 disuelto en solución (plasma).

$D_{A\text{-}V}O_2$: Diferencia entre el contenido de O_2 del alveolo y la sangre venosa mixta.

Difusión

La difusión es el mecanismo de la respiración mediante el cual, a través de la membrana alveolocapilar (MAC) y sobre la base de la diferencia o gradiente de presiones, el oxígeno pasa del alveolo a la sangre capilar pulmonar y el bióxido de carbono en sentido inverso; en este proceso, además del movimiento de gases, es importante la velocidad con que se produce tal intercambio.

El *gradiente de presión* de los gases a ambos lados de la membrana resulta decisivo: cuanto mayor sea la diferencia entre un compartimiento y otro, mayor será la *velocidad* de difusión gaseosa. La diferencia entre la presión del O_2 del aire inspirado y la del alveolo se debe a que la del aire alveolar es menor, porque sólo puede ser reemplazado parcialmente por aire atmosférico en cada respiración, como consecuencia del espacio muerto anatómico y el aire que permanece en los alveolos; con respecto al gradiente de PO_2 entre alveolos y venas, se debe a que gran parte del O_2 ha difundido al interior de las células. La diferencia de presión del CO_2 del extremo arterial del capilar (sangre venosa) con respecto a la del alveolo explica, por sí sola, sus posibilidades de difusión hacia el exterior (cuadro 5).[130]

Cuadro 5
Gradiente de presiones de gases en la respiración pulmonar

Gases en:	PO_2 mm Hg	PCO_2 mm Hg
Aire inspirado	159	0,3
Alveolos	104	40
Arterias	100	40
Tejidos	40	46
Venas	40	46
Aire espirado	20	27

La difusión de los gases desde el alveolo al capilar se efectúa a través de una fase líquida, por lo que la *solubilidad* del gas es otro factor importante para determinar su paso por la MAC. En la fase líquida el CO_2 difunde 24 veces más que el O_2 por ser más soluble. Si se combinan los factores de solubilidad y densidad, el bióxi-

do de carbono difunde 20,7 veces más que el oxígeno.[70]

Han sido señaladas las características más relevantes de la MAC; su espesor incide directamente en la difusión: mientras más delgada es, mayor es la velocidad de difusión de los gases; también su superficie influye, puesto que, cuanto mayor es tanto mayor es la cantidad de gas que puede difundir en un tiempo determinado. El compartimiento vascular de la MAC ofrece la particularidad de que al ser algo menor su diámetro con respecto al del hematíe, determina que este, para atravesarlo, debe deformarse; ello provoca una mayor superficie de intercambio gaseoso y un cierto retardo en su traslación, lo que favorece, a su vez, el volumen de difusión del O_2. De lo señalado se puede deducir que son numerosos los procesos que pueden alterar la difusión, dependiendo de:

1. *Disminución de la P_AO_2*, que exige un incremento del tiempo de intercambio para lograr el equilibrio. En sentido opuesto, una P_AO_2 elevada debida, por ejemplo, a una oxigenación suplementaria, mejora sensiblemente la difusión; la hipoxemia a causa de un trastorno de difusión nunca llega a ser tan importante que no pueda mejorarse con una FiO_2 de 0,3 o 0,4.
2. *Alveolos ocupados por exudados*, edema (líquido) o que no estén permeables determinan un trastorno básico de ventilación que afecta directamente la difusión con caída del gradiente de O_2; la presión de CO_2 se mantiene en límites normales por su superior difusibilidad con respecto al O_2.
3. *Aumento del espesor de la membrana*, por la presencia de líquido (edema) en el espacio intersticial y sacos alveolares, o uno de estos; ejemplos típicos: el edema pulmonar, cardiogénico o no, hipervolemia por transfusiones excesivas, neumonía intersticial, etc.; también la fibrosis puede aumentar considerablemente el espesor de la MAC, interfiriendo la difusión a tal punto que puede determinar bloqueo alveolocapilar, como ocurre en la beriliosis, sarcoi-dosis, fibrosis intersticial difusa, intoxicación por O_2, etcétera.
4. *Disminución del área o superficie de la MAC*, típica del TEP, membrana hialina, estenosis mitral, atelectasias, etcétera.

En general, se deben sospechar trastornos de la difusión en presencia de S_aO_2 baja, con ventilación normal o adecuada, el espacio muerto fisiológico normal, la P_aCO_2 disminuida y un pH ligeramente alcalino; la mejoría, obligada por un incremento de la FiO_2, no excluye la presencia de trastornos de relación ventilación / perfusión, que también puede mejorar con esta medida.

Transportación

La función principal de este proceso de la respiración es el transporte de oxígeno, fundamentalmente en combinación con la hemoglobina, a los capilares tisulares, donde queda liberado para ser utilizado por las células y, a su vez, el transporte del CO_2 desde las células, combinado con sustancias de la sangre y en el hematíe, hasta el capilar pulmonar, para permitir su difusión hacia el alveolo.

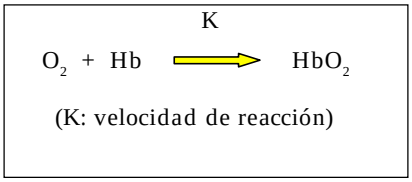
Transporte de oxígeno

El transporte de oxígeno hacia los tejidos con el objetivo de cumplimentar las necesidades mitocondriales de las células depende de numerosos factores:[128]

1. *Ventilación:* Producto de una adecuada relación entre la ventilación alveolar (2,8 L / m^2 de superficie corporal) y la perfusión de los alveolos (3,5 L / m^2 de gasto cardíaco), lo que es igual a una V_A / q = 0,8, es posible disponer de 140 mL / min / m^2 de oxígeno, paso previo obligado para aspirar a una buena difusión y posterior transporte. Los mecanismos que regulan la ventilación facilitan el mantenimiento de esta vital función.
2. *Gasto cardiaco:* La cantidad de oxígeno disponible o su transporte en la sangre arterial dependen directamente del gasto cardiaco (G_C) y del contenido de oxígeno de la misma (C_aO_2). Los factores que influyen positiva o negativamente sobre el G_C determinan cambios sensibles en la transportación de los gases.
3. *Redistribución del flujo sanguíneo:* El organismo, mediante una redistribución del flujo sanguíneo, está en condiciones de enfrentar y compensar el incremento de la utilización de O_2, o una caída del G_C hasta 30 %. Para lo primero se apoya en la autorregulación, produciendo vasodilatación de las áreas de mayor actividad metabólica o incremen-tando la resistencia vascular en los tejidos con baja extracción de O_2. Para lo segundo existe el mecanismo de control de la presión arterial que puede conducir a una vasoconstricción simpática que afecta a algunos vasos periféricos, de forma tal, que quedan casi totalmente ocluidos. Los riñones, por ejemplo, pueden dejar de producir orina por constricción arteriolar en respuesta a la descarga simpática.
4. *Hematócrito y volumen sanguíneo:* Sus valores repercuten, de manera determinante, sobre el G_C; por ejemplo, la entrega de O_2 a los tejidos se ve afectada por un hematócrito bajo; el déficit de volumen sanguíneo también compromete la entrega por disminución de la presión sanguínea o incremento de la resistencia al retorno venoso, todo lo cual reduce el G_C; por el contrario, el transporte de O_2 puede

incrementarse si se eleva la volemia. Normalmente sólo 3 % del oxígeno es transportado disuelto en el plasma, es decir 0,3 mL de O_2 por cada 100 mL de sangre. Este pequeño contenido aumenta muy discretamente cuando se dan altas concentraciones de oxígeno, de manera que su transportación por esta vía carece de valor terapéutico; sin embargo, al suministrar oxígeno a presiones muy elevadas (cámara de oxigenación hiperbárica, a 2 o 3 ata), se logra elevar hasta 10 % la transportación del O_2 disuelto en el plasma, cifra de indudable valor terapéutico.[130,131]

5. *Concentración de la hemoglobina:* Normalmente 97 % del oxígeno es transportado previa unión con la hemoglobina en forma de oxihemoglobina o hemoglobina oxigenada, reacción apoyada en la afinidad del O_2 por la hemoglobina y que determina una reacción reversible:



La hemoglobina es una proteína que se encuentra en el interior del hematíe y que posee 4 átomos de hierro, los cuales, unidos a 4 grupos pirrólicos, forman el *grupo hem*; de las 2 valencias restantes del hierro, una queda libre para unirse con una molécula de O_2 y la otra se une a la globina; por tanto, la molécula de Hb se combina con 4 de O_2. Cuando la Hb se ha convertido por completo en hemoglobina oxigenada (HbO_2) se dice que está plenamente saturada (S_aO_2 100 %); cada gramo de Hb transporta 1,34 mL de O_2, por lo que un paciente con 15 g / dL de Hb transporta 20 mL de O_2 (1,39 mL / g de Hb sólo se obtiene en condiciones de pureza extrema de la Hb, el cual se reduce 4 % por impurezas, como la metahemoglobina).[131]

6. *Curva disociación de la oxihemoglobina:* La relación P_aO_2 con la saturación de la Hb (S_aO_2) es descrita como curva de disociación de la hemoglobina. La cantidad de oxígeno que se combina con la Hb no se relaciona en forma lineal, sino que describe una curva en forma de ∫, con un ascenso notable si la P_aO_2 asciende desde 10 hasta 60 mm Hg y un ascenso más gradual si se eleva desde 60 hasta 100 mm Hg. Mirada como curva ascendente representa la carga de la Hb con O_2. En sentido descendente, representa la descarga de O_2 a la circulación general, y desde esta al interior de la célula. Por tanto, una P_aO_2 de 60 mm Hg expresa un nivel crítico, ya que por encima de este se garantiza una S_aO_2 de 90 % o más, y por debajo desciende en forma alarmante. Esta relación sugiere importantes ventajas por cuanto:

a) Si la P_aO_2 disminuye por alguna enfermedad pulmonar, un cambio de 10 a 20 mm Hg modifica muy poco la S_aO_2 y, por tanto, los tejidos continúan recibiendo las cantidades adecuadas de oxígeno.
b) La PO_2 de los tejidos siempre es menor que la de la sangre arterial, por tanto, el oxígeno difunde aunque la P_aO_2 sea baja.
c) Si hay disminución del G_C el oxígeno requerido por los tejidos es suministrado por el que contiene la hemoglobina, aumentando la diferencia entre cantidad de oxígeno contenida en sangre arterial (C_aO_2) y el contenido en la sangre venosa (C_VO_2).

Numerosos factores provocan desplazamiento de la curva de disociación de la oxihemoglobina, ya sea hacia la *izquierda*, lo que facilita una carga mayor de oxígeno de la hemoglobina con una P_aO_2 más baja, o hacia la *derecha*, lo que permite la descarga o liberación de más oxígeno hacia los tejidos a una P_aO_2 más baja, proporcionando oxígeno adicional a las células más activas.

7. *Afinidad de la hemoglobina por el oxígeno:* Hemos señalado la afinidad del O_2 por la Hb, pero numerosos factores pueden afectarla, por exceso o por defecto. Entre estos factores se tienen:[39] concentración de iones hidrógeno, electrolitos intraeritrocitarios, presión parcial de bióxido de carbono, aumento del 2-3-difosfoglicerato, temperatura, etcétera.

a) *Concentración de iones hidrógenos:* A mayor concentración de iones de hidrógeno (H^+) mayor incremento de la P_{50} (P_aO_2, a la cual la hemoglobina está saturada a la mitad con oxígeno), lo que provoca disminución de su afinidad y se libera más oxígeno a los tejidos; ello se basa en el efecto Böhr. Por tanto, un incremento de la concentración plasmática de H^+ determina una desviación de la curva hacia la derecha (15 %) y una disminución la desplaza, en una proporción similar, hacia la izquierda.
b) *Electrolitos intraeritrocitarios:* Un incremento del contenido de iones de K^+, Na^+ y Cl^- intraeritrocitario también provoca incremento de la P_{50} y, por tanto, disminuye la afinidad del oxígeno por la hemoglobina. Esta reacción se basa en el *efecto salt* relacionado con concentraciones de iones intraeritrocitarios.
c) *Niveles de la presión parcial de bióxido de carbono:* Un aumento del CO_2 en la sangre determina iguales cambios a los descritos. Cuando difunde de la sangre hacia los alveolos provoca un descenso de la P_aCO_2 con elevación del pH; ambos efectos desplazan la curva hacia la izquierda, por lo que, con una determinada presión de O_2, la cantidad de oxígeno que se fija a la hemoglobina es mayor, permitiendo un transporte superior del

mismo a los tejidos. En los capilares tisulares el CO_2 que penetra en la sangre desplaza O_2 de la Hb y brinda de este modo una cantidad adicional de oxígeno a los tejidos, superior a la que se hubiera separado de la hemoglobina sobre la base de la PO_2 local (efecto Böhr).

d) *Aumento del 2-3-difosfoglicerato:* Los glóbulos rojos no tienen actividad metabólica, pero son capaces de sintetizar, por medio de la glicólisis, algunos fosfatos orgánicos con el 2-3-difosfoglicerato (2-3-DPG), el cual se encuentra en una mayor concentración dentro del eritrocito, constituyéndose en su única fuente de energía, desempeñando, además, un papel importante en el transporte de K^+ y Na^+ a través de la membrana celular y, por ende, en la determinación de su volumen, así como osmolaridad. Por acción catalítica de la difosfogliceromutasa (DPG-mutasa) se convierte en 1-3-DPG y posteriormente, cerca de 20 % del mismo se transforma nuevamente en 2-3-DPG. Un aumento de este último disminuye la afinidad de la hemoglobina por el oxígeno, no obstante, que normalmente conserva la curva de disociación desplazada algo a la derecha. En condiciones de hipoxia de más de 3 h, la cantidad de DPG en sangre aumenta mucho, desplazando aún más la curva hacia la derecha, permitiendo con ello que se libere oxígeno hacia los tejidos a presiones parciales tan bajas como 10 mm Hg.

e) *Temperatura:* Un aumento de la temperatura corporal provoca desviación de la curva hacia la derecha y viceversa.

Puede concluirse que, en condiciones de acidemia, en la cual existe una elevación de los iones H^+ en sangre, se produce una mayor descarga de oxígeno a una PaO_2 determinada. Todo lo contrario sucede durante la alcalemia, donde existe una elevada afinidad del oxígeno por la Hb. Por ello, frente a una acidemia por hipoxia, anemia, bajo gasto cardiaco, etc., la afinidad de la Hb por el O_2 es menor, facilitando la descarga de este hacia los tejidos a una determinada P_aO_2.

Liberación del oxígeno por la hemoglobina en los tejidos

En condiciones normales (Hb, 15 g / dL; P_aO_2, 95 mm Hg y S_aO_2, 97 %), la cantidad de oxígeno transportada por la hemoglobina es de alrededor de 20 mL (Hb ÷ 1,34); sin embargo, al atravesar el capilar los tejidos, esta cantidad se reduce hasta cerca de 15 mL (con PO_2 igual a 40 mm Hg) y S_aO_2, 75 %) de donde se concluye que en condiciones normales se consumen aproximadamente 5 mL de O_2 / 100 mL de sangre durante cada ciclo a través de los tejidos. En caso de paro cardiaco, la cantidad total de O_2 transportado es consumida en tan sólo 4 min (20 ÷ 5), margen de tiempo que se dispone para restablecer la circulación sin que se produzcan lesiones irreversibles en algunos tejidos vitales como el encéfalo.

Transporte de CO_2

El CO_2 es producido en las células de los tejidos como resultante de la oxidación, completa o no, de carbohidratos y lípidos; pasa, por gradiente de presiones, hacia la sangre, la cual es capaz de transportar hasta 3 mL de CO_2 por cada 100 mL de sangre, en diferentes formas químicas: disuelto en plasma, combinado con la hemoglobina y unido al ion bicarbonato.

1. *Disuelto en el plasma:* Hasta 6 o 7 % del CO_2 es transportado por la sangre como tal, en solución física o una pequeña proporción unida al agua, formando ácido carbónico (CO_3H_2); otra cantidad pequeña se combina con las proteínas plasmáticas. Esta cantidad es importante porque actúa de intermediaria entre el aire del alveolo y el interior del hematíe.
2. *Combinado con la hemoglobina:* El CO_2 es capaz de combinarse con la hemoglobina en una reacción reversible que ocurre en forma muy laxa. El compuesto formado recibe el nombre de *carbaminohemoglobina* (Hb + CO_2). Este mecanismo permite transportar entre 15 y 25 % del CO_2. Dicha reacción no ocurre en el mismo punto de la molécula de Hb en el que se produce la reacción con el oxígeno, de modo que le resulta factible a la hemoglobina transportar simultáneamente O_2 y CO_2.
3. *En forma de ion bicarbonato:* Aproximadamente 70 % del CO_2 se transporta en forma de ion bicarbonato (CO_3H^-), luego que entra en el glóbulo rojo por difusión y se combina con el agua intraeritrocítica por medio de la enzima anhidrasa carbónica, para dar lugar al ácido carbónico. Más tarde este se combina con el potasio intraeritrocitario formando el bicarbonato de potasio. Cuando su concentración se hace alta se desdobla nuevamente en ion bicarbonato (CO_3H^-) y potasio (K^+). El ion bicarbonato sale del eritrocito y se combina con el sodio del plasma, formando el bicarbonato ácido de sodio (HCO_3Na), a cambio de que los iones de cloro penetren en el hematíe, donde se combinan con el K^+, originándose el cloruro de potasio (KCl).

Al llegar al pulmón por medio del capilar pulmonar arterial (sangre venosa) ocurren los fenómenos siguientes:

1. El CO_2 disuelto físicamente pasa al alveolo por gradiente de presiones.
2. El CO_2 del hematíe pasa al plasma a cambio de que penetre el HCO_3Na.

3. Éste se transforma en H_2CO_3 y al disociarse en CO_2, sale al plasma y alcanza al alveolo por gradiente de presiones.

Regulación

Es el mecanismo mediante el cual el sistema nervioso controla y regula, tanto la frecuencia como la intensidad ventilatoria, de manera que la presión parcial de O_2 y CO_2 en sangre arterial se mantenga en límites normales ante las diferentes demandas, confiriéndole carácter automático a tan complejo proceso, si bien por breves instantes puede ser controlado voluntariamente.[70,130,131]

Esta necesidad deriva de la inexistencia de un sistema de generación de impulsos rítmicos, propios del aparato respiratorio, es decir, los músculos respiratorios no poseen automatismo; para contraerse requieren de estímulos que les llegan por los nervios intercostales y frénicos; el ritmo y la frecuencia respiratoria son mantenidos por neuronas localizadas en diversas porciones del SNC, cuya acción es modificada por estímulos aferentes químicos y nerviosos:

1. *Regulación nerviosa:* En el SNC se encuentran conjuntos de neuronas capaces de modificar la respiración: centros bulbares y protuberanciales.
   a) *Centros bulbares:* En la sustancia reticular lateral del bulbo raquídeo se encuentran 2 grupos de neuronas que constituyen los centros inspiratorios y espiratorios:
      – *Centro inspiratorio:* Se localiza a ambos lados de la línea media, en la posición ventral de la zona reticular. Al ser estimulado hace que los músculos inspiratorios se contraigan. Sus neuronas están muy cerca y se interconectan estrechamente con el haz solitario que es la terminación sensorial de los nervios vago y glosofaríngeo, los que trasmiten señales sensoriales de los quimiorreceptores periféricos; los vagos también transitan señales sensoriales de los pulmones.
      – *Centro espiratorio:* Se localiza en posición caudal respecto al centro inspiratorio, a ambos lados de la línea media; al distenderse los pulmones le envían impulsos que provocan, a su vez, inhibición del centro inspiratorio, cesando la inspiración y ocurre la espiración pasiva, finalizada la cual, comienza otro ciclo respiratorio.
   b) *Centros protuberanciales:*
      – *Centro apneuístico:* Este grupo de neuronas se encarga de evitar apneusis, o paro respiratorio en inspiración, por tanto, su función fundamental es excitar la inspiración.
      – *Centro pneumotáxico:* Este grupo de neuronas, localizadas en la porción anterosuperior de los pedúnculos cerebrales, se encarga de inhibir la acción del apnéusico.
2. Reg*ulación química:* Existen elementos químicos, tales como el O_2, CO_2 y concentración de los iones H^+, que actúan sobre la respiración luego que sus cambios o modificaciones de concentración son detectados por estructuras especializadas, conocidas como *quimiorreceptores*, ubicados en el tallo cerebral, cayado aórtico y arterias carotídeas.
   a) *Quimiorreceptores del tallo cerebral:* El centro respiratorio es estimulado cuando se produce un incremento de la concentración de iones de hidrógeno y de CO_2 en el líquido cefalorraquídeo (LCR); es frenado en condiciones opuestas a las señaladas. Los cambios de estos elementos en el LCR se establecen cuando previamente son modificadas sus cantidades en sangre.
   b) *Receptores del cayado aórtico y arterias carotídeas:* Son sensibles a los cambios de concentración de oxígeno en la sangre. Cuando este disminuye se produce, a través de estos cuerpos, un estímulo del centro respiratorio; si el paciente respira oxígeno suplementario este estímulo disminuye o cesa. Además, son estimulados por el CO_2 y por concentraciones elevadas de iones de H^+.
3. *Receptores mecánicos:* Situados en el pulmón y en la pared torácica, son capaces de detectar la distensión o el colapso pulmonar durante la inspiración y espiración respectivamente; se considera que están mediados por fibras vagales aferentes, porque desaparecen luego de la sección de los vagos. El reflejo inhibidor de la inspiración se inicia cuando se infla el pulmón y se distienden las estructuras del parénquima; sus receptores parecen ubicados en los bronquiolos. Los receptores de la distensión se sensibilizan por congestión vascular, atelectasias, reacciones a la histamina, etc.; este reflejo es conocido como de Hering y Breuer.[70,128]

Al examinar los componentes del aparato respiratorio se observa la estrecha relación entre todos ellos, de manera que se puede concluir que para realizar normalmente su función depende de los diferentes elementos que se acaban de analizar. A manera de resumen los factores de una buena función respiratoria son:

a) Vía aérea intacta y permeable.
b) Caja torácica adecuada.
c) Integridad de la membrana alveolocapilar.
d) Elasticidad pulmonar correcta.
e) Regulación nerviosa de la respiración.
f) Concentración apropiada de los gases respiratorios.
g) Gasto cardiaco adecuado.

Capítulo 3

Etiofisiopatogenia del asma bronquial

Etiopatogenia

A pesar de su alta prevalencia, todavía no se conoce la causa (o causas) que provocan el asma bronquial (AB). En esta enfermedad, además de la reconocida obstrucción bronquial reversible, se acepta también la presencia de un proceso inflamatorio de la mucosa bronquial y para explicar las numerosas hipótesis etiopatogénicas se apoyan en la existencia, bien documentada, de ciertas condiciones asociadas a la aparición del asma, entre estas la herencia, la atopia, infecciones y otras.

Hoy se acepta que es la interacción entre la genética y los elementos ambientales (definidos en términos de estilo de vida "occidental", dieta refinada, exposición a los alergenos o a patrones de infecciones virales en épocas tempranas de la niñez, tabaquismo materno y otros), lo que determina la prevalencia real de la enfermedad. No obstante que los factores genéticos sean *per se*, importantes en la determinación de una tendencia a desarrollar AB.[25,29,113,122]

Un número importante de factores ambientales interactúan determinando o incrementando la inflamación de las vías aéreas; son conocidos como *factores inflamatorios*, predisponentes o inductores. Otro grupo, formado por los *factores broncoconstrictores*, desencadenantes, agravantes, o *triggers*, provocan broncoconstricción en sujetos que están listos para tener asma o hiperrespuesta de las vías aéreas.

La categorización de ambos tipos de estímulos, los broncoconstrictógenos y los proinflamatorios, facilita la comprensión posterior de la fisiopatogenia del asma y su identificación se convierte en elemento muy valioso para un tratamiento integral. Entre los factores que aumentan estos estímulos se encuentran:[22,132]

1. *Factores que aumentan la inflamación:*
   a) Factores genéticos.
   b) Factores atópicos. Alergenos inhalados.
   c) Factores ocupacionales (sensibilizantes químicos de bajo peso molecular).
   d) Infecciones del tracto respiratorio (virales, micoplasma, etc.).
   e) Irritantes químicos (gases dañinos a concentraciones altas, ozono, etc.).
   f) Reflujo gastroesofágico.
   g) Menstruación.
   h) Algunos elementos de los cambios de clima.
2. *Factores broncoconstrictivos:*
   a) Cambios físicos:
      – Ejercicios físicos.
      – Aire frío.
   b) Exposiciones emocionales extremas:
      – Reírse, sorpresas agradables, disgustos.
      – Alteraciones psíquicas.
   c) Hiperventilación.
   d) Inhalación de irritantes (irritógenos).
   e) Algunos elementos de la contaminación ambiental.
   f) Algunos elementos de los cambios de clima.
3. *Broncoconstrictivos severos:*
   a) Medicamentos:
      – Aspirina y antiinflamatorios no esteroideos (AINEs).
      – Bloqueadores ⇓-adrenérgicos.
      – Captopril, enalapril.
      – Medicamentos inyectables que provocan crisis alérgica.
   b) Alergenos, aditivos alimentarios o inhalados a altas dosis o con extrema sensibilidad.
   c) Picaduras, ácaros.

Aspectos genéticos

Hasta ahora no se ha logrado descubrir el "gen del asma". Las dificultades para estudiar el AB como un fenotipo clínico parten de la existencia, claramente identificadas, de subgrupos de asmas, como por ejemplo, la extrínseca, la intrínseca y el asma ocupacional, lo que hace pensar que la herencia de sucedáneos del asma es mayor que la heritabilidad del asma misma. Una muestra de ello es que la de la IgE es mayor que la de la hiperreactividad bronquial (HRB) y la de esta es mayor que la de la atopia o el asma. Se ha postulado una herencia separada para la atopia y para la disnea por broncospasmo y más recientemente que la transmisión genética de la HRB es independiente de la atopia.

Esta propuesta de que la atopia y el asma se heredan independientemente no invalida el concepto de que la atopia, a su vez, puede aumentar la probabilidad de que un determinado sujeto desarrolle el AB si también está presente la susceptibilidad genética para esta. Estas nuevas variables podrían explicarse por los resultados de los estudios sobre gemelos y familias, los cuales han demostrado que el asma es una enfermedad hereditaria

y que no se trata de un padecimiento provocado por defecto en un solo gen, sino más bien por un *trastorno poligénico*.[27,69,133,134]

Estas variables comienzan a esclarecerse. Se señala actualmente que la tendencia a la hiperreactividad bronquial estaría determinada por un gen en relación estrecha con el receptor IgE en el cromosoma 11q13. La presencia de un gen exclusivo para la hiperreactividad bronquial podría explicar el asma intrínseca o criptogénica, mientras que un gen para atopia explicaría el asma alérgica típica, asociada con rinitis o eczema. La herencia de ambos genes daría lugar a una mayor susceptibilidad a la hiperreactividad bronquial y a un aumento de la probabilidad de desarrollar asma en un individuo atópico.[23]

Estudios hechos en familias y en gemelos monocigóticos (en los que la coincidencia de asma no es completa) sugieren que, aunque los factores genéticos tienen influencia en la aparición del asma, los factores ambientales son más importantes, de tal manera que hoy es aceptado por muchos que para que un individuo desarrolle asma debe tener antes predisposición genética a la enfermedad y quedar expuesto a precipitantes ambientales apropiados. En esta interacción entre influencias genéticas y el medio aún no se conocen sus contribuciones relativas.[123-125,134]

Existe un hecho cierto: 50 % de los niños con AB tienen una historia familiar de asma, sobre todo aquellos que son atópicos. Se acepta que las cantidades de IgE sérica se encuentran bajo control genético, aunque el modo de heredarla no está claro. Desde 1989 los estudios moleculares indican que el gen de la atopia por medio de la reactividad IgE está localizado en el cromosoma 11q13 y se sugiere que su herencia sea dominante, codominante, recesiva y poligenética (numerosos familiares padecen de atopia). Para muchos autores, en el origen del asma y enfermedades afines, tales como rinitis alérgica, se encuentra una atopia que, aunque trasmitida genéticamente, parece ser el resultado, tanto de un factor genético como medioambiental, siendo el primer elemento el más importante factor de riesgo, puesto que del factor genético depende la identificación de los infantes con alto riesgo para desarrollar enfermedades atópicas, lo cual permitiría tomar medidas preventivas.[18,69,134-139]

Es bueno recordar que no todas las personas alérgicas padecen de asma y que muchos asmáticos no son alérgicos. Los estudios epidemiológicos han demostrado que, a pesar de que un alto porcentaje de la población es atópica (a juzgar por las pruebas cutáneas), solamente una parte es asmática. A su favor está que ha sido demostrada la existencia de mastocitos viables en el *mucus* que están en la luz de la tráquea y de los gruesos bronquios, es decir, se degranulan en cuanto se ponen en contacto con el antígeno específico. Hoy día se acepta que, tanto la predisposición genética como la posterior exposición ambiental al alergeno constituyen un proceso integral conducente al desarrollo del asma.[25,70,81,114,121]

En el estudio de los genes implicados en el asma y la atopia se examinan cuáles podrían predisponer al desarrollo de enfermedades alérgicas; para ello se emplea el tamizaje genómico y la identificación de genes candidatos que podrían ser responsables del trastorno. El tamizaje genómico a través de todo el genoma humano pudiera identificar subfenotipos de asma que expliquen eventos comunes en esta enfermedad; ello permitiría detectar a los individuos con alto riesgo de padecerla, las terapias genéticas con blanco específico y, a su vez, disponer de nuevos agentes terapéuticos, así como nuevos enfoques hacia la inmunización; por ejemplo anticuerpos anti-IgE. En estudios más recientes se han identificados *loci* genéticos que podrían ser importantes en el desarrollo de enfermedades alérgicas: antígeno leucocitarios humanos HLA, genes para una familia de citocinas, gen receptor de alta afinidad para IgE, gen para el receptor de glucocorticoides.[23,25,140]

Antígenos leucocitarios humanos HLA

Los antígenos leucocitarios humanos HLA-II localizados en el cromosoma 6p, con 3 subclases (DR, DQ y DP), se encuentran en los linfocitos B, linfocitos T activados, especialmente CD-4$^+$, monocitos y macrófagos, lo cual asegura que la respuesta IgE específica para los diversos alergenos tiene un polimorfismo genético.

Genes para una familia de citocinas

El cromosoma 5q, el más estudiado en este momento, contiene un gran número de genes potenciales candidatos causantes del desarrollo del asma; entre estos se citan los racimos de citocinas Th_2 (interleucinas IL-4, IL-5, IL-9 e IL-13) y el gen de los receptores $\Downarrow_2$-adrenérgicos. Los genes para esta familia de citocinas han sido ubicados en el brazo largo del cromosoma 5, entre 5q22 y 5q31.[25,134,141]

Gen del receptor de alta afinidad para IgE

El receptor de alta afinidad para la IgE (FcεR1) está en el cromosoma 11q13 y sería el responsable de la producción de IgE con independencia del antígeno o de la IgE total. La subunidad $\Downarrow$ del FcεR1 está situada en el cromosoma 11 y el adrenorreceptor $\Downarrow_2$ en el cromosoma 5q, en el cual los polimorfismos de la región N terminal han sido vinculados con la severidad del padecimiento en poblaciones asmáticas (ello permitiría esperar que mutaciones funcionalmente relevantes pudieran alterar el comportamiento de las vías respiratorias).[25,134,141-143]

Más recientemente ha sido descrita la asociación del polimorfismo del aminoácido 27 (glutamina a

glutamato) en el adrenoceptor ⇓$_2$ (5q31) con la IgE, en familias con numerosos miembros asmáticos, de donde se especula la gran relevancia que tendría las mutaciones de esos genes en los sucedáneos del fenotipo asma.[134]

Otro hecho muy interesante derivado del estudio del trabajo del polimorfismo del adrenoceptor ⇓$_2$ es aquel que se refiere a la respuesta del paciente asmático al tratamiento, sobre la base de que también puede ser determinado genéticamente en parte. Existen 2 variantes comunes de este gen adrenoceptor (Arg-G16 y Gln-Glu27) para alterar la forma mediante la cual el receptor regula en forma decreciente (*down regulating*) una mayor extensión que el Arg16 y Glu27 del receptor; por ejemplo, la forma Gly16 del receptor es asociada con el asma nocturna y con la taquifilaxia a los efectos broncodilatadores de la dosis crónica con los agonistas ⇓. Es bueno señalar que la sustitución de aminoácidos dentro de la cadena ⇓ del receptor IgE de alta afinidad (FcεR1), reconocido en 1994, ha permitido sustituciones específicas en los aminoácidos 181 y 183 en poblaciones de familias atópicas.[134,144]

Gen para el receptor de glucocorticoides

También el receptor glucocorticoideo ha sido analizado en busca de mutantes dentro de un gen que pueda explicar la resistencia a los glucocorticoides. Hoy se señala que parece estar en el cromosoma 5q32-q33 (junto con el gen para el receptor ⇓$_2$-adrenérgico). Se les atribuye algún papel en la producción de IgE total, HRB y asma bronquial.

Se ha señalado, recientemente, que existe una unión entre asma y el cromosoma 12, para el cual existen otros aspirantes como los genes para el interferón-. , la forma constitutiva de la sintetasa del óxido nítrico, el factor de crecimiento de los mastocitos y el factor-1 de crecimiento insulínico. A continuación se resumen los genes candidatos (cuadro 6):[23]

Cuadro 6

Genes candidatos y asma bronquial

Genes	Asociación	Unión
⇓$_2$AR	IgE	IgE
5-LO	Asma	-
FcεR1 (⇓)	Atopia	Atopia
IL-4	-	IgE?
Receptor de células T	-	IgE

Alergenos

Hoy se acepta que la variedad y grado de exposición a los alergenos durante la niñez puede determinar el lugar y especificidad de enfermedad alérgica en las vías respiratorias. Los *alergenos*, considerados la causa desencadenante más frecuente e importante de las crisis agudas de asma bronquial, son compuestos químicos orgánicos de alto peso molecular, frecuentemente proteínas o compuestos de proteínas y otras materias. La mayoría son finas partículas de polvo orgánico con un tamaño menor a las 10 ∝m, lo que presupone masas con un diámetro aerodinámico. Otros pocos son gotas de aerosoles o gases.[22,135]

Cada vez es más evidente la importancia de la carga antigénica en el desarrollo, tanto de la atopia como del AB. La mayoría de los asmáticos son atópicos y en poblaciones de niños y adultos la HRB está asociada con la atopia (medida por los *test* cutáneos) en tal forma que los autores señalan que, cuanto más severa sea la HRB, más severa es la atopia. En el orden práctico esto se ratifica cuando al retirar al paciente de la exposición a los alergenos disminuye la severidad del asma clínica y de la HRB. El origen de los alergenos debe ser evaluado sobre 3 posibilidades:[32,145]

1. Alergenos originados fuera del hogar y en toda la comunidad.
2. Alergenos originados en el ambiente del hogar.
3. Alergenos ocupacionales.

La participación de los alergenos en el aire dentro del hogar (*aeroalergenos*) ha sido más fácil de describir que de caracterizar. Son, con mucho, los más importantes factores desencadenantes de la inflamación de las vías aéreas y de la hiperrespuesta bronquial (HRB). La mayoría son pólenes, esporas de hongos, secreciones, excreciones o caspas de animales, artrópodos residentes en la casa, proteínas animales contenidas en el polvo doméstico, por ejemplo, partículas de ácaros, cucarachas, etc.; en ocasiones el polen y los hongos de fuentes externas también pueden penetrar en el hogar y estar presentes junto a los señalados.[146]

Estos alergenos provocan asma por medio de una hipersensibilidad inmediata; sin embargo, se acepta que la alergia a los ácaros se relaciona más con la dermatitis atópica que con el asma, aunque otros autores, por el contrario, señalan que la disminución de la exposición a los ácaros hace disminuir la hiperreactividad bronquial.

Los estudios clínicos han mostrado de forma convincente, que la inhalación de ácaros del polvo doméstico causa asma y que un incremento de la exposición es considerado como un factor de gran riesgo de asma en adultos, a tal punto que una exposición a concentraciones superiores a 10 ∝g / g, multiplica por 4 la prevalencia del asma en niños.[18,146]

Por supuesto, existen alergenos que son introducidos al organismo por otras vías, por ejemplo, los ingeridos con los alimentos, inoculados por inyecciones, picadas de insectos, etc. y que son capaces de ocasionar reacciones de hipersensibilidad que, en ocasiones, afectan principalmente los pulmones.[22,128,131,147]

En los últimos años se ha analizado la clasificación de Gell y Combs, en la cual los 3 primeros grupos corresponden a la antiguamente llamada hipersensibilidad humoral mediada por anticuerpos, mientras que el cuarto grupo incluye manifestaciones de hipersensibilidad no mediada por anticuerpos, sino por linfocitos T y sus productos, las linfocinas, correspondiéndose con la hipersensibilidad celular o tardía. A la luz de estos hechos se sabe que los antígenos inhalados producen anticuerpos precipitantes, principalmente IgG y, tras un período de sensibilización, los nuevos contactos con el alergeno dan lugar a la formación de complejos antígeno-anticuerpos que fijan el complemento, siendo responsables de la reacción alérgica inflamatoria que puede alcanzar, inclusive, los espacios alveolares.[99,115,116]

Los *anticuerpos* o inmunoglobulinas son las moléculas de reconocimiento o receptores específicos para el antígeno de los linfocitos B que, al alcanzar su estadio final de diferenciación, se transforman en células plasmáticas, estos receptores desaparecen de la superficie celular y pasan a ser secretados. Estas moléculas circulan por la sangre y por la linfa donde se unen a los antígenos. Cada linfocito B puede producir y secretar inmunoglobulinas de la misma especificidad a las que se hallan en su superficie.

A pesar de que las moléculas del anticuerpo en su conjunto son muy heterogéneas, todas tienen una misma estructura básica: 2 cadenas pesadas idénticas y 2 cadenas ligeras idénticas, con 2 sitios de unión al antígeno. Los anticuerpos se pueden dividir en 5 clases en función de las cadenas pesadas que expresen: G (.), M (∝), A (α), D (δ) y E (ε), y en 2 clases en función de las cadenas ligeras: . y . . La comparación de las secuencias de diferentes moléculas de IgG ha permitido demostrar la existencia de 4 subclases: IgG-1, IgG-2, IgG-3 e IgG-4.[148]

La etiopatogenia inmunoalérgica, valorada con fuerza en el AB atópica extrínseca, surge en la mitad del siglo XX con una aceptación general no exenta de objeciones. Formulada en los años sesenta, plantea que un individuo con antecedentes familiares o personales de alergia (atopia) posee un aparato inmunológico genéticamente condicionado para la producción de inmunoglobulinas E en cantidades mayores que un individuo normal frente a iguales estímulos, habitualmente alergenos presentes en el medio ambiente, responsables de una sensibilización natural a través de las mucosas, por vía inhalatoria o digestiva.

Cada día es mayor la información que enfatiza la relación entre atopia (en términos de inmunoglobulina E sérica total, o IgE), tanto con la hiperrespuesta bronquial como con el asma clínica, relación particularmente fuerte en los pacientes con debut temprano de su atopia. La penetración de este alergeno dará lugar a la formación no sólo de grandes cantidades de IgE específicas, sino que, mediante la fijación por su *fragmento Fc* en los receptores de membrana que, a tales efectos, disponen los mastocitos peribronquiales y bronquiales, provocan su sensibilización cuando ello ocurre en cantidades suficientes.[22,70,77,97,120,149]

Si el mismo alergeno (con igual determinante antigénica) penetra en el árbol bronquial de un sujeto sensibilizado, se une al *fragmento Fab* de 2 inmunoglobulinas E fijadas a la membrana de los mastocitos sensibilizados, forman un puente y provocan la degranulación de los mastocitos, con liberación de aminas vasoactivas, principalmente la histamina y derivados del ácido araquidónico, como resultado de las modificaciones que ocurren en los fosfolípidos de la membrana.

Estos eventos conducen a una reacción en cadena que se deja sentir sobre los polimorfonucleares neutrófilos, eosinófilos, plaquetas y otros factores de la coagulación y el complemento, dando lugar a un proceso inflamatorio alérgico que actúa sobre los músculos de los bronquiolos terminales (músculos de Reissensen), y provoca su contracción, edema e ingurgitación de la mucosa, discrinia de las glándulas mucosas y caliciformes, y con ello, el deterioro de la mucosa, así como del aparato mucociliar.[70,77,83]

Como quiera que estos eventos afectan a un gran número o la casi totalidad de los bronquiolos terminales, se produce un aumento de la resistencia al flujo de aire, que se manifiesta por la caída del volumen espiratorio forzado en el primer segundo (VEF_1) con traducción clínica, en el momento oportuno, de disnea espiratoria, hiperinflación pulmonar, roncos y sibilantes, pudiendo llegar, con el agravamiento del cuadro, a modificaciones de la gasometría y el equilibrio ácido-base.[73,81,149]

No obstante estas particularidades, es bueno tener en cuenta que los pacientes en los cuales los alergenos provocan ataques de asma, con frecuencia también la tienen por otras razones. Además, ellos raramente son sensibles a un solo antígeno del medio ambiente; asimismo, la presencia del anticuerpo de la IgE a un alergeno del ambiente no necesariamente significa que el antígeno es causante del AB, ya que puede reflejar más una exposición pasada que actual, o el antígeno puede estar presente en cantidades no suficientes para provocar los síntomas. Por este motivo, para hablar de criterio diagnóstico de AB a causa de un alergeno en particular, es obligado basarse en la presencia del anticuerpo IgE y los síntomas o los cambios de la función pulmonar contra una exposición natural al antígeno o la existencia de un *test* de provocación bronquial (TPB) positivo a este.

Sin embargo, estos criterios tienen sus fallos porque, por ejemplo, un *test* de provocación bronquial positivo, puede significar simplemente que el individuo tiene anticuerpos IgE para el antígeno de que se trate y no que la exposición a este antígeno es la causante del AB. Es más, se considera que entre 60 y 80 % de las personas con AB de todas las edades en la comunidad tienen, por lo menos algún episodio inducido por un antígeno, y que entre 5 y 15 % de los pacientes con asma severa, suficiente para su ingreso en el hospital, tienen un componente alérgico.[145]

Contaminación del ambiente laboral

La presencia de alergenos desencadenantes de asma en el lugar de trabajo (alergenos químicos de bajo peso molecular) ha dado lugar al concepto de "asma ocupacional", ya que su aparición se debe, completamente o en parte, a la presencia de los mismos en el área de trabajo. Estos pacientes (de 5 a 10 % de los asmáticos adultos) con posterioridad también presentan hiperrespuesta a estímulos inespecíficos; por ejemplo, al ejercicio, aire frío y seco, calor excesivo y niebla. Entre estos tipos de alergenos están los *alergenos vegetales*, que incluyen el polvo de la raíz del konyac liberado durante el proceso de secado y deshilado de esta, el polvo de madera de cedro rojo occidental, granos, por ejemplo, el polvo del frijol de soya que contamina el ambiente durante la descarga de un barco, otros vegetales, etcétera.

Los *alergenos animales* se destacan en la industria de ostras y perlas y en la sericultura (producción de seda), animales de laboratorio, etc.; en el primer caso el asma por ascidias puede desarrollarse en trabajadores sensibles a los fluidos orgánicos de algunos de los 4 tipos de ascidias que se adhieren a la concha de las ostras, etcétera.

Los *alergenos químicos* son comunes e incluyen polvos farmacéuticos, isocianatos y diisocianato de tolueno (en la industria del plástico) y biscromato (en la industria del cemento y en el niquelado), colorantes, metales y otros compuestos químicos. La exposición a altas concentraciones de gases tóxicos (cloro por ejemplo) o humo pueden producir inflamación aguda de las vías aéreas con hiperrespuesta bronquial y síntomas persistentes. Esta condición ha sido denominada *síndrome de disfunción de la reactividad de las vías aéreas*. Otros ejemplos son los aerosoles para el cabello, vapores de gasolina o productos de limpieza doméstica.

Esta asociación permite identificar las profesiones y oficios correspondientes, por ejemplo, se señala el "pulmón del granjero", bagazosis, "pulmón del aficionado a los pájaros", "pulmón del fabricante de tatamis", hipersensibilidad a hongos tipo shiitake, nameko y pleurotus florida, etcétera.[18,150]

Siempre se debe pensar en esta posibilidad etiológica en aquellos asmáticos que debutan tardíamente y en los cuales no se haya podido demostrar otra causa. Muchos de estos pacientes manifiestan neumonitis por hipersensibilidad luego de una exposición ambiental sospechosa, o síntomas intermitentes, sistémicos y respiratorios, parecidos a una bronquitis, con disnea progresiva. Inmunológicamente, la piel reacciona contra el antígeno en 80 % de los casos de forma inmediata y 100 % de forma tardía.

Estos alergenos de bajo peso molecular (BPM) actúan de una manera análoga a los alergenos IgE-mediados, ya que producen una hipersensibilidad presumiblemente mediada por mecanismos inmunológicos, pero que no parece involucrar a la IgE. La importancia de determinar cuáles son estos alergenos está relacionada con la posibilidad de "curar" a estos pacientes luego de controlar su medio ambiente (estos aspectos se abordan más profundamente en el tema asma ocupacional).[18,19,22]

Contaminación ambiental no laboral

Aunque es ampliamente aceptado que la polución del aire puede incrementar la prevalencia de asma, no todos los estudios recientes sustentan este concepto, porque consideran que estos aspectos se relacionan más con la respuesta del asmático que con su posible papel etiológico en el desarrollo del asma.

Para la mayoría, el medio aparece como una causa importante de la morbilidad y mortalidad por AB. Numerosos estudios han demostrado la relación estrecha existente entre el incremento de ozono y óxido de sulfuro y el aumento de los ingresos de pacientes y de la mortalidad por asma. Otros han demostrado que la inhalación durante el ejercicio, en un ambiente con ciertos niveles de dióxido de sulfuro (SO_2), ácido sulfúrico, ozono y óxido de nitrógeno (NO_2), puede causar broncoconstricción aguda.

Es bien conocido que los asmáticos son particularmente sensibles al dióxido de sulfuro, y que sus niveles altos, solo o en combinación con el dióxido de nitrógeno inhalado durante el ejercicio físico pueden provocar disminución de la función pulmonar (la respuesta broncoconstrictora es evidente pocos minutos después de la exposición); también puede provocar incremento o desarrollo de HRB (su ausencia no necesariamente descarta el daño inducido por estos contaminantes oxidantes), e incremento en la resistencia de las vías aéreas; todas estas consecuencias responden bien a los agonistas ⇓-adrenérgicos, o pueden ser parcialmente bloqueadas por administración previa de cromoglicato de sodio, atropina, bromuro de ipratropium o antagonistas de los receptores H-1.

La exposición al ozono, incluso por corto tiempo, puede provocar descamación de células epiteliales bronquiales en sujetos saludables, incrementando los síntomas respiratorios y disminuir la función pulmonar en

asociación; otro ejemplo común, es estar expuesto a las partículas de diesel en el escape de los gases de motores (uno de los principales constituyentes del polvo de la ciudad) es capaz de provocar incremento de la producción local de IgE.[19,34,151]

Fumador activo

Dentro de los factores desencadenantes de broncoconstricción en el AB (aunque no inflamación de las vías aéreas) está el humo del cigarro, capaz de actuar como un irritante inhalado. El *hábito de fumar* está asociado a una elevación de las concentraciones de IgE sérica y se ha reportado incremento de la sensibilización a alergenos ocupacionales en pacientes fumadores; también ha sido asociado con la HRB, aunque su efecto es más marcado en grupos de edades mayores.

En el asmático se ha demostrado que la exposición al humo del cigarro aumenta la respuesta a la histamina, efecto menos evidente en pacientes asmáticos fumadores; cuando los padres fuman se ha reportado un incremento de HRB en los niños y en la necesidad de llevarlos al cuerpo de guardia con crisis de AB.

Estudios poblacionales en adultos indican que el fumar activamente, si bien se asocia al incremento de la concentración sérica de IgE total no se comporta así con el incremento de la reactividad de los *test* cutáneos para la alergia. El fumar parece que predispone a la hipersensibilidad tipo I a numerosos antígenos específicos inhalados presentes en situaciones ocupacionales, aunque no hay evidencias de que fumar activamente predisponga a la población a la sensibilización a los alergenos comunes del medio ambiente. Es bueno recordar que los fumadores con obstrucción del flujo aéreo tienen HRB correlacionada muy fuertemente con el grado de obstrucción y su respuesta tiene algunas diferencias con otras formas de HRB vistas en el AB.[152-158]

En cada puff de un cigarrillo son inhaladas cerca de 10^{16} a 10^{17} moléculas. Los *oxidantes in vitro* inactivan la α-1-inhibidor de la proteinasa, provocando un desbalance entre proteasa / antiproteasa, relación con mayor importancia en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y en los asmáticos fumadores. La carga de oxidantes en el fumador se aumenta por la liberación de intermediarios reactivos del oxígeno a partir de los leucocitos, tanto en sangre como en los espacios aéreos distales, sumada a la provocada, de forma directa por el humo del cigarro. La HRB que este produce en los cobayos ha sido considerada un fenómeno que implica neuropéptidos y, posiblemente, otros mecanismos.[18]

Los principales componentes del humo del tabaco, en las diferentes fases de su combustión, son los siguientes: [159]

1. *Fase de partículas:*
   a) *Fracción neutral:*
      – Benzo(a)pirene.
      – Debenz(a,h)antraceno.
      – 5-metilcriseno.
      – Benzofluorantenos.
   b) *Fracción básica:*
      – Nicotina.
      – N-nitrosonornicotina.
   c) *Fracción acídica:*
      – Catecol.
      – Promotor tumor no identificado.
   d) *Residuos:*
      – Níquel (sustancia carcinogenética).
      – Cadmio (sustancia carcinogenética).
      – Polonio radiactivo.
2. *Fase de vapor:*
   a) Hidracina.
   b) Clorovinil (sustancia carcinogenética).
   c) Uretano.
   d) Formaldehído (sustancia carcinogenética).
   e) Óxido de nitrógeno.
   f) N-nitrosodietilamina.

Fumador pasivo

La exposición a fumar, involuntaria o activamente, difiere cuantitativa y en alguna medida, cualitativamente. A causa de la baja temperatura en el cono de combustión de los cigarrillos sin llama, la mayor parte de los productos de pirólisis están enriquecidos en el humo "fuera de la corriente" en comparación con el humo de la "corriente principal", determinando que algunas sustancias tóxicas y carcinogénicas tengan concentraciones mayores; sin embargo, la dilución del humo en el aire reduce marcadamente las concentraciones inhaladas por el fumador involuntario en comparación con las inhaladas por el fumador activo.

Se ha reportado por numerosas publicaciones que la exposición, durante la niñez, a un ambiente de humo de tabaco está asociada con una mayor prevalencia del asma, sibilancia e HRB. También se ha señalado una estrecha relación entre la severidad de las crisis asmáticas del niño en el hogar y el hábito de fumar de las madres, aunque en ellos no está claro si el humo inhalado actúa como una causa primaria de inflamación de las vías aéreas o si interactúa con otros factores desencadenantes, por ejemplo los alergenos inhalados, para incrementar la severidad del asma.

Cuando se compara el efecto de la exposición pasiva al humo del tabaco, estudiando niños expuestos y no expuestos, se han observado los efectos siguientes:[160,161]

1. Los lactantes y niños mayores expuestos pasivamente al humo del tabaco de los padres fumadores presentan síntomas respiratorios (sibilancias) que requieren atención urgente.

2. El riesgo de desarrollar asma en los hijos de madres que fuman más de 10 cigarrillos por día en el domicilio, es 2,5 veces mayor respecto a los hijos de madres no fumadoras o que fuman menos de 10 cigarrillos por día.
3. En domicilios de padres fumadores residen 63 % de los niños asmáticos.
4. Los varones demuestran más sensibilidad a la exposición pasiva al humo del tabaco que las niñas y los efectos adversos aumentan con la edad, así como con la duración de la exposición.
5. La HRB empeora en aquellos niños asmáticos que son fumadores pasivos.

Se ha señalado con mucho énfasis que el hecho de que los padres fumen determina un incremento superior a 30 % de incidencia en la frecuencia de tos y sibilancia en sus hijos; incluye una reducción del crecimiento de la VEF_1 en niños de madres que fuman cigarrillos. La relación entre hidroxiprolina y creatinina en la orina ha sido utilizada por investigadores japoneses como un marcador de daño pulmonar y se ha observado que esta relación aumenta a mayor exposición del humo del cigarro. Cabe señalar que numerosos trabajos refieren incremento del riesgo de cáncer en mujeres casadas con hombres fumadores.[162]

Con lo expuesto hay datos suficientes para poder afirmar que la exposición pasiva al humo del tabaco influye negativamente en el niño asmático, aumentando la prevalencia, los síntomas y su intensidad, la HRB y disminuyendo la función pulmonar.[161]

Medicamentos

Numerosos medicamentos se relacionan de forma peligrosa con el desarrollo del asma bronquial. En los pacientes asmáticos sensibles a la aspirina y a los antiinflamatorios no esteroides o uno de estos, el cuadro clínico provocado puede llegar a ser catastrófico, lo que obliga a alejar estos medicamentos. En los casos de urticaria crónica, entidad típicamente atópica, los salicilatos son capaces de agravar el *rash* entre 20 y 50 % de estos pacientes. Es bueno recordar que los salicilatos del tipo no acetilado son frecuentes en la dieta.

Se ha reportado en muy pocos pacientes exacerbación de AB crónica durante el tratamiento con captopril y enalapril; varias son las explicaciones brindadas, una de estas la relaciona con una disminución del catabolismo de la sustancia P, potente sustancia broncoconstrictora a causa de estos inhibidores de la enzima anticonvertidora; otra señala que se produce una acción preventiva por la acumulación de AMPc en el músculo liso bronquial respiratorio con lo que disminuye el efecto broncodilatador de los agonistas ⇓-adrenérgicos.[132,163,164]

Dieta

En 1987 en Inglaterra se estimó que en 1,7 % de 18 582 pacientes se reportaron ataques de asma relacionados con alimentos específicos. Una reevaluación de la prevalencia de asma entre continentes ratifica las diferencias entre ellos sobre la base de diferentes estatus socioeconómicos. No obstante estos argumentos, aún no existe una explicación fisiológica para los resultados de esta especulación.

Una *dieta rica en sodio* ha sido asociada con una hiperrespuesta bronquial. Se ha señalado la aparente relación entre el incremento de la prevalencia de AB en sociedades que se están desarrollando económicamente, o donde existe una urbanización significativa, y el hecho cierto de que estas sociedades han elevado su consumo de sal, planteándose la hipótesis de que tal alteración dietética pudiera potencializar la HRB, que en animales y humanos ha sido relacionada con la elevación de la actividad de la Na^+/K^+ ATPase.

En el momento actual la etiopatogenia del asma bronquial se vincula a la dinámica del ion calcio (Ca^{++}) y su proteína portadora, la calmodulina, en el sentido de que todo mecanismo capaz de abrir los canales de calcio y permitir la penetración de este en la célula provoca la contracción muscular; el fenómeno contrario determina relajación; lamentablemente, hasta el momento no ha podido ser demostrado el efecto terapéutico de los antagonistas del calcio, como el verapamilo, en el tratamiento del asma bronquial.

En algunos trabajos se vincula la mortalidad por asma en hombres adultos con las altas cantidades de sal de sus comidas, resultados que no han sido reportados en la mujer. Un estudio realizado en Inglaterra, en 138 hombres, para buscar la correlación entre la excreción urinaria de sodio en 24 h y la reactividad bronquial medida por la prueba de histamina, mostró que existía una dependencia entre la ingestión de sal en la dieta y la respuesta bronquial. Otro elemento que apoya el papel de la sal en el asma bronquial es la posible relación entre AB e hipertensión arterial. Se conoce que la ingestión diaria de sal se relaciona con la presión arterial, lo que haría pensar, en igual sentido, si ciertamente el asma tiene relación con la ingestión de sal y si esta tiene igual papel en la etiología del AB, teniendo cierta lógica sugerir que un extra de sal agregada a la dieta puede potenciar los mecanismos del AB.[46,165-168]

Se ha reportado en los asmáticos la existencia de una relación entre las alteraciones de la función pulmonar o de la respuesta bronquial a la histamina o metacolina y los niveles séricos de ácido ascórbico, aunque para otros autores, la administración diaria de vitamina C ejerce pequeños efectos beneficiosos sobre el AB (pero no se tiene idea de sí este efecto posee significación clínica). Asimismo, ha sido reportada una asociación negativa entre la ingestión de niacina y la

broncoconstricción, así como un efecto inverso ante la ingestión de cobre. Se ha señalado cierta relación entre AB, y cantidades reducidas de selenio en sangre y determinados niveles de la glutatión-peroxidasa. Desde la década de 1930 se sabe que el magnesio actúa como broncodilatador en el asma. [69,164,165,169]

El consumo de vegetales como el pimentón, el tomillo, las ensaladas curry, las ciruelas pasas, etc., elevan ostensiblemente la cantidad de salicilatos en sangre, cuestión que se ha de tener en cuenta con los pacientes asmáticos sensibles a la aspirina o en los que sufren de urticaria crónica. La dosis capaz de iniciar esta reacción es de 30 mg, cifra inferior a las presentes en determinados alimentos, como por ejemplo, en el adobo curry (218 mg), pimentón (203 mg), tomillo (183 mg); la frambuesa contiene 5 mg, la ciruela pasa de 7 a 8 mg y el jugo de tomate entre 1 y 2,5 mg. Las dietas con ausencia de salicilatos en los alimentos no han mostrado efectos en el curso del AB.[164]

Infecciones

Los asmáticos son más propensos a las infecciones respiratorias víricas que los sujetos normales. Sin embargo, no hay evidencias documentadas de que las infecciones virales inicien el asma en individuos previamente normales. En otros, la mayoría, sí son capaces de desencadenar episodios de sibilancia. El microplasma es capaz de provocar crisis de asma bronquial como una respuesta de IgE, en mayor proporción en adultos. Se ha planteado, a partir de estudios experimentales, que estos virus, y en particular los rinovirus, incrementan en las vías aéreas la presencia de linfocitos T y eosinófilos, células que en el AB son importantes componentes del proceso inflamatorio.

Un número de publicaciones ha sugerido que las infecciones respiratorias en etapas tempranas de la vida (resfriados, gripes y bronquitis) pueden desempeñar un papel en la patogénesis del asma en el joven. Existen indicios de que las infecciones víricas en niños de corta edad, sobre todo por virus de la parainfluenza, rinovirus, influenza A y B, pueden predisponer a los alergenos, iniciando el proceso de sensibilización alérgica.

Los niños que han tenido bronquiolitis causada por el virus sincitial respiratorio y el rinovirus tienen una prevalencia aumentada de asma de hasta 70 % y, en general, se considera que en ellos entre 20 y 50 % de los ataques asmáticos son por infecciones virales agudas.

Si bien no se ha establecido con total certeza la relación entre las infecciones virales del tracto respiratorio alto y el desencadenamiento de AB, se señala que constituyen un factor etiológico en el desarrollo de la atopia, en particular, las infecciones virales en edades tempranas de la vida. Entre los factores que predisponen a los niños a sufrir crisis agudas de AB durante las infecciones virales están: [42,170]

1. Edad menor de 5 años.
2. Historia familiar de enfermedad alérgica.
3. Infección respiratoria por virus sincitial respiratorio, influenza, parainfluenza, cornavirus, rinovirus y *Mycobacterium pneumoniae*.
4. Sexo masculino.
5. Existencia de hiperreactividad bronquial previa.

Los estudios en adultos sugieren que una pequeña proporción de todas las exacerbaciones asmáticas (cerca 6 %) es por infecciones. En ellos, la evidencia de relación entre AB, infecciones virales y cambios de estaciones es mucho mayor. Se plantea que la regulación autonómica es el mecanismo de mayor probabilidad, más que el aumento de la HRB inespecífica. A este se debe la disminución de la respuesta celular a los ⇓-adrenérgicos bronquiales, la liberación de enzimas lisosómicas y aumento de la inflamación. En general se acepta que las infecciones virales influyen en una mayor respuesta de efectos inflamatorios que los causados por la exposición a alergenos y que actúan en concierto con otros factores desencadenantes.[170,171]

En la práctica diaria es realmente difícil diferenciar los síntomas de una infección viral del tracto respiratorio alto de aquellos por empeoramiento del AB; también está la gran dificultad para demostrar la infección viral por cultivo, al existir, por ejemplo, más de 100 serotipos diferentes del virus más común, el rinovirus. Esto hace que la relación virus / asma bronquial no sea siempre evidenciable.[41,42]

Algunos autores están en contra de la hipótesis de que las infecciones virales *per se*, pueden ser un factor predisponente para el desarrollo de asma en sujetos susceptibles. Muy por el contrario, señalan que podrían incluso ser un factor protector, ya que pueden, por un lado, determinar la aparición de atopia y por el otro proteger al paciente contra esta. Las apreciaciones están basadas en observaciones epidemiológicas de que en los hijos menores aparecen más infecciones respiratorias virales y desarrollan menos asma bronquial que sus hermanos mayores y que la respuesta inmune a infecciones virales, sería de tipo celular Th_1 a diferencia de la de alergenos que es de tipo humoral Th_2.[41,42,85,172-174]

También ha sido mencionada la estrecha relación etiológica entre el asma y la sinusitis bacteriana por el hecho de que es frecuente encontrar esta asociación en el asmático. Se plantea que las infecciones sinusales podrían actuar como un factor desencadenante, porque estas, al igual que las infecciones bronquiales, son secundarias al edema de la mucosa, la hipersecreción, así como la disfunción ciliar y porque coincidiendo con el tratamiento antibacteriano o quirúrgico de la sinusitis ocurre una mejoría del AB.[41,56,174,175]

Durante la década de 1990 se ha detectado la emergencia de "nuevos" patógenos respiratorios. Primero fue la *Legionella pneumophila*, después la *Branhamella*

catarrhalis. En la actualidad, la *Chlamydia pneumoniae*, descrita en 1986 como agente TWAR, se reconoce como un importante patógeno respiratorio capaz de provocar agudizaciones del AB e incluso, ser un agente causal de la enfermedad. Los estudios serológicos indican que es una de las infecciones prevalentes más extendidas por el mundo, con un rango de manifestaciones clínicas que van desde la neumonía, agudizaciones de las enfermedades obstructivas crónicas hasta el asma bronquial, habiendo sido incriminada también en enfermedades vasculares cerebrales y coronarias dada la expresión serológica presente en ellas.

La infección pulmonar por *Chlamydia pneumoniae* habitualmente provoca sibilancia, de ahí que se considere que una infección mantenida pueda determinar la tendencia a la cronicidad del asma; desde el punto de vista serológico ha sido demostrada su asociación con la misma, pero no con las crisis agudas de AB como han señalado otros autores. En estos casos, el mecanismo podría estar relacionado con la destrucción de las células de la mucosa respiratoria, lo que facilita la penetración de alergenos en la mucosa.[170,176]

El crecimiento intrabronquial del *Aspergillus fumigatus* causa exacerbaciones de AB por un mecanismo no relacionado directamente con la infección, sino por consecuencias inmunológicas, ya que el anticuerpo de respuesta es el responsable, lo cual obliga al empleo de corticosteroides como paliativo para prevenir el daño permanente del árbol bronquial. Es de destacar que la colonización de la faringe por *Candida albicans*, sobre todo en pacientes con tratamiento con glucocorticoides inhalados no determina empeoramiento del AB.[174]

A pesar de estas consideraciones sobre la importancia de las infecciones en la etiopatogenia del asma, muchos autores consideran que ha sido sobreestimado su papel, en parte, quizás, porque las exacerbaciones de asma, secundarias a otras causas, frecuentemente son mal interpretadas como "catarros". Baste recordar que la mayor parte de las enfermedades sibilantes en el niño menor de 3 años de edad son de naturaleza viral y el criterio predominante es que se trata de una bronquitis sibilante y no de AB. Sin embargo para otros, las infecciones respiratorias, virales y bacterianas, son frecuentemente asociadas al aumento de los síntomas asmáticos y al estrechamiento de las vías aéreas.[41,173,175]

Una conclusión final es que se acepta que solamente en el asma ocupacional se puede hablar de causa etiológica. Sin embargo, de una manera menos clara, numerosas circunstancias, factores y antecedentes influyen en su determinación, evolución y particularidades.

Fisiopatogenia

La fisiopatología del AB aún es desconocida. No obstante, en los últimos años se han dado algunos pasos importantes en su conocimiento. Hoy día es considerada como una enfermedad inflamatoria de las vías aéreas, condición presente en todos los estadios clínicos, incluso, en pacientes que sólo presentan síntomas ligeros y en cualquier grado de severidad. En ella se encuentra edema, hipersecreción de la mucosa y un incremento en la hipermotricidad de los bronquios y bronquiolos frente a estímulos diversos; asociadamente estarán presentes alteraciones en el mucus y la mucosa del aparato ciliar.

Más recientemente, los aspectos de remodelación de las vías aéreas han venido a ocupar el más alto nivel dentro de la fisiopatogenia del AB, en la que tienen un papel muy importante las células inflamatorias (en particular, los linfocitos y eosinófilos) y los mediadores químicos.[22,45]

La actualización de la fisiopatogenia del AB exige abordar, con la mayor profundidad posible, los principales aspectos básicos; estos son:

1. Las células inflamatorias y sus mediadores químicos, productores de inflamación y edema de la mucosa bronquial.
2. Hiperreactividad bronquial.
3. Remodelación de las vías aéreas.
4. Control neurohumoral.

Resulta obligado tener en cuenta la obstrucción bronquial, con su componente broncoespástico del músculo liso bronquial (por excesiva respuesta a concentraciones normales de mediadores y estimulación autonómica), la relevante participación de la inflamación y el remodelado de las vías aéreas. Tantos aspectos a considerar expresan claramente que el defecto básico del AB abarca más de una categoría, con lo cual se ratificaría el concepto de que "el AB es una condición heterogénea con diferentes causas subyacentes en diferentes sujetos".[177]

Justo es reconocer la importante ayuda que ha recibido el conocimiento de la fisiopatogenia del AB por medio de la biopsia de la mucosa bronquial, el lavado alveolo-bronquial (LAB) y el esputo inducido; hechos que suponen un gran paso en la capacidad de comprensión del proceso patológico en el asma.[18]

Reacción alérgica

La función principal del *sistema inmunitario* es la de proteger al organismo humano de los agentes infecciosos y de sus productos tóxicos. Este sistema de vigilancia está formado por diferentes tipos celulares dotados de capacidades funcionales distintas e interrelacionados mediante señales moleculares que estos mismos secretan y que, además, pueden tener funciones efectoras. Dentro de este sistema de vigilancia pueden establecerse 2 categorías:

1. *Inmunidad no adaptativa:* Mediada por células que responden inespecíficamente a las moléculas extrañas, como la fagocitosis de los macrófagos, y que no es capaz de mejorar ni cualitativa ni cuantitativamente por la exposición repetida a los mismos estímulos.
2. *Inmunidad adaptativa:* Se lleva a cabo por los linfocitos, células que pueden sintetizar receptores de superficie o secretar proteínas (anticuerpos) capaces de unirse específicamente a moléculas extrañas (antígenos), así como mejorar cualitativa y cuantitativamente ante la exposición repetida al mismo estímulo; su característica fundamental es, sin embargo, la habilidad de reconocer y reaccionar ante toda clase de moléculas extrañas (antígenos) y al mismo tiempo, y esto es lo fundamental, respetar a las moléculas propias del organismo.[178]

La *respuesta inmune adaptativa* suele ser de 2 tipos:

1. *Humoral:* Tiene como su mejor resultado la generación de anticuerpos circulantes capaces de unirse a los antígenos extraños. Esta respuesta controla a los patógenos extracelulares y a sus toxinas. Es llevada a cabo por los linfocitos B ayudados por linfocitos T colaboradores (helper).
2. *Mediada por células:* Resulta en la generación de linfocitos T citotóxicos capaces de reconocer y eliminar células extrañas al organismo (trasplante de órganos) o bien células propias infectadas por virus (respuesta en la que también intervienen linfocitos T colaboradores).

Herxheimer, a principios de la década de 1950, demostró que pueden haber 2 componentes distintos en la respuesta al alergeno inhalado. Los llamó reacción inmediata y reacción tardía y planteó que esta última puede ocurrir sin estar precedida por la reacción inmediata. En un individuo con bronquios hipersensibles y en pacientes asmáticos susceptibles, el contacto con un estímulo desencadenante (inhalación de alergenos y otros estímulos) determina la puesta en marcha de una serie de reacciones relacionadas entre sí, ocasionando broncospasmo. Esta respuesta puede producirse:[5,179]

1. *En 1 fase:*
   a) De inicio inmediato al contacto con el estímulo, fase rápida, espasmogénica.
   b) De inicio tardío con relación a ese contacto, fase tardía, mantenida.
2. *En 2 fases o tipo dual:*
   a) Con un componente inmediato y otro tardío (fase subaguda o crónica de inflamación).

Las reacciones tempranas y tardías a la provocación antigénica bronquial recuerdan mucho las fases del AB. Si llega a generar una situación de respuesta continua es muy probable que se esté frente a la llamada *asma crónica*.[5]

Reacción alérgica inmediata

La reacción de hipersensibilidad inmediata tipo I es mediada por la IgE y ocurre cuando la exposición inicial de un individuo atópico a un alergeno induce una respuesta inmune primaria, incluyendo la diferenciación de algunos linfocitos B dentro de las células del plasma.[16]

Es un hecho práctico que cuando un individuo, susceptible genéticamente (atópico) y previamente sensibilizado, se expone a un factor desencadenante, por lo general un alergeno proteico inhalado; este, al llegar a las vías aéreas, es captado por las *células macrofágicas o presentadoras del antígeno* (CPA) que después de incorporarlo y por acción enzimática (de conjunto con el antígeno mayor de histocompatibilidad de clase II) lo descompone en elementos más simples, los polipéptidos, constituidos por un número variable de aminoácidos. En estas condiciones, la partícula antigénica procesada es llevada a la superficie de la CPA, de modo que una partícula peptídica quede enclavada en las 2 ramas del antígeno de histocompatibilidad, que adopta una forma de V.

Al depositar este *complejo alergeno + antígeno* de histocompatibilidad de clase II en la superficie de la CPA, reacciona con un receptor específico de la superficie de la célula T tipo CD-4$^+$H-2 (la partícula antigénica que estimula a la célula T se denomina *epítope T*).

Este receptor, nominado TcR, emite una señal cada vez que, además del epítope T, esté presente el antígeno MHC-II (acción restringida a ese sistema) y reciba un coestímulo antigénico de la CPA, suministrado por la molécula accesoria LFA-1, del tipo de las integrinas. Bajo esta doble acción la célula T tipo CD-4$^+$H-2, emite una señal que consiste en la liberación de las linfocinas IL-3, IL-4 e IL-5 y factor de estimulación de crecimiento de colonias de granulocitos / monocitos (FEC-G / M), los que determinan, en primer lugar, que la célula linfocítica B libere una IgE específica para el antígeno por acción de la IL-4 y sean atraídas células inflamatorias al terreno donde se realiza la reacción alérgica por acción de la IL-5 sobre eosinófilos, IL-3 sobre mastocitos y polimorfonucleares, así como el FEC-G / M sobre ambos. De este modo están presentes todos los componentes de reacción alérgica *tipo I:* [180]

1. El antígeno.
2. Los linfocitos B productores de IgE.
3. Los mastocitos sobre los cuales se depositan las IgE.
4. Las 2 moléculas de IgE, copadas por una molécula antigénica.
5. Epítope B (molécula antigénica).

Pocos minutos después de la exposición al *alergeno* inhalado (por lo común, menos de 10 min) se establece la reacción que determina rápida obstrucción de las vías aéreas, de intensidad no severa, con una respuesta máxima a los 30 min y que regresa espontáneamente entre 1 y 3 h después, aunque responde bien al empleo de broncodilatadores. Este comportamiento permite inferir que la reacción alérgica inmediata se debe, principalmente, a broncoconstricción por espasmo del músculo liso bronquial.[109,179,181-183]

En el proceso se activa el complemento, originándose subproductos, entre los cuales C-3a y C-5a tienen actividad quimiotáctica y de anafilatoxinas para los neutrófilos, siendo esta última capaz de activar los mastocitos con la subsecuente liberación de mediadores, típico en esta reacción tipo I. Ello trae como consecuencia la dilatación de capilares, aumento de la permeabilidad y edema, con acumulación de hematíes, plaquetas, eosinófilos y neutrófilos, que conforman la reacción inflamatoria alérgica de los alveolos, lo cual sería válido para la inmunoalergia del asma no atópica.

Sobre esta base, se ha planteado que el daño epitelial puede contribuir a la reactividad bronquial de varias maneras, entre estas:

1. Liberación de mediadores de la inflamación.
2. Exposición de terminaciones nerviosas mediante las que se pueden provocar reflejos neurales.
3. Fácil acceso de antígenos a las células de la submucosa.

Esta hipótesis relativa a la unión de los alergenos con la IgE fijada en los mastocitos bronquiales tiene aspectos aún no bien dilucidados; por ejemplo, los mastocitos bronquiales se encuentran situados en el tejido conjuntivo bronquial (bronquiolos), separados de la luz por el epitelio mucoso y la membrana basal.

Hay alergenos como el polen, aserrín y polvos de harina que difícilmente podrían llegar a los bronquiolos terminales y, en tal caso, sólo en pequeñas cantidades; de igual forma, en un paciente asmático con reacción al polvo o a los ácaros dermatofagoides, es fácil provocar en pocos minutos una crisis nebulizándolo con un alergeno específico, aunque el tamaño de las gotas del nebulizador hace presumir que muy difícilmente lleguen en tan breve tiempo hasta las últimas ramas del árbol bronquial y, en caso de que así fuera, sería difícil que el alergeno pueda atravesar el epitelio mucoso, ya que sus células están bien unidas unas con otras y, más aún, en caso de pasar tendrían que alcanzar el corión submucoso, capa fibrocolágena marcadamente impermeable.[70,83 ,97, 99]

La *IgE* es una inmunoglobulina monomérica típica, compuesta de 2 cadenas pesadas y 2 cadenas ligeras. La IgE, sintetizada por los linfocitos B, tanto los sistémicos como los de mucosa, se une al receptor en la superficie de la membrana del mastocito (peribronquiales y bronquiales) y del basófilo por medio de su porción o *fragmento Fc*. Si el mismo alergeno, con igual determinante antigénica o especificidad apropiada penetra en el árbol bronquial de un sujeto sensibilizado (reexposición al alergeno), se une al *fragmento Fab* de 2 IgE fijadas a la membrana de los mastocitos sensibilizados, formando un "puente" para mantenerse de esta forma la *porción Fab* unida al antígeno.

La función de la porción $F(ab')_2$ es reconocer el sitio para la unión del antígeno específico y cuando ello ocurre en cantidades suficientes, sensibilizar y activar los mastocitos para que liberen los mediadores (aminas vasoactivas, principalmente histamina, y derivados del ácido araquidónico) como resultado de las modificaciones que tienen lugar en los fosfolípidos de la membrana.[22,70,77,97 ,120,149,184,185]

De forma general se puede señalar que los *mastocitos* sensibilizados en el *mucus* traqueobronquial liberan pequeñísimas cantidades de mediadores químicos, que sólo alcanzan a producir tos seca al accionar sobre los receptores de irritación y del reflejo colinérgico-tusígeno; simultáneamente se produce una ligera separación de las células del epitelio de la mucosa, lo cual permite que algo del alergeno penetre y alcance los mastocitos intraepiteliales quienes, a su vez, liberan nuevos mediadores que permeabilizan el corión, permitiendo que nuevo material alergénico alcance los mastocitos subcoriónicos. El inicio de la respuesta inflamatoria a la exposición del alergeno puede no requerir de los mastocitos, teniendo en cuenta que los eosinófilos y los macrófagos expresan los receptores IgE.[78,80,99,186]

Entre los mediadores preformados se destaca la histamina, que rápidamente se une a los receptores celulares específicos (H-1, H-2 y H-3) para manifestar sus efectos clínicos. También numerosos mediadores secundarios son formados de inmediato, por ejemplo los eicosanoides, que resultan del metabolismo del ácido araquidónico, las prostaglandinas (productos de la vía de la ciclooxigenasa), y en pocos minutos, los leucotrienos (resultados de la vía de la 5-lipoxigenasa), los ácidos hidroxieicosatetraenoicos (HETE), el factor activador de las plaquetas (FAP), las proteasas y otras enzimas como la triptasa, quimasa, carboxipeptidasa, peroxidasa y arilsulfatasa B, junto con macromoléculas como el proteoglicano y la heparina. Los mediadores derivados de los mastocitos son:[11,187-191]

1. *Preformados, rápidamente liberados:*
   a) Histamina (broncospasmo y edema de la mucosa).
   b) Aniones superóxidos.
   c) Exoglicosidasas (⇓-hexosaminidasa, ⇓-glucoronidasa, ⇓-D-galactosidasa).
   d) Cininogenasa, bradicinina (broncospasmo y edema de la mucosa).
   e) Arilsulfatasa A.

f) Factor quemotáctico del eosinófilo (inflamación de la vía aérea).
g) Factor quemotáctico del neutrófilo (inflamación de la vía aérea).
h) Serotonina (demostrados en mastocitos no humanos).

2. *Nuevamente generados (secundarios):*
a) Aniones superóxidos.
b) Leucotrienos B (demostrados en mastocitos no humanos) y C, D y E (broncospasmo, edema mucosa, secreción *mucus*).
c) Prostaglandinas (broncospasmo, edema mucosa, secreción *mucus*).
d) Tromboxanos (broncospasmo).
e) Ácido monohidroxieicosatetraenoico (secreción *mucus*).
f) Ácido monohidroxiheptadecatrienoico (HHT).
g) Ácido hidroperoxieicosatetraenoico (HPETE).
h) Factor activador plaquetario (broncospasmo, edema de la mucosa, inflamación vía aérea).
i) Adenosina (demostrados en mastocitos no humanos).

3. *Preformados gránulo-asociado:*
a) Heparina y otros proteoglicanos.
b) Triptasa, quimotripsina.
c) Peroxidasa (demostrados en mastocitos no humanos).
d) Superóxido de dismutasa.
e) Arilsulfatasa B.

De igual manera se inicia la transcripción, síntesis y secreción de ciertas *citocinas* (mediadores solubles inespecíficos de la respuesta inmune) durante un período de varias horas; entre estas las interleucinas IL-3, IL-4, IL-5 e IL-6, el factor de necrosis tumoral-α (FNT-α) y el factor estimulante de las colonias de granulocitos y macrófagos (FEC-G / M), las cuales participan en el comienzo y mantenimiento de la inflamación e influyen en la migración de los leucocitos durante la respuesta alérgica tardía (esquema 2).[190]

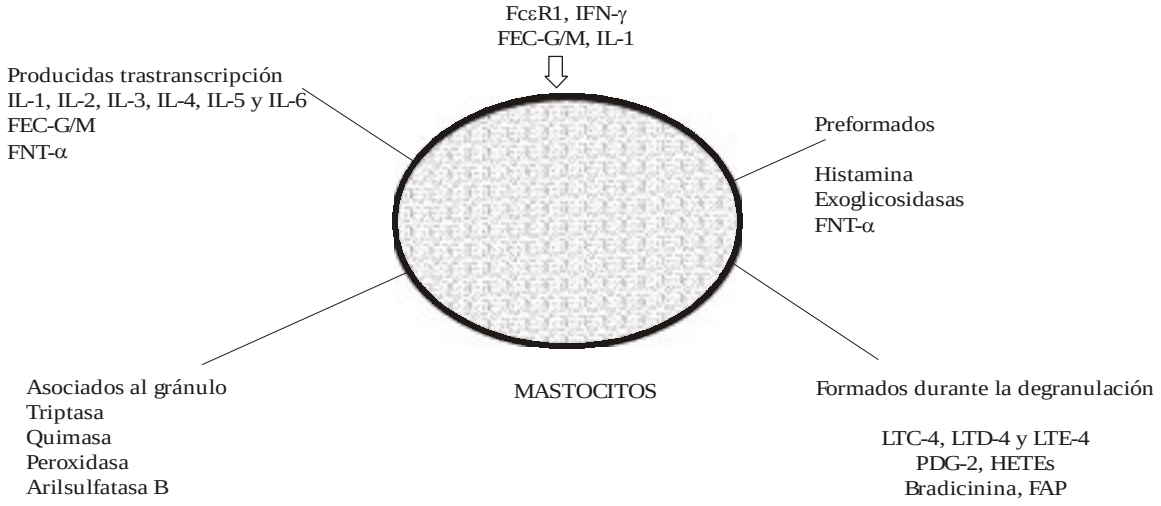
Estos eventos conducen a una reacción en cadena que se deja sentir sobre los polimorfonucleares neutrófilos, eosinófilos, plaquetas y otros factores de la coagulación, así como del complemento, dando lugar a un proceso inflamatorio alérgico que actúa sobre los músculos de los bronquiolos terminales (músculos de Reissensen), provocando su contracción, edema e ingurgitación de la mucosa, discrinia de las glándulas mucosas y caliciformes (hipersecreción de *mucus*) y con ello, el deterioro de la mucosa y del aparato mucociliar, constituyéndose en los elementos típicos de un ataque agudo de AB que puede ser inhibido con el empleo del cromoglicato de sodio y el nedocromil sódico.[5,70,77,83]

Reacción alérgica tardía

La observación de que la inhalación de un alergeno puede causar síntomas de AB varias horas después y que puede durar varios días fue hecha originalmente hace más de 100 años por Blackley mientras investigaba su propia alergia al polen del césped.[45]

Esta reacción, conocida como r*eacción alérgica tardía* (RAT), constituye un factor de gran importancia en la determinación del espectro clínico del AB. Por ejemplo, en sujetos subsensibilizados la inhalación del antígeno no provoca la RAI, pero es seguida de 3 a 8 h después por una respuesta alérgica (conocida como RAT aislada) y que en el asma bronquial nocturna (ABN), la cual recurre por varios días como expresión de la hiperrespuesta bronquial. Conceptualmente la RAT es en esencia una respuesta inflamatoria, teniendo en cuenta que esta reacción se caracteriza por el infiltrado inflamatorio de la zona alérgica por varios tipos de leucocitos, en especial de eosinófilos, neutrófilos, basófilos, monocitos, plaquetas, linfocitos (especialmen-

Esquema 2
DEGRANULACIÓN DE LOS MASTOCITOS: MEDIADORES LIBERADOS DURANTE O POSDEGRANULACIÓN



te los CD-4$^+$H-2 por su papel activador y regulador de la inflamación) y macrófagos.

Se diferencia de la anterior por la presencia de hemorragias por debajo del epitelio de las vías aéreas y en la submucosa, así como por la presencia de un fluido libre en la superficie de las vías aéreas; el *mucus* y los tejidos contienen eosinófilos (confirmando que la migración observada en la piel de los individuos alérgicos también ocurre en otras localizaciones), linfocitos, células del epitelio subyacente del árbol bronquial y, con un papel menos destacado, los polimorfonucleares, junto con mediadores como los leucotrienos, tromboxanos y el factor activador de plaquetas.[6,18,23,45,179,183, 190,192,193]

Estas células inflamatorias se unen a los tejidos efectores y posteriormente se activan para liberar nuevos mediadores de la inflamación que prolongan o aumentan la respuesta alérgica. La infiltración es por eosinófilos, las células más importantes en la RAT y por ende las más involucradas en el fenómeno inflamatorio, por su efecto deletéreo sobre el epitelio a través de sus poderosos gránulos proteicos; también desempeña un papel destacado en la RAT la degranulación mastocitaria, que contribuye a producir efectos como el broncospasmo y el edema de la mucosa. La biopsia bronquial de pacientes con AB leve reveló degranulación de los mastocitos e infiltración de la mucosa por eosinófilos que mostraban evidencias de activación.[23,109,192]

La inflamación bronquial es más compleja aún porque, luego de reunidas estas células inflamatorias, se juntan los productos de la liberación de sus gránulos, clásicamente involucrados en la hipersensibilidad inmediata, para ejercer cada uno su papel. Estos productos van desde la histamina, heparina, proteasas, peroxidasa eosinofílica, proteína básica mayor del eosinófilo (PBM), hasta el factor activador de las plaquetas, un importante mediador en el desarrollo de la RAT, al ser considerada su liberación como parte de una respuesta broncoconstrictora temprana.

Se destacan también los productos del metabolismo del ácido araquidónico (eicosanoides), como las prostaglandinas, leucotrienos y los ácidos hidroxieicosatetraenoicos, citocinas como las: IL-3, IL-4, IL-5 e IL-6 junto con el factor de necrosis tumoral-α y el factor estimulante de las colonias de granulocitos / macrófagos, etc., todos capaces de determinar el comienzo y mantenimiento de la inflamación, y de influir en la migración de los leucocitos durante la RAT, y a lo que se debe también, en gran parte, la constricción bronquial (esquema 3). [18,45,135,192,194-196]

Es importante precisar que una determinante de consideración para que se produzca la RAT es la cantidad de anticuerpos IgE que posea, los cuales pueden ser considerados una muestra evidente de sensibilización contra el alergeno y la mejor disponible de que la RAT depende de la presencia de IgE alergeno-específico, no obstante que pueda ocurrir aunque la IgE no pueda ser demostrada, como pasa con los sensibilizadores químicos ocupacionales o el ejercicio o en la RAT de sujetos no alérgicos.[179]

Por ejemplo, constituyen desencadenantes de la respuesta alérgica tardía la inhalación de diferentes sensibilizadores químicos relacionados con el puesto de trabajo luego de haber provocado, con frecuencia una RAI, similar a la inducida por alergenos, aunque existen algunas diferencias, por ejemplo, la RAI aislada es inusual, la RAT puede ocurrir más tempranamente que cuando se trata de alergenos y la prevalencia de RAT aislada es mayor que con alergenos. En la misma manera que estas sustancias causan HRB existe una tendencia a la normalización tan pronto la persona se separa del agente agresor. Si bien lo común es que, junto con la hiperventilación isocápnica, se produzca la RAI, también se han descrito RAT entre las 4 y 10 h posejercicio.[179]

La RAT puede ser prevenida por los esteroides mediante numerosos mecanismos de acción, entre los que se destaca la detención del componente inflamatorio que sigue a las RAI. Los glucocorticoides administrados por vía oral sólo demostraron ser efectivos en la RAT y más recientemente los glucocorticoides inhalados también lo han demostrado.

Una premedicación con cromoglicato de sodio es capaz de detener la degranulación del mastocito y su consecuente IgE-dependiente, liberación de mediadores, y con ello prevenir tanto la RAI como la RAT. La indometacina y otros inhibidores de la ciclooxigenasa inhiben la RAT. La teofilina y la enprofillina por vía intravenosa se han mostrado capaces de atenuar ligeramente la RAI y de manera eficiente las RAT. Otra droga que inhibe la RAT y de paso la respuesta del factor activador de las plaquetas es el ketotifeno (cuadro 7).[109,135,179,181,192,196,198-200]

Cuadro 7

Diferencias entre la respuesta alérgica inmediata y tardía después de inhalar el alergeno

Aspectos	Respuesta alérgica	
	Inmediata	Tardía
Aparición	< 10 min	De 3 a 4 h
Pico	De 10 a 30 min	De 8 a 12 h
Duración	De 1,5 a 3 h	> 12 h
Aumento prolongado de los respondedores no alérgicos	Negativo	Positivo
$\Downarrow_2$-agonistas	Revierte	Revierte parcial
Cromoglicato premedicado	Inhibe	Inhibe
Corticoides premedicados con tiempo suficiente	Inhibe	Puede inhibir
Indometacina	No efectos	Premedicada la inhibe

Esquema 3
ESQUEMA DE LA RESPUESTA ALÉRGICA INMEDIATA Y LA TARDÍA

a) *Respuesta alérgica inmediata o de fase precoz (mastocitos).*

Fcε R1
IFN-γ
FEC-G/M

Preformados
Histamina
Exoglicosidasas
FNT-α

Relacionados con los gránulos
Triptasa
Quimasa
Peroxidasa
Arilsulfatasa B

Generados postranscripción
IL-1, IL-2, IL-3, IL-5, IL-6
FEC-G/M
FNT-α

Preformados durante la degranulación
LTC-4, LTD-4, LTE-4
PGD-2
HETEs
Bradicinina
FAP

b) *Respuesta alérgica tardía.*

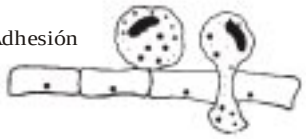
FNT-α
IFN-γ
IL-1
IL-4
IL-5

Endotelio
Selectina E
ICAM-1
VCAM-1

Contrapartida del eosinófilo
Selectina L
LFA-1
VLA-4

Adhesión

IL-5
RANTES
FAP
Eotaxina



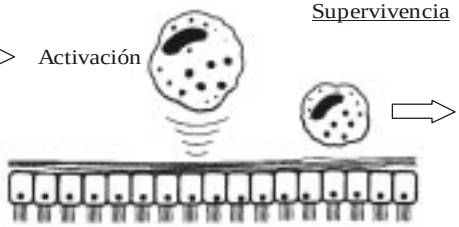
Quimiotaxis

Preformados
PCE
PXE
POE
PBM
Colagenasa
Arilsulfatasa B

Generados
IL-2, IL-5
FEC-G/M
PGE-2
LTC-4
FAP
Oxígeno

IL-3
IL-5
FEC-G/M
FNT-α
FAP
LTB-4
C-5a

Activación



Supervivencia

Reacción dual

En 2 / 3 de los pacientes que sufren RAI la reacción es seguida por una respuesta inflamatoria crónica. En estos sujetos persiste un estrechamiento bronquial que no retorna a los valores basales o recurre después de 3 o 4 h, alcanzando el máximo durante las próximas 12 h, aunque puede durar 24 h o más. Esto se puede ejemplificar de la forma siguiente: luego de exponerse a otros factores desencadenantes, como inhalación de aler-genos, ejercicio, inhalación de agua destilada, se establece una obstrucción progresiva de las vías aéreas entre 2 a 4 o 4 a 6 h después de ocurrir el evento precipitante, de intensidad severa, alcanzando su punto máximo entre las 5 y 12 h, y demora entre 1 y varios días y hasta semanas en revertir, dejando al paciente con las vías aéreas irritadas por un período prolongado.[109]

Es por ello que, dado que la RAT provoca obstrucción bronquial fundamentalmente a causa del edema inflamatorio de las vías aéreas, responde poco a los broncodilatadores y sí a los glucocorticoides, con lo cual confirma que el principal aspecto patológico de esta reacción es la inflamación, aunque persista, de forma destacada, por más tiempo, la broncoconstricción. La RAT también está asociada con un incremento de la HRB, específica e inespecífica, que puede durar días, semanas o meses.[109]

Edema de la mucosa bronquial

Desde hace muchos años se sospecha que ciertos mecanismos inflamatorios participan en la génesis del asma, en particular, al engrosamiento del epitelio de la pared bronquial. Para que se comprenda cabalmente es necesario recordar que de modo general, la inflamación, representada por eritema, edema, infiltración celular y dolor es, conceptualmente, la respuesta que cualquier tejido vascularizado, desarrolla frente a diversos estímulos capaces de iniciar esta reacción, entre estos los infecciosos, físicos, químicos e inmunológicos (alérgicos o autoinmunes) con la finalidad de defenderse.[45]

De manera unánime se destaca que la inflamación es el fenómeno primordial en el asma, ya que de esta se derivan la obstrucción bronquial y la HRB, así como de estos, los síntomas que experimenta el paciente. Aplicada al AB, los fenómenos que definen la inflamación pueden esquematizarse en tres apartados:[88]

1. Activación de la inflamación en las células constituyentes de las vías aéreas o en las que habitualmente permanecen más cercanas.
2. Infiltración de las vías aéreas por parte de células habitualmente no residentes.
3. Cambios en los componentes no celulares.

En el AB el edema de la mucosa se debe al aumento de la permeabilidad capilar, con depósito de proteínas séricas en el espacio intersticial. La contracción de las células endoteliales abre un conjunto de poros a través de los cuales proteínas y líquidos salen hacia los tejidos; posteriormente las uniones estrechas de la capa de células epiteliales se abren, permitiendo la salida del líquido de edema hacia la luz de las vías aéreas.

En la fase inflamatoria aguda existe exudación de líquido con proteínas del plasma, desde las vénulas poscapilares subyacentes hacia la membrana basal, junto con emigración de leucocitos y células de estirpe monocitaria y macrofágica (si la inflamación es de origen alérgico se observa la presencia de abundantes eosinófilos y células metacromáticas, basófilos y mastocitos), proliferación del tejido conectivo y de los vasos.[11,16]

Células inflamatorias en el asmático

Para explicar la inflamación en el AB, se pretende analizar paso a paso los participantes, con la mayor coherencia posible, de manera que resulte un válido ejercicio con implicaciones prácticas y no una mera revisión bibliográfica. Por ello son abordados las células inflamatorias, sus mediadores, sus receptores y las consecuencias integradas.

Activación de estas células

Numerosas células, linfocitos, macrófagos, células metacromáticas, eosinófilos, neutrófilos, células epiteliales, plaquetas, células endoteliales, etc., son capaces de ser estimuladas por un grupo de agentes que van desde los alergenos comunes hasta los ocupacionales, y otros más comunes que incluyen los virus respiratorios sincitiales, aditivos de los alimentos, el dióxido de azufre y otros.

Estos estímulos hacen que estas células liberen un gran número de mediadores que, combinadamente, provocan inflamación de las vías aéreas, predispuestas por presentar HRB por la inflamación de las mucosas.[192,201]

Linfocitos

Los linfocitos, que constituyen aproximadamente 20 % del total de leucocitos, son células con funciones reguladoras de la inflamación (se les considera el "director" de este fenómeno), pero su papel aún no está completamente aclarado, por tanto, no es del todo conocido por qué su cantidad aumenta en el paciente asmático. Este "protagonismo" recién asignado resulta, sin embargo, conocido desde hace mucho tiempo por su participación en la reacción inmunológica adaptativa, porque se sabe que son células inmunocompetentes, sin las cuales el sistema de defensa perdería su capacidad de identificar y responder a la agresión antigénica, sin olvidar que tienen en su superficie varios miles de

receptores idénticos capaces de reconocer a un único antígeno.[178]

Los *órganos primarios linfoides* son el timo y la médula ósea; en ellos ocurre la diferenciación de los linfocitos T y B respectivamente. En estos órganos los linfocitos adquieren una capacidad de reconocimiento de prácticamente cualquier molécula, pero respetando las estructuras moleculares propias del organismo. Esta diferenciación es independiente de la presencia de antígenos y desde el punto de vista morfológico no pueden ser percibidos por microscopia óptica.

Los *linfocitos T*, denominados así por su origen en el timo, a su salida de esta glándula son de 2 tipos: los que poseen en su superficie la molécula CD-4 y los tienen la molécula CD-8. La mayoría de estos linfocitos pertenecen, funcionalmente, al grupo de los *linfocitos auxiliadores*, inductores o colaboradores (*helpers o inducers*), linfocitos T en su expresión T *helper* o Th (25 % de los linfocitos), los cuales se identifican mediante el marcador de superficie CD-4 ($CD\text{-}4^+T$), parte de los cuales están activados; el otro es el *linfocito citotóxico* y se identifica mediante el marcador de superficie CD-8 (la relación CD-4 / CD-8 es de 2,5 / 1 en las grandes vías aéreas y de 4,5 / 1 en las vías aéreas segmentarias), lo que se demuestra por la presencia del marcador de la IL-2. Se ha señalado que los *linfocitos supresores* también están significativamente disminuidos en el AB, pero sin que su papel esté bien dilucidado.[178]

Existen 2 subpoblaciones distintas de células T auxiliadoras o colaboradoras (linfocitos Th): los linfocitos Th_1 y Th_2; se observan diferencias en las proporciones relativas de estos tipos de células en los sujetos atópicos y no atópicos. Las *células* Th_1 predominan en sujetos no alérgicos (perfil Th_1); son las principales productoras de *citocinas*, mediadores solubles e inespecíficos de la respuesta inmune, que comprenden, interleucinas, fundamentalmente IL-2, también interferón-., factor de necrosis tumoral-α, factor estimulante de crecimiento de colonias de granulocitos / macrófagos, y otros (conocidas como linfocinas). Estas sustancias también son encargadas de la quimiotaxis de las demás células inmunológicas.

Las *células* Th_2, que sintetizan y liberan una gran variedad de citocinas, en particular IL-3, IL-4, IL-5 y FEC-G / M, son más numerosas en los sujetos alérgicos. Este desequilibrio en favor de los linfocitos Th_2 puede contribuir al aumento de la síntesis de IgE y a la acumulación de eosinófilos de los sujetos atópicos. Por tanto, cumplen un papel crucial, tanto en el desarrollo, como en el mantenimiento de la inflamación de las vías respiratorias en respuesta a la exposición a un alergeno. Otra variedad de linfocito T tipo $CD\text{-}4^+$ responde ante los estímulos con supresión de la producción de IgE y quimiotaxis menos efectiva.[88,202,203]

El receptor del linfocito T es una estructura denominada *receptor T*, que sólo puede reconocer fragmentos lineales resultantes del procesamiento del antígeno unido a moléculas del complejo principal de histocompatibilidad.

Los *linfocitos B* se denominan así porque en las aves, la primera especie en que fueron descritos, se originan en la bursa de Fabricius; en el hombre se originan en el hígado fetal y en la médula ósea. La diferenciación completa de los linfocitos B, a partir de sus precursores hematopoyéticos, se produce en la médula ósea; en ella adquieren su receptor, una inmunoglobulina de superficie de tipo IgM, así como otras moléculas de superficie características de los linfocitos B, pudiendo reconocer al antígeno en su forma nativa, libre o en la superficie de otras células. Todos y cada uno de los millares de inmunoglobulinas de superficie de que dispone cada linfocito B tienen la misma especificidad y, por tanto, reconocen al mismo antígeno; con la ayuda de los linfocitos T colaboradores entran en proliferación y se diferencian de las células plasmáticas productoras de anticuerpos.[178]

Los *órganos linfoides secundarios* son los ganglios linfáticos, las placas de Peyer, las amígdalas, el apéndice y el bazo. En estos órganos se produce la maduración de los linfocitos T y B, que dan lugar a las células efectoras de la respuesta inmunitaria y también a las células de memoria.

El aumento de los linfocitos que se observa en los pulmones de los asmáticos obedece a las circunstancias migratorias habituales para todos los leucocitos, es decir, a la acción de las moléculas de adhesión celular (selectinas e integrinas), que se encargan de trasladar estas células desde los órganos linfáticos secundarios y los vasos sanguíneos, hasta el foco inflamatorio local y, una vez en el territorio bronquial, comienzan a realizar su acción coordinadora a partir del contacto con la sustancia antigénica.[88]

Los linfocitos que participan en la inflamación tienen propiedades características en la respuesta inmune: especificidad, autodiscriminación y memoria. El hecho de que los linfocitos sean capaces de producir interleucinas que atraen a los eosinófilos y basófilos, hace suponer que la infiltración linfocitaria del epitelio bronquial tiene funciones reguladoras de la respuesta inmune.[204]

Células presentadoras

Los órganos linfoides secundarios están especializados en atrapar antígenos; de hecho, la linfa que drena todos los espacios extracelulares del cuerpo, transporta los antígenos desde los tejidos hasta los nódulos linfáticos por la vía de los linfáticos aferentes. Cuando un antígeno entra en contacto con el organismo, es capturado por otro tipo de célula, fundamental para el

sistema inmune, capaz de procesar y presentar el antígeno a los linfocitos T en forma inmunogénica. Colectivamente se les conoce como células presentadoras de antígenos (CPA). En estas se incluyen diversas estirpes celulares derivadas de la médula ósea: células de Langerhans de la piel, células foliculares dendríticas, macrófagos marginales, monocitos y otras células que, en determinadas condiciones, adquieren la capacidad de presentación, como son las células endoteliales, endocrinas y epiteliales e, incluso, los linfocitos B también pueden actuar como células presentadoras.

Los *macrófagos alveolares* y los monocitos son células pluripotenciales, ya que la gran cantidad de estos identificados en la mucosa bronquial de pacientes con asma atópica y no atópica afirma su preponderancia en estos grupos de enfermedades. Los macrófagos alveolares comprenden más de 90 % del total de células en las vías aéreas normales; del resto, aproximadamente 6 %, son linfocitos y monocitos, 2 % son neutrófilos y 0,4 % son mastocitos, aunque en los individuos asmáticos hay un sustancial incremento en el porcentaje de eosinófilos.

Los macrófagos son capaces de fagocitar y procesar antígenos. Estas células ingieren material en forma de partículas, organismos extraños y complejos inmunes (actividad que es facilitada cuando C-3b es depositado sobre estas partículas). Antes que la sustancia antigénica, unida a la expresión HLA de la membrana, se ponga en contacto con las células Th, las CPA han efectuado un proceso de degradación del antígeno; por ejemplo, si el punto de contacto inicial es la piel, es capturado por una célula de Langerhans y trasladado hasta un ganglio linfático regional donde es presentado a los linfocitos T y B; su reconocimiento provoca modificaciones en el tránsito de los linfocitos por la acumulación de estos específicos y a su proliferación, así como la expansión de determinadas áreas ganglionares. Baste recordar que los linfocitos T, se hallan ubicados en la zona paracortical, mientras que los linfocitos B se encuentran en los folículos linfoides.

Los linfocitos han emigrado, previamente, desde la sangre a los tejidos a través de unas regiones especializadas del endotelio vascular, denominadas *vénulas de endotelio alto,* que también existen en los nódulos linfáticos y en los órganos linfoides secundarios. Esto hace que un linfocito pueda alcanzar un ganglio linfático de 2 maneras, ya sea por los conductos linfáticos aferentes o desde la sangre, a través de las vénulas de endotelio alto.[88,202]

Una actividad fagocitaria de gran importancia que llevan a cabo estas células es ejercer la quimioatracción de poblaciones celulares de células inflamatorias no macrófagas.[205] Otra de sus principales funciones es presentar los antígenos a los linfocitos T, fagocitar y segregar una gran variedad de citocinas y mediadores proinflamatorios. En su superficie están presentes receptores específicos para la IgE, los cuales, luego de ser estimulados, podrían favorecer la liberación de mediadores inflamatorios; estos receptores tienen una menor afinidad que los predominantes sobre mastocitos y basófilos, pero muestran las mismas características antigénicas para los receptores similares aislados de las plaquetas, eosinófilos y linfocitos T humanos.

La activación de los macrófagos IgE dependientes puede ser inhibida, tanto por el cromoglicato, como por el nedocromil sódico, corticosteroides y la teofilina, pero no así por los agonistas de los ⇓-adrenoceptores. Los monocitos son prominentes en el infiltrado celular inflamatorio de la mucosa en el asma crónica. Se relacionan con la valoración de la severidad del asma y tienen también estos receptores.[206]

Tras un ataque agudo, estas células mueren, por muerte celular normal (*apoptosis*), o por proceso necrótico (*muerte inflamatoria*) y se liberan una constelación de sustancias que pueden actuar lesionando las vías aéreas (por ejemplo, factor de activación plaquetaria, radicales libres de oxígeno), regulando procesos inflamatorios (factores de crecimiento y citocinas) e influyendo sobre el proceso de cicatrización (metaloenzimas capaces de digerir fibras elásticas); son tan abarcadoras sus funciones que se ha llegado a plantear que los macrófagos alveolares son las únicas células que pueden inducir los 3 procesos. Los macrófagos humanos generan predominantemente, LTB-4 como su mayor producto derivado de la lipooxigenasa.[18,206]

La activación de los macrófagos, neutrófilos y monocitos está relacionada con la liberación del anión superóxido y el peróxido de hidrógeno (H_2O_2). Un incremento de la generación intracelular de intermediarios del O_2 puede también ser resultado de una exposición a altas concentraciones de O_2, a drogas y a compuestos tóxicos. Estos intermediarios del O_2 se involucran en los procesos inflamatorios mediante su liberación por los fagocitos.

Los efectos biológicos derivados de la exposición a los metabolitos del oxígeno incluyen la formación de peróxidos lipídicos a partir de ácidos grasos insaturados presentes en la membranas celulares, la inhibición de ciertas funciones proteicas y daño del ADN. En el orden práctico, las células endoteliales, los fibroblastos y las células del músculo liso probablemente sean afectados de manera directa en cierto grado, determinando alteraciones en la permeabilidad y en la formación de edema. Existen defensas enzimáticas contra estos oxidantes, por ejemplo, el *superóxido de dismutasa* que actuaría sobre el anión superóxido, la catalasa, glutatión oxidasa que actúa contra el H_2O_2, y la glutatión peroxidasa sobre los peróxidos orgánicos. En este punto la vitamina E y C y el glutatión reducido tienen también un papel defensivo intracelular.[207]

Células metacromáticas

Mastocitos

También mal llamados *mast cell* (o células "engordadas", porque no adquieren sus gránulos por medio de fagocitosis), son células que han fascinado a los científicos y los clínicos desde hace más de 120 años. Fue Paul Ehrlich, a finales de la década de 1870, el primero en mostrar su coloración metacromática y quedó reconocida como una célula con numerosos gránulos citoplasmáticos que contienen los mediadores inflamatorios responsables de la iniciación de la respuesta alérgica.[186,208]

Los *mastocitos* son fácilmente distinguibles de su contraparte circulante, los basófilos, en términos de morfología y distribución. Ambos tipos de células se producen en la médula ósea, pero los basófilos normalmente están restringidos al compartimiento vascular y los mastocitos identificables no circulan. También se diferencian en que el núcleo del basófilo maduro es lobulado, mientras que el mastocito tiene un núcleo redondo u ovoide; los basófilos son algo más pequeños, pero contienen gránulos grandes (mayores de 1,2 ∝m de diámetro) mientras que los de los mastocitos oscilan entre 0,1 y 0,4 ∝m y su tamaño es de 10 a 30 ∝m de diámetro.[209]

Los mastocitos se encuentran ampliamente distribuidos por todo el cuerpo, en particular en el tejido conectivo de la serosa, mucosa y submucosa de la piel, en el tracto gastrointestinal, el timo, ganglios linfáticos, sinovia, miometrio, corazón, vasos sanguíneos, médula ósea y en el sistema nervioso. En el pulmón se encuentran en el epitelio y en la submucosa de los bronquios y bronquiolos, cercanos a los vasos sanguíneos y vecinos de las glándulas submucosas, disgregados a través de los haces musculares, en los septos interalveolares y en la luz bronquial. Alrededor de un millón de mastocitos están presentes por cada gramo de tejido pulmonar, y de estos, la mitad se encuentran en las vías aéreas periféricas o del septo interalveolar.[12,16]

Utilizando microscopia electrónica *in situ*, parecen tener forma oval, triangular o trapezoidal, con un diámetro máximo de 10 a 12 ∝m o estar con mucha elongación, alcanzando más de 20 ∝m de largo. Los mastocitos, aislados, tienen una forma redondeada. Aún después de degranulados *in vitro* aparecen igualmente "saludables". En su superficie están presentes receptores de alta afinidad, que se unen a la IgE en interacción con alergenos específicos, para estimular la exocitosis de los mediadores gránulo-asociado preformados y la síntesis de los mediadores nuevamente generados.[206]

Los gránulos lisosomales secretorios son burdamente esféricos y la mayoría tienen entre 0,2 y 0,5 ∝m de diámetro. Los constituyentes de estos gránulos, tanto en reposo como estimulados, pueden ser agrupados en 6 categorías:[208]

1. Material matriz, densamente coloreado y de textura variable; es uno de los principales constituyentes de la mayoría de los gránulos no estimulados.
2. Rejillas y mallas cristalinas, formadas probablemente, por proteínas.
3. Arrollados cristalinos, situados dentro de la matriz o solitarios; son el mayor constituyente de los gránulos.
4. Material reticular o como cuerda, densamente coloreado, de grosor variable.
5. Material particulado, densamente coloreado.
6. Material floculento, fibrilar o particulado, ligeramente coloreado.

Los humanos tienen mastocitos con características funcionales diferentes, probablemente definidas por la ubicación anatómica; por ejemplo, el mastocito situado en la superficie de la mucosa del tracto respiratorio actúa inicialmente como una primera línea de defensa contra nemátodos y otros parásitos grandes y, a la vez, estando muy cerca de la superficie epitelial o en la luz bronquial, le es permitido entrar rápidamente en contacto con las sustancias externas que se inhalan y, en el caso de los individuos alérgicos, reaccionar de manera inmediata frente a los alergenos, provocando una reacción inmunológica inmediata al interactuar con polen y polvo de ácaro doméstico para brindar los síntomas del asma extrínseca y la fiebre de heno. Los mastocitos de la piel, localizados en la dermis profunda, están en estrecha asociación con nervios y vasos sanguíneos.[186,208]

El hecho de que los linfocitos sean capaces de producir interleucinas (IL-3 e IL-5) que atraen a los eosinófilos, basófilos, así como al factor estimulante del crecimiento de colonias de granulocitos y macrófagos, sugiere la presencia de 2 poblaciones de mastocitos, que se pueden diferenciar por la presencia de actividad tríptica o quimotríptica en las neutroproteasas de sus gránulos.

Basados en los estudios inmunocitoquímicos se han demostrado 2 grandes proteasas neutrales, la *triptasa* y la *cimasa*. Luego del estudio de estas proteasas, se han podido describir 2 subclases de mastocitos:[88]

1. Una subpoblación de mastocitos (MC^T) que se encuentran en el pulmón y en la mucosa intestinal y que contienen solo triptasa.
2. Una subpoblación de mastocitos (MC^{TC}) que se encuentran en la piel y que contienen tanto triptasa como cimasa.

La *triptasa*, uno de los productos más importantes de la secreción de los mastocitos, participa en la

degradación tisular y en la formación del péptido intestinal vasoactivo, además de tener un papel relevante en la proliferación del músculo liso bronquial, en el exudado vascular y en la génesis de la bradicinina;[47,186] es importante en el diagnóstico de la anafilaxia (alergia a venenos, alimentos y fármacos) y en el diagnóstico *post mortem* de muerte por reacción anafiláctica, pues sus cantidades aparecen aumentadas hasta 4 h después de esta reacción, mientras que los niveles de histamina sólo permanecen aumentados unos minutos después de la reacción.[18,88]

Hay numerosas evidencias de que los mastocitos son células fundamentales en las reacciones alérgicas inmediatas, durante las cuales se produce una gran liberación de sustancias broncoactivas (histamina, leucotrieno C-4, prostaglandina D-2, etc.), ya que pueden ser cuantificados en el líquido del lavado alveolobronquial (LAB), o mediante la determinación de la metilhistamina en orina, etc. La proporción de mastocitos en el LAB de los asmáticos es significativamente elevada si se compara con individuos sanos. Por ello son consideradas como las células efectoras primarias de las enfermedades alérgicas. Deben descartarse otras causas capaces de elevar las cantidades de mastocitos, por ejemplo:[210]

1. *Condiciones no alérgicas:*
   a) Mastocitosis.
   b) Enfermedad intersticial pulmonar.
   c) Hipoxia.
   d) Hipertensión pulmonar.
   e) Fibrosis pulmonar por asbestosis y silicosis.
2. *Condiciones extrapulmonares:*
   a) En tejido fibroso (escaras y queloides).
   b) En la piel si hay urticaria pigmentosa.
   c) Neuropatía periférica.
   d) Enfermedad celíaca.
   e) Enfermedad de Crohn.

Degranulación del mastocito

Luego que los linfocitos Th_2 reconocen la sustancia inhalada y estimulan la producción de citocinas IL-4 e IL-5 (con acción sobre los linfocitos B y producción de IgE), entran en funcionamiento los mastocitos; estos se degranulan cuando los alergenos hacen puente con el anticuerpo IgE específico firmemente asociado a este (tanto como con el basófilo) mediante el receptor IgE, o cuando entran en contacto con otros activadores no mediados por IgE. El inicio de la unión de las IgE a los receptores de alta afinidad (FcεR1) de la membrana de los mastocitos se produce tras una nueva exposición y de la unión del alergeno con 2 moléculas de IgE se establece la activación celular, que se concreta en etapas consecutivas, y culmina en la descarga de gránulos secretorios altamente solubilizados. Se ha demostrado por biopsias que los mastocitos existentes en el epitelio mucoso bronquial se encuentran intactos en los períodos de remisión y degranulados durante la crisis asmática.[88,196,208]

No debe verse el papel del mastocito en el AB en el contexto solamente de la IgE y el alergeno, no obstante que este mecanismo está presente en 90 % del asma de los niños y en 50 % del asma de los adultos. Otras sustancias químicas, medicamentos y condiciones físicas (conocidos con el nombre de *secretagogos*) son capaces de causar secreción de los mastocitos activos en el AB de personas no alérgicas (¿asma intrínseca?); por ejemplo, los factores principales no alérgicos que pueden activar el mastocito son:[192,208,211]

1. Hipoxia.
2. Medicamentos (relajantes musculares, opiodes agonistas de la morfina y antibióticos).
3. Contrastes iodados.
4. Calcio ionóforo.
5. Anafilatoxinas (C-3a, C-4a, C-5a).
6. Neurohormonas o neuropéptidos (trifosfato adenosina, bradicininas como neurotensin, sustancia P, neuropéptido Y, neurocinina K, somatostatina).
7. Estímulos físicos (calor, luz, frío, presión).
8. Factores liberadores de histamina a partir de neutrófilos, eosinófilos, linfocitos, células endoteliales, macrófagos alveolares, etc.

Es bueno destacar que, en las situaciones donde no hay un estímulo inmunológico, la cuestión es algo diferente. Por ejemplo, la estimulación neural puede determinar la activación de los mastocitos con liberación y generación de mediadores, o uno de estos; la *sustancia P*, un neuropéptido contenido en los nervios sensoriales que descansan unidos a los mastocitos de la piel, al activar los mastocitos liberan histamina (los mastocitos del pulmón e intestino son refractarios a este neuropéptido). El péptido intestinal vasoactivo puede inhibir la activación de los mastocitos por elevación del AMPc.

Otros secretagogos de interés resultan los opioides agonistas de la morfina, generados en un número de condiciones incluida la regulación térmica (posiblemente relevante en el asma inducida por ejercicio), los estímulos psíquicos (por supuesto, destacados en el asma inducida por estrés o factores psicogénicos); de estos, los delta-opioides, como la dinorfina, son los más potentes opioides causantes de la degranulación de los mastocitos de la piel del humano.[186,208]

También los cambios bruscos de la osmolaridad en la luz de las vías aéreas, pueden causar liberación de mediadores de los mastocitos, elemento tenido en cuenta en la adaptación normal de las vías aéreas a un medio frío y seco.

La degranulación del mastocito produce liberación de potentes sustancias químicas proinflamatorias, que

se hallan ya preformadas en los gránulos citoplasmáticos, *dirigidas hacia* el metabolismo del ácido araquidónico. De esta manera, en individuos sensibilizados, los mastocitos liberan inmediatamente los mediadores preformados en los líquidos tisulares. Estos gránulos suministran 3 fuentes distintas de mediadores:[16]

1. Mediadores preformados, contenidos en la matriz del gránulo, listos para desplazarse de la matriz por concentraciones fisiológicas de sales como las que se encuentran en los líquidos tisulares.
2. Formados secundariamente, que se generan después de la liberación de los gránulos por la interacción de mediadores primarios y células cercanas, así como tejidos.
3. Mediadores matriz gránulo-derivados, son preformados, pero se mantienen asociados con el gránulo después de descargados.

De forma natural, la degranulación inicia la transcripción, síntesis y secreción de ciertas citocinas (mediadores solubles inespecíficos de la respuesta inmune o mensajeros celulares) durante varias horas; primeramente liberan PGD-2, luego menos cantidad de 5-HETE y 12-HETE, y cantidades relativamente grandes de LTC-4.[88]

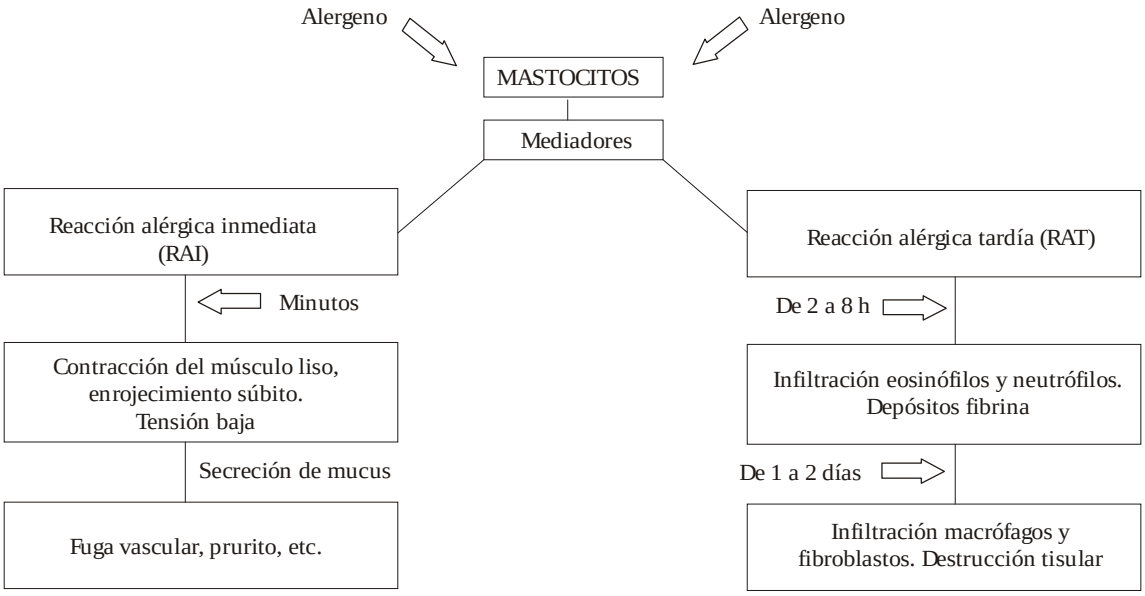
Desde el punto de vista clínico, se inician los eventos relacionados con la clásica reacción inmediata de hipersensibilidad, que se hace evidente en pocos minutos y con una tremenda fuerza. También puede ocurrir, en las próximas 24 h, una secuencia de eventos y llevar hacia una respuesta tardía (de 2 a 8 h más tarde de la degranulación de los mastocitos) por influencia de los leucocitos polimorfonucleares neutrófilos y eosinófilos, seguida por las células mononucleares, a consecuencia de la acción de los mediadores gránulo-derivados. (esquema 4).[16,88]

Basófilos

Son células sanguíneas que se pueden desplazar hacia la mucosa bronquial y liberar, igual que los masto-citos, numerosos mediadores inflamatorios potentes, como la histamina, metabolitos del ácido araquidónico (AA) y citocinas como respuesta a una variedad de desencadenantes, incluidos los alergenos y otros participantes en la reacción alérgica. Los básofilos se diferencian de los mastocitos porque no pueden producir, como estos, prostaglandina D-2, sustancia derivada de la vía ciclooxigenasa del AA que produce una potente broncoconstricción, significado hasta ahora desconocido. También los basófilos pueden ser clasificados en triptasa negativo, IgE positivo, estando presentes en cantidades significativas en los bronquiolos de los pacientes con AB.[11,12,212]

Los basófilos producen integrinas (como la MO-I), LFA-12 y antígeno muy tardío-4 (VLA-4). La IL-3 induce a la adhesividad del basófilo a las células vasculares. A su vez, la IL-4 induce tal adhesión a la molécula-1 (VCAM-1) con las células endoteliales, las cuales específicamente se unen a la VLA-4. En este sentido los basófilos, al igual que los mastocitos, han sido señalados como liberadores de IL-4 en respuesta a la activación de los receptores de la IgE.[193,212-214]

Esquema 4
CONSECUENCIA DE LA LIBERACIÓN DE MEDIADORES



Siendo considerada el AB una enfermedad crónica inflamatoria, no es de extrañar que haya sido reportado un aumento del número de basófilos en sangre periférica y esputos de estos pacientes. Además, los asmáticos presentan valores superiores de actividad libradora de LTC4 e histamina por parte de los basófilos, con posible participación de la IL-3. En las vías aéreas de los pacientes con asma ligera a moderada se aprecia que el número de basófilos aumenta y que ellos pueden migrar desde la sangre hacia las vías aéreas.[18,211]

Los basófilos también muestran en su superficie receptores para la IgE que representan un papel importante en las reacciones alérgicas, que dan lugar a la degranulación de las células metacromáticas, lo cual no es otra cosa que el vaciado de numerosos y potentes mediadores inflamatorios en el medio próximo, previamente almacenados en los abundantes gránulos presentes en su citoplasma; por ejemplo, la cantidad de histamina presente en las secreciones bronquiales tiene estrecha relación con la cantidad detectada, a causa probablemente, de que tantos los basófilos de la sangre como los mastocitos bronquiales de los asmáticos muestran signos de inestabilidad y de forma espontánea liberan cantidades supranormales de histamina.[196,212]

Eosinófilos

Tanto la eosinofilia en la sangre periférica de los pacientes asmáticos no tratados, como la acumulación de eosinófilos y sus productos en el epitelio bronquial, son las características más universales del AB, a tal punto, que se le pretende definir como una "bronquitis descamativa eosinofílica" por el tan importante papel que se le atribuye. Baste decir que la eosinofilia es acentuada en esputos y en sangre, tanto en los enfermos asmáticos intrínsecos como extrínsecos, y no sólo eso, sino que también está activada, lo que se demuestra por su reacción con el anticuerpo monoclonal EG-2. La presencia en el esputo de los asmáticos de las espirales de Cruschmann y de los cristales de Charcot-Layden, es la demostración de la presencia de numerosos eosinófilos activados en el árbol bronquial de estos pacientes por ser productos originados en estas células.[11,215,216]

Otro aspecto que apoya el papel de los eosinófilos está dado por la buena respuesta a un tratamiento antiasmático con glucocorticoides que se acompaña, de manera paralela, de un descenso del número de eosinófilos y de la cantidad de sus productos en las secreciones bronquiales de los pacientes. Se le consideran células capaces de mantener la dilatación vascular y la disminución de la luz bronquial, junto con la presencia de exudado, edema, adhesividad plaquetaria, contracción del músculo liso, hiperplasia glandular, acumulación de moco, etc., lo que las convierten en las *células que perpetúan la respuesta asmática* y de sus manifestaciones sintomáticas. Se acepta que, junto a los basófilos y sus mediadores, son los responsables de la RAT.[18,45]

Los eosinófilos activados muestran una morfología muy particular dada la presencia de 2 tipos de gránulos hipodensos en su citoplasma, una población de gránulos grandes, contenedores de cristaloides, que son peroxidasa positiva, y otra, con pequeños gránulos peroxidasa negativa.[23,215]

Los eosinófilos entran en acción en una segunda fase de la inflamación, generalmente luego que el antígeno y el linfocito hayan iniciado el contacto, y el mastocito esté en funcionamiento. Su proceso de maduración en la médula ósea está regulado por la IL-3, IL-5 y el FEC-G / M, sustancias que inducen a la diferenciación y proliferación de los eosinófilos precursores. La IL-5 amplifica esta acción, tanto en sangre como en los tejidos, facilitando la proliferación, diferenciación, movilidad y activación de los eosinófilos periféricos. Una vez madurado, el eosinófilo pasa a la sangre periférica donde circula en pequeñas cantidades (< 500 / mL) y con una vida media muy corta.[88]

Reclutamiento de eosinófilos

Existen varios mecanismos mediante los cuales los eosinófilos pueden ser atraídos hacia la zona alérgica. Este reclutamiento a partir del torrente circulatorio es complejo y al parecer ocurre mediante una cascada de pasos moleculares o fases que originan su adhesión celular, su quimiotaxia y su aumento de supervivencia.[218]

Adhesión de los eosinófilos

Esta adhesión selectiva del eosinófilo al endotelio vascular y su migración transendotelial parece exigir que, tanto en una como en otra célula estén presentes las *moléculas de adhesión (MDA)*, proteínas ligadas a la membrana que actúan como receptores e interaccionan con sus homólogas estructurales de otras células, facilitando así la adhesión intercelular. Los eosinófilos y los neutrófilos producen varias integrinas leucocitarias (también las células endoteliales y epitelilales), consideradas productos de los genes de la "superfamilia", entre estas:[190,219]

1. *Selectinas*, integradas en la fase temprana de la interacción leucocito-endotelio:
   a) Selectina E (ELAM-1) también presente en las células endoteliales como molécula-1 de adhesión leucocitaria.
   b) Selectina L.
   c) Selectina P.
2. *Moléculas de adhesión*, de la familia del "supergen" de las inmunoglobulinas:
   a) Moléculas de adhesión intercelular (ICAM-1 e ICAM-2). La primera, con una estructura homóloga

a la de LFA-1 en los eosinófilos, se define como básica en el proceso inflamatorio alérgico; está presente en el endotelio y en los tejidos efectores (epitelio, fibroblastos, queratinocito y eosinófilo). En los pacientes expuestos de forma crónica a alergenos, como los ácaros del polvo, pueden persistir las ICAM-1 junto con un ligero infiltrado de células inflamatorias; estas moléculas, al actuar como receptor de los rinovirus determinan la existencia de un estado inflamatorio subclínico, conocido como *inflamación mínima persistente*, y pueden aumentar la sensibilidad ante nuevos brotes de enfermedad alérgica o de infecciones virales.

b) Molécula de adhesión de células vasculares (VCAM-1). Se manifiestan en el endotelio vascular de forma más lenta y prolongada, comparadas con las anteriores.

3.*Integrinas* (B-1, B-2 y B-3); comprenden:

a) Antígeno-1, asociado a la función de los linfocitos LFA-1 y presente en todos los leucocitos.

b) Antígeno tardío-4 (VLA-4) manifestado en eosinófilos y linfocitos.

c) Receptor del complemento tipo 3 (CR-3 o Mac-1), y otros.

En los sujetos atópicos, todas estas moléculas contribuyen a la acumulación de eosinófilos en la RAT, que parece comenzar por el "contacto" del eosinófilo con las células endoteliales a través de las sustancias integrinas y selectinas (ICAM-1, VCAM-1 y $\alpha 4/\Downarrow_1$e-selectina), se retardan y aplanan sobre este tejido endotelial; de inmediato se establece la "interacción" de estas sustancias o "moléculas de adhesión celular" previamente activadas y, por último, la "adhesión", por la cual el eosinófilo queda "anclado" sobre la célula endotelial, provocando diapédesis hacia el territorio intersticial con el concurso preciso, en cada etapa, de las citocinas. Las IL-4 e IL-5 estimulan selectivamente la adherencia de los eosinófilos a las células vasculares a través de los receptores de superficie (LFA-1) existentes en los eosinófilos, estimulando su migración y funcionamiento.

El factor de activación plaquetaria (FAP) estimula la hiperadherencia de los eosinófilos a las células endoteliales; el FEC-G/M unido a la IL-1 estimula la unión de la VLA-4 del eosinófilo con la VCAM-1 de las células vasculares. Es interesante el hecho de que los mastocitos, al liberar el factor de necrosis tumoral-α (FNT-α), junto con la IL-1, inducen la expresión de ICAM-1 y ELAM-1 por las células endoteliales, aumentando la adhesión de los eosinófilos a las células endoteliales, mientras que la IL-3 y la IL-5 favorecen la suprarregulación de la presencia de los receptores CR-3 en los eosinófilos.[190,220]

Quimiotaxis de los eosinófilos

Existe una serie de mediadores estimulados por los mastocitos con capacidad quimiotáctica sobre los leucocitos, que favorecen su migración a la zona de inflamación. Estos mediadores son el factor de activación plaquetaria (FAP), el leucotrieno B-4 y diversas citocinas. El FAP, producido por los eosinófilos activados, es un potente factor quimiotáctico para los propios eosinófilos, lo cual puede significar que la acumulación de eosinófilos pudiera ser, en cierto modo, un proceso de autoperpetuación. Se ha descrito recientemente la *eotaxina*, una quimiquina altamente selectiva de los eosinófilos. También están implicados otros factores, diferentes de los mediadores quimiotácticos, en la acumulación de eosinófilos que se observan en pacientes atópicos.[190]

Aumento de la supervivencia de los eosinófilos

La IL-3, IL-5 y el FEC-G/M propician la diferenciación y prolongan la supervivencia de los eosinófilos, probablemente inhibiendo su *apoptosis* lo que puede contribuir, en parte, a la acumulación de eosinófilos. El aumento de la supervivencia de estas células puede ser de gran importancia en la inflamación alérgica crónica. Por otro lado, a los eosinófilos, ampliamente estudiados en el asma, se le han agregado los macrófagos, monocitos, plaquetas y neutrófilos, también implicados en la hiperrespuesta después de estar expuestos a los antígenos, ocupacionales o no, incluso después de la inhalación de mediadores, como el leucotrieno B-4.[190,221]

Activación y degranulación del eosinófilo

La activación de los eosinófilos se sucede en la médula ósea; las citoquinas parecen estar implicadas en la estimulación de estas células para liberar mediadores inflamatorios. En un estadio precoz (proceso de trasmigración y quimiotaxis) ocurre la activación de los eosinófilos y este efecto probablemente está mediado a su vez, por las moléculas de adhesión. Una vez llegados a su destino (zona alérgica), los eosinófilos son activados y degranulados para liberar en el espacio extracelular sus gránulos preformados; estos contienen potentes enzimas proteicas, localizadas por técnicas inmunohistoquímicas, adyacentes a las regiones donde se aprecia destrucción epitelial de las vías aéreas en el tejido pulmonar de sujetos con asma severa. La degranulación y liberación de mediadores incluyen:[190,222]

1.Radicales libres de oxígeno.
2.Tromboxano A-2.
3.Factor activador plaquetario.
4.Leucotrieno C-4.

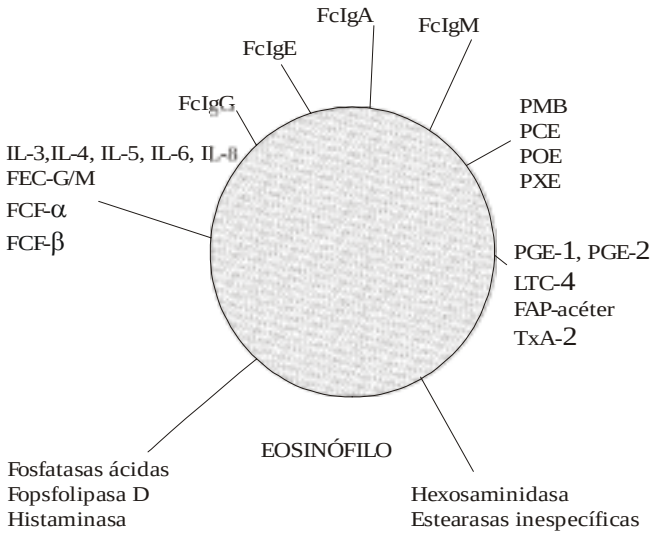
5. Proteínas citotóxicas:
   a) Proteína αcatiónica del eosinófilo.
   b) Proteína básica mayor.
   c) Peroxidasa del eosinófilo.
   d) Proteína X del eosinófilo.

En el AB todas estas proteínas pueden producir lesiones en el epitelio respiratorio, en particular, descamación de las vías aéreas. A manera de resumen, los mediadores inflamatorios del eosinófilo son:[190,217]

1. *Gránulos preformados:*
   a) Más abundantes y activos:
      – Proteína básica mayor (PBM).
      – Peroxidasa del eosinófilo (POE).
      – Neurotoxina (NDE) o proteína X (PXE).
   b) En menor cantidad y menos activas:
      – Arilsulfatasa.
      – Fosfolipasa D.
      – Histaminasa.
      – Fosfatasas ácidas.
      – Hexosaminidasa.
      – Estearasas inespecíficas.
2. *Preformados de la membrana:*
   a) Factor activador plaquetario (FAP).
   b) Tromboxano A-2 (TxA-2).
3. *Citocinas:*
   a) Interleucinas (IL-3, IL-4, IL-5, IL-6 e IL-8).
   b) Factores de crecimiento (FEC-G / M, FCF-α, FCF-⇓).

Los mediadores neoformados, derivados del metabolismo del ácido araquidónico de las membranas, son los potentes leucotrienos y prostaglandinas, así como el FAP y el TxA-2. También el eosinófilo libera múltiples citocinas que se encargan de mantener activado el complejo interactivo celular. Junto con esta degranulación facilitadora de la liberación de potentes proteínas catiónicas, los eosinófilos también son capaces de producir metabolitos tóxicos de oxígeno (esquemas 5).[45,88,190,221,223]

Esquema 5
DEGRANULACIÓN DE LOS EOSINÓFILOS



Neutrófilos

El papel de estas células parecía ser de escasa relevancia en el AB, hasta que fueron involucradas en la fisiopatogenia al ser encontradas con frecuencia, en número elevado, en las secreciones bronquiales de los asmáticos. Otros elementos de revaloración del papel real del neutrófilo surgen con la demostración de que antes, durante y después de la RAT inducida por alergenos, diisosianato de tolueno y ácido plicático, se produce un aflujo importante de estas células y que este aumento puede preceder, estar asociado o seguido del incremento de eosinófilos. Hoy se sabe que el neutrófilo del humano puede ser un importante mediador en la inflamación pulmonar en condiciones como el *distress* respiratorio, en el cual existe una marcada acumulación de neutrófilos en las vías pulmonares y en el líquido edematoso.[224]

Los neutrófilos liberan el leucotrieno B-4 (factor de quimiotaxis) y el 5-HETE como su producto eicosanoide mayor, y también forman pequeñas cantidades de prostaglandina E-3 y tromboxano A-2. La actividad quemotáctica para los neutrófilos está aumentada, en tanto los de la sangre periférica son activados después del ataque de asma inducida por ejercicio, durante la respuesta alérgica inmediata y tardía inducidas por alergenos y durante el asma activa.[224,225]

Células epiteliales

El epitelio de las vías aéreas separa el medio externo del interno. Puede ser visto como una organización de células, cuyas interacciones normales mantienen saludable el medio, al defender al organismo contra bacterias, virus e irritantes, además de constituir una auténtica barrera frente a la agresión de los aeroalergenos y participar como coprotagonistas en la respuesta inflamatoria.[88,226]

Se ha podido observar que las células epiteliales sintetizan diversas sustancias (interleucinas IL-6 e IL-8, FEC-G / M, factor de necrosis tumoral-α) capaces de influir en la supervivencia y activación de los eosinófilos, y su atracción hacia la zona inflamada junto a los neutrófilos; también son fuente importante de metabolitos del ácido araquidónico, con la formación de PGE-2 y PGF-2α, productos broncoconstrictores potentes. También producen *endotelinas* (ET-1, ET-2 y ET-3) con acción vasoconstrictora y broncoconstrictora, y finalmente, óxido nítrico, con lo cual se puede valorar si las células epiteliales realizan una función reguladora de la infiltración eosinofílica asmática.[88,227,228]

Las células epiteliales ejercen múltiples efectos sobre el músculo liso, incluso se ha llegado a plantear que producen un "factor de relajación epitelio-derivado" que desaparece al ser removido el epitelio, con lo que se potencia el efecto contráctil del músculo liso. Un epitelio intacto inhibe directamente el tono del músculo liso mediante la liberación de la prosta-glandina E-2, pero este efecto inhibitorio sobre la trasmisión neural vagal es mucho menor. Asimismo, es capaz de sintetizar diversos productos lipooxigenados, por ejemplo el 15-HETE, metabolito del ácido araquidónico, mayoritario en los epitelios y cuya producción aumenta tras los estímulos alérgicos. Por último, las células epiteliales cultivadas muestran un incremento en la liberación de prostaglandina F-2α y E-2, tromboxano y prostaciclina en respuesta a la bradicinina.[226]

También las células epiteliales muestran gran capacidad como controladoras activas del intercambio de iones y sustancias a través de estas, además de que sus numerosos productos, actúan como reguladores de la función de otras células. El proceso de transporte de iones también contribuye con la regulación del volumen del fluido del tracto respiratorio. Se ha visto *in vitro* que el epitelio bronquial humano muestra una activa absorción de sodio, pero no una activa secreción de cloro, no obstante, bajo ciertas condiciones *in vivo* lo logra.[229]

Plaquetas

Numerosos estudios recientes demuestran que las plaquetas también están relacionadas con la inflamación, porque se pueden ver acumuladas en los vasos pulmonares tras una reacción bronquial broncoespástica. Hoy día se les consideran con una gran capacidad metabólica, hecho que las acerca más aún a las reacciones asmáticas. Se ha demostrado que la vida media de las plaquetas está reducida en los asmáticos, sugiriendo una destrucción acelerada de estas, aún cuando estas observaciones no han sido confirmadas del todo.[11,189]

Células endoteliales

El endotelio pulmonar es el lugar ideal para el anabolismo y catabolismo de sustancias humorales por lo extenso de su área de superficie. Conforma la pared del capilar de manera continua, con uniones intercelulares relativamente apretadas (hendiduras) por adhesión a la superficie luminal y media, es decir, su membrana basal se divide ocasionalmente en 2 capas, una de las cuales pasa por debajo de las células endoteliales y la otra alrededor de un pericito especial aplanado, tipo célula.

Se plantea que estas hendiduras o pequeños poros, serían los sitios de difusión de pequeñas moléculas solubles en agua, influenciadas por las variaciones de la presión capilar, además de constituir una barrera al paso de agua y algún material de moléculas de gran tamaño (proteínas plasmáticas), que parecen ser transportadas a través de vesículas picnóticas, llamadas también *poros largos*. En el endotelio capilar se producen numerosas funciones metabólicas, entre estas:[97]

1. Degradación de material vasoactivo (serotonina, norepinefrina y algunas prostaglandinas).
2. Producción y síntesis, a la vez, de sustancias vasoactivas, como prostaglandinas y endotelinas.
3. Conversión de ciertos péptidos inactivos circulantes en sustancias activadas, como es el caso de la angiotensina I en angiotensina II.

Por este motivo se puede afirmar que los vasos pulmonares no son simples tubos que conducen la sangre pasivamente, porque reaccionan, además, a los estímulos de numerosos factores, unos activos y otros pasivos, que modifican la resistencia al flujo sanguíneo; estos cambios repercuten sobre el ventrículo derecho, así como sobre la distribución de la sangre en las diversas porciones de los pulmones. Los mecanismos que regulan la resistencia vascular pulmonar pueden clasificarse según la causa que produce irregularidad en la distribución de la perfusión:

1. Acción diferente de la gravedad que favorece la perfusión en las zonas declives del pulmón.
2. Obstrucción o compresión vascular.
3. Aumento local del tono arterial pulmonar cuando ocurren cambios en la ventilación.
4. Aumento de la presión alveolar con disminución de la presión transmural.

Por ejemplo, la hipoxia, aguda o crónica, produce aumento de la presión arterial pulmonar y de la resistencia vascular; las concentraciones elevadas de oxígeno inspirado provocan vasodilatación del lecho pulmonar por intermedio de los segmentos poscapilares, aunque el sitio de acción de la hipoxia no haya sido bien determinado; el bióxido de carbono estimula directamente las fibras de los vasos pulmonares, produciendo aumento de su tensión, de manera que, una elevación de CO_2 en la circulación pulmonar incrementa la resistencia pulmonar de la misma forma que el aumento de la concentración de hidrogeniones eleva la resistencia vascular pulmonar.[149]

Aumento de la permeabilidad vascular

La degranulación de los mastocitos incrementa la permeabilidad vascular en las vénulas poscapilares por la formación de lagunas endoteliales entre las células vecinas, al provocar que las células endoteliales desarrollen aperturas o poros. Para que la permeabilidad vascular

se produzca, la actomiosina en las células endoteliales hace que estas se contraigan cuando son estimuladas por la histamina, los leucotrienos C-4 y D-4 y otras moléculas selectas.

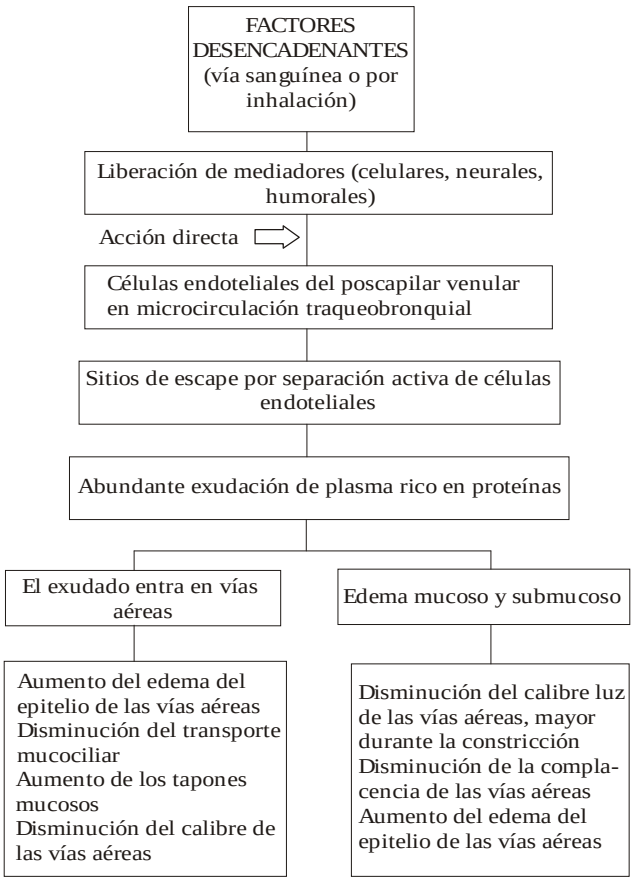
La contracción de estas células sobre ellas mismas produce grandes lagunas en la pared endotelial de las vénulas poscapilares. Estos poros permiten la extravasación de proteínas plasmáticas en los tejidos con el subsiguiente movimiento de líquido con formación de edema. Numerosas macromoléculas se extravasan a través de estas lagunas, atraen agua y originan edema (recordar que el aspecto más dramático de una reacción alérgica en todos los órganos del cuerpo es el edema o la inflamación).

En muchas ocasiones, la permeabilidad vascular puede ser atribuida a la histamina. En la piel y en la mucosa nasal y de las vías aéreas, el desarrollo de la permeabilidad vascular histamino-inducida es rápido (usualmente de 2 a 5 min) y dura unos 30 min.

El proceso incluye la estimulación de los receptores H-1 (en algunos trabajos se sugiere que los receptores H-2 son determinantes en la permeabilidad aumentada, mientras que los receptores H-1 determinan la vasodilatación; en otros se postula que puede ser secundaria a la estimulación combinada del receptor H-1 y H-2), lo que puede ser bloqueado utilizando antagonista H-1 (bloqueadores del receptor H-1 de la histamina), pero estos sólo son capaces de reducir en 50 % la permeabilidad vascular alérgica-inducida, pues la histamina es uno de los numerosos mediadores de los mastocitos responsable de causar permeabilidad vascular; por ejemplo, los leucotrienos C-4, D-4 y E-4, la bradicinina, el FAP, numerosas prostaglandinas (PGE-2, en particular) y otros mediadores (C-5a y los radicales superóxidos), así como la sustancia P y los productos de la degradación de la fibrina, son capaces de causar edema, de la misma manera que los ⇓-agonistas, las metilxantinas y los corticosteroides lo previenen (esquema 6).[192,208,231,232]

Claro está, como la liberación de la histamina puede ocurrir simultáneamente con la de la mayor parte de estas sustancias, sus interacciones y papeles relativos en la formación del edema de la mucosa que acompaña al AB son muy difíciles de determinar.[231]

Esquema 6
SECUENCIA DE LA PRODUCCIÓN DE LA PERMEABILIDAD MICROVASCULAR



Células captadoras de aminopolipéptidos para decarboxilarlos

Estas células (*amino-polipeptid-uptake decarboxilation, APUD*) existen en el pulmón, al igual que en el tubo digestivo, páncreas, hipófisis, y otros sitios más; tienen la propiedad de tomar aminas inactivas de la circulación y decarboxilarlas, transformándolas en sustancias vasoactivas.

Poseen un cuerpo nucleado orientado hacia la membrana basal del bronquio y una larga cola dirigida hacia la luz bronquial; se agrupan en cuerpos multicelulares que asoman en esa dirección y se rodean de una "canastilla" de fibras colinérgicas, formando los *cuerpos neurogénicos*. Se ha planteado que a la altura de los gruesos bronquios y de la tráquea, los mastocitos son poco abundantes y el efecto espasmógeno de los mediadores, aunque poco intenso, es suficiente para actuar sobre las células APUD y los cuerpos neurogénicos que asoman a la luz de los bronquios y bronquiolos, produciendo un doble efecto: irritación de las terminaciones colinérgicas en "canastilla" que inician un broncospasmo reflejo y liberación, por otra parte, de sustancias vasodilatadoras que provocan edema de la mucosa bronquial y separación de sus células.

Esto permite que las moléculas alergénicas, que han seguido avanzando a lo largo del árbol traqueobronquial, liberen mediadores de nuevos mastocitos subepiteliales que permeabilizan el corion lo que facilita que llegue el alergeno a los mastocitos peribronquiales, mucho más numerosos, para dar lugar a la descarga *in situ* de grandes cantidades de mediadores químicos, con producción de broncospasmo, edema de la mucosa y secreción abundante de *mucus*, lo cual determina, en última instancia, caída del VEF_1 y luego el típico ataque de asma.[233]

A manera de resumen se ofrecen el esquema de actuación de los mecanismos inflamatorios involucrados tanto en la reacción inmediata como tardía (esquema 7).

Esquema 7
MECANISMOS INFLAMATORIOS

Mediadores químicos

Numerosos mediadores inflamatorios han sido implicados en la patogénesis del asma; estas sustancias químicas producen efectos al activar receptores específicos de la superficie de células dianas en las vías respiratorias y ocasionan broncoconstricción, aumento de la permeabilidad vascular, edema e hipersecreción mucosa.[234,235]

Un potente grupo de mediadores químicos, muy destacados en la producción de la inflamación del pulmón, es el compuesto 20-carbono oxigenado derivado del ácido araquidónico, un ácido graso 20-carbono poliinsaturado presente en casi 20 % en la membrana lipídica de los macrófagos del conejo y como un constituyente normal de los fosfolípidos componentes de numerosas membranas biológicas, así como de los monocitos de la sangre periférica de los humanos. Su liberación de las membranas celulares puede ser estimulada por una variedad de señales biológicas, que incluyen la estimulación del receptor, la interacción antígeno-anticuerpo y estímulos físicos como el frío o el medio iónico alterado.[225,236]

El ácido araquidónico (AA) liberado queda disponible para servir de sustrato en varios sistemas enzimáticos por medio de un número de vías, de las cuales, 2 son de la mayor importancia en el pulmón: la *vía ciclooxigenasa (COX)*, que encabeza la formación de prostaglandinas con su característico anillo de ciclopentano y de los tromboxanos bicíclicos, y la *vía de la 5-lipooxigenasa (LOX)* que determina la producción de diferentes grupos de metabolitos como los leucotrienos.[223,236]

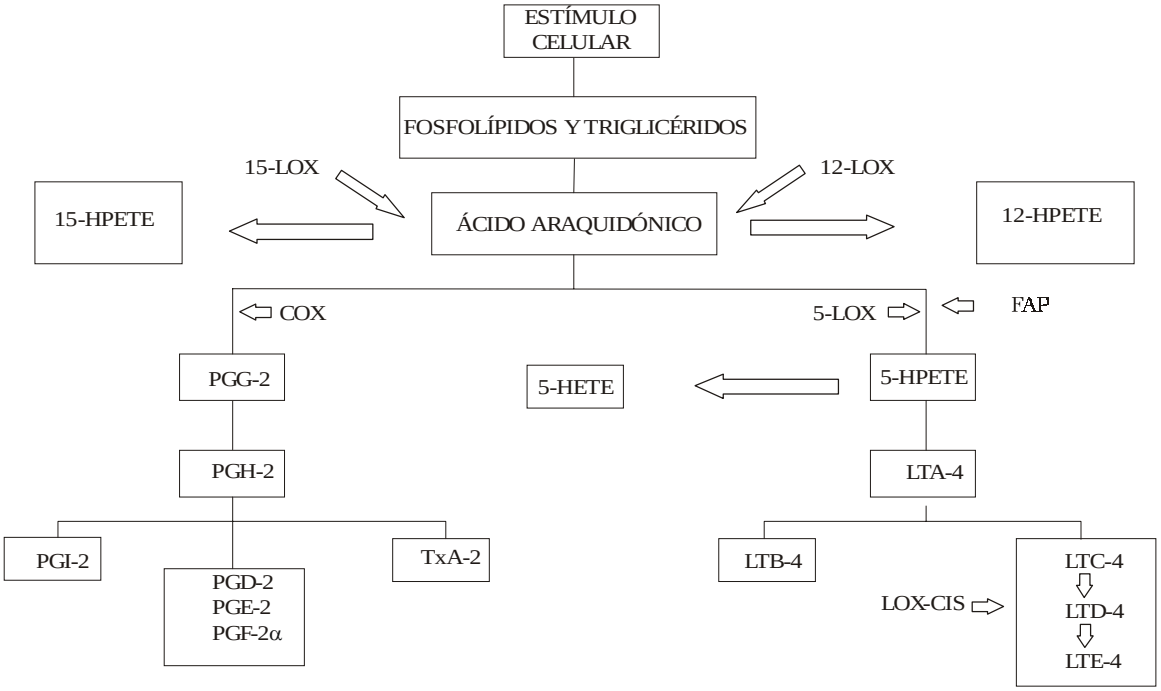
La peroxidación inicial del AA es catalizada por la enzima 5-lipooxigenasa para formar un producto clave intermedio: el ácido 5-hidroperoxieicosatetraenoico (5-HPETE), precursor del ácido 5-hidroxieicosatetraenoico (5-HETE), fundamental en la formación de leucotrienos (forman el grupo de eicosanoides). Del 5-HPETE se deriva el leucotrieno A-4. Un grupo de leucotrienos *sulfidopéptidos*, causantes del aumento de la permeabilidad vascular y de la contracción del músculo liso, constituyen los mediadores de la llamada *sustancia de reacción lenta* (esquema 8). [225,236]

Liberación de metabolitos del ácido araquidónico

La naturaleza de los estímulos activantes y de la respuesta del tipo de célula son determinantes críticos para lograr que los productos araquidónicos sean liberados durante las reacciones inflamatorias. Resulta impresionante, en el momento actual, la cantidad de sustancias activas que actúan como mediadores químicos. La real importancia de los mediadores químicos en la respuesta inflamatoria, elementos básico en la fisiopatogenia del AB y sus potenciales influencias a mediano plazo en el tratamiento de la misma, obligan a presentarlos y revisarlos resumidamente:

1. Citoquinas o citocinas:
   a) Interleucinas: IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-9 y FNT-α.
   b) Factores de crecimiento (FEC-G / M, FCF-α y FCF-⇓).
2. Leucotrienos (B-4, C-4, D-4 y E-4).
3. Prostaglandina (D-2, E-1, E-2 y PGF-2α).
4. Histamina.
5. Factor activador plaquetario (FAP).
6. Bradicinina y cininógenos.
7. Taquicinina o neuropéptidos (sustancia P, neurocinina A, etc.).
8. Péptido calcitonina gen-relacionado.
9. Otros:
   a) Tromboxano (TxA-2).
   b) Proteína básica mayor eosinófilo (PBM).
   c) Proteína catiónica del eosinófilo (PCE).
   d) Peroxidasa del eosinófilo (POE).
   e) Neurotoxina eosinofílica (NTE).

Esquema 8
FORMACIÓN DE PROSTANOIDES DURANTE LA PROVOCACIÓN CON ALERGENOS



COX: ciclooxigenasa;
LOX: lipooxigenasa;
FLAP: proteína activadora de la 5-lipooxigenasa;
LOX-CIS: leucotrienos cisteníllicos o sulfidopéptidos.

f) Ácido monohidroxieicosatetraenoico.
g) Ácido hidroxiheptadecatrienoico (HHT).
h) Ácido hidroperoxieicosatetraenoico.
i) Acetilcolina.
j) Adenosina.
k) Serotonina.
l) Radicales de O_2 (aniones superóxidos).
m) Exoglicosidasas (⇓-hexosaminidasa, ⇓-glucuronidasa, ⇓-D-galactosidasa).
n) Arilsulfatasa A.
o) Factor quemotáctico eosinófilo / anafilaxia.
p) Factor quemotáctico neutrófilo / anafilaxia.
q) Heparina.
r) Proteasas.
s) Quimotripsina.
t) Superóxido de dismutasa.
u) Arilsulfatasa B.
v) Fosfolipasa D.
w) Histaminasa.
x) Fosfatasas ácidas.
y) Hexosaminidasa.
z) Estearasas inespecíficas.

Citocinas

Son de las más recientes moléculas de comunicación celular, aunque resultan por sí mismas inactivas, por lo que para su funcionamiento necesitan primero unirse a receptores de superficie específicos en las células diana. Se definen como mediadores solubles inespecíficos de la respuesta inmune e incluyen a las interleucinas, al factor de necrosis tumoral-α y al factor estimulador de crecimiento de colonias de granulocitos / macrófagos.[196]

Los linfocitos T CD-4 son los principales productores de estas citocinas (también conocidas por *linfocinas*), encargadas de la quimiotaxis de las demás células inmunológicas. A su vez, la variedad de linfocito T CD-4$^+$ responde ante los estímulos con supresión de la producción de IgE y una quimiotaxis menos efectiva; el fenotipo responsable de la primera respuesta es el linfocito Th_2 y de la segunda el Th_1. Se conocen cascadas de citoquinas en las que unos factores son capaces de inducir la síntesis de otros.

Interleucina-1

Es producida por los macrófagos y es capaz de activar diferentes tipos celulares (epitelio, linfocitos) para la síntesis de otras interleucinas y factores de crecimiento.

A su vez, la interleucina-1 (IL-1) es contrarregulada por un antagonista del receptor (arIL) sintetizado por el macrófago alveolar.

Interleucina-2

Induce la producción de interferón-δ por el linfocito T.

Interleucina-3

Es una glucoproteína estimulante de la maduración de las diversas células hematopoyéticas a partir de su unión con un receptor heterodímero. Es producida por los linfocitos T y los mastocitos. Participa activamente en el asma por ser un facilitador de la supervivencia del eosinófilo al atraerlo, al igual que a los basófilos y al FEC-G / M.[45]

Interleucina-4

Es parte del fenotipo Th_2, subclase de población celular preponderante que, una vez activada libera interleucinas del tipo IL-4 e IL-5. Participa de manera directa en la generación de IgE al guiar la respuesta inmunológica hacia un incremento de su síntesis por parte de los linfocitos B. Hoy día se acepta que su mayor importancia en la patogénesis del AB se relaciona con el papel de hacer que las células B produzcan IgE e IL-5, con sus acciones activadoras sobre los mastocitos y los eosinófilos, células también fundamentales en la inflamación asmática, con lo que se infiere que puede ser producida por otras, además de las Th_2, como son los basófilos y los eosinófilos. Tal importancia tendría dilucidar estos papeles, que algunos autores consideran que podría decirse que "el AB es un trastorno relacionado con un desorden de las células Th_2".[88]

Interleucina-5

También es una glucoproteína procedente de un gen situado en el brazo largo del cromosoma 5, en una zona muy cercana a los genes de las IL-3, IL-4 y del FEC-G / M. Actúa sobre los receptores específicos R-IL-5 del eosinófilo y también forma parte del fenotipo Th_2, siendo secretada por las células T CD-4^+H-2, de las cuales procede, al igual que la IL-4, y participa en la generación de IgE como la anterior. Induce la diferenciación, proliferación y acción de los eosinófilos precursores (acción que amplifica); esta acción selectiva depende, al menos parcialmente, de las integrinas leucocitarias, en particular de CR-3 y, en menor proporción, de LFA-1.

Sus cantidades séricas se elevan en enfermedades con eosinofilia y en los asmáticos, con los valores más elevados en relación con la severidad de la enfermedad; aumenta cuando pasa de asma leve a moderada, de ahí que se considere medir los valores de IL-5, junto con los de la proteína catiónica del eosinófilo (PCE), para monitorizar la severidad del AB.[219]

Interleucina-6

Cumple similares funciones a la IL-4 e IL-5; además, es capaz de atraer a los eosinófilos, basófilos y al FEC-G / M.

Interleucina-9

Participa en la atracción de eosinófilos, basófilos y FEC-G / M al igual que la IL-6.

Factor estimulante del crecimiento de las colonias de ganulocitos y macrófagos

Es una glucoproteína producida por múltiples células, que estimula la maduración *in vivo* e *in vitro* de las colonias de granulocitos y macrófagos y, junto con la IL-3, tanto en la sangre como en los tejidos, facilita la proliferación y diferenciación, movilidad y activación de los eosinófilos periféricos.[88]

Otras citocinas y funciones

Se piensa que las citocinas desempeñan un papel significativo en la acumulación de los eosinófilos; la incubación con IL-5 aumenta la adherencia de los eosinófilos, pero no la de los neutrófilos ni de las células vasculares humanas, cultivadas o en tubos recubiertos por plasma, en tanto que la IL-3 y el FEC-G / M incrementan la adhesión de los eosinófilos y neutrófilos. Otra característica de la red de las citocinas es la modulación del receptor, en la que se implican los efectos de transregulación y retroalimentación (*feedback*) sobre los autorreceptores; esta actividad tiene especificidad celular y puede implicar activación de un tipo celular y, a un tiempo, inhibición del otro.[196]

El control ejercido por las citocinas puede resumirse como sigue:[18]

1. Expresión diferencial.
2. Síntesis transitoria.
3. Secreción localizada y dirigida.
4. Efecto de la concentración.
5. Interacciones positivas / negativas.

Las *anticitocinas* constituyen otra posibilidad y quizás sean un elemento imprescindible para obtener una respuesta inmune localizada.

Leucotrienos

Los leucotrienos o peptidoleucotrienos guardan estrecha e intensa relación con el grado de obstrucción bronquial. Es una familia de biomoléculas derivadas del

ácido araquidónico por metabolismo oxidativo mediante la vía de la 5-LOX. A los leucotrienos C-4, D-4 y E-4 se les llama *sulfopéptidos* por contener un thioeter-péptido unido en la posición 6. Es bueno enfatizar que una vez que los leucotrienos son elaborados por el tejido pulmonar, ejercen su efecto por medio de interacciones en el sitio del receptor tisular específico que, sobre la base de los datos disponibles, parecen ser diferentes para el LTB-4 y LTD-4, y posiblemente para el LTE-4. En realidad no se han realizado estudios que hayan podido determinar claramente el sitio pulmonar de respuesta a los leucotrienos en individuos normales o asmáticos.[11-13,29,238]

Leucotrieno B-4

Es un potente secretagogo con gran actividad quimiotáctica, quimiocinética y agregante para los neutrófilos, eosinófilos, monocitos y macrófagos. *In vivo* tiene muy poco efecto sobre el lecho vascular periférico, pero incrementa, de modo notable, la permeabilidad vascular en presencia de leucocitos o compuestos vasodilatadores como la PGE-2. Por tanto, *in vivo*, se ha comprobado que aumenta la permeabilidad vascular, la adherencia de los granulocitos y la acumulación de leucocitos en los tejidos.

Leucotrieno C-4

Los mastocitos, los eosinófilos y los macrófagos tienen la capacidad enzimática necesaria para producir leucotrienos sulfidopéptidos a partir de fosfolípidos de la membrana. Se requieren 2 sistemas enzimáticos, 5-LOX y LTC-4-sintetasa, más una proteína citosólica conocida como proteína activadora de la 5-LOX para producir el leucotrieno sulfidopéptido LTC-4, la cual provoca severa broncoconstricción y actúa sobre los vasos sanguíneos estimulando su permeabilidad al abrir las uniones de las células endoteliales de las venas poscapilares para con ello provocar edema de la mucosa, contracción del músculo liso e hipersecreción de moco. Estas moléculas y los LTB-4 derivan de la lipooxigenación secuencial del AA. Llama la atención, a los fines de las enfermedades alérgicas, que los eosinófilos tienen la capacidad metabólica de elaborar cantidades sustanciales de LTC-4, pero no de LTD-4 o LTB-4.[237]

Leucotrieno D-4

Es un potente broncoconstrictor en humanos (3 000 veces más potente que la histamina como agonista contráctil); en estudios realizados en animales de laboratorio se ha apreciado que ejerce una poderosa acción sobre la permeabilidad vascular al abrir las juntas de las células endoteliales de las venas poscapilares, sistémica y pulmonar e incrementar la secreción de *mucus*. Junto a los leucotrienos sulfopéptidos LTC_R y LTE_R constituye el material antes conocido como sustancias de reacción lenta de la anafilaxis (SRS-A). Tal propiedad constrictiva excede mucho el *test* de metacolina inhalada en sujetos normales *in vivo*.[237]

A manera de recordatorio resumimos las propiedades de LTC-4 y LTD-4:

1. Constricción del músculo liso pulmonar.
2. Vasodilatación de la piel del humano.
3. Aumenta la permeabilidad vascular sistémica.
4. Estimula secreción de *mucus* en las vías aéreas del humano.

Leucotrieno E-4

Es unas 300 veces más broncoconstrictor y provoca aumento de la permeabilidad vascular por apertura de las juntas de las células endoteliales de las venas poscapilares, determinando edema de la mucosa y también hipersecreción de *mucus*.[29,237]

Prostaglandinas

Prostaglandina D-2

Es un producto mayor, tanto de los tejidos pulmonares antígenos-estimulados, como de los mastocitos aislados en el pulmón y tiene un papel importante en la mediación de la broncoconstricción alérgica.

Prostaglandina E-1

También provoca potente broncoconstricción y edema de la mucosa.

Prostaglandina E-2

Posee acción relajante sobre los vasos sanguíneos (al igual que los anteriores), incrementa el AMPc, provoca potente broncoconstricción y edema de la mucosa, también tiene una variedad de actividades inmunomodulatorias, incluidas la inhibición de la producción de linfocinas.

Prostaglandina F-2α

Procede de la PGH-2; es un potente broncoconstrictor y provoca edema de la mucosa, con poco efecto sobre la vasculatura sistémica.

Prostaglandina G-2

Es una endoperoxidasa que rápidamente es metabolizada *in vivo*, con muy poca actividad sobre la vasculatura pulmonar.

Prostaglandina H-2

Es una endoperoxidasa inestable, rápidamente metabolizada *in vivo*, por lo que tiene una pequeña actividad sobre la vasculatura pulmonar. Posteriormente da lugar a la PG-2, sustancia broncoconstrictora, y la PGE-2, sustancia broncodilatadora.

Prostaglandina I-1

Inhibe la agregación plaquetaria, siendo muy lábil en disoluciones acuosas.

Prostaglandina I-2

Es el principal producto vasoactivo formado en el tejido vascular a partir de los araquinodatos, siendo capaz de producir dilatación del lecho vascular pulmonar, relajar el músculo liso bronquial e inhibir la agregación plaquetaria intrapulmonar.

Histamina

La estructura de la 5-⇓-aminoetilimidazole o histamina fue desarrollada por primera vez en 1907. Muchos de los tempranos descubrimientos acerca de la histamina se deben a Sir Henry Dale y Laidlaw que en 1911 señaló su característica de ser una potente sustancia vasoactiva y la identificó como potente agente broncoactivo endógeno. La propiedad de la histamina de provocar asma fue señalada en 1929 y descrita en detalles en 1946. Entre 1948 y 1949 Herxheimer mostró que la histamina puede ocasionar constricción bronquial en los asmáticos y reducción de la capacidad pulmonar después de la administración intravenosa o la inhalación en pacientes con asma.

En el análisis de la curva respuesta-dosis se demostró que los asmáticos eran 100 veces más sensibles a la histamina que los sujetos normales, mientras que los sujetos atópicos no asmáticos y los sujetos con bronquitis crónica, así como enfisema mantenían una posición intermedia de respuesta. Hasta 1953 no fue asociada con los mastocitos tisulares.[11,29,64,186,231,239]

La histamina es formada a partir de la decarboxilación del aminoácido histidina. Las principales fuentes de histamina pulmonar son las células metacromáticas (mastocitos y basófilos), dentro de las cuales la mayor parte se almacena preformada en estrecha asociación con la cadena lateral aniónica de los proteoglicanos para dar lugar a la matriz; el proteoglicano predominante en el mastocito tisular es la heparina y el sulfato de condroitina-4 en los basófilos humanos en sangre. Puede ser liberada rápidamente cuando un estímulo alérgico o no alérgico active las citadas células. Acto seguido la histamina difunde rápidamente en los tejidos vecinos y aparece en sangre a los pocos minutos. Se ha demostrado su presencia en secreciones nasales y bronquiales y en sangre periférica tras la reacción alérgica (esquema 9).[11]

Entre 50 y 70 % de la histamina es metabolizada por la N-metiltransferasa en N-metilhistamina; de esta, entre 4 y 10 % es excretada en esa forma y el resto lo metaboliza la monoaminoxidasa en ácido acético N-metilimidazole y se excreta por la orina. El restante 30 a 45 % de la histamina es metabolizado por la histaminasa y localizado en la mucosa del intestino delgado, placenta, hígado, piel, riñones, timo, eosinófilos y neutrófilos como ácido acético imidazole, del cual, 1/3 es excretado en esta forma y el resto se conjuga con ribosa y se elimina por la orina como ribósido del ácido acético imidazole.[231]

Receptores de la histamina

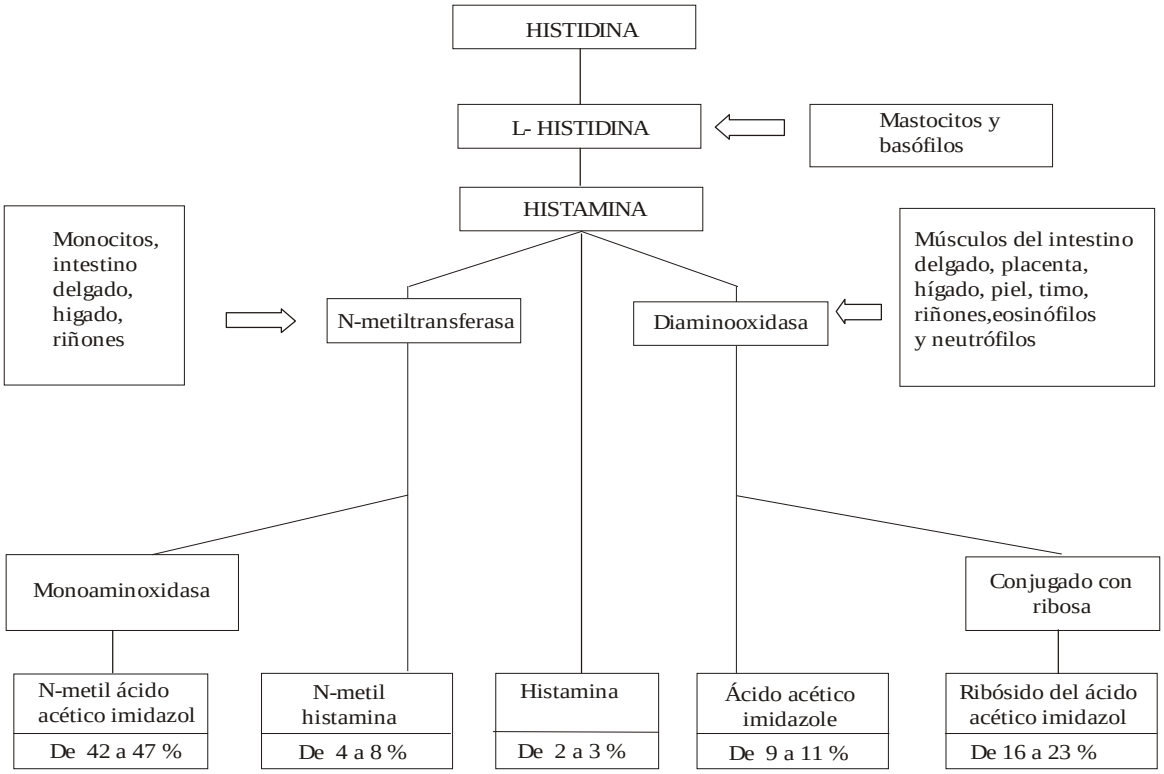
La histamina liberada a partir de los mastocitos se une a los receptores de células específicos, H-1 y H-2, para producir los efectos clínicos por medio de su activación. La detección de estos receptores comenzó cuando se observó que los antihistamínicos clásicos (primera generación) eran capaces de bloquear la contracción del íleo histamina-inducido, pero no las secreciones gástricas histamina-inducida. Con la aparición de la burimamida, el primer anti-H-2 efectivo, se logró este control. Por ello se concluyó al inicio que las acciones de la histamina eran mediadas por 2 receptores distintos, definidos farmacológicamente por las acciones de sus respectivos agonistas y antagonistas. Por ejemplo, la actividad de la histamina mediada por el receptor H-1 es estimulada, entre otros, por la 2-metilhistamina e inhibida por los "clásicos" antihistamínicos, como la difenhidramina, clorfeniramina y mepiramina.

La actividad de la histamina mediada por el receptor H-2 es estimulada por los agonistas-H-2: 4-metilhistamina, dimaprit e impromidina y son inhibidos por los antagonistas del receptor-H-2 cimetidina, burimamida y ranitidina.[231]

Acciones del receptor de histamina H-1

Los receptores H-1 de la histamina son los que desempeñan el papel más significativo en las reacciones alérgicas. La histamina provoca la broncoconstricción de las vías aéreas al estimular los receptores H-1 de las fibras musculares (acción prevenible con el empleo de antihistamínicos, lo que avala el papel de esas sustancias en este tipo de respuesta inmunológica). Se ha confirmado *in vivo* que esta acción sobre los músculos es directa y pueden tener una acción de reflejo parasimpático vago-mediado. La sustancia P, localizada en las fibras C de los nervios sensoriales aferentes que inervan los músculos lisos de las vías aéreas humanas y los vasos sanguíneos a todos los niveles del árbol bronquial, causa la contracción de estos músculos lisos en una res-

Esquema 9
SÍNTESIS Y CATABOLISMO DE LA HISTAMINA



puesta que no es afectada por la atropina o mepiramina (antihistamínico H-1), lo que sugiere un efecto directo sobre la musculatura lisa bronquial. La estimulación del receptor H-1 provoca aumento en el guanosinmonofosfato cíclico (GMPc).

Por estas razones se señala que la histamina es capaz de producir obstrucción bronquial directamente por estimulación tanto de los músculos lisos de las vías aéreas (y la permeabilidad vascular), como indirectamente por estimulación de la descarga colinérgica, aumentando la respuesta α-adrenérgica y estimulando la liberación de la sustancia P. Se señala que la histamina puede influenciar en la viscosidad del *mucus* liberado mediante la estimulación del receptor H-1, si se tiene en cuenta que aumenta de manera significativa el flujo de sodio y cloro hacia la luz traqueal, de manera que podría concluirse que la histamina, actuando sobre los receptores H-1 de las vías aéreas, puede incrementar la secreción de agua hacia la luz de estas vías.[16]

La histamina también dilata las pequeñas ramas del árbol vascular pulmonar por medio de los receptores H-1 y aumenta la distancia entre las células endoteliales de las vénulas, creando las condiciones para una potencial trasudación de plasma y una extravasación de leucocitos.

Este incremento de la permeabilidad es una consecuencia de la contracción de los filamentos de actomiosina endotelial y las vénulas poscapilares, lo que facilita la formación de claros de por lo menos 12 ∝m de diámetro, en las uniones intercelulares, lo cual facilita que las proteínas plasmáticas mayores que 135 Å se extravasen a través de estos claros. La presencia de estas proteínas en el tejido conectivo altera el gradiente coloidosmótico normal y se presenta seguido un rápido flujo de líquido. Para muchos autores cambios menores en el edema de la mucosa, a causa de esta permeabilidad pueden provocar disminuciones dramáticas en el calibre de las vías aéreas.[11,186,231]

Este efecto (aparte del que provoca broncoconstricción sobre el músculo liso bronquial) se logra con concentraciones de 20 ∝g / mL de histamina y facilita que los irritantes, así como los alergenos aumenten el acceso a los tejidos más profundos, hasta las terminaciones nerviosas vagales aferentes y con ello estimular el reflejo de broncoconstricción.

Es bueno señalar que por medio de la estimulación del receptor H-1, la histamina es responsable de alrededor de 50 % de las prostaglandinas F-2α y E-2 generadas durante la anafilaxia. También tiene un papel en la inmunomodulación de la respuesta inmune por IgE. La taquicardia inducida por histamina es debida, parcialmente, a una disminución del tiempo de conducción del nódulo aurículo-ventricular y también influenciada por vasodilatación y secreción adrenal de

catecolaminas. Los síntomas asociados a vasodilatación son enrojecimiento, cefalea e hipotensión arterial.[16,183]

Acciones del receptor de histamina H-2

Algunos trabajos sugieren que los receptores H-2 desempeñan un papel determinante en la permeabilidad aumentada, mientras que los receptores H-1 determinan la vasodilatación. La histamina aumenta la secreción de *mucus* al estimular el receptor H-2, al cual se le atribuyen funciones mediadoras y moduladoras en el incremento de la secreción de *mucus*, y la estimulación de los H-1 determina aumento del AMPc. Los agonistas H-2 (dimaprit, impromidina, etc.), pero no los agonistas H-1 (2-metilhistamina o 2-piridiletilamina), aumentan la liberación de glicoproteínas mucosas. De donde se concluye que la histamina, actuando mediante la estimulación de los receptores H-2 incrementa directamente la secreción de *mucus* en las vías aéreas de los humanos, modulando la *viscosidad* (cuadro 8).[196,231]

Factor activador plaquetario

El factor activador plaquetario (FAP) es generado por los fosfolípidos de las membranas, por acción de la fosfolipasa A-2. Se sintetiza y libera (habitualmente en pequeñas cantidades) por numerosas células inflamatorias, entre las que se encuentran los eosinófilos (la fuente más abundante conocida), neutrófilos, plaquetas, monocitos, macrófagos y algunos mastocitos. Los macrófagos y los eosinófilos de pacientes asmáticos generan más FAP que iguales células en sujetos normales. A diferencia de las enzimas proteolíticas de la histamina y otros mediadores preformados, se forma de nuevo como resultado del estímulo antigénico.[46,106]

Es un mediador que posee numerosos efectos relevantes en el AB; por ejemplo, es un agonista de potencia moderada a intensa en la constricción de las vías respiratorias, tanto en sujetos normales como asmáticos, por medio de receptores específicos que rápidamente son taquifilácticos, por lo cual se considera que no tenga un papel directo mayor en la broncoconstricción asmática al no tener efecto alguno sobre el músculo liso bronquial *in vitro*. Sin embargo, el FAP tiene la capacidad de inducir un estado de hiperrespuesta prolongado de las vías respiratorias luego de haber revertido la obstrucción bronquial, aunque no está dilucidado si este fenómeno está inducido directamente o mediante los leucotrienos o la histamina.[11,28,46,239]

También es un potente agente quimiotáctico activador de los eosinófilos y, en los sujetos atópicos, causa infiltración eosinofílica en la piel y puede reclutar los eosinófilos en las vías aéreas.[46,106]

In vivo tiene muy poco efecto sobre el lecho vascular periférico, pero incrementa de modo notable la permeabilidad vascular en presencia de leucocitos o compuestos vasodilatadores como la PGE-2, produciendo extravasación vascular hacia las vías aéreas, con incremento en la producción de moco y afectación del transporte mucociliar. De esta forma el FAP simula de muchas formas los fenómenos inflamatorios del asma, lo cual hace pensar que su liberación durante las reacciones alérgicas puede ocasionar el reclutamiento de estas células hacia el árbol bronquial. Se le incrimina como capaz de dañar al epitelio.[11,46,90,106,183,203,233]

Bradicininas y cininógenos

La bradicinina o bradiquinina se presenta como una serie de pequeños péptidos de 9 aminoácidos al ser liberada por células inflamatorias a partir de un cininógeno plasmático de alto peso molecular por acción de la enzima *calicreína* (cinogenasa), la cual, en su forma inactiva, la precalicreína, es guardada en el plasma y en varios tejidos, y se activa bajo circunstancias como traumas o por las mismas que causan la coagulación de la sangre. La bradicinina después de formada actúa localmente y se inactiva en corto tiempo por las enzimas cinasas localizadas en el plasma y por la enzima convertidora de angiotensina de las células endoteliales. Luego de activada, en numerosos tejidos actúa de las formas siguientes:[28,170,189,203,240]

1. Neurotrasmisora (su efecto puede deberse al reflejo de broncoconstricción colinérgico).
2. Liberadora de neuropéptidos sensoriales vía reflejo local (axón) y estimuladora de las terminaciones nerviosas sensoriales no mielínicas.
3. Liberadora de mediadores inflamatorios, como el tromboxano, que pueden contribuir a la broncoconstricción. Cuando es administrada por inhalación, en sujetos asmáticos causa constricción de las vías aéreas, aunque al parecer no de forma directa, sino, quizás, mediante la producción de prostaglandinas a partir de las células inflamatorias.
4. Moduladora o inductora potente de la constricción del músculo liso de las vías aéreas.
5. Relajando el músculo liso vascular con mucha intensidad (en los pulmones causa vasodilatación) y puede estar involucrada en el control de la presión sanguínea.
6. Incrementando la secreción de moco.
7. Aumentando la permeabilidad vascular por su acción en receptores específicos.
8. Estimuladora del transporte iónico a través del epitelio de las vías aéreas.

Cuadro 8

Efectos mediados por los receptores de histamina

Receptor	Efectos	Sobre el receptor
H-1	Contracción del músculo liso Prurito Síntesis de prostaglandinas Activación del reflejo vagal Aumenta el GMPc Permeabilidad vascular Disminución del tiempo conducción A-V Taquicardia	*Antagonistas* Clorfeniramina Difenhidramina Prometazina Ebastina Cetirizina Astemizol Loratadina Ketotifeno
H-2	Secreción ácida gástrica y *mucus* Contracción esofágica, Aumento del AMPc Inhibe liberación de histamina por basófilos Induce las células T supresoras Inhibe activación de los neutrófilos	*Antagonistas* Burimamida Cimetidina Ranitidina
H-1 y H-2	Vasodilatación Cefalea Hipotensión Rubor	
H-3	Inhibe la liberación de la histamina	*Agonista* (R) α-metilhistamina

Taquicinas o neuropéptidos

Se encuentran localizadas en algunas estructuras del sistema nervioso no adrenérgico no colinérgico, particularmente en las neuronas, células neuroendocrinas y células inflamatorias (eosinófilos, mastocitos y poli-morfonucleares). También en las dendritas del axón terminal de ciertos nervios sensitivos, que, cuando son excitados por estímulos sensoriales apropiados (fibras C aferente de las terminaciones nerviosas en los bronquios), los liberan hacia la luz de las vías respiratorias. Entre estas se destacan la sustancia P, la neurocinina A (NKA), la neurocinina B (NKB) y el neuropéptido K.

La sustancia *P* es un undecapéptido neuropéptido contenido en los nervios sensoriales (por ejemplo, en la piel se halla en los nervios que descansan unidos a los mastocitos). Desempeña un papel destacado en la fisiopatología, no sólo de la urticaria o la rinitis crónica, sino también en el AB, siendo, junto con los secretagogos de los mastocitos, una de las principales sustancias asmogénicas.

En las situaciones donde no hay un estímulo inmunológico para el mastocito, la sustancia P los activa, liberando histamina. Cuando se inyecta por vía intradérmica causa una dramática reacción de inflamación y roncha con liberación de histamina; numerosas evidencias muestran que la sustancia P actúa también directamente, siendo capaz de degranular el mastocito en la piel humana y provoca permeabilidad capilar sin que medie la histamina; aplicada localmente en la mucosa nasal provoca edema. En el pulmón se infiere que provoque la degranulación del mastocito allí localizado por medio de la capsaicina, sustancia inductora de la liberación de la sustancia P. Para otros autores los mastocitos del pulmón y el intestino son refractarios a este neuropéptido.

Los receptores de tipo sensorial, que se conectan a fibras amielínicas C y que trasmiten información por vía vagal, también liberan sustancia P, neurocinina y otros péptidos activos capaces de mantener la broncoconstricción y la respuesta axonal nociceptiva en actividad. Estos péptidos se degradan con rapidez por peptidasas específicas que se localizan en el sitio de su acción o liberación.[28,90,115,183,189,241,242]

Tromboxanos

El tromboxano y la PGI-2-sintetasa actúan contra la prostaglandina endoperoxidasa para formar el TxA-2 y la PGI-2 (prostaciclina) respectivamente. El TxA-2 es

un potente agregante plaquetario y de neutrófilos, aunque muy lábil; puede disminuir el AMPc y determinar importante broncoconstricción, así como severa vasoconstricción en los pulmones.[223]

Proteína básica mayor

La PBM es capaz de lesionar las células epiteliales (acción citotóxica) hasta tal punto que concentraciones altas de esta proteína destruyen la capa epitelial de la lámina propia de la membrana basal, donde esa denudación estimula los nervios de la submucosa, con liberación de la sustancia P, neurocininas y otros neurotrasmisores que, por medio de la activación antidrómica, estimulan las glándulas de la mucosa para aumentar la secreción de moco, favorecer la constricción del músculo liso bronquial y acentuar la inflamación mediante el mecanismo conocido como *inflamación neurógena*.[44,221]

También interviene en otras funciones, siendo las más destacadas las siguientes:[90,185,221]

1. Agregación plaquetaria.
2. Liberación de histamina al inducir una mayor degranulación de los mastocitos y de los basófilos, todo lo cual puede contribuir a hacer crónica la enfermedad.
3. Producción de radicales oxidantes.

Proteína catiónica del eosinófilo

La proteína catiónica del eosinófilo (PCE) interviene en:[214]

1. Formación del moco.
2. Alteración de fibroblastos y proteoglicanos.
3. Liberación de histamina por los basófilos.
4. Inhibición de proliferación de linfocitos Th_2.
5. Destrucción de las células epiteliales *in vitro* de una manera que recuerda los hallazgos patológicos en el asma severa.

La PCE, como otros productos segregados el eosinófilo, parece tener valor predictivo de la RAT después del estímulo alergénico; este aspecto controversial sobre la utilidad que pueda tener su determinación, junto con la del receptor de baja afinidad para la IgE como marcador de un tratamiento efectivo en el AB, se basa en su significante relación entre la mejoría de los síntomas clínicos y la disminución de la concentración de estos productos en la sangre.[214]

Peroxidasas del eosinófilo

Las peroxidadas del eosinófilo (POE) tienen numerosas acciones, entre estas:[90]

1. Intervienen en la agregación plaquetaria.
2. Adhesividad de los neutrófilos.
3. Liberación de histamina por los basófilos.
4. Citotóxicas tanto para el epitelio como para el intersticio.
5. Induce a una mayor degranulación mastocitaria y la liberación de histamina por los basófilos, todo lo cual puede contribuir a la cronicidad de la enfermedad.

Proteína X del eosinófilo

También llamada *neurotoxina del eosinófilo*, la proteína X del eosinófilo (PXE) inhibe la proliferación del linfocito Th_2. Al igual que la PCE, aumenta en el período activo del asma y su concentración sérica disminuye cuando el paciente es tratado con una dosis adecuada de corticoides, inhalados o por vía oral.[90,217]

Ácido monohidroxieicosatetraenoico

El ácido 15-monohidroxieicosatetraenoico (15-HETE) es un metabolito del ácido araquidónico, mayoritario en los epitelios, cuya producción aumenta tras los estímulos alérgicos.

Acetilcolina

La acetilcolina es liberada por los nervios motores intrapulmonares, ramas de los vagos, causando vasoconstricción del músculo liso de las vías respiratorias por estimulación directa de receptores muscarínicos (los subtipos M-3 predominan en las vías respiratorias) y su participación en la fisiopatogenia está respaldada por la utilidad de sus antagonistas, la atropina y sus congéneres, en el tratamiento del AB.[28]

Adenosina

Es el nucleótido de la purina formado durante el metabolismo extracelular rápido del trifosfato de adenosina (ATP). Su participación se dedujo al comprobar que la aminofilina era capaz de inhibir la broncoconstricción inducida por adenosina en personas asmáticas.

Endotelina-I

Fue aislada de las células endoteliales vasculares, donde se mostró como un potente agente espasmogénico; después de estudiar su participación en los pulmones se lograron evidencias de sus acciones que pueden llegar a ser relevantes en el asma, en particular:[243]

1. Acción potencial en la contracción del músculo liso de las vías aéreas.
2. En el remodelamiento de las mismas.

3. En los cambios de la permeabilidad de la microcirculación.

Hasta aquí se ha enfatizado en el conjunto de mediadores liberados por distintas células involucradas en el proceso inflamatorio bronquial, entre estas los mastocitos, macrófagos, eosinófilos, neutrófilos, células epiteliales, plaquetas, etc., así como sus mediadores químicos.[244] Trataremos de resumir los efectos de los mediadores inflamatorios expuestos:[90,203,204]

1. *Permeabilidad de la microcirculación:*
   a) Histamina.
   b) Leucotrienos C-4, D-4 y E-4.
   c) Bradicinina.
   d) Factor de agregación plaquetaria.
   e) Prostaglandinas (la E-2, en particular).
   f) Complemento C-5a.
   g) Radicales superóxidos.
   h) Sustancia P.
2. *Secreción de mucus y agua:*
   a) Histamina.
   b) Prostaglandina A-2.
   c) Leucotrienos C-4, D-4 y E-4.
   d) Factor de activación plaquetaria.
   e) Proteína catiónica del eosinófilo (PCE).
3. *Contracción músculo liso de las vías aéreas:*
   a) Histamina.
   b) Leucotrienos C-4, D-4 y E-4.
   c) Prostaglandinas A-2, D-2, E-1, E-2 y F-2α.
   d) Tromboxano A-2.
   e) Bradicinina.
   f) Factor de activación plaquetaria.
   g) Proteína básica mayor (PBM).
4. *Activación de células inflamatorias:*
   a) Histamina.
   b) Leucotrienos C-4, D-4 y E-4.
   c) Prostaglandinas E-1, E-2.
   d) Bradicinina.
   e) Factor de activación plaquetaria.
   f) Proteína catiónica eosinofílica, peroxidasa del eosinófilo, proteína básica mayor.
5. *Cambios en el flujo sanguíneo.*
6. *Quimiotaxis.*
7. *Efectos sobre la neurotrasmisión.*

Receptores de los mediadores

Los numerosos mediadores inflamatorios implicados en la fisiopatogenia del AB producen sus efectos en las vías aéreas mediante la activación de receptores específicos de la superficie celular de las células dianas ubicadas allí. Los numerosos efectos de los mediadores inflamatorios hacen suponer que los receptores para estos mediadores se encuentran localizados en diferentes tipos de células.[203]

Los receptores también pueden ser vistos como trasmisores de señales que facilitan a las células responder a mensajes químicos específicos. Existen 2 sistemas mayores de señalización, que comprenden diferentes segundos mensajeros intracelulares; el primero agrupa cambios en el adenosín monofosfato cíclico (AMPc) y el segundo, en los iones de Ca^{++} intracelular. Estos 2 sistemas mensajeros pueden estar interrelacionados por una vía compleja.[203,245,246]

Algunos receptores están ligados a la adenilciclasa (AC), los cuales activan la respuesta mediante los cambios intracelulares de la concentración de AMPc. La unión de un receptor a la AC incluye una unión proteínica regulada por los nucleótidos de guanina. Muchos de los efectos de los mediadores inflamatorios probablemente están asociados con la elevación de las concentraciones intracelulares de Ca^{++}.[245]

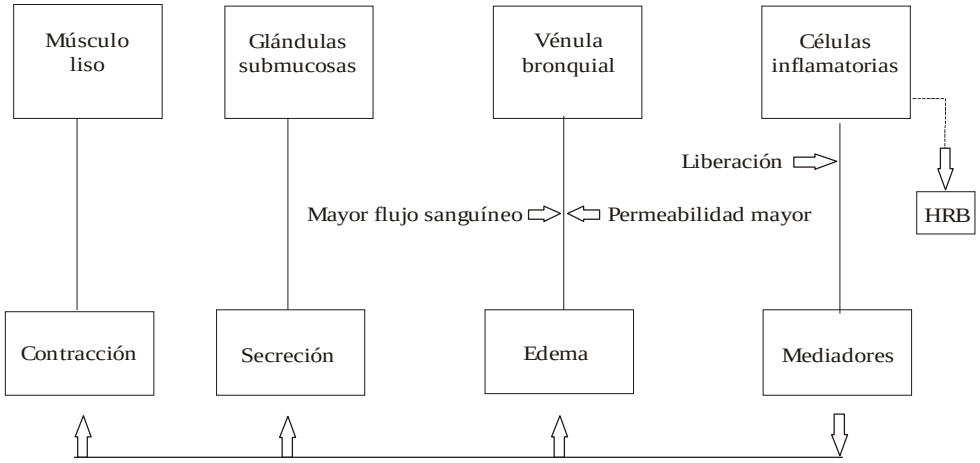
Los receptores prostanoides se suponen en las vías aéreas y mediante ellos la PGD-2 y la PGF-2α provocan severa broncoconstricción. Por su parte, los leucotrienos producen sus efectos por la activación de su receptor, específico y probablemente distinto.

El FAP activa un receptor específico que puede ser localizado en las plaquetas (en la misma manera que las activa y que muchos de sus efectos son plaquetas-dependientes) y en el músculo liso vascular (donde el FAP puede producir vasodilatación sistémica, lo cual es independiente de las plaquetas); este receptor del FAP no parece estar en el músculo liso de las vías aéreas, ya que no ejerce efecto constrictor directo, aunque sí lo hace en presencia de plaquetas.

La adenosina, producida bajo condiciones de hipoxia, tiene por lo menos 2 receptores de superficie celular: el A-1 habitualmente excitatorio y asociado con la caída intracelular del AMPc; y el A-2, inhibidor y asociado con la elevación del AMPc. La aminofilina es un antagonista específico de ambos receptores y la enprofilina, un broncodilatador más potente que esta, no lo es, significativamente, con respecto a la adenosina, lo que iría en contra del mecanismo broncodilatador de la aminofilina.[203]

La bradicinina tiene 2 subtipos de receptores, el B-1 y el B-2. A su vez la sustancia P tiene 2 subtipos distintos de receptores: el receptor P que para la sustancia P es su más potente agonista, y el receptor E para la *eledoisina*, una taquicinina extraída de la piel del pulpo (aún más poderosa) y que en las vías aéreas del humano es mucho más potente que la sustancia P, lo que sugiere un receptor E en el músculo liso. A su vez la neurocinina A (NKA), codificada con el mismo gen que la sustancia P, es aún más potente que la eledoisina en cuanto a contraer las vías aéreas. El péptido calcitonina gen-relacionado, presente en los nervios de las vías aéreas donde actúa como un potente broncoconstrictor, tiene su receptor colocalizado con la sustancia P (esquema 10).[203]

Esquema 10
RECEPTORES DE LOS MEDIADORES INFLAMATORIOS Y ASMA BRONQUIAL



Tantos receptores diferentes, a partir de una variedad de mediadores inflamatorios, hacen altamente improbable que un simple mediador sea responsable del AB o que el aumento de un receptor de mediadores pueda explicar la HRB, porque, como aparece a continuación, los pacientes asmáticos tienen hiperrespuesta a la histamina, a los agonistas colinérgicos, prostaglandinas, leucotrienos y bradicininas. Sobre la base de ello, se podría reintentar definir el AB como un *complejo de reacciones inflamatorias que involucra numerosos mediadores interactuantes*. El antagonismo a un simple mediador no debe representar ninguna modificación clínica importante, lo que hace muy dudoso que el desarrollo de antagonistas de los receptores específicos para leucotrienos pueda justificarse, por lo menos en términos de tratamiento antiasmático.[203]

Hiperreactividad bronquial. Concepto

En condiciones normales el árbol bronquial responde contrayéndose frente a determinados estímulos, específicos o inespecíficos. Se acepta que esta broncoconstricción se relaciona con el músculo liso de las vías aéreas y que, a partir de ello, tendría, entre otras, las ventajas siguientes:

1. Mantenimiento de la homogeneidad de la relación ventilación / perfusión. De hecho parece razonable que la broncoconstricción regional suspenda la ventilación a las áreas no perfundidas, por ejemplo por vasoconstricción hipóxica, con carácter transitorio usualmente y sin exigir ninguna adaptación básica a la enfermedad.
2. Reducción del espacio muerto anatómico con aumento de la ventilación alveolar, también muy limitada en tiempo, ya que de otra forma la reducción de calibre podría incrementar la resistencia al flujo aéreo.
3. Estabilización de las vías aéreas durante la expiración forzada, habitualmente a expensas del bronquio central por la presencia de placas cartilaginosas, pero no así en los bronquiolos musculares, donde la ausencia de estas estructuras es compensada con la contracción del músculo para reducir el flujo.
4. Apertura del alveolo adyacente por contracción de las vías aéreas.
5. Defensa contra el aire impuro mediante la provocación de un flujo turbulento que trae como consecuencia la deposición de las partículas inhaladas, lo cual protege al alveolo.

Sin embargo, en ocasiones los bronquios y bronquiolos, frente a estímulos de igual naturaleza cualitativa y cuantitativa, responden con una contracción superior a lo normal, representando ello una respuesta exagerada de obstrucción bronquial en las vías aéreas a una variedad de factores desencadenantes o provocativos, tanto químicos como físicos, aunque básicamente relacionados con la atopia y la inflamación de las vías aéreas.[6,18,101,108,183,230,247,248]

La hiperreactividad bronquial (HRB) o hiperexcitabilidad bronquial, descrita hace casi 50 años, claramente influenciada por una predisposición genética asociada con cantidades elevadas de IgE sérica y vinculada con numerosos marcadores genéticos, existe cuando la respuesta sobrepasa los límites fisiológicos observados en una persona normal.[18,249]

Los mecanismos potenciales de HRB pueden ser agrupados en 3 grandes categorías:[230,250,251]

1. Mecanismos alérgicos básicamente, como se ven en las RAT.
2. Mecanismos inflamatorios tales como las infecciones respiratorias, virales o bacterianas.

3. Mecanismos irritativos por la presencia de sustancias irritantes: oxidantes, ozono, sustancias químicas, polvo de cedro (antígenos) y otros.

Algunos autores han planteado que la HRB resulta de una comunicación entre diferentes tipos de células seguida de un estímulo inicial, por ejemplo material inhalado sobre las células epiteliales. Además del polen, han sido asociados a la HRB la caspa de gatos, los ácaros, los estímulos no inmunológicos del medio ambiente, incluidos el ozono, dióxido de sulfuro, el humo del tabaco, las infecciones virales, el estrés y el ejercicio. Todos son capaces de producir síntomas que persisten aún mucho tiempo después de haber sido suprimidos.[108]

Algunas teorías tratan de explicar la HRB a partir de cambios intrínsecos en el músculo liso de las vías aéreas, como la hiperplasia y la hipertrofia, considerándolos responsables de una respuesta aumentada de los bronquios. Otras la relacionan con una disfunción de la regulación autonómica del tono de las vías aéreas, específicamente con una actividad parasimpática y α-adrenérgica incrementada, con disminución de la actividad $\Downarrow$-adrenérgica o una inhibición no-adrenérgica.

Sin embargo, actualmente las hipótesis están focalizadas en la inflamación crónica de las vías aéreas y el daño epitelial como sus principales causas, siendo muchas las evidencias de que la inflamación de las vías aéreas desempeña un importante papel en la presencia de HRB. Este mecanismo explicaría el por qué no se considera la HRB presente desde el nacimiento, ya que personas no asmáticas, expuestas a agentes causantes de inflamación de las vías aéreas, también presentan HRB.

En este punto baste recordar que, mediante observaciones indirectas, el factor activador de plaquetas ha sido inculpado como mediador de la HRB por medio de la actividad quimiotáctica de los eosinófilos. En igual sentido, también se señala que no es una condición permanente si se tiene en cuenta que los síntomas de asma desaparecen gradualmente por un período prolongado con un decrecimiento en la reactividad a la histamina o metacolina y que los esteroides inhalados disminuyen la HRB y pueden, incluso, normalizarla en algunos pacientes.[15,189,247,252]

Hiperreactividad bronquial y asma bronquial

Ya no se duda de la importancia de la HRB como proceso subyacente en el asma. Hoy la hiperrespuesta de los bronquios en el AB es un importante aspecto de la clínica del asmático y su presencia no sólo permite diferenciar al sujeto normal del asmático, sino que determina en la severidad o no del asma y en la cantidad de tratamiento necesario para el óptimo control de los síntomas. Es más, se considera como un defecto básico en el asma, aún en ausencia de síntomas y como una característica omnipresente, en mayor o menor grado, en todos los casos de AB. Esta afirmación llega al punto de sugerir que el asma sólo se desarrollaría en personas que tienen HRB.

No obstante, se ha visto que algunos pacientes pueden sufrir inflamación de sus vías aéreas y presentar síntomas de asma sin HRB, mientras que otros, sólo muestran HRB de sus vías aéreas sin tener cuadro clínico de AB, lo que ha hecho replantear que la HRB de las vías aéreas y el AB pudieran no tener, necesariamente, una base común, sin olvidar la recomendación de Bousquet al decir que "la HRB no interesa, es un parámetro pero no la enfermedad, la enfermedad es el asma".[18,46,133,189,229,253,254]

La HRB, además de tener gran importancia como elemento subyacente en el asma y la atopia, es base, tanto de esta, como de otras enfermedades relacionadas con ella (rinitis alérgica, por ejemplo), en la misma manera que otros factores, como el grado de exposición a alergenos, pueden decidir la localización y especificidad de cada enfermedad alérgica de las vías aéreas; la atopia siempre es anterior a estos. Muestras de biopsia bronquial *in vivo* en regiones pulmonares centrales y subsegmentarias de pacientes asmáticos, demostraron lo que parece ser un fenómeno precoz crucial en la HRB, al descubrirse su correlación con el porcentaje de cobertura epitelial de la mucosa bronquial, donde se llega a encontrar hasta una pérdida casi total del epitelio.

La estrecha relación entre la lesión epitelial y la infiltración eosinofílica sugiere que en el AB se produce una inflamación, ya sea de origen alérgico o no alérgico, la cual, a su vez, se acompaña de productos celulares que dañan el epitelio y dejan al descubierto las terminaciones nerviosas sensitivas, que reaccionan frente a *noxas* o estímulos diversos, de forma exagerada, dando lugar a la HRB.[12,13,18,221]

En general se acepta que la HRB es un hecho muy característico en el AB sobre la base de que en estos pacientes las vías aéreas responden más que lo normal a numerosos estímulos exógenos no específicos, lo que se ejemplariza cuando se realiza una prueba de provocación pulmonar (PPP) a un paciente asmático, donde la cantidad de sustancia que se ha de nebulizar para provocar broncoconstricción es muy inferior a la empleada en un sujeto control. Esa relación es cuantitativa con el estado evolutivo del paciente.

Esto quiere decir que el paciente asmático desarrolla broncoconstricción después de inhalar un agonista de la broncoconstricción en concentraciones de 10 a 100 veces menores que las necesarias para producir el mismo grado de broncoconstricción en sujetos no asmáticos, todo lo contrario de lo que sucede en un sujeto normal, al cual es necesario nebulizarle grandes cantidades de sustancias como la acetilcolina, metacolina, histamina, prostaglandina F, ácido cítrico o benzoico para provocarle un espasmo bronquial, que es lo mismo que una caída del VEF_1.

De ahí la definición de "umbral de excitabilidad bronquial" de Tiffanaud, como la cantidad de sustancia necesaria para provocar la caída de 20 % del VEF_1. La simple exposición a alergenos inhalantes estacionales, ozono, infecciones de las vías aéreas superiores y agentes sensibilizantes ocupacionales pueden provocar en pacientes asmáticos un incremento significativo de la respuesta bronquial.[75,252,253,255,256]

Desde el punto de vista clínico el concepto de HRB explica una serie de hechos que inciden, con mayor o menor intensidad y frecuencia, en las manifestaciones del AB. Se ha demostrado asociación entre HRB e historia de asma en el paciente o entre jadeo y rinitis en los meses previos e historia familiar de asma, de la misma manera que existe relación entre HRB y el fumar. Según estos rasgos sólo se puede hablar de mejoría de la HRB cuando haya disminución de la tos, en las variaciones diurnas del calibre de las vías aéreas y cuando desaparecen los elementos clínicos de una reacción tardía (RAT).

No es raro encontrar pacientes con pruebas cutáneas positivas a alergenos bien caracterizados que no presentan manifestaciones alérgicas clínicamente evidentes. Estos sujetos, que se encuentran sensibilizados a los alergenos, a los cuales resultaron positivos en las pruebas, tienen niveles elevados de IgE (demostrable mediante *test* de anticuerpos sensibilizados de piel o pruebas subcutáneas positivas, o por el resultado del RAST), pero no tienen manifestaciones clínicas de AB.

Tal parece que la liberación de sustancias activas es cuantitativamente inferior a la necesaria para provocar la contracción bronquiolar, es decir, la cantidad de mediadores liberados es insuficiente para vencer un elevado umbral de excitabilidad capaz de provocar bronco-constricción. Esto permite inferir, que un paciente puede ser catalogado de alérgico como resultado de las pruebas realizadas y no ser un enfermo hasta tanto la cantidad de mediadores liberados en el choque antígeno-anticuerpo no sea suficiente para sobrepasar, como es el caso del AB, el umbral de excitabilidad.

Numerosos autores aceptan que, partiendo del hecho de que el broncospasmo del AB se originaría en los músculos lisos de las vías aéreas, tal condición es producto de un sobredimensionamiento de su respuesta, originada por cantidades anormales de sustancias inotrópicas dejadas en libertad por la reacción antígeno-anticuerpo, por el ejercicio o por alteraciones psicosomáticas; más recientemente, en muestras de músculo liso de pacientes que presentaron ataques de asma fatales, se encontró la existencia de un aumento en la respuesta máxima a la histamina y acetilcolina.

Sin embargo, se ha reportado que no existen diferencias entre el músculo liso bronquial de un sujeto normal y el de uno asmático, y si las hubiera, estarían en relación con los mecanismos de relajación y no de contracción. Se acepta, no obstante, que el músculo liso de las vías aéreas amplifica la respuesta bronquial ante una amplia variedad de agentes del medio ambiente. *In vivo* exhibe un incremento de la respuesta a numerosos estímulos, como la histamina o la metacolina, propranolol, aire frío y numerosos polvos irritantes, así como aerosoles. En igual sentido existen algunas evidencias de que las células epiteliales, que también liberan productos de la lipooxigenasa, ciclooxigenasa y proteoglicanos, modulan el tono del músculo liso.[17,185,257-262]

La prevención alergénica, la inmunoterapia y el control de la inflamación tras el empleo a largo plazo de los antiinflamatorios (cromoglicato, nedocromil o esteroides inhalados), pueden mejorar la HRB. Suprimirla con agentes que inhiban la contracción de los músculos lisos de las vías aéreas, como la teofilina y los agentes ⇓-adrenérgicos, sólo se logra cuando existe un nivel terapéutico; por tanto es básico encontrar un tratamiento que mantenga por largo tiempo el control de la HRB.

En la actualidad se acepta que esta condición, si bien se encuentra virtualmente en todos los casos de asma, no es una condición exclusiva de esta enfermedad. Algunas poblaciones (23 %) tienen una HRB significativa y nunca han consultado al médico por asma, por ejemplo, pacientes con rinitis alérgica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica o fibrosis quística.[183,247]

Remodelado de las vías aéreas

Hasta ahora la inflamación sostenida de las vías aéreas ha parecido ser la responsable del desarrollo del AB. A la luz de los conocimienos actuales, se acepta que el daño epitelial es el punto clave de la enfermedad asmática dado que, luego del insulto tisular, los procesos de reparación de la inflamación de las vías aéreas, en la misma manera que suceden, pueden concluir en la formación de cicatrices permanentes de remodelado. Por tanto, hoy se asume que los procesos crónicos inflamatorios determinan una progresiva o intensa remodelación de las vías aéreas y que tal cronicidad puede estar condicionada por la exposición repetida a los alergenos, como en algunas formas de asma ocupacional o, incluso, inducida por infecciones virales.[263]

Este concepto de remodelado de las vías aéreas tendrá en los próximos años tanto impacto como en la década de 1980 lo tuvo y sigue teniendo el concepto inflamatorio, permitiendo definir el asma como "una enfermedad debida no sólo a inflamación, sino que puede estar también drásticamente influida por la destrucción y reparación tisulares resultantes de los cambios estructurales que forman parte de la respuesta de cicatrización frente a la inflamación", con lo cual se complementarían ambos conceptos.

Es decir, no sólo las sustancias involucradas en la RAI y en la RAT explicarían la facilidad con que recurre el AB, sino también, los cambios anatómicos, sutiles y frecuentes, que se producen en los pacientes asmáticos y que pueden ser perfectamente demostrados mediante

estudios histopatológicos de la mucosa y la submucosa bronquial, modificaciones anatómicas que, por otra parte, no pueden explicarse a partir de la función de mediadores de vida media corta y sin capacidad para alterar la síntesis de proteínas ni modificar la expresión genética de las células dianas.[18,44]

Esto es cierto porque las respuestas a corto plazo de las células en las vías respiratorias dependen de segundos mensajeros de vida corta. Los efectos a más largo plazo, como la proliferación celular, dependen de la activación de otras vías de transducción de señales como la cascada de la mapcinasa MAP (activada con mitógenos), la cual, a su vez, incrementa la manifestación de genes importantes en la progresión del ciclo celular. Las interacciones complejas entre las diferentes partes de esta cascada y otras vías de señalización intracelular determinan el grado definitivo de proliferación (por ende de remodelación), que tiene lugar en las vías respiratorias. Muchos de los efectos de los corticosteroides a más largo plazo probablemente sean por medicación de sus efectos inhibitorios sobre estas vías.[24,264]

Componentes del remodelado

Los cambios estructurales forman parte de la respuesta de cicatrización frente a la inflamación. Los más evidentes en las vías aéreas del asmático incluyen:[265]

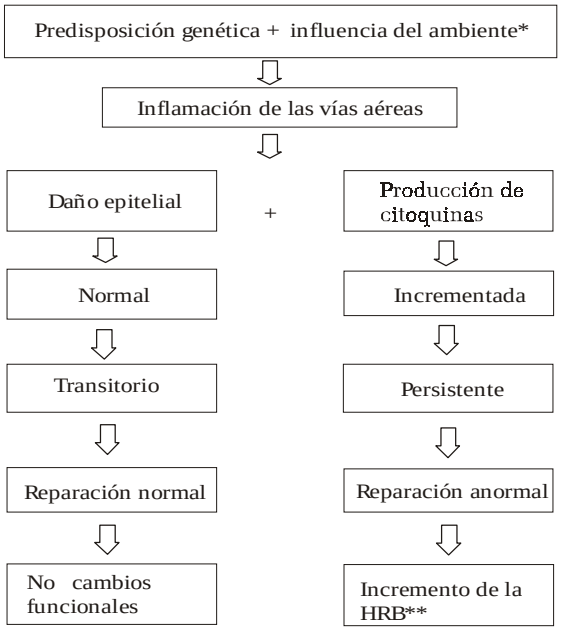
1. Daño epitelial.
2. Deposición subepitelial de colágeno, particularmente en la zona inmediata debajo de la membrana basal.
3. Cambios en la masa de músculos lisos.

Daño epitelial

La pared de las vías aéreas normales, constituida por epitelio ciliado pseudoestratificado, con unas pocas células en copa y algunas inflamatorias en la submucosa, y una delgada membrana basal (entre 5 y 8 mm de espesor) compuesta de *laminina* y colágeno tipo IV, se relaciona estrechamente con el espacio extracelular de la submucosa. Este espacio está ocupado por una malla de macromoléculas formando la matriz extracelular (MEC), mezcla de numerosos y diferentes elementos, que dan lugar a una matriz parecida a un gel hidratado, en el cual se puede encontrar proteoglicanos así como varias proteínas, como *colágeno* y *elastina*, así como proteínas adhesivas o estructurales, como fibronectina y laminina.

En el AB se plantea la presencia de un proceso reparador de las vías aéreas anormal, probablemente iniciado o modulado por un intenso o persistente daño del epitelio y la respuesta inflamatoria. Este daño se inicia como resultado del fallo de los 2 grandes mecanismos de defensa de las vías aéreas frente a agentes agresores, tanto infecciosos como materiales tóxicos, el sistema de aclaramiento mucociliar y el de migración de las células inflamatorias (esquema 11).[14,266]

Esquema 11
REMODELACIÓN DE VÍAS AÉREAS EN EL ASMA BRONQUIAL



(*) Alergenos, agentes tóxicos, virus, etc.
(**) Irreversible en gran medida.

Numerosas células están comprometidas en los procesos inflamatorios y de reparación por medio de la liberación de mediadores y citocinas, entre estas los linfocitos, eosinófilos, macrófagos, mastocitos y células estructurales. Los linfocitos pueden estar envueltos en la remodelación de las vías aéreas por sus efectos reguladores sobre los procesos fibróticos o sus influencias sobre la respuesta inflamatoria, por ejemplo, producen citocinas como la IL-3, IL-5 y el factor de estimulación de colonias de granulocitos-macrófagos, los cuales están involucrados en la diferenciación eosinófila, maduración y supervivencia.[14,267]

Por otro lado, la presencia de una acentuada descamación de células epiteliales es una constante en el AB, las que pueden ser detectadas en estudios de esputo o de lavados broncoalveolares y son conocidas como *cuerpos de Creola*; estas células, junto con la demostración biópsica de que el epitelio bronquial de los asmáticos está denudado, señala que en el asma el proceso inflamatorio lesiona la mucosa.

La descamación y otros cambios estructurales son encontrados en el epitelio de las vías aéreas aún en asmáticos estables, siendo atribuidos a mediadores del tipo de la PBM del eosinófilo y a los superóxidos. Sin embargo, una presión hidrostática menor que 10 mm Hg actuando directamente de la serosa a la mucosa, es capaz de apartar las firmes uniones y provocar ruptura epitelial.

Posiblemente esta presión podría ser generada por compresión del tejido submucoso edematoso característico de las crisis aguda de AB. Es bueno aclarar que el daño del epitelio de las vías aéreas no puede, por si solo, producir HRB.[227]

Los eosinófilos pueden contribuir al daño continuo del epitelio, facilitando la fibrogénesis mediante la producción del factor de transformación de crecimiento de los fibroblastos-⇓, una citocina que regula la producción de colágeno. En la primera etapa de agresión la descamación epitelial con acumulación de células viables en la luz de las vías aéreas es un hecho común.

Los 3 mecanismos importantes para la acumulación preferente de eosinófilos son: adhesión selectiva al endotelio vascular, diapédesis preferencial de los eosinófilos sensibilizados y una mayor supervivencia de las citoquinas de los eosinófilos. La adhesión de los leucocitos al endotelio vascular ocurre en el estadio inicial de la infiltración celular y depende de las moléculas de adhesión celular. Estas son proteínas de la membrana del leucocito que actúan como receptores e interaccionan con sus complementarias de otras células para facilitar la adhesión intercelular.

Tanto los eosinófilos como los neutrófilos disponen de 3 receptores de la familia leucocitaria de las integrinas que están involucrados en la adhesión celular. Los vasos sanguíneos submucosos pueden considerarse como "vénulas endoteliales altas", que dirigen estas células al foco de lesión situado en cualquier parte del bronquio. Los radicales libres a partir de oxígeno (O_3^+) son generados por células inflamatorias activadas (como los eosinófilos) y pueden tener efectos citotóxicos.[24,192]

Se ha señalado que esta "muda" epitelial es el resultado inmediato de las proteínas tóxicas de los gránulos de los eosinófilos, particularmente la proteína básica mayor (PBM) y las peroxidasas del eosinófilo (POE). Esta relación queda demostrada por el hecho coincidente de la acumulación de eosinófilos en el lugar de la lesión, en especial, en el sitio del depósito extracelular, por la observación de que, tras una exacerbación, los eosinófilos se encuentran "casi vacíos" y, por último, por las grandes cantidades de PBM presentes en ese lugar y en el esputo de pacientes asmáticos ingresados, en concentraciones de 1 a 100 ∝g / mL, siendo, en el sitio de deposición el doble de la encontrada en los esputos, cantidad significativa si se tiene en cuenta que, en experimentos con cobayos, cantidades menores de 100 ∝g / mL de PBM dañan los cilios traqueales y causan descamación epitelial.

En comparación con los sujetos normales, los asmáticos tienen en el líquido del lavado alveolo-bronquial (LAB) valores elevados de la proteína catiónica del eosinófilo, pudiendo estar correlacionados con la severidad del asma. A su vez, el hecho de que se haya encontrado una buena correlación entre el grado de HRB y la cantidad de eosinófilos y sus productos en las secreciones bronquiales, hace sospechar que ambos fenómenos guardan relación. Por si fueran pocos estos argumentos, está el hecho de que la PBM está presente en las lesiones de otras enfermedades asociadas con eosinofilia.[18,24,268]

Este daño por proteínas tóxicas del eosinófilo se estructura en una secuencia de, al menos, 3 pasos poco diferenciados:[6]

1. Estimulación del crecimiento del eosinófilo en la médula ósea.
2. Localización del eosinófilo en los bronquios por factores quimiotácticos.
3. Degranulación del eosinófilo *in situ*.

Se señala la existencia del factor de estimulación de colonias de eosinófilos en la médula, que funciona a demanda, como es el caso de la agresión del epitelio bronquial.

Los eosinófilos circulantes pueden ser divididos, al menos, en 2 categorías por su densidad; en los sujetos normales su densidad es de alrededor de 1,088 mientras que en los sujetos con síndrome de hipereosinofilia es de 1,078; en el paciente asmático los eosinófilos están distribuidos dentro de esas 2 poblaciones, aunque cuando ocurre incremento en número parece que es a expensas de los de baja densidad, que son portadores de gránulos más pequeños, más fáciles de estimular para que degranulen y tienen una menor afinidad por los receptores IgE. Es bueno señalar que el empleo crónico de esteroides se ha asociado con un menor incremento en el número de mastocitos, eosinófilos y "focos" de degranulación eosinofílica en comparación con el grupo tratado con broncodilatadores intermitentes.[6]

Los mastocitos pueden producir citocinas como el factor de necrosis tumoral-α (FNT-α), interleucina IL-4 y factor de crecimiento de los fibroblastos-⇓ (FCF-⇓), los cuales influyen en crecimiento de los fibroblastos, digestión de la matriz extracelular (MEC) y producción de colágeno tipo VIII. Los fibroblastos pueden, a su vez, regular la función de los mastocitos. También la activación de los macrófagos alveolares se correlaciona con esta valoración, porque se ha observado que tras un ataque de asma agudo, estas células mueren en estado, tanto apoptótico (muerte celular normal), como necrótico (muerte inflamatoria), liberando una constelación de sustancias, por ejemplo, FAP, radicales libres de O_2 y factores de crecimiento; también producen una variedad de citocinas que pueden influir en la respuesta inflamatoria degradando los componentes de la MEC por medio de las metaloenzimas, capaces de digerir fibras elásticas (elastasa y metaloproteasas).[14,266]

Se ha demostrado que todos los mediadores inflamatorios descritos pueden sintetizarse en la célula epitelial, que también queda envuelta en el proceso fibrótico, teniendo en cuenta que tienen la posibilidad de liberarlos, en particular los factores quimiotácticos y citocinas. Ante los estímulos apropiados de otras citocinas, el epitelio y algunas otras células inflamatorias

son capaces de generar óxido nítrico, un potente regulador no citocina del tono bronquial y vascular; propiedad que, prácticamente, no tiene ninguna otra de las células de la mucosa, pudiendo cumplir un papel antiinflamatorio en las vías respiratorias.[24]

Por otra parte la célula epitelial posee capacidad para sintetizar las moléculas de adherencia celular que fijan al tejido todas las células inmunológicas y los fibroblastos; el factor de crecimiento-⇓ de los fibroblastos (FCF-⇓), generado a partir de la célula epitelial, posee la capacidad de inducir la síntesis de colágeno en el intersticio, a la vez que disminuye la presencia de las enzimas capaces de inhibir las proteasas tisulares, lo que lleva a degradación de las fibras elásticas. Esta inmunorreactividad para el FCF-⇓ se ha visto asociada al factor de crecimiento epitelial (FCE), también elevado en las células epiteliales.[14]

En el asma, el factor de estimulación de crecimiento de colonias de granulocitos y macrófagos y la MCP-1 están aumentados. Por tanto, la activación de la célula epitelial puede explicar la continuidad de la inflamación bronquial y algunos de los cambios anatómicos encontrados en los pacientes asmáticos. La presencia de citocinas como las señaladas, así como el factor de crecimiento plaqueta-derivado (FCPD) y la proteína quimiotáctica del monocito (PQM), están aumentados en las enfermedades pulmonares fibróticas, sugiriendo un papel de estos factores en el proceso fibrótico del paciente asmático severo.[44]

El epitelio puede ser dañado en diversos grados. Para cuantificar la magnitud de la destrucción epitelial hay que partir de la evaluación de los procesos de daño y reparación de la mucosa, ya que es precisamente, en este proceso de regeneración, cuando pueden verse comprometidos los componentes físicos habituales de las estructuras bronquiales. Por ejemplo, las células epiteliales obtenidas por cepillado bronquial, inmediatamente después de una exacerbación del asma, demuestran disminución de su viabilidad, aún cuando permanezcan activadas, liberando 15-HETE y fibronectina, tan importantes para el proceso de reparación. Si el fenómeno alcanza a la membrana basal, la proliferación celular involucra a los fibroblastos y las miofibrillas, y si este proceso se repite muy a menudo estarán presentes toda una serie de cambios histológicos específicos:[6,14,90]

1. Proliferación de fibroblastos, que se hacen diferenciables como miofibroblastos.
2. Depósito de colágeno y engrosamiento de la membrana basal epitelial sin completa fibrosis.
3. Ciliogénesis comprometida, con un reducido número de cilios por célula epitelial.
4. Metaplasia bronquial, particularmente en el asma ocupacional.
5. Hiperplasia e hipertrofia de las células secretoras y las glándulas mucosas, contribuyendo a la sobreproducción de las secreciones bronquiales. Número elevado de células en copa en la mucosa.
6. Aumento de las células inmunológicas en la mucosa y la submucosa.
7. Infiltración a células mononucleares.
8. Angiogénesis, elemento común a todos los procesos inflamatorios crónicos, representada por proliferación de vasos en el plexo bronquial que puede contribuir a aumentar el engrosamiento de la pared de las vías aéreas, particularmente cuando el flujo sanguíneo bronquial aumenta y los vasos se hacen turgentes. Estos cambios vasculares determinan aumento del agua de la pared de las vías aéreas.

El proceso de denudación epitelial es rápido seguido de otro proceso de exudación plasmática que se deposita desde los vasos sanguíneos cercanos y que está básicamente constituida por fibrina, fibronectina y factores de crecimiento tisular. A un tiempo, las células en empalizada se regeneran desde la base y a las pocas horas aparece un epitelio indiferenciado que presenta células ciliadas y no ciliadas. La proliferación de las células epiteliales, fibroblastos y células del músculo liso, ocurren en el área del daño y un epitelio totalmente diferenciado es restituido en pocos días.[14]

Fibrosis subepitelial

Uno de los aspectos más contundentes en el AB es el aparente engrosamiento de la membrana basal, definido como “fibrosis subepitelial”, el cual se debe, fundamentalmente al depósito anormal de colágeno tipo I, II y V, y de fibronectina a partir de la acción de los fibroblastos invocados como responsables de esta fibrosis, dada la buena correlación entre el número de células epiteliales, el factor de crecimiento-⇓ de los fibroblastos (FCF-⇓) y el grado de fibrosis subepitelial, lo que conduce a la aparición de una obstrucción menos reversible y a una mayor cronicidad del proceso asmático.

Esto muestra la posibilidad de que los *fibroblastos* sean la célula clave en los procesos de reparación tisular pues pueden ser reclutados mediante la influencia de las citocinas IL-1 monocito-derivadas y del factor de necrosis tumoral-α. Los fibroblastos se pueden diferenciar en miofibroblastos con presencia de actina, siguiendo la influencia de diferentes citocinas, aunque es posible que el fenotipo fibroblasto se mantenga permanentemente modificado en las condiciones de inflamación crónica. En estudios más recientes se ha visto, que la endotelina-1 es capaz de incrementar la proliferación de fibroblastos y de la síntesis de colágeno e inducir la diferenciación de los miofibroblastos.[14]

Este resultado de deposición del colágeno fibrilar debajo de la membrana basal verdadera, lleva a un incremento en la profundidad y densidad de la lámina reticularis, llegando este engrosamiento aparente de la

membrana basal, de 5 a 8 ∝m en sujetos normales hasta valores de 10 a 15 ∝m en el asmático.[14]

Este proceso crónico desencadena una respuesta de cicatrización en un intento de preservar la función del órgano. De esta forma se observa cómo la lámina basal inmediatamente se cubre por un gel que contiene fibrina, fibronectina y factores de crecimiento. Si la membrana basal es preservada después de un daño tóxico al epitelio de las vías aéreas, la reparación requiere, como mínimo, 2 componentes: proliferación celular activa y rediferenciación de las células proliferadas a un fenotipo diferenciado.[14,90,269]

Los estudios de biopsia y microscopia electrónica realizados en pacientes con asma ocupacional inducida por exposición al diisocianato de tolueno (DIT), en comparación con sujetos controles, muestran engrosamiento de la membrana basal reticular, incremento del número de eosinófilos y células mononucleares, así como degranulación de los mastocitos y eosinófilos; 9 meses después se comprobó, de manera sorprendente, que el grosor de la membrana basal reticular se había reducido significativamente.[18]

Fibras elásticas

Estas fibras contribuyen a la extensibilidad y deformación de los tejidos. Las soluciones de continuidad que pueden observarse en las fibras elásticas de las vías aéreas en sujetos asmáticos proporcionan una clara ilustración del remodelado y destrucción que tiene lugar durante la enfermedad; daño que difiere del que se aprecia en la bronquitis crónica. En el AB existen evidencias de una degradación aumentada de la *elastina* a causa, probablemente, de los procesos inflamatorios. Las fibras elásticas de las vías aéreas de los asmáticos han sido descritas como anormales en estructura, mostrándose fragmentadas y con cierto grado de elastólisis.

Otros autores, mediante biopsia bronquial y utilizando inmunohistoquímica, han demostrado deficiencia o ausencia de fibras elásticas en pacientes asmáticos, al parecer producto de la inflamación y de los procesos de reparación y que, con independencia de máximo tratamiento, ello puede tener implicación en la obstrucción persistente del flujo aéreo vista en algunos sujetos. Teóricamente, la pérdida de fibras elásticas en los conductos aéreos y en el parénquima pulmonar, puede reducir el retroceso del tejido elástico y aumentar la respuesta de las vías aéreas.[14,263]

La hipertrofia e hiperplasia del músculo liso han sido reportadas en el asma, así como un aumento en la deposición de componentes de la matriz extracelular (MEC) y colágeno entre las fibras del músculo liso, aunque estos cambios no han sido encontrados consistentemente. Es importante recordar que el engrosamiento de las paredes bronquiales provoca cambios exagerados en la luz interna de las vías aéreas cuando el músculo liso se contrae, de manera que al aumentar el grosor de la pared se produce, en condiciones basales, sólo un pequeño aumento en la resistencia al paso del aire por las vías, pero, al contraerse el músculo liso en esas condiciones, se produce un marcado aumento de la resistencia en la respuesta broncoconstrictora, lo cual sugiere que a un mismo grado de acortamiento del músculo se produce un mayor estrechamiento en la vía aérea que tenga la pared engrosada.

El engrosamiento de las vías aéreas a causa de la inflamación crónica puede ser un elemento *tan importante* como el acortamiento del músculo liso en la respuesta bronquial de los asmáticos, de forma tal que un mismo grado de contracción de la musculatura lisa bronquial puede provocar el cierre total de un bronquio con paredes engrosadas y no en un bronquio de paredes normales.[14,18,270,271]

Cambios en los componentes de la matriz extracelular

Los diferentes componentes de la matriz extracelular (MEC) pueden influir en la función celular, balance líquido y procesos inflamatorios por medio de numerosos mecanismos, en particular, mediante la acción modulante de las citocinas. En los pacientes con asma severa han sido localizados en la MEC de las vías aéreas los proteoglicanos, así como los versicanos, biglicanos, decorinos e hialuronanos. Los *proteoglicanos* determinan la presión de hidratación y edema de los tejidos, los cuales están comprometidos en numerosas actividades biológicas. El *versicano*, un proteoglicano condroitín sulfato, es sintetizado por los fibroblastos y el músculo liso y parece desempeñar un papel importante en los tempranos procesos de reparación pulmonar, tanto en el AB como en otras enfermedades (síndrome de *distress* respiratorio, bronquiolitis obliterante con neumonía organizada y fibrosis pulmonar idiopática).[14]

Otros elementos son la elastina y las proteínas adhesivas o estructurales tenascina, laminina y fibronectina, que en las vías aéreas de los asmáticos tienen una deposición aumentada; esta última también está elevada en el líquido de los lavados bronquiales, expresando a su vez la cantidad del ácido hialurónico. En el caso de las *lamininas*, está aumentada la expresión de sus cadenas laminina-α_2 y $\Downarrow_2$, sugiriendo un cambio acelerado en las vías aéreas, posiblemente secundario a la inflamación. Los cartílagos, vasos sanguíneos y otras estructuras parecen estar afectados o contribuyen a los cambios señalados.[14]

Clínica del remodelamiento

Desde el punto de vista clínico, la denudación de la superficie epitelial de las vías aéreas que acompaña al asma severa, se expresa en las secreciones expectoradas con apariencia de grupos epiteliales (cuerpos de Creola).

También es de fácil observación la hiperplasia de las células en copa reemplazantes de la superficie epitelial denudada y la remodelación de las vías aéreas, reflejada por el engrosamiento de la membrana basal y la reducción del calibre de las vías aéreas por edema submucoso, aún pequeña, muestra una correlación positiva con la HRB con aumento de la respuesta a los agonistas como a la metacolina.[14,16]

Función de los alveolos en el asma bronquial

Se ha estudiado poco el papel que desempeñan los conductos alveolares y los alveolos en las crisis asmáticas; es conocido que las células alveolares sensibilizadas en presencia de alergenos específicos dan lugar a la liberación de sustancias como el FAP y las prostaglandinas, de indudables facultades broncoconstrictoras. Como los alergenos llegan tardíamente a los alveolos, es lógico suponer que su participación, si alguna tienen, no sea en las fases iniciales, sino en los casos de crisis prolongadas y bifásicas.

Control neurohumoral del calibre de las vías aéreas

En el paciente asmático se han detectado numerosas anormalidades en el control autonómico, llegándose a plantear que "el asma bronquial podría ser por un defecto de este control". Este mecanismo puede ser resumido de la forma siguiente:[174]

1. *Relación parasimpática:*
   a) Tono vagal aumentado.
   b) Sensibilidad colinérgica aumentada.
2. *Relación simpática:*
   a) Disminución de catecolaminas circulantes.
   b) Bloqueo parcial de los ⇓-adrenoceptores.
   c) Actividad α y ⇓ adrenérgica aumentada.
3. *Otros:*
   a) Disminución de la actividad de los nervios no adrenérgicos no colinérgicos.
   b) Aumento del reflejo axonal local.

Sistema nervioso parasimpático

A partir de la inervación parasimpática de las vías aéreas realizada por los nervios vagos y donde las fibras eferentes preganglionares tienen sinapsis con las fibras posganglionares, inervando el músculo liso de las vías aéreas y las glándulas submucosas; esto permite al sistema nervioso parasimpático desempeñar un papel fundamental en la regulación del tono bronquial, por lo que, desde el punto de vista neural, es considerado el mecanismo broncoconstrictor predominante.[5] Estos receptores irritógenos, rápidamente adaptables al ser estimulados por una variedad de agentes, inician el reflejo de broncoconstricción por la vía vagal eferente, liberando acetilcolina. Se ha postulado que en el AB este reflejo está exagerado.[111]

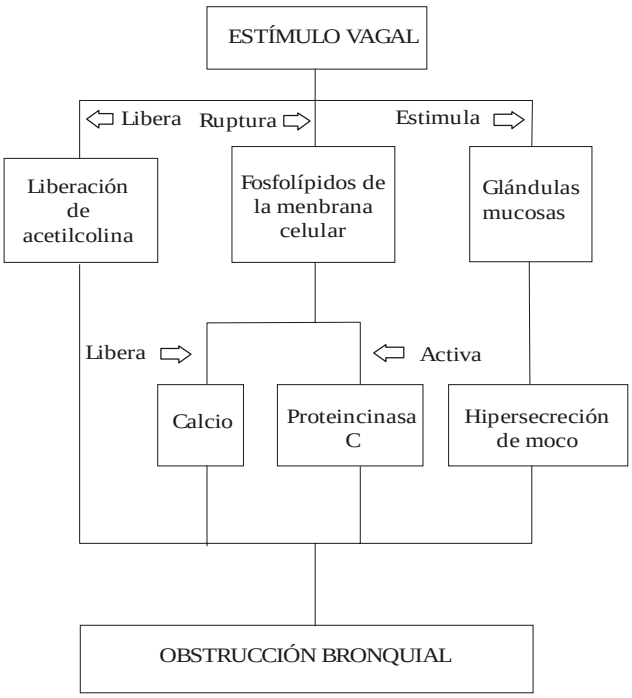
Entre las numerosas razones por las cuales en un paciente asmático se puede incrementar la vía vagal aferente causando broncoconstricción refleja, está la descamación epitelial, hallazgo constante en las vías aéreas de los pacientes que fallecen por AB, a consecuencia de la cual podría esperarse un aumento de la exposición de las terminaciones nerviosas a los irritantes inhalados o una liberación local de mediadores.

A partir de este reflejo, por un aumento de la actividad vagal, podría explicarse la broncoconstricción inducida por factores psicológicos o por una regurgitación ácida en pacientes susceptibles; hoy se sabe que parte de la respuesta a la histamina inhalada es provocada por un reflejo mediado por el vago. Las evidencias disponibles sugieren que el reflejo vagal puede ser más importante en niños asmáticos que en adultos, lo cual se explicaría por el hecho de que, al menos 40 % de las crisis agudas de asma bronquial en ellos ocurren en asociación con infecciones respiratorias de etiología viral y 60 % de las infecciones respiratorias precipitan crisis de sibilancia en niños asmáticos, mientras que en el adulto esta asociación es de alrededor de 20 %.[230]

En general, los pacientes asmáticos tienen hiperrespuesta a los agonistas colinérgicos, reflejando con ello una anormalidad generalizada más que una anormalidad en los receptores muscarínicos de las vías aéreas (diferentes de los receptores de los músculos lisos), que tienen la propiedad de inhibir la liberación de acetilcolina de los nervios colinérgicos (esquema 12).[5,106]

En los pacientes con AB la inhalación de agntes

Esquema 12
EFECTOS DEN LA ESTIMULACIÓN VAGAL



bloqueadores muscarínicos causa broncodilatación, con lo cual se pudiera suponer que la descarga parasimpática puede contribuir a ello. Las fibras parasimpáticas inervan las glándulas submucosas, estimulan la contracción del músculo liso y la secreción glandular de ahí que una de las características del AB perenne sea la hiperplasia de las células en copa, en contraste con las glándulas mucosas que aparecen desprovistas de inervación.[16]

Otra razón por la cual los antagonistas colinérgicos no pueden ser muy efectivos en el AB es que los receptores colinérgicos no están proporcionalmente distribuidos en las vías aéreas. Esto implica que estas drogas serían relativamente ineficaces en las vías aéreas periféricas, las cuales aparecen constreñidas en el AB y tendrían un efecto predominante en las vías aéreas grandes; los ⇓-agonistas son broncodilatadores efectivos de todas las vías aéreas.[111]

Sistema nervioso simpático

La respuesta simpaticoadrenal es mediada por la noradrenalina y la adrenalina, habiendo sido Alquist quien determinó la existencia de receptores adrenérgicos α y ⇓ para que estas catecolaminas puedan ejercer sus funciones. Las catecolaminas excitan simultáneamente a ambos, aunque su acción sobre los receptores-⇓ es más connotada, por este motivo la repetición del proceso conduce a la dilatación permanente de los bronquiolos terminales en sujetos normales.

En ciertas circunstancias, los receptores-α y ⇓ están funcionalmente unidos; ejemplo de ello es que, en el AB, la reactividad α y ⇓-adrenérgica cambia inversamente. Los receptores α_1 y $⇓_1$ responden a la noradrenalina neuronal, mientras que los receptores α_2 y $⇓_2$ son extrasinápticos y responden a la adrenalina circulante. En este mismo orden se destaca que el simpático por su distribución anatómica no interviene en la dilatación bronquial y tampoco la determina su excitación, lo que permite inferir que los *receptores*-α desempeñan un papel muy pequeño en la patogénesis del AB. Sin embargo se acepta que existe un aumento en la relación de la actividad de los *receptores*-α y los ⇓-adrenérgicos por incremento de los α y disminución de la respuesta de los ⇓-adrenérgicos, de donde los antagonistas de los receptores-α habitualmente causan alguna inhibición de la respuesta broncoconstrictora a provocaciones inespecíficas.[174,247]

En los pacientes asmáticos ligeros a moderados estables, tanto la adrenalina como la noradrenalina se encuentran disminuidas y realmente resulta sorprendente que en las crisis severas de asma los valores de adrenalina sean normales bajos, aunque la noradrenalina está aumentada en 2 veces. No puede dejar de señalarse que las células del sistema nervioso adrenérgico liberan, además de la noradrenalina, neuropéptido I y óxido nítrico capaces de producir vasoconstricción de arteriolas y vénulas.[90,247]

Hipótesis neurógena

Es destacable la disminución del número de receptores-⇓ en los linfocitos de los asmáticos en relación con el estado evolutivo del asma, no obstante que se haya planteado que no existen receptores α o ⇓ en estos pacientes, sino formaciones moleculares que, de acuerdo con las circunstancias, *adquieren las características de uno u otro*, para dejar así constituido un mecanismo homeostático para la permeabilidad bronquial. Hoy día se acepta que el descenso en los receptores-⇓ resulta indudablemente una consecuencia de la enfermedad alérgica atópica, pudiendo ser a causa de la histamina y al leucotrieno D-4 junto con la *melitina*, un activador de la fosfolipasa A_2 implicado en la cascada de degranulación de los mastocitos.

Algunos estudios sugieren una reducción en el funcionamiento de los receptores ⇓-adrenérgicos, pero no está claro el mecanismo ni tampoco el papel de los receptores α-adrenérgicos, aunque los α-agonistas pueden provocar broncoconstricción en pacientes asmáticos, no existen evidencias de que los antagonistas-α sean beneficiosos en esta enfermedad.[227,118,174]

El *bloqueo ⇓-adrenérgico* entró en juego después de los estudios experimentales que permitieron a Szentivanyi exponer en 1968 que el AB podría estar asociada a un bloqueo parcial de los receptores ⇓-adrenérgicos, haciendo al paciente insensible, tanto a las catecolaminas endógenas como a los ⇓-agonistas exógenos. Esta teoría trató de unificar el concepto de una explicación parcial de las anormalidades atópicas observadas en pacientes asmáticos relativamente insensibles a la estimulación de los ⇓-adrenérgicos, en los cuales se han detectado sustancias que se comportan como verdaderos anticuerpos contra estos receptores.[174,247]

Szentivanyi centró sus estudios sobre la *adenilciclasa*, enzima demostrable en la membrana de todas las células nucleadas del organismo, identificándola como el representante enzimático de los ⇓-receptores. A partir de ello planteó que, cuando el alergeno se une a 2 moléculas de IgE fijadas en los receptores de membranas de los mastocitos para esta inmunoglobulina, se liberan sustancias farmacológicamente activas, tanto en individuos normales como alérgicos.

Estos mediadores actúan como alarmógenos, en el sentido del síndrome de adaptación de Seyle que, actuando sobre las suprarrenales, provocan la liberación de catecolaminas, las cuales se unen a un receptor específico en las fibras musculares y, por medio de un proceso bioquímico, dan una señal a la adenilciclasa que, al entrar en actividad, transforma el trifosfato de adenosina (ATP) en AMPc (monofosfato cíclico de adenosina), el cual resulta ser un segundo mensajero de la respuesta ⇓-adrenérgica, con desprendimiento de energía a partir de los fosfatos liberados, además de dejar libre 2 valencias del ion calcio de la fibra muscular con relajación de esta. Una vez cumplido este proceso, el

AMPc se desdobla por la acción de la enzima fosfodiesterasa, pasando a AMP no cíclico e inactivo y posteriormente a fosfatos, que se eliminan por la orina.[18]

Estas consideraciones permitirían suponer la existencia también de receptores colinérgicos en las membranas de las fibras musculares y que la excitación de la guanilciclasa conduce a la formación intramuscular del guanilmonofosfato cíclico (GMPc) de acción contraria a la anterior y promotora de la contracción muscular.

En las vías respiratorias altas, donde predominan los elementos vagales, parece lógico que la acción de estos sea ejercida por medio de la guanilciclasa. Si por una infección, enfriamiento brusco o sensibilidad inmunológica el sistema de los receptores-⇓ disminuye su eficacia, la acción de los α-estimulantes no puede ser contrarrestada, provocando contracción bronquiolar y, por ende, crisis de asma. Los receptores muscarínicos M-2 de las terminales colinérgicas son sensibles a la acetilcolina, infecciones víricas, la PBM de los eosinófilos y la proteincinasa C, produciendo una respuesta broncoconstrictora a la vez que vasodilatadora y también, un aumento de la secreción glandular.[90]

Estas 2 vías mencionadas involucran, ya sea la activación de la fosfolipasa C o de la adenilciclasa, resultando respectivamente en un incremento del inositol 1,4,5-trifosfato (y por tanto del calcio intracelular) o del AMPc dentro de la célula. Un incremento en el calcio intracelular puede estimular la liberación de mediadores, por activación o contracción celular, dependiendo del tipo de célula bajo estudio. La elevación de los niveles de AMPc generalmente inhibe la activación celular, produciendo, por ejemplo, el relajamiento de las células del músculo liso. Algunos receptores se encuentran acoplados negativamente con la adenilciclasa y pueden reducir los niveles de AMPc intracelular. Las células pueden ser activadas tanto por los mediadores endógenos, por ejemplo citocinas, como por los estímulos ambientales que pueden empeorar el asma.

Nervios no adrenérgicos no colinérgicos

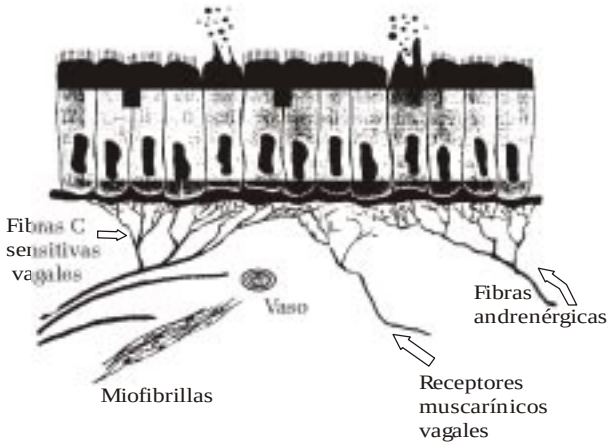
Los nervios no adrenérgicos no colinérgicos (NANC), pueden ser tanto broncodilatadores como broncoconstrictores por lo que cierta anormalidad en sus funciones provocaría un efecto de frenado sobre la broncoconstricción en el sujeto normal (esquema 13).

Obstrucción bronquial

La obstrucción bronquial es la resultante final de todos los eventos que se han venido desarrollando previamente y según la intensidad y rapidez con que se establece se manifiesta la sintomatología del ataque de asma.

En esta obstrucción pueden estar involucradas la mayor parte de las vías aéreas o quizás todas, aunque la magnitud del compromiso es variable en diferentes partes del árbol bronquial, llegando a producirse el cierre completo de algunas de estas durante crisis asmáticas severas, lo que causa atrapamiento de aire y aumento del volumen residual, con independencia de la marcada hiperinflación por disminución de la complacencia pulmonar, para lo cual no hay una explicación satisfactoria, situación que por lo demás tiene un carácter parcialmente reversible, o irreversible, como es el caso del asma crónica, supuestamente como resultado de la inflamación sostenida y mal controlada, que determina cambios estructurales no reversibles, por ejemplo, fibrosis subepitelial bronquial por activación de los fibroblastos, etcétera.[80,272-274]

Esquema 13
ESTÍMULOS Y CÉLULAS NERVIOSAS EN EL ASMA BRONQUIAL



Los principales eventos que se producen como consecuencia de la obstrucción de las vías aéreas (por constricción del músculo liso, engrosamiento de la mucosa o líquido libre en su luz) se establecen de una forma un tanto escalonada:[6,28]

1. Aumento de la resistencia al flujo de aire por las vías aéreas parcialmente obstruidas, lo que se manifiesta por incremento de la resistencia de las vías respiratorias (R_{AW}) y la disminución de los índices de flujo a lo largo de la capacidad vital. Al inicio de la crisis, la obstrucción ocurre en todos los lugares de las vías respiratorias y durante la resolución los cambios se invierten primero en las vías respiratorias grandes (bronquios principales, lobares, segmentarios y subsegmentarios) y a continuación en las más periféricas.
2. Aumento del trabajo de la respiración como consecuencia del incremento de la resistencia.
3. Aumento del costo energético, con mayor consumo de oxígeno por parte de los músculos respiratorios, a causa del incremento del trabajo respiratorio.

4. Trastornos en la normal distribución de la ventilación dentro de los pulmones por la existencia de un grado de obstrucción variable en diferentes partes del árbol bronquial.
5. Trastornos en la relación ventilación / perfusión por alteraciones en la mala distribución de la ventilación con relación al riego y que induce a hipoxia arterial.
6. La hipernea del asma se refleja por hiperventilación, con una $PaCO_2$ baja.
7. En la inspiración la presión pleural disminuye mucho más de –4 a –6 cm H_2O por debajo de la presión atmosférica.
8. La fase espiratoria se torna más activa en un intento por eliminar aire de los pulmones, provocando presiones pleurales máximas de hasta –0 a –30 cm H_2O, lo que aumenta la tendencia a cerrar vías aéreas.
9. Desde el punto de vista clínico, los cambios agudos en el calibre de las vías aéreas (broncospasmo) pueden ser reconocidos por los bruscos cambios en los síntomas clínicos.

Respecto a este determinante de la obstrucción bronquial es bueno recordar nuevamente que diversos productos originados durante la oxidación del ácido araquidónico en las vías aéreas pueden contribuir a la contracción del músculo liso o tener otros efectos proinflamatorios. Ejemplos de ello lo tenemos con la PGF-2α, la PGD-2 y el TxA-2, causantes de broncospasmo, mientras que la PGE-2 y PGI-2 señalados son broncodilatadoras (la PGI-2 y la capsaicina probablemente comparten un mecanismo común para la contracción del músculo liso bajo condiciones experimentales). Esta asociación entre productos del AA y neuropéptidos es nueva y podría conducir a enfoques originales del tratamiento del AB.[18]

Es admisible que la existencia de un balance entre estas influencias opuestas pueda afectar el tono bronquial y desempeñar algún papel en el broncospasmo alérgico. Otras sustancias capaces de producir broncospasmo son: la histamina (respuesta del H-1 receptor), los LTC-4, LTD-4 y LTE-4, la acetilcolina, la bradicinina y el FAP.[16,18]

Anatomía patológica

El AB, desde el punto de vista histopatológico, muestra cambios típicos. Los principales y más numerosos hallazgos anatomopatológicos en el AB reflejan, fundamentalmente, el componente inflamatorio, ya señalado en la fisiopatogenia y que han sido descritos tanto *in vivo* como *post mortem*, y los cambios producidos por la remodelación de las vías aéreas. En las vías aéreas de pacientes que mueren por AB hay "muda" epitelial con metaplasia de las células en copa y las escamosas, agrandamiento de las glándulas mucosas e incremento de las cantidades de músculo liso bronquial; congestión vascular con exudación de líquidos y células del espacio intravascular al espacio intersticial, a las cuales se le ha agregado *mucus* y células descamadas dentro de las paredes de las vías aéreas, que luego entran a la luz bronquial, explicando el excesivo taponamiento de las vías aéreas por este grueso y viscoso exudado.

Estos cambios son compatibles, como se puede apreciar fácilmente, con inflamación crónica de las estructuras con una superficie *mucus*-segregante. Cambios similares en las paredes de las vías aéreas, pero menos severos en la luz y escasos eosinófilos en el exudado, han sido demostrados en pacientes con asma conocida durante mucho tiempo y que mueren por otras causas. La remodelación se expresa por el epitelio alterado, el engrosamiento de la membrana basal epitelial y el edema de la submucosa. De manera general los elementos anatomopatológicos que representan estos hallazgos de inflamación bronquial se muestran a continuación:[90,275,276]

1. *Examen macroscópico:*
   a) Hiperinsuflación pulmonar.
   b) Enfisema pulmonar ausente o escaso.
   c) Pulmones congestionados.
   d) Edema pulmonar en grados variables.
   e) Extensas áreas de taponamiento bronquial.
   f) Ocasionalmente signos de infección.
2. *Examen microscópico:*
   a) Tapones de moco en la luz bronquial.
   b) Edema de la mucosa.
   c) Abundante infiltración celular.
   d) Vasodilatación.
   e) Descamación epitelial.
   f) Engrosamiento de la membrana basal.
   g) Hiperplasia glandular.
   h) Hiperplasia del músculo liso bronquial.
   i) Hipertrofia del músculo liso bronquial.
   j) Dilatación bronquial.

Examen macroscópico

En el examen *post mortem* del pulmón del asmático avanzado hay muestras evidentes de hiperinsuflación; frecuentemente los pulmones están en la línea media y cubriendo el saco pericárdico. Las evidencias de enfisema pulmonar son escasas o no existen. Los pulmones están congestionados y existen pequeñas zonas de atelectasias. Al corte se encuentran extensas áreas de taponamiento mucoso en los pequeños bronquios; puede existir edema pulmonar en grados variables y no es frecuente la evidencia de infección.[277]

Examen microscópico

Tapones de moco en la luz bronquial

El cambio microscópico más significativo es encontrado en los bronquios de 2 a 5 mm de diámetro, porque su

luz está llena de *mucus*, en el cual están embebidos los neutrófilos y eosinófilos, ocasionalmente los cristales de Charcot-Leyden y células epiteliales descamadas. Esta acumulación de secreciones viscosas se debe a que, con el daño del epitelio ciliado y su número disminuido, se pierde la capacidad de traslado de las secreciones, contribuyendo al estasis mucoso y formación de tapones.

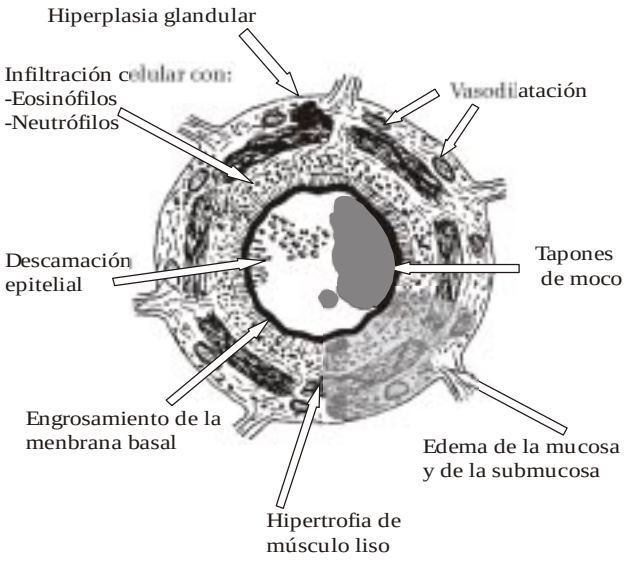
Edema de la mucosa

Es el principal proceso patológico involucrado en el AB; el edema marcado del epitelio de la mucosa es causado por el aumento de la permeabilidad capilar, contracción del músculo liso, secreción aumentada de *mucus* y la inflamación de las vías aéreas. Se señala que esta alteración está presente en asmáticos aún relativamente asintomáticos.[230]

Infiltración celular

Uno de los cambios estructurales más tempranos en el AB es la presencia, por debajo de la membrana basal reticular, de un infiltrado inflamatorio aumentado. Es prominente en la lámina propia y puede extenderse dentro de los músculos bronquiales y las glándulas mucosas. El tipo de célula predominante en la infiltración es el eosinófilo bilobulado, donde sus productos, en forma de cristales de Charcot-Leyden, son ocasionalmente abundantes en los sitios de máxima infiltración. También la submucosa aparece infiltrada con linfocitos, monocitos y neutrófilos, y a veces mastocitos (esquema 14).[6,227,278]

Esquema 14
HALLAZGOS ANATOMOPATOLÓGICOS EN EL ASMA BRONQUIAL



Descamación epitelial

Las vías aéreas de los asmáticos muestran una amplia descamación epitelial. El epitelio está particularmente dañado, con ausencia de cilios e infiltrado por células inflamatorias, especialmente linfocitos. Está vacuolado y en algunos lugares completamente descamado, dejando al descubierto la membrana basal reticular con engrosamiento hialino por deposición de colágeno. Esta inflamación y descamación, que no es uniforme, sino en forma de "parches" o "focos", determina compromiso en la recuperación y conduce a otras complicaciones. También se pueden apreciar focos de regeneración epitelial y en las áreas intactas las células epiteliales están edematosas. En los bronquios de menos de 2 mm de diámetro (vías aéreas periféricas) el epitelio está intacto y las células en copa están aumentadas, aunque no es infrecuente encontrar ramificaciones de tapones mucosos extendiéndose a los *ductus* alveolares, incluso al propio alveolo.[69]

Engrosamiento de la membrana basal

Con frecuencia la membrana basal está hiperplástica y eosinofílica, con evidencias de regeneración. La membrana basal, verdadera lámina basal, de unos 80 ∝m de espesor y sólo visible con el microscopio electrónico, está asociada a un incremento de los componentes del colágeno con deposición de IgG, IgA, albúmina y fibrinógeno, haciéndola parecer engrosada. Estas alteraciones de la membrana basal están relacionadas tanto con la actividad actual como con la cronicidad del AB.[77]

Hiperplasia glandular

Las glándulas mucosas traqueobronquiales están aumentadas de tamaño, aunque mucho menos que en la bronquitis crónica. Hay aumento de las células en copa de la mucosa, y de las glándulas mucosas bronquiales. Las glándulas tubuloacinares presentes en la lámina propia están hiperplásticas. Los vasos sanguíneos aparecen dilatados en las zonas de gran edema.

Hiperplasia del músculo liso bronquial

Existe hiperplasia de las células del músculo liso bronquial más que hipertrofia, siendo más patente en las vías aéreas de mediano tamaño. Las paredes de los bronquios y bronquiolos están engrosadas y también las medidas de las áreas correspondientes al epitelio, submucosa y fibras musculares son mayores a causa de la congestión vascular, exudado de líquido hacia el interior de la pared (edema), deposición de tejido conectivo y metaplasia del epitelio.

Se ha reportado el músculo liso de las vías aéreas aumentado de 1 a 3 veces, valorado como un incremento absoluto de su cantidad y no un incremento aparente

por broncoconstricción. Mediante técnica de tomografía axial computadorizada (TAC) de alta resolución (AR) se ha podido demostrar engrosamiento de la pared bronquial en 92 % de los pacientes estudiados, relacionado básicamente con fibrosis peribronquial y se sustenta en el hecho de que no responden al tratamiento con esteroides por vía oral, por lo cual se señala que es un cambio pulmonar estructural fijo y un marcador del remodelado de las vías aéreas.[78,79,279]

Hipertrofia del músculo liso bronquial

Se plantea que el incremento de las cantidades de músculo liso bronquial, puede ser a causa, tanto a la hiperplasia como a la hipertrofia, ya que existen muy pequeños elementos de inflamación dentro de estos músculos. La oclusión de la luz en las vías aéreas de los asmáticos no requiere de un excesivo acortamiento muscular, porque la mayor causa de estrechamiento es el engrosamiento de la pared de las vías aéreas, actuando en serie con un acortamiento normal del músculo liso bronquial, con lo que el objetivo de interés pasa del músculo a la pared de las vías aéreas.[275]

Dilataciones bronquiales

Con el empleo de la TAC de alta resolución se ha demostrado la presencia de dilataciones bronquiales en 28,5 % de los pacientes con asma grave. Cuando el AB se complica con aspergilosis se encuentran bronquiectasias centrales (proximales) como un signo patognomónico de esta entidad. Vale decir que esta técnica tiene una sensibilidad de 70 % y una especificidad de 92 % para detectar esta complicación en comparación con la broncoscopia.[279]

Correlación con la clínica

En el *asma leve* los elementos anatomopatológicos derivan, fundamentalmente, de estudios broncoscópicos y de biopsias, así como se caracterizan por edema e hiperemia de la mucosa y su infiltración por mastocitos, eosinófilos y linfocitos, que comparten el fenotipo CD-4. La lámina propia está engrosada con depósito de colágeno tipo II y V. El epitelio de las vías respiratorias puede desprenderse, dejándola desnuda; estos cambios ocurren en forma de placas y difunden más a medida que la enfermedad agrava.[28]

En el *asma sintomática* existe un marcado engrosamiento de la capa reticular asociada con la mucosa bronquial y una variedad de células inflamatorias están reunidas en las capas subepiteliales. Se observan muchos linfocitos intactos altamente irregulares y quizás activados, y se ven eosinófilos en proceso de emigración desde los vasos sanguíneos bronquiales hacia el tejido circundante, donde se depositan grumos de gránulos derivados de estos.[18]

En el *asma grave* hay engrosamiento de las paredes de las vías respiratorias por hipertrofia e hiperplasia de sus glándulas y células secretoras, hiperplasia del músculo liso y depósito adicional de colágeno submucoso; el epitelio de las vías respiratorias puede desprenderse, dejándolas desnudas, al producirse una pérdida casi total del epitelio. En el asma grave las paredes de las vías respiratorias están notablemente engrosadas y hay oclusión aislada de la luz por una mezcla de moco hiperviscoso y epitelio desprendido de las vías respiratorias.[28]

Capítulo 4

Medicamentos antiinflamatorios en el asma bronquial

Conocer en detalle los medicamentos que comúnmente se emplean en el tratamiento del asma bronquial (AB), es el objetivo en este capítulo y con ello cumplir otro postulado del tratamiento integral "real" (TIR) que se preconiza. En general, la atención medicamentosa ha mejorado cualitativamente de forma muy significativa en las últimas décadas; por ejemplo:[49,281]

1. A las formas no tan recientes de los agentes profilácticos, entre estos el cromoglicato de sodio (cromolin), hoy se han agregado medicamentos más selectivos, como los simpaticomiméticos de acción más prolongada, con muy pocos efectos colaterales y los glucocorticoides inhalados, que de hecho se han convertido en armas de primera línea por aceptación universal.
2. Se han logrado formas farmacéuticas ventajosas, como la aminofilina en tabletas de acción prolongada y la posibilidad de determinar su concentración en sangre.
3. El empleo de medicamentos en polvo para aspiración directa, compensa algunas limitaciones casuísticas de otras formas de presentación.
4. La tendencia a preferir la vía respiratoria por inhalación como método de administración de medicamentos, es un hecho consumado frente a tradicionales vías como la intravenosa, la oral y la rectal; incluso, resulta muy efectiva en situaciones agudas como en las crisis de asma bronquial. Tal es el caso del salbutamol nebulizado, que se ha mostrado que es tan efectivo por vía respiratoria como por vía intravenosa.

Tener en cuenta las características de cada uno de estos medicamentos, es tan importante como buscar la mejor combinación de estos (muy particular para cada paciente) y conocer profundamente los efectos colaterales, antagonismos, sinergismos y contraindicaciones.

Los medicamentos que se disponen han sido adecuados a los factores fisiopatogénicos. Esto enseña que su prescripción debe responder al evento que presenta el paciente en un momento determinado, teniendo en cuenta qué tipo de asma en tiempo real presenta, de qué intensidad es actualmente, qué factores están condicionando el episodio, qué complicaciones asociadas presenta, qué limitaciones impone el estado particular general de salud del paciente, en fin, qué tolerancia a mostrado al producto seleccionado.

Por si fuera poco, todo no termina aquí, porque serían insuficientes sus resultados si no se apoya con medidas no medicamentosas de carácter preventivo, si el paciente no cumple regladamente el tratamiento y con la técnica adecuada, si no se educa él y su familia en los aspectos básicos de esta enfermedad. Sobre estas consideraciones se exponen los *principales medicamentos* disponibles para el tratamiento del AB según sus objetivos fundamentales:[282]

1. *Control del edema e hiperreactividad bronquial* (antiinflamatorios o "preventivos"):
   a) Cromonas.
   b) Glucocorticoides.
   c) Antihistamínicos.
   d) Otros medicamentos con acción antiinflamatoria limitada.
2. *Control de broncospasmo* (broncodilatadores *o* "supresores"):
   a) β_2-agonistas.
      – Catecolaminas.
      – Resorcinoles.
      – Saligeninas.
   b) Metilxantinas.
   c) Anticolinérgicos.
   d) Otros medicamentos de acción broncodilatadora limitada.
3. *Control de las secreciones:*
   a) Expectorantes.
   b) Mucolíticos.
4. *Control "específico"* (en desarrollo):
   a) Antileucotrienos.
   b) Antiinterleucinas.
   c) Inhibidores selectivos del VCAM-1.
   d) Aerosolterapia de ADN para genes.
   e) Antagonistas de citocinas de Th_2.
   f) Inhibidor específico de las fosfodiesterasas.
   g) Activadores de los canales de potasio.
   h) Inmunomodulación mediante inmunoterapia.

Antiinflamatorios

La piedra angular del tratamiento del asmático se basa en reducir la respuesta bronquial y la inflamación de las vías aéreas, y con ello el remodelado, sobre la base de que se estaría actuando sobre los principales aspectos

fisiopatogénicos del asma bronquial. Por esta razón, el énfasis que hasta ahora se ha puesto en la relajación del músculo liso, sin tratar la inflamación existente, evidentemente requiere de una inversión en el orden de prioridades. Para lograrlo se dispone de los medicamentos antiinflamatorios, a la vez antihiperreactividad bronquial, con el énfasis de que, si se emplean tempranamente, son muy efectivos en la prevención de la obstrucción del flujo aéreo mantenido y permiten, en el orden práctico, un menor empleo de broncodilatadores.

Los principales *medicamentos antiinflamatorios* según sus objetivos de empleo basado en la fisiopatogenia del asma bronquial de que disponemos actualmente son:[47,135,283,284]

1. *Antiinflamatorios y antihiperreactividad bronquial:*
   a) *Cromonas:*
      – Cromoglicato de sodio.
      – Nedocromil sódico.
   b) *Glucocorticoides:*
      – Inhalables:
        · Fluticasona.
        · Beclometasona.
        · Budesonida.
        · Flunisolida.
        · Clobetasona.
        · Triamcinolona.
      – Orales:
        · Prednisona.
        · Prednisolona.
        · 6-metilprednisolona.
        · Betametasona.
        · Dexametasona.
        · Deflacort.
      – Parenterales:
        · Hidrocortisona.
        · Prednisolona.
        · 6-metilprednisolona.
        · Triamcinolona.
        · Dexametasona.
   c) *Antihistamínicos:*
      – Clorciclicina.
      – Ketotifeno.
      – Astemizole.
      – Loratadina.
      – Cetirizina.
2. *De acción antiinflamatoria limitada:*
   a) Hidroxicloroquina.
   b) Metrotexato.
   c) Ciclosporina A.
   d) Colchicina.
   e) Azatioprina.
   f) Sales de oro.
   g) Macrólidos (troleandromicina, TAO).
3. *De acción antiinflamatoria "específica":*
   a) *Antileucotrienos:*
      – Zafirlukast.
      – Zileuton.
      – Pranlukast.
      – Montelukast.
   b) *Inhibidor de la fosfodiesterasa-4:*
      – Alta afinidad (HPDE-4).
      – Baja afinidad (LPDE-4).
   c) *Aerosoles de ADN para genes en:*
      – Partículas grasas (liposomas).
      – Virus modificados.
   d) *Activadores de los canales de potasio:*
      – Cromakalin.
      – Lemakalin.
   e) *Antagonistas de citocinas de Th_2:*
      – Antiinterleucina 5 (IL-5).
   f) *Inmunomodulación por inmunoterapia:*
      – Generación del epítope T con tolerancia a la célula T.
      – Tolerancia de la célula T por inmunoterapia con fragmentos TcR.
      – Anticuerpos monoclonales recombinantes E-25.

Cromonas

Las cromonas son sustancias no esteroideas, excelentes inhibidores, tanto de los factores predisponentes inflamatorios (particularmente alergenos), como de algunos desencadenantes broncoespásticos. Son medicamentos estabilizadores de la membrana de los mastocitos, que inhiben su degranulación después de su exposición a un estímulo provocador e impiden, por tanto, la liberación de potentes mediadores químicos, como la histamina, que facilitan la inflamación. Resultan particularmente útiles sus propiedades:[5,22,109,233]

1. Prevención del broncospasmo y del edema inducido por ejercicio o por aire frío.
2. Cuando son utilizados antes de una conocida exposición a alergenos.
3. A largo plazo tienen una alta efectividad sobre la HRB, por mecanismos antiinflamatorios que aún no están bien dilucidados.
4. Son efectivas, tanto en la prevención de la RAI como de la RAT, mientras que los corticosteroides son agentes efectivos para el manejo profiláctico debido sólo a su acción antiinflamatoria.
5. Pueden ser utilizados como alternativa de los esteroides inhalados a baja dosis en pacientes asmáticos moderados.

No obstante, las cromonas no tienen actividad broncodilatadora intrínseca cuando se utiliza como medicación de mantenimiento, por tanto, no son útiles en el tratamiento de las crisis agudas. Los 2 productos representativos de este grupo son: el cromoglicato de sodio (Intal) y el nedocromil sódico (Tilade).

Cromoglicato de sodio

Los estudios llevados a cabo en la década del 1950 permitieron obtener el cromolin sódico a partir de la hierba khellina, kelina o quelina, a la cual se le atribuyeron potencialidades como relajante muscular al observar que aliviaba el dolor anginoso y el cólico nefrítico. Sobre esa base se pudo confirmar que esta cromona vegetal tiene también propiedades broncodilatadoras y vasodilatadoras. La khellina es un compuesto cristalino de la cromona que se extrae de la planta Khella (*Ammi visnaga*). Muchos compuestos antialérgicos, efectivos *in vitro*, fueron desarrollados antes del cromoglicato de sodio, pero tuvieron fallos en su eficacia terapéutica o sus efectos secundarios fueron importantes.

No fue hasta 1965 en que Ammi Visnaga logró sintetizar el cromolin sódico; fue introducido en la terapéutica de la enfermedad alérgica de las vías respiratorias por Altounyan en 1967. En Cuba se comenzó su empleo a escala nacional a principio de la década de 1970, estando disponible en los Estados Unidos de Norteamérica a partir de 1974.[49,192]

Es un fármaco antiinflamatorio no esteroideo que ejerce su efecto inhibiendo la liberación de mediadores inflamatorios por los mastocitos a dosis dependiente, lo cual produce un efecto supresor sobre todas las células inflamatorias (macrófagos, neutrófilos y monocitos). No está relacionado químicamente con el nedocromil sódico, pero ambos poseen una actividad similar, ya que ejercen la función de inhibir la liberación de mediadores de los mastocitos y de otras células inflamatorias, así como tienen, posiblemente, efecto sobre las fibras nerviosas.[15,65,90]

Existen numerosas evidencias *in vitro* de que este medicamento inhibe directamente las propiedades secretoras de las células inflamatorias, por ello ofrece buena protección, particularmente, contra el broncospasmo inducido por alergenos o por el ejercicio, y el provocado por la niebla, así como los aerosoles hipertónicos o hipotónicos, pero sin acción broncodilatadora ni antihistamínica, aunque sí con propiedades parecidas a los esteroides. Prácticamente no se absorbe en el tracto gastrointestinal.

Mecanismos de acción

Se acepta que tiene, al menos, 3 modos de acción: estabilización de la membrana celular, reducción de la hiperreactividad e inhibición de la vía neural.[15,192]

1. *Estabilización de la membrana celular:* La liberación de los mediadores puede efectuarse a partir de los gránulos dentro del citoplasma del mastocito, o bien, a partir de los gránulos expulsados a través de la membrana celular. Existen 2 mecanismos por medio de los cuales los gránulos pueden estar expuestos al medio extracelular luego de la combinación antígeno--anticuerpo en la superficie de la célula:
   a) Por cambios en la conformación de las membranas celulares, resultando de ello la formación de poros y la expulsión de gránulos periféricos a través de los canales.
   b) Formación de laberintos alrededor de los gránulos más centrales por medio del rasgado y fusión de las membranas perigranulares hasta crear una conexión con el exterior.

   Los cambios necesarios dentro del mastocito con la finalidad de que se efectúe la expulsión de los gránulos pueden ser ocasionados por la contracción de los abundantes microfilamentos que se encuentran en el citoplasma de estas células.

   El cromoglicato de sodio impide la formación de esos poros o laberintos, por lo que es considerado como un "estabilizador" de las membranas, en particular del mastocito (su efecto principal), por prevenir las alteraciones de la conformación que parecen ser un paso inicial en el proceso de degranulación y evitar la liberación de mediadores (inhibición de la degranulación de los mastocitos no sensibilizados que aparecen después de la exposición a desencadenantes inmunológicos, por ejemplo, antígenos específicos, o no inmunológicos). Se cree que esta acción sea a través del bloqueo indirecto del transporte de iones de calcio transmembrana, evitando que entren en los mastocitos (dentro de los cuales son esenciales para la contracción del microfilamento) y de esta manera impide la liberación de mediadores.[285]
2. *Reducción de la hiperreactividad bronquial:* El cromoglicato de sodio es considerado un eficaz bloqueador de la respuesta alérgica inmediata y de la respuesta alérgica tardía por su efecto directo o por vía neural sobre las células inflamatorias, inhibiendo las reacciones broncoconstrictoras al antígeno inhalado, tanto las mediatas como las no mediatas. También atenúa el broncospasmo ocasionado por el ejercicio, la aspirina, el aire frío, el dióxido de azufre y los contaminantes ambientales. Se ha demostrado que ejerce reducción o evita el empeoramiento a largo plazo de la HRB específica y no específica a la histamina, a antígenos, la metacolina y a la hiperventilación con aire frío, cuando se administra durante no menos de 4 semanas.
3. *Inhibición de la vía neural:* El cromoglicato de sodio modula la broncoconstricción inducida por reflejos; acción que se atribuye a la supresión de la respuesta excitatoria de las terminaciones de las fibras C sensoriales.[15]

Otros mecanismos de acción postulados son la inhibición del reflejo neurofisiológico y un efecto protector contra la reducción de los mecanismos de aclaramiento

mucociliar inducida por alergenos. Además, posee propiedades antiinflamatorias indirectas, siendo capaz de reducir el número de eosinófilos de la mucosa bronquial y en el líquido del lavado alveolobronquial (LAB).

Indicaciones

El cromoglicato de sodio está considerado como un fármaco de primera línea, por su amplio margen de seguridad y sus mínimos efectos colaterales, para el tratamiento en:[5,18,22,29,90,109,285]

1. Pacientes asmáticos atópicos, como un agente antiinflamatorio, sobre todo si sólo sufren asma leve a moderada (se considera que es de poca utilidad en la mayoría de los casos muy severos de AB).
2. Pacientes que frente a estímulos identificables desarrollan una respuesta asmática, como el ejercicio o la exposición a los alergenos. Su administración 20 min antes del ejercicio protege a 70 % de los pacientes de forma significativa.
3. Asmáticos intrínsecos, con resultados sólo ligeramente menores o igualmente impresionantes que los obtenidos en pacientes con asma extrínseca. Por ello se considera obligado hacer una prueba terapéutica de este medicamento en pacientes de cualquier edad, ya que el mejor criterio para la selección del paciente para este fármaco no es la edad ni el tiempo de asma, sino la frecuencia y severidad de los síntomas.
4. Pacientes con asma estacional o perenne que se mantengan sintomáticos la mayor parte del tiempo y estén mal controlados, con broncodilatadores utilizados "a demanda". Por tanto, debe considerarse como un agente profiláctico de primera elección para ser empleado antes de que se intente la terapia continua con teofilina o esteroides.
5. Pacientes asmáticos esteroides-dependientes; puesto que la incorporación del cromoglicato de sodio al tratamiento permite, a veces, reducir la dosis de esteroides; se considera este "efecto ahorrador de esteroides" como consecuencia del efecto antiasmático directo del fármaco. Este resultado es válido también para los β_2-agonista, inhalados o por vía oral.
6. Una buena indicación resulta emplearlo junto con aminofilina de acción retardada, de baja dosificación, administrada 2 veces al día, para facilitar su acceso a las vías aéreas.
7. Se ha mostrado útil en el tratamiento de la tos de los fumadores y en la HRB de los pacientes con bronquitis crónica.

Otras indicaciones del cromoglicato de sodio se refieren a:

1. Conjuntivitis alérgica, estacional, perenne u ocupacional.
2. Rinitis no específica (vasomotora) e hiperreactividad nasal no específica.
3. Asma bronquial no específica.
4. Hiperreactividad bronquial no específica.
5. Afecciones no atópicas, tales como:
   a) Úlceras aftosas, con gran alivio de las molestias mediante su utilización tópica.
   b) Diarrea de la mastocitosis sistémica, con cierta efectividad en su control.
   c) Alergia a las proteínas de la leche, mejorando los síntomas gastrointestinales asociados, si se emplea a dosis masivas por vía oral.
   d) En la colitis ulcerativa y en la proctitis crónica su empleo, por vía oral o rectal ha mostrado ciertas ventajas.

Efectos adversos

Una gran ventaja del cromoglicato de sodio es que se considera un medicamento seguro, aunque se han señalado algunos efectos adversos, totalmente reversibles, que por ser excepcionales no impiden que se le considere extraordinariamente inocuo. Entre esos efectos están:[15,90,109,285]

1. *Más comunes:* Entre estos efectos adversos comunes están: tos, congestión nasal, náuseas, estornudos, jadeo, irritabilidad y cefalea.
2. *Como efectos locales:* Irritación de la garganta, resequedad y mal sabor en la boca.
3. *De cierta importancia:* Se señalan episodios de tos y broncospasmo, o uno de estos, en raras ocasiones severos, siguiendo la inhalación del cromolin y algunos casos de hipersensibilidad, con severa reacción anafiláctica, pero ninguno fatal. Se han descrito casos excepcionales de eosinofilia pulmonar (neumonia eosinofílica o infiltrados pulmonares con eosinofilia). Se recomienda indicar una dosis menor de lo habitual de cromoglicato de sodio en pacientes con función renal o hepática deprimida, y debe ser empleado con cuidado en pacientes con enfermedad coronaria o con historia de arritmias cardiacas en relación con sus propelentes.
4. *Mucho más infrecuentes:* Anemia, dermatitis exfoliativa, exantema maculopapular a predominio facial, hemoptisis, mialgias, nefrosis, vasculitis periarterítica, neuritis periférica, fotodermatitis, estornudos, somnolencia, picazón, sangramiento o quemazón nasal, enfermedad del suero, polimiositis, vértigo y daño hepático.
5. *Raros o poco frecuentes:* Como episodios muy raros se han señalado: angioedema, vértigos, disuria, poliuria, inflamación dolorosa de grandes articulaciones, lagrimeo, *rash*, inflamación de la glándula parótida, urticaria, sensación de quemazón retrosternal y miopatía.

¿Cómo utilizar el cromoglicato de sodio?

Es importante tener en cuenta ciertos aspectos antes de emplear el cromoglicato de sodio; por ejemplo:[26]

1. *Factores condicionantes:* Asegurar que las vías aéreas están permeables para permitir la penetración del cromoglicato de sodio. Si es necesario, emplear un broncodilatador previamente, o si esta situación es de mayor tiempo, emplear junto con este agente adrenérgico la teofilina oral. Es válido si la obstrucción se debe a edema de la mucosa. Si existe la sospecha que hay tapones mucosos menores, es obligado el empleo por algún tiempo de un corticosteroide sistémico.
2. *Factores técnicos:* Enseñar la técnica correcta de inhalación es imprescindible. Un mal empleo probablemente sea la causa más frecuente del fracaso de la terapia con medicamentos inhalados, incluido el cromoglicato de sodio. Aún cuando la enseñanza inicial se lleve a cabo y el paciente crea que la comprende, se debe revisar la técnica en caso de que la respuesta clínica no sea satisfactoria. Algunas particularidades son, por ejemplo:
   a) En caso de emplear la solución nebulizadora (frascos de 20 mg por 2 mL) se administra con un nebulizador húmedo impulsado por oxígeno o compresor de aire, con respiración profunda.
   b) Si se emplea el inhalador de dosis-metrada (IDM) de 5 mg / puff (2 inhalaciones por dosis), se debe inhalar con inspiración lenta y profunda. En algunos pacientes las dosis de cromolin por IDM pueden ser inadecuadas, lo cual hace se prefiera la vía de nebulización.
   c) Las cápsulas de polvo seco (20 mg de cromoglicato de sodio con 20 mg de lactosa) son inhaladas con un turboinhalador (*spinhaler*). Se precisa de una inspiración rápida y profunda para romper los grandes agregados y obtener partículas de dimensiones que puedan penetrar los conductos de aire.

Dosis de cromoglicato de sodio

1. *Si se emplea en polvo:* Inhalar 4 cápsulas de 20 mg al día (80 mg / día): Una al levantarse y otra al acostarse, así como 2 durante el día a intervalos de 3 a 6 h, mediante un inhalador especial (spinhaler) que resulta de difícil empleo para algunos pacientes por la asociación de tos y malestar. En casos más severos o durante períodos de intensa exposición antigénica puede aumentarse la dosis de 6 a 8 cápsulas al día; también se administran dosis adicionales antes de ejecutar esfuerzos en casos de asma inducida por ejercicios o antes de exponerse a factores desencadenantes conocidos. Las cápsulas se deben proteger de la humedad y guardar en un lugar fresco y seco, además de protegerlas de la luz.[192]
2. *Si se emplea el inhalador de dosis-metrada:* La dosis inicial es de 4 puff de 5 mg (20 mg) 4 veces al día (80 mg / día). Si el IDM es de 1 mg / puff, la dosis es de 2 puff (2 mg) 4 veces al día (8 mg / día).

Se mantienen estas dosis por un período, por lo menos, de 6 semanas, aunque puede esperarse que siga mejorando por un período de hasta 6 meses. Cuando la condición asmática se encuentra estabilizada, se reduce la dosis a la de mantenimiento: de 1 a 2 puff de 5 mg 3 o 4 veces al día (15 a 40 mg / día) o 1 puff de 1 mg 4 veces al día. En casos más severos o en períodos de intensa exposición antigénica se recomiendan: 2 inhalaciones 6 a 8 veces al día (60 a 80 mg / día) y en el caso del asma inducida por ejercicio se administran 2 dosis adicionales antes de ejecutar esfuerzos.[90,285]

Otras vías de empleo:

1. En la rinitis alérgica se utiliza el *spray* nasal, a razón de 1 o 2 disparos (2,6 mg / puff) en cada fosa nasal 6 veces al día. En el primer día que se usa puede provocar irritación de la mucosa nasal; son raros los casos de jadeo u opresión torácica. Después de abierto el frasco no se debe usar más de 4 semanas.
2. En la conjuntivitis alérgica, aguda o crónica, y en la queratoconjuntivitis primaveral se emplean las gotas oftálmicas de cromoglicato de sodio a 2 % en solución acuosa con cloruro de benzalconio a 0,01 % a razón de 1 o 2 gotas en cada ojo 4 veces por día. Está contraindicado en hipersensibilidad al cloruro de benzalconio y en algunos pacientes puede producir ligero ardor transitorio. Se debe proteger de la luz directa del Sol y no usar después de 4 semanas de abierto el frasco.

Si la condición del paciente se estabiliza lo suficiente, las dosis de todas las formas pueden ser reducidas gradualmente a un régimen de 2 o 3 veces al día. Las manifestaciones clínicas pueden quedar bajo control luego de 4 a 6 semanas de empleo. Si no hay una buena respuesta, se le debe agregar teofilina; si en 2 semanas no hay mejoría significativa, se debe pasar a un glucocorticoide inhalado (GCI). Si se mantiene completamente asintomático al cabo de 6 meses, se puede ir a la supresión del medicamento, de forma gradual.[109]

Presentación

- *Cromoglicato de sodio*, Laboratorio Harbin Yokokura Pharmaceutical Co, República de China; cromolin sódico, IDM, 5 mg / puff y 1 mg / puff, frascos de 112 y 200 dosis.
- *Intal-5*, Laboratorios Fisons Pharmaceuticals, cromolin sódico micronizado, IDM, 800 μg / puff, por 112 y 200 dosis.

- *Rynacrom y Rynacrom-M*, Laboratorio Fisons Pharmaceuticals, cromolin sódico, *spray* nasal, frascos de 13, 17,5 y 26 mL, de 2,6 mg / puff.
- *Intal*, Laboratorios Fisons Pharmaceuticals, cromoglicato de sodio, cápsulas de 20 mg, por cajas de 30 cápsulas.
- *Intal*, Laboratorio Fisons Pharmaceuticals, solución de nebulización, cromoglicato de sodio, ámpulas de 20 mg, cajas de 48 ámpulas con 2 mL de solución acuosa estéril.
- *Opticrom-gotas oftálmicas*, Laboratorio Fisons Pharmaceuticals, cromoglicato de sodio en gotas oftálmicas estériles a 2 % junto con cloruro de benzalconio a 0,01 %. Protéjase de la luz directa del Sol, frascos de 10 mL. No usar después de 4 semanas de abierto el frasco.

Nedocromil sódico

El nedocromil sódico (dicarboxilato de piranoquinolina o sal disódica del ácido piranoquinolinainadicarboxílico) es un polvo amarillo que se ha hecho común en el tratamiento del AB de magnitudes ligeras a moderadas en su fase de intercrisis, dada la naturaleza de esta enfermedad obstructiva reversible de las vías respiratorias (EORVA). Tiene una baja absorción en el tracto gastrointestinal, sin embargo, luego de la inhalación y deposición a lo largo del tracto respiratorio, es absorbida cerca de 4,5 % de la dosis administrada. No se acumula en dosis sucesivas en sangre por ser rápida su depuración plasmática; se une reversiblemente al plasma humano y sin metabolizarse 80 %, se excreta rápidamente (70 % por la bilis y orina del humano y 30 % por las heces fecales).

El modo preciso de acción no es completamente conocido. Se especulan las formas de acción siguientes:[5,15,18,22,90,286]

1. Su mayor efecto en el AB parece ser la inhibición de la activación de los eosinófilos, neutrófilos, monocitos, macrofágos y plaquetas luego de ser estimulados, tanto por factores desencadenantes específicos como no específicos.
2. Cuando se aplica localmente en los bronquios previene la liberación de mediadores inflamatorios quimiotácticos y mediadores contráctiles del músculo liso, tanto de células del tejido conectivo, como de los mastocitos de las mucosas, y de los formados o derivados a partir del ácido araquidónico, ya sea por la vía metabólica de la lipooxigenasa o de la ciclooxigenasa. Es un inhibidor de la unión específica de la N-formulmetionina-leucilfenilalanina (FMLP) con los granulocitos humanos, inhibición dosis-dependiente y altamente específica, al parecer por actividad competitiva en el receptor.
3. También se ha sugerido que pudiera tener un efecto inhibitorio sobre el mecanismo del reflejo axonal, posiblemente previniendo la liberación de neuropéptidos sensoriales a partir de las terminaciones finales aferentes; se ha postulado que el nedocromil reduce bruscamente la afinidad por el sitio de unión para los agonistas colinérgicos en el tejido pulmonar periférico en el humano.
4. Ha demostrado *in vitro* propiedades antiinflamatorias y se considera que su potencia es de 4 a 10 veces superior al cromoglicato de sodio en la prevención de la broncoconstricción, ya que si bien posee actividad antialérgica similar al cromoglicato sódico, resulta ser considerablemente más potente en la estabilización de los mastocitos de las mucosas a partir de que inhibe la liberación de mediadores de la inflamación de esta y otras células de los bronquios.
5. Es capaz de inhibir significativamente la respuesta alérgica inmediata (RAI) y la respuesta asmática tardía (RAT) inducida por alergenos y la broncoconstricción inducida por estímulos no alérgicos como el ejercicio, el aire frío, la niebla, así como la inhalación de dióxido de sulfuro, neurocinina-A y monofosfato de adenosina.
6. Se ha demostrado que es efectivo en reducir la HRB en asmáticos no alérgicos (el cromoglicato es generalmente reconocido por su efectividad primaria, como un agente antiinflamatorio, en pacientes asmáticos atópicos).

Indicaciones del nedocromil sódico

El nedocromil sódico está indicado, como tratamiento de primera línea:[15]

1. En pacientes con enfermedad obstructiva reversible de las vías aéreas (EORVA), es decir, asma bronquial, extrínseca o intrínseca, bronquitis asmática, etc.
2. En el broncospasmo provocado por aire frío, agentes contaminantes atmosféricos, alergenos inhalados, ejercicios y otros irritantes, como adyuvante de los demás medicamentos habituales en el AB, apareciendo los elementos de recuperación de la función pulmonar a la semana del tratamiento continuo.
3. También está indicado utilizarlo de forma asociada en pacientes asmáticos que requieren esteroides inhalados.
4. Con independencia de la tendencia en la práctica clínica de desechar los tratamientos profilácticos no-esteroideos, en la actualidad existe un gran interés por la relación beneficio / riesgo de este producto, muchos se inclinan a su favor cuando los tratamientos se basan en esteroides.

Contraindicaciones

No existen contraindicaciones específicas salvo que no se debe utilizar como tratamiento sintomático para

aliviar un ataque agudo de broncospasmo, no obstante que durante el mismo se continúe la medicación prescrita previamente a pesar de que los pacientes tempranamente desarrollan intolerancia al empleo de las formas de dosis inhaladas.

No se señalan efectos tóxicos, agudos o crónicos por su empleo con grandes dosis ni por tiempo prolongado; tampoco tiene efectos teratógenos ni embriotóxicos ni interfiere en la fertilidad de animales; en humanos no se ha comprobado la inocuidad durante el embarazo y el proceso reproductivo ni en el recién nacido de la madre que amamante, por ello no se recomienda emplearlo durante el primer trimestre del embarazo salvo una clara necesidad.

Efectos secundarios

Los efectos secundarios suelen ser ligeros y transitorios; sólo se señalan en tratamientos crónicos los siguientes:

1. Mal sabor en la boca.
2. Tos.
3. Faringitis.
4. Náuseas (3,8 %).
5. Dolor de cabeza (4,8 %).
6. Vómitos (1,1 %).
7. Elevación de la transaminasa glutámica pirúvica (SGPT) en 3,3 % de los pacientes.
8. Muy raramente se ha señalado *rash*, artritis, temblores y sensación de calor.

Dosis de nedocromil sódico

1. *De inicio:* Se indican 2 puff del IDM (2 de 2 mg), 2 o 3 veces al día (8 a 12 mg / día) y si es necesario, incrementar la dosis a 4 veces al día (16 mg / día), aunque se recomienda comenzar con una dosis mínima.
2. *Dosis de mantenimiento:* Si la respuesta es buena luego de varias semanas con un buen control debe tratar de reducir la cantidad administrada, comenzando con 4 dosis al día (8 mg / día) y luego, si se mantiene un buen control, 2 veces al día (4 mg / día).

Presentación

- *Tilade*, Laboratorios Fisons Pharmaceuticals, nedocromil sódico, IDM, 2 mg / puff, 112 dosis.

A manera de resumen se expone el cuadro 9.

Cuadro 9

Administración de cromonas en el asma bronquial

Agente	Nombre comercial	Laboratorio	Presentación	Dosificación	Dosis típica	Vía	Efectos secundarios
Cromoglicato disódico	Intal	Fisons	IDM	1 mg / puff u 800 µg	2 a 4 / 3 o 4 v / día ↓ 2 puff 2 v / día*	V/R	Irritación de la garganta, tos, sibilantes, náuseas, fiebre, inflamación de las articulaciones (todas son reversibles al suspender la droga)
			Cápsulas	20 mg	1 cápsula 4v / día ↓ 1 hasta 2 v / día*	V/R	
			Nevulizaciones	20 mg por ámpula	3 a 4 v / día: ↓ 1 hasta 2 v / día*	V/R	
Nedocromil sódico	Tilade	Fisons	IDM	2 mg / puff (1,75 mg)	2 a 4 / 2 a 4 v / día Inicio: dosis mínima	V/R	No contraindicaciones ni incompatibilidades. Cefalea y náuseas en pocos pacientes. No utilizar en el 1er. trimestre del embarazo

(*): Según estabilidad de su AB; IDM: Inhalador dosis-metrada; V / R: Por inhalación.

Control de la eficiencia terapéutica

La eficacia de estos 2 medicamentos puede ser evaluada llevando el paciente todos los días el control de los síntomas en la tarjeta siguiente (cuadro 10):

Cuadro 10

Cromonas: evaluación de la eficacia

	Escala
Síntomas nocturnos:	
- Durmió bien toda la noche	0
- Despertó 1 vez por asma	1
-Despertó más de 1 vez por asma	2
Síntomas al acostarse:	
- No síntomas de AB o tos en el día	0
- Poca AB o tos en el día	1
- Bastante AB o tos parte del día	2
- Bastante AB o tos en el día	3
- Mucha AB o tos parte del día	4
- Mucha AB y tos casi todo el día	5
Buena evolución < 3	Mala evolución > 3

Glucocorticoides

Al inicio de la década de 1950 los glucocorticoides comenzaron a ser utilizados en el tratamiento del asma. Hoy día, constituyen los medicamentos más efectivos que se utilizan para disminuir la inflamación bronquial en el asmático crónico severo, por su acción local en forma de aerosoles presurizados, o por acción sistémica, ya sea por vía oral o parenteral. Sus resultados terapéuticos no parecen seguir la lógica natural del asma, pues hasta el presente no se ha demostrado que la causa de la misma sea un trastorno del funcionamiento de las suprarrenales, teniendo presente que un grupo importante de pacientes asmáticos nunca requiere de esteroides.[15,90,171,233,287]

Se ha señalado que la efectividad clínica de los glucocorticoides se debe a las características siguientes:[90,109,23,252,289,290,296]

1. Acción antiinflamatoria, que ha sido relacionada con su habilidad para inhibir la fosfolipasa A_2, una enzima que promueve la formación de ácido araquidónico a partir de los fosfolípidos de la membrana y que se manifiesta, entre otras formas, con disminución de la permeabilidad microvascular y del edema de la mucosa.
2. Promueve la reconstitución de la función del β-receptor del músculo liso de las vías aéreas y potencia su respuesta a la β–estimulación adrenérgica, disminuyendo la broncoconstricción.
3. Después de la exposición a los glucocorticoides, las citocinas producidas por las células inflamatorias, tienen una regulación decreciente y los β-adrenorreceptores son sometidos a regulación creciente y se produce estabilización de la membrana lisosomal.
4. Inhibe la síntesis y los efectos, o uno de los dos, del factor de activación plaquetaria (FAP) y de la síntesis de leucotrienos y prostaglandinas; sustancias que tienen efectos potentes sobre el músculo liso de las vías aéreas.
5. Disminuye la acumulación de leucocitos en la submucosa y en el lavado alveolobronquial (LAB), particularmente eosinófilos, linfocitos T, macrófagos y mastocitos, y los índices de la activación celular están disminuidos.
6. Reduce la producción anormal de *mucus*.

Glucocorticoides inhalables

Los primeros pasos para emplear los gluco-corticoides por vía inhalable comenzaron durante los años 1950 y 1960 en un intento por soslayar los efectos secundarios de los esteroides sistémicos sin perder sus comprobados beneficios en el tratamiento del AB, sin lograr un producto con rápida biotransformación en metabolitos menos activos hasta principios de la década de 1970.[15]

Los esteroides son drogas con capacidad para modificar la respuesta inmunológica, de ahí su empleo dada la fisiopatogenia actual del AB. De estos, los glucocorticoides inhalables (GCI) son los más efectivos y potentes antiinflamatorios disponibles por el papel creciente que se le atribuye al epitelio como generador de la respuesta asmática, habiendo contribuido a la demostración de que las vías aéreas están inflamadas aún en pacientes con asma ligera. Esto ha hecho que se conviertan en los medicamentos de primera línea para el tratamiento del AB, por lo cual la mayoría de los expertos los incluyen en el plan terapéutico, independientemente de la severidad de la enfermedad y desde estadios muy tempranos.[18,45,288]

Las propiedades físico-químicas de las moléculas de GCI, desempeñan un papel principal en la determinación de la farmacocinesia a nivel tisular y celular. La más importante de estas propiedades es la *lipofilia*, inversamente proporcional a la solubilidad en agua. Los GCI son altamente lipofílicos, lo cual hace que rápidamente entren en las células de las vías aéreas, pasen la membrana celular, se unan al *receptor citosólico del glucocorticoide* y, posteriormente, el complejo glucocorticoide-receptor los mueve lentamente hacia el interior de los núcleos, donde su más importante acción es inhibir la transcripción de los genes para las citocinas implicadas en la inflamación asmática.[288,289]

Su afinidad por este receptor puede ser influenciada por diferentes factores, particularmente por la configuración de la molécula. Los receptores glucocorticoides y ARNm están distribuidos por los pulmones, con grandes cantidades en las paredes alveolares, endotelio vascular y músculo liso vascular. En menor cantidad se encuentran en el epitelio de las vías aéreas y en el músculo liso, sin diferencias entre los sujetos normales o asmáticos.[29,224,289,290]

En los diferentes GCI esta propiedad lipofílica aparece en los rangos siguientes:

Fluticasona > beclometasona > budesonida > triamcinolona > flunisolida

Los más lipofílicos, según esta característica, pueden ser depositados como "microgotas" en la mucosa de las vías aéreas, para prolongar la duración de sus efectos aintiinflamatorios locales; esta propiedad también se relaciona con el aumento de la deposición de estas sustancias en el tejido pulmonar, con una liberación lenta desde el compartimiento logrado en el pulmón, con un aumento de la afinidad por el receptor glucocorticoideo y una ocupación prologada de este receptor.[21]

Estas sustancias esteroides inhaladas actúan de forma similar sobre todas las células, donde su mecanismo de acción se relaciona con una disminución del potencial flogístico de las células que se encuentran dentro de las vías respiratorias al provocar reducción del número de células inflamatorias. Luego de ser estudiado profundamente, ahora se concluye que, efectivamente, su principal propiedad es modificar la expresión de citocinas en el epitelio, a partir de lo cual los demás cambios quedan impedidos en el proceso inflamatorio intraluminal y de la mucosa de las vías respiratorias.

Es bueno enfatizar que los glucocorticoides pueden producir efectos inhibitorios directos sobre muchas de las células involucradas en la inflamación de las vías aéreas en el asma, incluidos los macrófagos, linfocitos T, eosinófilos y células epiteliales de las vías aéreas, lo que podría explicar la reducción del número de eosinófilos en la circulación y vías aéreas de pacientes con asma durante el tratamiento con esteroides, particularmente, la fracción de eosinófilos con baja densidad, y de los "focos" de degranulación eosinofílica.[29,45,109,288,289,291-293]

Se acepta que quizás no inhiban la liberación de mediadores a partir de los mastocitos en las reacciones alérgicas, pero sí reducen su número dentro de las vías aéreas, al igual que pueden inhibir la exudación plasmática y la secreción de *mucus* en las vías aéreas inflamadas. El tratamiento crónico con GCI tiene un efecto protector antiinflamatorio sobre la mucosa bronquial de los pacientes asmáticos luego de haber demostrado que entre 1 a 3 meses después del tratamiento aún existe notable reducción del número de mastocitos, macrófagos, linfocitos T y eosinófilos en el epitelio bronquial y submucosa, así como que la "muda" de células epiteliales y la hiperplasia de células en "copa", que característicamente se ven en las biopsias del epitelio bronquial de estos pacientes, es revertida al ser reducida la deposición del colágeno subepitelial. También se asoció con "focos" de degranulación eosinofílica y aumento de la proporción de neutrófilos, típicamente disminuidos en el AB.[18,291,92,293-298]

Por supuesto que al reducir la inflamación de las vías aéreas los GCI disminuyen sostenidamente la HRB en adultos y niños con asma, lo que se manifiesta, luego de un tratamiento a largo plazo (varias semanas), por menor hiperrespuesta a la histamina, agonistas colinérgicos y alergenos, afectando, tanto la respuesta temprana como tardía; hecho útil para su prevención, de la misma manera que disminuye la respuesta bronquial con los ejercicios, niebla, aire frío, bradicinina, adenosina e irritantes como el dióxido de sulfuro y los metabisulfitos, y no sólo hace a las vías aéreas menos sensitivas a estos espasmógenos, sino que también limita el estrechamiento máximo de las vías aéreas en respuesta a ellos. Estos resultados con frecuencia no se obtienen hasta después de varios meses de tratamiento, variando la magnitud de la reducción, no así la respuesta de las vías aéreas que, habitualmente, se man-tiene anormal.

Todas estas ventajas permiten suponer que los GCI potencialmente pueden lograr que el paciente normalice la función pulmonar y se reduzcan la severidad y frecuencia de sus ataques de asma, haciéndolos menos dependientes de otras medicaciones broncodilatadoras concomitantes.[299,300]

Es importante aclararle al paciente que esta medicación previene las crisis aguda cuando se utiliza regularmente y que su eficacia disminuye cuando es utilizada "según necesidades". Si insiste en que estos medicamentos no le controlan sus síntomas adecuadamente hay que confirmar, ante todo, si los inhala regularmente, en la forma adecuada y en la dosis indicada, antes de decidir emplear esteroides sistémicos.

Indicaciones de los glucocorticoides inhalables

Los GCI se indican en las circunstancias siguientes:[29,109,288,301]

1. Ante una pobre respuesta a medicamentos antiasmáticos convencionales utilizados en dosis óptimas, por ejemplo, teofilina, β-adrenérgicos, cromoglicato de sodio, etc.
2. Un criterio simple para decidir su empleo sería el sobrepasar el límite de empleo de los β_2-agonistas más de 2 veces por semana.
3. Más razonable es considerarlos la primera línea de tratamiento en pacientes que necesitan tratamiento

inhalatorio con agonistas β-adrenérgicos más de 1 vez al día.

4. Su mejor indicación parece ser en pacientes que han requerido cursos de esteroides por vía oral.
5. En la actualidad se sostiene que estos medicamentos se comiencen a utilizar en pacientes con asma ligera sabiendo que la inflamación está presente aún en estas formas desde el *debut* de la enfermedad.
6. Es el medicamento de elección en el control preventivo de la forma de "asma nocturna", reduciendo, tanto el despertar a esas horas, como las variaciones circadianas en la función de vías aéreas.
7. En las obstrucciones irreversibles del flujo aéreo que se desarrolla en algunos pacientes asmáticos y cuya patofisiología, si bien no conocida aún, es posiblemente el resultado de una inflamación crónica de las vías aéreas, logra enlentecer la declinación de la función pulmonar.

Características generales de los glucocorticoides inhalables y su empleo

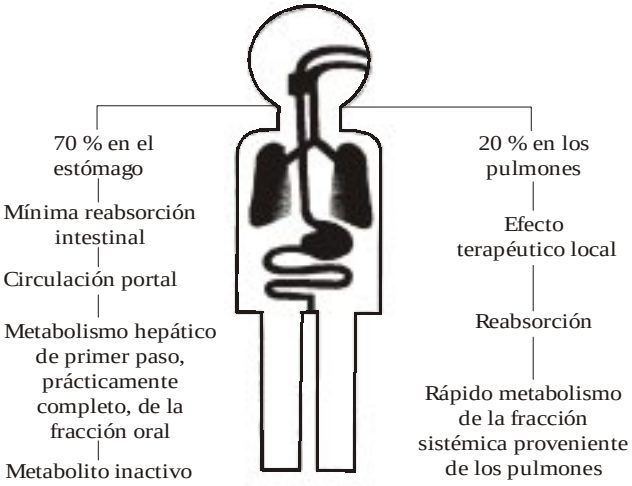
Los efectos más deseados del empleo en los GCI serían:[288]

1. Alta potencia tópica.
2. Baja biodisponibilidad sistémica de la porción de la dosis deglutida por el paciente.
3. Rápido aclaramiento de cualquier glucocorticoide que alcance la circulación sistémica.

El estudio de la farmacocinética de los GCI ha permitido determinar la proporción de droga inhalada que alcanzaran las células dianas en las vías aéreas, así como la fracción de la dosis que entra en la circulación sistémica para producir efectos secundarios. Cuando se emplean GCI por inhaladores dosis-metrada después de la inhalación, de 10 a 20 % de la dosis se deposita en el tracto respiratorio y queda disponible para su absorción en la circulación sistémica. Factores como la inflamación de las vías aéreas, obstrucción de las vías aéreas, edad del paciente y el tratamiento concomitante pueden alterar la deposición de la dosis inhalada. La droga absorbida por el pulmón poco tiempo después será metabolizada por el hígado o por otros tejidos extrapulmonares o en el plasma.[288]

El resto de la droga (de 80 a 90 %) se deposita en la orofaringe y luego deglutida, en una proporción que puede ser notablemente reducida cuando se administran los GCI con un espaciador de gran volumen unido al IDM, o mediante el lavado de la boca después del empleo del inhalador de polvo seco, que también puede lograr el mismo efecto preventivo. La cantidad que es absorbida en la porción final del intestino tiene un primer paso metabólico por el hígado para formar los metabolitos del producto. En el resultado final influyen los diferentes metabolitos de las drogas GCI; por ejemplo, el dipropionato de beclometasona (DPB) es metabolizado a una forma mucho más activa, el monopropionato, en varios tipos de tejidos (incluido el pulmonar) mientras que la fluticasona (FTC) y la budesonida (BDS) están sujetas a un proceso metabólico hepático extenso que hace disminuir la cantidad de estas drogas que llega a la circulación sistémica[21] (esquema 15).

Esquema 15
RUTAS DE ABSORCIÓN DE LA FLUTICASONA



Antes de que el paciente comience el tratamiento con GCI es bueno poner en su conocimiento los aspectos siguientes:[68,109,287,302]

1. Importancia de un empleo técnico adecuado de los IDM, de lo contrario el tratamiento está condenado al fracaso si no se produce una inhalación efectiva dentro de las vías aéreas.
2. Efectos adversos más comunes de la inhalación de los GCI, tanto locales como sistémicos.
3. Si experimenta irritación aguda de la garganta, crisis paroxística de tos o broncospasmo luego del aerosol por IDM debe emplear un inhalador β-agonista en esta ocasión e inmediatamente antes de un próximo empleo del esteroide inhalado para suprimir o minimizar este efecto colateral.
4. Teniendo en cuenta que a veces se confunde el propósito de empleo de los β-agonistas con el de los esteroides inhalados, se debe instruir al paciente de que los GCI no son para ser empleados según necesidades y que no brindan alivio inmediato al broncospasmo.
5. Para ser efectivos deben alcanzar el árbol respiratorio completo, por lo que las vías aéreas estarán expedidas y libres de excesos de *mucus* viscoso. En estos casos se recomienda utilizar un aerosol de un β_2-adrenérgico

por IDM antes de inhalar el esteroide determinado.

6. Es importante la educación que se le brinde al paciente asmático para que logre un correcto empleo de estos productos, ya que tanto los adultos como los niños y sus familiares deben conocer, ante todo, los objetivos, y comprender la incidencia y tipos de efectos adversos, así como los tipos de sistemas de entrega de aerosoles y su uso correcto. Una respuesta clínica insatisfactoria puede ser causada por el manejo incorrecto del IDM, falla en tomar las dosis prescritas u otros usos inapropiados de la droga.
7. Con independencia de su capacidad para controlar la inflamación de las vías aéreas es necesario que se utilicen regularmente y disminuir de forma gradual la dosis a partir de haber sido controlada la enfermedad de forma mantenida. Cuando el tratamiento se interrumpe de manera inadecuada, los síntomas y la respuesta de las vías aéreas usualmente retornan al nivel de pretratamiento.
8. Tener en cuenta que los pacientes tratados con corticosteroides sistémicos por vía oral usualmente tienen comprometida la función adrenal y, por tanto, al cambiar para el GCI se hace necesario reducir el corticoide sistémico de manera gradual, dando tiempo a que se recupere esa función.

Pero todo no es "color de rosas" con respecto a los GCI. Su empleo tiene sus "pros", y sus "contras", y es precisamente el conocimiento profundo del medicamento lo que nos permite obtener los mejores resultados con el menor riesgo posible. A su vez, ignorarlos es provocar complicaciones que no por sutiles dejan de tener importancia.[289]

Indicadores favorables

Los GCI han mostrado tener un efecto favorable sobre numerosos índices de AB, siendo los más influidos los siguientes:[298,303-306]

1. *Hiperreactividad bronquial:* Muchos de los aspectos de la hiperrespuesta de las vías aéreas son atenuados con el empleo de los GCI, por ejemplo, el efecto producido por ejercicio, aire frío, adenosina, bradicinina, histamina, metacolina y alergenos.
2. *Efecto metabólico:* No hay evidencias que los GCI tengan un importante efecto metabólico desde el punto de vista clínico.
3. *Efecto antiinflamatorio:* Los GCI reducen el número de linfocitos, eosinófilos y monocitos circulantes y aumentan discretamente los neutrófilos circulantes por, posiblemente, un efecto sobre la generación local de citocinas en las vías aéreas.
4. *Control de los síntomas:* En la misma manera que un incremento de los síntomas puede indicar la necesidad de revisar el tratamiento, también pudiera obligar a considerar el empleo de los GCI, que son capaces de controlarlos, si se toman progresivamente.
5. *Función pulmonar:* El empleo de los GCI a dosis adecuadas al estado inflamatorio de las vías aéreas logra una significante mejoría en la VEF_1, lo que es igual a un sostenido y continuo mejoramiento en la función pulmonar durante un prolongado período. También los cambios estructurales de las vías aéreas en el AB, como la deposición de colágeno subepitelial, se reducen con el empleo de esta medicación.
6. *Morbilidad y mortalidad por asma bronquial:* La tan divulgada acción de las "dosis altas" de GCI en el curso de un tratamiento a largo plazo está relacionada con una reducción dramática en la morbilidad, además de no estar asociada a efectos fisiológicos adversos significativos. Sobre la base de estos resultados es razonable esperar también una reducción en la mortalidad por asma; en este sentido ha sido descrita una disminución importante de riesgo de asma fatal o gravemente complicada en sujetos que emplean estos medicamentos.
7. *Seguridad en el embarazo y la lactancia:* No se han señalado efectos adversos sobre la mujer embarazada ni sobre el feto ni sobre el curso del parto o alumbramiento. Las consecuencias de un mal control en la asmática embarazada se expresan mediante un crecimiento intrauterino retardado y el aumento en la incidencia de la mortalidad perinatal; aspectos que pueden ser favorecidos con un empleo adecuado de los GCI que, a su vez, no están contraindicados en la lactancia materna, porque no están presentes en la leche materna.

Indicadores desfavorables

Independiente de que el tratamiento con los GCI suprime la inflamación y toda una serie de resultados están a su favor, también poseen indicadores desfavorables, además de los efectos indeseables que se expresan a continuación, lo que obliga a ser realistas en la elaboración de las expectativas de mejoría con su empleo. Entre estos indicadores están:[45,289,307]

1. *Remodelado de las vías aéreas:* Los GCI son incapaces de revertir los cambios estructurales persistentes que sostienen la enfermedad; existen trabajos que señalan que en pacientes que lleven más de 2 años con simpaticomiméticos, si bien el GCI provoca mejoría del estado funcional y la hiperreactividad, nunca el grado de estos resultados será igual al los que se alcanzarían si se inicia el tratamiento con este directamente, es decir, como primera línea.
2. *Respuesta terapéutica:* En comparación con los corticoides empleados por vía oral, los GCI son lentos al actuar. Por ejemplo, el pico de mejoría en el flujo pico espiratorio, la función pulmonar y la HRB pueden tomarse hasta 6 semanas para manifestarse. Más aún, los efectos de

estos y otros medicamentos similares sobre la respuesta de las vías aéreas pueden tomar varios meses para alcanzar el *plateau*, aunque la mejoría en los síntomas asmáticos sea mucho más rápida.

3. *Fenómeno de "rebote":* La suspensión del tratamiento con los GCI causa recaídas del asma en la mayoría de los pacientes. Estas se producen después de lapsos variables, según diferentes estudios, entre 3 semanas y 3 meses.

Efectos adversos

Entre los efectos adversos están los sistémicos y los locales.[15,288,289]

Efectos locales

1. *En la orofaringe:* En dependencia de la dosis, la frecuencia de administración del GCI y del sistema de entrega empleado, en un tercio o la mitad de los pacientes tratados, se establecen síntomas de disfonía o irritación de garganta, o ambos, y súbita interrupción de la palabra durante la conversación, siendo uno de los efectos secundarios locales más frecuentes. Parece obedecer a una miopatía esteroidea local de los músculos laríngeos, aunque otros factores pueden contribuir, y es reversible cuando el tratamiento es suspendido. Usualmente no resulta un gran problema, pero puede serlo, por ejemplo, en cantantes.

   También se presenta candidiasis orofaríngea, con una incidencia muy variable, entre 3 y 77 %, según el criterio diagnóstico que se aplique. Puede llegar a ser un problema en algunos pacientes, particularmente en ancianos con prótesis dentaria, cuando la droga es administrada más de 2 veces al día (a mayor frecuencia de empleo más posibilidades), según la dosis (a dosis > 400 µg / día mayor incidencia), con el tipo de inhalador utilizado y en pacientes con grandes cantidades de precipitinas por *Candida* en sangre como indicador de infección previa (mayores posibilidades de desarrollarse esta complicación).

   Con el empleo de la flunisolida se han señalado infecciones locales en la boca, faringe y ocasionalmente en la laringe por *Candida* (34 % de los pacientes) o por *Aspergillus niger*, dolor de garganta (20 %), congestión nasal (15 %), pérdida del gusto (10 %).

2. *En el tracto respiratorio inferior:* Se han señalado posibles cambios atróficos de la mucosa de las vías aéreas, aunque otros trabajos defienden que el epitelio no se atrofia incluso después de 10 años de empleo, como tampoco hay evidencias de que los GCI a altas dosis incrementen la frecuencia de infecciones como la tuberculosis en el tracto respiratorio bajo.

Sin embargo, a veces se presentan: tos, irritación de la garganta, e incluso broncoconstricción por reflejo producida al inhalar los glucocorticoides mediante un IDM; estos síntomas parece que se deben a los surfactantes de los aerosoles presurizados (como el ácido oleico) o a una reacción de idiosincrasia al propelente del aerosol más que a la droga activa; estas situaciones desaparecen si el paciente cambia para un inhalador de polvo seco no presurizado. En ocasiones el cuadro clínico antes mencionado termina con un empeoramiento del asma, aunque esto ha sido reportado sólo como un hallazgo raro.

Efectos sistémicos

Se debe recordar que la dosis inhalada de glucocorticoide que penetra en los pulmones, a la vez que realiza sus efectos terapéuticos, también puede ser absorbida y pasar a la circulación sistémica, determinando efectos sistémicos en dependencia de la cantidad de droga incorporada. En general los actuales GCI tienen una relativa baja biodisponibilidad y la absorción sistémica es relativamente fácil de detectar a pesar de que las manifestaciones clínicas que determinan son menores. Los principales efectos son:[15,45,109,288,289,301,308-311]

1. *Retardo del crecimiento:* El asma por ella misma, como cualquier otra enfermedad crónica, puede provocar un crecimiento retardado y demoras en el desarrollo de la pubertad, hecho este último que, sin embargo, protege al niño con AB para que pueda crecer por un período más prolongado, por lo que al final la altura es normal. Pero también se sabe que en los niños el tratamiento con GCI a largo plazo no es una decisión inocua porque pueden ver alterada su velocidad de crecimiento longitudinal, aunque la talla final no disminuye. Tal parece que la beclometasona no tiene tales efectos.
2. *Reducción de la masa ósea:* Esta condición patológica, por lo general, se establece directamente por inhibición de la formación de hueso, o indirectamente frenando la secreción de andrógenos en la hipófisis y en el sistema adrenal, mediante la limitación de la absorción de calcio en el intestino y la reabsorción de calcio en los túbulos renales, causando un hiperparatiroidismo secundario y osteoporosis.

   Evaluar la osteoporosis en los asmáticos es realmente difícil, si se tienen en cuenta las características a largo plazo de estos estudios, el efecto del asma por sí misma y el estado menopáusico junto con una historia anterior de tratamiento esteroideo que, como se sabe, administrados por vía oral provoca osteopo-rosis e incrementa el riesgo de fracturas vertebrales y costales; sin embargo, tal situación no se ha señalado con el empleo de los GCI. No obstante, la densidad mineral ósea puede disminuir cuando estos últimos se administran en altas dosis, pero sus efectos son confundidos por los hechos expuestos y porque estos pacientes continúan recibiendo cursos intermitentes de glucocorticoides vía oral.

No obstante, en mujeres posmenopáusicas deben utilizarse con cierta cautela por la posibilidad de acentuar la osteoporosis sobre la base de que algunos GCI, como la budesonida y la beclometasona, son capaces de inhibir las cantidades de osteocalcina, sustancia considerada un índice indirecto de actividad osteoblástica. Una dosis ≤ 1200 μg de budesonida deprime las cantidades séricas de osteocalcina y altas dosis de beclometasona incrementan la excreción urinaria de hidroxiprolina, pero a dosis de hasta 800 μg / día no produce esos efectos. Hoy día se acepta que un tratamiento a largo plazo con los GCI no eleva el riesgo de fracturas en los pacientes asmáticos.

3. *Supresión del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenales:* Los GCI reducen la secreción de corticotropina, la cual disminuye la secreción de cortisol por las glándulas adrenales. El grado de supresión depende de la dosis, frecuencia y tiempo de administración del GCI. Una reducción prolongada de la función adrenal, *que habitualmente es lenta en retornar a lo normal,* puede disminuir la respuesta adrenal al estrés, pero no hay evidencia de que los GCI, aún a dosis elevadas, reduzcan el cortisol plasmático del paciente al estrés, a tal punto, que se produzca una exacerbación del asma o una hipoglicemia inducida por insulina. Los estudios de la función hipófisis-adrenales en pacientes que reciben GCI han tenido resultados inconsistentes, mostrando supresión algunos y otros no.

Para otros autores los GCI, a dosis elevadas (>1500 μg / día), pueden causar mínimos cambios en el eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenales en ciertos pacientes, incluso cuando se utilizan en el rango de las dosis recomendadas, lo que exigiría monitorizar la función suprarrenal periódicamente. La beclometasona y la budesonida en dosis >1000 μg / día, inducen la supresión adrenal, y dosis de hasta 1600 μg / día causan un decrecimiento dosis-relacionada de la concentración matutina de cortisol plasmático y en la excreción de cortisol urinario de 24 h.

Sin embargo, cuando se emplea un espaciador, una dosis diaria de 2000 μg de beclometasona o budesonida no tiene efectos sobre esta última prueba. La budesonida y la fluticasona a dosis tan elevadas como 1500 μg / día tienen menos efectos que la beclometasona sobre la función hipófisis-adrenales. La flunisolida provoca disminución de la función adrenal, en el posoperatorio y durante períodos de estrés y cuando se emplea en dosis superiores a 2 mg / día (> 2000 μg / día).

Es importante recordar que los GCI no reducen los síntomas de insuficiencia adrenal, que pueden ser particularmente conflictivos en los tratamientos crónicos con corticoides por vía oral; también es necesario enfatizar que, al producirse la reducción de dosis de los esteroides, se pueden presentar síntomas que se relacionan con la supresión o reducción ocurrida y deficiencia de hormona adrenal, y no con el empeoramiento de la enfermedad, tal es el caso de debilidad y falta de fuerzas.

4. *Lesiones dermatológicas:* El empleo, oral o tópico, de los glucocorticoides, provoca adelgazamiento de la piel, telangiectasias y fáciles equimosis debido, probablemente a pérdida de la sustancia del piso extracelular dentro de la dermis como consecuencia de una inhibición de los fibroblastos dérmicos provocado por la droga. Está reportado un incremento de púrpuras en pacientes que reciben altas dosis de GCI, asociación más frecuente en el paciente anciano.

5. *Cataratas:* Los tratamientos a largo plazo con glucocorticoides por vía oral aumentan el riesgo de cataratas subcapsulares posteriores, pero hay pocas referencias sobre esta complicación en pacientes que reciben GCI, pero que no parece relacionada ni con la dosis ni con la duración del tratamiento.

También los esteroides pueden incrementar la posibilidad de aparición de catarata nuclear, u otra forma de esta, por el hecho de que ambos tipos frecuentemente ocurren a la vez; en estos casos existen evidencias de que se combinan factores de riesgo para desarrollarlas o facilitar su progresión, por ejemplo, sexo femenino, fumar, miopía, dieta insuficiente, empleo de múltiples vitaminas antioxidantes y diabetes. El mecanismo básico de la formación de la catarata subcapsular posterior no es conocido, pero se sabe que el epitelio del lente del ternero tiene un receptor glucocorticoideo con una alta afinidad para la dexametasona; algunas medidas como no fumar, limitar la exposición a rayos ultravioleta B (utilizando sombreros y espejuelos oscuros), tomando una tableta de multivitaminas diariamente, así como la ingestión de vegetales verdes, pueden prevenir la formación de esta complicación.

6. *Sobre el sistema nervioso central:* Se han descrito muy pocos casos con efectos sistémicos sobre el SNC: labilidad emocional, euforia, depresión, etc.

7. *Otros:* pérdida de peso, úlcera péptica, hipotensión. Con el empleo de la flunisolida pueden estar presentes, igual que cuando se administran esteroides por vía oral, artralgias, dolores musculares, lasitud y depresión, y se han señalado con frecuencia infiltrados pulmonares con eosinofilia. En los pacientes esteroides-dependientes en los cuales la dosis vía oral comenzó a ser reducida, se reportan reacciones adversas musculoesqueléticas en 35 % de los pacientes. Se reportan, asimismo, efectos carcinogenéticos en las mamas de las ratas hembras con las dosis más altas (también reportada con otros corticosteroides) y con dosis medianas se han señalado en estos animales compromiso de la fertilidad; a igual dosis tiene efectos teratogénicos en ratas y conejos, no obstante se autoriza su empleo durante el embarazo si los beneficios potenciales justifican el potencial riesgo del feto. Su

empleo debe ser muy cauto en las nodrizas. También la flunisolida provoca diarreas (10 % de los pacientes), náuseas y vómitos, o uno de estos (25 %), cefalea (25 %), síntomas de catarro (15 %), infección respiratoria alta (25 %). Entre 3 y 9 % de los pacientes que reciben flunisolida reportan: palpitaciones, dolor abdominal, acidez, pérdida del apetito, edema, fiebre, mareos, inestabilidad, nerviosismo, temblores, dismenorrea, tos, eczema, picazón, *rash*.

Control de efectos adversos

En caso de reacciones adversas locales repetidas por el empleo de los GCI, se ha recomendado de forma sistemática que se empleen un grupo de medidas. Por ejemplo, para reducir la deposición oral y la absorción sistémica todos los pacientes que reciban una dosis diaria mayor de 800 μg de GCI y en dependencia del tipo de inhalador debe emplearse un "espaciador" de gran volumen acoplado al inhalador, en cualquiera de sus variantes de diseño; también se ha recomendado una correcta higiene (básicamente un enjuague con abundante agua) después de cada aerosol, ya que previene esta complicación al reducir la cantidad de GCI depositado en la orofaringe, resultado que también puede ser obtenido con el empleo de soluciones antimicóticas, como la nistatina o con alcalinizantes locales, sin suspender el medicamento.[29]

Otra medida para disminuir estos efectos sistémicos es reducir la dosis absoluta mediante la administración conjunta de un β_2-agonista de acción prolongada y una dosis no mayor de 400 μg del GCI, con lo cual no sólo parece ser equivalente en el control del asma, sino que es mejor que el empleo de dosis >1000 μg / día con todo el potencial de sus efectos adversos, o utilizar, concomitantemente, nedocromil sódico. Se ha señalado que la aminofilina puede tener efectos aditivos cuando se emplea junto con los GCI.

No obstante, el tratamiento con GCI es más seguro que el tratamiento de mantenimiento diario con corticosteroides sistémicos, como la prednisona. Todo lo contrario, en los niños el cromolin sódico debe emplearse primero que los GCI.[109,288]

Contraindicaciones

Están contraindicados en los pacientes con tuberculosis pulmonar (activa o latente), en infecciones locales de la boca con herpes simple y, por supuesto, en presencia de hipersensibilidad individual a la cortisona o al DPB. La aparición de rinitis alérgica o empeoramiento en los eczemas han sido interpretados como resultado de la falta de efecto sistémico de la beclometasona. No se recomienda la administración innecesaria de esta droga durante el primer trimestre del embarazo, por tanto, este producto debe ser valorado cuidadosamente sobre la base de costos-beneficios. Las dosis recomendadas no pueden ser suprimidas bruscamente.[29]

La flunisolida no está indicada en pacientes que sufran tuberculosis pulmonar, infecciones fúngicas, bacterianas o virales ni úlceras digestivas en ausencia de un tratamiento adecuado.

Dosis de empleo de los glucocorticoides inhalables

Muchos autores recomiendan comenzar el empleo de los GCI con dosis elevadas, utilizando formulaciones altas (250 μg / puff), para que no sean necesarias más de 2 o 3 administraciones al día. Para muchos autores la administración de 2 veces al día es igualmente efectiva que las dosis antiguas de 4 veces al día. Para pacientes con asma ligera 1 dosis al día puede ser suficiente.

A continuación se definen las dosis a administrar:[22]

1. *Dosis bajas:* No debe sobrepasar los 500 μg / día (tomando como referencia al dipropionato de beclometasona o adecuar otro producto similar a esa dosis). Es importante relacionar la dosificación del producto con la dosis calculada para no incrementar innecesariamente el número de puff por cada dosis. El asma persistente ligera habitualmente se controla con esta dosis.
2. *Dosis medianas:* Oscila entre los 500 y 1200 μg / día, aunque los promedios son menores a los 840 μg / día de beclometasona, o los equivalentes señalados para los demás productos. Estas dosis exigen preparados que contengan 250 μg / puff para no exceder los puff por dosis o para evitar que el número de estos por día no desmotive al paciente a cumplir lo prescripto. El asma persistente moderada requiere de estas dosis. Las dosis hasta 1000 μg / día o menos están virtualmente libres de actividad sistémica significante en adultos. No olvidar que es preferible agregar un β-agonista de acción prolongada antes que ir a una dosis alta de GCI.
3. *Dosis altas:* Son dosis empleadas por encima de 1200 μg / día y, aunque habitualmente no exceden los 2000 μg / día, pueden llegar a ser tan elevadas como 3200 μg / día de budesonida. Si bien reducen notablemente la necesidad del empleo de glucorticoides vía oral y mejoran el control de las formas más severas e inestables de la enfermedad tienen efectos locales y, sobre todo, sistémicos, que obligan a que sean recomendadas por un especialista verticalizado en asma. Estas dosis se emplean en los asmáticos persistentes graves y en aquellos con asma crónica, rebelde a ser controlada y en los que se sospechen cambios de remodelado en vías aéreas que comprometen significativamente la función pulmonar. Algunos esquemas de apoyo a este tratamiento en función de reducir dosis tan elevadas se expusieron en el acápite anterior.

A manera de resumen, la escala de dosis de empleo de los GCI aparece en el cuadro 11.[22]

Cuadro 11

Escala de dosis de empleo de los glucocorticoides inhalables

	Dosis bajas µg / día		Dosis medianas µg / día		Dosis altas µg / día	
Producto	(De 200 a 500)	Promedio	(De 800 a 1000)	Promedio	(>1200)	Promedio
Fluticasona	De 100 a 400	De 88 a 264	De 400 a 800	De 264 a 660	De 800 a 1000	>660
Budesonida	De 200 a 400	De 200 a 400	De 600 a 1200	De 400 a 800	De 1200 a 2000	>800
Beclometasona	De 200 a 600	De 168 a 504	De 600 a 1000	De 504 a 840	De 1000 a 2000	>840
Triamcinolona	De 200 a 400	De 200 a 300	De 500 a 1000	De 500 a 800	>1600	>1600
Flunisolida	De 500 a 1000	De 500 a 1000	De 1000 a 2000	De 1000 a 2 000	>2000	>2000

Equivalencia de las dosis de los glucocorticoides inhalables

La fluticasona (FTC) y la budesonida (BDS) probablemente tengan los mejores resultados beneficio / efectos sistémicos, seguidas muy de cerca por el dipropionato de beclometasona (DPB). La flunisolida y la triamcinolona son poco utilizados fuera de Estados Unidos. Tratar a los asmáticos ligeros con dosis de 200 µg de BDS cada 12 h provoca escasos síntomas secundarios y de forma progresiva, muestran mejoría en su función pulmonar dentro del primer año de tratamiento, incluso muchos se hacen completamente asintomáticos.

La potencia tópica y sistémica de las distintas formulaciones disponibles, obtenidas en modelos animales, permiten recomendar la FTC a la mitad de las dosis de la BDS y el DPB. La dosis de 1800 µg / día de BDS por IDM con espaciador es comparable con 40 mg / día de prednisona en términos de control de los síntomas y 2000 µg / día, en términos de efectos sistémicos, es comparable con los producidos con el empleo de 15 µg / día de prednisona (cuadro 12).[22,288,312]

Cuadro 12

Potencia relativa de los glucocorticoides inhalables

Agente	Tópica	Sistémica	Tópica y sistémica
Beclometasona	0,40	3,50	0,10
Flunisolida	0,70	12,8	0,05
Triamcinolona	0,30	5,30	0,05
Budesonida	1,00	1,00	1,00
Fluticasona	1,70	0,07	25,0

Limitantes de buena respuesta a los glucocorticoides inhalados

Existen factores que limitan la obtención de una buena respuesta a los GCI, los que deben descartarse antes de catalogar a un paciente como portador de *resistencia total*, al que afortunadamente pertenece un grupo muy pequeño (1 por cada 10 000 asmáticos). En pacientes asmáticos severos que requieren dosis muy altas de GCI no está muy claro si son corticorresistentes o corticodependientes, o ambos.

Los factores más comunes son los errores de diagnóstico, sobre todo en los casos de disfunción laríngea y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. La deposición disminuida de las partículas del fármaco en las vías aéreas cuando se emplea una técnica incorrecta o porque la dosis empleada es muy baja, son causas también muy frecuentes.

A veces la cuestión es más compleja de detectar cuando la causa se refiere a la exposición de alergenos, ambientales u ocupaciones, o el empleo de medicamentos que perpetúan o agravan la evolución desfavorable. No siempre se sospecha la presencia de factores agravantes no reconocidos, tal es el caso del reflujo gastroesofágico. El sobreempleo de los β_2-agonistas tropieza con la mala estimación personal común de este hecho. Es recomendable conceder un plazo de 6 meses para concluir que el tratamiento con GCI no es eficaz, en ausencia de los factores antes mencionados. Entre los factores que limitan una buena respuesta a los GCI están:[312]

1. *Error diagnóstico:*
   a) Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).
   b) Disfunción laríngea.
   c) Traqueomalasia.
   d) Lesiones endobronquiales.

2. *Bajo depósito del glucocorticoide inhalado en las vías aéreas:*
   a) Dosis muy bajas.
   b) Mala técnica.
   c) No empleo del espaciador.
3. *Exposición permanente con sensibilizantes:*
   a) Ocupacionales.
   b) Ambientales.
4. *Agentes agravantes no reconocidos:*
   a) Rinitis.
   b) Reflujo gastroesofágico.
   c) Apnea obstructiva del sueño.
5. *Uso de drogas inductoras de AB:*
   a) Aspirina.
   b) Antiiflamatorios no esteroideos (AINEs).
   c) β-bloqueadores.
6. *Exceso β_2-agonistas de acción corta.*
7. *Empleo de glucocorticoides inhalables por menos de 6 meses.*

Glucocorticoides inhalables empleados en el asma bronquial

Los principales productos GCI que se manejan en el tratamiento del AB y que se abordan en detalles son: fluticasona (FTC), budesonida (BDS), beclometasona (DPB), flunisolida (FNS) y triamcinolona (TCN).

Fluticasona o fluticonasol

La FTC es un esteroide tópicamente activo, con el doble de potencia que el DPB y con un metabolismo de primer paso casi completo, por lo cual su biodisponibilidad se aproxima a cero y con ello se reducen notablemente sus efectos sistémicos, aunque pueden ocurrir algunos en una pequeña proporción de pacientes tras el tratamiento prolongado a la dosis máxima diaria recomendada.

Los pacientes a los que se les ha transferido de otros esteroides inhalados u orales a FTC permanecen en riesgo de insuficiencia suprarrenal durante un tiempo considerable. Por su parte, no se reporta que provoque supresión de los niveles matinales de cortisol a ninguna dosis y no produce supresión del eje hipotálamo-hipofisario, manteniendo la función y reserva suprarrenal habitualmente dentro de los rangos normales.[18,22]

Dosis de fluticasona

La dosis se debe ajustar según la respuesta individual. Una dosis de 100 μg / día no tiene aparente efecto negativo sobre el crecimiento de los niños. Una dosis baja sería alrededor de ≤ 250 μg / día, y una dosis elevada sería superior a los 1000 μg / día (hasta 2000 μg / día). Ante la falta de respuesta o frente a exacerbaciones graves de AB debe aumentarse la dosis y si fuera necesario, añadir un esteroide por vía oral. En el caso contrario, si el paciente está recibiendo esteroides por vía oral, el paso a FTC exige mantenerlos, por lo menos, una semana más. El comienzo del efecto terapéutico tarda de 4 a 7 días y la supresión no puede ser brusca. En caso de que el paciente encuentre difícil la coordinación del IDM puede acoplarle un espaciador.

Para la administración tópica a 0,5 % en la mucosa nasal, indicable en la profilaxis y tratamiento de la rinitis alérgica estacional, incluyendo la fiebre del heno, y en la rinitis perenne se utilizan, a dosis preventiva, 2 aplicaciones en cada fosa nasal 1 vez por día, preferentemente en las mañanas y en algunos casos, también en la tarde. La dosis máxima: 4 aplicaciones en cada fosa nasal. Los efectos positivos se obtienen a los 3 o 4 días del tratamiento.

Presentación

- *Flixotide-50*, Laboratorio Glaxo Wellcome, IDM, propionato de fluticasona, 50 μg / puff, 60 dosis.
- *Flixotide-125*, Laboratorio Glaxo Wellcome, IDM, propionato de fluticasona, 125 μg / puff, 60 dosis.
- *Flixotide-250*, Laboratorio Glaxo Wellcome, IDM, propionato de fluticasona, 250 μg / puff, 60 dosis.
- *Flixotide-diskus-250 o 500*, Laboratorio Glaxo Wellcome, Diskhaler, propionato de fluticasona, 250 y 500 μg / blister, 60 blister.
- *Flixonase acuoso*, aerosol nasal, Laboratorio Glaxo Wellcome, propionato de fluticasona, frasco con 120 dosis.

El flixotide viene en un dispositivo plástico moldeado que es un inhalador de polvo multidosis activado por la respiración, que determina bajas resistencias al flujo de aire. Contiene una hoja metálica con 60 blister (burbujas de plástico transparente), para un tratamiento de 30 días aproximadamente, cada uno de los cuales contiene una mezcla de gránulos finos de fluticasona (250 o 500 μg / blister) y de lactosa, con un tamaño de partícula mayor. Como complicaciones se señalan las erupciones cutáneas, edema de la cara o lengua, broncospasmo, y en casos muy raros perforación del tabique nasal.

A manera de ilustración se presentan las diferentes formas de presentación de la fluticasona (esquema 16).

Budesonida

La budesonida (BDS) es un derivado glucocorticoideo no halogenado relacionado estructuralmente con la 16 α-hidroxiprednisolona. Posee un elevado efecto antiinflamatorio local al inhibir la proliferación, así como migración de las células inflamatorias, así como la liberación de sus mediadores. Experimenta un alto grado de biotransformación en el hígado que da lugar a metabolitos de baja actividad glucocorticoidea. También ha demostrado producir efectos antianafilácticos, por lo que es capaz

Esquema 16
FORMAS DE PRESENTACIÓN DE LA FLUTICASONA

de reducir la obstrucción bronquial producida por las reacciones alérgicas, tanto inmediatas como tardías, y la reactividad bronquial a la histamina y metacolina; se ha empleado satisfactoriamente en la prevención del asma inducida por el ejercicio, aunque hay que recordar que no ejerce su efecto pleno hasta pasadas 48 h.[313]

Dosis de budesonida

La dosis promedio inicial es de 200 μg, de 2 a 4 veces al día (400 a 800 μg / día), y la de mantenimiento 200 μg / día. Una dosis baja de BDS sería alrededor de ≤ 400 μg / día y una alta de unos 3200 μg / día. Al inicio del tratamiento, durante períodos de asma severa y mientras se reduce o suspende el tratamiento con esteroides por vía oral, se deben emplear de 800 a 1600 μg / día divididos entre 2 y 4 administraciones; en casos menos severos la dosis oscila entre 400 y 800 μg / día. Algunos trabajos proponen emplear la cantidad total calculada en 4 dosis con resultados muy superiores a la habitualmente recomendada, aunque con este método los efectos locales son más frecuentes.

En general se acepta que la administración 2 veces al día (mañana y noche) es suficiente y en aquellos que sólo requieran dosis entre 200 y 400 μg / día puede recurrirse a la administración por una sola; en tal caso la dosis se administra por la mañana o por la noche, y una vez obtenidos los efectos clínicos deseados, la dosis de mantenimiento debe ser gradualmente reducida hasta la cantidad mínima necesaria para el control de los síntomas, quedando claro que si se produce un empeoramiento del asma, debe aumentarse la dosis diaria y la frecuencia de administración.

Los efectos positivos comienzan a ser notados al décimo día de empleo. En algunos pacientes que no se adaptan al IDM de forma sincronizada acción-respiración se recomienda la forma en polvo que no necesita de esta sincronización (turbuhaler). Estudios clínicos han demostrado una mejor eficacia para la misma cantidad de budesonida administrada mediante este equipo en comparación con el IDM, que logra un mayor depósito pulmonar del producto, válido para reducir la dosis cuando se pase del IDM al turbuhaler. Este método también ofrece la ventaja de producir menos efectos sistémicos que la forma por IDM.

Si al inicio del tratamiento el paciente tiene excesiva secreción mucosa bronquial, se debe emplear prednisona por vía oral por un breve período de tiempo (unas 2 semanas) y luego suprimirlas. En los pacientes esteroides-dependiente el paso para el empleo del turbuhaler se debe producir cuando ya se encuentran en fase estable, empleando en los primeros 10 días dosis elevadas combinadas con el corticoide por vía oral y, posteriormente, se puede ir reduciendo la dosis oral, por ejemplo, 2,5 mg cada mes, hasta la mínima cantidad posible. Vale señalar que en muchos casos se puede llegar a retirar por completo el corticoide oral y mantener al paciente con la BDS por turbuhaler exclusivamente.

La BDS no debe ser empleada en la asmática embarazada o, por lo menos, no utilizarlo en el primer trimestre del embarazo; está contraindicada en casos de hipersensibilidad individual a la BDS, en la tuberculosis pulmonar y en presencia de infecciones bacterianas, virales o micóticas de las vías aéreas y debe ser empleada con cuidado en pacientes con úlcera péptica. Este fármaco pasa a la leche materna, por tanto, es preferible no suministrarlo durante el período de lactancia.

Presentación

- *Pulmicor*, Laboratorio Astra, IDM, budesonida, 200 o 400 μg / puff, por 100 dosis.
- *Pulmicor turbuhaler-200 o 400*, Laboratorio Astra, budesonida en polvo, 200 y 400 μg / dosis, frascos de 200 y 100 dosis respectivamente.

- *Pulmaxan turbohaler-200 o 400*, Laboratorio Astra, budesonida en polvo, 200 y 400 μg / dosis, frasco de 100 dosis (200 μg / dosis) o 50 dosis (400 μg / dosis).

Beclometasona

La beclometasona, 17,21-dipropionato, es un derivado cortisónico sintético, con gran actividad antiinflamatoria y antialérgica local sobre la mucosa de la vía respiratoria. La estructura es igual al DPB, pero esta tiene un átomo de cloro en lugar de un átomo de flúor en la posición 9. En el hígado es convertida en un metabolito más activo, el monopropionato de beclometasona. Con su empleo se produce una disminución en la necesidad de simpatomiméticos y una recuperación total de la función suprarrenal. No tiene efectos mineralocorticoideo y el glucocorticoideo sistémico es menor que el de la dexametasona o betametasona. Es bueno recordarle al paciente la naturaleza profiláctica de este tratamiento y que debe ser tomado regularmente aún cuando desaparezcan los síntomas. Hay que tener presente que el efecto terapéutico solamente ocurre después de varios días de tratamiento.

Dosis de beclometasona

Promedio:

a) Asma leve: De 200 a 600 μg / día.
b) Asma moderada: De 600 a 1000 μg / día.
c) Asma severa: De 1000 a 2000 μg / día.

Una dosis baja sería ≤ 500 μg / día y una alta 2000 μg / día; a su vez, 400 μg / día eliminan los síntomas de asma sin supresión de las suprarrenales. En casos severos se debe iniciar con 600 a 800 μg / día repartidos de 4 a 6 veces. El empleo de preparados con 250 μg / puff debe ser reservado para pacientes que toman esteroides orales, en aquellos que han mostrado requerir dosis altas (> 800 o 1000 μg / día) para controlar sus síntomas y en los que su asma ya no es controlada con dosis máximas de mantenimiento de broncodilatadores; en estos pacientes se emplean, como promedio, 2 inhalaciones (500 μg), 2 veces al día o 250 μg, 4 veces al día hasta 2000 μg / día en algunos pacientes con asma grave, en ausencia de respuesta o frente a exacerbaciones severas, a los cuales, y si es necesario, combinar su empleo con la administración de esteroides sistémicos por vía oral para lograr un control adecuado.

Los pacientes que están recibiendo dosis de 50 μg / puff pueden ser transferidos directamente a un tratamiento con dosis de 250 μg / puff. La dosis de mantenimiento más usual es la de 2 a 4 inhalaciones de 2 a 4 veces al día con una dosis máxima promedio no mayor de 1000 μg / día.

Los pacientes que han estado recibiendo tratamiento corticoideo sistémico o ACTH continuarán recibiéndolo también durante una semana después de haber comenzado a utilizar este producto, luego de lo cual se debe reducir gradualmente el tratamiento sistémico. El preparado nasal se aplica 2 veces al día como terapia profiláctica y de fondo de la rinitis, al reducir el número de mastocitos y basófilos locales, bloquear la liberación de mediadores y disminuir la migración celular.[314]

Presentación

- *Beclovent (o Becotide)*, Laboratorio Glaxo Wellcome, IDM, dipropionato de beclometasona, 50 μg / puff, por 200 dosis.
- *Beclovent-Forte (o Becloforte)*, Laboratorio Glaxo Wellcome, IDM, dipropionato de beclometasona, 250 μg / puff, por 200 dosis.
- *Beconase aqua*, Laboratorio Glaxo Wellcome, Panamá, frasco de 200 dosis (22 mL). Esteroide tópico nasal.

Flunisolida

Es un esteroides antiinflamatorio que es absorbido a través de la membrana mucosa pasando luego a la vía sistémica. La dosis habitual de flunisolida es 2 puff 2 veces al día (500 μg cada 12 h, en la mañana y la tarde, para una dosis diaria de 1 mg). Dosis máxima: 4 puff 2 veces al día (2 mg). Es recomendable el empleo de un β_2-agonista antes de realizar la inhalación de la flunisolide, debiendo esperar varios minutos antes de hacerlo para reducir la potencial toxicidad de la inhalación de propelentes fluorocarbonados en los 2 aerosoles. La flunisolida también puede ser utilizada para las afecciones alérgicas en la nariz; el producto, *Nasalide*, se emplea 2 veces al día nada más.

Presentación

- *Flunitec*, Laboratorio Böehering, IDM, flunisolida, 250 μg / puff, por 120 dosis, con espaciador.
- *Aerobid*, Laboratorio Forest Pharmaceuticals, INC, IDM, flunisolida, 250 μg / puff, 100 dosis.

A manera de recordatorio hacemos un resumen de la administración de los GCI (cuadro 13).

Glucocorticoides por vía oral

Los corticosteroides, y dentro de estos los glucocorticoides, son medicamentos que, por ser muy efectivos en la prevención y modificación de la RAT; son muy activos contra los componentes inflamatorios del AB (edema, hipersecreción mucosa, bronquitis eosinofílica) y, por supuesto, la HRB subyacente.

Aunque el empleo de corticoides orales puede considerarse un marcador de la severidad del AB, también se puede afirmar que aquellos pacientes que tienen la

Cuadro 13

Administración de esteroides inhalados en el asma bronquial

Agente farmacológico	Nombre comercial	Presentación	Dosificación	Dosis (mg y puff) por días		
				Baja	Media	Alta
Fluticasona	Flovent Flixotide (Glaxo)	IDM	44 µg / puff	De 2 a 6 puff (de 88 a 264)	De 6 a 12 puff (de 264 a 660)	_
			110 µg / puff	2 puff (220)	De 2 a 6 puff (de 220 a 660)	> 6 puff (> 660)
			220 µg / puff	1 puff (220)	De 1 a 3 puff (de 220 a 660)	> 3 puff (> 660)
		DPI	50 µg / inhalación	De 2 a 6 puff (de 100 a 300)	De 6 a 12 puff (de 300 a 600)	_
			100 µg / inhalación	De 1 a 3 puff (de 100 a 300)	De 3 a 6 puff (de 300 a 600)	> 6 puff (> 600)
			250 µg / inhalación	_	_	> 3 puff (> 750)
		DKS	50 µg / blister	De 1 a 3 puff (de 50 a 150)	De 3 a 9 puff (de 150 a 450)	_
			125 µg / blister	De 1 a 2 puff (de 125 a 250)	De 2 a 5 puff (de 250 a 625)	> 6 puff (> 750)
			250 µg / blister	1 puff (250)	De 1 a 3 puff (de 250 a 750)	> 3 puff (> 750)
Budesonida	Pulmicort (Astra)	IDM	200 µg / puff	De 1 a 2 puff (de 200 a 400)	De 2 a 3 puff (de 400 a 600)	> 3 puff (> 600)
			400 µg / puff	1 puff (400)	De 1 a 2 puff (de 400 a 800)	> 2 puff (> 800)
Beclome-tasona	Beclovent (Glaxo)	IDM	42 µg / puff	De 4 a 12 puff (de 168 a 504)	De 12 a 20 puff (de 504 a 840)	> 20 puff (> 840)
			84 µg / puff	De 2 a 6 puff (de 168 a 504)	De 6 a 10 puff (de 504 a 840)	> 10 puff (> 840)
	Becloforte (Glaxo)	IDM	250 µg / puff	De 1 a 2 puff (de 250 a 500)	De 2 a 3 puff (de 500 a 750)	> 3 puff (> 750)
Triancino-lona	Azmacort (Lederle)	IDM	100 µg / puff	De 4 a 10 puff (de 400 a 1000)	De 10 a 20 puff (de 1000 a 2000)	> 20 puff (> 2000)
Flunisolinda	Flunitec (Böhering)	IDM	250 µg / puff	De 2 a 4 puff (de 500 a 1000)	De 4 a 8 puff (de 1000 a 2000)	> 8 puff (> 2000)

(IDM): Inhaladores dosis-metrada; (DPI): Dispensador de polvo inhalado; (DKS): Disco.

posibilidad de disponer a tiempo del fármaco no fallecen, aún cuando no logren un efecto sustancial en la función pulmonar hasta 6 a 8 h después de recibirlos.

Indicaciones

Las indicaciones de los corticosteroides por vía oral son muy concretas, por ejemplo:[26,281]

1. Pacientes que, aún cuando habitualmente están bien controlados con el empleo de β_2-adrenérgicos, teofilina e incluso con esteroides inhalados, sufren una brusca e inesperada exacerbación por un evento discreto como una infección viral, una exposición a polvo inusal o porque ha comenzado la estación de polinización.
2. Pacientes con asma persistente severa, los cuales necesitan tratamiento a largo plazo.
3. Pacientes que estén recibiendo GCI a dosis media sin buena respuesta, o en los que no han podido ser bien controlados con altas dosis de esteroides inhalados.[68,90,109,315].
4. Pacientes que hayan recibido esteroides en los últimos 6 meses y estén comenzando a desarrollar una crisis aguda o que se exponen a situaciones de estrés, debiendo recibirlos sistemáticamente y con prontitud.
5. Pacientes con AB, en los cuales se demuestre por estudios de laboratorio, o con una alta sospecha clínica, de que sufren depresión adrenal.
6. Los pacientes asmáticos esteroides-dependientes.

De todos ellos, los *pacientes esteroides-dependientes* son, sin duda alguna, los que más dificultades y retos ofrecen al médico. Lo primero que se exige es revisar por qué son esteroides-dependiente, qué factores están manteniendo su asma descontrolada, qué otras medidas se pueden aplicar para reducir la necesidad o, por lo menos, las cantidades de esteroides que están recibiendo.

Entre estas posibilidades está asegurarse de que no existe ningún factor en la casa o en el centro de trabajo que esté perpetuando el asma con esta severidad; muchas veces se detecta que los gatos duermen en el mismo cuarto o que la sobrecama tiene moho o que el paciente está utilizando gotas oftálmicas para el glaucoma que contienen β-bloqueadores (timolol) o sufre importante reflujo gastroesofágico que provoca el broncospasmo; puede ser que esté expuesto a sustancias que inducen al asma, como el diisocianato de tolueno, en su centro de trabajo. Con la supresión de estos precipitantes crónicos se puede mejorar dramáticamente la función pulmonar.

También es importante revisar el tratamiento que recibe. Valorar si tiene una dosis inferior a la necesaria, recordando que los efectos sistémicos de los GCI siempre serán menores que los producidos por emplear esteroides por vía oral, aunque se utilice a dosis altas por períodos prolongados. En ocasiones se impone la combinación de los GCI con β_2-adrenérgicos de acción prolongada e incluso, el apoyo de aminofilina de liberación sostenida o del bromuro de ipatropium; en otros casos se hace necesario agregar al tratamiento cromoglicato de sodio (2 puff cada 6 h), por lo menos durante 1 mes, en aras de variar su condición de dependencia esteroidea por vía oral. En fin, todo esfuerzo terapéutico es válido y obligado antes de aceptar que el paciente necesita regularmente este medicamento.

En igual dirección se hace obligatorio emplear algunos momentos con el paciente para revisar estas posibilidades y evaluar la técnica de administración de medicamentos por IDM que es una causa frecuente que hace suponer una mala respuesta a los GIC. Luego de estas medidas y no habiendo la respuesta deseada es que debe sospechar que el paciente depende del empleo de los esteroides por vía oral para el mejor control de sus síntomas, no obstante, como condición obligada, de forma periódica se ensayan nuevamente todos los pasos anteriores.

Se hace importante diferenciar esta situación de dependencia, de la conveniencia del empleo de los esteroides vía oral. Los pacientes *esteroides-convenientes* fueron ya señalados en las indicaciones de estos fármacos, teniendo todos como común objetivo su empleo transitorio por ciclos de corta o larga duración.

Efectos adversos

Un curso de esteroides por 1 o 2 semanas no provoca serias manifestaciones secundarias y cuando ocurren son reversibles. En otras condiciones de empleo, se asocian a una alta incidencia de efectos adversos serios en prácticamente todos los pacientes en que se utiliza, lo cual ha limitado su utilidad sin duda alguna y ha exigido de los médicos variantes terapéuticas para minimizar su impacto y con ello evitar que se tornen mucho más agresivos que el problema asmático que se quiere controlar o suprimir.

Los posibles efectos secundarios de los corticosteroides se exponen en el cuadro 14[7,15]

Otras consideraciones

1. Como es un hecho común, se hace obligado aclarar que los *cursos cortos de esteroides repetidos más de 4 veces al año, pueden provocar efectos secundarios similares a los de un tratamiento crónico*. Estas complicaciones, a veces más frecuentes en los cursos cortos y otras solamente en los cursos largos, representan situaciones bastante comunes en la práctica diaria; por ejemplo, el empeoramiento de la diabetes mellitus con hiperglicemia elevada y síntomas de poliuria, polidipsia y polifagia; la hipocalemia, con alcalosis metabólica resultante, por el efecto mineralocorticoide de los

Cuadro 14

Posibles efectos secundarios de los corticosteroides

A causa de tratamientos de curso corto*	A causa de tratamientos prolongados**
1. *Metabólicas:* a) Retención de agua y sodio. b) Diabetes mellitus. c) Coma hiperosmolar no cetósico. d) Aumento del apetito. e) Alcalosis hipocalémica. 2. *Neurológicas:* a) Convulsiones (¿por retención de sal?). b) Euforia. c) Cefalea. d) Hiperactividad. e) Pérdida de sueño. f) Edema cerebral. g) Mareos. 3. *Cardiovasculares:* a) Arteritis no necrotizante. b) Descontrol de insuficiencia cardiaca. c) Hipertensión arterial. 4. *Gastrointestinales.* a) Hemorragia gástrica (*ulcus* previo). b) Trastornos de acidez, dispepsia. c) Pancreatitis necrótica. d) Gastritis superficial hemorrágica. e) Esteatosis hepática. 5. *Otras:* a) Glaucoma. b) Aumento de la creatinina. c) Varicela fatal si están expuestos incluso a dosis pequeñas.	1. *Metabólicas:* a) Cuadro cushinoide (iatrógeno). – Facies luna llena y giba dorsal. – Cúmulo de grasa en tejido celular. – Acné en la cara. – Hipertricosis e hirsutismo. – Obesidad "central". – Atrofia de piel y tejido celular. – Vergetures de fondo rojo. – Hipertensión arterial. – Fragilidad capilar (equimosis). – Glucosuria. Diabetes mellitus. – Osteoporosis (posible fractura). – Amenorrea secundaria. b) Detención del crecimiento corporal. c) Alteraciones en la respuesta inmune. d) Supresión adrenohipotalamohipofisis. e) Insuficiencia suprarrenal. f) Hiperlipidemia. g) Hipercortisonismo (seudoreumatismo). 2. *Neurológicas:* a) Miopatía proximal. b) Trastornos mentales (psicosis <1%). c) Atrofia cerebral. 3. *Pseudotumor cerebral.* 4. *Epilepsia latente desencadenada.* 5. *Otras:* a) Perforación de colitis ulcerosa. b) Necrosis aséptica del hueso. c) Fenómenos tromboembólicos. d) Cataratas subcapsulares posteriores.

(*): Curso corto de esteroides: menos de 13 días, a dosis de 40 a 60 mg/día de prednisona.
(**): Curso largo de esteroides: más de 14 días, a dosis entre 10 y 12 mg/día de prednisona.

esteroides, cuestión importante si el paciente, además, está recibiendo digitálicos y más aún si reciben también diuréticos; la psicosis aguda se presenta en menos de 1 % de los pacientes.[7,15]

2. No se señalan contraindicaciones para el empleo del esteroides durante la gestación, sobre la base de no tener efectos sobre el feto, como tampoco sobre la lactancia materna.
3. La fenitoína y la rifampicina aumentan el metabolismo esteroideo, por lo que obligan a doblar la dosis de esteroides cuando se emplean junto con estos medicamentos.
4. Los estrógenos conjugados, al igual que los contraceptivos, afectan el metabolismo corticoideo, con la necesidad de reducir la dosis de esteroides en algunos pacientes.[15]

Dosis de esteroides

Desde el punto de vista de las dosis, el empleo de las más bajas por día o en días alternos siempre debe ser el intento, en la misma manera que se deben realizar esfuerzos por disminuir o discontinuar el empleo de los esteroides periódicamente.

Frecuencia de las dosis

Para los tratamientos a largo plazo del asma persistente severa ha sido recomendada la administración de los esteroides en una dosis única en la mañana, *diario o en días alternos*, con lo cual se disminuye la depresión adrenal. Coincidiendo con otros autores se recomienda administrarlos en una dosis única, diaria, entre las 3:00 y las 7:00 p.m., logrando con ello mayor eficacia y sin aumento de la supresión adrenal.

Tiempo

En general, el tiempo de duración óptimo del tratamiento esteroideo en el asma aguda debe ser individualizado. Cuando el tratamiento es administrado tempranamente en el curso del inicio del deterioro del asma, unos pocos días son con frecuencia suficientes; en algunos casos incluso una simple dosis, puede ser suficiente. Pero en los ataques severos, la duración del tratamiento puede ser *tan larga como el doble de la duración del ataque*.

Conceptualmente se debe mantener el tratamiento hasta que el paciente no haya retornado a su estado ordinario y la función pulmonar se haya normalizada. Para cada una de estas situaciones clínicas se recomienda la modalidad respectiva de cursos cortos o cursos largos.

Curso corto de esteroides

Es aquel en que la administración de esteroides por vía oral se realiza durante menos de 13 días, a una dosis entre 40 y 60 mg / día de prednisona o equivalente, siendo una forma segura y eficaz de administrar estos medicamentos por indicaciones específicas, siendo su único potencial defecto el subtratamiento.

En ocasiones el tiempo de los "ciclos cortos" puede llegar hasta 21 días (el promedio es de 5 a 12 días) y la dosis diaria se reparte en 2 o 3 dosis, lográndose una evidente mejoría de los síntomas desde el segundo o tercer día de tratamiento, a partir de lo cual se impone una reducción de la dosis en el tiempo programado.[15]

Los "cursos cortos" son efectivos para establecer el control cuando se inicia el deterioro clínico gradual, expresado en síntomas o por mediciones del flujo espiratorio máximo (FEM) o en las crisis agudas que no responden inicialmente al tratamiento convencional, tanto intra como extrahospitalarias si el paciente está bien educado en su asma y responde al "plan de acción" previamente elaborado, o durante las crisis agudas, ya bien establecida, donde es posible que sean necesarios cursos cortos de altas dosis o dosis más elevadas hasta lograr el control de conjunto con el empleo de β_2-agonistas.

Sus principales indicaciones son:[15,26,316,317]

1. En pacientes que han alcanzado la etapa III o IV de gravedad del asma con síntomas y valores del FEM peores cada día de forma progresiva.
2. Si estando en etapa II la evolución de los pacientes no es favorable y presentan sueño interrumpido por el asma o los síntomas matutinos persisten hasta el mediodía.
3. Si el tratamiento esteroideo intravenoso no está disponible de urgencia (etapa IV crítica, con FEM < 60 % del mejor resultado) y fue necesario emplear broncodilatadores inyectables.
4. Al inicio de una exacerbación importante, estando el paciente fuera del medio hospitalario si previamente ha sido bien educado en el AB y poseen un plan correctamente estructurado ("plan de acción").

La sospecha de que la crisis aguda se haya presentado por una infección respiratoria viral no es razón para no emplear los corticosteroides, incluso, una reacción positiva al PPD (*purified protein derivative*) para el *test* de piel para tuberculosis tampoco es una contraindicación para un curso corto de esteroides de menos de 14 días (a una dosis por debajo de los 60 mg / día de prednisona).[287]

Reducción de dosis en el "curso corto"

En los cursos cortos de 1 a 2 semanas habitualmente no es necesario establecer una norma de reducción de la dosis, además que un esquema de reducción complicado puede afectar negativamente la aceptación del paciente y determinar un empleo innecesario de esteroides por algunos días más en dosis subterapéuticas. No obstante, la reducción de la dosis pueda ser "rápida"; se recomienda que se haga no mayor de 10 mg / día en días alternos y que alcanzados los últimos 10 mg se suspenda; esto tampoco justifica una reducción "lenta" que prolongue el tratamiento más de 2 semanas.

En general, estos "cursos cortos" se deben continuar hasta que el paciente haya resuelto los síntomas o alcance 80 % de su FEM, lo cual se logra entre 3 y 10 días, aunque puede requerir mayor tiempo, por ejemplo, cuando el paciente, en medio de un tratamiento corto, mejora algo, pero aún persisten síntomas como jadeo, tos, opresión torácica, etc.; se le debe prolongar el tratamiento durante varios días más, asumiendo que el medio ambiente del hogar y el régimen medicamentoso no son factores en la agudización o mantenimiento de la crisis aguda. Por el contrario, si al cuarto o quinto día, empleando 40 mg / día de prednisona está asintomático, es permisible reducir rápidamente el tratamiento con esteroides.[287]

Curso largo de esteroides

Es el período mayor de 14 o 21 días, durante el cual se administran dosis entre 10 y 20 mg / día de prednisona por características evolutivas muy particulares del AB en algunos pacientes. Esto hace necesario emplearlos por períodos de más de 2 o 3 semanas, hasta meses y años, a una dosis promedio entre 5 y 15 mg / día (o en días alternos) y en una sola toma. Algunas condicionales para la indicación de un curso largo de esteroides se relacionan a continuación:[22,287]

1. Mal manejo de sus ciclos cortos.
2. Empleo frecuente de los ciclos cortos (más de 3 mensuales o durante 2 meses consecutivos, o ambos).
3. Alta sospecha de depresión profunda de la función suprarrenal.
4. Pacientes con necesidad de mantenerles una dosis de esteroides, porque de lo contrario no logran eliminar los síntomas permanentes de asma o porque no pueden suspender los esteroides sin que recurra el broncospasmo.

Dos excepciones importantes de este empleo lo son:

1. Pérdida acelerada de hueso por el balance negativo de calcio.
2. Disminución de la respuesta del eje adrenopituitario demostrada por medio de técnicas de laboratorio.

En pacientes con este régimen de administración de esteroides se recomienda agregar calcio y suplementos de vitamina D, válidos para los que también lo toman en días alternos. En los pacientes con prueba de PPD positiva, en caso de necesitar un curso largo (entre 10 y 20 mg / día de prednisona por meses o años) se debe agregar isoniacida al tratamiento.[287]

Reducción de dosis en el "curso largo"

En pacientes con severa asma crónica y, particularmente, con esteroides orales como terapia de mantenimiento, es razonable la disminución lenta de la dosis hasta la menor dosis efectiva de mantenimiento. Todo lo contrario ocurre cuando se prescribe una reducción muy rápida, porque ello sólo garantiza que en pocos días se presente un nuevo ataque de asma luego de no continuar con el tratamiento.[3]

Diferentes preparados por vía oral

Los principales preparados que se emplean por vía oral son: 6-metilprednisolona, cortisona, prednisolona, prednisona y betametasona.

6-metilprednisolona

Es el esteroides más recomendado por la literatura europea y americana sobre la base de que tiene una mejor penetración broncoalveolar que la pred-nisona. Sin embargo este aspecto no ha mostrado claros beneficios clínicos y, por otra parte, es mucho más cara que la prednisona y la betametasona. Este producto es bien absorbido por el tracto digestivo y por vía oral, el pico de concentración sérica luego de 8 mg es alcanzado en 2 h. La dosis de mantenimiento es de 4 a 12 mg / día con una dosis inicial entre 16 y 96 mg. En tratamientos prolongados la dosis debe ser tan baja como sea posible y preferiblemente, dada en días alternos en las mañanas. Se presenta en tabletas de 4 y 16 mg.[15,29]

Cortisona

Tiene la desventaja de una vida media biológica entre 8 a 12 h y una mayor potencia mineralocorticoide, además de su empleo trae como consecuencia el posible riesgo de precipitar broncoconstricción, particularmente en pacientes con intolerancia a la aspirina.[15]

Prednisolona

Tiene una buena y rápida absorción gastrointestinal, resulta barata y posee una vida media biológica de 18 a 36 h. Se recomiendan dosis de 0,6 mg / kg de peso corporal, en 2 tomas, aunque puede ser única. En las crisis agudas de asma se administra en dosis equivalentes (de 8 a 12 mg de betametasona).[15]

Prednisona

Medicamento ampliamente utilizado en nuestro medio como primera línea del tratamiento esteroideo por vía oral con un buen desempeño promedio. Ideal para el empleo durante "ciclos cortos" a razón de 40 a 60 mg / día (0,5 mg / kg de peso), que se disminuyen gradualmente en 7 a 14 días.[29]

Betametasona

Tiene la desventaja de favorecer la potencia mineralocorticoidea y puede ser administrada en una dosis única sobre la base de su vida media biológica de 36 a 54 h.[15]

Otros productos, como la dexametasona y la triamcinolona, no ofrecen ventajas superiores a los fármacos descritos y tienen como inconveniente fundamental el costo de su empleo.

Para facilitar el empleo de cualquiera de los preparados disponibles se ofrece la equivalencia existente entre estos:

Esteroides	Equivalencia (mg)
Cortisona	25
Hidrocortisona	20
Prednisona	5
Prednisolona	4 a 5
6-metilprednisolona	4
Betametasona	4
Triamcinolona	4
Dexametasona	0,75

Glucocorticoides por vía intravenosa

La literatura actual no apoya el punto de vista de que el tratamiento esteroideo intravenoso (IV) es superior a la administración oral basado en numerosos estudios que señalan reiteradamente que no tiene efectos adicionales. Sin embargo, la práctica diaria muestra que hay pacientes con crisis muy severa y aguda de asma, y otros con náuseas y vómitos que, definitivamente, necesitan de un tratamiento glucocorticoide administrado por vía IV.[15]

Se administran por vía intravenosa en no menos de 10 min, aunque es preferible diluirlos y pasarlos en infusión lenta, preparando una disolución con 100 a

1000 mL de solución salina a 0,9 %, dextrosa a 5 % o glucofisiológico.

Para ello se dispone de formulaciones que se diferencian por el tiempo de acción, siendo en unos alrededor de 36 h y en otros de varios días, por lo que han sido clasificados en glucocorticoides de acción intermedia y de acción prolongada. Entre los primeros está la hidrocortisona y en los segundos la triamcinolona y la 6-metilprednisolona.

Corticoides de acción intermedia

Hidrocortisona

La dosis inicial recomendada es de 2 mg / kg de peso, por vía IV, seguida de venoclisis continua de 0,5 mg / kg / h, con efectos benéficos observables en el transcurso de 12 h.[29] Se presenta en bulbos de 100 mg de succinato de hidrocortisona.

Prednisolona

La dosis inicial recomendada es de 20 a 80 mg, cada 4 a 12 h por vía IV y posteriormente continuar con 30 mg (equivale a 125 mg de hidrocortisona) cada 6 a 8 h por vía IV.

6-metilprednisolona

Es un esteroide sintético con propiedades farmacodinámicas similares a la hidrocortisona o cortisol. Sin embargo, posee un efecto antiinflamatorio considerablemente alto, mientras que los efectos mineralocorticoides o de retención de sodio son sólo la mitad de los del cortisol. Luego de 80 mg por vía intramuscular de 6-metilprednisolona, el comienzo de la acción ocurre 12 h después, con una respuesta sistémica de alrededor de 17 días. Como tiene un efecto mineralocorticoideo pobre no se recomienda con tratamiento de sustitución en la enfermedad de Addison. En los ataques de AB que se consideren que ponen en peligro la vida del paciente, se aconseja utilizar 125 mg por vía IV cada 6 h. Se presenta en bulbos de 125 y 250 mg y de 1 g.[29]

Corticoides de acción prolongada

Si se tiene en cuenta que el AB es considerada, fundamentalmente, una enfermedad inflamatoria, parece razonable emplear corticosteroides para atacar la disfunción básica. Se ha señalado que una sola inyección de un corticosteroide de acción prolongada puede proporcionar la mejor y la menos complicada manera de prevenir una nueva crisis de asma aguda.[3,318]

Es común recomendar una serie breve de corticosteroides por vía oral para prevenir las recurrencias en el AB, pero el cumplimiento no siempre es ideal, especialmente cuando se prescribe una dosis con variación gradual. Por ello se ha postulado que una sola inyección intramuscular de un corticosteroide de acción prolongada sería más efectiva que una serie complicada de esteroides orales para reducir el porcentaje de crisis agudas en personas tratadas y dadas de alta desde el cuerpo de guardia. Se recomienda que sean administrados después de resolver en forma acertada los espasmos bronquiales por medio de los métodos de rutina. Como promedio se emplea un corticoide de acción prolongada (acción depot): de 40 a 120 mg (de 1 a 3 mL) cada 1 a 4 semanas, por vía intramuscular o por vía subcutánea, que no debe ser muy superficial, para una dosis mensual alrededor de 240 mg, dosis equivalente a una estándar de 1 semana por vía oral, o por vía IV de 100 a 500 mg. Se dispone de la 6-metilprednisolona, inyección depot de 40 mg / mL en 1 o 2 mL (80 mg).

A manera de resumen el cuadro 15 muestra la administración de esteroides sistémicos en el AB.

Antihistamínicos

La enfermedad alérgica puede ser definida como un síndrome que se manifiesta por reacciones específicas en órganos terminales a causa de la liberación inapropiada de mediadores desde los mastocitos después de la exposición a un alergeno específico.

El término "atopia" se aplica alrededor de 30 % de la población que es susceptible de reaccionar después de exposiciones repetidas a un alergeno, y que están "en riesgo" de desarrollar alergia.

El AB de causa alérgica (AB extrínseca) suele asociarse con antecedentes personales, familiares, o uno de estos, de enfermedades alérgicas, aumento de los niveles de IgE en el suero y reacción positiva tras la exposición a los alergenos inhalados o administrados por vía intradérmica.[239]

Para entender el empleo de los antihistamínicos en el tratamiento del AB habría que recordar el papel que desempeña la histamina en la fisiopatogenia de esta enfermedad, existiendo amplias evidencias de que esta sustancia tiene una función importante en el AB, como ya se ha revisado y que, en esencia, muestra que es liberada durante la RAI y posiblemente en la RAT.

Como resultado de la interacción entre el antígeno y la IgE unida a los mastocitos, se produce la activación de estas células con liberación de histamina que, posteriormente, al influir sobre su receptor H-1 provoca broncospasmo y edema de la mucosa bronquial. La histamina se combina con el receptor H-1 para causar cambios fisiológicos severos; por ejemplo, en la zona nasal genera prostaglandinas, prurito, incremento de la producción de *mucus* nasal por estimulación de la secreción proveniente de las células en copa y de las glándulas submucosas, y por incremento de la permeabilidad vascular, resultando en congestión y edema de la mucosa y estimulación de los nervios parasimpáticos.

Cuadro 15

Administración de esteroides sistémicos en el asma bronquial

Agente	Nombre comercial	Laboratorio	Presentación	Dosificación (mg)	Dosis típica (mg/día)	Vía
Prednisona	Cortidelton	Imefa	Tabletas	5; 10; 20; 25 y 50	CC: De 40 a 60 mg por 3 a 10 días y disminuir de 10 a 15 mg cada 2 días CL: De 10 a 20 mg/día o en días alternos por más de 3 semanas	Oral
Prednisolona	Prednisol	Imefa	Tabletas	5	CC: De 40 a 60 mg po 3 a 10 días y disminuir de 10 a 15 mg cada 2 días CL: De 10 a 20 mg/día o en días alternos por más de 3 semanas	Oral
			Bulbos	60	Inicial: 0,6 mg/kg o de 20 a 60 mg cada 4 a 12 h Seguir: 30 mg cada 6 a 8 h	IV
Cortisona	Cortisona	Imefa	Tabletas	25	CC: De 120 a 300 mg por 3 a 10 días y disminuir de 50 a 75 mg cada 2 días	Oral
6-metilprednisolona	Medrol	Upjhon	Tabletas	2; 4; 8; 16 y 32	Inicial: De 16 a 96 mg o 3mg/kg cada 4 a 6 h Seguir: De 4 a12 mg/día	Oral
			Bulbos	125, 250 y 500	Inicial: 125 mg/h o de 100 a 500 mg en infusión a durar más de 10 min	IV
			Ámpulas	40	De 40 a 120 mg cada 1 a 4 semanas	IMoS/C
Hidrocortisona	Hidrocortisona	Imefa	Bulbos	100	Inicial: 2 mg/kg (bolo) Seguir: 0,5 mg/kg/h en infusión lenta	IV

CC: Ciclo corto; CL: Ciclo largo; IV: Intravenosa; IM: Intramuscular; S/C: Subcutáneo.

Estos cambios se manifiestan en síntomas como rinorrea, estornudos, congestión nasal, picazón ocular, rinoconjuntivitis y el cuadro de broncospasmo y obstrucción. En los bronquios y como resultado de esta interacción entre el antígeno y la IgE unida a los mastocitos, se produce contracción del músculo liso, que provoca broncospasmo y edema de la mucosa bronquial. Por tanto, existen grandes evidencias de que la histamina desempeña el papel inicial en la reacción broncoconstrictora inmediata, ya que la reacción tardía está más relacionada con la liberación de otros mediadores broncoconstrictores, como el FAP, prostaglandina D-2 y leucotrienos C-4 y D-4 y *sobre estas bases es que se deben valorar, mesuradamente, los efectos de los antihistamínicos en el tratamiento del AB.*[183,190,196,239,319]

Estos argumentos permiten suponer que, con el bloqueo selectivo de los receptores H-1 con un buen antihistamínico anti-H-1, se ofrece una buena opción para el manejo de desórdenes atópicos, incluida el AB alérgica, con independencia de que existan otras sustancias, ya señaladas, con efectos espasmógenos potentes. Sin embargo, a pesar de la identificación de receptores específicos H-1 en las vías aéreas y el desarrollo de nuevos compuestos antihistamínicos capaces de bloquear

estos receptores, el uso clínico de estas drogas históricamente ha tenido poco éxito.

El primer antihistamínico, el maleato de pirilamina, fue desarrollado por Bovet y colaboradores en 1933, pero su uso clínico exitoso no fue desarrollado hasta los decenios de 1940 (1944) y 1950. Herxheimer, en 1949, mostró los efectos beneficiosos de los antihistamínicos en el tratamiento del AB al emplear la clorfeniramina. En igual período Halpern y su grupo en Francia, los comenzó a utilizar en enfermedades alérgicas, pero con resultados no muy notables y efectos secundarios soporíficos mayores, lo que conllevó una errónea conclusión de que la histamina no tiene participación alguna en el asma.[29,183,186,314]

Desde entonces la acción de los antihistamínicos en el AB ha sido y es un tema controvertido. Los argumentos en contra señalan, que si bien es cierto que la acción de la histamina sobre los receptores H-1 provoca broncospasmo y edema de la mucosa bronquial, también lo es, que existen otros mediadores liberados desde los mastocitos (leucotrienos, prostaglandinas, etc.), los cuales tienen mayor efecto en la RAI que la histamina y no pueden ser bloqueados por los antihistamínicos.[183,314]

Otros argumentos postulan que los antihistamínicos clásicos carecen de la potencia y cinética apropiadas para bloquear los receptores histamínicos pulmonares. Los elementos más destacados en contra de su empleo en el AB se relacionaban con el hecho de que estos primeros antihistamínicos, llamados de "primera generación" o antihistamínicos sedativos, entre los que se destacaban la fenbenzamina, difenhidramina, bromfeniramina, tripelenamina y otros, tenían una potencia baja, logrando bloquear solamente 30 % de la histamina a dosis en que no provocaban efectos colaterales serios en el sistema nervioso central, pero que, en caso contrario, al aumentarse la dosis y por ser lipofílicos y cruzar la barrera hematoencefálica, producían somnolencia, así como determinaban efectos antiserotoninérgicos y anticolinérgicos, estos últimos expresados por resequedad de las vías aéreas y espesamiento del *mucus*, aunque realmente este efecto, en la clínica, no era relevante.

Más aún, en contra de estas drogas se levantó el hecho de que, ya desde 1947 y más recientemente, en 1983, se reportó broncospasmo con el empleo de estos primeros antihistamínicos. A partir de todos estos argumentos en contra, porque no son efectivos a las dosis recomendadas en el control de la rinitis alérgica y a altas dosis causan intolerables efectos secundarios, tanto por vía oral, por vía intravenosa o como por aerosoles, se recomendó no emplearlos en pacientes con AB.[47,183]

Sin embargo, hoy día, con el peso de la evidencia que sugiere fuertemente que numerosos tipos de asma tienen un componente alérgico y que la histamina junto con otros es un mediador en el asma alérgica, y con la aparición de nuevos compuestos o de "segunda generación", comienza a modificarse tal conducta. En 1988 la American Academy of Allergy and Immunology recomendó suprimir la etiqueta de precaución en los antihistamínicos, los cuales podrían ser empleados en los asmáticos según fuera necesarios. En 1995 se señaló que, con la introducción de nuevos antihistamínicos H-1, con potencia aumentada y especificidad mayor, estas sustancias podían ser utilizadas de forma segura en la mayoría de los pacientes con AB.[183,314]

Estos productos, teniendo en cuenta las diversas acciones que la histamina determina en el AB, lograron el perfil adecuado que un tratamiento antihistamínico efectivo exige:

1. Propiedades antagonistas H-1 potentes.
2. Alta afinidad por los receptores pulmonares.
3. Actividad mantenida.
4. Ausencia de efecto sedante.

Sobre la base de estos requisitos, hoy se acepta que el empleo de estos antihistamínicos poderosos (terfenadina, astemizole, loratadina y cetirizina) introducidos en ese orden en la década de 1980 pueden resultar de gran valor en algunas formas de asma no alérgica (liberación de histamina solamente) y ofrecer sólo un valor limitado en las formas alérgicas (liberación de histamina y nuevos mediadores, generados), teniendo en cuenta que el AB es un problema multifactorial, donde una variedad de mediadores desempeñan un importante papel, y por tanto, los antagonistas selectivos H-1 no podrían proteger a todos los pacientes asmáticos.[183,186]

Una razón fuerte para apoyarlos es el hecho de que tienen poca o ninguna acción sedativa porque al ser relativamente lipofóbicos y altamente afines a la proteína, no pueden atravesar la barrera hematoencefálica con tanta facilidad y, por tanto, son menos sedativos. Realmente poseen, tanto lipofilia, como regiones hidrofílicas de carga positiva dentro de su estructura molecular; la porción lipofílica de la molécula se inserta ella misma en la membrana celular y la porción hidrofílica se mantiene fuera de la célula.[29,183]

También está el hecho de no tener efectos anticolinérgicos ni antiserotoninérgicos, y varios estudios clínicos indican que producen broncodilatación y alivian los síntomas asmáticos; por ejemplo, el antihistamínico H-1 clemastina, del grupo de las etanolaminas, ha resultado tan efectivo como el salbutamol, el β_2-agonista por excelencia, en producir broncodilatación en sujetos asmáticos. De igual manera puede actuar la clorfeniramina, una alquilamina, que en dosis de 8 mg inhibe la obstrucción bronquial provocada por histamina. De ahí que estas drogas, con una sustancial actividad antihistamínica, y algunas de estas con capacidad para suprimir la liberación de mediadores, sean capaces de producir una pequeña, pero significativa mejoría en los síntomas clínicos y en los valores del FEM en los asmáticos moderados.[186,231]

Por último, se quiere señalar que el resultado del empleo en pacientes asmáticos de los *antagonistas H-2* es más controversial aún. Algunos autores han encontrado que al utilizar 300 mg de cimetidina por vía oral, un agonista de la histamina vía receptor H-2, se incrementa la respuesta contra la histamina en sujetos asmáticos. En otros estudios, con dosis de solamente 100 mg / día y aplicada por aerosoles, la cimetidina fue capaz de prevenir el asma inducida por ejercicio; mientras que igual dosis administrada por vía oral disminuyó la respuesta a la inhalación de antígenos en pacientes con asma alérgica ligera. Estos resultados permiten concluir que los antagonistas H-2 tienen mínimos efectos, con dosis terapéuticas, en pacientes con AB.[231]

Antihistamínicos de segunda generación

En este novedoso grupo se encuentran: el ketotifeno, la terfenadina (recién retirada del mercado internacional por provocar graves arritmias cardiacas), el astemizole, la loratadina, la azelastina y la cetirizina.

Ketotifeno

Es un antihistamínico con una actividad parecida a la del cromoglicato, que actúa también como un estabilizador de membrana, inhibiendo la degranulación celular y la liberación de histamina. La mucosa bronquial en pacientes asmáticos atópicos (ligeros a moderados) tiene significativamente menos eosinófilos, neutrófilos y linfocitos T activados luego del uso del ketotifeno. Es capaz de corregir la disminución de la metiltransferasa y aumentar la actividad de la fosfodiesterasa observada en los asmáticos; evita la acumulación intracelular de AMPc y, por tanto, disminuye los procesos secretorios, así como facilita la normalización de la expresión de los β-receptores. A su vez, al estimular el efecto sobre las células T supresoras, facilita un decrecimiento del leucotrieno B-4 y del tromboxano A-2 en el lavado alveolo-bronquial. También provoca disminución de la HRB y tiene un efecto esteroideo en los asmáticos esteroide-dependientes.

No obstante, numerosos trabajos señalan, tanto la efectividad como la inefectividad en el tratamiento del AB. Por ejemplo, empleado en dosis de 1 mg 2 veces por día, disminuye el uso de medicamentos concomitantes sin incrementar los síntomas o disminuir la función pulmonar. En los niños con dermatitis atópica o "preasmáticos" con historia familiar de gran atopia y con IgE sérica elevada, es capaz de prevenir el desarrollo de AB, lo que hace que se considere un efectivo coadyuvante terapéutico del AB en pacientes menores de 6 años, aunque no se le cree tan apropiado por su falta de eficacia en los niños más severamente afectados. Se presenta en tabletas de 1 mg (Zaditen).[18,183]

Terfenadina

Fue el primer antihistamínico que, sin efecto sedativo, mostró *in vitro* inhibición de la liberación de histamina del mastocito. Este efecto parece ser mediado al prevenir la captación y liberación del ión calcio intracelular, la inhibición de la traslocación de la proteincinasa C y por la activación de la adenilciclasa, lo que resulta en un aumento del AMPc.

Numerosos estudios muestran resultados contrastantes; en algunos parece producir significativa broncodilatación con aumento en la VEF1 a una dosis de 120 mg 2 veces al día, lo que provoca reducción de los síntomas, mejoría en las pruebas de función pulmonar y reducción en el empleo de β-agonistas, además de ser capaz de inhibir el asma inducida por ejercicio. Sin embargo, estos potenciales beneficios con dosis más altas *conllevan el riesgo de arritmias cardiacas*, ya que es metabolizada por una isoenzima hepática que tiene marcada interacción con ciertos macrólidos y con agentes antifúngicos, como el ketoconasol y similares; su empleo simultáneo provoca una acumulación de terfenadina no metabolizada, una sustancia con marcados efectos inhibitorios sobre los canales de potasio cardiacos, lo cual puede provocar arritmias fatales. Este producto, Seldene, ha sido retirado del mercado internacional por ello.[183,320]

Astemizole

Es otro antihistamínico de segunda generación, que se diferencia por el lento desarrollo de su acción y una vida media alargada de hasta 13 días después de su empleo continuado. Se absorbe rápidamente (pico plasmático entre 1 y 4 h), con lo que su acción aparece bastante rápida, siendo transformada en un metabolito activo (el desmetil astemizole), que contribuye significativamente con su actividad antihistamínica global; la alargada vida media de eliminación del desmetilastemizole y el grado elevado de reversibilidad de la unión a los tejidos, tanto de la droga como de su metabolito, son los responsables de la acción prolongada luego de una dosis diaria.

Es un antihistamínico altamente selectivo H-1, puede bloquear hasta casi 100 % de la histamina periférica con dosis de 10 mg / día y mantener este bloqueo durante la administración prolongada; su estructura química no se relaciona en nada con los primeros antihistamínicos empleados.

El astemizole pudiera ser "el candidato adecuado" por poseer varios determinantes característicos: potente acción antihistamínica, altamente selectivo para el receptor H-1 (mucho mayor que la de otros antihistamínicos demostrado claramente, tanto *in vitro* como *in vivo*) y ofrece bajo compromiso central, con pocos efectos sedativos, además de no potenciar los efectos depresivos del alcohol y del diazepam sobre el SNC, y carecer de efectos anticolinérgicos pues no ejerce influencia alguna sobre la provocación con metacolina y a la vez disminuye los efectos anticolinérgicos de los receptores muscarínicos, en contraste con otros antihistamínicos, tipo difenhidramina,

prometazina, azatadina, etc., que acentúan las manifestaciones que evocan el efecto anticolinérgico a dosis superiores.

Además es capaz de inhibir el asma inducida por histamina, ejercicios y antígenos, incluso una semana después de haber discontinuado su empleo. Los tratamientos durante 2 a 6 semanas disminuyen el porcentaje de descenso en el VEF_1, para permitir una reducción en el tratamiento concomitante, junto a una mejoría global significativa del FEM.

Al igual que con la terfenadina, hay criterios acerca de la potencial toxicidad cardiaca a grandes dosis como consecuencia de interacciones medicamentosas como las referidas para ese producto por lo que no se recomienda. Se presenta en tabletas de 10 mg (Hismanal).[183,231,239]

Loratadina

También es un antihistamínico de segunda generación, similar a la terfenadina y el astemizole; se diferencia en que en el hígado se transforma bajo el efecto de 2 isoenzimas. Con dosis de 30 mg tiene un efecto protectivo sobre la fase tardía de la broncoconstricción inducida por alergenos. Con dosis de 10 mg / día, por varias semanas, se logra hasta 21 % mejorar los parámetros de la función pulmonar (capacidad vital, VEF_1 y FEM). También facilita la disminución del empleo de los simpatomiméticos. Sin embargo, no parece que tenga un efecto beneficioso en el AB significativamente estadístico. Se presenta en tabletas de 10 mg (Clarytine).[183]

Azelastina

Este antihistamínico tiene una potente actividad bloqueadora antirreceptor H-1 de larga duración. En diferentes estudios se ha demostrado que inhibe la acción de los leucotrienos al interferir en su síntesis y liberación; acción similar a la ejercida sobre los mediadores de los mastocitos. En humanos el azelastine ha mostrado que inhibe la broncoconstricción inducida por la histamina y los alergenos, atenuando significativamente la broncoconstricción ejercicio-mediada.

Se ha señalado que produce broncodilatación importante después de una dosis oral, aunque su utilización continuada suprime este efecto. Con dosis de 4 mg, 2 veces al día en asmáticos extrínsecos muestra una disminución en la respuesta de las vías aéreas a la histamina, aumenta el FEM, disminuye los síntomas clínicos y el empleo de broncodilatadores inhalados. Se señala que modula la anafilaxia. El efecto secundario más frecuente es la disgeusia o sabor metálico en la boca. Se concluye por los autores que el empleo de este producto mejora objetivamente el control del AB. Se presenta en tabletas de 2 y 4 mg (Allergodil).[183,321]

Cetirizina

Es un derivado de la piperazina. Su estructura previene o reduce notablemente su capacidad para atravesar la barrera hematoencefálica, por tanto, los efectos adversos sobre el SNC son menos probables y, de estar presentes, la incidencia de fatiga y somnolencia alcanza niveles ligeros a moderados.

Es un antagonista potente y muy selectivo de los receptores H-1 periféricos; se le señalan efectos sobre: los eosinófilos (inhibe la quimiotaxis), la molécula-1 de adhesión celular (VCAM-1), las células epiteliales y las plaquetas (inhibe la activación dependiente de IgE). Se metaboliza mínimamente y se excreta por la vía renal con preferencia; carece de efectos sobre las enzimas que metabolizan fármacos en el hígado; por tanto, tampoco se le han señalado interacciones con los antibióticos tipo macrólidos, con los antimicóticos ni con otras drogas y no se le señala actividad antiserotoninérgica significativa; tampoco inhibe los efectos broncodilatadores del salbutamol, con el que se le reconoce un efecto aditivo. Dosis tan altas como 60 mg / día no provocan alteraciones electrocardiográficas ni se reportan efectos cardiotóxicos.

Numerosos estudios han sugerido su efecto beneficioso en el tratamiento del AB al determinar un efecto broncodilatador significante en pacientes con AB leve a moderada (VEF_1 entre 50 y 80 % del valor predicho). También se le ha señalado un efecto sobre la respuesta tardía en los pulmones, ya que durante las pruebas de provocación bronquial con alergenos específicos redujo significativamente el descenso del VEF_1 en la RAT inducida por alergenos. Se le han señalado algunos efectos antiinflamatorios en el asma *in vivo*, sobre todo asociada a rinitis alérgica estacional y perenne, a la fiebre del heno y al inducido por ejercicio con ciertos resultados.

Una dosis de 15 mg / día durante 2 semanas provoca mejoría significativa de los síntomas pulmonares, con disminución de la medicación de rescate, aunque una dosis de 10 mg, 2 veces por día generalmente tiene un efecto mayor sobre la VEF_1 que la dosis recomendada de 5 mg en la mañana y 10 mg en la noche. Sin embargo, sus efectos sobre las mediciones objetivas de la función pulmonar carecen de consistencia. Es muy efectiva en el tratamiento de la rinitis alérgica estacional, en la rinitis perenne y en la urticaria con dosis de 10 mg diario. Se presenta en tabletas de 10 mg (Zyrtec).[47,183,190,196]

Para concluir, se puede decir que la segunda generación de antihistamínicos, por su gran especificidad y menores efectos sedativos, ha aumentado el interés para ser usada en el AB, quedando claro que con las dosis recomendadas no afecta desfavorablemente el curso del AB. De estos, la terfenadina y el astemizol requieren dosis más altas que las recomendadas para tener un efecto significativo, pero sus riesgos de producir cardiotoxicidad y las interacciones con otras drogas, impiden su uso. La loratadina no ha mostrado un beneficio significativo, incluso a altas dosis; el ketotifeno se ha mostrado beneficioso, pero con un efecto sedativo que limita su empleo. La azelastina y la cetirizina tienen efectos beneficiosos en el tratamiento del AB como coadyuvantes del tratamiento habitual.

A manera de resumen se ofrecen en el cuadro 16 los principales anti-H-1 en el asma bronquial y la rinitis alérgica.[183,321]

Cuadro 16

Principales antihistamínicos en el asma bronquial y la rinitis alérgica

Clase	Efectos secundarios: Sedativos	Anticolinérgicos	Gástricos	Ejemplos: Producto	Dosis de adultos
Etanolaminas	+++	+ + +	+	Difenhidramina	50 mg cada 6 h
				Clemastina	2,68 mg cada 8 h
Etilendiaminas	++	--	+++	Tripelenamina	50 mg cada 4 h
Alquilaminas	++	++	+	Clorfeniramina	4 mg cada 6 h
				Bromfeniramina	4 mg cada 6 h
				Dexclorfeniramina	2 mg cada 6 h
				Triprolidina	2,5 mg cada 6 h
Fenotiazinas	+++	+ + +	*	Prometazina	12,5 mg cada 6 h
Piperazinas	++	++	--	Hidroxizina	25 mg cada 8 h
				Meclizine	25 mg cada 12 h
Nuevos anti-H-1 no sedativos	--	+	+	Ketotifeno	1 mg cada 12 h
				Azatadina	2 mg cada 12 h
				Ciproheptadina	4 mg cada 8 h
				Loratadina	10 mg cada 12 h
				Ebastina	10 mg cada 12 h
				Cetirizina	10 mg cada 12 h

(+) : Efectos adversos relativos; (-): No efecto; (*): Antiemético.

Furosemida

La furosemida es un diurético de asa que inhalada (no por vía oral) parece ser capaz de proteger contra un número de pruebas de provocación de broncoconstrictores indirectos, incluyendo alergenos, AMP, propranolol y metabisulfito, a partir de lo cual comenzó a ser considerada como útil en el tratamiento del AB. En pacientes asmáticos se ha reportado que un tratamiento previo con furosemida inhalada tiene efectos protectores (menores) sobre la aparición de la RAI inducida mediante el ejercicio, nebulización ultrasónica de agua destilada e inhalación de alergenos, y también sobre su rápida desaparición. Se ha señalado que protege de la RAT inducida por un alergeno específico.[47,274,275,323-325]

Si bien aún se desconoce su mecanismo de acción, se sabe que uno de los fenómenos iniciales de las reacciones locales mediadas por IgE en tráquea de ratas es el transporte de ion cloruro a través del epitelio traqueal, y que la furosemida inhibe la secreción de dicho ion en el epitelio bronquial canino.

Otro aspecto interesante es la influencia positiva que tiene sobre el asma postural (reducción marcada de la función pulmonar luego de estar en decúbito supino durante 1 h), logrando la atenuación de los cambios. Se postula que el mecanismo de acción de este medicamento se relaciona con el hecho de ser considerada un presunto estimulante de la liberación de prostaglandina E-2 para ejercer su propio efecto protector contra la provocación; por ejemplo, la indometacina impide el efecto protector de la furosemida sobre el asma inducida por ejercicio, sugiriendo con ello que, quizás, la eficacia tenga relación con un efecto sobre la prostaglandina E-2 del epitelio bronquial.[18,47,65,326-329]

La furosemida puede ser utilizada, por medio de nebulizaciones, a razón de 10 mg 4 veces al día, por un período de 4 semanas, en pacientes con AB ligera. En la fase aguda brinda una protección suficiente contra una provocación con metabisulfitos, aunque esta se pierde cuando el tratamiento se hace prolongado. Otros diuréticos de asa, como la bumetanida, tienen un efecto mínimo o nulo sobre el AB.[130,330-336]

Otros antiinflamatorios en el asma bronquial

En la práctica diaria se aprecia que los pacientes que reciben correctamente los GCI pocas veces necesitan un extra de prednisona (hasta 7,5 mg) por vía oral para el control de su asma; si fuera todo lo contrario, y hace falta este apoyo esteroideo, es necesario, ante todo, investigar los factores que estén perpetuando el AB con una intensidad no admisible, y que van desde la no aceptación del tratamiento por el paciente, hasta factores ocupacionales, reflujo gastroesofágico, antígenos específicos, factores dietarios y otros.

Si esto no fuera válido y no están presente ninguna de estas condiciones, habría que reconocer que este pequeño número de pacientes se muestra corticoide-resistente, teniendo respuesta a los broncodilatadores, pero no a estos agentes, lo cual impone recurrir a medicamentos, que si bien son poco comunes, han mostrado propiedades corticoideas escasas al ser empleados en otras enfermedades y que, por tanto, pudieran sustituir, parcial o totalmente, a los glucocorticoides por vía oral en la terapéutica del AB, donde han mostrado efectividad, con independencia de que su mecanismo de acción no sea bien conocido.

Este efecto corticoideo escaso resulta muy necesario para lograr un incremento en el control del asma de estos pacientes en un intento desesperado por mejorar su calidad de vida y disminuir el impacto del empleo por mucho tiempo de altas dosis de corticosteroides; algunos de estos son antineoplásicos, otros inmunosupresores o citotóxicos.[337,338]

Los medicamentos con propiedades corticoideas escasas han sido utilizados en el tratamiento farmacológico del asma de un pequeño porcentaje de pacientes al final del espectro asmático más severo, con lo que su uso debe quedar limitado a ser parte de un ensayo clínico controlado. Entre estos se destacan: la hidroxicloroquina, el metotrexate, la ciclosporina, la colchicina, la azatioprina, las sales de oro, la troleandromicina, el dapsone y otros.[233,339]

Hidroxicloroquina

Este producto, empleado como medicamento antipalúdico y agente de segunda línea en la artritis reumatoidea, en el lupus eritematoso, sistémico o discoide, y en la sarcoidosis, es un inhibidor de la fosfolipasa A-2 y una enzima envuelta en la síntesis del ácido araquidónico de la membrana fosfolipídica. A partir de ello, cabría esperar una reducción de la producción de leucotrienos y prostaglandinas en las vías aéreas, muchos de los cuales son broncoconstrictores o proiinflamatorios. Su empleo, con dosis entre 300 y 400 mg / día durante al menos 28 semanas, puede lograr una mejoría en los síntomas y, en especial, una reducción en la dosis de esteroide en los asmáticos esteroide-dependientes.[337]

Metotrexate

Ha sido empleado en el tratamiento de numerosas enfermedades neoplásicas y también en pacientes con psoriasis severa y artritis reumatoide. Es un antimetabolito que actúa provocando un déficit agudo de la coenzima folato. También posee propiedades inmunosupresivas y antiinflamatorias, y provoca disminución de la quemotaxis de los neutrófilos y con frecuencia neutropenia, menor producción de interleucina IL-1, bloqueo de la liberación de histamina a partir de los basófilos y podría prevenir el incremento de la HRB.[233,337]

Utilizando 15 mg / semana por vía oral y casi siempre asociado al empleo de esteroides por períodos de hasta 24 semanas, se logra reducir las dosis de prednisolona progresivamente. Dosis promedio de 15 mg / semana deben ser empleadas al menos por 9 meses, aunque otros pacientes lo han hecho por 18 meses. En general no todos los estudios muestran mejoría con el empleo de este producto; existen varios trabajos que señalan pocos cambios sustanciales en el AB grave con dosis de hasta 30 mg semanales.[337,339]

De estos intercambios se ha llegado a las conclusiones siguientes:[339,340]

1. Los pacientes con asma grave mejoran su estado clínico y precisan menos medicación antiasmática cuando son tratados con este producto.
2. A corto plazo el metotrexate parece ser eficaz para disminuir las necesidades de corticoides vía oral en pacientes esteroide-dependientes, aunque es posible que no todos los portadores de este tipo de AB se beneficien con este medicamento.
3. Los efectos a largo plazo del metotrexate sobre el AB son desconocidos, ya que la mayor parte de los estudios hasta ahora realizados han evaluado sus efectos tan solo durante unos pocos meses.

Al ser suprimido el tratamiento con metotrexate nuevamente se establece el cuadro previo con necesidad de incrementar las dosis de esteroides sistémicos.[312,337]

Tiene importantes efectos colaterales, aunque por vía intramuscular se tolera mejor que por vía oral; entre estos se cita la disfunción hepática (40 % o más de los pacientes), con elevación de las enzimas, infecciones oportunistas, como el *Pneumocystis carinii*, criptococo pulmonar, nocardosis y raramente fibrosis pulmonar.

Ciclosporina A

Existe una evidencia acumulada sobre la importancia de las células T en el control de la inflamación crónica en el AB. La ciclosporina A, polipéptido cíclico producido por el hongo *Tolypocladium inflatum*, es capaz de inhibir la activación de las células inflamatorias, poniendo indirectamente en evidencia el importante papel de estas en la génesis de la RAT, la que bloquea hasta cerca de 50 %, previniendo la elevación normal de los eosinófilos en sangre periférica, esperable a las 24 h después de la RAT. También inhibe la producción y liberación de linfocinas como la IL-2, IL-3, IL-4 e IL-5, el factor de necrosis tumoral-α, histamina y leucotrieno C-4 a partir de los mastocitos y basófilos, y la quemotaxia de los neutrófilos. No tiene efectos sobre la RAI.[341]

La ciclosporina A se ha mostrado efectiva en toda una variedad de trastornos autoinmunes en los cuales las células T desempeñan un importante papel; por ejemplo, se emplea para la protección contra la reacción

alográfica del trasplante, ha sido utilizada en la psoriasis severa, dermatitis atópica, liquen plano oral, síndrome nefrótico, cirrosis biliar primaria y en la enfermedad de Crohn. Más recientemente, se ha visto que añadir la ciclosporina A al régimen terapéutico existente en asma crónica severa esteroide-dependiente determina una mejoría en la función pulmonar y, a unas 36 semanas de tratamiento, permite una disminución significativa de los requerimientos esteroideos. Por supuesto, sus efectos colaterales hacen que este producto no deba ser utilizado de forma generalizada.[342]

En dosis de 5 mg / kg / día, se ha empleado con evidente éxito, por vía oral en pacientes asmáticos corticoide-dependientes, con una dosis constante de prednisolona, durante 36 semanas, provocando incremento del FEM y la VEF_1 y disminución del número de agudizaciones asmáticas, a la vez que permitió una importante reducción del empleo de corticoides por vía oral. Partiendo de este último resultado y si se tiene en cuenta la facilidad de la ciclosporina A para modificar la proliferación de las células T y la producción de citocinas, pudiera ser muy útil su empleo en pacientes con resistencia corticosteroidea, si se tiene en cuenta que las anormalidades de las células T pueden subsistir bajo la resistencia corticoidea. Un tercio de los pacientes presentó hipertricosis significativa, otros hipertensión y deterioro en la función renal.[312,337,341]

Colchicina

Los mecanismos por los cuales este medicamento tiene acciones antiinflamatorias no han sido descritos suficientemente. Al parecer inhibe varias funciones de los neutrófilos, tanto *in vivo* como *in vitro* y también lo hace con la liberación del leucotrieno B-4 y de la interleucina IL-1 de los linfocitos. Parcialmente corrige la dañada función supresora de la célula T en pacientes con asma. Su actividad antiinflamatoria ha sido históricamente utilizada en el tratamiento de la gota, también en la psoriasis, cirrosis biliar primaria, fiebre familiar del mediterráneo y en el síndrome de Behcets. Con dosis de 0,5 mg por vía oral durante poco tiempo (unas 4 semanas) no se logra mejoría según los estudios espirométricos, pero el paciente mejora sus síntomas y disminuye sus requerimientos de broncodilatadores.[337]

Azatioprina

Es un antimetabolito que al ser incorporado al ADN intracelular previene la división celular y suprime la respuesta inmune mediada por células, aunque no se sabe bien su completo mecanismo. Ha sido muy poco estudiada en asmáticos, y empleada a razón de 2 a 5 mg / kg / día durante 3 o 4 semanas no se logra mejoría en los síntomas ni en la función pulmonar, ni aún con dosis más altas.[337]

Sales de oro

La terapia con oro ha sido empleada como medicamento durante cientos de años; sus indicaciones incluían la infección crónica y otras enfermedades de igual condición, pero por sus efectos secundarios no ha sido ampliamente utilizada excepto en la artritis reumatoidea. En los últimos 50 años en el Japón el oro ha sido aceptado en el tratamiento del AB intratable, con efectos beneficiosos al lograr una lenta atenuación de los síntomas y una disminución de las necesidades de otras medicaciones, en particular esteroides, logrando en algunos pacientes remisiones por meses e incluso años.[343]

Se conoce que las sales de oro tienen propiedades antiinflamatorias (demostradas en animales). Se ha visto que inhiben la liberación (IgE mediada) de histamina y leucotrieno C-4 a partir de basófilos y mastocitos. El empleo intramuscular del tiomalato de oro por vía intramuscular, durante unas 30 semanas, con dosis entre 12 y 100 mg cada 4 semanas hasta dosis de 50 mg semanalmente puede provocar la mejoría en un porcentaje de pacientes tratados. Los inicios de estas mejorías se observan a partir de la semana 16 de aplicarse el tratamiento.[233]

No obstante, un régimen típico de tratamiento antiasmático con sales de oro emplea una inyección de 10 mg intramuscular semanalmente por 10 semanas, seguido de 25 mg / semana por 10 semanas, si no se observan reacciones adversas. Si es necesario, la dosis se puede incrementar hasta los 50 mg. Aunque en el pasado se emplearon dosis de 100 o incluso 150 mg, en la actualidad las dosis máximas oscilan entre 25 y 50 mg por ciclos de 10 inyecciones. La reducción se hace basándose en la administración de igual dosis cada 2 semanas por 10 semanas y, de acuerdo con la respuesta clínica, la dosis se reduce a 25 mg y luego a 10 mg mensualmente por períodos prolongados.

Los signos de mejoría se comienzan a observar alrededor de las 30 inyecciones y los mayores efectos antiasmáticos se logran cuando se han administrado unos 1000 mg después de años de tratamiento. Hoy día está siendo procesado el *auranofin*, compuesto de sales de oro por vía oral del cual aún no hay suficiente experiencia de sus resultados.[343]

Entre los efectos secundarios importantes se citan frecuentes erupciones cutáneas en forma de dermatitis, supresión medular, disfunción hepática, estomatitis y proteinuria, por lo que sólo se debe emplear en casos severos e intratables.[337,343]

Troleandromicina

En los últimos años la supuesta implicación de *Chlamydia pneumoniae* en la patogenia del asma ha reabierto la discusión sobre el papel de los macrólidos en el tratamiento del AB. Se ha visto, por ejemplo, que pacientes con asma crónica grave e infección por *Chlamydia*

pneumoniae que recibieron durante 4 semanas doxiciclina (100 mg, 2 veces al día), azitromicina (100 mg 1 vez a la semana) o eritromicina (1 g al día) dio lugar a mejoría o desaparición de los síntomas asmáticos en más de la mitad de ellos entre las 2 y 4 semanas, con una respuesta terapéutica máxima a las 8 semanas. También se ha reportado que el empleo prolongado (de 6 a 16 semanas) de claritromicina o azitromicina permitió suspender los esteroides orales y reducir las manifestaciones clínicas, así como el grado de obstrucción bronquial.

Ello no significa que se justifique el empleo sistemático de antibióticos en asmáticos con serología positiva para *Chlamydia pneumoniae*, ya que implicaría, al carecer de fármacos con acción exclusiva anticlamidial, un uso demasiado temprano de medicamentos de amplio espectro y muy importantes para el tratamiento de otras infecciones.[148,337]

En la actualidad, a los macrólidos se le han señalado propiedades antiinflamatorias a determinadas concentraciones al apreciarse que son capaces de inhibir la proliferación *in vitro* de células mononucleares en sangre periférica; por ejemplo, la eritromicina, en concentraciones de 1 a 100 mg / mL, inhibe la proliferación inducida por la fitohemaglutinina de los mononucleares procedentes de la sangre periférica, disminuyendo la producción de *mucus*; una dosis de eritromicina de 200 mg, 3 veces por día, por 10 semanas, atenúa, aunque de forma modesta, el grado de HRB en asmáticos no consumidores de esteroides.

La roxitromicina, un macrólido con escasa o nula acción sobre el citocromo P-450, además de paliar ligeramente la HRB también, en concentraciones de 50 a 100 mg / L atenúa la producción de superóxido por parte de los neutrófilos y modifica la liberación de citocinas. La eritromicina, roxitromicina y claritromicina son capaces de reducir la contracción del músculo liso bronquial humano provocada por la estimulación eléctrica.[161]

Los efectos beneficiosos de la troleandromicina (TAO) en el asma han sido señalados entre 1958 y 1959. Al inicio tales resultados fueron atribuidos a su actividad antibacteriana, porque era capaz de reducir la sintomatología; por ejemplo, menor volumen de esputo, y la necesidad de medicación antiasmática (incluidos los corticosteroides orales).

En la actualidad se señala que esta sustancia actúa por un efecto parecido a los corticosteroides, y probablemente cambie el metabolismo de estos por la interacción de la TAO con el citocromo P-450 que está asociado con disfunción hepática, con lo que, por una menor función enzimática microsomal hepática disminuye el aclaramiento y aumenta la vida media de los corticosteroides; por ejemplo, se sospecha que a una menor función enzimática microsomal hepática producto del empleo de la TAO, se reduce el metabolismo de la metilprednisolona, con lo que demora su eliminación y dobla su vida media efectiva (efecto no apreciado con la prednisolona).

Sin embargo, con la adición de TAO en asmáticos esteroide-dependientes, la reducción de la dosis diaria de prednisolona resulta mucho mayor (hasta 4 veces) de lo que cabría esperar si tan sólo estuviera implicada la interferencia con el metabolismo corticoideo señalado. Una dosis de 250 a 500 mg / día por vía oral por tiempo prolongado, permitió una reducción significativa del empleo de corticosteroides y una mejoría en la $VEF_{1,}$ así como en los síntomas.[22,148,337]

Capítulo 5

Medicamentos broncodilatadores

Durante mucho tiempo se ha hecho énfasis en la relajación del músculo liso bronquial como elemento fundamental del tratamiento durante las exacerbaciones del asma bronquial (AB). Los primeros agentes broncodilatadores de origen adrenérgico fueron la epinefrina y el isoproterenol, los cuales, por su estructura catecolamínica, son metabolizados por la catecol-O-metiltransferasa (COMT), la monoaminooxidasa (MAO) y las sulfatasas intestinales, responsables de su inactivación cuando se ingieren por vía oral, y de la relativa corta duración de su acción.

En esta "primera generación" también están incluidas la efedrina y la metoxifenamina, productos no catecolamínicos, resistentes a la COMT y la MAO, por ello utilizables por vía oral, con un tiempo de acción relativamente bueno.

La "segunda generación" de estos agentes, originados en función de incrementar la selectividad $\Downarrow_2$, comprenden el metaproterenol, la terbutalina, el salbutamol (albuterol) y el carbuterol, casi todos con un período de acción mucho más prolongado que los primeros.

Por último, han aparecido los de la "tercera generación", ejemplificados por el fenoterol, salmeterol y procaterol, medicamentos no catecolamínicos, agonistas $\Downarrow_2$-agonistas selectivos, activos por vía oral y con una acción más duradera que los anteriores. La búsqueda de nuevos medicamentos para el asma y otros estados broncoespásticos reversibles aún continúa, como cuestión priorizada, a nivel mundial. Podemos agrupar estos medicamentos de la forma siguiente:[233]

1. *Agonistas adrenérgicos:*
   a) Catecolaminas:
      – Adrenalina.
      – Etilnoradrenalina.
      – Isoheparina ($\Downarrow_2$-selectivo).
      – Isoprenalina o isoproterenol.
      – Isohetarina.
      – Riniterol.
      – Hexoprenalina.
   b) Resorcinoles:
      – Metaproterenol ($\Downarrow_2$-selectivo).
      – Procaterol.
      – Terbutalina ($\Downarrow_2$-selectivo).
      – Fenoterol.
      – Formoterol (acción lenta).
      – Salmeterol (acción lenta).
   c) Saligeninas:
      – Salbutamol (Albuterol) ($\Downarrow_2$-selectivo).
      – Pirbuterol ($\Downarrow_2$-selectivo).
      – Bitolterol ($\Downarrow_2$-selectivo).
2. *Metilxantinas:*
   a) Teofilina.
   b) Aminofilina.
   c) Bamifilina.
   d) Enprofilina.
3. *Anticolinérgicos:*
   a) Ipratropium.
   b) Oxitropium.
   c) Glicopirrolato.

$\Downarrow_2$-agonistas

Receptores de los $\Downarrow_2$-agonistas

Para poder comprender los agonistas $\Downarrow_2$-adrenérgicos se hace obligado hacer mención de sus receptores, porque será a través de estos que mostramos sus características farmacológicas. El $\Downarrow$-receptor adrenérgico se incluye dentro del grupo de receptores asociados a una proteína estimuladora de la unión nucleótido-guanina (G_S), la proteína G. Posee una estructura primaria constituida por 7 tramos de 20 a 25 aminoácidos con forma de hélices-α que atraviesan consecutivamente la membrana celular 7 veces, formando 3 asas extracelulares y 3 asas intracelulares. Esta configuración determina 2 regiones diferenciadas en el receptor: la formada por el conjunto de asas intracelulares y la constituida por los tramos transmembrana. La secuencia completa está compuesta por 413 aminoácidos, situándose el *extremo aminoterminal* fuera y el *extremo carboxílico* en el interior de la célula.

Otras peculiaridades esenciales de estos receptores en su funcionamiento son:

1. La doble glicosilación de su extremo aminoterminal, que interviene en la orientación y movilidad del receptor.
2. La recepción de los agonistas en un espacio interno de alrededor de 11Å, formado entre las porciones hidrofóbicas de las hélices transmembrana 3ª a 6ª.
3. Actúan a través de proteínas reguladoras y enzimas

intracelulares; por ejemplo, los receptores $\Downarrow_2$, se unen a la subunidad α de la proteína G por medio de las asas intracelulares 2ª y 3ª.

La proteína G, de las que se conocen hasta 20 moléculas distintas, se caracteriza por su actividad guanosina-trifosfatasa (GTP) y por poseer 3 subunidades: la α, que es la más importante, e interacciona con el receptor $\Downarrow_2$, el GTP y la adenilciclasa; la $\Downarrow$ y la . tienen la función de estabilizar la subunidad principal.El complejo GTP-subunidad-α, verdadero mensajero intracelular de la acción de los receptores $\Downarrow$-adrenérgicos, ocupa los receptores $\Downarrow_2$-adrenérgicos, cambia la conformación de la G_S, comenzando la activación del adenilato de ciclasa, el cual cataliza la conversión de la adenosinatrifos-fato (ATP) en monofosfato de adenosina cíclico (AMPc), que es responsable de la respuesta fisiológica y cuya naturaleza difiere según el tipo de célula; esta activación persiste hasta que la actividad intrínseca de la GTPasa vuelva a disociar la subunidad-α, liberando guanildifosfato (GDP) que retorna a la membrana celular.[344,345]

Existen numerosos mecanismos para explicar estos pasos; por ejemplo, después de pocos minutos de exposición a los agonistas $\Downarrow_2$-adrenérgicos, el receptor es fosforilado interfiriendo la combinación con la G_S; con una exposición más prolongada los receptores son internados en una región de la célula por debajo de la superficie celular; de mantenerse esta condición, el número de receptores en la membrana plasmática es reducido, probablemente porque disminuye la producción del mensajero ARN (ARNm) hacia el receptor (*regulación decreciente*, *down-regulation*); una *regulación creciente* (*up-regulation*) del receptor puede lograrse con el aumento de la producción de ARNm, por un incremento en la transcripción del gen para el receptor, el cual es estimulado por los glucocorticoides y la hormona tiroidea.

Muchos receptores importantes de las vías respiratorias están vinculados con 1 o 2 vías principales de transducción de señales, generando segundos mensajeros intracelulares que median el efecto de los fármacos que actúan sobre estos receptores.

Una característica de numerosos receptores membrano-asociados, incluidos los receptores $\Downarrow_2$-adrenérgicos, es la pérdida de sensibilidad después de altas dosis o repetidas exposiciones de los agonistas. Esto se produce de diversas formas; por ejemplo, la *desensibilización rápida* se produce como consecuencia de mecanismos de desacoplamiento entre el receptor y la proteína G, inmediatamente después de su activación, mientras que la *desensibilización lenta* tiene lugar mediante el secuestro intracelular de los receptores o la disminución en la formación de nuevos receptores.[345]

Los receptores adrenérgicos son clasificados como predominantemente estimuladores de los α-receptores o inhibidores de los $\Downarrow$-receptores. Hasta el momento se han identificado 3 tipos distintos de receptores $\Downarrow$-adrenérgicos, los receptores $\Downarrow_1$, $\Downarrow_2$ y $\Downarrow_3$, división que se basa en función de los diversos efectos producidos tras su activación o inhibición farmacológica, es decir, basándose en sus respuestas a estímulos específicos, los cuales permiten estudiar la estimulación de los adrenorreceptores-$\Downarrow$, y en los estudios de clonación, estos han comprobado que la secuencia de aminoácidos es distinta para estos 3 tipos de receptores; por ejemplo, los receptores $\Downarrow_1$ y $\Downarrow_2$ sólo coinciden en 50 % de su composición primaria y los 3 receptores presentan una homología de su porción transmembrana de 70 % (en los α-adrenérgicos sólo coinciden en 40 % de los aminoácidos).[25,344,345]

Los $\Downarrow_1$-*receptores* predominan en el tejido cardiaco principalmente; hoy día se acepta que existen también receptores $\Downarrow_2$ en este tejido (de 15 a 25 %), localizados en las aurículas y ventrículos, de manera que cuando estos son estimulados, determinan también una estimulación directa del corazón, por tanto, ambos están asociados a los efectos cronotrópicos cardiacos, no obstante los $\Downarrow_1$ se asocian, fundamentalmente, a la respuesta inotrópica. Datos más recientes indican que ambos receptores $\Downarrow_1$ y $\Downarrow_2$, pueden estar presentes en el mismo tejido, en especial en diferentes células de los pulmones, aunque el efecto de broncodilatación depende por entero a la función de estos últimos.[233,344]

Los componentes básicos en la estructura de los $\Downarrow_2$-*receptores* son, por un lado, el punto de unión a los mediadores y agonistas adrenérgicos, y por otro, el enlace con la proteína G de la membrana celular. Los estudios genéticos han determinado que el gen del receptor $\Downarrow_2$ se localiza en el cromosoma 5, aunque se sabe que la estructura de los receptores $\Downarrow_2$ no es igual en toda la población.

Los receptores $\Downarrow_2$ presentan una densidad celular baja (entre 500 y 5000 sitios por células); predominan en el músculo liso vascular y en el de las vías aéreas (representan 70 % de los receptores $\Downarrow_2$ del pulmón, y aumentan progresivamente desde la tráquea hacia los bronquiolos terminales); además, se encuentran en las células epiteliales y en los neumocitos tipo I y II, músculo esquelético y probablemente en las células glandulares submucosas y células secretoras, produciendo una estimulación de la secreción mucosa que se ve acompañado, en el epitelio, de un aumento en los movimientos ciliares.

También están presentes en los mastocitos, eosinófilos, linfocitos, en los macrófagos alveolares y en la transmisión nerviosa colinérgica, donde modulan la actividad posganglionar a nivel prejuncional; el bloqueo de estos receptores aquí localizados sería la causa de un aumento en la actividad colinérgica, siendo la base del asma desencadenada por los $\Downarrow$-bloqueadores.

Acciones favorables de los ⇓$_2$-adrenérgicos

Los agonistas ⇓$_2$-adrenérgicos actúan a través de la interacción con receptores específicos ⇓$_2$-adrenérgicos localizados en la membrana plasmática de prácticamente todos los tipos de células. Entre sus efectos se destacan:[15,90,135]

1. Efectos intracelulares del receptor ⇓$_2$.
2. Relajación del músculo liso bronquial.
3. Efecto protector de la inflamación.
4. Efecto neuromodulador.
5. Incremento de la integridad vascular.
6. Estímulo de secreciones de iones y agua.
7. Incremento del movimiento ciliar.
8. Disminuye la hiperreactividad bronquial.
9. Disminuye y detiene el engrosamiento de la membrana basal.

Efectos intracelulares

Son muy diversos y dependen en su mayoría de la formación e incremento del AMPc celular que, a manera de "mensajero" interviene en diversos mecanismos, como la activación de los canales de potasio y la proteincinasa A (PKA), que producen algunos de los efectos más frecuentes de los ⇓-adrenérgicos: relajación muscular por inhibición en la fosforilización de las cadenas ligeras de miosina y la disminución del calcio intracelular (hidrólisis del fosfoinositol, bombas calcio / sodio y sodio / potasio); se considera que previenen y revierten los efectos de todas las sustancias broncoconstrictoras, incluyendo el leucotrieno D-4, la acetilcolina, la bradicinina, las prostaglandinas, la histamina y las endotelinas; también es responsable de la activación de proteínas inductoras de la transcripción de genes y producción de nuevos receptores ⇓$_2$.[18]

Relajación del músculo liso bronquial

De las 3 clases de broncodilatadores (agonistas de los receptores ⇓$_2$-adrenérgicos, metilxantinas y los agentes anticolinérgicos) los agonistas de los receptores ⇓$_2$-adrenérgicos son los que producen la mayor broncodilatación en los pacientes con AB. Este efecto lo logran por inducción directa de la relajación de la musculatura lisa, por incremento de la liberación de factores relajantes derivados del epitelio, a partir de la estimulación de los numerosos ⇓-adrenoceptores existentes en las células epiteliales de las vías aéreas y, además, por los efectos sobre el transporte transepitelal de iones. Probablemente son numerosos los factores derivados del epitelio que tienen efecto de relajación sobre el músculo liso bronquial, uno de los cuales es la prostaglandina E-2.[5,15]

Los ⇓$_2$-agonistas son broncodilatadores útiles en las situaciones agudas, porque son los más potentes y eficaces de que se dispone en cuanto a revertir la broncoconstricción y reducir de forma aguda la hiperreactividad bronquial (HRB), protegiendo a los pacientes contra un gran número de sustancias broncoconstrictoras y con un amplio margen de seguridad, lo cual explica que en todo el mundo sean ampliamente reconocidos como las drogas de primera línea en las crisis agudas de asma bronquial (CAAB) de cualquier intensidad (representan 34 % del total de dinero gastado en el tratamiento del AB). Su empleo es preferencial a la teofilina, por lograr un mejor control de los síntomas con pocos efectos colaterales y una acción más rápida, así como mayor efecto broncodilatador, el cual puede ser superior al agregar un anticolinérgico, como el ipratropium, a los ⇓$_2$-agonistas.[18,22,316,344,346]

Efecto protector de la inflamación

Uno de los aspectos más controvertidos de los ⇓$_2$-agonistas es su posible efecto antiinflamatorio celular. El hecho de que casi todos los tipos de células encontradas en las vías aéreas tengan receptores ⇓ (incluso aparecen en los nervios colinérgicos), permite sospechar que ocurre algo más que una simple relajación de la musculatura lisa, a causa de la acción de los ⇓$_2$-adrenérgicos.

Para muchos autores son potentes antiinflamatorios (algunos ya le llaman agonistas adrenérgicos "⇓$_2$-antiinflamatorios"), porque inhiben la liberación de los mediadores, entre estos la histamina, los leucotrienos y las prostaglandinas, desde los mastocitos sensibilizados, basófilos y posiblemente desde otras células, al protegerlas contra la provocación del monofosfato de adenosina (AMP), con lo que queda bloqueada la broncoconstricción inducida por las agresiones indirectas producidas por alergenos, ejercicio físico y eosinófilos.

Por ejemplo, en este aspecto, el formoterol es más eficaz que el salbutamol y el salmeterol resulta inefectivo como se demuestra al no reducir la excreción urinaria del leucotrieno E-4 después de la estimulación del alergeno bronquial; la terbutalina inhalada reduce la actividad de las células inflamatorias en el pulmón, mientras que el salmeterol, con una acción más prolongada, inhibe las fases tanto iniciales como tardías de las reacciones subsiguientes a la provocación antigénica, así como el correspondiente incremento en la reactividad bronquial a la histamina.

Otros autores niegan el efecto antiinflamatorio de los agonistas ⇓$_2$-adrenérgicos, aunque, si bien *in vitro* se han demostrado varios efectos sobre las células inflamatorias, hay pocas evidencias directas de que sean realmente importantes para los pacientes asmáticos *in vivo*; además, le achacan la posibilidad tanto de incrementar la tolerancia a la exposición de agentes predisponentes del AB, por ejemplo a los alergenos, como de enmascarar el desarrollo de la inflamación sintomática de las vías aéreas. Se puede concluir que, en esta dirección de la respuesta

inflamatoria y los $\Downarrow_2$-agonistas, aún los datos disponibles no son suficientes.[18,22,344,345,347]

Efecto neuromodulador

Es conocido que los agentes $\Downarrow_2$-agonistas inhiben la neurotrasmisión colinérgica y la broncoconstricción neural no colinérgica, por la liberación de neuropéptidos desde los nervios sensoriales, destacando que el formoterol inhibe muy potentemente la liberación sensorial de neuropéptidos.

Incremento de la integridad vascular

El efecto de los $\Downarrow_2$-agonistas en la circulación pulmonar es dispar, porque, por un lado, producen aumento del flujo y dilatación de la circulación bronquial, así como por otro, inhiben la exudación plasmática por su efecto en las vénulas poscapilares. Al inhibir la permeabilización microvascular en las vías respiratorias suprime la exudación plasmática hacia las vías traqueobronquiales que, en el caso de la terbutalina, es a causa de la capsaicina y la bradicinina. Estos efectos son más destacados en los nuevos agonistas $\Downarrow_2$ de acción prolongada.[18,348]

Estímulo de secreción de iones y agua

En animales se ha visto que los $\Downarrow_2$-agonistas incrementan el movimiento de los iones de cloro y agua a través de las células epiteliales hacia la luz bronquial.

Incremento del movimiento ciliar

Los $\Downarrow_2$-agonistas elevan el transporte e incrementan el aclaramiento mucociliar en los bronquios humanos.[5]

Disminuyen la hiperreactividad bronquial

Disminuyen la HRB ¿sobre la base de una menor inflamación de las vías aéreas?, aunque se señala que el tratamiento regular con $\Downarrow_2$-agonistas pudiera afectar adversamente la reactividad de las vías aéreas.

Disminuyen el engrosamiento de la membrana basal

Existe la demostración histológica de que el empleo de los $\Downarrow_2$-agonistas disminuye y detiene el engrosamiento de la membrana basal en la submucosa y el número de mastocitos allí localizados.

Efectos adversos de los $\Downarrow_2$

No obstante sus efectos positivos, los $\Downarrow$-agonistas tienen efectos adversos que no pueden ser soslayados, que obligan a reconocer que deben ser empleados como medicación de rescate (a bajo nivel), quedando los antiinflamatorios como fármacos de primera línea. Estos efectos negativos pueden ser agrupados en 3 grandes categorías:[18]

1. *Por su acción farmacológica:*
   a) Temblor muscular.
   b) Aumento de la frecuencia cardiaca.
   c) Arritmias cardiacas.
   d) Hipoxia.
   e) Daño miocárdico.
   f) Elevación de la creatina-fosquinasa.
   g) Hipopotasemia.
   h) Hiperglicemia.
   i) Toxicidad a los propelentes.
   j) Aumento de la secreción y aclaración mucosa.
   k) Muerte.
   l) Otros efectos farmacológicos.
2. *Por uso prolongado:*
   a) Tolerancia a los $\Downarrow_2$-adrenérgicos.
   b) Pérdida de protección contra los estímulos broncoconstrictivos.
   c) Hiperrespuesta bronquial.
3. *Detectados por la clínica:*
   a) Broncoconstricción paradójica.
   b) Incremento de la mortalidad y cuadros de suma gravedad.

Por su acción farmacológica

A causa de la distribución tan difusa que tienen los receptores $\Downarrow_2$-adrenérgicos, se produce un grupo de respuestas indeseables cuando son absorbidos en la circulación sistémica. Entre estas las más frecuentes son:

Temblor muscular

Es el principal efecto secundario a causa del tratamiento con agonistas $\Downarrow_2$-adrenérgicos y es dependiente del tipo de fibra involucrada. En los músculos de contracción lenta la tensión y el grado de fusión en contracciones subtetánicas están disminuidas; esta depresión de la contracción muscular lenta se piensa que es el responsable del temblor muscular, aunque existe una considerable variación individual en esta respuesta; en los músculos de contracción rápida existe incremento de estos parámetros. Es una manifestación que puede llegar a ser severa, porque los músculos esqueléticos tienen una gran dotación de $\Downarrow_2$-receptores adrenérgicos estimulados directamente por estos medicamentos.[15,90,345]

Esta manifestación puede ser reducida al disminuir la dosis o con el tiempo; raras veces limita el ejercicio de los atletas cuando se emplea como preventivo del asma inducida por ejercicio. El bambuterol, éster de la terbutalina, tiene mucho menos efecto temblorgénico que esta y cuando se emplean los agonistas $\Downarrow_2$-adrenérgicos por vía parenteral se presenta con mayor intensidad que cuando se emplean por vía inhalatoria.[15,90,349]

Aumento de la frecuencia cardiaca

Menos común con el empleo de agonistas $\Downarrow_2$-selectivos que cuando se emplean agonistas $\Downarrow_1$ y $\Downarrow_2$ no selectivos (por ejemplo, isoproterenol). Sin embargo, cualquier estimulación de los receptores $\Downarrow_2$-adrenérgicos determina un aumento de la frecuencia cardiaca igual a la causada por otros agentes broncodilatadores selectivos o no, al provocar vasodilatación, caída de la presión arterial y un reflejo simpático compensatorio que incrementa el gasto cardiaco, manifestado en un incremento de la frecuencia cardiaca.

Sin embargo, el tratamiento del asma aguda severa con drogas $\Downarrow$-estimulantes, al disminuir también la resistencia de las vías aéreas y ser por tanto, menor el esfuerzo respiratorio necesario, produce una disminución de la frecuencia cardiaca después del tratamiento, aún a altas dosis; lo común es que se produzca un incremento modesto de la frecuencia cardiaca si se respetan las dosis señaladas; por ejemplo, una dosis alta de 300 ∝g de salbutamol provoca, además de temblores, aumento de la frecuencia cardiaca.[15,233,345]

Arritmias cardiacas

Este es un aspecto al que se debe dirigir la preocupación, porque si bien son infrecuentes en pacientes con corazones normales, pueden llegar a ser importantes en pacientes con enfermedad cardiaca. La posibilidad de incrementar los efectos arritmógenos cardiovasculares con el empleo de los $\Downarrow$-agonistas puede ser mayor en pacientes con tendencia a la irritación miocárdica. La presencia de hipoxia, acidosis respiratoria, hipotiroidismo, hipopotasemia, el uso de cafeína y de teofilina contribuyen a elevar la irritabilidad miocárdica.[233]

Hipoxia

En pacientes con asma severa aguda los agonistas $\Downarrow_2$-adrenérgicos pueden causar una disminución transitoria de la PaO_2 mayor de 5 mm Hg, posiblemente por vasoconstricción compensatoria en las vías áreas con ventilación disminuida, combinado con un incremento en el flujo sanguíneo pulmonar, por el aumento del gasto cardiaco. No se constituye en un serio problema si se monitoriza la SaO_2 o si se le aplica oxigenoterapia al paciente.[15]

Daño miocárdico

También debe ser preocupación tanto el daño como la necrosis miocárdica, la cual puede producirse por el empleo de altas dosis de isoproterenol y otras catecolaminas, empleadas por largos períodos de tiempo.[233]

Elevación de la creatin-fosfoquinasa

Desde 1977 se viene reportando en pacientes asmáticos adultos, agudos o crónicos, elevación en los niveles de creatin-fosfoquinasa (CPK), la cual está atribuida al incremento del uso de los músculos respiratorios. Estudios isoenzimáticos confirmaron que las elevaciones eran a expensas de las isoenzimas de CPK en el músculo esquelético.

Más reciente se acepta que esta elevación de la CPK se produce en sujetos específicos; por ejemplo, en aquellos que tienen asma crónica moderadamente reversible y en los que requieren tratamiento continuo con teofilina. Otros autores no han encontrado relación directa entre estas elevaciones y la actividad asmática.

La hipótesis de que sea a causa del trabajo intenso de los músculos respiratorios para mantener una función pulmonar óptima, ha permitido sugerir que determinar la CPK pudiera servir de marcador de la cronicidad del asma. No se debe olvidar que los esteroides al ser causa de miopatía también alteran los valores de la CPK, al igual que la presencia de hipopotasemia.[233]

Hipopotasemia

Hace más de 65 años fue descrita la acción hipocalémica de la adrenalina sobre el potasio sérico. Se ha visto en animales de experimentación que la inyección intravenosa de epinefrina produce un incremento inicial y una caída posterior de los niveles de potasio en sangre, respuesta mediada por los receptores $\Downarrow_2$-adrenérgicos, puesto que fue prevenida con el bloqueo selectivo $\Downarrow_2$. También los agonistas $\Downarrow_2$, empleados tanto por inhalaciones, vía oral o por vía intravenosa, cambian el flujo de iones sobre la membrana celular.

La hipopotasemia es responsable de serios efectos secundarios, siendo más probable que ocurra en pacientes que no son tratados regularmente con $\Downarrow$-estimulantes antes de su ataque agudo de asma o en aquellos que tienen un nivel sérico de potasio cercano a lo bajo o bajo. Los esteroides sistémicos pueden aumentar esta hipopotasemia parcialmente por un efecto contrarrestante sobre la tolerancia y al efecto mineralocorticoideo. También está el hecho de que el tratamiento con los $\Downarrow_2$-adrenérgicos, en ocasiones, puede coincidir en pacientes que están recibiendo diuréticos, asociación que puede determinar bajos niveles séricos de potasio; en estos casos, según otros autores, la hipopotasemia previa a recibir la estimulación $\Downarrow_2$-adrenérgica, provoca un decrecimiento menor en los niveles plasmáticos de potasio.

Los mecanismos propuestos se relacionan con una disminución de la actividad de la bomba Na^+-K^+-ATPasa activada en su unión con el receptor $\Downarrow_2$-adrenérgico en el músculo esquelético y la modificación de la permeabilidad de la membrana celular a iones que, como el potasio, tienen una concentración extracelular disminuida. So-

bre esta base se ha postulado que los pacientes con niveles de potasio normales altos o elevados, podrían responder más intensamente a la estimulación $\Downarrow_2$-adrenérgica y, en caso de tener niveles bajos, la respuesta podría ser menor de lo esperado.[15,350-353]

En la práctica se ha visto que los numerosos agonistas específicos de los receptores $\Downarrow_2$ empleados en el AB, pueden provocar no más que una hipopotasemia moderada (de 0,3 a 0,5 mmol/L después de un aerosol de 0,15 mg/kg de salbutamol nebulizado); se considera que corresponde solamente a la expresión de un balance alterado de iones de potasio sobre la membrana celular y no a causa de un incremento de la excreción desde el cuerpo, es decir, que se refiere a un incremento del transporte del ion potasio dentro de los músculos esqueléticos, lo cual no provoca disminución de los niveles del potasio corporal total, en contraste con la provocada por los diuréticos.

De todas formas, se hace necesario tomar precauciones en pacientes que reciben digitálicos, o corregir la depleción de potasio por tratamientos diuréticos o empleo de corticosteroides y aminofilina, en los que el uso de los $\Downarrow_2$-agonistas puede profundizar esa condición, con lo cual los hace más sensibles a las arritmias; en la práctica, no se reportan importantes arritmias cardiacas atribuibles a esta hipopotasemia, aunque pudiera incrementar el riesgo de arritmias cardiacas.[15,233]

Hiperglicemia

En ocasiones un paciente diabético puede requerir un ajuste en su dosis de insulina al iniciar el empleo de un $\Downarrow$-agonista, aunque habitualmente es un problema menor salvo que coincidan la diabetes, los $\Downarrow$-agonista y los esteroides.[45,350]

Toxicidad de los propelentes

Se ha cuestionado el efecto tóxico de los propelentes fluorocarbonados presentes en los inhaladores dosis-metrada (IDM) por estar implicados en el desencadenamiento de arritmias y en la depresión de la contractilidad miocárdica. Se ha visto que una inhalación deliberada de grandes cantidades de fluorocarbonados, como lo hacen los grandes consumidores de esta droga, puede causar la muerte a partir de arritmias ventriculares.[233]

Incremento de la secreción y aclaramiento mucoso

Los $\Downarrow$-agonistas incrementan la secreción mucosa, pero otros autores señalan un aumento del aclaramiento mucoso por efecto ciliar, atribuido a los agentes simpaticomiméticos, por un mecanismo complejo que incluye un incremento en la frecuencia de contracción ciliar, probablemente por la activación del AMPc en los filamentos de la actina y miosina de los cilios, cambios en el volumen de la secreción, así como en los efectos específicos en el transporte de iones. Los broncodilatadores adrenérgicos afectan la velocidad del moco en las vías aéreas; por ejemplo, en los pacientes asmáticos la velocidad de la excreción de moco es de 1,8 a 2,9 mm/min; después de la administración del terbutalina, esta velocidad puede incrementarse hasta cerca de 4 mm/min.[233]

Muerte

Las evidencias ligadas al empleo regular o frecuente de los $\Downarrow_2$-agonistas con el incremento de la muerte por asma aumentan cada vez más, se relaciona con el empeoramiento del asma, posiblemente reforzando la respuesta de las vías aéreas a los alergenos, aunque a los agonistas $\Downarrow$-selectivos se les atribuyen menos efectos serios.[22]

Otros efectos farmacológicos

Existe la posibilidad de que los $\Downarrow$-agonistas alteren las glándulas salivales, facilitando que los pacientes tratados con estas drogas muestren una susceptibilidad aumentada a las caries por compromiso de la secreción de saliva, así como irritación de la orofaringe. Se ha señalado hipomagnesemia e incremento ligero de los ácidos grasos libres. Además, se ha reportado glaucoma agudo en pacientes tratados por una combinación de salbutamol nebulizado y bromuro de ipratropium. Raramente se han descrito reacciones de hipersensibilidad, incluyendo angioedema, urticaria, broncospasmo, hipotensión y *shock*. En los niños se describe hiperreactividad.[15,345]

Por uso prolongado

Tolerancia a los $\Downarrow_2$-adrenérgicos

Un efecto bien reconocido por la administración regular de los agonistas $\Downarrow_2$-adrenérgicos es el desarrollo de tolerancia (subsensibilidad), que presumiblemente se relaciona con la regulación decreciente (*down-regulation*) de los receptores $\Downarrow_2$-adrenérgicos. Es demostrada por la presencia de efectos no broncodilatadores que incluyen temblores, taquicardia, prolongación del intervalo QT en el electrocardiograma (ECG), hiperglicemia, hipocaliemia y efecto dilatador sobre los vasos sanguíneos.

La disminución de la respuesta ocurre en pacientes tratados regularmente con $\Downarrow_2$-agonistas de acción intermedia, en los cuales se hace particularmente evidente, en un período de semanas, el acortamiento del tiempo de broncodilatación y que, una vez establecido el nivel, es estable si se mantiene el uso del medicamento. Esta situación de subsensibilidad es particularmente evidente en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica y en aquellos tratados con formoterol.

Desde el punto de vista clínico ofrece sólo una importancia limitada, puesto que este acortamiento de duración no es crucial cuando estos son utilizados en resolver los síntomas agudos. Se ha demostrado en animales, donde el desarrollo de taquifilaxia es fácil, que los corticoides son capaces de revertir esta situación. No obstante, la práctica sugiere que los pacientes asmáticos no desarrollan tolerancia de importancia clínica a las dosis convencionales de los ⇓-agonistas, en concordancia con los experimentos realizados; por ejemplo, los efectos secundarios cardiacos fueron mucho menos pronunciados en las crisis agudas que durante el tratamiento de asma crónica ligera a moderada.

En pacientes que tienen una historia de sobreempleo de broncodilatadores adrenérgicos, particularmente por aerosoles, no puede ser descartada por completo, la posibilidad de que sufran tolerancia y si se incrementa la dosis de los $\Downarrow_2$-estimulantes se estará facilitando que se instale. Otra forma en que se ha evidenciado esta situación es a través de la pérdida de respuesta ante la provocación de estímulos como la metacolina, AMP y alergenos, así como la disminución de la función pulmonar cuando se compara con los resultados del tratamiento en demanda con $\Downarrow_2$-agonistas.[354-358]

Existen pacientes que son más sensibles a los efectos deletéreos de los broncodilatadores que otros. Se ha señalado que el empleo de salbutamol inhalado regularmente durante 2 semanas, incrementa la HRB a alergenos y causa tolerancia de los efectos protectivos del salbutamol en la broncoconstricción inducida por alergenos. Por ello se recomienda que se empleen dosis adicionales de glucocorticoides inhalados (GCI) en caso de un incremento de las necesidades de broncodilatadores. Se ha postulado que sólo los pacientes que utilizan más de 400 mg / día de salbutamol sufren declinación de la función pulmonar, lo cual sería un buen criterio para emplear asociadamente los GCI.[358]

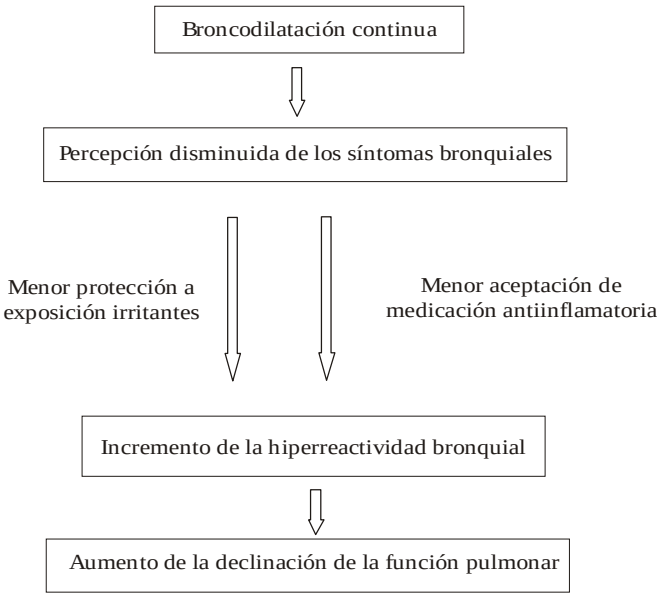
Pérdida de protección contra los estímulos broncoconstrictivos

Con el empleo prolongado de los $\Downarrow_2$-agonistas, tanto de los de acción intermedia como de los de acción prolongada, la protección contra la broncoconstricción, sobre la base de dosis-respuesta, desencadenada por estímulos como la histamina, metacolina, AMP, ejercicios, hiperventilación en aire frío y seco, disminuye considerablemente; por ejemplo, con el empleo prolongado de salmeterol por 4 semanas se pierde un tanto la protección contra la broncoconstricción inducida por ejercicio.[345]

Hiperrespuesta bronquial

La supresión del empleo regular de $\Downarrow_2$-agonistas es seguida de un incremento en la HRB por el bloqueo en las acciones antiinflamatorias de los mastocitos o por facilitar la inhalación de grandes dosis de alergenos; en el esquema 17 se puede ejemplificar la situación:[358]

Esquema 17
HIPERREACTIVIDAD POSSUPRESIÓN DE LOS β_2-AGONISTAS



Detectados por la clínica

Broncoconstricción paradójica

Se ha reportado esporádicamente la producción de severo broncospasmo durante o inmediatamente después de la inhalación de agonistas $\Downarrow_2$-adrenérgicos. En algunas circunstancias ello parece ser el resultado de un efecto irritante de los propelentes en el momento en que las vías aéreas del paciente están hiperreactivas. Si fuera la droga, la reacción ocurriría consistentemente y el paciente reconocería esta respuesta paradójica.[345,359]

Incremento de la mortalidad y cuadros de suma gravedad

En la época de la gran epidemia de mortalidad en los años de 1960, ocurrida en 6 países, los fallecimientos ocurridos fueron incriminados al empleo del isoproterenol mediante IDM de alta dosificación, que en ese momento se introdujo en el mercado. En la epidemia de los años 1970, limitada a Nueva Zelandia, los fallecidos fueron atribuidos a la introducción del fenoterol, con concentraciones por puff muy superiores a los otros productos agonistas $\Downarrow_2$-adrenérgicos disponibles.

Aunque existen numerosas controversias al respecto, un último estudio realizado en Canadá, demostró que los pacientes fallecidos se relacionaban, entre otras va-

riables, con el empleo de más de 1,4 canistras de IDM mensualmente. En general, se ha postulado que existe relación entre el uso de los ⇓-agonistas y las muertes por asma, pero una cuidadosa revisión de la literatura no ofrece evidencias firmes de que los broncodilatadores causen incremento de la morbilidad o mortalidad del asma; quizás, por el hecho de ser administrados mediante nebulización a los pacientes más severos, es probable que este asmático estuviera en mayor riesgo de morir por asma que otros pacientes que pudieron ser tratados con dosis por IDM.

Una pobre percepción de la severidad del asma parece ser un predictor de asma severa y es posible que las drogas broncodilatadoras influyan en la señal aferente, así como su procesamiento por el cerebro. El efecto de enmascaramiento puede ser particularmente importante con el empleo de los broncodilatadores de acción prolongada, los cuales logran suprimir la necesidad subjetiva de utilizar una droga antiiinflamatoria durante el uso crónico.[345,358,360-363]

A pesar de estas afectaciones, se puede concluir que los agonistas $\Downarrow_2$-adrenérgicos deben ser considerados como causantes de bien más que de daño. Las posibles explicaciones para tal aumento de efectos secundarios y complicaciones asociados al empleo de $\Downarrow_2$-broncodilatadores incluyen:[18]

1. Aumento de la severidad del asma por incremento de la HRB con el tiempo.
2. Razón dosis / frecuencia como marcador de severidad asmática o de control pobre.
3. Sobredependencia del "alivio instantáneo" que provoca retraso en el empleo del tratamiento antiinflamatorio.

Empleo de los $\Downarrow_2$-agonistas

Métodos de prescripción

Los $\Downarrow_2$-agonistas pueden ser utilizados de dos formas diferentes: según necesidad o demanda, o mediante el cumplimiento de una pauta regular o reglada, ambas con ventajas y desventajas e indicaciones más o menos precisas o específicas.

Empleo de los $\Downarrow_2$-agonistas "según necesidad o demanda"

El empleo de los agonistas $\Downarrow_2$-adrenérgicos de acción corta e intermedia, utilizados según necesidad o demanda para suprimir los síntomas de asma, goza de aceptación universal, siendo considerados como la terapia de primera elección para el asma episódica (donde se deben utilizar según la necesidad del paciente) y para la prevención del ABIE (utilizado como preventivo antes de iniciar la actividad física). Esta "necesidad", determinada por la presencia de broncospasmo o no, exige ser definida y caracterizada previamente con su médico de asistencia.

Numerosos estudios señalan que cuando el paciente usa solamente el $\Downarrow_2$-agonista de su elección según necesidades, al compararlo con el empleo regular de fenoterol 4 veces al día, el asma fue mejor controlada. Cuando se emplea el método "a demanda" se logra una reducción muy significativa del consumo del producto, por lo cual se considera que no hay razón para prescribir dosis fijas de $\Downarrow_2$-agonistas en el asma crónica.[18,45,345,362,363]

Empleo de los $\Downarrow_2$-agonistas mediante pauta "regular o reglada"

El empleo de estos productos en forma de pauta regular, reglada o de dosis fijas mediante IDM, se realiza a intervalos de 6 a 8 h; esta forma de administrar los $\Downarrow_2$-agonistas ha provocado mucha controversia, por ello se expondrán los argumentos a favor y en contra de este método:

1. A *favor:* [135,233,345,357]
   a) Estudios donde se empleó terbutalina y salbutamol de forma regular de 2 a 12 semanas el control del asma aumentó o por lo menos no empeoró, de donde se acepta que, con excepción del fenoterol, el tratamiento regular (de mantenimiento) con agonistas $\Downarrow_2$-adrenérgicos parece que no tiene efectos adversos en los pacientes con asma.
   b) Algunas escuelas son renuentes a recomendar el uso "según necesidades" de broncodilatadores simpaticomiméticos y más bien insisten en que debe volverse a la formulación con horario y dosis definida, sin dejar a juicio del paciente la cantidad de droga que debe utilizar, porque si la educación del sujeto no es óptima, puede abusar de esta y no buscar ayuda médica precoz.
   c) Para otros autores, este método de administración es el recomendable para los pacientes con AB moderada a severa.
2. *En contra:* [5,345,362-369]
   a) Existencia de una estrecha relación entre el deterioro de la función respiratoria del paciente asmático y el empleo continuo, con "intención" profiláctica, de drogas $\Downarrow_2$-agonistas, explicándolo a través de una falla que impide alterar la respuesta básica inflamatoria en las vías aéreas, incluso en contra de una constricción protectiva de las vías aéreas, la cual reduce la cantidad de alergenos o irritantes que alcanzan los bronquiolos.
   b) Se acepta, asimismo, que con el empleo pautado se mantiene la capacidad broncodilatadora, pero se acentúa la sensibilidad bronquial a estímulos inespecíficos.
   c) También existe preocupación sobre el uso regular de los $\Downarrow_2$-agonistas como único tratamiento, por la

sospecha de que, luego de la administración de estos productos, se produzca una disminución en el número de los ⇓-receptores en algunos tejidos, primariamente en los leucocitos circulantes, aunque se señala que esto no afecta mucho el grado de broncodilatación, aunque sí acorta la duración de esta más que la cantidad.

d) Ha sido demostrada una mejoría clínica después de reducir o cesar el tratamiento regular con $⇓_2$-agonistas, aunque puede darse una HRB como efecto de rebote (durante un máximo de 60 h) después del cese brusco del tratamiento.

e) También las elevadas dosis mensuales de $⇓_2$-agonistas, aplicadas por medio de un IDM y capaces de mostrar respuesta adversa dosis-dependiente empleadas según pauta *regular*, indican abuso con el empleo de este método por las consideraciones siguientes:
   - Provoca omisión de otros tratamientos, especialmente la inhalación de esteroides, como resultado del alivio sintomático producido por los $⇓_2$-agonistas.
   - Favorece la presencia de arritmias cardiacas por hipopotasemia, hipoxemia o por un efecto cardiaco directo (especialmente con el fenoterol).
   - Determina el desarrollo de tolerancia, con o sin efecto rebote, de la HRB.
   - Facilita el aumento de la penetración de antígenos a través de las vías aéreas broncodilatadas.
   - No hay evidencias de que tengan un efecto sustancial sobre la inflamación crónica característica del AB.
   - Se considera que la inhalación regular de agonistas $⇓_2$-adrenérgicos puede ser un importante factor causal del incremento mundial en la morbilidad por asma.

Tales discrepancias y consideraciones desfavorables harán difícil y poco razonable tratar de persuadir a los pacientes para que se abstengan del uso regular de este medicamento si previamente ya lo hacían. Al tener en cuenta esta alta posibilidad se elaboraron las recomendaciones siguientes que pudieran ser efectivas hasta nuevos estudios:[15,18,362]

1. Mantener el tratamiento profiláctico aún cuando se empleen agonistas $⇓_2$-adrenérgicos de forma continua.
2. Cuando sea posible, insistir menos sobre el uso diurno de los agonistas $⇓_2$-adrenérgicos.
3. Evitar, en lo posible, altas dosis o suspensiones bruscas del tratamiento para soslayar el fenómeno de rebote.

Empleo de los ⇓-adrenérgicos de acción corta

Derivados de las catecolaminas

También llamados simpaticomiméticos, estos medicamentos se caracterizan, de forma general por una acción rápida que los convierten en la primera opción ante un broncospasmo súbito e inesperado, con manifestaciones o no de sibilancia.Tienen un anillo 3,4-hidrobenceno común y una cadena lateral de etilamino, estructura de la que difiere la epinefrina por la ubicación de un grupo metilo. La efedrina fue el primer simpaticomimético efectivo utilizado por vía oral, determinando la liberación directa de las catecolaminas almacenadas, más que a través de receptores adrenérgicos. Las catecolaminas sintéticas, derivadas de la norepinefrina, su núcleo básico, incluyen: isoproterenol, isoetharina, rimiterol y hexoprenalina. El isoproterenol es sintetizado a partir de cambios en el grupo metilo; por adición de un grupo etilo se obtiene la isoetharina y así se han venido obteniendo estos compuestos.[233,369]

A pesar de ser drogas potentes, con un pico de broncodilatación en 5 min o menos, no son recomendadas en la mayoría de los cuadros clínicos, porque la duración de su acción es limitada a 1 o 2 h y sus efectos cardiovasculares resultan más persistentes que sus efectos broncodilatadores. No son agentes $⇓_2$-específicos y con rapidez quedan metabolizados, tanto intracelularmente como en tracto gastrointestinal por la vía catecol-O-metiltransferasa, la monoaminooxidasa, y las sulfatasas intestinales, lo cual explica su corta vida-media y su inefectividad cuando son ingeridos por vía oral.[68,369]

Las catecolaminas comprenden los productos siguientes: adrenalina (epinefrina) e isoprenalina (isoproterenol).

Adrenalina (epinefrina)

Se caracteriza por tener una significativa acción α_1, α_2, $⇓_1$ y $⇓_2$. Ofrece una potente respuesta broncodilatadora por su acción $⇓_2$-adrenérgica, pero su efecto sobre los receptores α y $⇓_1$ impiden su empleo sistemático. Se utiliza en etapas tempranas del tratamiento del estado de mal asmático (EMA), cuando aún los corticosteroides no están desempeñando su pleno papel. Están contraindicados formalmente en pacientes con alteraciones cardiovasculares, glaucoma de ángulo estrecho y en los hombres con hipertrofia prostática (puede precipitar crisis de retención urinaria).

La dosis habitual es de 0,2 a 0,3 mL de una solución al 1:1000 cada 20 min por 3 dosis por vía subcutánea, hasta 1,0 mL. Su acción es inferior a 1 h y su empleo provoca taquifilaxia y arritmias cardiacas.[369]

Presentación

. *Adrenalina* (epinefrina), ámpula de 1 mg al 1:1000 en 1 mL de solución acuosa.

Isoprenalina (isoproterenol)

Es un agente $\Downarrow_2$ muy selectivo; junto con el fenoterol, es considerado el agonista total de los $\Downarrow_2$, aunque cuando se administra por vía parenteral es algo menos selectivo en el pulmón. Es el medicamento a emplear cuando las demás medidas no hayan brindado los resultados esperados y se aprecie peligro de falla respiratoria y como último recurso antes de la ventilación artificial mecánica, existiendo muy pocas indicaciones para este medicamento por esta vía, ya que en todas las circunstancias cabe esperar una importante taquicardia sinusal, elevación de la presión arterial sistólica, arritmias, daño miocárdico, etc.[15,233]

La dosis recomendada a su inicio es de 0,0375 ∝g / kg / min para incrementar su administración, de manera muy cauta, hasta un máximo de 0,225 ∝g / kg / min.

Presentación

. *Isuprel* (Isoprenalina), ámpula de 0,2 mg en 1 mL y de 5 mg, en 5 mL de diluente.

Empleo de los ⇓-adrenérgicos de acción media

Tienen una acción limitada de 4 a 6 h, siendo los fármacos de elección en el tratamiento de las exacerbaciones agudas del AB y son también útiles en la prevención del asma inducida por ejercicio. Los principales grupos y compuestos de esta categoría son los derivados de los resorcinoles y de las saligeninas:[90]

Derivados de los resorcinoles

Fueron descubiertos en el intento de lograr una acción broncodilatadora más duradera con menos actividad cardiogénica. Para ello fue necesario reemplazar el núcleo catecol por un anillo 3,5-hidrofenol. Los resorcinoles se derivan de una simple modificación de la molécula del isoproterenol; la terbutalina es, molecularmente, similar al metaproterenol, excepto por una sustitución de un butil terciario en el grupo amino; son medicamentos que se caracterizan por su efectividad oral, la broncoselectividad y la larga duración de su acción. Los principales productos derivados de los resorcinoles son el metaproterenol, procaterol, terbutalina, fenoterol, formoterol y salmeterol.

Metaproterenol

Este producto, al igual que el fenoterol, es un agonista pleno de los adrenoceptores $\Downarrow_1$, pero con menor potencia que el isoproterenol, sobre el cual tiene un efecto preferencial por los $\Downarrow_2$-receptores, a través de los que se estimula la adenilciclasa intracelular (enzima que cataliza la conversión de adenosina trifosfato (ATP) en 3'5'-adenosina monofosfato cíclico (AMPc), y cuyo incremento ha sido relacionado con la relajación del músculo liso bronquial y la inhibición de liberación de mediadores de la hipersensibilidad inmediata desde las células, particularmente desde el mastocito. El metaproterenol no es metabolizado por la catecol-O-metiltransferasa, inhibe la monoaminooxidasa y los antidepresivos tricíclicos.[296]

Como otros simpaticomiméticos, puede producir efectos cardiovasculares significativos en algunos pacientes: alteraciones en el pulso, tensión arterial, y cambios en el ECG o uno de estos; por ejemplo, provoca caída de la presión sistólica, con disminución de la frecuencia cardiaca después de 1 h de iniciar el tratamiento; el paro cardiaco ha sido reportado en numerosos pacientes posterior a su empleo en dosis excesivas, y cuya exacta causa es desconocida.

En estudios recientes en animales de laboratorio se ha visto que cuando los ⇓-agonistas y las metilxantinas son administradas a un tiempo, se pueden producir arritmias cardiacas y muerte súbita, existiendo evidencias histológicas de necrosis miocárdica; la significación de estos hallazgos no se ha podido llevar a humanos.

Al igual que otros aerosoles ⇓-adrenérgicos, también puede producir broncospasmo paradójico con amenaza de vida para el paciente; si esto ocurre es necesario detener de inmediato su empleo y buscar otras terapias alternativas.[369]

Por causa de estos elementos su empleo exige ciertas precauciones. Queda contraindicado en pacientes con arritmias cardiacas y taquicardia, y más aún en los que presenten alteraciones cardiovasculares (incluida la cardiopatía isquémica), hipertensión arterial, hipertiroidismo, diabetes mellitus, pacientes con trastornos convulsivos o con historia de hiperrespuesta a las aminas simpáticas. Entre sus interacciones se señalan un efecto aditivo al emplearse con otros aerosoles ⇓-adrenérgicos.

Se emplea a dosis variable en dependencia de la presentación del producto:

1. Por IDM: 1 puff de 0,65 mg cada 3 a 4 h (8 % de los pacientes tendrá efectos adversos).
2. Nebulizaciones a 0,5 %: 1 gota / kg en 3 o 5 mL de solución salina 0,9 %.
3. Nebulizaciones 0,4 o 0,6 %: 1 dosis única cada 8 a 12 h.
4. IDM de polvo micronizado: 1 inhalación de 150 mg cada 8 a 12 h.
5. Tabletas de 10 mg: 1 tableta cada 8 a 12 h.

Presentación

. *Alupent*, Laboratorio Böehringer Ingelheim; metaproterenol sulfato, IDM, 0,65 mg / puff, por 100, 200 o 300 dosis.

. *Alupent*, Laboratorio Böehringer Ingelheim; metaproterenol sulfato, solución para nebulizaciones a 0,5 %, frascos de 10 y 30 mL con gotero calibrado.
. *Alupent*, Laboratorio Böehringer Ingelheim; metaproterenol sulfato, solución para nebulizaciones a 0,4 y 0,6 %, dosis única o viales por 2,5 mL, en cajas de 25 viales.
. *Alupent*, Laboratorio Böehringer Ingelheim; metaproterenol sulfato, inhalaciones de polvo micronizado de 150 mg, por 100 o 200 inhalaciones.
. *Alupent*, Laboratorio Böehringer Ingelheim; metaproterenol sulfato, tabletas de 10 y 20 mg por 100 tabletas.
. *Alupent*, Laboratorio Böehringer Ingelheim; metaproterenol sulfato, jarabe: 10 mg por cucharadita de 5 mL, en frascos de 16 oz.

Procaterol

Fue sintetizado por Yoshizaki y colaboradores en 1976. Es un agonista adrenoceptor $\Downarrow_2$ muy potente y selectivo. Es un compuesto bicíclico que no posee la estructura catecolamínica. Es activo por vía oral y no es metabolizado por la cetecol-O-metiltransferasa o la monoaminooxidasa, lo cual contribuye a extender la duración de su acción. No produce efectos cardiacos indeseables en el asma severo agudo.[47]

Terbutalina

Ha sido reportado por Dahl que la terbutalina inhalada reduce la actividad de las células inflamatorias en el pulmón. Puede provocar broncospasmo paradójico, agravar la diabetes al provocar cetoacidosis. En algunos pocos pacientes puede producir ligero temblor de manos (20 %), dolor de cabeza, o sensación de tensión nerviosa, los cuales desaparecen a los pocos días; muy raramente produce vértigos, erupción de manchas rojas en la piel o en el interior de la boca, calambres musculares, hipopotasemia.

Otras manifestaciones reportadas son: hipertensión, angina, vómitos, vértigo, estimulación central, insomnio, cefalea, nerviosismo, sabor no habitual, resequedad o irritación de la orofaringe, palpitaciones, taquicardia, cambios en el ECG, al igual que el isoproterenol (pausa sinusal, extrasístoles supraventriculares, bloqueo auriculoventricular, extrasístoles ventriculares, depresión del ST-T, inversión de la onda T, bradicardia sinusal, y otros). Desde el punto de vista alérgico, puede provocar reacción de hipersensibilidad inmediata con urticaria, angioedema, *rash*, broncospasmo (8 %) y edema de la orofaringe.[18,233,370]

Debe ser utilizado con precaución en pacientes hipertensos, hipertiroideos, con historia de convulsiones, diabetes mellitus, insuficiencia coronaria, arritmias cardiacas y en los que tienen una respuesta no habitual a las aminas. No debe ser administrado en pacientes que reciben drogas del grupo de los inhibidores de la MAO y los antidepresivos tricíclicos, porque pueden potenciar los efectos sobre los vasos sanguíneos. Antes de tomar el medicamento debe comprobar la fecha de caducidad. La terbutalina ha sido utilizada por vía parenteral con particular preferencia sobre el salbutamol. En altas dosis por vía intravenosa inhibe las contracciones uterinas.

Se emplea a dosis variable en dependencia de la presentación del producto:

1. Por IDM: 1 puff de 0,25 mg según necesidad y sin sobrepasar los 2 mg / día (en 25 % de los pacientes provoca temblores musculares). Se aprecia sus efectos entre 5 a 30 min de haber sido utilizado y dura entre 3 y 4 h hasta 6 h.
2. Ámpula de 0,50 mg: Por vía subcutánea 0,25 mg cada 4 h.
3. Tableta de 5 mg: 1 tableta cada 6 h.

Presentación

. *Brethaire*, Laboratorio Geigy, terbutalina sulfato; IDM, 0,2 y 0,25 mg / puff (200 o 250 ∝g / puff), frascos por 120 dosis.
. *Brethaire*, Laboratorio Geigy, terbutalina sulfato, tabletas de 5 mg, frascos por 60 tabletas.
. *Brethaire*, Laboratorio Geigy, terbutalina sulfato, ámpulas de 1 mg.
. *Bricanyl turbuhaler*, Laboratorio Astra, terbutalina sulfato, turbuhaler, inhalación de polvo, 0,5 mg / dosis, frascos por 200 dosis.

Fenoterol

Difiere de otros $\Downarrow_2$-agonistas en numerosos aspectos. Es un agonista completo de los $\Downarrow_1$-adrenoceptores (el salbutamol y la terbutalina son sólo débiles agonistas parciales); en el del músculo liso bronquial, en el humano, es considerablemente más potente que el salbutamol, diferencia todavía más marcada en dosis mucho más altas. Para un mismo efecto broncodilatador provoca una más pronunciada hipopotasemia y taquicardia que este. Estas diferencias pueden explicar los distintos resultados sobre un mejor control o no en el tratamiento regular con broncodilatadores.[350,354]

Empleado a dosis terapéuticas parece ser cierto que tiene más probabilidades que el salbutamol o la terbutalina de producir efectos secundarios a causa de la actividad $\Downarrow_2$ (disminución del potasio sérico, temblor muscular), como $\Downarrow_1$ (aumento del ritmo cardiaco), tratándose, probablemente, de un fenómeno dosis-dependiente, puesto que el fenoterol se pauta a dosis que son 2 a 3 veces la dosis de los otros 2 fármacos.

Se reporta que el uso regular de 400 ∝g 4 veces al día se asoció con "pérdida de control" sobre el asma y fuerte empeoramiento; por ello, ha sido incriminado que existe

un aumento en el riesgo de muerte de los pacientes tratados con fenoterol en comparación con aquellos que utilizan otro fármaco (duplica como mínimo el riesgo de muerte o las crisis casi fatales por asma), aunque, de hecho, cualquier incremento de la actividad farmacológica ⇓-agonista, podría conducir a un peor control global del asma en algunos pacientes, a pesar de lograrse una demostrable broncodilatación.

En el caso del fenoterol, el empeoramiento del asma se produce cuando se emplea de manera regular y no según la pauta a demanda. Tiene efectos extrapulmonares indeseables superiores al salbutamol; por ejemplo, se recomienda precaución en caso de metabolismo diabético desequilibrado; en pacientes que ya hayan recibido otros simpaticomiméticos debe tenerse en cuenta un eventual efecto cardiovascular aditivo; iguales medidas deben tenerse en pacientes con tirotoxicosis, insuficiencia del miocardio, angina de pecho, arritmias, hipertensión, estenosis subvalvular hipertrófica de la aorta, glaucoma e hipertrofia prostática. No debe ser empleado en el embarazo, aunque han sido muy estimadas sus acciones tocolíticas en caso de aplicación poco antes del parto.[18]

Se emplea a dosis variable en dependencia de la presentación del producto:

1. Por IDM: en el estado agudo es de 1 puff (200 ∝g), que se puede repetir a los 5 min si es necesario; de mantenimiento se emplean 1 o 2 puff (200 o 400 ∝g) cada 6 a 8 h (dosis máxima: 8 puff al día).
2. Nebulización 0,5 %: entre 10 y 40 gotas, hasta 4 veces por día, en 3 mL de solución salina en nebulizadores habituales a 4 a 6 L / min; la dosis puede ser repetida a las 4 h.
3. Solución oral (200 ∝g / cucharadita): 1 o 2 cucharaditas 3 veces al día.

Es importante destacar que el IDM de fenoterol contiene 2 veces más dosis / puff comparado con otros $\Downarrow_2$-agonistas. El Berodual es un IDM con una mezcla de fenoterol, 0,05 mg / puff y de bromuro de ipratropium, 0,02 mg / puff, que se emplea a razón de 2 puff cada 6 a 8 h. También existe la solución de Berodual para la inhalación por nebulización convencional o mediante electronebulizadores y aparatos respiradores; cada mililitro (20 gotas) contienen: bromuro de ipratropium 0,25 mg y bromohidrato de fenoterol 0,5 mg.[46]

Presentación

. *Berotec*, Laboratorio Böehringer Ingelheim I.G, bromhidrato de fenoterol; IDM, 200 ∝g / puff, por 200 dosis.
. *Berotec*, Laboratorio Böehringer Ingelheim I.G, bromhidrato de fenoterol, jarabe, 200 ∝g por cucharadita, frascos por 60 y 120 mL.
. *Berodual*, Laboratorio Böehringer Ingelheim I.G, IDM con bromuro de ipratropium 0,02 mg / puff y bromohidrato de fenoterol 0,05 mg / puff.

Derivados de las saligeninas

El desarrollo de las saligeninas, agentes t-butilaminos, se logró por los cambios realizados en la posición 3-hidroxi del núcleo catecol (la selectividad adrenérgica deriva de la ubicación de un butil terciaro sustituyente en el grupo amino), acercándose estos productos a los objetivos superiores de los $\Downarrow_2$-agonistas selectivos de acción rápida, en lo referente al empleo por vía oral de manera efectiva, broncoselectividad y larga duración de acción.

Estos agentes no son substratos para la catecol-O-metiltransferasa. Se encuentran en este grupo, el salbutamol (albuterol), el pirbuterol, que resulta de la sustitución del anillo benceno por el anillo de las piridinas, lo cual le permite mantener muchos de los efectos farmacológicos del salbutamol; el bitolterol, que no es un ⇓-agonista por si mismo, aunque es relativamente selectivo para los sitios $\Downarrow_1$ versus $\Downarrow_2$ a causa de sus butil terciaro sustituido en el grupo amino.[233,369]

Salbutamol

Su hidrofilia le garantiza un rápido efecto inicial, pero de corta duración (hasta unas 6 h). Es el más rápido en garantizar la broncodilatación máxima: 60 % tras 1 min, y 80 % a los 2 min.[18]

No debe ser administrado en pacientes que reciben drogas del grupo de los inhibidores de la monoaminooxidasa ni con antidepresivos tricíclicos, porque pueden potenciar los efectos del salbutamol sobre los vasos sanguíneos. Utilizarlo con precauciones en pacientes hipertensos, hipertiroideos, con historia de convulsiones, diabetes mellitus (pueden agravarla y provocar cetoacidosis), o portadores de insuficiencia coronaria, arritmias cardiacas, o con antecedentes de tener una respuesta no habitual a las aminas.

Sus principales efectos secundarios son, en algunos pocos pacientes, ligero temblor de manos (20 %), dolor de cabeza, o sensación de tensión nerviosa, los cuales desaparecen a los pocos días. Muy raramente se han producido vértigos o erupción (manchas rojas) en la piel o en el interior de la boca; los calambres musculares son muy raros; puede reducir el potasio en sangre. Puede producir también: hipertensión, angina, vómitos, vértigo, estimulación central, insomnio, cefalea, sabor no habitual, resequedad o irritación de la orofaringe, palpitaciones, taquicardia, nerviosismo. Puede provocar reacción de hipersensibilidad inmediata con urticaria, angioedema, *rash*, broncospasmo (8 %) y edema de la orofaringe. Antes de tomarlo compruebe la fecha de caducidad.[233]

Se emplea a dosis variable en dependencia de la presentación del producto:

1. Por IDM: De 200 a 400 ∝g (2 a 4 puff de 100 mg) repartidos en 4 dosis diarias o, preferiblemente, a

demanda; en el empleo urgente durante el inicio del broncospasmo se recomienda que los puff sean a intervalos de 3 a 5 min, porque el primero "dilata" las vías respiratorias estrechas para permitir mejor acceso del agente a las áreas del pulmón en la segunda ocasión. Se recomienda también una inspiración hasta la casi capacidad pulmonar total, seguida de un período de suspensión de la respiración de unos 5 a 8 s para que las partículas más pequeñas del aerosol se depositen en las vías respiratorias más periféricas. Los espaciadores se emplean cuando el paciente tiene dificultad para coordinar la inspiración y el accionar el inhalador.

2. Nebulización 0,5 %: 10 gotas (2,5 mg) de 3 a 4 veces al día, diluidos en 3 mL de solución salina a 0,9 %.
3. Tabletas de 8 mg de acción retardada: 1 tableta cada 12 h (inician la acción a los 30 min y dura 8 h o más), o 1 tableta de 4 mg cada 8 a 6 h (para adultos y niños mayores de 12 años). En caso de olvido de 1 dosis, se debe tomar esta tan pronto sea posible, pero si se está cerca de la hora correspondiente a la siguiente dosis, no se tomará la olvidada y se esperará la siguiente para tomar esta; tampoco se deben cumplir 2 dosis juntas. El tratamiento con este producto sólo se interrumpe si lo decide el médico.[114,124]

Presentación

. *Ventolin*, Laboratorio Glaxo Wellcome, sulfato de salbutamol, IDM, 90 ∝g / puff, por 200 dosis (esquema 18).

Esquema 18
PRESENTACIÓN DEL SALBUTAMOL

. *Ventolin*, Laboratorio Glaxo Centroamericana S.A., sulfato de salbutamol, IDM de 100 ∝g / puff, por 200 dosis.
. *Ventolin*, Laboratorio Glaxo Wellcome, sulfato de salbutamol, solución para nebulización 0,5 % (igual a 5 mg / mL o 20 gotas). Frasco de 20 mL con gotero acompañante calibrado.
. *Proventil*, Laboratorio Schering Co, sulfato de albuterol (salbutamol), solución para nebuli-zación a 0,083 % por 3 mL (0,83 mg de salbutamol en solución acuosa isotónica sin necesidad de diluir, cajas por 100 unidades.
. *Ventolin*, Laboratorio Glaxo Wellcome, sulfato de salbutamol, ámpulas de 0,5 mg en 1 mL (500 ∝g / mL), en solución isotónica con pH de 3,5. Proteger de la luz.
. *Ventadur*, Laboratorio Britishfarma, sulfato de salbutamol, comprimidos de acción retardada de 8 mg.
. *Ventolin*, Laboratorio Glaxo Wellcome, sulfato de salbutamol, tabletas de 2 y 4 mg.
. *Proventil-repetabs*, Laboratorio Schering Co, sulfato de albuterol, tabletas de 4 mg, acción retardada por 12 h.

Bitolterol

El mesilato de bitolerol es un agonista ⇓-adrenérgico, con una acción preferencial selectiva sobre el adrenoreceptor $⇓_2$. Su metabolito activo es el colterol. Ejerce sus efectos broncodilatadores rápidamente (a los 3 o 4 min) y persiste, al menos 5 h y en algunos casos hasta 8 h (25 a 30 % de los pacientes); provoca poco incremento de la frecuencia cardiaca y se potencia con el empleo concomitante de la teofilina. Se debe emplear con cautela en pacientes con problemas cardiovasculares, coronariopatías, arritmias e hipertensión arterial.

La dosis de empleo por vía respiratoria es: 2 inhalaciones cada 8 h como tratamiento preventivo. En la crisis broncoespástica 2 inhalaciones cada 1 a 3 min y luego, si es necesario, otra inhalación a los 3 min. Como dosis máxima, 3 inhalaciones cada 6 h, o 2 inhalaciones cada 4 h.

Empleo de $⇓_2$-adrenérgicos de acción prolongada

Dentro de los agonistas $⇓_2$-estimulantes se encuentran dos productos novedosos que tienen una acción broncodilatadora lenta y prolongada, en agradable coincidencia que ambos sean derivados resorcinólicos. Estos medicamentos, descubiertos a finales de la década de 1980, combinan una alta afinidad por los receptores $⇓_2$-adrenérgicos con una vida media larga. Sus propiedades de ser productos altamente lipofílicos, les otorga la posibilidad de una acción más lenta, de hasta 12 h y también, por ejemplo en el caso del salmeterol, está relacionado con la unión de su cadena lateral a un sitio específico dentro del receptor $⇓_2$ clásico, llamado *exosite*, mientras que el formoterol parece que entra en contacto con los lípidos del plasmalema, a partir de lo cual gradualmente es liberado, permitiéndole un período prolongado de estimulación del receptor $⇓_2$-adrenérgico.

Hasta el momento estos dos únicos productos disponibles en esta categoría, pueden brindar su acción

durante más de 24 h y en dosis simple bloquean con efectividad la respuesta a los ejercicios y al aire frío, con un efecto broncodilatador igual o mayor que 12 h. También ambos inhiben la liberación de mediadores desde las células inflamatorias con más efectividad que las anteriores drogas $\Downarrow_2$-estimulantes.

Tienen una elevada potencia para inhibir los mediadores liberados de los mastocitos, macrófagos y eosinófilos y para la inhibición tanto de la reacción alérgica inmediata como la tardía, luego de provocaciones alérgicas en asmáticos atópico; así, inhiben la liberación de histamina, leucotrienos y protasglandinas del mastocito pulmonar e inducen a una inhibición significativa de la permeabilidad vascular y de la extravasación de proteínas dentro de la luz de las vías aéreas por lo menos por 8 h, de ahí que ambos sean potentes inhibidores de la exudación plasmática.

Se ha visto que un tratamiento a largo plazo con estas drogas, disminuye la concentración de la proteína catiónica eosinofílica en el fluido del lavado alveolo-bronquial y en suero, en la misma manera que el salmeterol reduce el metabolismo oxidativo de los macrófagos alveolares. La infiltración de células inflamatorias en el parénquima pulmonar estimulada por el factor de activación plaquetaria o por antígenos, es prevenido por lo menos hasta 24 h con salmeterol. No se presentan fenómenos de rebote hasta la semana de suprimidos.[15,90,344,347,357]

Aún no se ha definido el lugar exacto que estos fármacos van a ocupar en el tratamiento del asma, aunque se les concibe sustituyendo el tratamiento rutinario con $\Downarrow_2$-agonistas de corta duración al empleárseles al inicio del tratamiento de mantenimiento del asma crónica, o en aquellos que requieren de un tratamiento regular con agonistas inhalados $\Downarrow_2$ de corta acción, junto con un antiinflamatorio tipo glucocorticoide inhalable (GCI), hasta que la función pulmonar se normalice y sea posible emplear únicamente la terapia antiinflamatoria.

Se utilizan, junto con los GCI en el paso 3 del tratamiento del asma persistente-moderada a severa, y también es útil en aquellos que, recibiendo pequeñas cantidades de GCI, no logran controlar los síntomas; en estos, en vez de elevarlas, se agregan 50 ∝g 2 veces al día de salmeterol, con lo que se logra controlar la sintomatologia. Tales condiciones los hacen muy estimables para brindar protección durante la noche, hora en que los síntomas de asma con frecuencia empeoran, por tanto el objetivo de empleo de estos agentes se centra, fundamentalmente, en el asma nocturna y en el tratamiento preventivo del AIE**.** Estos medicamentos son seguros en la mujer embarazada.[90,287,344,371]

Numerosos autores recuerdan que los tratamientos repetidos con las anteriores drogas $\Downarrow_2$-adrenérgicas de acción intermedia, empleadas a intervalos más cortos tienen el mismo efecto que estas nuevas drogas de acción prolongada. También es conveniente recordar que, no obstante las bondades señaladas, estos productos serán utilizados luego de haber sido introducido el tratamiento con antiinflamatorios, recordando que estos no lo sustituyen, como tampoco su utilización según necesidades para el tratamiento de los síntomas agudos de asma es apropiada.

Estos productos han sido cuestionados en cuanto a su seguridad, aunque en este punto parece que no son peores y quizás sean hasta menos peligrosos que los agentes de acción corta, porque con un empleo adecuado, estas drogas no han sido asociadas con muertes no anticipadas por el asma, aunque hay que destacar que un empleo excesivo o un uso incrementado de estos productos probablemente esté asociado con un deterioro de la función respiratoria y con un incremento de los riesgos de muerte. Se requiere de una vigilancia posprescripción continua, especialmente en casos de asma severa. Tampoco se pueden olvidar los costos y otros aspectos económicos relacionados con el empleo de estos productos.[15,18,46,373,374]

Salmeterol

El salmeterol tiene cierta actividad antiinflamatoria; posee una lipofilidad alta o intermedia (en el formoterol es intermedia), que lo diferencia, en términos de duración de sus efectos, de los $\Downarrow_2$-adrenérgicos de acción intermedia que son de acción rápida, porque se apoyan en su alta hidrofilia. Todo lo contrario, el salmeterol tiene un efecto inicial lento, logrando 50 % de su máxima broncodilatación en 3 min, con una broncodilatación efectiva en 10 a 20 min y una acción prolongada de sus efectos usualmente de 12 h. Es capaz de prevenir tanto la reacción precoz como la tardía frente al alergeno.

Entre las manifestaciones adversas del salmeterol se señalan, por ejemplo, que a dosis alta, se asocia a una mayor incidencia de temblores musculares (8,3 %) en comparación con 1,4 a 1,9 % con el empleo del salbutamol a dosis bajas o altas respectivamente, temblores, dolor de cabeza, palpitaciones transitorias; existe la posibilidad de broncospasmo paradójico y calambres musculares. Está *contraindicado* ante cualquier manifestación de hipersensibilidad a los componentes de la fórmula, en la tirotoxicosis, en los 2 primeros trimestres del embarazo y durante el período de lactancia; en niños menores de 6 años y en las crisis asmáticas.[15,18,134,375-377]

Se emplea a una dosis de 50 ∝g 2 veces al día, con lo cual se logra un significativo aumento del flujo espiratorio máximo tanto en la mañana como en la tarde cuando tienen tendencia a caer, logrando con ello disminuir los síntomas y la necesidad de emplear tratamiento adicional broncodilatador (tratamiento de rescate), lo que se expresa finalmente, por una disminución de la frecuencia del asma nocturna.[364,365]

La dosis habitual por vía respiratoria es:

1. Con rotadisk: 1 "alveolo" (50 ∝g) 2 veces al día (100 ∝g / día), pudiendo llegar hasta 200 ∝g / día si la obstrucción es severa.

2. Con diskus: 1 blister (50 ∝g) 2 veces al día (100 mg / día), pudiendo llegar hasta 200 ∝g / día si la obstrucción es severa.
3. Por IDM: 2 puff de 25 mg (50 ∝g) cada 12 h (100 ∝g / día). En caso de fallar una dosis, inhalar otra tan pronto como sea posible, a menos que falte poco tiempo para la siguiente, en cuyo caso se aguardará a la misma. No duplicar la dosis. En pacientes que tienen dificultad para coordinar el uso del inhalador, se debe emplear el espaciador Volumatic de la Glaxo. En pacientes que solamente sufren de despertar en la madrugada por síntomas asmáticos o asma inducida por ejercicios, puede ser suficiente administrarlo una sola vez al día.[18]

Presentación

. *Serevent-diskus*, Laboratorio GlaxoWellcome, salmeterol (DCI) xinafoato, polvo, 50 ∝g / dosis por 60 dosis.
. *Serevent*, Laboratorio GlaxoWellcome, IDM, hidroxinafoato de salmeterol, 25 ∝g / puff, 60 dosis.

Formoterol

Tiene una rara estructura molecular. Es un agonista $\Downarrow_2$ selectivo y potente (la relajación del músculo liso de las vías respiratorias conseguida es dos órdenes de magnitud más potente que el salbutamol, la isoprenalina o la adrenalina). Logra sus efectos mediante un antagonismo funcional y no por una actividad antiinflamatoria. Su lipofilidad es intermedia (acción rápida y prolongada), a diferencia del salbutamol, que es altamente hidrófilo, mientras que el salmeterol es altamente lipofílico. Esta característica le confiere una protección incompleta contra la RAT provocada por alergenos, según indica la infiltración celular ininterrumpida. También combina muy selectivamente la actividad $\Downarrow_2$ y una vida media larga, provocando broncodilatación y descenso de la reactividad a la histamina que perdura un mínimo de 24 h, además de prevenir los descensos en el FEV_1 que se asocia con la respuesta alérgica inmediata y la respuesta alérgica tardía.

Los efectos secundarios son similares a los $\Downarrow_2$-agonistas de acción corta, con una incidencia dependiente de la dosis; incluye temblores finos en las extremidades, sensación de entumecimiento oral, palpitaciones, vértigos, cefalea, calambres musculares, nerviosismo e hipocaliemia. Se recomienda tomar precauciones cuando se emplea en casos de hipertensión o de enfermedades del tiroides y se recomienda no utilizarlos en niños menores de 5 años.

La dosis habitual por vía respiratoria es de 2 puff de 12 ∝g (24 ∝g) al día; las variaciones son iguales a las descritas para el salmeterol.[18,134,378]

Presentación

. *Foradil*, Laboratorio Geigy, fumarato de formoterol, polvo para inhalación, 12 ∝g / dosis.

Empleo de $\Downarrow_2$-adrenérgicos por vía oral

Las drogas broncodilatadoras $\Downarrow_2$-adrenérgicas de empleo por vía oral se están utilizando cada vez con mayor frecuencia en el tratamiento de pacientes con asma crónica, en especial cuando no tienen respuesta a los productos vía aerosoles, habitualmente preferida en el asma aguda y crónica. Ello se explica por las ventajas siguientes que ofrecen:[233]

1. Rápido desarrollo de la acción que brinda.
2. Larga duración de acción (comparado con las catecolaminas adrenérgicas).
3. Eficacia equivalente a otras drogas por vía oral pero a dosis menores.
4. Facilitan efectos sostenidos y profilácticos más predecibles sobre los músculos lisos de los bronquios periféricos.

Por supuesto, la decisión del empleo de esta vía está en relación con la severidad y duración de la crisis aguda de AB del paciente, el estado fisiológico del AB y el tiempo de tratamiento, y la respuesta terapéutica primaria. Las principales condicionales para su empleo serían las siguientes:[233]

1. *En adultos:*
   a) Asma ligera o intermitente.
   b) Evidencia fisiológica de limitaciones crónicas al flujo aéreo.
   c) Imposibilidad de emplear adecuadamente los IDM e inhaladores de polvo.
   d) Asma nocturna severa.
   e) Pacientes ancianos con producción de moco aumentada y tos persistente.
   f) Obstrucción de las vías aéreas periféricas.
   g) Empleo embarazoso o incómodo de los equipos de aerosoles.
2. *En niños:*
   a) Impedidos de emplear correctamente los equipos de aerosoles, aún con espaciadores.
   b) Más cooperativos al recibir medicamentos por vía oral que aerosoles.
   c) Predispuesto a efectos gastrointestinales colaterales por aminofilina.
   d) En caso de que estén tomando una dosis más baja que la necesaria.
   e) Que se podrían beneficiar de la mayor bioabilidad de las medicaciones por vía oral.

Las preparaciones por vía oral son alternativas muy prácticas para pacientes que no pueden manejar adecuadamente los aerosoles, tanto secos como húmedos, incluso con espaciadores o cámaras; también en pacientes ancianos que tienen incrementada la producción de moco y tos persistente y que requieren de medicación conti-

nua. Cuando las preparaciones inhaladas pueden ser difíciles de utilizar o provocan situaciones embarazosas en algunos pacientes (ligadas a la pérdida de privacidad, por ejemplo cuando están en el trabajo).

Los pacientes, aún con buen entrenamiento, tienen tendencia a abusar de las drogas aerosolizadas simpaticomiméticas; en ellos se ha visto que cuando cambian a agentes orales equivalentes, muchos son menos dado a la sobremedicación dado que la duración de la acción de las drogas por vía oral es mucho más prolongado que los aerosoles. Por otra parte, se sabe que el tratamiento con broncodilatadores inhalados no controla el asma nocturna o el asma altamente lábil.[233]

Para estos pacientes las formulaciones de acción prolongada (AP) de ⇓-adrenérgicos (también la aminofilina de AP), pueden ser una buena elección, aunque no son tan efectivos como los $⇓_2$-adrenérgicos de larga duración. Por último, se ha señalado que los broncodilatadores inhalados no pueden siempre alcanzar las vías aéreas periféricas cuando la impedancia máxima es causada por obstrucción refractaria de las vías aéreas grandes o moco espeso en el sistema de conductos proximales. Es una importante opción en niños que no pueden o no saben utilizar correctamente el IDM.[233,344]

Por vía oral los $⇓_2$-agonistas ejercen su acción a los 30 min, el efecto pico ocurre 1 o 2 h después y dura unas 3 a 6 h.[5]

Empleo de $⇓_2$-adrenérgicos por vía parenteral

Por definición, parenteral significa no administrado a través del canal alimentario. No obstante esta palabra es utilizada, generalmente, para especificar la administración mediante inyección. Las variadas rutas para la administración parenteral incluyen la vía: subcutánea, intramuscular, intraorbital, intracapsular, intravenosa e intraarterial.

Para algunos autores, de forma muy personal, incluyen bajo esta determinación la administración de aerosoles que, mediante la captación celular de varias catecolaminas, provoquen una respuesta sistémica similar a la administración parenteral verdadera.

La importancia de esta vía puede quedar ejemplificada con el hecho de que la administración parenteral de epinefrina es utilizada, desde hace mucho tiempo, como elemento definitorio de asma y, a la vez, el fallo de respuesta a la administración parenteral de agonistas $⇓_2$-adrenérgicos ha servido como una definición funcional del estado de mal asmático (EMA). Las formas parenterales comunes incluyen disoluciones para inyección por vía intravenosa, subcutánea o intramuscular.

En general se acepta que el empleo de los $⇓_2$-agonistas por infusión o inyectados se deben reservar para los pacientes que les resulta imposible inhalar cuando presentan un cuadro agudo de asma y a la vez, el tratamiento sistémico debe ser cambiado a tratamiento inhalatorio tan pronto como sea posible.[46,233]

La administración de los $⇓_2$-agonistas por vía subcutánea determina una acción entre 1 y 3 min, alcanzando el efecto máximo a los 15 o 20 min, mantenido por espacio de 2 h.[5]

A continuación exponemos el resumen del empleo de broncodilatadores no anticolinérgicos en el asma bronquial (cuadro 17).[378]

Metilxantinas y sus derivados

Las metilxantinas se vienen empleando en el manejo del asma desde hace más de 50 años, aunque su uso habitual comienza al principio de los años de la década de 1970 reportándose su eficacia como monoterapia preventiva del asma crónica.

El descubrimiento de la teofilina como sustancia broncodilatadora ha recibido poco reconocimiento en contraste con otras drogas, como la penicilina y la insulina. Fue el Dr. May quien primero la utilizó en diciembre de 1921, en los Estados Unidos y al año siguiente Hirsch en Alemania. Unos 15 años más tarde se estableció su uso clínico y se determinó el valor de esas observaciones, publicándose en 1936 y 1937 los primeros trabajos donde se destacaba su empleo en pacientes con asma epinefrinoresistente.

Otros ubican su empleo desde 1927 en relación con el tratamiento de la respiración de Cheyne-Stokes. Más recientemente y a pesar del desarrollo de nuevas drogas, el reconocimiento de que tiene poderes antiinflamatorios y acciones inmunomoduladoras, ha estimulado de nuevo el interés por este producto.[379]

Entre las principales sustancias estructuralmente derivadas de las metilxantinas, los cuales desempeñan un papel crucial en la regulación de la actividad celular inactivando los segundos mensajeros AMPc y GMPc, están:[109,347]

1. *Teofilinas:*
   a) Aminofilina (etilendiamina o diclorhidrato de etilenodiamina).
   b) Enprofilina.
   c) Difilina.
   d) Oxtrifilina.
   e) Bamifilina.
   f) 8-fenilteofilina.
2. *Cafeína*

Mecanismo de acción

Conceptualmente un agente antiasmático ideal debería combinar efectos antiinflamatorios, inmunomoduladores y broncodilatadores; este espectro de actividades farmacológicas pudiera ser logrado por inhibidores de la fosfodiesterasas de nucleótidos cíclicos, pero aún su modo

Cuadro 17

Resumen del empleo de broncodilatadores no anticolinérgicos

Agente genérico	Nombre comercial	Labo-ratorio	Presen-tación	Dosifi-cación	Dosis típica	Vía	Efectos tóxicos
Salbutamol (Albuterol)	Ventolin	Glaxo Wellcome	Polvo	0,1 mg	De 1 a 2 puff cada 4 h	Resp	Temblores, palpitacion, taquicardia, nerviosismo mareos
			Compri-mido	2 y 4 mg	De 2 a 4 mg, de 3 a 4 veces / día (máximo 32 mg / día)	Oral	
			IDM	90 ∝g / puff	De 1 a 2 puff a demanda	Resp	Parto prematuro, hemorragias preparto, riesgo de aborto en el 1er y 2do trimestre del embarazo
			Jarabe	2 mg / 5 mL	De 1 a 2 cucharaditas de 3 a 4 veces / día	Oral	
			Nebuli-zación	5 mg / mL	2,5 mg, 3 a 4 veces / día	Resp	
			Ámpulas	0,5 mg / mL	8 ∝g / kg cada 4 h	S / C	
			Tabletas AP	4 y 8 mg	4 u 8 mg cada 12 h	Oral	
Terbutalina	Brethaire Brethine Bricanyl	Bristol Meyer	IDM	200 ∝g / puff	De 1 a 2 puff cada 4 a 6 h	Resp	
			Tabletas	2,5 y 5 mg	De 2,5 a 5 mg, 3 veces / día (máximo 15 mg / día)	Oral	
			Nebuli-zación	1 %	De 0,03 a 1,0 mL / kg, 4 veces / día	Resp	
			Ámpulas	1 mg / mL	0,25 mg cada 15 a 20 min (máximo 0,5 mg / 4 h)	S / C	
Meta-proterenol	Allupent	Böeh-ringer	IDM	650 ∝g / puff	De 1 a 2 puff cada 3 o 4 h (máximo 12 puff / día)	Resp	
			Tabletas	10 y 20 mg	De 10 a 20 mg, 3 a 4 veces / día	Oral	
			Jarabe	10 mg en 5 mL	De 1 a 2 cucharaditas, 4 veces al día	Oral	
			Nebuli-zación	5 mg / mL	De 0,2 a 0,3 mL, 4 veces / día	Resp	
Biltolterol	Tornalate		IDM	370 ∝g / puff	2 puff cada 8 h (máximo 3 cada 6 h)	Resp	Temblores, palpitación, taquicardia, nerviosismo, mareos
Pirbuterol	Maxair		IDM	200 ∝g / puff	De 1 a 2 puff cada 3 o 4 h	Resp	
Salmeterol	Serevent	Glaxo Wellcome	IDM	25 ∝g / puff	2 puff cada 12 h	Resp	
			DPI	50 ∝g por blister	1 blister cada 12 h	Resp	
Formoterol	Foradil	Geigy	IDM	12 ∝g / puff	0,1 mg / kg, 3 o 4 veces / día	Resp	
			Tabletas	2,5 mg	1 tableta cada 12 h	Oral	
			Nebuli-zación	0,1 %	De 0,01 a 0,03 mL / kg 4 veces / día	Resp	

IDM: Inhalador dosis-metrada; DPI: Dispositivo de polvo a inhalar; Resp: vía respiratoria; S / C: vía subcutánea; AP: Acción prolongada.

de actuar no es conocido por completo. Entre los principales mecanismos invocados para explicar las acciones de las metilxantinas están: la inhibición de los nucleótidos cíclicos de fosfodiesterasas, el antagonismo con los receptores de la adenosina y otros mecanismos. [90,109,379,441]

Inhibición de los nucleótidos cíclicos de fosfodiesterasas

En las metilxantinas se acepta que su acción se relaciona, probablemente, con la inhibición competitiva de la descomposición del monofosfato de adenosina cíclico (AMPc), a partir de que se produzca un incremento intracelular, por la fosfodiesterasa o por la inhibición de receptores de adenosina y como consecuencia, un aumento de la liberación de adrenalina endógena (algunos productos logran igual acción y no han sido asociados con broncodilatación).

Se sabe que la teofilina aumenta la concentración intracelular de nucleótidos cíclicos en los músculos lisos de las vías aéreas y en las células inflamatorias por inhibición de la hidrólisis fosfodiesterasa-mediada de estos nucleótidos; a su vez, la inhibición de los tipos II y IV de las fosfodiesterasas relajan el músculo liso en las arterias y vías aéreas pulmonares, postulándose sobre esta base que las acciones antiinflamatorias o inmunomoduladoras probablemente resulten de la inhibición de la isoenzima tipo IV.[379]

Por otro lado, el efecto broncoprotectivo contra la respuesta temprana a la broncoconstricción inducida por antígenos y leucotrienos D-4 parece ser mediada por un común y desconocido mecanismo molecular que no incluye la inhibición de la fosfodiesterasa o el antagonismo de los receptores de adenosina. La estimulación de la respiración mediada centralmente, las náuseas y vómitos, así como las arritmias ventriculares que resultan de concentraciones séricas tóxicas de teofilina, son con probabilidad mediadas por la inhibición de la fosfodiesterasa no selectivas en sitios extrapulmonares (hoy se trabaja en desarrollar compuestos que actúen en las isoenzimas que predominan en células relevantes para la fisiopatología del asma, evitando aquellas fosfodiesterasas importantes en otros órganos).

Antagonismo de receptores de la adenosina

Un antagonismo no específico de los receptores de adenosina, parece ser el mecanismo mediante el cual la teofilina incrementa la ventilación durante la hipoxia, disminuye la fatiga de los músculos del diafragma y la liberación estímulo-mediado por la adenosina desde los mastocitos. También ha sido planteado que algunos efectos adversos de la teofilina; por ejemplo, el incremento de la actividad psicomotora, taquicardia sinusal, secreción ácida del jugo gástrico, diuresis y el antagonismo del ácido . -aminobutiricobenzodizepina, un receptor complejo en el cerebro, probablemente también resulten del antagonismo de los receptores de adenosina. Estos mecanismos también disminuyen el flujo sanguíneo cerebral, aunque su efecto es pequeño y carezca de relevancia clínica.[379]

Este mecanismo es cuestionado sobre la base de que la enprofilina, una metilxantina que no antagoniza los receptores de adenosina, es mucho más potente como inhibidor de la fosfodiesterasa y como broncodilatador que la teofilina, mientras que la 8-fenilteofilina, un potente antagonista del receptor de adenosina, que no puede inhibir la fosfodiesterasa, no relaja el músculo liso bronquial *in vivo*.[29]

Otros mecanismos propuestos

También han sido propuestos otros mecanismos, entre los que se destacan:

1. Interacción con las proteínas reguladoras del nucleótido guanina (G-proteínas), con inhibición del metabolismo del monofosfato de guanosina cíclica (GMPc).[15]
2. Incremento de la liberación de catecolaminas endógenas, ya que *in vitro*, la teofilina ha demostrado que actúa sinérgicamente con los ⇓-agonistas.
3. Efecto de traslocación del calcio intracelular, su disponibilidad y utilización.
4. Efectos sobre el metabolismo de los fosfolípidos.
5. Leve antagonismo con las prostaglandinas.

Aminofilina. Farmacocinética

Absorción por vía oral

La aminofilina es bien absorbida, en forma rápida, consistentemente y completa, cuando se administra como una solución o en tabletas sin capa entérica; sus niveles son detectados en suero a los 10 a 30 min.

Al respecto, numerosos trabajos sugieren que pueden existir variaciones circadianas en la farmacocinética de la teofilina; por ejemplo, después de la dosis de la tarde, el tiempo tomado para lograr la concentración sérica pico, es más prolongado que después de la dosis matutina, valorándose que las dosis dadas por las tardes son absorbidas más lentamente que las dosis de las mañanas.

Además, en los pacientes asmáticos que reciben dosis iguales de teofilina de acción prolongada (AP) cada 12 h, inmediatamente antes de la dosis de las 8 a.m. tienen mayores concentraciones que antes de la dosis de las 8 p.m; también son menores en las madrugadas, pudiendo caer hasta un nivel subterapéutico en un momento en que la obstrucción del flujo aéreo habitualmente empeora. La absorción es algo retardada y casi no completa cuando la droga es administrada después de las comidas, ya que

ciertos alimentos pueden retrasar su absorción; por ejemplo, enlentece ligeramente cuando se ingiere una dieta con alto contenido de carbohidratos; la comida con mucha grasa disminuye su velocidad de absorción más que una rica en proteínas.[379]

Absorción por vía rectal

Por esta vía la absorción es rápida y confiable, no así en las formulaciones por supositorios, cuya absorción es errática.

Absorción por vía respiratoria

Por vía de aerosoles no causa una broncodilatación significativa.

Absorción por vía parenteral intramuscular

La inyección intramuscular es muy dolorosa, posiblemente a causa de la alcalinidad de la preparación, por lo que no se emplea esta vía, aunque por esta la absorción es confiable.

Metabolismo

Una vez absorbida es distribuida predominantemente a través del agua extracelular, con un aparente volumen de distribución de cerca de 0,5 L / kg de peso corporal tanto en niños como adultos. Cruza libremente la barrera placentaria y pasa a la leche materna, aunque los efectos adversos de esta droga son menores en los infantes que la reciben de esta manera. En el plasma, 40 % se une a las proteínas y es degradada por el hígado, así como metabolizada primariamente por dos diferentes isoenzimas de la familia del citocromo hepático P-450: la N-demetilación a 1-ácido 1-metilúrico y 3-metilxantina es mediado por el citrocromo P-450 1ª2, y la 8-hidroxilación a 1,3 ácido dimentilúrico por los citocromos P-450 3ª3 y P-450 2E1, formas en que, en más de 90 %, la aminofilina es excretada por el riñón.[379,386]

Aclaramiento renal

En ausencia de factores como las interacciones de drogas y de anormalidades fisiológicas que alteren la eliminación de la teofilina, no son frecuentes las grandes variaciones en su eliminación. El aclaramiento renal resulta bajo, en un rango entre 2,76 y 8,50 mL / min / m^2 de superficie corporal.[379]

Vida media

En adultos normales y asmáticos, los niveles picos varían de un sujeto a otro entre 2,9 y 12,8 h después de recibir la dosis, aunque la mayoría de los pacientes adultos no fumadores tienen un rango entre ambos extremos, con una media de unas 5,8 a 7,7 h. Sin embargo, la gran mayoría ostentan como mínimo 75 % del máximo valor entre 5 y 8 h después de la dosis. La vida media de la aminofilina está influenciada por numerosas variables conocidas que la prolongan o acortan, por lo que revisten enorme implicación práctica en el tratamiento.

Prolongan la vida media

Un rasgo distintivo de las variaciones en la eliminación de la aminofilina es que pueden ser influenciadas por numerosos factores que provoquen daño en el hígado y sean capaces de afectar la actividad enzimática hepática microsomal, influyendo mucho, además, los niveles de bilirrubina y los niveles séricos de albúminas.

Por ejemplo, prolongan la vida media de la aminofilina: la obesidad, enfermedad hepática, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, insuficiencia cardiaca congestiva o aguda, agudización del estado crítico, virosis, fiebre, las infecciones de las vías respiratorias altas, neumonía, ancianidad, las dietas hiperproteícas e hipercalóricas; también la alargan: la troleandromicina (compromete la función renal), eritromicina y otros macrólidos. En los prematuros el aclaramiento es lento, lo que ha sido atribuido a mecanismos oxidativos aún no establecidos; en los recién nacidos y neonatos, comparándolos con infantes de más edad y niños mayores de un año, el aclaramiento resulta extremadamente lento.

Acortan la vida media

Los niños de más edad tienen un aclaramiento rápido, con una vida media de 3,7 h. El tabaco y la marihuana también desempeñan su papel; por ejemplo, en los fumadores de 1 a 2 cajas por día, la vida media es de 4 a 5 h, mucho más corta que el promedio; este incremento en el aclaramiento de la aminofilina asociado al fumar, obedecen a una posible estimulación del metabolismo hepático por componentes del humo del cigarro. La duración de estos efectos después de dejar de fumar es desconocida, pero pudiera requerir entre 6 meses y 2 años antes de que su nivel se aproxime al de los no fumadores.

Las variaciones en las enzimas hepáticas en la población normal, pueden explicar las variaciones en el aclaramiento de aminofilina en personas que reciben fenobarbital por 4 semanas o más (aunque no hay cambios en su farmacocinética después de su ingestión), ya que estos medicamentos inducen actividad en estas y podría explicar el acortamiento de la vida media; también los factores dietarios influyen en este sentido; por ejemplo, la dieta libre de xantinas, el bistec asado al carbón y la dieta baja en carbohidratos o alta en proteínas. Igual comportamiento ha sido señalado en la fibrosis quística.

Un resumen de los factores que alteran la vida media de la aminofilina se expone a continuación:[386]

1. *Elevan su nivel en sangre* (eliminación disminuida con riesgo de toxicidad):
   a) Alcoholismo.
   b) Cirrosis hepática.
   c) Colestasis.
   d) Hepatitis viral aguda.
   e) *Cor pulmonale.*
   f) Embarazo, tercer trimestre.
   g) Enfermedad pulmonar obstructiva crónica.
   h) Fiebre por más de 24 h.
   i) Insuficiencia renal crónica.
   j) Infección viral de vías aéreas, con o sin fiebre, excepto infección viral sincitial respiratorio en niños o por rinovirus en el adulto.[382]
   k) Infección bacteriana.
   l) *Shock* séptico.
   m) Ciertos medicamentos.
2. *Disminuyen su nivel en sangre* (eliminación aumentada con riesgo de ineficacia):
   a) Fumar cigarrillos o marihuana.
   b) Fibrosis quística.
   c) Dietas bajas en carbohidratos o altas en proteínas.
   d) Ciertos medicamentos.

Eliminación

La eliminación de la teofilina puede depender o no de la dosis y básicamente producirse a través del riñón (90 %). Puede aparecer en la saliva permitiendo, con bastante exactitud, determinar su concentración terapéutica.

Acciones

Las principales acciones de la aminofilina se relacionan con: relajación del músculo liso bronquial, inhibición de la liberación de mediadores, supresión del edema por permeabilidad, disminución de la hipertensión pulmonar, aumento de la fracción de eyección del ventrículo derecho, aumento de la contractilidad del diafragma fatigado, atenuación del incremento de la respuesta alérgica tardía, reducción de la respuesta alérgica inmediata, inhibición de la hiperreactividad bronquial, estimulación central de la ventilación, incremento del aclaramiento mucociliar y otros efectos.[382,386]

Relajación del músculo liso bronquial

Son modestos broncodilatadores (potencia moderada) y no hay dudas que esta acción está relacionada directamente con la concentración que logre en sangre y el tiempo de tratamiento mantenido, aunque esta acción ha sido señalada en concentraciones tan bajas como 5 mg / mL o menos. Si se emplea unido a los ⇓-agonistas, los efectos de relajación devienen aditivos.[15,386]

Inhibición de la liberación de mediadores

En este punto es bueno destacar que la capacidad de la teofilina de controlar el asma crónica, a pesar de su pequeño grado de actividad broncodilatadora, se explica por los efectos inmunomoduladores, antiinflamatorios y broncoprotectivos que potencialmente contribuyen a su eficacia como una droga profiláctica antiasmática. Hoy se acepta que las metilxantinas pueden ser consideradas como drogas antiinflamatorias, dependiendo de la concentración terapéutica que se logre; en este caso puede reducir la liberación de mediadores desde los mastocitos, habiéndose observado que son capaces de producir una regulación decreciente (*down-regulation*) de la función de las células inflamatorias e inmunes *in vitro* e *in vivo*, y son capaces de disminuir el conteo total de eosinófilos.[15,22,45,379,382-384]

Supresión del edema por permeabilidad

Porque disminuye la fuga de plasma del lecho microvascular hacia las vías aéreas.

Disminución de la hipertensión pulmonar y aumento de la fracción de eyección del ventrículo derecho

Se debe a que provoca dilatación de los vasos pulmonares, por lo que ha sido empleada como tratamiento coadyuvante de la disnea paroxística, el edema agudo pulmonar y otras manifestaciones de insuficiencia cardiaca. También reduce la presión arterial sistémica, y virtud de sus efectos inotrópicos positivos provoca taquicardia, lo cual significa un aumento del gasto metabólico miocárdico, normalmente compensado por un incremento del flujo coronario.

Aumento de la contractilidad del diafragma fatigado

Posee un potente efecto sobre la contracción diafragmática en personas normales, considerándose por ello que pudiera tener capacidad para reducir la fatigabilidad de este músculo y, por ende, mejorar su contractilidad en pacientes con enfermedades obstructivas de las vías aéreas. Esta actividad se expresa como un ligero, pero significante incremento en la contractilidad diafragmática a dosis de 50 a 100 ∝mol / L.[5,15,252,379]

Atenuación del incremento de la respuesta alérgica tardía

En los pacientes con asma alérgica la aminofilina atenúa parcialmente el incremento de la respuesta alérgica tardía (RAT) en la obstrucción de las vías aéreas y la respuesta de estas vías a la histamina, así como disminuye la migración de los eosinófilos activados dentro de la mucosa bronquial inducida por el alergeno, aunque en la actualidad se acepta que ejerce poco efecto en la modulación de la RAT. Se ha visto que la supresión del

tratamiento con aminofilina provoca un aumento de los síntomas de asma, especialmente en la noche, o un aumento del número y activación de los linfocitos T en la mucosa de las vías aéreas.[15,382,383]

Reducción de la respuesta alérgica inmediata

En pacientes con asma ligera, la teofilina reduce la respuesta de las vías aéreas a la histamina, la metacolina, los alergenos, el dióxido de sulfuro, el agua destilada, el diisocianato 2,4-tolueno y la adenosina. La disminución o atenuación de la respuesta alérgica inmediata (RAI) al alergeno o al ejercicio al emplear teofilina, puede obedecer a la inhibición de la liberación de los leucotrienos desde las vías aéreas, la atenuación de los efectos del leucotrieno D-4 en su receptor, o el bloqueo de la reacción con los mediadores liberados por los mastocitos inducida por la adenosina; esto sugiere que la teofilina posee efectos antiinflamatorios, inmunomoduladores y broncoprotectores, que contribuyen a su eficacia como terapia preventiva del asma crónica.[379,385]

Inhibición de la hiperreactividad bronquial

La teofilina es capaz de inhibir completamente la hiperreactividad bronquial (HRB) al ejercicio si alcanza una concentración sérica entre 15 y 20 ∝g / mL, que es capaz de determinar un óptimo control del asma crónica también. Inhibe la síntesis y los efectos del factor activador plaquetario, o uno de estos, involucrado en la HRB bronquial.[252]

Estimulación central de la ventilación

Bloquea la disminución de la ventilación que ocurre durante la hipoxia mantenida, pero no por la hipercapnia; tal propiedad ha permitido que se emplee desde 1927 en el control de la respiración de Cheyne-Stokes.[386]

Otros efectos:[5,379, 386]

1. Incrementa el aclaramiento mucociliar.
2. En algunas oportunidades han sido aprovechados sus efectos diuréticos.
3. Provoca vasodilatación periférica.
4. Tiene acción antiespasmódica (relajante del músculo liso ureteral y, por tanto, de cierta utilidad en el tratamiento del cólico nefrítico) y del músculo liso del esfínter esofágico (puede contribuir a incrementar el reflujo gastroesofágico).
5. Aumenta la secreción ácida del estómago.
6. Tiene efectos hipocaliémicos coincidiendo con sobredosis masivas.
7. Disminuye el flujo sanguíneo cerebral.
8. Prolonga el trabajo de parto.
9. En pacientes con miastenia gravis refractaria ha sido utilizada con algún limitado valor.
10. Inhibe la calcitonina.
11. Por vía intravenosa embota la respuesta de la hormona del crecimiento a la insulina e hipoglicemia, teniendo cierto valor en el tratamiento de la acromegalia.

Indicaciones

Las medicaciones empleadas en el asma, comprenden aquellas que resuelven los síntomas agudos y las utilizadas para prevenir los síntomas del asma crónica; la aminofilina ofrece ambas posibilidades. Aún habiendo sido ampliamente suplantada por las nuevas generaciones de broncodilatadores inhalables, mucho más seguros que los viejos adrenérgicos, incluso a dosis altas, la aminofilina cuando es utilizada como droga de mantenimiento en el asma crónica muestra sus mejores condiciones.

En el tratamiento de mantenimiento en el asma crónica, en comparación con los agonistas $\Downarrow_2$-adrenérgicos, la aminofilina resulta más efectiva que el metaproterenol por vía oral, o la terbutalina de acción prolongada (AP) o que el salbutamol 4 veces al día, y ha quedado muy claro que puede ser una ayuda muy eficaz en aquellas situaciones agudas donde no hay una respuesta adecuada con el empleo de los agonistas $\Downarrow_2$-adrenérgicos y corticoides sistémicos. No obstante, la utilización de la aminofilina se limita mucho por su toxicidad y la gran variación del índice de su metabolismo en un mismo paciente con el tiempo, así como entre las diferentes personas de una población. Las principales indicaciones pueden ser resumidas en 10 grandes grupos:[29,90,379,380,382,386,387]

1. Tratamiento primario en casos en los cuales la administración del glucocorticoides inhalables (GCI) es dificultosa o engorrosa, como en los niños y preescolares.
2. Tratamiento de elección en todo paciente que considere mejor adscribirse a un régimen de medicación oral que a uno de inhalación.
3. Como tratamiento de apoyo a pacientes con asma nocturna, con síntomas no bien controlados a dosis convencionales de GCI, asociada o no a simpaticomiméticos orales de vida media prolongada (aunque no ha sido demostrado un efecto aditivo si se emplean juntos o que desarrolle tolerancia luego de ser empleada por largo tiempo).
4. Como una alternativa, no preferencial, en el tratamiento a largo plazo del asma bronquial persistente moderada.
5. Se sigue reservando para el manejo de los pacientes con asma persistente grave, por ser capaz de añadir un beneficio clínico sustancial a un régimen de glucocorticoides inhalados, por ejemplo en pacientes recibiendo 1500 ∝g / día de beclometasona, o uno de prednisona oral dado cada tarde.

6. Su indicación se justifica en pacientes con síntomas agudos severos que no responden rápidamente a otras medidas como el empleo de los $\Downarrow_2$-agonistas y los esteroides. Se ha señalado que agregar aminofilina al tratamiento con salbutamol inhalado y la metilprednisolona intravenosa determina, entre 3 y 48 h después, un gran incremento en el volumen espiratorio forzado en un segundo (VEF_1) y una disminución de las necesidades del tratamiento de rescate con salbutamol inhalado.
7. Puede ser empleada para suprimir y prevenir, o uno de estos, los síntomas de asma y del broncospasmo reversible asociado con bronquitis crónica y enfisema pulmonar al provocar, por acción directa, relajación del músculo liso bronquial.
8. Como tratamiento coadyuvante de la disnea paroxística, edema agudo pulmonar y otras manifestaciones de insuficiencia cardiaca.
9. En el tratamiento de la respiración de Cheyne-Stokes.
10. La aminofilina ha tenido y tiene otras indicaciones menos frecuentes, con el objetivo de:
    a) Incrementar el aclaramiento mucociliar.
    b) Aprovechar sus efectos diuréticos.
    c) Provocar vasodilatación periférica.
    d) Atenuar el cólico nefrítico y el espasmo del músculo liso del esfínter esofágico.
    e) En pacientes con miastenia gravis refractaria (con algún limitado valor).
    f) En la acromegalia, con cierto valor, ya que logra por vía intravenosa embotar la respuesta de la hormona del crecimiento a la insulina e hipoglicemia.

Contraindicaciones

Entre las principales contraindicaciones del empleo de la aminofilina se citan:[109]

1. Hipersensibilidad a las bases xánticas e iguales antecedentes al grupo etilendiamino.
2. Niños menores de 6 años.
3. Pacientes con enfermedad ulcerosa activa.
4. En los que tienen trastornos convulsivos subyacentes (aún recibiendo medicación anticonvulsiva apropiada) y sufren de crisis agudas de asma bronquial periódicamente.
5. Pacientes con avanzada insuficiencia hepática o renal.
6. Infarto agudo del miocardio complicado o en estado de hipotensión.

Precauciones:

1. En pacientes que perciban molestias digestivas con las preparaciones líquidas o formulaciones de liberación rápida. En estos casos pueden realizar las tomas con alimentos, porque, en general, el perfil farmacocinético no se modifica significativamente con la ingestión de alimentos previos o posteriores a la administración de aminofilina.
2. Las cápsulas o comprimidos de liberación lenta o gradual o con cubierta entérica, se tomarán sin disolver, masticar ni morder, tragándolas con suficiente líquido y a intervalos regulares.
3. Deben evitarse la ingestión de grandes cantidades de bebidas con cafeína, tales como té, café, cacao, cola y chocolate, es decir, productos que pueden aumentar los efectos secundarios de este medicamento.
4. La aparición de sintomatología gastrointestinal o nerviosa no es indicativo fiable de sobredosificación (el más seguro es la medida de los niveles plasmáticos de teofilina).
5. En pacientes con determinadas características clínicas, relacionadas estrechamente con su metabolismo o que pueden ser influenciadas de manera negativa por esta; por ejemplo, la eliminación de la aminofilina puede ser alterada por la presencia de enfermedades intercurrentes o por interacciones medicamentosas, ya que pueden enlentecer la eliminación de la teofilina. Si están presentes se administrará con precaución, a dosis menores y a veces previa determinación sérica.
6. La administración de aminofilina durante el embarazo se hará únicamente en aquellos casos donde el beneficio a obtener justifique el posible riesgo. La teofilina se excreta por la leche materna, debiéndose advertir a las madres lactantes de los posibles síntomas que pueden manifestarse en el niño como taquicardia e hiperexcitabilidad.
7. La teofilina puede inhibir las contracciones uterinas, pero no parece prolongar el parto en las mujeres asmáticas.
8. Empleada junto con la furosemida puede provocar un aumento de la diuresis y asociada a la reserpina puede producir taquicardia; con el hexametonio origina disminución del efecto cronotópico de este fármaco.
9. En los preparados que se acompañan de lactosa (hasta 80 mg / tableta) se han descrito casos de intolerancia a este componente en niños y adolescentes, de manera que, aunque tales cantidades no son aparentemente significativas, en caso de que aparecieran diarreas tal valoración se debe hacer.

A manera de resumen, las situaciones que exigen el empleo cuidadoso de la aminofilina son:

1. Compromiso hepático (hepatitis viral aguda, colestasis, cirrosis, etc.).
2. Insuficiencia renal crónica.
3. Edad mayor de 55 años, en especial en los varones.
4. Portadores de enfermedad pulmonar obstructiva crónica.
5. Insuficiencia cardiaca de cualquier etiología.

6. *Cor pulmonale*.
7. Recién nacidos y niños menores de 6 años.
8. Cuando se asocia a cierto tipo de medicación.
9. En circunstancias como:
   a) Alcoholismo.
   b) Glaucoma.
   c) Úlcera gastroduodenal.
   d) Hipertensión arterial severa.
   e) Hipertiroidismo.
   f) Lesión miocárdica grave.
   g) Hipoxemia intensa.
   h) Embarazo, tercer trimestre.
   i) Fiebre de más de 24 h.
   j) Sepsis viral o bacteriana aguda.

Interacciones

La aminofilina puede interactuar con otros medicamentos y sustancias; algunos influyen en su metabolismo, aumentándolo o disminuyéndolo, otras lo antagonizan y un grupo aumenta su toxicidad o alteran su nivel en sangre. Esta, a su vez, es capaz de iguales interferencias en el metabolismo de numerosos medicamentos, incluso en las determinaciones séricas de estas pruebas. Estas condicionales *obligan* a tenerlas bien presentes cuando se emplee la aminofilina asociada a tales sustancias (cuadro 18).

Empleo de la aminofilina por vía oral

Los preparados de aminofilina pueden ser de liberación rápida o de acción prolongada.

Aminofilina de liberación rápida

La aminofilina de acción rápida contiene entre 79 y 85 % de teofilina anhidra. Se recomienda comenzar con este tipo de preparado (tabletas de 170 mg) a razón de 50 % de la dosis señalada, con la intención de observar cuidadosamente la tolerancia a los efectos secundarios transitorios de tipo cafeínicos provocados por la aminofilina; por ejemplo, náuseas, nerviosismo, insomnio, cefalea, diarreas o irritabilidad que no se relacionan con el nivel plasmático; en caso de no presentarlos o tolerarlos rápidamente, se elevará progresivamente la dosis inicial, en un rango de 25 %, en los próximos 2 a 3 días hasta poder alcanzar las dosis óptima (mínima cantidad del producto con la mejor respuesta deseada).

En caso de que, coincidiendo con un incremento de la dosis, se presentaran los elementos de intolerancia señalados se debe disminuir la dosis hasta el nivel donde era bien tolerada por el paciente. Es importante no mantener la dosis que está provocando síntomas de intolerancia. Otros autores recomiendan iniciar con 50 % de la dosis dividida en 2 tomas o 1/3 de la dosis dividida en 3 tomas para tratar de minimizar aún más estos efectos indeseados.

No olvidar que la finalidad de estas dosis es alcanzar un nivel plasmático de aminofilinemia entre 10 y 20 ∝g / mL, ya que valores mayores se acompañan de manifestaciones de toxicidad y a su vez se han observado buenas respuestas clínicas con niveles inferiores (desde 5 ∝g / mL).[29,379]

Más recientemente comienzan a recomendarse niveles no más elevados de 15 ∝g / mL y en caso de que no haya respuesta a estos niveles, el paciente debe comenzar a ser valorado como candidato a recibir tratamiento corticoideo. Dosis más altas a las señaladas o una respuesta clínica no adecuada exigen el control de la concentración plasmática de teofilina (lo que se llevará a efecto entre los 3 a 5 días después del último incremento de la dosis) y ajuste de la posología. Siempre habrá de tenerse presente que por las grandes variaciones interindividuales en la eliminación de la teofilina, el ajuste de dosis debe ser individualizado y establecido por el médico. En caso de molestias digestivas se pueden realizar las tomas con alimentos.[109,165,388]

Resulta imprescindible el adecuado cumplimiento de la pauta posológica, especialmente en lo referente al espaciamiento de la dosis, cuestión esta a establecer exclusivamente por el médico. En general, la aminofilina de liberación normal debe ser empleada a razón de 170 mg cada 6 a 8 h (o de 3 a 5 mg / kg / dosis). En los pacientes que fuman, al aumentar la eliminación hepática de la aminofilina, las dosis deberán ser mayores o a intervalos más cortos.

Aminofilina de acción prolongada

Las preparaciones de tipo de acción prolongada (AP) mantienen de forma más continua los niveles séricos de la aminofilina, previniendo las amplias variabilidades en los niveles séricos, de la misma manera que, en presencia de situaciones que puedan provocar prolongación de la vida media, estas preparaciones AP se tornan inconvenientes.[386]

Indicaciones

En general, el empleo de esta forma de presentación asegura algunas *ventajas* sobre la aminofilina estándar o de acción rápida; por ejemplo, en la misma manera en que el paciente ingiere menos veces al día este producto se eleva su aceptación, lo cual se refuerza por el hecho de que, con este producto ocurren muy pocas manifestaciones secundarias, porque evita el fenómeno del pico de absorción y ello causa menos variación en las concentraciones séricas de aminofilina.[68, 109]

Si el paciente archiva historia de buena tolerancia a la aminofilina y ha resultado satisfactorio el tratamiento previo con aminofilina de acción rápida (durante un tiempo no menor de 30 días si nunca la había recibido),

Cuadro 18

Interacciones de la aminofilina con otros medicamentos y sustancias

Influencian el metabolismo de la teofilina	Aumentan su nivel en sangre por eliminación disminuida (riesgo de toxicidad)	Alcohol (0,9 g / kg), alopurinol = 600 mg / día, anticonceptivos, ⇓-bloqueadores, cimetidina (> 50 %)[4], ciprofloxacina, claritromicina, clindamicina, disulfiran, enoxacin, eritromicina, estrógenos (etinil), felodipino (20 %), fluvoxamina, halotane, fluotane, interferon, lincomicina, metotrexate, mexiletina, norfloxacina, ofloxacin, pentoxifilina, probenecid, propafenona, propranolol, ranitidina (4), tacrine, tiabendazole, ticlopidina, troleadomicina (>50 %), verapamilo, zileuton.
	Disminuyen su nivel en sangre por aumento de su eliminación (riesgo de ineficiencia)	Aminoglutetimida, barbitúricos (amobarbital, aprobarbital, butabarbital, fenobarbital, mefobarbital, pentobarbital, primidona, secobarbital), carbamazepina, fenitoina, isoproterenol intravenoso, moricizine, mesantoina, rifampicina, sulfinpirazona.
	Neutralizan su metabolismo por antagonismo (riesgo de ineficiencia)	$\Downarrow_2$-bloqueadores (nadolol, pindolol, propranolol, timolol).
	Aumentan su toxicidad en combinación (riesgo de toxicidad)	Efedrina, simpaticomimético, vacuna antigripal, cafeína [té, chocolate (1), café, cola].
	Alteran su nivel sérico por falsos valores altos (riesgo de toxicidad e ineficiencia)	Café, cola, chocolate, fenilbutasona, furosemida, paracetamol, té, teobromina, probenecid.
Influencias de la aminofilina sobre otras sustancias	Aumenta	Excreción carbonato de litio, toxicidad de digitálicos, respuesta a la furosemida, taquicardia por reserpina.
	Disminuye	Efectividad de la eritromicina y de la hidantoína, respuesta cronotrópica del hexametonio.
	Antagoniza	Efecto sedativo de las benzodiazepinas, bloqueo neuromuscular por drogas no despolarizantes.
	Interfiere resultados de los análisis	Ácido úrico (3), catecolaminas en orina, lipidograma (3), TGO-ASAT (3), tiempo de protrombina (2).

(1): A dosis altas; (2): Reduce los valores; (3): Aumenta valores; (4) 5 veces mayor riego de toxicidad grave en pacientes > 60 años.[262]

se puede comenzar a emplear aminofilina de acción retardada, a una dosis que logre el efecto broncodilatador máximo asociado a una mínima incidencia de efectos adversos. Sobre estas bases las mejores indicaciones de esta presentación serían:[68]

1. Una respuesta no satisfactoria al tratamiento con los $\Downarrow_2$-agonistas habiéndose prevenido los factores desencadenantes o agravantes, y con un empleo adecuado del IDM.
2. Como preventivo de las manifestaciones del asma nocturna. Una de las mejores indicaciones de la forma AP de la aminofilina es administrarla entre las 3 y 7 p.m. sobre la base de que la farmacocinética de la aminofilina cambia durante la noche, reduciéndose y enlenteciéndose el pico de concentración de la droga comparado con la toma en la mañana de la misma dosis del producto, a una dosis que brinde suficiente concentración durante la noche para eliminar o, por lo menos, mejorar significativamente la caída en la madrugada, del flujo máximo espiratorio (FEM). Los mejores resultados se comienzan a obtener a los 3 o 4 días de tratamiento.

Dosis

Antes de hablar de la dosis de aminofilina de AP, se hacen necesarias algunas consideraciones que, por lo regular, son ignoradas. La administración de la aminofilina exige tener en cuenta numerosos aspectos que determinarán la respuesta adecuada y la ausencia de complicaciones que aspiramos; con frecuencia, olvidar algunas de sus características esenciales, hacen que el paciente la rechace por molestias evitables o controlables, o que se produzcan situaciones a veces críticas, en la misma manera en que no deben mantenerse posologías no bien toleradas por el paciente. Por ello, habida cuenta que la farmacocinesia de la aminofilina varía ampliamente de paciente a paciente, las dosis que empleemos deberán ser diseñadas con cuidado para encontrar la necesidad en cada caso, con una vigilancia estrecha de los niveles en sangre, si fuera posible.

Para seleccionar la dosis adecuada en cada paciente se debe tener presente los aspectos siguientes:

1. Edad.
2. Variaciones del rango de eliminación entre pacientes.
3. Efectos desproporcionados al cambiar a una concen tración sérica dada.

Particularidades que se han de tener en cuenta:

1. El ajuste de la posología en pacientes obesos debe hacerse según su peso ideal, ya que la aminofilina no difunde al tejido adiposo.
2. El hábito de fumar aumenta la eliminación hepática de la aminofilina, por eso estos pacientes pueden necesitar dosis superiores y a intervalos más cortos, o uno de estos.
3. En los pacientes con síntomas nocturnos persistentes se deben hacer las modificaciones siguientes:
   a) Una *dosis mayor por las tardes* o una simple dosis añadida a esa hora para compensar las concentraciones séricas bajas de aminofilina como resultado de la absorción demorada de la dosis de la tarde.
   b) La *dosis única* permite eliminar las combinaciones de horarios en pacientes que preferentemente tienen sus crisis en horas de la madrugada y sólo es recomendable cuando el paciente tolere la dosis anteriormente señalada, comenzándola 24 h después de la última entrega de la forma de liberación rápida (se recomienda que se realice una dosificación de los niveles de aminofilina en sangre antes y después del cambio a la dosis única). Su aplicación debe considerarse como selectiva a un grupo de pacientes, relativamente reducido, que así lo permiten, especialmente no fumadores; los pacientes que necesitan dosis mayores de 900 mg / día de aminofilina no deben ser candidatos a este método de administración, aunque no exista criterio unánime al respecto; tampoco se emplea en pacientes con crisis aguda de asma.

   Para aplicar este método puede emplearse cualquier preparado de acción prolongada, aún cuando el producto esté diseñado para ser empleado como mínimo cada 12 h; los que se diseñan para una "dosis única", el Theo-24, por ejemplo, tiene una acción de cerca de 18 h en la mayoría de los individuos. La dosis a emplear será menor en caso de presentarse síntomas de intoxicación, ya que puede ser expresión de que la concentración pico es muy elevada (especialmente en pacientes con bajo aclaramiento). En caso de reaparecer síntomas de recurrencia clínica debe pasarse de inmediato a la dosis empleada cada 12 h. En el horario recomendado para la toma única no hay unanimidad, mientras para algunos autores se debe tomar entre las 8 y 10 p. m., para otros debe ser en horas de las mañanas considerando que los alimentos ingeridos, decúbitos y cambios asociados con el ritmo circadiano pueden influenciar el nivel de absorción y aclaramiento de esta forma medicamentosa, o uno de estos. En el caso del Theochron se recomienda su empleo sólo de día.[388,389]
   c) Estos aspectos farmacocinéticos citados han permitido sugerir el régimen de *dosis asimétricas* o "posología no equilibrada" para la aminofilina AP, que consiste en administrar en la tarde el doble de la dosis empleada en la mañana, siendo el total empleado lo calculado para 24 h, por ejemplo 1,5 o 2,5 tabletas / día, se recomienda administrar la dosis mayor por la noche excepto cuando existe una sensibilidad particular del paciente; por ejemplo, si le provoca insomnio. En ese caso, la administración será a la inversa; con esta modificación asimétrica de la dosis se logran óptimas concentraciones de teofilina en la noche, cuestión importante en el tratamiento del asma nocturna (cuadro 19).
4. Si se controlan los niveles plasmáticos de teofilina debe asegurarse que el paciente ha respetado, de manera escrupulosa, la posología de las 48 h anteriores al análisis, no obstante que, en general, se emplea la aminofilina AP sin previa determinación en sangre.

Cuadro 19

Régimen de dosis cada 12 h

Hora	Inicio[1]	Día			
		4	7	10	13
a.m.	200	200	300	300	450
p.m.	200	300	300	400	450
24 h	400	500	600[2]	750	900[3]

(1) Máximo: 10 mg / kg / día; (2) Niveles mayores que 10 a 20 ∝g / mL; (3) Promedio / día: 800 mg.

5. Se recomienda una introducción lenta para soslayar los efectos cafeínicos secundarios menores y transitorios parecidos a la cafeína y que no se relacionan con el nivel plasmático de aminofilina. El régimen inicial deberá evitar el desarrollo de estos efectos, por lo cual se proponen las dosis siguientes que provocan que menos de 10 % de los adultos tengan efectos secundarios menores. En el orden práctico pueden ser recomendadas las dosis siguientes:

a) *Dosis inicial*: De 7 a 8 o 10 mg / kg de peso ideal (PI) / día, sin pasar el primer día de los 300 mg.
b) Primer aumento: De 11 a 13 mg / kg PI / día.
c) Dosis máxima promedio: De 800 mg / día (cuadro 20).

Cuadro 20

Dosis de empleo de aminofilina de acción prolongada

Variable	Dosis (mg/kg/día)	Dosis máxima/día (mg)	Observación Si tolera bien:
Dosis inicial	10	300	Aumentar al 4to. día
1er. aumento	13	450	Aumentar al 4to. día
2do. aumento	16	600	Al 3er. día dosificar su nivel en sangre

Conducta según la concentración sérica (∝g / mL)	
10	Aumente la dosis 25 %
De 10 a 14	Mantenga la dosis si la tolera bien
De 15 a 19	Valore disminuir la dosis 10 %
De 20 a 25	Suspender próxima dosis. Reiniciar con la dosis más baja de aumento
>25	Suspender las 2 próximas dosis. Reinicie con la dosis inicial o más baja

En un orden práctico y teniendo en cuenta si fuma o no y si ha recibido o no aminofilina previamente, se pueden hacer las recomendaciones siguientes:

1. *Dosis inicial*:
a) En asmáticos adultos sin otra patología asociada, no fumadores y sin tratamiento previo con aminofilina, la dosis inicial promedio es 350 mg de aminofilina AP cada 12 h (la dosis nocturna administrada antes de las 8.00 p.m.). Se recomienda que al principio, para soslayar efectos secundarios transitorios de tipo cafeínico, comenzar el tratamiento con la mitad de la dosis recomendada. Otros autores recomiendan iniciar con 50 % de la dosis referida, dividida en 2 tomas o 1 / 3 de la dosis dividida en 3 tomas (en caso de olvidar la toma nocturna administrar a la mañana siguiente la mitad de la dosis fallada.
b) En los metabolizadores rápidos, aumentar la dosis y suministrarala 3 veces al día, ya que la vida media de la aminofilina es más corta en estos pacientes.
c) En pacientes con bajo peso (alrededor de 45 a 50 kg) se emplean unos 150 a 175 mg de aminofilina AP cada 12 h, al igual que para niños mayores de 6 años.
d) En pacientes con peso sobre los 70 kg en la primera semana se administra igual cantidad.
2. *Dosis de mantenimiento*:
a) En la recomendación 1.a), la dois se leva hasta 450 mg / día en 2 dosis.
b) En la recomendación 1.b), la dosis se leva hasta 600 mg en 1 dosis en la noche.
c) En la recomendación 1.d), para obesos, se hace el ajuste según el peso ideal.
d) En los pacientes con enfermedad cardiaca severa, enfermedad hepática, infección viral o muy mayores de edad se hace necesario reducir la dosis de mantenimiento propuesta; por ejemplo, 25 %.

Es de destacar que algunos pacientes logran el control de sus síntomas con dosis tan bajas como 50 mg / día y unos pocos pueden tolerar dosis de 1600 a 2000 mg / día.

3. *Dosis máxima*: La dosis máxima de aminofilina AP es entre 900 y 1400 mg / 24 h, aunque la mayoría recomienda no pasar de 900 en 24 h, ya que dosis superiores exigen la monitorización de los niveles plasmáticos de aminofilina. Algunos individuos, especialmente adolescentes y gente joven, pueden tolerar cantidades de aminofilina en sangre de 20 ∝g / mL.

Finalmente, si se tiene en cuenta las diferentes situaciones clínicas en que se puede desarrollar el AB, nos parece conveniente proponer este régimen de dosis que, además, será el más común, porque no siempre se cuenta con la disponibilidad de determinar los niveles de aminofilina en sangre y es ahí donde la clínica impone sus criterios (cuadro 21).

No obstante, todo este ejercicio de ajuste de dosis exige un control de calidad como mínimo, una dosificación de aminofilina en sangre para determinar la dosis adecuada. Por ejemplo, si clínicamente la evolución se mantiene estable con la dosis determinada finalmente y no se presentan factores que puedan alterar su eliminación, se recomienda medir la cantidad en sangre de aminofilina solo cada 6 a 12 meses. Ahora bien, si la respuesta clínica es insuficiente y no se dispone de este estudio se impone un incremento a razón de 25 % de las dosis máximas.[68]

Cuadro 21

Dosis de aminofilina por día sin conocer la teofilinemia

Pacientes	Estado	Edad (años)	Dosis (mg / kgPI / día)
Asmáticos	Niños	De 6 a 9	De 21 a 24
		De 9 a 12	De 18 a 20
		De 12 a 16	De 13 a 18
	Adultos	No fuma	De 11 a 13
		Fumador	De 15 a 18
		> 65 años	9,5
No asmáticos	Adultos	Insuficiencia cardiaca	De 7 a 8
		Cor pulmonale	De 5 a 7
		Edema pulmonar	De 5 a 7
		Insuficiencia hepática	De 5 a 7
		Insuficiencia cardiaca y hepática	2

(PI): Peso ideal. Recordar que el metabolismo de aminofilina es más rápido en niños, el cual se reduce durante el crecimiento hasta equipararse al adulto a los 16 años.

Para facilitar el recuerdo de las formas de presentación de la aminofilina empleada por vía oral se presenta el cuadro 22.

Empleo de la aminofilina por vía intravenosa

La aminofilina, la sal etilendiamina de la teofilina (equivalente a 80 % de teofilina anhidra) es la formulación que más se emplea por esta vía en comparación con la enprofilina y la bamifilina, así como exige particulares atenciones a la hora de su administración.[384]

La selección de esta vía exige conocer si el paciente ha recibido previamente o no aminofilina, no sólo desde el punto de vista de idiosincrasia a la droga, sino en términos acumulativos. Con frecuencia se hace inevitable utilizarla sin conocer previamente sus niveles en sangre, lo cual exige mayores cuidados aún en cumplir lo que ha sido recomendado en la literatura médica:

1. Si no la ha utilizado previamente:
   a) *Dosis de carga:* Se emplea un "bolo" de 5,6 mg / kg de peso, con lo cual se logra una concentración plasmática de aminofilina de alrededor de 55 ∝mol / L (alrededor de 10 ∝g / mL, aunque se pueden alcanzar concentraciones de hasta 20 ∝g / mL), lo que es igual a 110 ∝mol / L, rango en el cual prácticamente no existen riesgos de efectos secundarios serios, administrada lentamente en 20 a 30 min; como esta técnica resulta engorrosa y susceptible de ser violada involuntariamente, es racional recomendar una pequeña infusión de unos 100 mL de solución salina con la dosis de aminofilina calculada, a pasar en ese tiempo.[381,384]

Cuadro 22

Presentaciones de la aminofilina por vía oral

Acción	Producto	Laboratorio	Forma	Dosificación (en mg)	Observaciones
RÁPIDA	Slo-phyllin	Dooner	Cápsula	100 y 200	Teofilina
	Elixophyllin	Cooper	Cápsula	100 y 200	Teofilina
	Aminofilina	IMEFA	Tableta	170	Aminofilina
	Aminophyllin	Several	Tableta	100 y 200	80 % teofilina
	Choledyl	Warner	Cápsula	100 y 200	64 % teofilina
LENTA	The-odur	Key	Tableta	200 y 300	Teofilina
	Theolair-sr	Riker	Cápsula	250 y 500	Teofilina
	Aminodur	Cooper	Tableta	300	Aminofilina
	Uniphyl	Warner	Tableta	250 y 400	Teofilina
	Eufilina AP	Elmu	Tableta	175 y 350	Teofilina 140 y 281 mg más aminofilina 75 y 151 mg

b) *Dosis de mantenimiento:* 0,5 mg / kg / h (reducida a 0,2 mg / kg / h si se está en presencia de insuficiencia cardiaca congestiva o disfunción hepática).

2. Si se le ha administrado = 48 h antes:

a) *Sin conocer el nivel previo en sangre*:

– *Dosis de carga:* De 2 a 3 mg / kg de peso si no presenta signos de toxicidad, administrado por vía IV lentamente en 20 a 30 min; técnicamente con las mismas precauciones señaladas.[384]

– *Dosis de mantenimiento:* La dosis habitual es de 0,9 mg / kg / h de mantenimiento o 7 mg / kg / día, con lo cual se obtienen concentraciones de alrededor de 40 mmol / L, aunque numerosos autores consideran que constituyen cifras elevadas para los adultos.[15,384]

b) *Con conocimiento de la aminofilinemia:* En caso de que los resultados de los controles arrojen cifras superiores a 20 ∝g / mL se recomienda:

– *Valores entre 20 y 25 ∝g/mL* obligan a disminuir 10 % la dosis y volver a chequear los niveles en sangre al cuarto día.

– *Valores entre 25 y 30 ∝g/mL* obligan a suspender la próxima dosis y disminuir las subsecuentes 25 % y volver a chequear los niveles al cuarto día.

– *Valores superiores a 30 ∝g/mL* hacen obligatorio suspender las 2 próximas dosis y disminuir las subsiguientes en 50 % y chequear de nuevo los niveles en sangre al cuarto día.

– *Resultados menores a 10* ∝g / mL permiten incrementar la dosis en 25 %, con 3 días de intervalo, hasta alcanzar niveles en sangre y respuesta clínica deseados, o uno de estos (cuadro 23).

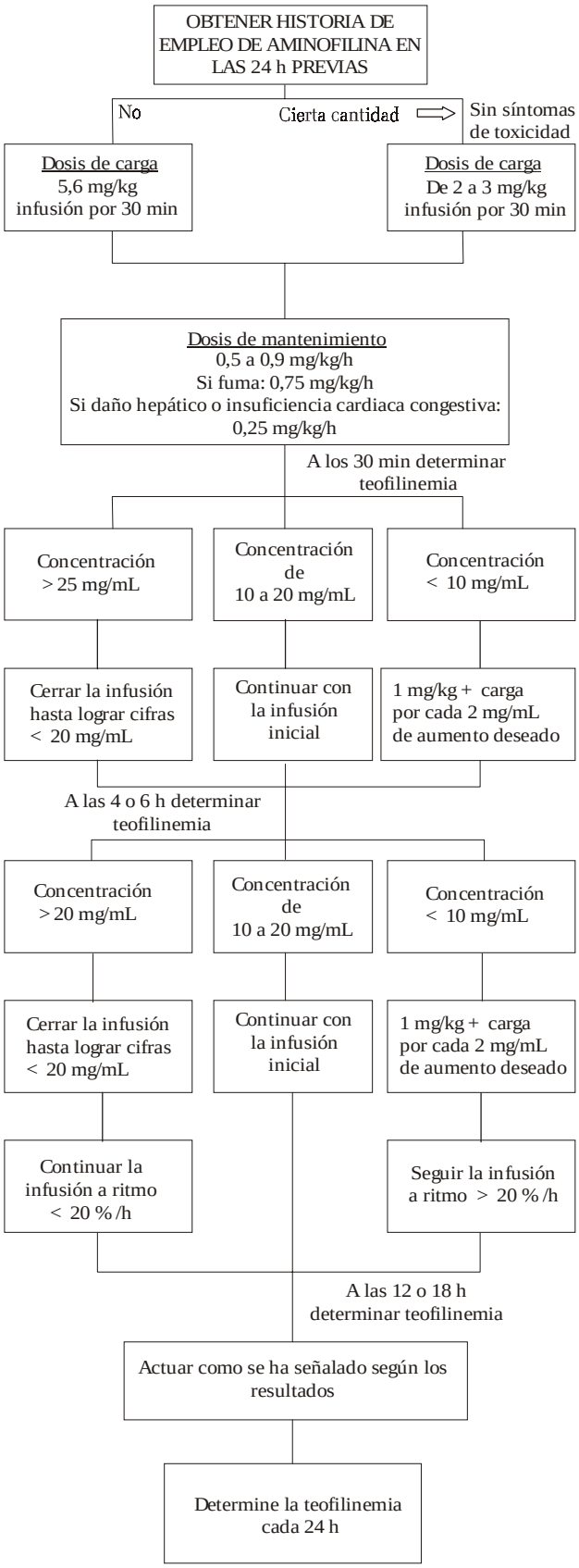
Cuadro 23

Ajuste de dosis según niveles séricos

Nivel sérico (µg / mL)	Actuación
De 7 a 10	Subir 25 % la dosis
De 10 a 20	Mantener control cada 6 a 12 h
De 20 a 25	Bajar 10 % de la dosis.
De 25 a 30	Suprimir la dosis siguiente. Bajar las posteriores 25 %
> 30	Suprimir 2 dosis siguientes y bajar posteriores 50 %

De lo antes expuesto se deduce la importancia que tiene el indagar acerca del empleo previo de aminofilina sistemáticamente y con la mayor precisión, porque constituye un paso preventivo de las manifestaciones tóxicas o de complicaciones extremadamente graves. De ahí que el olvido, bastante frecuente en la práctica diaria, debe ser superado (esquema 19).[384]

Esquema 19
EMPLEO DE LA AMINOFILINA POR VÍA INTRAVENOSA



Determinación de la aminofilinemia

Desde el punto de vista de laboratorio se emplean determinaciones basadas en métodos cromatográficos o en reacciones de un anticuerpo, aunque algunas de estas técnicas han tenido problemas de reacciones cruzadas con la *paraxantina*, el metabolito principal de la cafeína. Los de la aminofilina no representan habitualmente un contratiempo, pero en pacientes con función renal disminuida y acumulación del ácido 1,2-dimetilúrico pueden ocurrir ciertas reactividades cruzadas en algunos de los *test* inmunológicos empleados.[15]

Aspectos técnicos de la determinación de la aminofilinemia:[164,388]

1. Los controles de los niveles plasmáticos de teofilina, demandan que el paciente respete escrupulosamente la posología de las 48 h anteriores al análisis.
2. La toma de la muestra de sangre para la determinación de la aminofilinemia se realiza a las 4 h de la toma matinal del tercer día.
3. Las muestras de sangre deben ser obtenidas, preferiblemente, en el momento de la concentración máxima calculada.

Por ejemplo, se toma la muestra:

1. Si se está empleando tabletas de AP a las 5 u 8 h de ingeridas (momento de la concentración pico), siempre que no haya fallado ninguna toma ni administrado una dosis adicional en las 48 h previas a la toma de muestra y habiendo mantenido un horario regularmente satisfactorio entre cada toma.
2. Antes de la infusión IV, si el paciente tiene historia de haber recibido aminofilina.
3. A los 30 min después de completar la dosis de carga, para determinar qué dosis adicional con iguales fines, o 4 a 6 h y 12 a 18 h después de comenzar la infusión.
4. Según necesidades se repiten para asegurar una correcta concentración terapéutica (mínimo cada 24 h).

Existe una buena correlación entre la determinación de las concentraciones de aminofilina en saliva y las séricas, aunque con alguna frecuencia es variable en cada caso individual.

Precauciones con la aminofilina por vía intravenosa

Ya se ha señalado la importancia de la administración de la aminofilina por vía intravenosa mediante el empleo de una solución adecuada para garantizar el tiempo mínimo exigido para prevenir las manifestaciones de toxicidad, pero también debemos tener presente otros cuidados, pues existe un gran grupo de medicamentos que no son administrables de conjunto en esta solución que por lo demás debe tener un pH neutro. No deben ser administrados en la solución que contenga aminofilina los medicamentos siguientes:

1. Calcio.
2. Cefalotina.
3. Cefalosporinas de segunda generación.
4. Complejo B.
5. Fenobarbital.
6. Fenilhidantoína de sodio
7. Fenotiazinas (clorpromazina, prometazina).
8. Insulina.
9. Meticillina.
10. Metilprednisona.
11. Penicilina G potásica.
12. Prometazina.
13. Succinilcolina.
14. Tetraciclina.
15. Vancomicina.

Efectos adversos de la aminofilina

La eficacia y la toxicidad de la aminofilina aparecen estrechamente relacionadas con la concentración de la droga en plasma; por ejemplo, el grado de broncodilatación y el decrecimiento de la HRB al ejercicio son cambios paralelos a la concentración sérica de la teofilina. Sin embargo, los efectos de broncodilatación, antiinflamatorios e inmunomoduladores de la aminofilina, ocurren a concentraciones séricas bajas, las cuales deben ser adecuadas por algunos pacientes.[379]

En general se acepta que los márgenes terapéuticos de la aminofilina son estrechos. Las manifestaciones de los efectos adversos se agrupan en 2 grandes categorías: amenaza de vida y alteraciones de la conducta.

Este último grupo es más frecuente en niños y puede ser observado incluso cuando los niveles en sangre se encuentran en los llamados "límites de seguridad" (de 10 a 20 ∝g / mL). Los efectos severos más comunes son resultados de sobredosis y comprometen, habitualmente, los sistemas cardiovascular, gastrointestinal, respiratorio y nervioso central y se manifiestan especialmente cuando se inicia el tratamiento con este producto, o cuando estando sus concentraciones muy cercanas a los 20 ∝g / mL se emplean medicamentos que disminuyen su aclaramiento plasmático (elevan su metabolismo, es decir, sus niveles en sangre).[109,164,388]

Efectos transitorios, similares a los de la cafeína, por ejemplo, náusea, irritabilidad e insomnio, y ocasionalmente cefaleas y vómitos, ocurren en algunos pacientes con concentraciones séricas de teofilina por debajo de 20 ∝g / mL. Estos efectos secundarios pueden estar presentes en 50 % de los pacientes cuando se alcanzan bruscamente concentraciones séricas entre 10 y 20 ∝g / mL, y son menos frecuentes cuando las dosis iniciales son bajas y se incrementan a intervalos no menores de 3 días, de manera que estas concentraciones séricas se alcanzan gradualmente.[379]

Son comunes, cuando las concentraciones séricas exceden los 20 ∝g / mL las náuseas, diarreas, vómitos, cefalea, irritabilidad e insomnio, si se alcanzan después de una sobredosis aguda. Se presentan hiperglicemia, hipocalcemia, hipotensión y arritmias cardiacas y si se mantienen concentraciones séricas elevadas, pueden ocurrir convulsiones, encefalopatía tóxica, hipertermia, daño cerebral y muerte (cuadro 24).[391]

Cuadro 24

Relación entre aminofilinemia y efectos secundarios

Concentración ∝g/mL	Síntomas
De 5 a 15	Náuseas, calambres, insomnio, cefalea (raro si se eleva dosis cada 1 o 2 semanas); es común si carga rápida o asociada a efedrina. Temblores si se administra junto a anti-H-2 (raro). Mayor secreción ácida si *ulcus* péptico activo.
De 16 a 35	Náusea, vómito, diarreas, epigastralgia, cefalea, irritabilidad, nerviosismo, insomnio, taquicardia (común si la teofilinemia es > 20 ∝g / mL). Hiperglicemia en neonatos (rara).
> 35	Común: convulsiones (hasta intratables y sin respuesta a anticonvulsivantes), hipoxia cerebral, arritmias cardiacas, paro cardiaco, muerte.

Cuando se trate de pacientes que regularmente ingieren aminofilina, puede provocar efectos tóxicos serios a concentraciones menores de ese nivel. Después de dosis excesivas repetidas; sin embargo, los efectos neurológicos serios pueden ocurrir aún a bajas concentraciones séricas de teofilina, incluso cercana a los 30 ∝g / mL.

Los pacientes mayores de 60 años parecen ser los de mayor riesgo para estos efectos tóxicos, sin olvidar que la aminofilina disminuye el flujo sanguíneo cerebral. Ante estos efectos secundarios se procederá a realizar dosificación de aminofilina en sangre, y se reduce o suspende su administración dependiendo de la gravedad de los síntomas (cuadro 25).[22,388,391,393,394]

Intoxicación por aminofilina

La intoxicación por teofilina y derivados, puede provocar los primeros síntomas sin previo aviso, o expresarse mediante graves efectos secundarios, tales como:

1. Agitación.
2. Arritmias ventriculares.
3. Confusión mental.
4. Convulsiones.
5. Hipertermia.
6. Logorrea.
7. Taquicardia.
8. Paro cardiaco.
9. Muerte súbita.

Cuadro 25

Efectos secundarios de la aminofilina en diferentes aparatos

Aparato / sistema	Síntomas
Gastrointestinal	Náuseas, vómitos, diarreas, epigastralgia, hematemesis, hemorragia intestinal
Sistema nervioso	Irritabilidad, nerviosismo (ansiedad), cefalea, insomnio, hiperexcitabilidad refleja, contracciones musculares, convulsiones tónico-clónicas y alteraciones de la conducta
Cardiovascular	Palpitaciones, taquicardia sinusal o ventricular, extrasístoles o arritmia ventricular, vasodilatación periférica, enrojecimiento facial, hipotensión, muerte
Genitourinario	Albuminuria, potencializador de la diuresis
En otros	Erupciones cutáneas, en particular *rash* y dermatitis exfoliativa, taquipnea, hiperglicemia, alopecia, síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética, fiebre. Agravamiento del asma por su contenido en tartrazina, colorante amarillo Nº 5 y amarillo

La conducta a seguir dependerá del estado actual del paciente:

1. *Si no presenta convulsiones y está consciente:*
   a) Provocar vómitos y lavado gástrico, o uno de estos si tiene menos de 1 h de ingestión.
   b) Laxantes fuertes (sorbitol 70 %) de acción rápida, a dosis elevadas (1 o 2 L).
   c) Utilizar varias dosis de carbón activado y monitorizar niveles de aminofilinemia.
   d) Valorar el fenobarbital para prevenir convulsiones.
2. *Si presenta convulsiones:*
   a) Mantener las vías aéreas despejadas.
   b) Administrar oxígeno.
   c) Inyectar diazepam por vía intravenosa (de 0,1 a 0,3 mg / kg hasta 10 mg) o fenobarbital (de 10 a 30 mg / kg) en dosis de 5 mg / kg cada 5 a 10 min.
   d) Monitorizar los signos vitales.
3. *En casos de intoxicación severa:*
   a) Intubación endotraqueal para prevenir un daño irreversible del sistema nervioso central.
   b) Traslado a una unidad de cuidados intensivos.
   c) Hemoperfusión con carbón activado.

Presentación

- *Aminofilina*, Laboratorio Imefa, ámpulas, 250 mg.
- *Eufilina*, Laboratorio Elmu, ámpulas de 240 mg (196 mg de teofilina).

Cafeína

Se consume desde hace siglos y al igual que la teofilina, es una metilxantina (1,3,7-trimetilxantina) que tiene varios efectos farmacológicos, incluido la broncodilatación, efecto demostrado desde 1921. Muchos de sus efectos pueden ser mediados a través de los ácidos nucleicos y la adenosina, un componente del ATP cuya acción es opuesta a la de la cafeína, tendiendo a enlentecer las funciones del cuerpo, mientras que las metilxantinas actúan como antagonista competitivo para los receptores de adenosina sobre la superficie de las células. Entre los efectos de la cafeína se destacan:[395-398]

1. Efectos estimulantes sobre el sistema nervioso central.
2. Se le ha señalado capacidad de estimular el centro respiratorio medular.
3. Provoca vasodilatación periférica.
4. Incrementa la resistencia cerebrovascular.
5. Aumenta la capacidad del músculo esquelético para el trabajo.
6. Incrementa la secreción gástrica ácida.
7. Eleva el gasto cardiaco y el volumen sistólico.
8. Provoca ligera diuresis.

Respecto a los efectos respiratorios de la cafeína, estudios tempranos reportaron que la respiración era estimulada, tanto en pacientes humanos voluntarios como en portadores de enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Su efecto broncodilatador es comparable a la de la teofilina, pero su pico de concentración sérica se alcanza mucho más temprano (1 h contra 2,2 h respectivamente). Alrededor de 450 mg de cafeína (3 tazas de café) tienen un efecto broncodilatador similar a 200 mg de teofilina. El efecto de 10 mg / kg de peso de cafeína es comparable con el de 5 mg / kg de peso de teofilina, ambos por vía oral. Con esta dosis se observa una mejoría máxima a las 2 h de ingestión de esta sustancia.[395,398]

Se ha postulado que una dosis menor, 5 mg / kg de peso, tiene algún efecto sobre la función pulmonar de pacientes adultos asmáticos, ya que con ello se alcanzan concentraciones plasmáticas de 8,3 ∝g / mL, recordando que la media de la concentración de cafeína, ha sido señalada en 1,7 y 2,12 ∝g / mL en la población. Por ello es posible suponer que las personas recibiendo tratamiento farmacológico espontáneamente, reducen la ingestión de café desde que aparecen las manifestaciones de los efectos secundarios cafeínicos con el empleo de teofilina y simpaticomiméticos. Esta interacción es importante en pacientes mayores, que son más susceptibles de combinar los efectos del café y las drogas que provocan las manifestaciones secundarias.[395,398]

Algunos autores sugieren, indirectamente, que un consumo moderado de café por largo tiempo puede, no sólo reducir los síntomas, sino también prevenir las manifestaciones clínicas del AB. En general existen grandes diferencias de contenido de cafeína en las infusiones según el método de preparación. Para el café el rango varía entre 30 y 150 mg / taza; para el té, el máximo es 50 mg / taza; y para las colas, el contenido varía desde 32 hasta 65 mg por cada 12 oz de bebida. Un estudio señala que 3 tazas de café *percolator* (EUA) son una dosis óptima para un efecto broncodilatador, ya que ello ofrece cerca de 450 mg de cafeína. El café tipo *mocha* (Italia) tiene igual cantidad de miligramos de cafeína mientras que el tipo *espresso* contiene sólo 50 % de esa concentración.[396,397]

Enprofilina

Es una nueva xantina, la 3-propilxantina, que tiene propiedades broncodilatadoras, pero no actividad antagonista de los receptores de la adenosina, con una corta vida media y que parece ser 5 veces más potente que la teofilina en estudios en animales y en pacientes asmáticos, y con un perfil farmacológico más favorable al excretar la droga no metabolizada por la orina; no tiene algunos efectos extrapulmonares de la teofilina como el diurético y la estimulación del sistema nervioso central. Sus efectos gástricos son mucho menores que con la teofilina, la calidad del sueño mejora, sin embargo sus acciones cronotrópicas son notables, provocando episodios de palpitaciones

pero sin arritmias importantes; se han reportado elevaciones de las enzimas hepáticas (a veces 3 veces los valores normales), los cuales se normalizan al suspender el medicamento; otro efecto interesante es la observación de un progresivo aumento de los niveles plasmáticos de esta droga a pesar de proceder a una reducción continuada de la dosis.[171,399,400]

Bamifilina

El clorhidrato de bamifilina es un derivado xántico con propiedades físicoquímicas y farmacocinética que le permiten una acción durante unas 12 h. La absorción intestinal resulta completa y rápida, teniendo una concentración pico a la hora de ingerida, con efecto broncodilatador máximo. Sólo se señala cefalea y gastralgia y en dosis superiores a las recomendadas, náuseas y temblor distal que regresan al reducir la dosis. La administración intravenosa rápida puede provocar convulsiones, hipertermia, colapso, vértigo, náuseas, palpitaciones, visión borrosa y sabor metálico en la boca. Se utiliza, por vía oral 1 confeti de 600 mg o 2 de 300 mg en la mañana y en la tarde.

Presentación:

- *Briofil-300*, Laboratorio Alfa Farmaceutici, confeti de 300 y 600 mg.

Difilina

La difilina tiene una vida media muy corta y es menos efectiva como broncodilatador que la teofilina (tiene solamente 1/5 de potencia), sustancia en la cual no se disocia, por lo que no puede ser detectada en las pruebas de teofilinemia.[384]

Anticolinérgicos

Un número importante de publicaciones ha venido haciendo énfasis en la importancia que confiere la vía neural parasimpática en el control de viabilidad de las vías aéreas. Se sabe desde hace más de un siglo, que la atropina es útil en el tratamiento del asma. La inhalación del humo de la hierba *Datura strammonium*, que contiene el anticolinérgico atropa, ha sido reconocida como beneficiosa en el tratamiento de los problemas respiratorios. Fue introducida en Gran Bretaña desde la India en el sigo XVII, recogida en la literatura Aiurvedic y ampliamente utilizada al comienzo del siglo XIX.

Con posterioridad, el uso del estramonio y los polvos de belladona, tabacos y cigarros se convirtieron en sustancias ampliamente utilizadas, perdiendo su popularidad sólo al comienzo de este siglo con la introducción de los simpaticomiméticos, los cuales probaron ser más seguros y efectivos.[15,108,110,111]

Para comprender el empleo de estos medicamentos se hace necesario revisar la estructura de las fibras de los nervios colinérgicos, sus receptores en las vías aéreas y los estímulos y mecanismos responsables del estrechamiento de las vías aéreas. Las vías aéreas humanas son ricas en inervación colinérgica y el sistema nervioso parasimpático es el mecanismo broncoconstrictor neural dominante.

En el asma bronquial, en particular, un incremento en el tono colinérgico podría alcanzarse a causa de una estimulación aumentada del receptor aferente por mediadores inflamatorios, tales como la histamina liberada a partir de un mastocito degranulado, por aumento de la liberación de acetilcolina por una acción sobre las terminaciones nerviosas colinérgicas mismas, o por un incremento en el tráfico nervioso a través del ganglio colinérgico. El efecto de la acetilcolina en las vías aéreas de los asmáticos es exagerado, como manifestación de una hiperrespuesta no específica.[110,111]

Sin embargo, no puede ser olvidado que las vías aéreas asmáticas son también hiperreactivas a otros estímulos diferentes de la acetilcolina, por ejemplo, mediadores tales como la histamina, los leucotrienos y las prostaglandinas tienen un efecto directo contráctil sobre el músculo bronquial liso no bloqueado por las drogas anticolinérgicas, que solo pueden afectar el componente del reflejo colinérgico de la broncoconstricción, el cual puede ser menos prominente que lo mostrado en los estudios en animales. Otro detalle interesante se obtiene al recordar que la inervación colinérgica es mayor en las grandes vías aéreas que en las pequeñas periféricas, por tanto el efecto anticolinérgico cabe esperarse, predominantemente, en las vías aéreas mayores.

Esta diferencia tiene implicaciones clínicas, ya que las drogas anticolinérgicas impresionan ser menos útiles que los ⇓-agonistas cuando la broncoconstricción toma las pequeñas vías aéreas, a la inversa de los ⇓-agonistas que son igualmente efectivos en las pequeñas y grandes vías aéreas.[110,111]

Todas estas consideraciones sugieren que los mecanismos colinérgicos contribuyen al broncospasmo en las vías aéreas de los asmáticos y, por supuesto, que las drogas anticolinérgicas podrían ayudar positivamente al manejo del asma. Sobre estas bases se comenzaron a emplear los derivados atropínicos, para demostrar de manera directa, que los mecanismos colinérgicos contribuyentes de la broncoconstricción nocturna, podían ser protegidos empleando en la noche una droga anticolinérgica a una dosis efectiva.

En general, los anticolinérgicos bloquean el incremento de la concentración intracelular de la guanosina monofosfato cíclico (GMPc) resultante de la interacción de la acetilcolina con el receptor muscarínico sobre la musculatura lisa bronquial, por tanto, las drogas anticolinérgicas son antagonistas competitivos de la acetilcolina, por lo que el efecto broncodilatador estará

relacionado con la dosis dada antes que se produzca el máximo bloqueo de la acetilcolina endógena logrando, por tanto, la broncodilatación a través del bloqueo de los receptores muscarínicos sobre las células del músculo liso bronquial y no por inhibición de la liberación de los mediadores desde los mastocitos, lo que explica que carezcan de propiedades antiinflamatorias en las vías aéreas.

La cantidad de broncodilatación producida varía, presumiblemente, reflejando el grado de tono vagal, aunque las drogas antimuscarínicas tienen una actividad broncodilatadora débil cuando se administran por vía oral, por lo que deben ser administradas por inhalación.

Bromuro de ipratropium

Los efectos secundarios de la atropina en el sistema nervioso central limitaron su utilidad hasta el advenimiento del bromuro de ipratropium, un compuesto cuaternario de amonio, soluble libremente en agua, algo menos en alcoholes e insoluble en solventes lipofílicos y que, a diferencia de la atropina, no cruza fácilmente las barreras biológicas; su absorción en el tracto gastrointestinal es pobre y la concentración plasmática después de la inhalación, muy baja, siendo considerado un producto no absorbible, ya sea desde la mucosa bronquial o intestinal, incluso a altas dosis, por tanto su acción broncodilatadora es local con efecto sitio-específico y no con efecto sistémico.

Provoca broncodilatación por su acción anticolinérgica (parasimpaticolítica) capaz de inhibir el reflejo mediado por el vago al antagonizar la acción de la acetilcolina, agente trasmisor liberado del nervio vago; el desarrollo de esta broncodilatación se establece mucho más lentamente y alcanza un menor nivel que el alcanzado por los agonistas $\Downarrow_2$-inhalados. Su acción comienza a los 15 min de administrado (para otros es a los 30 min), alcanzando el pico en 1 a 2 h y persiste por períodos de 3 a 6 (hasta 10 h en la mayoría de las personas).[5,15,109,110,256,403-405]

Este producto, un compuesto cuaternario de amonio, tiene entre sus particularidades, indicaciones selectivas; por ejemplo:[15,109,110,406]

1. Exhiben una buena protección contra la sibilancia nocturna en algunos, pero no todos los pacientes asmáticos.
2. Previenen la broncoconstricción inducida por agentes $\Downarrow$-bloqueadores. En el broncospasmo inducido por estos productos, por ejemplo, el propranolol, puede ser protegido por este producto, teniendo como referencia que el mecanismo de broncoconstricción por estas sustancias puede incluir un antagonismo en la inhibición del tono adrenérgico de los nervios colinérgicos y ganglio, los cuales incrementan la liberación de acetilcolina.
3. Bloquean la broncoconstricción producida por los estímulos psicógenos y la influenciada por factores de estrés.
4. Tienen efectos protectores débiles sobre la broncoconstricción inducida por alergenos y otros estímulos como el ejercicio, hiperventilación, inhalación de aire frío, dióxido de sulfuro y humo de cigarro si bien su acción broncodilatadora es inferior a la de los $\Downarrow$-agonistas, se considera que es más duradera que la de los $\Downarrow_2$-agonistas, lo que respalda su empleo en las situaciones siguientes.
5. Preventivo (modesto) en el asma nocturna y de la caída temprana matutina del FEM.
6. En general, se acepta que su efecto es saludable en asmáticos con un componente tusígeno importante, y en la broncoconstricción del paciente anciano asmático no alérgico, aunque no es eficaz en el tratamiento del broncospasmo agudo.
7. Su efectividad es mayor cuando se emplea en regímenes combinados, por ejemplo, con un agente $\Downarrow_2$-adrenérgico, en el tratamiento del asma aguda, estrategia aceptada como la más indicada en los pacientes con mayor severidad de obstrucción bronquial, principalmente durante las primeras horas del tratamiento, prolongando los efectos de estos, aunque no de manera significativa en intensidad, y evitando aumentos de la frecuencia cardiaca y la presencia de efectos neuromusculares asociados a las altas dosis de $\Downarrow$-agonistas. Para algunos autores tal combinación no provoca una suma de broncodilatación (aunque sí una prolongación de la acción de broncodilatación), y otros cuestionan esta combinación terapéutica, sobre la base que repetidas dosis de $\Downarrow_2$-agonista tienen el mismo efecto broncodilatador que esta combinación.[15,29,110,111]
8. En el tratamiento crónico del asma su importancia disminuye, aunque algunos pacientes se benefician de la adición de este producto como sustituto de los $\Downarrow_2$-agonistas ante la presencia de efectos secundarios importantes provocados por estos.
9. Su empleo puede ser útil en pacientes con bronquitis crónica y enfermedad pulmonar obstructiva crónica, o una de estas, que tenga un componente broncoconstrictor en su enfermedad.
10. Se le ha señalado un efecto escaso corticoideo y, como se ha señalado, le favorece la dificultad que tiene para atravesar varias membranas biológicas y, en especial, la barrera hematoencefálica.
11. Asma intrínseca.

Dosis

1. *Agudizaciones:* 2 o 3 puff de 18 ∝g / puff y repetir a las 2 h según necesidades.
2. *Mantenimiento:* 2 puff de 18 ∝g / puff 3 o 4 veces al día, a intervalos de 4 h. Dosis máxima: 12 puff / día.

El Berodual (ipratropium + fenoterol) se emplea a razón de 1 o 2 puff cada 4 a 8 h, hasta una dosis máxima de 12 puff.

Efectos secundarios

En general ocurren en menos de 1 % de los pacientes que lo utilizan, pero hasta 7 % de los pacientes tratados lo suprimen a causa de los eventos adversos. Entre estos se destacan:

1. *Reacciones locales:* Tiene muy escasos efectos locales como tos (3 %), nerviosismo, resequedad de la boca y faringe (5 %), irritación de la garganta, reacciones alérgicas, o empeoramiento de los síntomas (3 %).
2. *Reacciones sistémicas:* Habitualmente está libre de efectos sistémicos, incluso a altas dosis, a causa de su pobre absorción; no obstante, puede provocar taquicardia (< 1 %), palpitaciones, nerviosismo, cefalea (2 %), convulsiones, *rash*, náuseas, dispepsia, fatiga, insomnio. No hay evidencias de que el empleo del ipratropium determine taquifilaxia a pesar de ser antagonistas de los receptores muscarínicos, ya que no provoca disminución de su regulación o pérdida de la afinidad, como es el caso de los ⇓-agonistas.[407]

No provoca taquicardia ni cambios en la presión arterial; no altera el aclaramiento mucociliar ni el volumen o viscosidad de las secreciones respiratorias y, utilizado con técnica correcta, no determina problemas de acomodación o agudeza visual, ni cambios en los diámetros pupilares, ni sobre la presión intraocular; tampoco ejerce efectos en la eliminación de orina.[15]

Muy ocasionalmente se han señalado que origina broncospasmo paradójico, más frecuentemente cuando se emplea en forma de solución nebulizadora, debido, posiblemente, a la hipertonicidad de esta solución, lo que puede prevenirse con el empleo simultáneo de un ⇓-agonista en el nebulizador; cuando se produce con la solución del IDM se le relaciona con una respuesta de hipersensibilidad. Cuando se combina con un ⇓-adrenérgico no empeoran los efectos indeseados e incluso pudiera disminuir los relacionados por los ⇓-agonistas.[110,111]

Contraindicaciones

Está contraindicado en pacientes sensibles a la atropina o sustancias afines a la atropina o ingredientes inactivos del preparado.

Precauciones

Debe emplearse con cuidado en pacientes con glaucoma de ángulo estrecho (puede elevar la presión intraocular), o provocar ligeros trastornos totalmente reversibles de la acomodación si la sustancia penetra en los ojos por aplicación inadecuada; se controla con el empleo de un colirio miótico.

En pacientes con obstrucción del flujo urinario por hipertrofia prostática benigna o por patología obstructiva del cuello vesical. No se recomienda su empleo en el primer trimestre del embarazo.

Interacciones

Los ⇓-adrenérgicos y los derivados de las xantinas pueden potenciar su efecto broncodilatador, y a la vez puede acentuar los efectos anticolinérgicos de otros fármacos.

Presentación:

- *Atrovent*, Laboratorios Böehringer Ingelheim, bromuro de ipratropium, IDM, 18 ∝g / puff, por 200 inhalaciones.
- *Atrovent*, Laboratorio Böehringer Ingelheim S.A, bromuro de ipratropium, IDM, 20 ∝g / puff, por 300 aplicaciones.
- *Berodual*, Laboratorio Böehringer Ingelheim, IDM, bromuro ipratopium 0,02 ∝g / puff más bromhidrato fenoterol 0,05 ∝g / puff, por 300 aplicaciones.

Bromuro de oxitropium

Tiene un similar efecto broncodilatador y tiempo de acción que el bromuro de ipratropium, siendo ambos antagonistas competitivos de la acetilcolina. El empleo de 400 ∝g de oxitropium en la noche reduce significativamente la caída temprana matutina del FEM.[403]

Capítulo 6

Rutas de empleo de los medicamentos

Las rutas de empleo de los medicamentos aplicados en el tratamiento del asma bronquial (AB) han mantenido su vigencia, no obstante la vía oral y mucho más aún, la parenteral ha cedido terreno ante el empuje de la terapia por vía respiratoria, de manera que en la actualidad, en la terapéutica de los pacientes con enfermedades obstructivas reversibles de las vías aéreas, en particular el AB, se prefiere el método inhalatorio para entregar el producto medicamentoso, disponiendo para ello de numerosos dispositivos, los cuales difieren entre sí por su presentación y técnicas de administración entre otros factores.

Este método deviene preferencial porque con su empleo, los efectos colaterales de los medicamentos son mínimos para cualquier grado dado de broncodilatación, ya que permite administrar pequeñas pero efectivas cantidades de β-agonistas y anticolinérgicos directamente, tanto en grandes como pequeñas vías aéreas; su acción, rápida y efectiva, ha sido equiparada con la obtenida con el empleo por vía intravenosa de los β-agonistas para el tratamiento de un ataque agudo y severo de asma, incluso en pacientes con estado de mal asmático (EMA), en los que logra broncodilatación sin producir taquicardia ni otros efectos colaterales, muchas veces asociados con la administración sistémica.

Además, los pacientes que emplean nebulizadores se supervisan más estrechamente y son, quizás, más conscientes de su estado. Sin embargo, se necesita que el paciente sepa realizar correctamente la maniobra de inhalación, y este requisito técnico continuamente se erige, en la práctica diaria, como el punto débil.[344,408]

La diversidad disponible de fármacos y equipos, si bien representa a *priori* una ventaja para poder elegir el mejor o los mejores para cada paciente, en cada situación, en la práctica se impone no sólo la elección, sino también la proposición y aceptación por parte del paciente. Armonizar el fármaco y el sistema elegido para la inhalación con los resultados, implica una alta responsabilidad para el médico y la enfermera de la familia, o los médicos verticalizados en AB, y es evidente que deberán intervenir, obligadamente, en este proceso de selección, estar familiarizados con las técnicas necesarias, asegurar que también sus pacientes las hayan aprendido y controlar con periodicidad que las siguen aplicando correctamente.[409]

En el proceso de selección del método inhalatorio y el equipo necesario, ha de estar presente el paciente y cabe esperar que en la decisión final habrán de influir su opinión y preferencias, su personalidad, la actividad laboral que desarrolla, su facilidad para manejar los dispositivos, el concepto que tenga acerca de qué es para él una buena respuesta a la medicación, etc., lo cual se reflejará en el análisis de numerosas variables que van desde el color del equipo hasta la cantidad de entrega del aerosol, la eficacia, tamaño, estética y costo de cada equipo dispensador.

Consideramos, al igual que otros autores, que esta participación del paciente permite conseguir una mayor adherencia y continuidad en el tratamiento. Por tanto, de la suma de tales decisiones (fármaco y dispensador, médico y paciente) dependerá, en buena parte, el éxito del tratamiento sobre la base de que el grado de aceptación y cumplimiento de la terapéutica encomendada reside en el acierto de esta elección y en la satisfacción que le produzca al paciente el equipo elegido.[409]

Aerosolterapia

Los glucocorticoides, los agonistas β_2-adrenérgicos y los anticolinérgicos pueden ser administrados de diferentes maneras y para cada una de estas se dispone del dispositivo apropiado, teniendo cada sistema sus propias y diferentes fuentes impulsoras para enviar hacia los pulmones el medicamento, su indicación precisa, su momento específico y sus particulares ventajas y desventajas, lo que hace obligatorio conocerlas.

Los sitios de mayor densidad de receptores β-agonistas están en el árbol traqueobronquial, en las pequeñas vías aéreas menores de 2 mm de diámetro, y el de los receptores colinérgicos en las vías aéreas mayores, así como el de los glucocorticoides en las células epiteliales, por lo cual será importante que los medicamentos inhalados logren depositarse en estas regiones.

Para alcanzar su recorrido y el depósito sobre la mucosa respiratoria, estos medicamentos, en forma de gotas aerosolizadas o de micropartículas de polvo, deben rebasar el eficiente filtro que constituye el tracto respiratorio alto que, en general logra atrapar la mayor parte de estas, y luego, para alcanzar las vías aéreas inferiores, vencer la resistencia que los bronquios terminales oponen dada la hiperreactividad bronquial presente en

este tipo de enfermedad. Ello permite comprender las dificultades que debe vencer esta técnica para lograr que sea efectivo el aerosol antes de contactar con los receptores situados en las vías aéreas.[18,233,408,410]

Diferentes tipos de aerosoles

Los aerosoles se diferencian, fundamentalmente, según sea la fuente que impulsa el medicamento. El más popular en la actualidad es aquel que lo entrega mediante un gas propelente, habitualmente el freón y los fluorocarbonados, siendo los inhaladores dosis-metrada (IDM) el ejemplo típico. También pueden hacerlo mediante oxígeno o aire suministrado por un compresor, tal es el caso de los nebulizadores a chorro (*jet*), los aerosoles nebulizados por un chorro de oxígeno a presión positiva intermitente o mediante la nebulización ultrasónica; más recientemente la inhalación del medicamento, si bien no es un aerosol, puesto que es la respiración del paciente quien lo impulsa, está íntimamente ligado a la terapia respiratoria y por este motivo preferimos incluirlo en este grupo. Las diferentes fuentes pueden ser resumidas de la forma siguiente:[233,410]

1. *Fuente del aerosol:*
   a) Gas fluorocarbonado a elevada presión fija mediante el inhalador dosis metrada, con o sin espaciador. Entrega el medicamento a presión (aerosol o *spray*).
   b) Chorro de aire u oxígeno (*jet*) a mediana presión fija proporcionado por compresor o bomba eléctrica de aire o por un balón de oxígeno. Entrega el medicamento nebulizado.
   c) Chorro de aire y oxígeno a mediana o alta presión acoplado a un ventilador artificial. Entrega el medicamento a presión positiva intermitente.
   d) Corriente de aire u oxígeno a baja presión fija más vibración ultrasónica generada por un nebulizador ultrasónico, adaptado o no a un ventilador artificial. Entrega el medicamento nebulizado.
2. *Inhaladores:*
   a) Inspiración del paciente mediante un inhalador de una o varias dosis, con espaciador. Entrega el medicamento en forma de polvo fino.

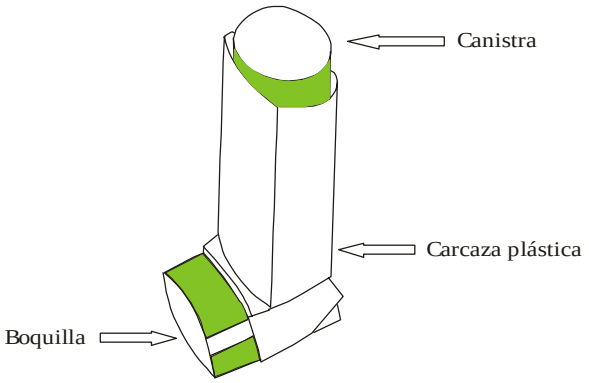
Los diferentes tipos de aerosoles e inhaladores tienen sus indicaciones, limitaciones, contraindicaciones y técnicas de empleo. Se abordan a continuación los diferentes aerosoles e inhaladores disponibles en el momento actual:

1. *Aerosoles a presión continua:*
   a) Inhalador a dosis-metrada (IDM):
      – IDM, con y sin espaciador (numerosos broncodilatadores y glucocorticoides inhalables).
      – IDM con autodisparo.
         · Tipo autohaler (salbutamol, cromoglicato sodio).
         · Tipo BOA (beclometasona y budesonida).
   b) Aerosoles a presión positiva intermitente.
2. *Nebulización a chorro* (*jet*).
3. *Dispensadores de polvo inhalado (DPI o inhaladores):*
   a) Dosis premedida:
      – Spinhaler (cromoglicato de sodio / monodosis).
      – Rotahaler (salbutamol, beclometasona, bromuro de ipratropium / monodosis).
      – Diskhaler (salbutamol, beclometasona, salmeterol / multidosis).
   b) Con sistema de medición volumétrico:
      – Turbohaler (terbutalina, budesonida / multidosis).
      – Diskus (fluticasona, salmeterol / multidosis).

Aerosoles mediante el inhalador dosis-metrada

Este sistema posee una *canistra o cartucho presurizado*, receptáculo metálico donde se almacena el medicamento en forma de partículas pequeñas en una atmósfera de gases (propelentes) a presión que, luego de ser liberados (puff) lo impulsarán hacia el exterior permitiendo la dispensación directa de una cantidad determinada, en forma de aerosol a presión o *spray*. La canistra está alojada en un contenedor plástico, que dispone de una "boquilla" que guía directamente el chorro del gas medicamentoso expulsado hacia la boca. En algunas circunstancias, como veremos a continuación, es necesario disponer de un "espaciador" o cámara, artilugio que se coloca entre la canistra y el paciente con el objetivo de suprimir las limitaciones de una mala coordinación inspiración-puff y con otras ventajas adicionales, siendo su empleo en varias situaciones opcional y en otras obligado (esquema 20).

Esquema 20
PRINCIPALES COMPONENTES DEL IDM



Características técnicas

Los IDM, introducidos desde la década de 1960, siguen perfeccionándose cada año y muy en breve se espera la desaparición de los propelentes de

clorofluorohidrocarburo, incriminados en la contaminación atmosférica y en el adelgazamiento de la capa de ozono de la atmósfera, aunque el efecto de estos agentes en farmacología no es cuantitativamente importante.[18]

Las principales ventajas técnicas de estos dispositivos residen en su reducido tamaño, facilidad de uso, la limpieza es muy sencilla y no requieren mantenimiento. La mayoría de las veces las partículas salen de la "boquilla" del IDM a 70 millas / h, velocidad a la cual, la mayoría de las partículas del medicamento chocan en la parte posterior de la garganta (a veces con efectos locales negativos) y luego son deglutidas (en el caso de algunos glucocorticoides inhalados, favorece la producción de efectos sistémicos, potencialmente adversos). Sólo alrededor de 10 % entra en las vías aéreas (efectos terapéuticos).[109]

Los equipos más comúnmente empleados deben ser conocidos al detalle en sus componentes, su funcionamiento técnico, y de las formas particulares de su utilización. El éxito del empleo de los IDM para suministrar las medicaciones en el asmático depende de una correcta técnica; baste recordar que existen preocupaciones de que su empleo en el asma, dejando a un lado el fármaco que se administra, y no obstante que facilite la administración de elevadas dosis, se incrimina como responsable de muchas de sus complicaciones, contrastando con la aparente falta de riesgos con el uso de los nebulizadores.[18]

Técnica de empleo de los inhaladores a dosis-metrada

Emplear bien el inhalador a dosis-metrada exige cumplir varios requisitos y seguir secuencialmente los pasos que se recomiendan. Con ello se logra una mayor entrega de la droga a los pulmones, menos efectos secundarios y, en alguna medida, ciertas ventajas económicas.

Los mayores determinantes de la cantidad máxima y sitio de deposición de las partículas en el pulmón son:

1. El nivel de inhalación desde el IDM debe ser lento, ya que el volumen pulmonar al momento de la inspiración es menos importante; por ello muchos autores recomiendan comenzar la inhalación a nivel de la capacidad funcional residual, esto es, el volumen pulmonar al final de una espiración normal, coincidiendo con la apreciación que hacen los propios pacientes al afirmar que una exhalación rápida y forzada hasta alcanzar el volumen residual provoca tos y broncospasmo, o uno de estos.
2. La respiración debe detenerse por lo menos de 6 a 10 s para favorecer que las partículas de la medicación se asienten en el pulmón.

Está demostrado que, con una óptima técnica, aproximadamente 12 a 15 % de la droga de 2 puff es entregada a los pulmones, cantidad suficiente para lograr una broncodilatación máxima con un mínimo de efectos indeseables colaterales; en comparación con la dosis requerida en un nebulizador, la utilizada en el IDM para producir el mismo grado de broncodilatación es de 6 a 19 veces menor.

Dolovich y colaboradores han señalado que esta entrega puede elevarse cuando el IDM es sostenido hacia arriba, a unos 4 cm de la boca abierta, significando esta mejoría la reducción del choque de la droga tanto en la boca como en la faringe.

Al finalizar la técnica se impone la limpieza del equipo para garantizar su óptimo funcionamiento y la prevención de algunos accidentes (cuerpos extraños, contaminación de las vías aéreas con polvo y bacterias).

Se recomienda no exponer la canistra a una temperatura mayor de 49 ºC ni emplearla cercana al fuego, puncionarla, tirarla al fuego o al incinerador porque puede provocar su explosión. Si se utiliza por primera vez o por no haberse empleado el equipo durante un período prolongado, oprima el IDM hacia el aire para precisar su funcionamiento. Las reglas para el empleo correcto de los IDM son las siguientes:[25,109,233,344,410,411]

1. *Preparativos para aplicar la técnica:*
   a) Insertar el cartucho metálico (canistra) dentro del contenedor plástico, de forma completa y firme, retirando la tapa preventiva de polvo, e inspeccionar la porción que va a ir a la boca en busca de cuerpos extraños.
   b) Sostener el IDM con la mano ejecutante, con el dedo índice tocando el fondo de la canistra y el pulgar la base de la boquilla, y agitar el frasco varias veces en sentido vertical, inmediato a su empleo.
   c) Espirar lento y lo más profundamente que pueda, evitando hacerlo hacia el interior del inhalador para no tupir la válvula, y con el IDM aún en posición vertical, colocarlo en la boca según lo practicado previamente:
      – Boquilla (o un espaciador unido a la boquilla) entre los dientes, cerrando los labios alrededor de esta pieza (recomendado para los agonistas β_2-adrenérgicos), con la lengua por debajo de la abertura.
      – Boquilla entre 3 y 5 cm (2 través de dedo) de la boca abierta (recomendado para los GCI).
2. *Aplicar la técnica (iniciar la inspiración, retener la respiración):*
   a) Llevar la cabeza hacia atrás (como un tragaespada) e iniciar una inhalación LENTA y PROFUNDA y, a un tiempo presionar la canistra (se oye 1 puff), continuando la inspiración hasta completarla (total 5 o 6 s).

b) Si emplea una cámara espaciadora de apoyo primero haga el disparo del IDM y a los 5 s comience a respirar lentamente.
c) Contener la respiración entre 8 y 12 s (conteo mental, lento, hasta 10; mientras, suprima la presión del dedo índice y retire la boquilla (o el espaciador) de la boca.

3. *Concluir la técnica (exhalación):*
a) Exhale el aire tan lento como le sea posible, con los labios bastante cerrados

4. *Pasos complementarios:*
a) Si le han indicado 2 puff, esperar más de 1 min y comenzar nuevamente desde el punto 2 hasta aquí. En caso contrario colocar la tapa antipolvo.
b) Limpiar el IDM diario o cada pocos días, en particular, si se detecta "polvo medicamentoso" alrededor del orificio de salida; para ello remueva la canistra, lave sólo la boquilla y la tapa con agua tibia. No sumergir la canistra en el agua.
c) Agítela para que suelte el exceso de agua y póngala a secar durante la noche. Cuando esté bien seca coloque de nuevo la canistra y la tapa antipolvo.

Enseñanza del empleo de los inhaladores a dosis-metrada

Si bien el empleo de los espaciadores mejora los resultados del IDM, ello no suprime la responsabilidad del médico y la enfermera de enseñar correctamente al paciente sobre el uso y de reexaminar la técnica que emplea en próximas visitas. Con la elección del dispensador más adecuado no finaliza el proceso; el paso siguiente consiste en explicar el mecanismo de administración del fármaco e instruirlo correctamente en el procedimiento más adecuado a su caso. Estos aspectos no sólo deben explicarse en detalle, sino que deberán ser entregados por escrito para que puedan repasarse y practicar en el domicilio.[408]

No hay dudas que al empleo exitoso de los IDM se opone el mal manejo de los mismos, hecho considerado como la causa más frecuente del fallo del tratamiento del asma. A su vez, se acepta que no es fácil hacer comprender al paciente la importancia de emplear correctamente el IDM, por lo cual se impone un chequeo frecuente a la técnica empleada. Para lograr los mejores resultados técnicos al emplear el IDM se recomiendan los pasos educativos siguientes a seguir por el docente:

1. No presuponga que el paciente entiende algo a cerca de como las drogas inhaladas actúan.
2. Explíquele que el objetivo es lograr que el medicamento penetre en los pulmones.
3. Hágale entender que para lograrlo es necesario que lleve la cabeza hacia atrás al momento de inhalar (use la analogía de un tragador de espada) y que si lo hace mirando hacia adelante solo logrará que el medicamento inhalado choque con la parte posterior de la garganta y se deposite ahí y no en las vías aéreas.
4. El método preferido para entregar la medicación inhalada por muchos pacientes es sostener el IDM a 2 in frente a su boca abierta. Hay que instruirlos de que comiencen una lenta y máxima inhalación al mismo tiempo que "dispara" la canistra.
5. Enfatizar que luego debe sostener la respiración (apnea) por un conteo de 10 y posteriormente exhalar tan lentamente como sea posible.
6. Explicarle que si inspira o espira rápidamente entrará al pulmón menos medicamento y por ello no obtendrá los beneficios del medicamento.
7. Los resultados de la entrega de la droga son aumentados si espera unos minutos entre cada inhalación.
8. Estimule al paciente explicándole que obtendrá mejores controles de los síntomas si emplea el tiempo necesario para realizar lo recomendado por el uso correcto del IDM.

En caso de que el paciente no aprenda adecuadamente los pasos explicados se hace necesario emplear diferentes métodos alternativos, como son los espaciadores, los reservorios o la colocación directa del IDM.

Errores más frecuentes al aplicar la técnica de los inhaladores a dosis-metrada

Utilizar el IDM parece simple pero, en realidad, son empleados incorrectamente por un significativo número de pacientes (cerca de 70 %), incluso luego de repetidas enseñanzas (de 10 a 20 % de pacientes, en particular los muy jóvenes y ancianos, no pueden aprenderla) y ello se expresa por una menor cantidad de medicamento entregada a sus pulmones. A manera de resumen se señalan los más frecuentes errores que comete el paciente al emplear los IDM, estos son:[109,409]

1. Omitir la maniobra de "agitar" el IDM previo a su empleo.
2. Posición incorrecta de la cabeza al inhalar (habitualmente mira al frente y no hacia arriba).
3. Sellaje incompleto de la boquilla por los labios del paciente (en técnica "cerrada").
4. Insuficiente exhalación inicial (la inspiración debe comenzar a partir de haber logrado el nivel de la capacidad funcional residual).
5. Inhalación excesivamente rápida y amplia, incrementando la deposición (la maniobra de inspirar es lenta: debe demorar unos 5 o 6 s, con un flujo menor de 1 L/s).
6. Mala coordinación "mano-pulmón" o dificultad de coordinar el disparo de la canistra con la maniobra de inspiración (resulta el mayor defecto o limitación técnica). Se manifiesta cuando realiza el disparo antes de empezar la inhalación o justo en el momento de su

inicio, incumpliendo la secuencia correcta de pasos:

INSPIRACIÓN ⇨ DISPARO ⇨ INSPIRACIÓN

7. Falla en sostener la respiración (apnea forzada) por poco tiempo (lo óptimo: 10 s) después de dejar de inhalar.
8. Realizar 2 o más disparos en cada ocasión (favorecido por el diseño del IDM), con lo que el aporte de fármaco pulmonar puede disminuir sensiblemente. Lo correcto es 1 puff de cada vez y se repite según necesidad o indicación, al minuto.
9. Escaso tiempo dedicado a aprender el empleo correcto del IDM.
10. Errores por trastornos de la personalidad y estados de ánimo.

Esta información no nos debe dar la falsa impresión de que los errores en el empleo de los IDM son insuperables. Una buena educación técnica permite solucionar estas situaciones; por tanto, no es óbice para que el médico deje de enseñar a su paciente como lograr el máximo de efectos con la menor dosis de medicación.

Principales inconvenientes del empleo de la técnica de inhaladores a dosis-metrada

No obstante, los estudios actuales equiparan los resultados obtenidos con el empleo de los IDM con el de los broncodilatadores por vía oral, esta técnica tiene algunos inconvenientes que, unidos a una incoordinación con el tiempo inspiratorio y una evidente inhabilidad en el empleo del IDM por parte del paciente, son los principales factores que facilitan que se produzca un inadecuado patrón de deposición de las partículas aerosolizadas. Los principales inconvenientes se exponen a continuación:[142,365]

1. Interrupción de la maniobra de inspiración a causa del efecto "frío-freón" (baja temperatura del gas propelente) que provoca crisis de tos o síntomas locales desagradables.
2. Técnicamente resulta muy engorrosa para pacientes con deformaciones en las manos, sobre todo por artropatías deformantes, en particular, al momento de activar el dispositivo (disparo).
3. Diseño que facilita realizar 2 o más disparos en cada maniobra.
4. El equipo no dispone de control de las dosis utilizadas o de las que quedan en el dispositivo.
5. Daño a la capa de ozono por los propelentes.
6. En contra de este sistema terapéutico está el argumento de que las pequeñas dosis que entrega la nebulización hacia las vías aéreas centrales, no alcanza nunca la periferia de los pulmones.

Empleo del inhalador a dosis-metrada con autodisparo

Uno de los principales puntos de error en el procedimiento de utilización de los IDM convencionales es la falta de sincronización entre la activación de la canistra y la maniobra de inhalación, representada habitualmente por una maniobra de disparo prematura a la inspiración.

Una de las soluciones, ya comentadas, es el empleo de cámaras de inhalación (espaciadores), pero también vimos que su tamaño las relega a un uso casi exclusivo domiciliario; entre las soluciones encontradas para subsanar este inconveniente están los dispensadores de polvo seco (abordados a continuación) y los nuevos dispositivos presurizados con autodisparo, disponibles desde 1989:[412]

1. Autohaler® (nombre comercial Novahaler®).
2. BOA (Breath Operated Activator), comercializado como Olfex Bucal®.

Técnica de empleo del autohaler

1. Elevar el gatillo superior (ponerlo en posición vertical) para colocar en tensión el sistema valvular.
2. Sujetar el equipo por el cuerpo (diferencia con el IDM convencional), no tapando la rejilla con los dedos, ya que es la zona por donde entra el aire que el paciente inhala.
3. Continuar con la técnica habitual ya descrita (agitarlo, espiración, etc.).
4. Al finalizar, guardar el dispositivo con el gatillo en posición horizontal.
5. Para la limpieza sacar el cobertor plástico de la boquilla, se lava con agua corriente, se elimina el exceso de agua y se seca.

Ventajas de los inhaladores a dosis-metrada tipo autohaler

Estos dispositivos aportan sobre los IDM convencionales, la eliminación de los problemas derivados de la coordinación entre el disparo y la inspiración, ya que se activan automáticamente una vez iniciada la maniobra de inspiración por parte del paciente. El sistema dispone de un cartucho presurizado, similar al convencional, al que añade un sistema valvular situado en la zona de la pieza bucal (boquilla), junto al activador de la canistra y permite que la emisión del aerosol se inicie con la maniobra de inspiración. El aire inspirado entra en el equipo a través de una rejilla situada junto a la válvula y levanta una cortina que activa al sistema. El equipo utiliza un envoltorio plástico compacto, con la canistra en su interior y un gatillo en su parte superior. Las ventajas de este sistema se presentan a continuación:[409,412]

1. Minimiza el problema derivado de la mala coordinación disparo-inspiración.

2. Facilita su utilización por pacientes con limitaciones funcionales de las manos, por ejemplo, osteoartritis deformante y otras artropatías.
3. Favorece su empleo por parte de niños, ancianos y pacientes muy limitados al ser activados con flujos inspiratorios bajos (de18 a 30 L / min), de fácil alcance por estos pacientes.
4. Sólo puede administrarse una dosis por cada maniobra de inhalación.
5. Son prácticamente silenciosos y cómodos de llevar y usar.
6. El aporte pulmonar del fármaco es de 20 %.
7. Puede ser utilizado con cámara espaciadora (con adaptador de canistra universal tipo Aerochamber® o Aeroscopic®).

Técnica de empleo del sistema activador operado por la respiración

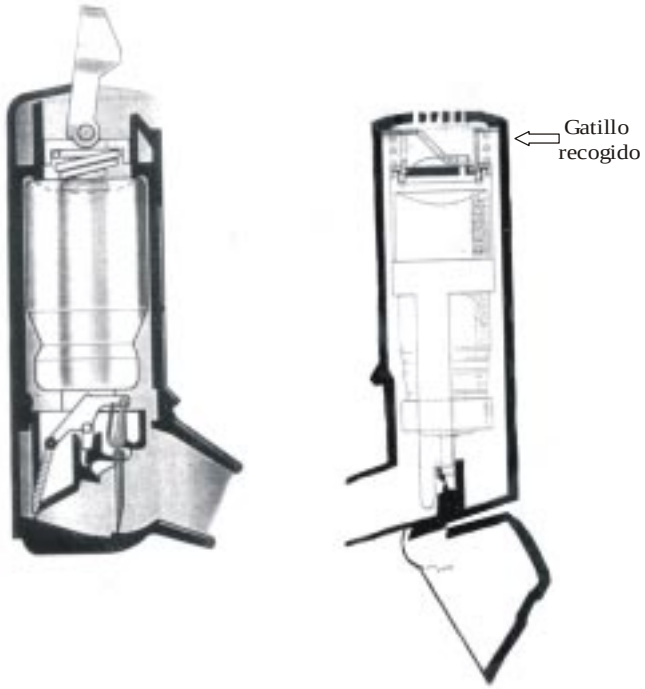
El sistema de autodisparo conocido como BOA (breath operated activator), se diferencia del anterior por tener el sistema valvular en la parte superior del sistema y elimina el gatillo activador, función que está reemplazada por el cobertor de la pieza bucal. Al desplazarlo, el dispositivo valvular se activa para poder generar el aerosol al iniciar la maniobra de inspiración, siendo las maniobras de inhalación iguales a las señaladas anteriormente. Para limpiar el sistema se giran las dos partes del envoltorio plástico para sacar la canistra presurizada. Se lava con agua corriente la parte inferior de la boquilla, no mojando la parte superior donde se encuentra el sistema valvular. Puede ser utilizado con cámara espaciadora tipo Volumatic®. En estos dispositivos se comercializa la beclometasona y la budesonida, a dosis de 250 y 200 µg respectivamente (esquema 21).[540]

Inconvenientes del inhalador a dosis-metrada con autodisparo

Los principales inconvenientes de estos equipos son prácticamente los mismos señalados con el empleo de los IDM convencionales:[178,409]

1. Desconocimiento de la dosis de medicamento pendiente de emplear. Precisan ser agitados previo al empleo.
2. Interrupción de la inspiración por el efecto "frío-freón", aunque con menor impacto que en los otros IDM dado que su diseño proporciona una dispersión del fármaco en lugar de un chorro.
3. Activación temprana. Se debe realizar igualmente una apnea posinspiratoria.
4. Irritación de la garganta por los propelentes, conservantes y estabilizantes.
5. Posibilidad de que entre polvo en la rejilla del sistema BOA que no está protegida.
6. En ningún caso la canistra presurizada original puede ser sustituida por otra, ya sea del mismo fármaco u otro distinto.

Esquema 21
SISTEMA DE IDM- AUTODISPARO TIPO AUTOHALER (NOVAHALER®)



En caso de utilizar 2 o más inhalaciones deberá activarse el sistema antes de iniciar cada una de las maniobras de inspiración, bajando y subiendo el gatillo en el sistema Autohaler® o cerrando y abriendo el cobertor bucal del equipo en el sistema BOA (Olfex Bucal®).

Determinación de la cantidad de puff empleados mediante el inhalador a dosis-metrada

Es importante recordar desechar el IDM después de haber efectuado la cantidad de inhalaciones marcadas por el fabricante, ya que la cantidad exacta de medicamento en cada inhalación no puede ser garantizada después de superar este punto.

Un método fácil para calcular la cantidad de producto que aún queda, se obtiene al introducir el frasco en un recipiente con agua y observar la posición de flotación que adopta: cuando el frasco está en la posición "1/4 afuera" es decir, casi en la superficie, señala que hay que renovar el inhalador o consultar al médico; este método, si bien no es aceptado como confiable, brinda una idea aproximada y es un paso para mejorar este aspecto con tanta frecuencia olvidado o ignorado. Desgraciadamente, en otras ocasiones, muchos pacientes creen saber cuando sus IDM están vacíos simplemente disparando el IDM hacia el aire o probando la medicación, acciones ambas totalmente erróneas.

Un método confiable, aunque algo laborioso, para determinar cuán lleno está su IDM es contar el número de puff utilizados y restarlo del total que contiene la canistra. En la práctica se prefiere dividir el número de puff que contiene la canistra (señalado en la etiqueta) entre el número de puff que se autoadministra por día, lo que dará el total de días que debe durar el producto del envase. Por ejemplo, si señala en su lateral que contiene 200 puff y emplea 8 puff / día, divídalos y 25 será el total de días que debe durarle la canistra. Luego de ello se hace un calendario para señalar la fecha de terminación o se escribe en la etiqueta de la canistra (cuadro 26): [26]

Cuadro 26

Frecuencia de cambio de la canistra del inhalador a dosis-metrada

Número de puff / día	Número de puff por canistra			
	60	120	200	240
	Tiempo de duración de la canistra (días)			
2	30	60	100	120
4	15	30	50	60
6	10	20	33	40
8	7 *	15	25	30
10	-	12	20	24
12	-	10	16*	20

(*): No aplicar los restantes porque pueden no contener la suficiente medicación.

Espaciadores

La mayoría de los autores siguen considerando la administración de medicamentos mediante IDM como la mejor, pero ciertas situaciones determinan que sea difícil aprender adecuadamente la técnica de empleo. Cerca de 20 % de los asmáticos, incluidos muchos niños, mayores de edad y pacientes discapacitados, no lo logran y, a su vez, 70 % de los pacientes sin limitaciones físicas no los utilizan bien, a veces por una enseñanza inadecuada, una pobre coordinación o el olvido; esto provoca variaciones de la técnica que afectan la entrega del medicamento.

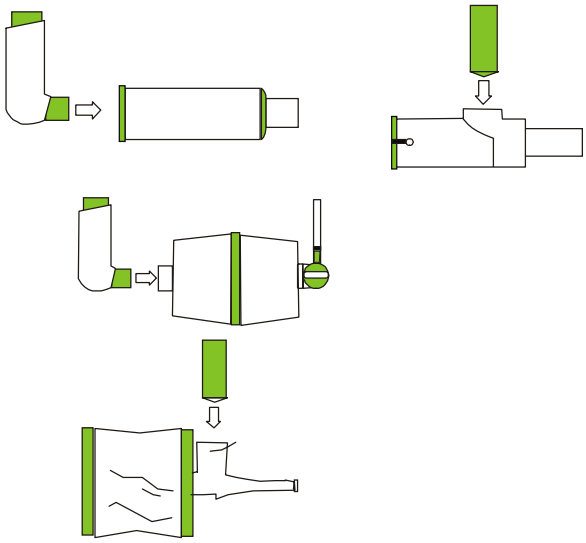
En condiciones ideales solamente 15 % del medicamento inhalado alcanza los pulmones y con una inhalación rápida o una respiración sostenida por poco tiempo puede reducirse la deposición en los pulmones a menos de 10 %.[410]

Mucho de estos defectos técnicos inherentes al IDM se reducen con el empleo de un dispositivo, conocido como espaciador, cámara de sostenimiento, o cámara de inhalación, insertado entre la boquilla del equipo y la boca del paciente.

Los espaciadores pueden tener varias longitudes y formas, lo que facilita incrementar la sincronización y una mejor entrega de las partículas. Se clasifican en 3 grandes categorías (esquema 22): [68,408]

1. Sin válvulas (Azmacort / triamcinolona y el Brethancer / terbutalina).
2. Con válvulas unidireccional (Inhal-Aid / 700 mL / espirómetro, AeroChamber / 145 mL adaptable a todos los IDM disponibles, Nebuhaler, Volumatic, Fisonair).
3. Saco plástico colapsable (InspirEase / 700 mL) adaptable a todos los IDM disponibles.

Esquema 22
DIFERENTES TIPOS DE ESPACIADORES



Espaciador sin válvula

Son los más simples suministros, por ejemplo, el del Azmacort (triamcinolona) y el del Brethancer adaptado al Brethaire (terbutalina). Ninguno tiene cámara de suspensión, por lo que la inhalación debe ser adecuadamente coordinada en tiempo con la actuación del IDM; sólo es de utilidad moderada en la corrección de los problemas de incoordinación mano-pulmón, facilita que cierta cantidad del aerosol escape a través del tubo abierto luego de la actuación de la canistra. Son pequeños y colapsables, facilitando el traslado en un bolsillo.

Se debe instruir al paciente que muerda el espaciador y selle sus labios sobre el tubo (un número sorprendente de pacientes rutinariamente aerosolizan más sus dientes que las vías aéreas). Luego que haya activado la canistra, inhalar lentamente y expirar varias veces sin quitar el espaciador de su boca.

Espaciador con válvula unidireccional

Este es un dispositivo más elaborado. Puede ser en forma de cono, capaz de aguantar la medicación en la cámara, facilitando un tiempo más prolongado para inspirar, a la vez que el aire exhalado no puede reentrar en la cámara. El Inhal-Aid es un espaciador de este tipo, de 700 mL, equipado con una válvula de una sola vía, que facilita que funcione como una cámara de sostenido. Este aspecto, más la presencia de un espirómetro de incentivo para ayudar al paciente a controlar su flujo inspiratorio, hace este dispositivo muy útil para pacientes con problemas en la coordinación. Su mayor desventaja es su tamaño que lo hace poco portable en comparación con otros espaciadores.

Existe el espaciador o reservorio con válvula unidireccional en forma de tubo, por ejemplo la Aero-Chamber, un tubo rígido de 145 mL, con una válvula unidireccional que se abre sólo cuando el paciente inhala; el mayor componente es un saco reservorio o cámara que sostiene la medicación mientras el paciente inhala y exhala lentamente 2 o 3 veces, con lo que minimiza los problemas de coordinación mano-pulmón. Este equipo reduce grandemente la deposición orofaríngea del producto y facilita la broncodilatación. Se adapta a todos los IDM comerciables disponibles.[410]

Además del espaciador en forma de un tubo flexible de 10 cm de largo unido a un dosímetro de terbutalina, existen otros IDM con espaciadores-válvulas; por ejemplo: Nebuhaler (Astra), Volumatic (Allen and Hanburys), FISONair (Fisons).[408,413,422]

Saco plástico colapsable

Constituye otro tipo de espaciador, de unos 700 mL, no tiene válvula, pero su boquilla contiene una caña cuya vibración produce un tono agudo a flujos inspiratorios superiores a 0,3 L / s, alertando con ello al paciente de lo excesivamente rápido de su inhalación. Parecen ser efectivos en facilitar la entrega del aerosol a pacientes con incoordinación mano-pulmón. Este equipo se adapta a casi todos los IDM disponibles. Ejemplo de este espaciador es el InspirEase. Su mayor desventaja es que el saco plástico debe ser reemplazado cada 2 o 3 semanas, haciéndolo más caro que otros a largo plazo.[408,410]

Ventajas del empleo de los espaciadores

Estos artilugios pueden ofrecer numerosas ventajas. En general, el espaciador se viene haciendo de uso muy popular, porque le permite al paciente respirar normalmente y disparar la canistra para entregar el aerosol dentro de la cámara, donde la droga se mantiene en suspensión por varios segundos, facilitando su extracción mediante inhalación con un volumen corriente normal o con una inhalación profunda; en ese momento la coordinación mano-pulmón no es necesaria. Es bueno aclarar que la popularización de estos espaciadores no significa su generalización, ya que la gran mayoría de los pacientes realizan adecuadamente sus acciones a partir del IDM.[109,409,410]

Se pueden resumir las ventajas de emplear los espaciadores de la forma siguiente:

1. Reducen la necesidad de sincronizar la inspiración con el disparo que libera la medicación desde el IDM, muy conveniente para los niños pequeños y pacientes con una limitación severa del flujo aéreo.
2. El chorro de aerosol se retarda en virtud del aumento de la distancia entre el IDM y la boca del paciente, con lo que remueven gran cantidad de partículas de desplazamiento rápido que normalmente podrían chocar con la parte posterior de la garganta, lo cual facilitaría que más partículas penetren y se depositen por un mecanismo de sedimentación en las vías aéreas distales, con una mayor distribución pulmonar periférica de la droga, aunque no realice del todo correctamente la maniobra de inhalación, lo que facilita una mejor respuesta clínica.
3. En la medida que reduce el impacto y la deposición orofaríngea de la droga, previene o reduce la irritación faríngea y la ronquera (con mejoría dramática), además de minimizar el sabor no agradable del producto. Esta es una ventaja particularmente significativa en el caso de empleo de los glucorticoides inhalables, ya que, además de reducir el riesgo de efectos adversos sistémicos, al disminuir la cantidad de droga impactando en la orofaringe, también disminuye la incidencia de candidiasis.
4. El tiempo gastado en el espaciador facilita que los propelentes del IDM se vaporicen en pequeñas partículas de aerosol, lo cual favorece su deposición en las pequeñas vías aéreas y se reduzca la ubicación faríngea.

Desventajas de los espaciadores

También los espaciadores tienen desventajas que no pueden ser soslayadas, con lo cual se ratifica que su generalización depende de numerosos factores ventajosos, ya señalados, y de tener en cuenta sus desventajas, como son:[233,414,415]

1. El tamaño de los espaciadores, en particular, en su variante de cámaras de inhalación, es grande, lo que dificulta su transporte.
2. La existencia de cámaras únicamente adaptables al dispensador de cada fabricante, es un inconveniente importante que obliga al paciente disponer de varios dispensadores y varias cámaras, aunque algunos modelos traen adaptador universal.
3. La demora en inhalar a través de un espaciador Volumatic y el uso de múltiples puff provoca una dis-

minución considerable en la entrega del producto a los pulmones, con una reducción, a su vez, de hasta el doble en la bioabilidad pulmonar (casi 25 %).

4. La electricidad estática depositada en las paredes del material plástico de la cámara, provoca aumento de la adherencia de las partículas a esta superficie, hecho que determina una limitación en la entrega del producto (hasta 20 %). Además, influye negativamente en el flujo aéreo y retrasa la entrega de la droga mediante la demora del flujo de gas continuo por 1; 5 o 20 s después de cada actuación del IDM (en los espaciadores con corriente estática reducida, el volumen y la forma parecen ser factores más importantes).
5. Para reducir la corriente estática se hace necesario fregar estos espaciadores Volumatic con detergente ligero o uno iónico, actuando como un "forro antiestático", se reducen los efectos de esta carga estática. También para evitarlo se construyen cámaras en material de aluminio.
6. Un bajo flujo retrasa el vaciado del espaciador y múltiples disparos determina una disminución de la entrega por el espaciador.

Técnica de empleo de espaciadores

La cantidad de droga entregada al paciente por los IDM puede variar grandemente, incluso a través de los espaciadores. En función de optimar esta cantidad resulta recomendable introducir la droga dentro del espaciador mediante varios puff, seguido cada una por una inhalación. La demora entre la actuación del IDM y la inhalación, debe ser la menor para reducir la carga estática. El empleo del espaciador tipo Volumatic exige los pasos siguientes (esquema 23):[416,419]

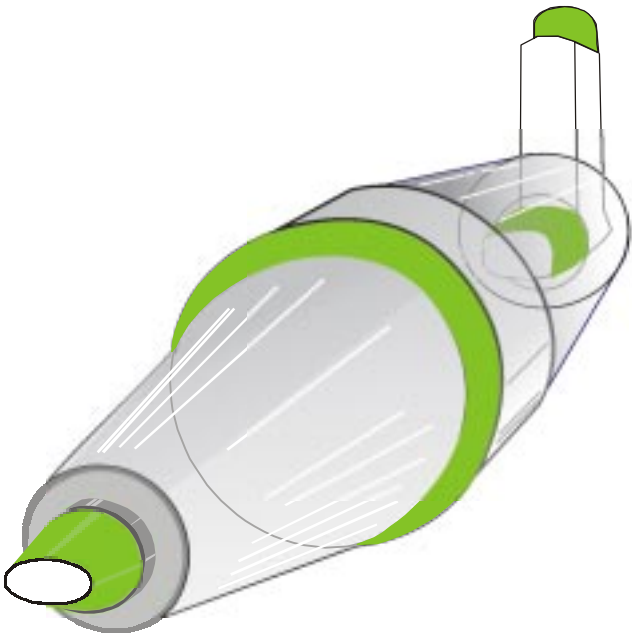
En el caso de las populares cámaras espaciadoras el empleo trae como consecuencia pasos muy detallados, de manea que se puedan lograr los resultados esperados (esquema 24):

Indicaciones de los espaciadores

Existen especiales circunstancias que hacen conveniente emplear los espaciadores; por ejemplo:

1. Pacientes con pobre coordinación mano-pulmón, esto es, que no pueden coordinar la acción del IDM (mano) con la inspiración (pulmón).
2. Pacientes que están débiles para maniobrar el equipo, provocando con ello que menos de 10 % de la droga inhalada llegue a las pequeñas vías aéreas.
3. Niños pequeños, con dificultad para utilizar el IDM o para calcular la ubicación del equipo cercano a la boca.
4. Pacientes con hipoxia persistente, disnea e incapacidad para sostener la respiración.
5. Déficit intelectual o neurológico en adultos.
6. Siempre que se empleen soluciones con esteroides.

Esquema 23
EMPLEO DEL ESPACIADOR VOLUMATIC



. Preparar el IDM para ser disparado (retirar la tapa, agitarlo y conectarlo al espaciador
. Poner la boquilla del espaciador en la boca.
. Presionar el IDM una vez.
. Hacer una inspiración profunda y lenta.
. Detener la respiración por unos 10 s.
. Luego exhalar a través de la boquilla.
. Inspirar nuevamente (no presione el IDM).
. Retirar el espaciador de la boca.
. Esperar unos 30 a 60 s antes de hacer una segunda inhalación si ha sido indicada.

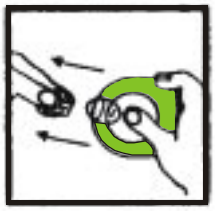
Dispensadores de polvo inhalable

Hasta ahora hemos hablado de aerosoles "húmedos", o sea, aquellos que emplean un medicamento vehiculizado en un líquido apropiado, el cual se suministra mediante una sobrepresión o no y hemos visto como numerosos pacientes son incapaces de utilizarlos adecuadamente. También se ha demostrado que la entrega de la dosis a partir de los IDM es variable, por lo tanto existen posibilidades de subentrega o sobrentrega, ambos con riesgos asociados. De estos pacientes 95 % pueden resolver satisfactoriamente estas limitaciones utilizando los inhaladores de polvo seco tipo turbina, específicamente diseñados para la entrega de la droga a los pulmones.

Por las limitaciones señaladas para los IDM se desarrollaron los dispensadores de polvo inhalable (DPI), específicamente diseñados para la entrega de la droga a los pulmones en ese estado. Hasta ahora ha sido difícil asegurar una dosificación consistente, pero la nueva ge-

Esquema 24
EMPLEO DE LAS CÁMARAS ESPACIADORAS

1. La cámara en posición cerrada.

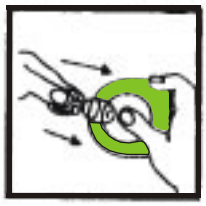


2. Retirar la tapa de protección de la cámara y cogerlo como muestra la figura.

3. Agitar enérgicamente sin presionar.

4. Efectuar una expiración completa y luego colocar la abertura o boca de cámara entre los labios bien cerrados.

5. Presionar con el dedo índice sobre el inhalador e inspirar profundamente después de unos instantes (es posible efectuar de igual forma otras respiraciones a través de la cámara).



6. Al término de la inspiración retener la respiración lo más que se pueda y volver a cerrar la cámara con la tapa protectora.

neración de dispositivos introducidos en el mercado ofrecen la posibilidad de entregar submilígramos de la droga durante toda la vida útil del dispositivo (aunque puede reducirse la precisión al medir un volumen pequeño, por ejemplo, una dosis de 50 µg) y a través del rango de tasas de flujo de inhalación que pueden ser logrados por los pacientes asmáticos. El principio de los dispensadores de polvo inhalable se basa en que su fuente de energía es la propia inspiración del paciente.

Se trata de una unidad plástica, que facilita la inhalación del producto presentado en micropartículas de polvo contenidas en un receptáculo, cápsulas o *blister*, y que facilitan el producto como dosis única o como multidosis. El polvo inhalado puede ser la droga exclusivamente o en forma alternativa, una mezcla de la droga y un portador (lactosa, por ejemplo), lo que facilita la medición más precisa por los mayores volúmenes utilizados.

Ventajas de los dispensadores de polvo inhalable

Las principales ventajas de los inhaladores de polvo son:

1. Propician mayor aporte pulmonar respecto a los dispositivos ya descritos, que alcanza 30 % con el turbohaler.
2. Facilidad de empleo (basta colocar el dispositivo en la boca y realizar una inspiración profunda), es decir, no requieren ser agitados, no obligan a la coordinación entre la maniobra de inspiración y la producción del aerosol (este es generado por el propio paciente al realizar la maniobra de inspiración). Este aspecto es relevante, porque se considera que mientas menos pasos deba realizar el paciente más fácil será que recuerde la técnica correctamente.
3. Resultan fáciles de transportar y discretos a la hora de utilizar por su reducido tamaño.
4. Hace innecesario la presencia de propelentes, en particular los fluorocarbonados, por lo cual no tienen efectos nocivos sobre la capa de ozono.
5. En el caso del turbuhaler no es necesario realizar una maniobra de espiración previa (muy conveniente para los pacientes con una capacidad pulmonar pequeña).
6. No es necesario realizar la apnea posinspiratoria.
7. La mayoría de los equipos disponen de indicador de dosis, con lo que hay un control de la disponibilidad del fármaco en el dispositivo.

Los inhaladores de glucocorticoides en polvo (GCPI) generalmente son considerados como fáciles de inhalar, porque la activación es iniciada por la propia inhalación del paciente para crear un flujo de aire, el cual debe cumplir 2 funciones:

1. Extraer una dosis desde el dispositivo y llevarla a los pulmones del paciente.

2. Hacer que el polvo inhalado forme una nube en "rango respirable" al asegurar que las partículas micronizadas (< 5,8 mm) de la droga se separen, unas de otras o del portador.

Limitaciones del empleo de los dispensadores de polvo inhalable

Los sistemas existentes acusan ciertas limitaciones, especialmente referidas al funcionamiento mecánico, consistencia de la dosificación y el monitoreo de la dosis. Los principales inconvenientes de los dispositivos de polvo seco son:

1. Precisan un flujo inspiratorio generado por el paciente, lo que puede dificultar su utilización en niños menores de 5 años o en pacientes muy obstruidos. Los dispositivos actuales lo superan por cuanto su demanda no está por encima de los 30 L / min, flujo que la mayoría de los pacientes niños y ancianos pueden generar.
2. Una vez preparada no puede soplarse hacia el interior del dispositivo, ya que la dosis preparada al dispersarse, se perdería.
3. Como proporcionan únicamente el fármaco sin ningún estabilizante, colorante o preservante, el paciente no percibe la entrada del fármaco (visto de otra forma, puede ser una ventaja, porque así evita el posible efecto no deseado de algunos de estos aditivos).

Diferentes dispensadores de polvo inhalable

Estos dispositivos han evolucionado en dos direcciones:[418-420]

1. Los que ofertan una dosis premedida en la fábrica y dispensada en una unidad sellada bajo condiciones controladas; son ejemplos de estos:
   a) Inhalador spinhaler (Fisons)*
   b) Inhalador rotahaler (Glaxo)*
   c) Inhalador diskhaler (Glaxo)**
   d) Inhalador inhalator (Böehringer)**
   e) Inhaladors diskus (Glaxo)**
2. Los que poseen un sistema de medición volumétrico en el cuerpo del dispositivo, activado por el paciente para cada dosis, tales son:
   a) Inhalador turbohaler (Astra)**
   b) Inhalador easyhaler (Orion)**

(*) Monodosis; (**) multidosis.

Inhalador monodosis

Rothahaler

El inhalador monodosis rothahaler es un inhalador de polvo que ofrece una dosis única premedida dispensada en una unidad sellada (cápsula), al ser accionado por la respiración. Es un aparato simple, fácil de utilizar y la enseñanza de su manejo es tan simple como la de los IDM. Los pacientes mayores de edad lo prefieren, porque encuentran muy fácil aprender la técnica de empleo.

Técnica de empleo del rothahaler:

1. Abrir el dispositivo rotándolo en sentido de la flecha de indicación (antihorario).
2. Introducir una cápsula en el lecho preparado al efecto (una sola capacidad).
3. Cerrar el equipo.
4. Oprimir los botones laterales para perforar la cápsula por presión.
5. Liberar los botones.
6. Colocar el dispositivo en la boca (entre ambas arcadas dentarias).
7. Cerrar bien los labios.
8. Inhalar rápidamente.
9. Retirar el equipo.
10. Mantener cerrada la boca por poco tiempo.
11. Exhalar el aire lentamente.

El salbutamol (Ventolin), la beclometasona (Becotide) y el bromuro de ipratropium (Atrovent), utilizan este inhalador de polvo monodosis. El Berotec, ipratropium combinado con fenoterol, utiliza una variante del equipo, el FO2.

Inhaladores multidosis

También existe el inhalador multidosis, preferido por los pacientes por el aspecto del sistema multidosis de 6 cápsulas que puede ser precargado en un dispositivo tipo masa de revólver. Existen 3 variantes de este dispositivo:

Diskhaler

Es un sistema de inhalación de polvo que oferta múltiples dosis y ha probado su utilidad al resolver algunas de las dificultades asociadas con los aerosoles IDM. El equipo consta de:

1. Carcaza coloreada, con una tapa abatible y una aguja perforadora.
2. Cepillo para limpieza, situado en la parte posterior de la carcaza.
3. Protector del aplicador bucal coloreado.
4. Pieza deslizante blanca con un aplicador bucal.
5. Rueda blanca giratoria para sujetar el rotadisk, disco que contiene 8 pequeñas capsulitas, *blisters* o "alveolos" (el del salmeterol sólo tiene 4 con una dosis exacta de medicamento en forma de polvo y que después de utilizado recarga un nuevo disco.

Técnica de empleo del diskhaler:

1. Quitar el protector del aplicador bucal y comprobar que se encuentre totalmente limpio.
2. Sujetar la pieza deslizante blanca por las esquinas y tirar suavemente hasta que aparezcan las estrías laterales de la pieza.
3. Presionar con dos dedos sobre las estrías laterales y tirar suavemente de la pieza deslizante blanca hasta sacarla de la carcaza.
4. Colocar el *rotadisk* sobre la rueda giratoria con los números hacia arriba. A continuación introducir completamente la pieza deslizante blanca en la carcaza del diskhaler.
5. Hacer girar el rotadisk hasta que aparezca el número "8" (o el "4") en el agujero indicador.
6. Mover hacia fuera y hacia dentro la pieza deslizante blanca, sujetándola con dos dedos por las esquinas quedando listo para ser utilizado (el agujero indicado muestra siempre el número de dosis que quedan en el rotadisk).
7. Levantar la tapa, tanto como se pueda, hasta que esté completamente en posición vertical. Con ello deberán quedar perforadas ambas caras del alvéolo, con lo que la dosis de la droga se mezcla con la sustancia transportadora y puede ser inhalada, notándose cierta resistencia al perforar la cara superior y, sobre todo, la inferior.
8. Cerrar a continuación la tapa abatible (no intentar levantarla si la pieza deslizante blanca no está totalmente encajada en el diskhaler o completamente fuera; por ejemplo, como cuando se está limpiando).
9. Expulsar tanto aire como razonablemente sea posible.
10. Acercar el diskhaler a la boca, manteniéndolo horizontalmente y colocar con suavidad el aplicador bucal entre los dientes y los labios, pero sin morder. No tapar los orificios que existen a ambos lados del aplicador bucal.
11. Tomar aire despacio por la boca, tan profundamente como se pueda.
12. Contener la respiración, sacar el diskhaler de la boca, y continuar sin respirar el mayor tiempo posible.
13. Girar el rotadisk hasta el siguiente "alveolo", moviendo la pieza deslizante blanca hacia fuera y hacia dentro una sola vez, no perforando el alveolo hasta inmediatamente antes de la inhalación, en que tendrá que seguir los pasos anteriores desde el punto de perforación.
14. Volver a colocar el protector del aplicador bucal.
15. Limpiar el equipo con el pequeño cepillo colocado en la parte posterior de la carcaza del diskhaler para retirar cualquier resto de polvo. Esta acción se ejecuta previo a insertar un nuevo rotadisk y exige sacar antes la pieza deslizante blanca y la rueda de la carcasa del diskhaler.

Desventajas y errores de su empleo

Con independencia de que la inhalación de la droga es simple, existen posibilidades de cometer serios errores, además de existir varias desventajas con su uso, entre las que se encuentran:[284]

1. Su enseñanza toma un tiempo considerable al paciente, especialmente a los de más avanzada edad, que tienden a considerarlo un problema. Por ejemplo, enseñar a pacientes ancianos el empleo del diskhaler lleva 16 min mientras que sólo toma 10 aprender a utilizar el IDM y sólo 6 min el inhalador FO2.
2. El proceso de recarga del diskhaler es bastante complejo. Cada rotadisk de salmeterol lleva 4 alveolos conteniendo el medicamento. Cuando el número "4" reaparezca en el agujero indicador significa que el rotadisk está vacío y que debe sustituirse por uno nuevo.
3. Dificultad en cargar el sistema en algunos pacientes.
4. Emplear el equipo sin la necesaria rotación del carrusel o girar la rueda blanca con el rotadisk vacío.
5. Otra desventaja es que grandes cantidades del medicamento se depositan en la faringe.
6. Utilizar el mismo blister una y otra vez.
7. Exhalar a través del equipo antes de inhalar (error más común e importante que, además, malgasta la droga al dispersarla en el ambiente).

Este dispositivo es utilizado en la presentación del salbutamol (Ventolin), beclometasona (Becotide) y el salmeterol (Serevent)

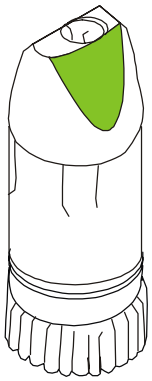
Turbohaler

Es un sistema de entrega múltiple de polvo seco a los pulmones que, en el caso de los GCI, es aproximadamente 2 veces más que con otros sistemas, con sólo la mitad de la dosis. La eficiencia de su empleo depende de la generación de un flujo inspiratorio adecuado; se ha cuestionado que los pacientes con una agudización de su asma podrían ser incapaces de generar ese flujo, que está en el rango de los 30 L / min, aunque varios estudios demuestran que aún los pacientes en franca exacerbación son capaces de conseguir estos niveles de inspiración, por tanto, de hecho no es un aerosol. Utilizan este equipo la terbutalina (Bricanyl) y la budesonida (Pulmicort).[308,421]

En este dispositivo la droga, en forma cristalizada, está contenida en un reservorio específico sin estar mezclada con ninguna sustancia transportadora, por lo cual el paciente no experimenta ningún sabor ni sensación especial al usarlo. El turbohaler (esquema 25) es preferido al diskhaler por la facilidad conque es cargado, la velocidad de empleo y el sabor, mientras que el segundo es preferido para monitorizar la dosis tomada. El flujo

inspiratorio para inhalar con el turbohaler es algo menor que con el diskhaler. La ronquera es menos frecuente con el empleo del turbohaler que con el IDM conectado a un espaciador; sin embargo los niveles de cortisol sérico son menos pronunciados con el empleo del espaciador unido al IDM que con el empleo de los inhaladores de polvo.

Esquema 25
EQUIPO TURBOHALER



Técnica de empleo del turbohaler:[424]

1. Destornillar la tapa de protección del turbohaler para retirarla. No tiene que "agitar" el equipo.
2. Sostener el turbohaler en posición vertical y realizar un movimiento rotativo de la empuñadura o base del equipo, en sentido horario (hacia la derecha, hasta el tope) y luego en sentido antihorario (a la izquierda) hasta oír el característico "clic" para obtener que una dosis sea retirada del reservorio de la droga y trasladada a la cámara de inhalación, quedando preparada así la dosis a inhalar.
3. Exhale el aire con calma, sin acercar el turbohaler a su boca, para evitar respirar a través del equipo.
4. Colocar el equipo en la boca, entre sus dientes. Inhalar profunda y vigorosamente a continuación, sin necesidad de coordinar la inhalación con la liberación de la dosis. Esto determina que esta técnica sea mucho más simple que la empleada con los IDM tradicionales.
5. No es obligatorio sostener la inspiración (fase de apnea), por lo que proceda a remover el Turbohaler de la boca y después espirar.
6. Colocar de nuevo la tapa de protección del equipo y lavarse la boca con agua después de terminar la técnica.
7. Una vez por semana remover la boquilla para limpiarla con un paño limpio y luego volverla a colocar en su posición original, por tanto, no hay que lavar ni extraer el inhalador. No utilizar agua para limpiar la boquilla.
8. La presencia de un primer signo rosado en la zona de aviso del equipo señala que quedan unas 20 dosis. El segundo indica que se encuentra totalmente agotado.
9. No gire innecesariamente la base porque, aunque no se ingiera, el marcador indicará como dosis usada.
10. El ruido que se aprecia al movilizarlo se debe a que en su base hay un producto desecante que lo causa (esquema 26).

Errores al aplicar la técnica

A pesar de la sencillez de su empleo, existen también posibilidades de cometer errores, en primer lugar porque el funcionamiento del dispositivo está escondido para el usuario y la técnica debe ser memorizada. Los principales son:[15]

1. Error en la rotación de la base (inhalar sin haber realizado la rotación completa del disco, rotar el disco sin estar sosteniendo el equipo en posición vertical). Es bueno señalar que, aunque no se ingiera la dosis, el marcador indicará como dosis usada.
2. Exhalar a través del aparato obstruyendo las tomas de aires.
3. Otros errores, que son más comunes entre los pacientes ancianos porque, aunque la técnica realmente es sencilla, para ellos conlleva numerosos pasos que no les resultan fáciles memorizar.

Diskus

El inhalador diskus es el sistema más moderno de entrega multidosis, conformado completamente de plástico que funciona a través de un amplio rango de flujos de aire. Los mecanismos del dispositivo se exponen en el esquema 27. El empaque de la dosificación, sellado dentro del inhalador, contiene una tira de aluminio de 60 *blister*, cada uno una unidad de dosis. Tiene 3 cualidades básicas:[418,420]

1. Entrega de la dosis desde el dispositivo.
2. Medición de la dosis.
3. Calidad de tamaño de las partículas inhaladas.

La fluticasona y el salmeterol vienen en dispositivos como el señalado.

Técnica de empleo del diskus:

Resulta sorprendente la facilidad de empleo de esta nueva técnica, no obstante, a primera vista, pudiera causar inseguridad por lo novedoso.

Esquema 26
TÉCNICA DE EMPLEO DEL TURBOHALER

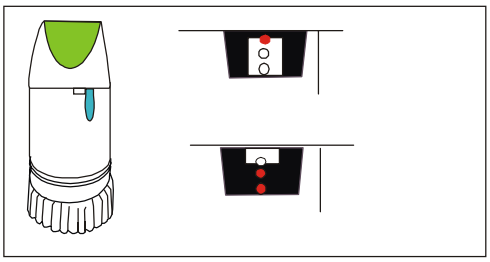
1. Destornille la tapa del Turbuhaler®.

2. Sosteniendo el Turbuhaler® en forma vertical, gire la rosca de la base primero hacia la derecha (al tope) y luego a la izquierda, hasta oir un *click* característico; ya está listo para usar.

3. Bote el aire sin acercar el Turbuhaler® a su boca.

4. Sostenga el Bricanyl Turbuhaler® entre sus labios y aspire profundamente.

5. Retenga unos segundos el aire. Repetir el proceso desde el punto (2) si se ha indicado más de una dosis.



6. Indicador de dosis: cuando aparece en la ventana una marca roja quedan 20 dosis, cuando la marca roja alcanza el margen inferior éste está vacío.

Los pasos que el paciente debe realizar para su empleo se muestran en el esquema 28.

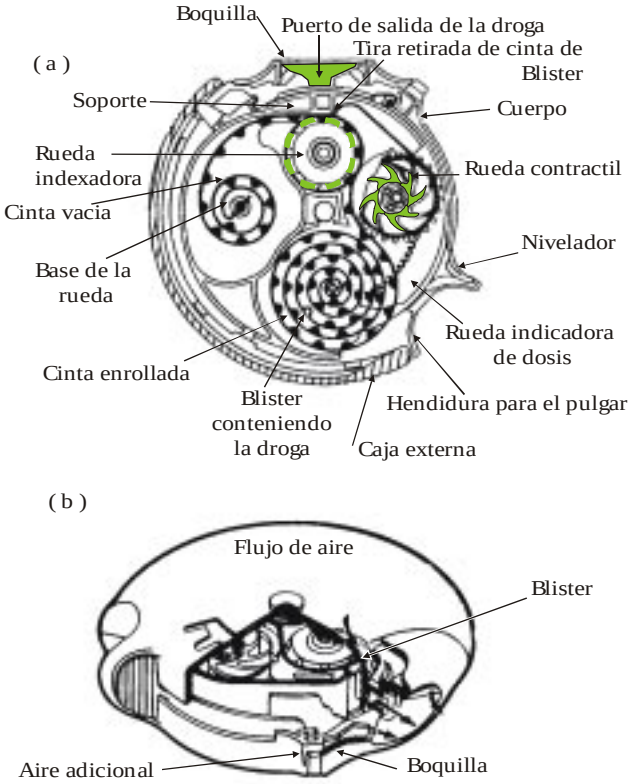
Nebulización a chorro (*jet*)

La aerosolterapia en el tratamiento del paciente asmático tiene tal importancia, porque la gran mayoría de los medicamentos utilizados en su tratamiento están diseñados para ser empleados por esta vía. Hoy día la inhalación de los broncodilatadores β-adrenérgicos constituye la piedra angular en el tratamiento de las enfermedades pulmonares obstructivas, ya que logran estimular los diferentes β-receptores distribuidos en la mucosa bronquial, incluso en el tacto respiratorio más bajo.

La nebulización mediante la técnica de chorro o *jet* con boquilla, ha mostrado su eficiencia al lograr el desarrollo de la acción de los broncodilatadores con muy pequeñas cantidades de la droga en corto tiempo, lo cual significa que localiza los efectos en los pulmones y minimiza los efectos secundarios sistémicos de las catecolaminas. Por ello se emplean como el tratamiento de elección en pacientes con exacerbación aguda, incluso en los cuadros severos de AB o de bronquitis crónica.

Los pacientes que usan el IDM claman por el aerosol a chorro al llegar al cuerpo de guardia y lo consideran superior aún cuando subjetivamente los IDM han fallado; también se emplean en las salas de hospitalizados, en niños mayores con problemas para utilizar los IDM o los inhaladores de polvo, en sujetos propensos a presentar crisis graves, así como en niños jóvenes para facilitar la medicación broncodilatadora, siendo de uso obligado en los menores de 2 años, por lo que su empleo

Esquema 27
MECANISMO DEL DISPOSITIVO DISKUS



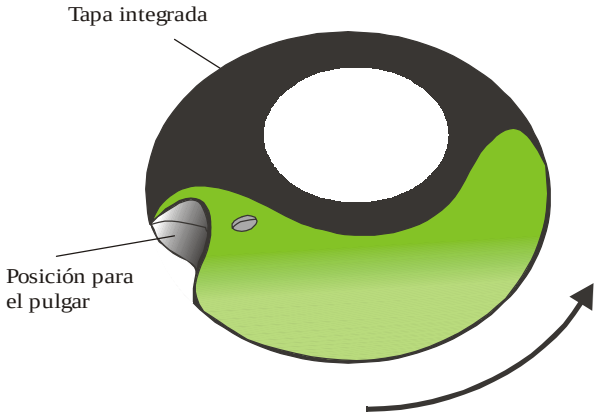
Esquema (a): Se destacan los mecanismos internos del equipo (el equipo es desechable).
Esquema (b): Se muestra la entrada adicional de aire que no debe ser ocluida.

constituye una práctica común, no obstante la mayoría de los autores consideran que no ostentan ventajas significativas sobre los aerosoles dispensados por los IDM habiéndose demostrado actualmente que el empleo bajo supervisión de la técnica, si es adecuada, es tan efectivo, tanto para adultos como para niños.[344,410,422]

La ubicación del medicamento nebulizado en las vías aéreas puede variar de una persona a otra por diferencias en la geometría de ellas, o por enfermedades capaces de reducir el calibre de las mismas; por ejemplo, edema de la mucosa, secreciones bronquiales acumuladas; también las alteraciones en la distribución del aire regional pueden provocar cambios en el patrón de entrega pulmonar de los aerosoles. Estas particularidades hacen obligado revisar esta técnica con la finalidad de poder obtener de estas la mayor cantidad de frutos posibles. Los factores dependen tanto de las características del aerosol como del propio paciente. Los principales señalados son: las características físicas generales, el patrón de inhalación del paciente, factores dependientes del enfermo y osmolaridad de los aerosoles.

Esquena 28
PASOS QUE SE HAN DE SEGUIR PARA EL EMPLEO CORRECTO DEL DISKUS

POSICIÓN DE CERRADO
Al abrir el estuche, el diskus se encuentra en posición de cerrado.

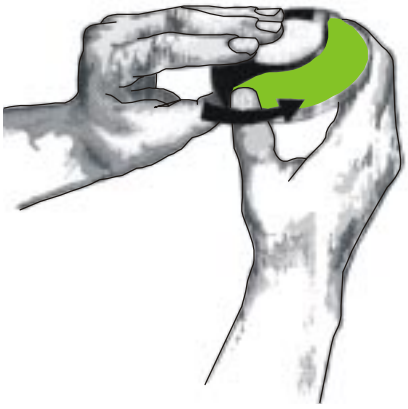


POSICIÓN DE APERTURA
El diskus contiene 60 dosis protegidas de fluticasona propionato, en forma de polvo.
Cada dosis es medida con exactitud y protegida en forma higiénica.
No requiere ni mantención ni recarga.
El contador de dosis del diskus indica cuántas dosis quedan disponibles.
Los números del 5 al 0 aparecen en rojo para advertirle que quedan pocas dosis para su medicación.

El diskus es fácil de usar. Cuando requiera una dosis, tan solo siga las sencillas cuatro etapas que se ilustra a continuación:
1. Abra.
2. Tire la palanca.
3. Inhale.
4. Cierre.

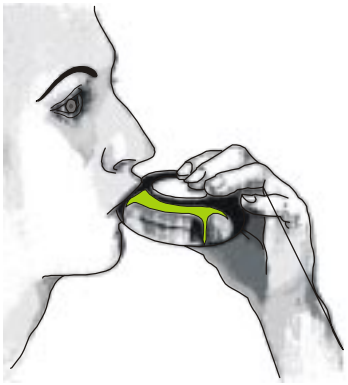
CÓMO USAR EL DISKUS

1. Abra.
Para abrir el diskus, sostenga la tapa integrada con una mano y coloque el dedo pulgar de la otra mano en el sacado lateral. Rote el cuerpo giratorio en sentido contrario a usted.



2. Tire la palanca.
Tome el diskus con la boquilla hacia usted. Tire la palanca en la direción indicada hasta escuchar un *click*. En este momento el diskus está listo para ser usado. Cada vez que la palanca es accionada, una dosis queda disponible para su inhalación. No tire la palanca de manera innecesaria para no malgastar las dosis.

3. Inhale.
Antes de iniciar la inhalación, lea cuidadosamente esta sección: Sostenga el diskus a distancia de su boca. Exale tan profundo como confortablemente pueda hacerlo.
Recuerde: nunca exale en el diskus.
Ponga la boquilla en sus labios. Inspire en forma uniforme y profunda siempre a través del diskus, nunca a través de su nariz.
Saque el diskus de su boca.
Contenga la respiración alradedor de 10 s o lo más que pueda en forma confortable.
Exale lentamente.



4. Cierre.
Para cerrar el diskus gire el cuerpo giratorio hacia usted, hasta escuchar el *click* característico de la posición de cerrado. La palanca vuelve automáticamente a su posición original. El diskus se encuentra ahora listo para ser usado nuevamente.

Si se le han indicado dos inhalaciones, debe cerrar el diskus y repetir las etapas 1 a 4.

1. Mantenga seco el diskus.
2. Manténgalo cerrado cuando no lo use.
3. Nunca exale en el diskus.
4. Tire la palanca sólo cuando esté listo para su medicación.
5. No exceda la dosis indicada. Mantenga fuera del alcance de los niños.
6. Para la limpieza de la boquilla del diskus utilice un paño suave y seco.

Características físicas generadas

Por definición un aerosol está compuesto por partículas suspendidas en el aire. El tamaño de la gota es resultante de hacer pasar el chorro de gas a través de un líquido o cuando un líquido presurizado es descomprimido. El aerosol genera partículas en un rango de diferentes tamaños, las cuales son depositadas en las vías aéreas a partir de 3 mecanismos: impactación, sedimentación y difusión.[233,410]

Impactación

Las partículas mayores de 5 a 10 mm de diámetro son depositadas, fundamentalmente por inercia cuando

chocan en un punto estacionario del árbol bronquial, donde la velocidad del aire es alta, lo que ocurre con mayor frecuencia en las vías aéreas superiores. Predomina la deposición de partículas en la orofaringe, pero también en la tráquea y conductos aéreos grandes.

Un aumento del tamaño de las partículas, de la densidad de la solución, altos flujos inspiratorios o turbulencia en el flujo del aire hacen que aumente el choque de las mismas, incluso si las goticas inhaladas mayores de 8 µm de diámetro, que se depositan en la orofaringe aún bajo las mejores condiciones experimentales, tendrán muy pocos efectos broncodilatadores. Las más pequeñas también podrían ser impactadas en la nasofaringe, orofaringe o en la gran vía aérea proximal. Bajo estas circunstancias la inercia de las goticas es muy grande para mantenerse en suspensión mientras viajan a través de los estrechos pasajes bronquiales.

Sedimentación

Es el más importante mecanismo comprometido en los aerosoles terapéuticos, ya que gobierna la deposición de las partículas en las áreas de bajo flujo en las pequeñas vías aéreas. Controlada por fuerzas gravitatorias, la sedimentación tiende a afectar a las partículas que tienen un diámetro intermedio entre 0,5 y 5,0 µm. Por ello cuando el diámetro de las goticas es > 8 mm le hacen ser efectivo (aerosol "terapéutico").

Un adecuado sostén de la respiración (10 s o más) protege el tiempo necesario que necesitan las partículas para sedimentarse, a la par de una inhalación lenta (unos 30 L / min). De todos modos, las goticas contenedoras del agente broncodilatador necesitan tiempo para mostrar sus efectos luego de asentarse en los bronquiolos.

Difusión

La mayoría de los aerosoles contienen una proporción de goticas menores de 1 µm de diámetro, que se depositan sólo por difusión (cuando el movimiento browniano causado por el choque de las moléculas de gas, las impulse a contactar con la superficie alveolar o bronquial); es muy importante en la deposición de las partículas menores de 0,1 µm de diámetro, aunque su valor aún no ha sido probado que sea clínicamente significativo en la administración de aerosoles terapéuticos, aunque se señala que, para una máxima penetración periférica y mayor contacto con los β-receptores, la media del diámetro aerodinámico de las partículas aerosolizadas debe estar entre 1 y 5 µm. En la práctica, casi todas esas goticas de tal tamaño se mantienen suspendidas y son exhaladas sin haber entrado en contacto con la superficie bronquial.

La mayoría de los equipos de aerosolterapia son diseñados para que produzcan goticas con el adecuado tamaño aerodinámico, esto es, ligeramente menor de 5 µm de diámetro, tamaño que es el que habitualmente tienen las partículas de la mayor parte de las formas de aerosoles.

Resulta oportuno recordar que la nebulización a "chorro" o con boquilla produce el aerosol dirigiendo un chorro de gas a través de un líquido. Para que pueda producir las goticas del tamaño requerido, el flujo de gas debe ser adecuado, por ejemplo, para algunos nebulizadores puede ser superior a los 12 L / min; si se emplean flujos pequeños se corre el riesgo de que se produzcan gotas grandes que se depositan únicamente en la periferia; a veces, aún con flujo preciso, muchas goticas resultan impactadas en el recipiente del nebulizador y con frecuencia, cuando el remanente del solvente se va evaporando, pueden quedar hasta más de 1,3 mL de la dosis en el recipiente.

La mayoría de los nebulizadores producen una corriente de aerosol constante y si el sistema no está cerrado, la medicación se pierde en la atmósfera cuando el paciente no lo está inhalando; cuando se utiliza una máscara facial se reduce la pérdida, pero ello no mejora la deposición periférica pulmonar, puesto que una mayor cantidad de droga queda depositada en la cara o en la nasofaringe.

Patrón de inhalación del paciente

En los momentos actuales se acepta que los beneficios que recibe el paciente con la aerosolterapia, están más afectados por el patrón de inspiración del paciente y por la presencia de condiciones en el pulmón por debajo de lo ideal, que por otras variables. Por ejemplo, los niveles del flujo inspiratorio afectan el patrón de deposición del aerosol; con flujos rápidos (mayores de 1,0 L / s) se produce turbulencia en la mayoría de las vías aéreas, provocando que, aún las partículas de 1 a 5 µm de diámetro, se depositen en la superficie de las vías aéreas superiores; con flujos inspiratorios menores el flujo aéreo permanece laminar y las partículas son transportadas hasta la periferia del pulmón.

De esta manera queda evidenciado que la inhalación de drogas aerosolizadas pueden ocurrir a flujos inspiratorios menores de 0,5 L / s, que equivale a que una respiración completa (desde una espiración completa a una inspiración completa) se realice en 6 a 10 s. Debe recordar que durante la aplicación de este aerosol la medicación nebulizada es inhalada continuamente mediante respiración del volumen corriente o tidálico (V_T), vía máscara o pieza bucal y que grandes respiraciones determinan una mejor penetración periférica del aerosol, aunque no es necesario realizar una maniobra de capacidad vital (Cv) para obtener un máximo de efectividad. Una respiración de 700 mL (a partir de la capacidad fun-

cional residual, CFR) es adecuada y una respiración completa, lenta, a partir de la CFR, es más que adecuada si los demás factores son óptimos.

Factores dependientes del paciente

El flujo aéreo en los pulmones de pacientes con enfermedades pulmonares es menor que en aquellos que tienen un árbol traqueobronquial normal. En esta situación el aerosol con frecuencia es distribuido pobremente en las regiones subventiladas. El estrechamiento de las vías aéreas mayores a causa de mucosidades, edema, neoplasias o enfisema, determinan áreas de gran turbulencia al flujo aéreo e incrementan el choque proximal de las partículas del aerosol. Las goticas de aerosol pueden cambiar, aumentando su tamaño en las vías aéreas humidificadas, porque se van hidratando, lo que facilita la deposición proximal en detrimento de la penetración distal. En la práctica diaria, estas limitaciones no impiden que la mayoría de los pacientes broncoespásticos se beneficien del empleo de estos aerosoles con broncodilatadores.

Osmolaridad de los aerosoles

La sensibilidad de los pacientes asmáticos a los cambios en la osmolaridad del tracto respiratorio, es fácilmente demostrable mediante el empleo de aerosoles no isotónicos por vía de un nebulizador ultrasónico, método disponible a partir de la década de 1960 para suministrar no solo medicamentos, sino también para humidificar las vías aéreas durante procedimientos quirúrgicos prolongados. Sin embargo, a mediados de esa época aparecieron los primeros trabajos alertando de que los aerosoles de agua (no isotónicos) podrían incrementa la resistencia de las vías aéreas.

Se ha señalado que los aerosoles hipotónicos e hipertónicos de glucosa o solución salina provocan broncoconstricción en los asmáticos, no así en los pacientes normales, lo que trae como consecuencia tener presente este aspecto al momento de administrar el aerosol nebulizado. Se ha postulado que puede existir un defecto básico a nivel del epitelio bronquial relacionado con la incapacidad de controlar la osmolaridad y la concentración iónica del fluido que recubre las vías aéreas, capaz de determinar la condición asmática. Los aerosoles de soluciones de dextrosa y cloruro de sodio, por el exceso de iones en esta solución hiperosmolar, se constituyen en un estímulo adicional, por la vía osmótica, a la broncoconstricción.[65,126,423-426]

Este sutil aspecto ha sido traspolado al asma inducida por ejercicio, donde se piensa que el enfriamiento y resequedad de las vías aéreas pueden alterar la osmolaridad de los fluidos que cubren el tracto respiratorio. Se ha encontrado que aerosoles con menos de 5 mL de agua o solución salina a 3,6 % provocan una reducción de 20 % en el VEF_1. De los pacientes 69 % que emplean aerosoles de menos de 6 mL agua o solución salina 4,5 % tienen igual respuesta negativa, incluso, 26 % de los pacientes sólo necesitan 1 mL de este tipo de aerosol para provocar el descenso de la VEF_1.[427]

En el orden práctico, esto hace reflexionar sobre la importancia de la osmolaridad de los aerosoles que suministremos al paciente asmático que, en general tienden a ser hiposmolares. La solución nebulizadora de terbutalina es isotónica, mientras que las soluciones con agentes mucolíticos son hiperosmolares (con acetil cisteína se alcanza los 2 200 mOsm, equivalente a una solución salina 6 %).

Existen numerosos mecanismos invocados para explicar la broncoconstricción inducida por soluciones hipo o hipertónicas aerosolizadas, representadas por el agua destilada y otros estímulos osmóticos. Entre estas se cita las alteraciones de la permeabilidad en el epitelio bronquial por estimulación de los receptores irritantes subepiteliales o la liberación de mediadores inmunológicos; en el primer caso se relaciona con el hecho de que los aerosoles de agua destilada son capaces de incrementar la permeabilidad de las vías aéreas a las proteínas de bajo peso molecular, llamando la atención que la atropina inhibe la broncoconstricción en algunos, pero no en todos los sujetos agua-reactivo, sugiriendo ello que este mecanismo neurogénico es solamente una explicación parcial para el broncospasmo por agua destilada.[427]

Otra posibilidad se relaciona con el hecho de que posiblemente la pobre aceptación de muchos pacientes a los regímenes de aerosoles, se relacione con la potencial inducción de broncoconstricción por esta vía. Para explicar esta situación es bueno recordar que los mastocitos de las vías aéreas son muy sensibles a los cambios en la osmolaridad y a su vez, constituyen el sitio más adecuado donde los cambios en la osmolaridad actúan, causando liberación de mediadores como la histamina, prostaglandinas, leucotrienos, etc. Esto pudiera deberse a que las fuertes uniones de las células epiteliales de las vías aéreas se rompen en respuesta a los cambios de osmolaridad en el tractus respiratorio, lo que haría más accesible al músculo liso de mediadores liberados por los mastocitos. Los cambios en la osmolaridad del tracto respiratorio, pueden estimular la producción de esos metabolitos y posteriormente, actuar sobre otras células en la submucosa o directamente sobre las células del músculo liso bronquial.[192,427]

El cromoglicato de sodio es capaz de prevenir el broncospasmo provocado por agua aerosolizada, al parecer bloqueando el mediador bioquímico, en la misma

manera que previene el asma por ejercicio y la influencia de las soluciones hipo o hipertónicas en las vías aéreas a través de otros mecanismos, incluyendo la modulación del reflejo neural autonómico al alterar la función de la vía aferente no mielinizada de las fibras "C" o por absorción o unión con el agua en la superficie epitelial de las vías aéreas.[427]

Ventajas y desventajas de su empleo

Puede afirmarse que los nebulizadores de "chorro" son depósitos eficientes para distribuir las medicaciones inhaladas. Entre los factores incriminados como beneficiosos se señalan, entre otros, la facilidad de empleo, ya que no exige coordinación con el esfuerzo inspiratorio, el paciente puede utilizar su V_T y hasta los pocos cooperativos o con confusión mental pueden beneficiarse si utilizan una careta facial. Otras ventajas señaladas son:

1. Entrega efectiva del broncodilatador.
2. Fácil de usar (necesita poca coordinación).
3. Usable en pacientes con ventilación artificial.
4. Posiblemente más eficaz en exacerbaciones.

Entre las desventajas más aceptadas están:

1. Costo elevado.
2. Más tiempo invertido por paciente y médico.
3. No es transportable.
4. Mayor gasto de medicación broncodilatadora.
5. Puede producir goticas muy grandes cuando el flujo no es adecuado.
6. Entrega dosis variables (dependiendo de la técnica y del gasto de medicamento).
7. Posible contaminación bacteriana del equipo.

Aerosoles a presión positiva intermitente

Los aerosoles generados por un nebulizador, también pueden ser entregados por ventilación a presión positiva intermitente (PPI), producida por un respirador.

En la actualidad se acepta que para la entrega del broncodilatador los aerosoles a PPI no ofrecen ventajas sobre la nebulización a chorro o incluso sobre el IDM bien utilizado. Entre sus desventajas están:[410]

1. Las dosis del medicamento son muy superiores a las entregadas por los IDM y los efectos secundarios ocurren más frecuentemente.
2. Entregan 1/3 menos de aerosol en los pulmones que aquellos suministrados por un nebulizador empleando aire comprimido.

Capítulo 7

Tratamiento del asma bronquial según sus fases clínicas

El abordaje escalonado y progresivo, tanto en sentido ascendente como descendente, del tratamiento del asma bronquial (AB) se inició en Canadá a partir de los trabajos dirigidos por Dolovich, Hargreave y Newhouse. Desde entonces numerosos países y sociedades han emitido normativas y recomendaciones de uso consensuado, que pretenden armonizar el tratamiento y control del AB desde el grado más intermitente y ligero (a controlar por el médico de la familia) hasta el más complicado y grave (en el ámbito de las Unidades de Urgencia).

Estas guías, obviamente, no constituyen elementos estáticos, inmóviles, y de obligado cumplimiento, sino más bien pautas que se proponen para que el médico responsable de cada paciente, las adapte a su situación individual. Más recientemente, se comienzan a particularizar estas recomendaciones en términos no ya de conductas, sino de aplicaciones terapéuticas específicas, tal es el estudio aprobado por comités editoriales muy calificados y con la colaboración de investigadores prominentes del continente europeo.

Uno de estos, el FACET, se planteó como objetivo, comparar la eficacia y seguridad de añadir un fármaco agonista β_2-adrenérgico a dos pautas de corticosteroides inhalados de uso habitual en el manejo del asma de intensidad moderada, teniendo como marco referencial los estudios en más de 10 países europeos a un tiempo. Lógicamente, tanta experiencia y conocimientos reunidos, marcan un enorme peso sobre el criterio de muchos médicos que no disponen de las bondades de organizar estudios multicéntricos ni multinacional como forma adecuada de responder a preguntas que sólo investigaciones a gran escala pueden lograr al comparar grandes grupos de población y, al mismo tiempo, adquirir el valor añadido de disponer de pautas comunes internacionales.[430]

Con estos antecedentes, organizar la presentación de los aspectos que han sido revisados en detalles se constituyó en el mayor reto a enfrentar. Se decidió estructurarlos de la manera que fueran más útiles a los niveles asistenciales siguientes:

1. Para el *nivel primario de atención,* donde el Médico de la Familia es preventivo, educativo, controlador, determinante; para él se escribió "su estadio", fase o etapa clínica que definimos como período intercrisis de asma bronquial (PICAAB).
2. Para *todos los niveles de atención,* porque no siempre es posible controlar o prolongar en tiempo y calidad el período intercrisis, se hace necesario abordar para ellos las crisis de agudización, exacerbación o crisis aguda de AB (CAAB), cuya atención exige una pauta operativa, como lo demuestran los abundantes estudios internacionales que, con cierto carácter normativo y orientador, han permitido organizar adecuadamente, por etapas, el quehacer ante tales situaciones.
3. Para el *segundo nivel de atención* se escribió sobre el estado de mal asmático (EMA), forma clínica del AB, altamente familiar al personal desarrollo médico del autor.

Objetivos generales

El tratamiento racional del asma descansa en un diagnóstico inicial certero y en la determinación de la severidad del asma. Esta evaluación inicial se basa en una historia y un examen físico detallado, complementada por pruebas cutáneas si están indicadas, y confirmado el diagnóstico mediante las pruebas funcionales respiratorias (a pesar de la pobre correlación señalada entre los síntomas del paciente y la medición objetiva de la obstrucción de las vías aéreas) y su reversibilidad, midiendo la función pulmonar antes y después de inhalar un agonista β_2-selectivo, por ejemplo, el salbutamol.

Aspiramos a que la mayoría de nuestros asmáticos, con el tratamiento integral adecuado, muestren pocos síntomas y sólo escasa interrupción de sus actividades cotidianas. Se dice que para lograrlo, el mejor tratamiento del AB, sería aquel que pudiera eliminar todos los factores inducentes conocidos, siempre que ello sea posible. Nosotros consideraremos como "óptimo" aquel que logre controlar los síntomas y la función pulmonar y, a la vez, mantenga este control.[18,68,192,282]

Un tratamiento individual efectivo requiere comprensión de la patogénesis de esta enfermedad; por ejemplo, los ensayos clínicos nos brindan conclusiones a cerca del resultado de un selecto grupo de pacientes que pueden responder de forma diferente a la media por diversas razones, lo cual sustenta el hecho de que la severidad y patogénesis de la enfermedad, puede variar en el mismo paciente de tiempo en tiempo.[6]

Con frecuencia el tratamiento medicamentoso aparece como una gran batalla en donde se deciden o la

introducción de un nuevo producto con "numerosas virtudes" o la defensa "casi irrebatible" del empleo de un fármaco ya establecido, pero a una dosis, menor o mayor, de lo habitual; el empleo de esteroides va desde el "facilismo" de la indicación en etapas y situaciones que no corresponde, a la demora innecesaria y peligrosa en las condiciones en que deben ser empleadas.

Las distintas formas de administrar los broncodilatadores, o el empleo de antibióticos, por poner algunos ejemplos, sólo expresan la mala individualización del tratamiento, el esquematismo, o lo superficial del emplear medicamentos para resolver a corto plazo las CAAB sin profundizar en si resultarán convenientes a mediano o a largo plazo; esta mala atención a la individualidad del tratamiento tampoco cree que, el ajuste cuidadoso y el cumplimiento disciplinado y consciente por parte del paciente ("adherencia" o integración al tratamiento), son parte inseparable de este.

Por tanto, parece lógico que los principales objetivos generales del acercamiento terapéutico al paciente asmático, se mantengan muy cercanos a lograr los resultados siguientes:[30,90,282,528]

1. La mejor función pulmonar posible, con un mínimo de repercusión de la enfermedad en su calidad de vida, lo que equivale a minimizar el ausentismo al trabajo o la escuela, lograr un crecimiento estatural normal y participar en las actividades deportivas sin restricción alguna.
2. Emplear la menor cantidad posible de medicamentos, para facilitar un tratamiento sencillo, fácil de cumplir y concitar su más elevada aceptación.
3. Disminuir la frecuencia y severidad de los ataques agudos y evitar ingresos por crisis agudas.
4. Reducir al mínimo los efectos secundarios del tratamiento.
5. Educar al paciente acerca de su enfermedad y su tratamiento, elemento preventivo de inapreciable valor.

El potencial "éxito" del tratamiento (definible como el máximo control de los síntomas con la menor interrupción del estilo de vida), dependerá, en la mayoría de los casos y en gran medida, de una *medicación constante y apropiada.*

Para poder aplicar los objetivos generales propuestos en el tratamiento del AB, con independencia del estadio en que se encuentre, se deben dar los pasos siguientes: lograr el control del asma, mantener el mayor tiempo posible este control, reducir la medicación tanto como sea posible y adecuar la medicación a la demanda de esta enfermedad.

Lograr el control del asma

Existen dos formas apropiadas de alcanzar esta primera aspiración:[26]

1. Comenzar el tratamiento en el nivel apropiado a la severidad del asma del paciente al momento de la evaluación y si el control no es logrado, elevarlo gradualmente hasta alcanzar por último el objetivo propuesto.
2. Iniciar el tratamiento precozmente, para lograr el rápido control deseado y empezar su reducción hacia el mínimo necesario para mantener los buenos resultados. En este sentido, comenzar temprano con un nivel terapéutico intenso, por ejemplo, acompañarlo de un curso de esteroides por vía oral o doblar la dosis de los glucocorticoides inhalados (GCI), o del cromolin o nedocromil sódico, es la forma de comenzar a lograr una más rápida supresión de la inflamación de las vías aéreas y con ello el control deseado.

   Es más, si este control no se logra con las adecuaciones hechas al tratamiento inicial, se hace obligado, en un período de tiempo aceptable, revisar el nivel de tratamiento seleccionado, los medicamentos empleados, su cumplimiento y hasta el propio diagnóstico.[26]

Mantener el control

Los aumentos o decrementos en la intensidad del tratamiento pueden ser necesarios en la misma manera que la severidad o el control varíen evolutivamente. Por tanto, la estrategia de esta segunda aspiración descansará, en lo fundamental, en el seguimiento que se haga de la evolución y la correlación obligada con el tratamiento. Una consulta entre 1 y 6 meses resulta esencial para monitorizar la evolución de esta enfermedad, no obstante se le pueda enseñar al propio paciente a valorar sus síntomas (determinar el flujo espiratorio máximo, FEM, si fuera asequible), y ajustar el tratamiento incluido en el "Plan de acción". Para la consecución de este objetivo se deben desarrollar las acciones siguientes:

1. *Reducir el tratamiento:* Después de varias semanas o meses de un control continuo del AB, se impone la reducción gradual o el descenso de un peldaño en las medicaciones para el control a largo plazo. En general se recomiendan los pasos siguientes:
   a) La última medicación añadida al tratamiento debe ser la primera suprimida.
   b) Los GCI deben reducirse en 25 % cada 2 o 3 meses hasta lograr la dosis más baja requerida para mantener el control. En los pacientes con asma persistente se mantienen la misma dosis por más tiempo.
   c) Los pacientes que están recibiendo esteroides por vía oral diariamente, sobre la base de una estrategia a largo plazo, requieren de obligada atención por un médico verticalizado en el tratamiento del AB (Comisión de Asma local), vigilándose la presencia de los efectos secundarios adversos derivados del empleo de estos medicamentos. Además, hacer un

esfuerzo continuo para reducir la dosis diaria cuando el AB haya sido controlada y mantenerla tan baja como sea posible, tanto en dosis única diaria o en días alternos.

d) En esta dirección, recomendamos utilizar altas dosis de GCI para reducir o eliminar las necesidades de los esteroides por vía oral, con lo que se reducen, a su vez, las manifestaciones sistémicas de estos medicamentos.

2. *Adecuar el tratamiento a la demanda:* Antes de incrementar la dosis de los medicamentos empleados, es recomendable hacer una evaluación de diferentes factores que expliquen por qué no ha sido buena la evolución y, a su vez, acerca de los síntomas y signos de que alerten sobre ello y justifiquen la intensificación del tratamiento. Por tanto, se requiere:

a) Explorar razones alternativas que permitan explicar el por qué de un control tan pobre de su AB; por ejemplo:
   – Mala técnica de empleo del IDM.
   – Pobre cooperación con el tratamiento.
   – Cambios en su medio ambiente.
   – Otros diagnósticos o la presencia de alguna enfermedad del tracto respiratorio alto.

b) Determinar la presencia de uno o más indicadores de un pobre control del AB que hagan pensar en la necesidad de aumentar o "subir" un peldaño en el tratamiento y enviar al paciente a la consulta de la "Comisión de asma" local; entre estos:
   – Despertar nocturno sintomático.
   – Atención en el Cuerpo de Guardia.
   – Aumento del empleo diario de β_2-agonistas adrenérgicos inhalados de corta acción (excluida la sobredemanda por infección viral del tracto respiratorio superior o por broncospasmo inducido por ejercicio).

Objetivos específicos

El tratamiento del paciente asmático se puede abordar de diferentes formas, pero en todas debe haber una *idea básica* (estrategia terapéutica a largo plazo), *una forma* (plan integral de tratamiento) y *una estructura* (atención por etapas o por estadios clínicos).

En la actualidad el tratamiento del AB, en todas las circunstancias, y por el énfasis en el conocimiento de sus mecanismos de producción, centra su atención en la solución de los aspectos etiopatogénicos conocidos y en resolver, priorizadamente, los principales cuestionamientos fisiopatogénicos. De ahí que, entre los objetivos específicos del manejo clínico del paciente asmático, se encuentren:

1. Alivio de las exacerbaciones.
2. Mejoría de la calidad de vida.
3. Prevención de la obstrucción bronquial irreversible.
4. Educación sobre su enfermedad, empleando una generosa cantidad de tiempo.
5. Permitir al paciente mostrar aquellas cuestiones, con frecuencia muy importantes, que le preocupan de su enfermedad.

Con este grupo de acciones se logrará el mantenimiento de la estabilidad y optimización de la función pulmonar a lo largo del día. Esto puede quedar resumido de la forma siguiente:[15,18,47]

1. *Medidas preventivas:*
   a) Evitar los factores que inducen o desencadenan las crisis aguda de AB, previniendo priorizadamente la hipersensibilidad a los alergenos.
   b) Medición objetiva de la función pulmonar.
   c) Evaluación clínica de la respuesta al tratamiento inicial, posterior a la crisis y asegurar un seguimiento adecuado y regular.
   d) Plan de acción para enfrentar tempranamente una exacerbación aguda, de cualquier intensidad, en cualquier lugar.
   e) Educación del paciente, insistiendo en su enfermedad, estilo de vida, medio ambiente, etc.
2. *Medidas terapéuticas:*
   a) Tratar la inflamación de las vías aéreas.
   b) Reducir la hiperreactividad bronquial.
   c) Resolver o aliviar el broncospasmo.
   d) Facilitar la solución del remodelado de las vías aéreas.
   e) Crear un medio sanitario razonablemente adecuado.
   f) Aplicar la rehabilitación física general y respiratoria.

Es necesario considerar el tratamiento del asma en un rango continuo, desde nada a lo intensivo. La irregularidad que clásicamente caracteriza a los tratamientos antiasmáticos y en la cual todos los factores involucrados adquieren altas responsabilidades, constituye una de las grandes causas de fracaso.

Con el cumplimiento de las medidas señaladas se podrá aspirar a lograr los elementos que apoyan de manera objetiva que existe control del asma bronquial:[18]

1. Síntomas crónicos mínimos (lo ideal es que no existan), con pocos síntomas nocturnos, con episodios mínimos e infrecuentes y ninguna visita al cuerpo de guardia, lo que representaría la menor expresión clínica de la hiperreactividad bronquial.
2. Necesidad mínima de β_2-agonistas, con poco tratamiento broncodilatador de rescate y ninguna limitación de actividades, incluyendo el ejercicio, en otras palabras, con la mejor calidad de vida (recordar que el AB dete-

riora la calidad de vida diaria y esta resulta tan importante como la eficacia cuando se valora el efecto del tratamiento).

3. Flujo espiratorio máximo normal o muy cercano a ello y variaciones circadianas < 20 %, con aumento de la función ventilatoria.
4. Efectos adversos mínimos o nulos provocados por los medicamentos, ni empeoramiento clínico por rebote al suprimirlos.

Integralidad del tratamiento

Tomando en consideración la clasificación de las crisis asmáticas según su intensidad, los tratamientos más recientemente propuestos relacionan cada acción terapéutica con el nivel alcanzado. Sin embargo, tal esfuerzo no enfoca el tratamiento de manera integral, sino que únicamente alcanza categoría de aproximación terapéutica y esto no es, precisamente, lo único que debemos hacer. El tratamiento del asma, debe abarcar mucho más que la administración de fármacos. Se presupone que la integralidad del tratamiento del AB tenga en cuenta y cumpla los siguientes aspectos presentes en el paciente: definir la etapa clínica actual y las individualidades del asma bronquial del paciente.[26]

Definir la etapa clínica actual

En la práctica diaria podemos identificar fácilmente 3 formas o etapas clínicas evolutivas en el AB que facilitarán, según sus particulares demandas, adecuar la complejidad del tratamiento (estas etapas guardan una estrecha coherencia con las etapas que actualmente se aplican en el ámbito internacional):

1. Período intercrisis de AB (PICAAB).
2. Crisis aguda de AB (CAAB).
3. Estado de mal asmático (EMA).

Individualidades del asma bronquial del paciente

Esta variable exige que, a cada aspecto contribuyente o desencadenante, se oponga las medidas correspondientes, sin las cuales no podría hablarse de tratamiento "integral" recordando que el peso de su control, resulta el factor principal en el éxito del tratamiento. Estas individualidades, recogidas bajo el rubro de medidas generales, serán abordadas en el tratamiento del PICAAB por comprender todo un conjunto de acciones de marcado carácter preventivo. Comprende: la terapéutica medicamentosa, la terapéutica no medicamentosa, la solución a procesos asociados y la educación individual y colectiva.

Terapéutica medicamentosa

Concebida como la indicación de la medicación más conveniente, y subordinada a los dos aspectos anteriormente señalados. Exige un profundo conocimiento de las particularidades, hasta el detalle, de cada producto, para luego ajustarlos cuidadosa y regularmente a las necesidades individuales, así como con la obligatoriedad de evaluar la respuesta terapéutica de forma periódica mediante la presencia de señales de "alerta" (síntomas, incremento de requerimientos de algunos de los fármacos, por ejemplo los β_2-adrenérgicos, o los esteroides, etc.).

Terapéutica no medicamentosa

Sin esta no es posible conservar los mejores resultados obtenidos y a su vez, no habría acciones preventivas integrales, baste recordar la importancia del ejercicio en general y de los ejercicios respiratorios en particular.

Solución a los procesos asociados

La coherencia del tratamiento integral del AB, exige contemplar la solución de los procesos morbosos concomitantes o intercurrentes. Estas acciones pesan mucho en el resultado final, a mediano o a largo plazo, porque, aún luego de controlados, influyen en la prevención de las CAAB. Ejemplos típicos son la solución de la rinitis, de la desviación del tabique nasal, de la poliposis nasal, etcétera.

Educación individual y colectiva

Sin la educación del paciente, la familia y del medio en general no puede aspirarse al éxito final y menos aún, conservarlo. Este importantísimo objetivo se materializa en la comprensión, integración y cooperación con el plan de acción o prescripción médica integral del tratamiento que corresponda a cada paciente. Es un área compleja, árida a veces, pero que con una adecuada comunicación en la que la ayuda del psicólogo puede ser decisiva, permiten lograr resultados espectaculares.

Con la aplicación de las ideas básicas de esta estrategia terapéutica, que es igual a defender la aplicación de un plan terapéutico realmente integral y con una estructura asistencial basada en la atención por etapas o estadios clínicos, se ha agrupado, coherentemente, la experiencia adquirida en el manejo del paciente asmático. No cabe suponer superposición de tratamientos, porque, en poco tiempo el criterio de una etapa, queda sustituido por el de otra (mejor o peor), ni esquemas terapéuticos rígidos, porque, con frecuencia, la mejoría que se obtiene depende de lo que previamente se ha hecho, o porque, como lo han señalado otros autores, existen variaciones muy importantes de esta enfermedad entre diferentes pacientes e incluso, dentro de un mismo paciente, por lo cual la individualización del tratamiento resulta ineludible.[47]

Período intercrisis

Quizás los aspectos más controversiales de la definición del PICAAB estén dados por la falsa confianza que se tiene de que la CAAB no habrá de repetirse con el tratamiento que ha recibido para su control, o por el sentimiento frustrante de que nada habrá de impedir que se repitan cuando estén presentes las circunstancias que habitualmente las desencadenan. Por el profundo contenido preventivo-educativo que encierra su definición es bueno recordar que "las CAAB se atienden, de forma preventiva, desde el PICAAB" y que es, de hecho, el rasgo más distintivo que caracteriza a este período.

Por ello definimos el PICAAB como el "tiempo real que existe entre la última CAAB y la aparición de una nueva crisis, período que puede ser tan corto como horas (ya que las manifestaciones son 'casi continuas') o tan largo como meses (interestaciones) o años (coincidiendo con cambios de hábitat, menarquia, menopausia, tratamiento eficaz, etc.), durante el cual los síntomas nunca son mayores que cierto grado de sibilancia ocasional, sin horario, que no requieren más que el empleo de agonistas β-adrenérgicos siendo, por tanto, el estado asintomático el predominante, y durante el cual, el objetivo del tratamiento es prolongar el mayor tiempo posible este estado de salud, haciendo gala de que 'el asma es controlable', es decir, sin ninguna crisis de broncoespasmo, con todas las implicaciones que esto trae consigo".

En la práctica diaria hemos observado que en el PICAAB la atención médica tiende a deteriorarse, tanto porque la disciplina del paciente se relaja y no concurre al médico, o no cumple el tratamiento impuesto "porque está bien", o porque el médico, sorpresivamente, no insiste en las acciones preventivas para prolongar, tanto como sea posible, este período de "calma relativa". En este sentido, consideramos el PICAAB como el verdadero reto de "no tener asma" (es decir, no CAAB), o más modesto, pero no menos importante, pretender que las CAAB sean lo más ligeras y espaciadas posible.

Caracterización del período intercrisis de asma bronquial

Durante el PICAAB el AB se manifiesta tal como ha sido posible su control, prácticamente asintomática. Durante el mismo se debe estar consciente de que el menor descuido rompe esta estabilidad, no necesariamente precaria, pero si frágil y se expresan sus características, hasta ese momento en silencio. Esta historia natural del AB y dada la importancia de estas manifestaciones en la estrategia terapéutica exige caracterizarla en detalles.

Para caracterizar que el paciente asmático se encuentra en PICAAB debemos tener en cuenta los aspectos siguientes:[26,88,430,431]

1. *Evaluación clínica:*
   a) Cuadro clínico (historia clínica, síntomas respiratorios, hallazgos al examen físico y su agrupación en grupos o "anillos" de los elementos positivos detectados).
2. *Otras valuaciones no clínicas:*
   a) Diagnóstico de alteraciones de la función respiratoria:
      – Presencia de obstrucción bronquial.
      – Criterio de reversibilidad de la obstrucción bronquial.
      – Confirmación de la variabilidad y labilidad de la obstrucción bronquial.
      – Existencia de hiperreactividad bronquial.
   b) Presencia de inflamación de las vías aéreas o no.

Evaluación clínica

Clásicamente se aplica el interrogatorio y el examen físico.

Historia clínica

En el conjunto de acciones que permiten caracterizar el PICAAB se parte por una de las más importantes, la histórica clínica. El paciente asmático puede llegar a nosotros preocupado por el cuadro clínico que recién ha comenzado y que él describe como episodios de jadeo, opresión torácica, tos o respiración corta; o concurrir con diagnóstico de AB establecido mucho tiempo atrás, incluso con historia de severos cuadros de crisis agudas asmáticas y estados de mal asmático, o ambos.

Interrogatorio

En general, el paciente asmático refiere una sintomatología variable en el tiempo y en intensidad; este ritmo circadiano de los síntomas se caracteriza (en 70 % de los casos) por la acentuación nocturna y al amanecer, de episodios recurrentes de tos o jadeo (la tos puede constituir el único síntoma) y posteriormente queda razonablemente asintomático. Por ello el interrogatorio de este paciente debe ser desarrollado meticulosamente, explorando todos los aspectos que luego guardarán estrecha coherencia con el tratamiento que debe recibir. Se recomienda abordar los aspectos siguientes al interrogar al paciente asmático carente de síntomas:

1. Antecedentes o presencia de episodios de síntomas a causa de obstrucción de las vías aéreas, por ejemplo episodios de jadeo, opresión torácica, respiración corta o tos, o simplemente preguntar: ¿ha tenido uno o más ataques de sibilancia?, ¿ha tenido ataques diurnos de disnea que sobrevienen cuando está en reposo?
2. Variaciones de los síntomas durante el día y manifestaciones o empeoramiento de los síntomas en las noches, que lo despiertan. Puede concretar preguntando:

¿ha tenido tos muy molesta y sibilancias durante la noche?, ¿ha tenido tos y sibilancia después de hacer ejercicio o después de la exposición a alergenos o polutantes ambientales?

3. Antecedentes patológicos personales de alergia, atopias, rinitis alérgica o dermatitis atópica; historia de episodios de bronquitis que se prolongan por más de 10 días.
4. Antecedentes patológicos familiares, habitualmente positivos, de atopia, rinitis, sinusitis, faringitis, conjuntivitis alérgica y, en particular, si los familiares más allegados sufren de asma. Si estos antecedentes están presentes, precisar si es por una o ambas líneas progenitoras.
5. Precisar si ha hecho abuso del tratamiento esteroi-deo, si tiene historia de ingestión o avidez de sal o de uso o abuso de agonistas β_2-adrenérgicos (en cualquiera forma de presentación) o si toma medicamentos riesgosos para el AB (β-bloqueadores, por ejemplo).
6. Historia de hábito de fumar, ¿respira en un ambiente contaminado, con este daño pulmonar asociado o sin este?, ¿dónde y en qué trabaja?
7. Si presenta problemas en las vías aéreas superiores, sintomáticos o no, por ejemplo sinusitis, tabique desviado, pólipos, etc.
8. Si sufre de obesidad, sedentarismo, si no hace ejercicios respiratorios.
9. Historia de gravedad respiratoria (intubaciones endotraqueales previas, paros, etc.).
10. Alteraciones de la caja torácica, del diafragma o de la pared abdominal.
11. Si tiene diagnóstico previo o síntomas sugestivos de hernia hiatal y reflujo gastroesofágico.
12. Si cumple o no con el tratamiento intercrisis.
13. Si ha tenido o tiene alteraciones psíquicas o psiquiátricas.
14. Si es portador de alguna enfermedad asociada (ulcus péptico, hipertensión arterial, diabetes mellitus, etc.).
15. Explorar cuál es su nivel de información sobre el asma, si se considera cooperante con los tratamientos que le han impuesto y con que medicamentos se relaciona para el control de su asma bronquial.

Examen físico

El examen físico se presenta completamente normal en el PICAAB desde el punto de vista respiratorio, salvo que, en ocasiones, pueden precisarse sonidos de jadeo durante la respiración normal o en una fase prolongada de espiración forzada, pero permite detectar circunstancias importantes relacionadas con su pronóstico, por ejemplo:

1. Presencia o no de fascie cushinoide o de foliculitis esteroidea.
2. Normal o bajo desarrollo pondo-estatural. Destacar si hay elementos de obesidad·
3. Adecuado o insuficiente trofismo muscular.
4. Signos de dermatitis atópica, eczema, conjuntivitis, rinitis (aumento de las secreciones nasales, edema mucoso, sinusitis, rinitis, o pólipos nasales, etc.).
5. Alteraciones o no de la columna vertebral (xifosis, xifoescoliosis), del tabique nasal, hiperexpansión del tórax, tórax excavado, asimetría de los hemitórax.
6. Hernias abdominales (epigástrica, inguinal, incisional), abdomen globuloso, vientre en péndulo.
7. Alteraciones de la personalidad, estado de ánimo, cooperación, nivel intelectual.

"Anillos" comprometidos en el PICAAB

Tantos elementos a tener en cuenta, obtenidos por el interrogatorio y el examen físico son difíciles de memorizar. Sin embargo, si se asocian estos aspectos en grupos o "anillos" que, a manera de categorías, reúnan los más parecidos o similares, no solo permitirían ratificar la integralidad con que hay que enfocar al asmático, sino también facilitarían dar una respuesta adecuada a cada grupo de aspectos comprometidos (cuadro 27).

Cuadro 27

Agrupación de los datos positivos de la historia clínica en "anillos"

Anillo	Elementos agrupados	Impacto
I	Antecedentes familiares de asma, atopias, soriasis, hipertensión y diabetes	Diagnóstico, tratamiento, pronóstico, herencia, educación para la salud
II	Antecedentes personales de alergias y otras atopias	Diagnóstico, tratamiento, pronóstico, herencia
III	Antecedentes asmáticos de factores de riesgo de muerte o cercano a ello	Tratamiento, pronóstico, educación para la salud
IV	Antecedentes asmáticos de factores broncoespásticos (desencadenantes de crisis aguda)	Tratamiento (preventivo), pronóstico, educación para la salud
V	Antecedentes personales de factores proinflamatorios	Tratamiento (preventivo), pronostico, educación para la salud

(continuación)

Anillo	Elementos agrupados	Impacto
VI	Historia de polución en su entorno (hogar, trabajo, etc.)	Tratamiento (preventivo), pronóstico educación para la salud
VII	Limitaciones mecánicas de la ventilación (obesidad, sedentarismo, escoliosis, etc.)	Tratamiento (correctivo), pronóstico, educación para la salud
VIII	Trastornos psiquiátricos o psicológicos.	Tratamiento, pronóstico, educación para la salud
IX	Medicaciones, dietas y líquidos riesgosos.	Tratamiento (preventivo), educación para la salud.
X	Enfermedad o complicación agravante coincidente con el AB	Tratamiento, pronóstico, educación para la salud
XI	Cooperación del paciente y sus familiares en el cumplimiento del tratamiento	Pronóstico, educación para la salud
XII	Educación en aspectos específicos del asma bronquial	Pronóstico, educación para la salud

Otras evaluaciones no clínicas

Los hallazgos clínicos pueden y deben ser complementados con otras evaluaciones no clínicas. Estas comprenden: diagnóstico de alteraciones de la función respiratoria y determinación de la presencia de inflamación de las vías aéreas.

Diagnóstico de alteraciones de la función respiratoria

Las alteraciones de la función respiratoria se determinan mediante el estudio de la presencia de obstrucción bronquial, estableciendo el criterio de reversibilidad de la obstrucción bronquial, confirmando la variabilidad y labilidad de la obstrucción bronquial, y confirmando la existencia de hiperreactividad bronquial.

Presencia de obstrucción bronquial

El parámetro más específico de obstrucción bronquial lo constituye la determinación de las *resistencias* de las vías aéreas y la *conductancia* específica. Ambos parámetros se comportan con amplia variabilidad y la técnica de realización se torna compleja. La exploración funcional y la confirmación de obstrucción bronquial se realizan mediante las pruebas funcionales respiratorias y mediante la *espirometría simple* que mostrará la disminución de los parámetros que reflejan los flujos aéreos, así como los volúmenes movilizables.[5]

Pruebas funcionales respiratorias

La alteración cardinal de la función pulmonar en el asma consiste en la disminución de los índices de flujo de aire durante la totalidad de la capacidad vital (aunque no es específica, porque otras enfermedades respiratorias crónicas también presentan esta características). Está representada por:[7]

1. *Índice de flujo espiratorio máximo:* El flujo espiratorio máximo (FEM) es la máxima tasa de flujo (velocidad máxima con la que sale el aire) que puede ser generada durante una maniobra espiratoria forzada. El FEM refleja fundamentalmente el calibre de la vía aérea central. El índice de FEM a mitad de la espiración no aporta ventajas significativas.
2. *Volumen espiratorio forzado en el primer segundo:* El volumen espiratorio forzado en el primer segundo (VEF_1) es el volumen máximo de aire espirado en 1 s después de una inspiración completa. El VEF_1 refleja tanto el de la vía aérea central y como de las periféricas.

Aunque el FEM es una medida simple y reproducible de la obstrucción de las vías aéreas, la excelente correlación entre este y el VEF_1 constituye la mejor medida para calcular la severidad de la obstrucción del flujo de aire y proporciona una indicación temprana y sensitiva de esta alteración. También es utilizada como una medida para el diagnóstico, puesto que permite distinguir entre la enfermedad pulmonar restrictiva y la obstructiva.[432]

Resultados posibles:

1. *Hay obstrucción de vías aéreas:*
   a) CVF normal o disminuida.
   b) VEF_1 < 80 % de lo predicho.
   c) VEF_1 / CVF < 65 % o menor del límite normal.
   d) Flujo espiratorio forzado de 25 a 75 % disminuido (en casos leves a veces es la única alteración).
2. *Ausencia de obstrucción de vía aéreas*: En ocasiones los resultados de la FEM son normales, es decir, no son compatibles con la obstrucción de las vías aéreas; en esta situación se imponen dos pasos:

a) Valorar con el especialista para realizar el *test de provocación bronquial* (TPB) con metacolina, histamina o ejercicios para demostrar la presencia de HRB.
b) *Monitorear el FEM* para controlar sus variaciones diurnas durante 2 a 3 semanas, de ser factible.

Resultados posibles si no hay obstrucción:

1. *Ambas pruebas, TPB y FEM, son positivas:* se puede establecer el diagnóstico de AB, ya que la demostración de una obstrucción reversible que normaliza la función ventilatoria es diagnóstica de AB en un contexto clínico compatible.[88]
2. *El TPB es positivo y el monitoraje del FEM negativo:* deben valorarse otras alternativas diagnósticas antes de concluir que el paciente sufre de AB.
3. *El TPB y el monitoraje del FEM son positivos de limitación crónica del flujo aéreo:* puede tratarse de AB, pero luego que se diferencie de una enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).
4. *El TPB y la respuesta del FEM son negativas* respecto a los resultados propios del AB, si los síntomas son recientes, en esta situación se puede descartar el AB y valorar otros diagnósticos.

Criterio de reversibilidad de la obstrucción bronquial

La determinación de la reversibilidad de la obstrucción bronquial detectada, permitirá confirmar otra de las características del AB pero, además, tendrá la equivalencia de significar el *grado en que la atención médica puede beneficiar* al paciente. La presencia de una obstrucción reversible de las vías aéreas, se establece mediante una espirometría simple que muestre un patrón de obstrucción bronquial, complementada con la realización de una prueba broncodilatadora consistente en administrar un β-adrenérgico por vía inhalatoria y repetir la espirometría simple a los 10 o 15 min. En los adultos mayores puede ser necesario administrar esteroides vía oral por 2 o 3 semanas antes de realizar la prueba para determinar el grado de reversibilidad, y sin olvidar que la bronquitis crónica y el enfisema pulmonar pueden coexistir con AB en estos pacientes.

Resultados posibles si está presente el criterio de reversibilidad:

1. VEF_1 aumenta de 12 a 15 % o más (≥ 200 mL) después de utilizar un agonista β_2-adrenérgico de acción corta (salbutamol, terbutalina, etc.).
2. El FEM aumenta más de 20 %.

Si la obstrucción de las vías aéreas mejora en más de 15 % en VEF_1 o FEM, espontáneamente o después de haber utilizado el broncodilatador, este resultado sugiere la existencia de asma y que existe reversibilidad de la obstrucción.[7]

Si bien existe una buena correlación entre el FEM y el VEF_1, hay que tener presente que un FEM por debajo del límite normal no resulta suficiente para asegurar, por si sólo, la obstrucción de las vías aéreas (como tampoco lo permite el VEF_1 de forma aislada), ya que este índice puede alterarse en las enfermedades restrictivas. No obstante, una FEM que revierta a valores normales luego del empleo de un broncodilatador, puede considerarse una demostración suficiente de obstrucción bronquial reversible que, en caso de historia característica, debe corresponderse con AB.[430]

Un paciente asmático interesante es aquel que tiene AB y no muestra reversibilidad a valores normales pese a un seguimiento prolongado. Es bueno recordar que esta irreversibilidad se debe a que el fenómeno inflamatorio crónico tratado de forma insuficiente determina una obstrucción fija, sobre la cual se producen variaciones por los mecanismos reversibles de obstrucción bronquial. En estos pacientes, por supuesto, la diferenciación con la EPOC no es fácil; para ello se recomienda efectuar una prueba terapéutica por un plazo definido de al menos 6 meses, empleando antiinflamatorios por IDM a dosis elevada y un buen control ambiental, con una evaluación objetiva de los resultados al cabo de ese tiempo.[430]

Confirmación de la variabilidad y labilidad de la obstrucción bronquial

La obstrucción bronquial, además de sus características de reversibilidad y reactividad, tiene también las de variabilidad y labilidad que se exploran mediante la monitorización de la función pulmonar. Para ello hace falta el medidor del FEM (*peak flow*).

Medidor del flujo espiratorio máximo (*peak flow*)

Este equipo, que el enfermo puede fácilmente manejar en su propio domicilio tras un mínimo adiestramiento, posee un valor inestimable en el seguimiento objetivo de la evolución del paciente, de manera que su posesión o presencia en los lugares en que habrá de ser atendido, constituiría un requerimiento obligadamente cualitativo. Los resultados pueden ser llevados a una gráfica que permite un control de la eficiencia del tratamiento recibido; ello ha permitido también describir varios patrones de comportamiento del tono bronquial, con claras implicaciones prácticas para el seguimiento y tratamiento de los pacientes.[5,15,430,433]

Es bueno aclarar que con respecto al empleo de este artilugio, en los últimos años han aparecido una serie de recomendaciones, normativas y consensos internacionales que pretenden, basadas muchas de estas en el cono-

cimiento del valor del FEM, estandarizar el procedimiento diagnóstico y las pautas terapéuticas, al permitir clasificar los estadios de gravedad, y efectuar una pauta escalonada en la utilización de fármacos o para indicar el ingreso del paciente a una unidad de atención al grave. Sin embargo, como toda herramienta que se emplea de forma más o menos habitual en la práctica médica, sus indicaciones, posibilidades, uso y abuso, costos (alrededor de los 42,00 USD), etc., deben ser periódicamente evaluados.[435]

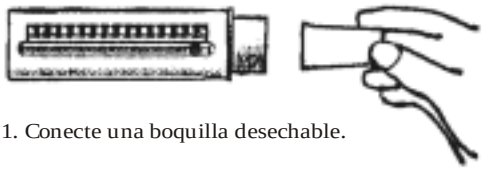
Los equipos conocidos como "medidores del pico del flujo máximo" y popularizados como medidores del *peak flow* están constituidos por un muelle metálico, dentro de un cilindro generalmente plástico, con una escala numerada donde una pestaña, impulsada por la expansión del muelle, señala el flujo máximo alcanzado durante la expulsión brusca y súbita del aire pulmonar. La porción proximal del muelle está conectada mediante una boquilla a la boca del paciente y la porción distal permite la salida del aire espirado.

Los pacientes necesitan ser entrenados en la técnica de empleo para que ejecuten el soplo máximo de aire necesario a la vez que educados en realizar las mediciones del FEM. Lo ideal es tomarlo 2 veces al día, al levantarse y 10 o 12 h más tarde, antes y después de usar el broncodilatador, si es que ha sido requerido, durante 2 a 3 semanas. Si se toma 1 vez al día nada más, debe ser realizada a la misma hora y consistentemente. En los pacientes no cooperativos, que sólo realizan las determinaciones 2 o 3 veces a la semana, es preferible hacerlas en el mismo día (mañana y tarde), antes y después del broncodilatador, si se utilizó, de manera que una variación mayor que 15 % pueda ser detectada (lo que significa un empeoramiento del asma).[7]

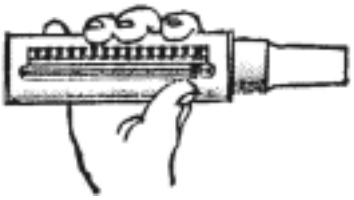
Técnica de empleo:[418]

1. Conecte la boquilla desechable al flujómetro e indique al paciente permanecer de pie y sostener el flujómetro horizontalmente, sin impedir el movimiento del marcador.
2. Pida al paciente inspirar al máximo, tomar la boquilla con los labios, fuertemente cerrados y soplar lo más rápido posible.
3. Registre el resultado.
4. Repita los pasos hasta aquí; seleccione el valor más alto obtenido y compárelo con el valor teórico (esquema 29).

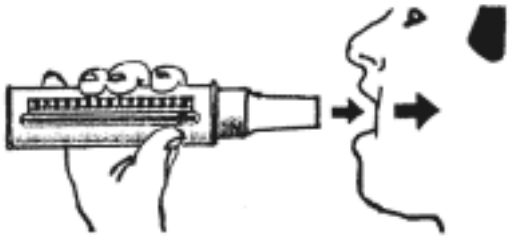
Esquema 29
TÉCNICA PARA MEDIR EL FLUJO ESPIRATORIO MÁXIMO MEDIANTE EL FLUJÓMETRO



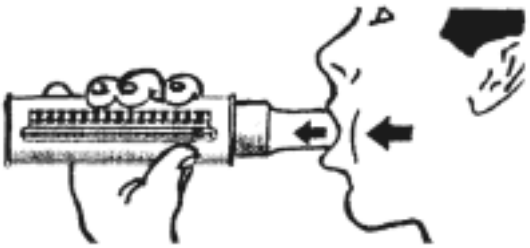
1. Conecte una boquilla desechable.



2. Estando de pie sostenerlo en posición horizontal, sin impedir el movimiento del marcador.



3. Inspirar al máximo, apretar la boquilla con los labios fuertemente cerrados y soplar lo más rápido posible.



4. Registre el resultado. Repita dos veces los pasos del 2 al 4. Seleccione el valor más alto obtenido y compare con el valor teórico.

Resultados

Presencia de variabilidad

Se considera positiva cuando el seguimiento flujométrico diario presente una variabilidad superior a 20 % entre los valores precisados.

Aunque los valores previstos del FEM son corregidos según la edad y la altura del paciente, y los límites normales de variabilidad diurna (o circadiana) están disponibles en la literatura, en muchos pacientes es suficiente basarse en el valor del mejor valor personal en vez de usar un porcentaje del normal previsto.

La variabilidad día a día, proporciona un índice razonable de estabilidad y severidad de asma, o uno de los dos. Puede ser calculada a partir de, por lo menos, 2 valores, en la mañana y la noche, antes y después de los broncodilatadores (si el paciente los está empleando) y aplicando la fórmula siguiente:

$$\text{Variabilidad} = \frac{\text{Mayor FEM} - \text{Menor FEM}}{\text{Mayor FEM}} \; 100$$

Los mayores (mejores) valores personales del FEM serán los más altos conseguidos (equivale ≥ 80 % del valor previsto). Se consideran alterados cuando son inferiores a 80 % (serán los menores). Estos valores serán registrados cuando el paciente esté bajo un tratamiento efectivo, con control de su enfermedad y después de emplear el broncodilatador.

Presencia de variabilidad:

1. Se considera presente cuando el seguimiento flujométrico diario demuestra una variabilidad superior a 20 % entre los valores precisados.
2. La mejor variabilidad circadiana será la menor registrada (equivale a ≤ 15 % del mejor valor obtenido).

Confirmación de la existencia de hiperreactividad bronquial

Se realiza mediante la aplicación del test de provocación bronquial. Dado que la positividad del *test* de provocación es sinónimo de HRB y esta, generalmente, de AB, revisaremos este aspecto en detalles. También pueden ser útiles el *test* de esfuerzo y el *test* de hiperventilación isocápnica.

Test *de provocación bronquial*

Desde hace muchos años, mediante el empleo de sustancias inhaladas broncoconstrictoras actuando como estímulos, ha sido posible medir objetiva y semiobjetivamente la respuesta de las vías aéreas. Por ejemplo, cuando a un sujeto normal se le nebuliza algunas de estas sustancias (acetilcolina, metacolina, histamina, prostaglandina F, ácido cítrico o benzoico, y otros) se necesitan grandes cantidades de estas sustancias para provocar un espasmo bronquial, o lo que es lo mismo, una caída del VEF_1.[18]

En la aplicación del *test* de provocación bronquial (TPB) se utilizan sustancias inmunológicas con antígenos específicos (extractos de alergenos capaces de producir un estímulo selectivo inductor de broncoconstricción en un pequeño número de asmáticos), o agentes farmacológicos de la reactividad bronquial específica, que son los *test* más empleados en la práctica diaria, a dosis creciente, como la histamina y metacolina (este agonista muscarínico es el de preferencia), ambas estimuladores directos de la broncoconstricción.

También se emplean el *test* que tienen como base la respuesta a estímulos físicos como el ejercicio o la hiperventilación isocápnica de aire frío, y más recientemente aerosoles con soluciones hipotónicas o hipertónicas de cloruro de sodio, también capaces de aumentar la reactividad a la metacolina y causar broncospasmo en los sujetos asmáticos, para determinar la presencia de *reactividad no específica;* las sustancias que producen estímulo no selectivo pueden provocar broncoconstricción en la mayoría, sino en todos los asmáticos y de hecho en muchos no asmáticos. Se acepta que la *reactividad específica* de las vías aéreas ocurre frente a la prostaglandina D-2 ya que ha sido demostrado que aquellos sujetos que presenten reactividad dosis de PGD-2 < 0,1 mg / mL son hiperreactivos a la histamina y metacolina y los mayores que 0,1 mg / mL presentan una reactividad normal frente a estas sustancias.

Estas pruebas comienzan con Dautrebande, en 1940, utilizando el carbacol y posteriormente, en 1945, Tiffanaud empleó acetilcolina e histamina, y definió la cantidad de sustancia necesaria para provocar la caída de 20 % de la VEF_1 como el *umbral de excitabilidad bronquial.* Por ello el *test* se interrumpe al alcanzar la dosis máxima aconsejada o cuando es positivo, es decir, cuando se produce una reducción del VEF_1 > 20 % con valores de la droga por debajo de 8 mg / mL respecto al valor basal, dosis que no produciría respuesta en un individuo normal.

Las sustancias empleadas pueden ser agrupadas de la forma siguiente (cuadro 28):[14,249,428,435-438]

Resultados

La HRB a la histamina o metacolina se ven en: [5, 431]

1. Los pacientes con síntomas habituales de AB (100 %).
2. Los que sufren asma estacional efectuada la prueba cuando están asintomáticos (50 %).
3. En 10 a 15 % de los pacientes con rinitis alérgica y no alérgica, con espirometría normal.
4. En 3 a 5 % de sujetos normales.

Cuadro 28

Broncoconstrictores en el *test* de provocación bronquial

No selectivos	Químicos	Sistema nervioso autónomo	Agonistas colinérgicos Antagonistas β-adrenérgicos Agonistas α-adrenérgicos Agonistas ganglionares
		Aminas	Histamina 5-hidroxitriptamina
		Péptidos	Bradiquinina Taquininas
		Metabolitos del acido araquidónico	FAP LTC-4, LTD-4, LTE-4, PGF2α
		Otros	AMP NO_2 SO_2 Ozono
	Físicos		Hiperventilación Agua destilada Aerosol hipotónico Aerosol hipertónico Polvos Ácido cítrico Ejercicio Aire frío
Selectivos	Sensibilizantes		Alergenos inhalados Alergenos ingeridos Químicos ocupacionales BPM
	No sensibilizantes		Aspirina Antiinflamatorios no esteroideos Aditivos de alimentos

También ocurren falsos negativos, aunque ello es infrecuente en el sujeto que sufre asma alérgica cuando no están expuestos al alergeno. Los pacientes en estadios tempranos de AB ocupacional pueden recuperar rápidamente su HRB a los pocos días o semanas de su última exposición.[249]

Se acepta de forma generalizada que el *test* de metacolina es diagnóstico de AB (dispone de una sensibilidad de 90 % y una especificidad de 77 %). Sin embargo, siempre debe tenerse en cuenta que hay tendencia a una sobreinterpretación en ambas direcciones. A pesar de ser un *test* de alta sensibilidad para los síntomas habituales de AB, se considera que es mucho mejor a los fines de excluir el diagnóstico de AB y en el de la variante asociada al síntoma solitario de tos, síndrome que no se ajusta a la definición de asma en términos de síntomas, obstrucción variable del flujo aéreo, HRB e inflamación de las vías aéreas, y en el que se prefiere determinar la respuesta al corticoide que es, a su vez, la forma adecuada de tratamiento.[249]

Más recientemente se ha argumentado que, frente a las pruebas de provocación bronquial farmacológicas, la provocación con métodos físicos, tales como el *test* de esfuerzo o la inhalación de aire frío representan la utilización de un estímulo más "fisiológico". La prueba con solución salina hipertónica 4,5 % permite explorar con rapidez la HRB, en unos 15 min, de forma sencilla y económica, así como con una adecuada homogenización del estímulo inductor que permite describir la consiguiente relación dosis-respuesta. El costo económico y las dificultades que con frecuencia se presentan en la adquisición de los fármacos utilizados en las TPB, debiera llevarnos a prestar una mayor atención a este tipo de prueba.

Es bueno tener en cuenta que el tiempo que los diferentes factores o agentes influyentes necesitan para modificar el TPB, varían desde meses hasta escasas horas, y que la reactividad se incrementa en la misma manera en que disminuye el calibre de las vías aéreas, por tanto, los valores deben ser evaluados con el precedente y con el calibre basal de los bronquios medidos por VEF_1, debiendo ser su resultado mayor de 60 % del normal predicho o 60 % del mejor resultado obtenido por el paciente, realizadas las pruebas en el mismo horario en que se haga la primera.

Numerosas drogas interfieren con los resultados. En este punto debemos precisar que el nebulizador a chorro, por ser su entrega el principal determinante de los resultados del TBP, debe tener siempre una buena calibración; en el orden práctico el volumen de la solución dispensada por el nebulizador puede ser determinado por la simple maniobra de pesar el nebulizador antes y después de un período fijo de nebulización. También existen otros numerosos factores que afectan los resultados de los TPB:[438]

1. *En el periodo pretest de provocación bronquial (afectan la respuesta):*
   a) Incrementan los resultados:

– Infecciones respiratorias (6 semanas).
– Vacuna antiinfluenza (de 3 a 6 semanas).
– Reacción alérgica tardía por alergenos (de 1 a 2 semanas).
– Sensibilizantes ocupaciones (meses).
– Humo del cigarro (de 2 a 4 h).
– Polución aérea (ozono, NO_2 y SO_2).

b) Disminuyen los resultados:
– β_2-agonistas.
– Antihistamínicos.
– Anticolinérgicos.
– Aminofilina de acción rápida o prolongada.
– Esteroides.

2.*En el día de la prueba:*
a) Calibre de las vías aéreas (la luz disminuida aumenta la TPB).
b) Momento del día (la respuesta del TPB se incrementa en la tarde y noche).

3.*El test de provocación por sí mismo:*
a) Broncoconstrictor empleado (alergeno, irritante, droga, etc.).
b) El nebulizador y el sistema de entrega.
c) Patrón de respiración.
d) Esquema de dosis.
e) Pruebas funcionales respiratorias basales.

Análisis de los datos obtenidos

Tampoco puede ser olvidado que el tamaño de las gotas varía con la temperatura y humedad ambiental; también influye el diámetro aerodinámico óptimo de las partículas en un aerosol saturado que, para un acumulo traqueobronquial, debe estar por debajo de 7 µm y para lograr la deposición alveolar entre 2 y 4 µm.[438]

Otros aspectos que exigen atención son: la frecuencia respiratoria, que debe ser estandarizada, ya que el aerosol debe ser entregado durante un número fijo de respiraciones en un tiempo prefijado, por ejemplo, 2 min; las conexiones entre el nebulizador y el paciente, que se establecen a través de una boquilla con válvula unidireccional o una máscara facial y, en ambos casos, la nariz del paciente se mantendría presillada como garantía de respiración bucal. También el V_T favorece la penetración del aerosol en las pequeñas vías aéreas, mientras que una inspiración forzada y profunda favorece la deposición de partículas en los bronquios grandes centrales. La existencia de obstrucción bronquial incrementa la retención de los aerosoles e influye en el sitio de la deposición. Retener la respiración por 5 a 10 s, aumenta la deposición del aerosol.[438]

Test *de esfuerzo*

Se realiza en condiciones de carga preestablecida (ergometría) o *test* de carrera libre. Este último es de fácil realización y reproducible si se consigue que el paciente realice el máximo esfuerzo posible. Para ello se le pide realizar una carrera de 6 min, midiendo la función pulmonar antes, durante y después del esfuerzo. Aunque puede utilizarse la espirometría simple, es igualmente valorable y de realización más sencilla la medición del FEM. Se considera positiva cuando la reducción es igual o superior a 15 o 20 % con relación al valor basal. Este *test* puede presentar un porcentaje mayor de falsos negativos al ser dependiente del nivel de esfuerzo realizado por el paciente, y puede ser positivo con pruebas negativas de metacolina, aunque es mucho más común lo opuesto.[5,249]

Test *de hiperventilación isocápnica*

Existe una buena correlación entre el *test* de metacolina y la hiperventilación isocápnica.

Presencia de inflamación en vías aéreas

Para hacer una evaluación directa de la inflamación de las vías aéreas y, a través de esta, de la severidad del AB, se utilizan las pruebas siguientes:

1.Determinación de células inflamatorias en esputo común.
2.Determinación de células inflamatorias en esputo inducido.
3.Determinación de células inflamatorias en el lavado alveolo bronquial.
4.Determinación de células inflamatorias en biopsia bronquial.

Determinación de células inflamatorias en esputo común

En el esputo común se pueden reconocer numerosos hechos que reflejan el grado de inflamación presente en las vías aéreas. Expresión de ello es:

1.Cilindros bronquiolares compuestos de moco y células, moldeados a la forma de las vías aéreas y conocidos como espirales de Curschmann.
2.Presencia de grupos o grumos compactos de células epiteliales columnares descamadas, con cilios identificables, conocidos como cuerpos de Creola.
3.El estudio químico revela la existencia de proteínas plasmáticas, tanto albúminas como inmunoglobulinas, provenientes del plasma, las que se suponen aumentan la viscosidad del mucus.
4.Presencia de numerosos eosinófilos y gránulos liberados de los mismos, representados por los cristales de Charcot-Layden, que son cuerpos eosinofílicos elongados de proteínas de eosinófilos cristalizadas; estos junto con las espirales de Curschmann demuestran de la presencia de numerosos eosinófilos activados en el árbol bronquial de estos pacientes por ser productos originados en las citadas células.[11,76]

Los recuentos celulares totales y diferenciales permiten distinguir a los sujetos asmáticos (por su aumento en el número de eosinófilos y células metacromáticas) de los normales y de los fumadores (que tienen un aumento de macrófagos).[47] El esputo de un asmático puede ser transparente u opaco, con tinte verdoso o amarillo, lo que no indica, invariablemente, infección y es necesario examinar un frotis teñido con Gram y Wright.[11]

Si bien se correlacionan bien con los marcadores objetivos o funcionales de la severidad del asma, históricamente se ha centralizado en determinar el porcentaje de eosinófilos en la expectoración emitida de forma espontánea por el paciente por considerar que, además de ser útil para diferenciar el AB de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), hoy día se acepta que no ofrece mucha seguridad diagnóstica, porque no siempre la muestra es adecuada (saliva o contaminación con esta) y porque la relación con la severidad del asma no es del todo confiable, ya que el porcentaje de eosfinófilos puede estar influenciado por la presencia de una infección bronquial contaminante y el tratamiento que está recibiendo (su número desciende con el tratamiento esteroideo y el empleo de aminofilina).

Por ello, la determinación de eosinófilos en esputos (o en sangre) no se justifica en todos los pacientes asmáticos, salvo en aquellos seleccionados para aplicar tratamiento esteroideo por tiempo prolongado. Valores sobre 20 % serán significativos.[23]

Determinación de células inflamatorias en esputo inducido

El desarrollo de la metodología del esputo inducido por inhalación previa de una solución salina hipertónica (NaCl 4,5 %), ha permitido cuantificar y caracterizar mejor las células inflamatorias de las vías aéreas de los pacientes asmáticos, pues suministra un mayor porcentaje de muestras útiles e incrementa el rendimiento de la muestra, con esta técnica puede ser demostrada la presencia aumentada de eosinófilos y de la proteína catiónica del eosinófilo (PCE) asociada con una mayor obstrucción al flujo aéreo, medido por los valores de VEF_1.[23]

Determinación de células inflamatorias en el lavado alveolobronquial

La técnica de lavado alveolobronquial es una técnica de uso limitado por su carácter invasivo, pero que permite medir la inflamación de las vías aéreas al estudiar el número (elevado) y características de las células inflamatorias, especialmente eosinófilos, linfocitos y mastocitos en las vías aéreas de pacientes asmáticos atópicos y no atópicos, estables o de grado leve. También permite precisar la presencia de las proteínas de los gránulos del eosinófilo, lo cual facilita evaluar la actividad y compromiso de estas células en la inflamación de las vías aéreas; mediante esta técnica se pueden precisar niveles elevados de PCE, que guardan a su vez una estrecha correlación con los alcanzados en el suero en sujetos asmáticos alérgicos, y se identifican muy bien con la severidad del asma.[23]

Determinación de células inflamatorias en biopsia bronquial

La biopsia bronquial en el AB, permite demostrar la presencia de un infiltrado inflamatorio en la lámina propia, así como también un aumento del depósito de colágeno debajo de la membrana basal (fibrosis subepitelial) y también los cambios que ocurren en el epitelio. El infiltrado celular comprende eosinófilos activados (EG-2+), linfocitos activados (D-25-IL-2), y mastocitos que están degranulándose. Estos cambios ocurren tanto en el asma alérgica como en la no alérgica y se correlacionan muy bien con la severidad de los síntomas. La población linfocítica comprende células T activadas que transcriben la producción de citoquinas del tipo IL-3, IL-5 y el factor estimulante del crecimiento de colonias de granulocitos / macrófagos.

Diagnóstico diferencial

En el PICAAB el diagnóstico diferencial se relaciona con entidades, por ejemplo, causantes de tos crónica, como es el caso de las afecciones sinusales, el reflujo gastroesofágico (no descarta el AB, ya que pueden coexistir) y las afecciones de las vías aéreas superiores; pero también los cuerpos extraños endobronquiales y los tumores de la vía aérea inferior pueden simular un cuadro muy parecido. Si se trata de un asmático anciano es obligado el diagnóstico diferencial con insuficiencia cardiaca descompensada. Los trastornos psiquiátricos con muchas limitaciones pueden simular un AB. En estos casos, aunque no siempre, los TPB pudieran no ayudar dada que la HRB es una condición inespecífica que se puede presentar en individuos normales con infecciones virales, y en otros con enfermedades inflamatorias del pulmón y de las vías aéreas, por ejemplo, rinitis alérgica con tos por goteo nasal posterior junto con HRB por su enfermedad alérgica.[430]

Sin embargo, el diagnóstico diferencial más complejo es con la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). Con independencia de que el AB y la EPOC ostentan similitudes en la presentación clínica, existen numerosas diferencias patológicas entre ambas condiciones que pueden y deben ser destacadas por los *test* adecuados de función de las vías aéreas. Algunas de estas diferencias se muestran en el cuadro 29:[439]

Cuadro 29

Diferencias entre asma bronquial y enfermedad pulmonar obstructiva crónica

Estructura	Asma bronquial	Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
Espacio aéreo:		
Pérdida de elasticidad pulmonar	+ +	-
Pérdida del sostén pulmonar	+ +	-
Aumento canales colaterales	+ +	-
Vías aéreas intrapulmonares:		
Estenosis	+	-
Engrosamiento de la pared	+	+ +
Tapones mucosos	±	+ +
Vías aéreas extrapulmonares:		
Pérdida de cartílago	+	-

También la respuesta al *test* de histamina, alta en el AB y pobre en la EPOC, es otra prueba para su diferenciación. En caso de estar acompañado de enfisema, recordar que la resistencia puede ser mayor en el AB que en el enfisema, y que el FEM es mejor conservado en el enfisema que en el AB. Si hay sospecha fuerte de EPOC, de ventilación restrictiva u obstrucción de la vía aérea central es posible que sea necesario recurrir al *test* de capacidad de difusión y otros estudios adicionales de función pulmonar.[439]

Una entidad importante, y con frecuencia olvidada o desconocida al momento del diagnóstico diferencial, es la adducción paradójica de las cuerdas vocales, también llamada disquinesia laríngea, estridor de Münchausen o asma ficticia, patología infrecuente producida por la inapropiada adducción de las cuerdas vocales durante la fase inspiratoria del ciclo respiratorio en unas cuerdas que por lo demás son normales.

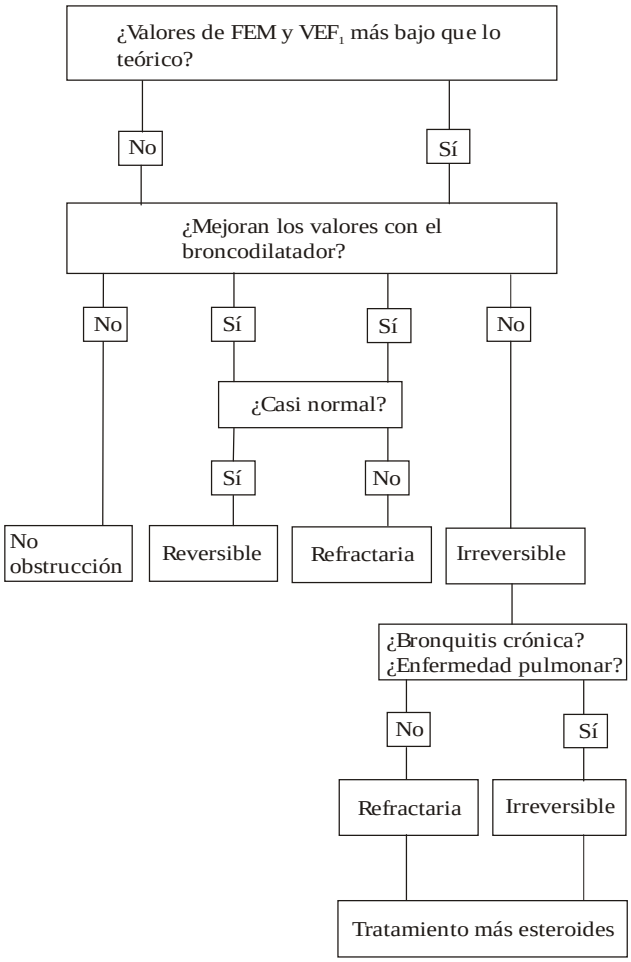
El diagnóstico de certeza de la disquinesia laríngea se obtiene por medio de la laringoscopia en la fase aguda, que permite demostrar la adducción completa de las cuerdas vocales durante todo el ciclo respiratorio; en el período intercrisis estas son morfológicamente normales y el diagnóstico puede evidenciarse por la estroboscopia (fibrolaringoscopia con una luz especial) al realizar determinados ejercicios de fonación.

La administración de helio o la aplicación de presión positiva continua de vías aéreas (CPAP) con ventilación con mascarilla nasofacial, más un apoyo psicoterapéutico, apoyo del fonoterapia o ejercicios de relajación combinados permiten resolver la duda.

Más recientemente se ha señalado la constricción laríngea funcional y la movilidad anormal de la región del aritenoides, a las que se han asociado también síntomas de obstrucción de la vía aérea. [440]

Como siempre puede quedar la duda del diagnóstico diferencial resulta conveniente seguir este esquema definitorio de la posibilidad diagnóstica. Para ello deben seguirse los pasos y consideraciones que aparecen en el esquema 30.

Esquema 30
PASOS EN EL DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DEL ASMA BRONQUIAL



Investigaciones

Con frecuencia nos vemos obligados a realizar investigaciones complementarias en el paciente asmático al no precisarse claramente la presencia de obstrucción bronquial, porque la espirometría es normal, aunque el paciente aqueja síntomas sugestivos de ello; en otras, porque se hacen evidente las complicaciones o procesos asociados o intercurrentes capaces de ocultar el real diagnóstico de AB, y en otras, porque se hace obligado establecer el diagnóstico diferencial ante todo paciente con grandes pero no únicas posibilidades de AB. Los estudios que a continuación se exponen deben ser juiciosamente indi-

cados en función de las particularidades de cada paciente asmático. Entre ellos se destacan:

1. Estudios inmunoalérgicos.
2. Estudios radiológicos.
3. Estudios endoscópicos.
4. Estudios de laboratorio clínico.
5. Pruebas de citología y microbiología.
6. Otras pruebas.

Estudios inmunoalérgicos

IgE sérica total

En relación con la historia de alergias y otras atopias que refiera el paciente, en especial, si tiene historia familiar muy sugestiva de ello.

Citología nasal

Teniendo en cuenta que, tanto estructural como funcionalmente, las células ciliadas epiteliales nasales son en esencia similares a las del tracto respiratorio bajo, incluso en pacientes con disquinesia ciliar primaria y anormalidades microtubulares (ver rinitis y AB).[106]

Cuantificación de inmunoglobulinas

En dependencia del tiempo de evolución de su AB y factores asociados como infecciones recurrentes y otras.

Anticuerpos antinucleares

Se ha reportado que en los asmáticos tanto los aspirina-sensibles, atópicos e intrínsecos sin intolerancia a la aspirina, esta determinación es positiva en alrededor de 55; 41 y 39 % respectivamente, con un patrón moteado.

En los pacientes con AB aspirina-sensible (ABAS) se observan asociadamente signos clínicos autoinmunes como síntomas reumáticos (rigidez matutina de las manos, artralgias y mialgias), hipersensibilidad al frío y fenómeno de Raynaud; muchos de estos se asocian a activación del completo, factor reumatoideo positivo e inmuncomplejos circulantes, por lo que justifican su indicación. Los estudios anti-DNA y ANCA son negativos en estos pacientes.[434]

Pruebas alérgicas

Las pruebas cutáneas o *in vitro* (por ejemplo RAST) constituyen un método alternativo de conocer la sensibilidad a los alergenos, a los cuales el paciente con AB persistente está expuesto, por ejemplo, ácaro de polvo doméstico, animales, cucarachas, alergenos de hongos dentro del hogar, etc. Estas pruebas se comportan como la única forma de determinar la sensibilidad a estos alergenos y son importante para justificar los costos y esfuerzos envueltos en implementar el control del medio.

Sin embargo las pruebas cutáneas en el nivel primario han sido muy debatidas. En general no gustamos de estas pruebas que demuestran la condición de atopia para orientarnos a cerca de los agentes causantes y desencadenantes del AB, porque, si bien es cierto que la atopia está presente en 70 % de los pacientes asmáticos, también cerca de 30 % de la población la sufre sin ser asmática. Incluso, en caso de que el *test* cutáneo fuera negativo debemos recordar que en 30 % de los asmáticos no se demuestra atopia.[430]

Otras razones para no realizarlas se apoyan en el hecho de que se necesita un considerable conocimiento y experiencia para una correcta interpretación, y en casos imprescindibles, se prefieren los *test* hematológicos, por ejemplo, el Phadiatop, cuando la cuestión clínica de alergia está presente, y los *test* de RAST-directos cuando la alergia debe ser investigada. Se recomiendan estos detalles:

1. Ordene los *test* sólo de aquellas sustancias a las cuales usted ha determinado clínicamente que el paciente está expuesto, no indique un panel de *test*.
2. Cuando las pruebas alérgicas resultan positivas, pregúntele a los pacientes acerca del desarrollo de los síntomas cuando ellos están en contacto con los alergenos. Una respuesta positiva a estas preguntas, confirma que la alergia contribuye a los síntomas asmáticos, y una negativa no excluye la posibilidad de que los alergenos incidan en los síntomas del paciente.[26]
3. En niños, el asma ha sido asociada a fiebre del heno, eczema, pruebas cutáneas positivas a aeroalergenos e incremento de las concentraciones de IgE total. Igual asociación se ha visto en los adultos. Sin embargo, tal relación va menguando según avanza la edad. Esta relación permite suponer que la prevención de la atopia, seguramente provocaría una reducción en la ocurrencia y severidad del asma.[139]

Estudios radiológicos

Radiografía de tórax

Indispensable para descartar otras lesiones pulmonares que pudieran causar obstrucción de vías aéreas, y ante la sospecha de infección, lesiones de las grandes vías aéreas, enfermedades cardiacas, u obstrucción por cuerpos extraños, etc.

Radiografía de senos perinasales

Para apoyar el examen realizado por el otorrinolaringólogo y ante la sospecha de patologías relacionadas con el AB (sinusitis crónica, tabique desviado, poliposis, etc.).

Radiografía de esófago-estómago-duodeno

En busca de hernia diafragmática, reflujo gastroesofágico e, incluso, sin cuadro sugestivo, descartar ulcus péptico en pacientes que están recibiendo esteroides por períodos prolongados

Radiografía de huesos

De columna dorsal (AP y lateral), en busca de escoliosis y xifoescoliosis, o una de estas, capaz de provocar limitaciones de la caja torácica; de huesos largos (osteoporosis por esteroides); fracturas de costillas, esternón, etc. según necesidades.

Ultrasonido de hemiabdomen superior y movimientos diafragmáticos

Según se valoren alteraciones del abdomen y del diafragma, o uno de estos.

Estudios endoscópicos

Fibrolaringoscopia

Si hay historia de intubaciones previas, con o sin traqueostomias, o de tiempos prolongados de ventilación artificial, para descartar estrechamientos traqueales o laríngeos, un tanto ocultos a veces. En otras permite el diagnóstico del edema angioneurótico, poliposis intestinal, signos de sinusitis agudizada, y otras alteraciones que pueden muy destacadamente en la perpetuación de las manifestaciones asmáticas.

Fibrobroncoscopia

Tiene indicaciones muy precisas que permiten tomar muestras de mucus en las vías aéreas, determinar la presencia de tapones, compuestos por un exudado inflamatorio de mucus, proteína y células, firmemente adheridos al epitelio tráqueobronquial, cuerpos extraños, signos de remodelación de las vías aéreas, tumores, etcétera.[70,76]

Panendoscopia gástrica

Si se sospecha hernia hiatal, reflujo gastroesofágico e, incluso, ulcus péptico.

Estudios de laboratorio clínico

Hemograma

Mostrará normalidad, o eosinofilia (valores por encima de 450 eosinófilos / mm^3), leucocitosis, desviación a la izquierda, etc., según situaciones asociadas o intercurrentes al AB. El número elevado de eosinófilos en sangre ha sido asociado por años a las exacerbaciones asmáticas, porque los eventos inflamatorios envían una señal a la médula ósea que produce aumento del número de eosinófilos circulantes, atraídos luego hacia las vías aéreas. También se ha señalado una evidente correlación entre el recuento de eosinófilos y valores del FEM en pacientes asmáticos, coincidiendo su disminución en el conteo con el ascenso del FEM. No obstante, hay que recordar que numerosos elementos, entre estos el tratamiento esteroideo, modifican sus valores reales.[23]

Eritrosedimentación

Normal, o elevada en dependencia de infección concurrente.

Lipidograma

Buscando dislipidemias en relación con obesidad, si está presente, o por tratamiento esteroideo, según tolerancia a la glucosa, presencia de diabetes mellitus, etc.

Enzimas

El AB por sí misma, aunque raras veces, puede alterar los valores de las transaminasas séricas; también la presencia de hígado graso por tratamiento esteroideo prolongado o empleo de antibióticos que pueden modificar sus valores. El empleo de β_2-agonistas, la agudización del asma y otros factores no bien precisados, son capaces de modificar los niveles de dehidrogenasa láctica, fosfocinasa de creatinina muscular y transcar-bamilasa de ornitina.

Glicemia

Si es prolongado el empleo de esteroides, coincidiendo con obesidad. En niños, si utilizan por mucho tiempo y de manera importante de β_2-agonistas. Si la diabetes mellitus coincide con la presencia de AB su empleo se hará sistemático. Es posible que sea necesario realiza una prueba de tolerancia a la glucosa (PTG) si hay APF de diabetes o glicemia elevada, o está bajo tratamiento esteroideo, coincidiendo con obesidad, embarazo y otras condiciones hiperglicemiantes.

Calcio y fosfatos en sangre

Según la cronicidad del tratamiento esteroideo y, en particular, si se emplean coincidiendo con cuadro crónico de asma en la mujer menopáusica.

Electrólitos en el sudor

A realizar en el paciente y en algunos familiares ante la sospecha de fibrosis quística. La edad de debut de su AB puede orientar bastante.

Cortisol en sangre, preestimulación o posestimulación con ACTH

En caso de recibir esteroides por tiempo prolongado, a altas dosis, o GCI a dosis elevadas y por tiempo relativamente corto, para precisar depresión de sus niveles. Según el valor del cortisol pudiera ser necesario realizar un *test* de estimulación con insulina.

Ionograma en sangre

En función, del empleo de los β_2-agonistas y esteroides por tiempo prolongado, modificadores de los niveles de potasio en sangre.

Dosificar medicamentos en sangre

Poco probable su necesidad en las PICAAB, ya que, por ejemplo, la aminofilina de acción prolongada no tiene empleo.

Pruebas de citología y microbiología

Citología de esputos

Si el paciente asmático es fumador, está expuesto a importantes niveles de polución ambiental u ocupacional (asbesto por ejemplo) o es un fumador pasivo.

Esputos buscando bacilo ácido-alcohol resistente

En caso de cuadro clínico sugestivo de tuberculosis pulmonar y con historia de empleo de esteroides previos, etcétera.

Cultivo y antibiograma de esputos

Ante la sospecha de infección bacteriana concurrente.

Estudio micológico del esputo

En busca de complicaciones posantibioticoterapia y para diagnóstico diferencial. Técnicamente esta prueba es muy modificable por contaminación bucofaríngea y tiene poca confiabilidad cuando es positiva.

Exudado nasal y faríngeo

En pacientes asmáticos con patología rinosinusal y faríngea, con criterios de sepsis local a estos niveles.

Test de histoplasma y toxoplasma

Si se impone diagnóstico diferencial con la histoplasmosis o toxoplasmosis.

Otras pruebas

Test de teofilina en saliva

Representaría un método práctico para conocer los niveles terapéuticos de aminofilina dada la relación entre las concentraciones de teofilina en saliva y plasma, que son muy constantes, con un rango entre 1,734 en asmáticos (1,49 en niños asmáticos) y 1,925 en adultos normales. La determinación de aminofilina en saliva en pacientes ancianos con EPOC no se considera confiable para predecir la concentración sérica.[442]

Serología para *Clamydia pneumoniae*

Como ya fue explicada en etiopatogenia la incidencia de esta bacteria en el AB y, en particular, en los períodos de agudización, obliga a realizar este estudio en pacientes que no tengan una evolución satisfactoria o el control de sus crisis se haga rebelde.

Determinación de hormona antidiurética

En tratamientos prolongados con aminofilina se hace obligado determinar la hormona antidiurética (ADH), ya que esto es uno de los efectos esperables con el empleo de esta teofilina.

Prueba ergométrica

En pacientes asmáticos adultos, añosos, hipertensos, sedentarios, fumadores, obesos, con empleo crónico de isoproterenol, cuadros anginosos, etcétera.

Electrocardiograma

En pacientes asmáticos mayores de 50 años o con más de 20 años con AB e historia de empleo de β_2-agonistas en dosis elevadas; presencia de arritmias cardiacas con empleo de broncodilatadores, etcétera.

Interconsultas

Interconsulta con psicología y test *de psicometría*

Según historia de trastornos psicológicos, y cambios en la cooperación demostrada, *test* de capacidad intelectual y otras de esta esfera. Consideramos muy importante una entrevista con el psicólogo en el marco de la primera consulta para poder conocer el perfil psicológico del paciente y las demandas o ayudas que este aspecto puede ofrecernos; el empleo de corticosteroides por tiempo prolongado pudiera hacer obligatorio este estudio.

Interconsulta con otorrinolaringología

Buscando detoctar la presencia de rinitis, sinusitis, pólipos nasales de causa alérgica presumible, desviación

del tabique, hipertrofia de los cornetes, adenoiditis, etcétera.

Tratamiento del PICAAB

Frecuencia e intensidad del asma bronquial

Es importante, una vez diagnosticado el paciente como portador de AB, valorar la frecuencia e intensidad de sus crisis por las implicaciones que tiene sobre el tratamiento. La severidad puede ser juzgada por los síntomas, requerimiento de medicamentos y mediciones objetivas de la función pulmonar. Esta última permite, de forma indirecta, medir la HRB, la cual puede correlacionarse con el grado de inflamación de la vía aérea. La precisión subjetiva de síntomas tales como la disnea y la sibilancia, realizada tanto por el médico como el paciente, puede resultar no confiable, además de constituirse en un factor importante de retraso en el inicio del tratamiento y, por tanto, contribuir a una morbilidad y mortalidad elevada producto de la exacerbación.

Existe la necesidad de manejar el paciente asmático basado en métodos objetivos de función pulmonar que permitan valorar la severidad del proceso y monitorizar la respuesta el tratamiento. Se ha observado repetidamente que la percepción por parte del paciente asmático de la gravedad de su estado es poco sensible; en este sentido, la monitorización del FEM, si bien no es totalmente adecuada como único dato en el seguimiento clínico del asmático, suele ser suficiente en la mayoría de los casos como el parámetro mínimo objetivo a seguir para relacionar los síntomas y hacer las recomendaciones terapéuticas, así como permite al paciente mejorar la percepción de su gravedad, además de facilitarle manejar mejor sus medicamentos con menos frecuencia y más apropiadamente.[432]

Una forma de abordar el tratamiento del paciente asmático durante el PICAAB, luego de ser diagnosticado, es clasificarlo según el grado de severidad clínica. El asmático durante el PICAAB, en general, suele estar asintomático, con función pulmonar normal (salvo en las agudizaciones), o puede presentar manifestaciones de su enfermedad de forma ocasional o intermitente; es característico que las manifestaciones se mantengan "controladas" durante meses y tal vez años, en los que puede presentar algunos síntomas diurnos al mes quizás, pero nunca durante la noche, siendo sus exacerbaciones cortas, desde pocas horas a pocos días de duración.

Por supuesto que los asmáticos que presentan síntomas persistentes, también tendrán PICAAB, pero por un tiempo más corto que los intermitentes; aquí la efectividad del tratamiento podrá ser evaluada como satisfactoria si logramos, progresivamente, incrementar el tiempo del PICAAB y llevarlo al estadio inferior, en este caso, a convertirse en un asmático ocasional. Podría decirse que la clasificación de severidad del asmático, desciende en la misma medida que comienza la reducción del tratamiento de una fase superior a una inferior. En los asmáticos persistentes moderados el acortamiento del PICAAB se torna significativo, de manera que pierde calidad de vida. En los persistentes graves prácticamente no lo hay.

No obstante, el PICAAB siempre será un período donde se producen grandes retos a la intención de alejar la aparición de las agudizaciones. Una manera de resumir los objetivos del tratamiento durante el PICAAB sería lograr:[443]

1. Mantenerlo lo más libre posible de síntomas asmáticos (idealmente ausentes o con síntomas mínimos menor de 2 veces por semana o menos de 1 vez al día y menos de 2 noches al mes).
2. Lograr prolongar durante el mayor tiempo posible la aparición de nuevas CAAB y que las exacerbaciones sean ligeras, con una mínima necesidad de β-agonistas a demanda.
3. Desde el punto de vista funcional no presentar limitaciones en las actividades diarias, incluyendo ejercicios, y desarrollando una vida casi normal.
4. FEM normal, con una variabilidad < 20 %.
5. No sufrir ningún efecto secundario por el tratamiento medicamentoso impuesto.

Para lograr estos objetivos se exige no abandonar el tratamiento diseñado, incluso ni aún durante la exacerbación, y comenzar tempranamente el tratamiento recién resuelta la CAAB en caso de no haber tenido tratamiento previo o adecuado.

Integralidad del tratamiento

El tratamiento integral del AB durante el PICAAB comprende un conjunto de medidas que, precisamente en este período, es donde mejor y más amplia aplicación tienen, con la finalidad de lograr la integralidad propuesta por obligada. Estas medidas pueden ser resumidas de la forma siguiente:

1. *Medidas generales:*
   a) Control de los factores broncoespásticos.
   b) Control de los factores de la inflamación.
   c) Otras medidas (dieta y sal).
2. *Medidas medicamentosas:*
   a) Medicamentos antiinflamatorios.
   b) Medicamentos broncodilatadores.
   c) Inmunoterapia.
3. *Medidas no medicamentosas:*
   a) Medidas rehabilitadoras generales.
   b) Fisioterapia y rehabilitación pulmonar.
4. *Solución de los procesos asociados.*
5. *Educación para la salud:*
   a) Conocimiento del AB.
   b) Objetivos del tratamiento antiasmático.

c) Conocimiento de los medicamentos.
d) Aspectos técnicos de la medicación.
e) Reconocimiento temprano de CAAB.
f) Tratamiento temprano de las CAAB.
g) Determinar y monitorear severidad del AB.
h) Plan de Acción y automanejo.
i) Cuidado regular continuado.
j) Acción del psicoterapeuta.

Personalmente abordamos el tratamiento del AB durante el PICAAB relacionando la agrupación de factores que inciden sobre el AB determinándola, desencadenándola, perpetuándola, etc., en "anillos" con las diferentes acciones que cada uno en particular demanda, conformando con ello, de forma muy coherente, una serie de "reglas" o conductas que deben ser asumidas siempre que se quiera ser integral y práctico (cuadro 30).

Cuadro 30

Tratamiento en el período intercrisis según anillos comprometidos

Anillo	Elementos que comprende	Medidas que imponen
I	Antecedentes familiares de asma, atopias, soriasis hipertensión y diabetes	Educar a la familia sobre el AB y lograr que coopere con el tratamiento, al supervisar y apoyar su cumplimiento
II	Antecedentes personales de alergias y otras atopias	Discutible empleo de anti-H-1 e inmunoterapia. Educar al paciente sobre atopias y reacciones alérgicas
III	Antecedentes personales de factores de riesgo de muerte o cercano a esta	Educar al paciente en el reconocimiento de estos factores y frente a estos actuar como se le ha enseñado
IV	Antecedentes asmáticos de factores broncoespásticos (desencadenantes de crisis aguda)	Broncodilatadores (β_2-adrenérgicos, etc.) Educarlo para que conozca y evite estos factores
V	Antecedentes personales de factores proinflamatorios	Emplear antiinflamatorios tipo GCI, Intal, Nedocromil, esteroides vía oral. Educarlo en conocer y evitar "sus alergenos"

continuación

Anillo	Elementos que comprende	Medidas que imponen
VI	Historia de polución en su entorno (hogar, trabajo, etc.)	Evitar irritógenos (fumar), sensibilizantes químicos, etc. Cambio de medio. Educarlo para reconocerla y evitarla
VII	Limitaciones mecánicas de la ventilación (obesidad, sedentarismo, escoliosis, pared abdominal flácida, etc.)	Ejercicios generales y y respiratorios. Atención especializada por endocrinología, ortopedia rehabilitación, etc.
VIII	Trastornos psiquiátricos o psicológicos	Tratamiento especializado. Relajación. No agresores. Reconocer manifestaciones a causa de empeoramiento
IX	Medicaciones, dietas y y líquidos riesgosos	Evitar β-bloqueadores, sobreempleo de β_2-agonistas y dietas ricas en carbohidratos y proteínas, o ambas, así como exceso de sal
X	Enfermedad o complicación agravante coincidente con el AB	Tratamiento especializado Evitar iatrogenia a partir del tratamiento de cada una de estas por separado
XI	Cooperación del paciente y sus familiares en el cumplimiento del tratamiento	Analizar causas. Elevar la motivación de cooperación y estrechar las relaciones. Atención psicológica
XII	Educación previa sobre aspectos específicos del AB	Reconocimiento de las exacerbaciones, plan de acción contra estas, automedicación, charlas, plegables, etc.

Lograr esta calidad del tratamiento en el PICAAB, representada por la desaparición ("control") de las CAAB y porque, en caso de recurrir, las exacerbaciones son mucho menos intensas y menos frecuentes, permite aspirar, a mediano plazo, a que el potencial riesgo de muerte por AB quede profundamente modificado.

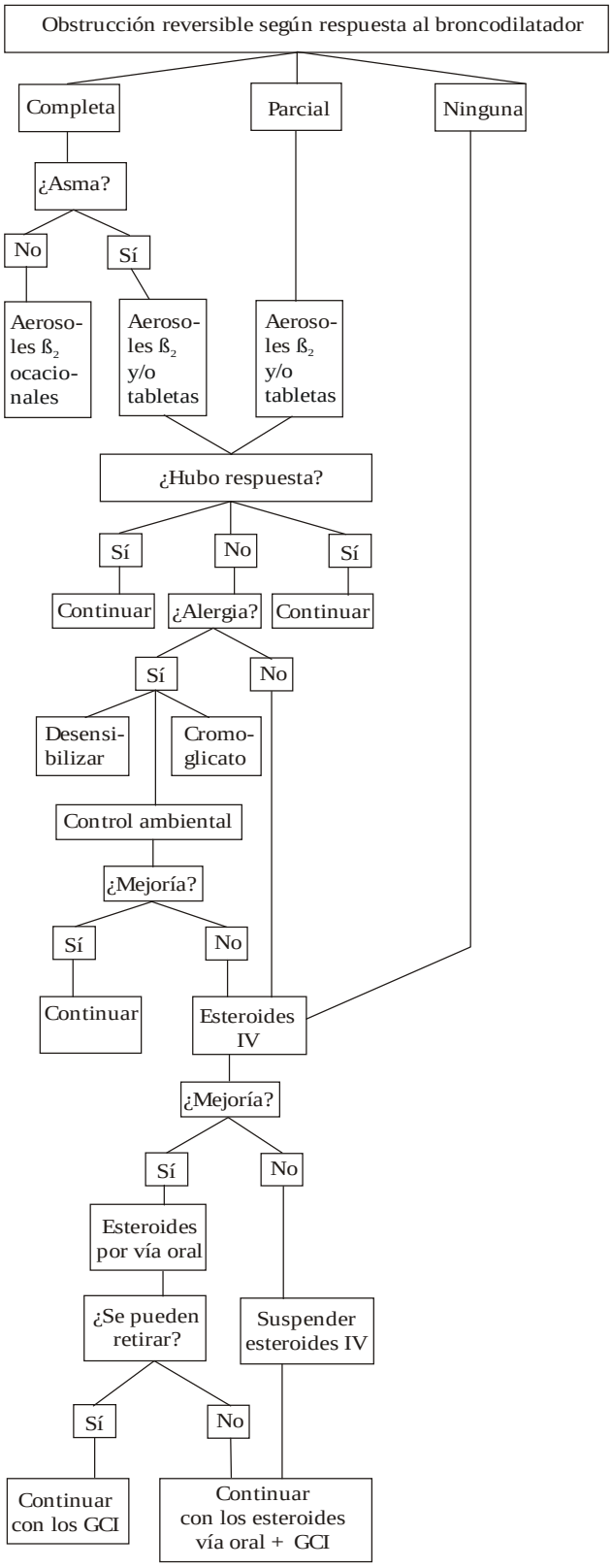
Comprende un grupo de medidas de corte preventivo (como aquellas que tienen que ver con factores desencadenantes de broncoespasmo o inflamación de las vías aéreas), las terapéuticas, medicamentosas y aquellas que proponen esquemas de acción y medidas educativas sobre el AB, incluyendo aspectos tan importantes

como el comportamiento psicológico de estos pacientes; sin olvidar el control de las enfermedades y complicaciones agravantes, concomitantes o coincidentes, como la hipertensión arterial, diabetes mellitus, insuficiencia cardiaca, etcétera.

La tendencia actual a esquematizar tanto la conducta diagnóstica como la terapéutica en un paciente asmático que supuestamente se encuentra en el PICAAB ha mostrado su utilidad como recordatorio rápido y confiable de la conducta a seguir.

Se presenta uno que se apoya en el hecho clínico de estar frente a una obstrucción de las vías aéreas que, dada la buena respuesta al empleo de un broncodilatador tipo β_2-adrenérgico, permite afirmar que es del tipo reversible, típico del AB y, a su vez, realizar los pasos obligados para lograr la confirmación tan necesaria, así como categorizar las conductas sobre la base de las posibles respuestas a obtener. Por último, introduce los grupos medicamentosos en cada etapa o paso del diagnóstico, lo que previene el sobreempleo de alguno de estos o el empleo muy prematuro o muy tardío de otros, en particular los esteroides, tanto por inhalación como sistémicos (esquema 31).[444]

Esquema 31
CONDUCTA FRENTE A UNA OBSTRUCCIÓN REVERSIBLE



Medidas generales del tratamiento

Las medidas generales, eminentemente preventivas, las más violadas o ignoradas, tanto por el médico como por el paciente, demuestran que si no se cumplen, ninguna medida medicamentosa puede aspirar a tener éxito. El control del asma relacionado directamente con la aplicación de estas acciones hará que se produzca una toma de conciencia de la importancia que tienen las medidas generales. Cabe aceptar que no todos los factores desencadenantes, coadyuvantes o agravantes tienen las mismas posibilidades de ser controlados, pero hay que intentarlo con la mayor energía posible.

Comprenden 3 grandes e importantes conjuntos de acciones, teniendo en cuenta la manera en que surtan sus efectos sobre los estímulos asmogénicos: el control de los factores desencadenantes (broncoconstrictivos), control de los factores inductores o predisponentes (inflamatorios), y la supresión de los factores coadyuvantes y agravantes.[21,445]

Se resumen a continuación, modificándolos de Cockcroft *et al*:[22]

1. *Factores desencadenantes o incitadores* (broncoconstrictivos):
   a) No severos:
      – Inhalación de irritantes (irritógenos).
      – Algunos elementos de la polución ambiental.
      – Algunos elementos de los cambios de clima.
      – Cambios físicos:
         · Ejercicios físicos.
         · Aire frío.

– Exposiciones emocionales extremas.
  · Reírse.
  · Sorpresas agradables o disgustos.
– Hiperventilación.
– Alteraciones psíquicas o psicológicas.

b) Severos:
– Medicamentos:
  · Aspirina y drogas antiinflamatorias no esteroideas.
  · Bloqueadores β-adrenérgicos.
  · Captopril, enalapril.
– Medicamentos inyectables que provocan crisis alérgica.
– Alergenos inhalados a altas dosis.
– Aditivos alimentarios.
– Extrema sensibilidad a metabisulfitos.
– Picaduras, ácaros.

2. *Factores predisponentes o inductores* (aumentan la inflamación):
a) Factores genéticos.
b) Factores atópicos. Alergenos inhalados.
c) Algunos elementos de cambios climáticos.
d) Factores ocupacionales; por ejemplo sensibilizantes químicos de bajo peso molecular (BPM).
e) Infecciones del tracto respiratorio (virales, micoplasma, Clamidias, etc.).
f) Irritantes químicos (gases dañinos a concentraciones altas, ozono, etc.).
g) Reflujo gastroesofágico.
h) Menstruación.

Factores broncoconstrictivos o broncospásticos

Llamados también desencadenantes, "incitadores" o *"triggers"* son los causantes de ataques de estrechamiento de las vías aéreas (broncospasmo) en relación directa con la HRB de las vías aéreas (no la incrementan en los pacientes asmáticos), aunque algunos también son capaces de provocar inflamación de las vías aéreas. La respuesta a estos factores incitadores puede ser considerada como "síntoma" de la severidad del asma. Ejercen sus acciones mediante:

1. *Estímulos directos*: Actúan como receptores en las vías aéreas, por ejemplo, histamina, análogos colinérgicos, leucotrienos, prostaglandinas, etc., siendo inhibidos por los agonistas β-adrenérgicos por 2 o 3 h.

2. Estímulos indirectos: Actúan, probablemente, vía células y nervios liberadores de mediadores, o uno de estos; por ejemplo, ejercicios, hiperventilación con aire seco, dióxido de sulfuro (SO_2), bradicinina, cloruro de benzalconio, olores fuertes, irritantes, ozono, óxido de nitrógeno. Son inhibidos por los β-agonistas y los GCI. Los anticolinérgicos surten un efecto protectivo variable entre los pacientes y los estímulos provocadores, ya que inhiben los agonistas colinérgicos y son más efectivos contra el propranolol y SO_2 que contra la mayoría de los demás estímulos.

Control de los factores broncospásticos

Como factores broncospásticos están representados por disímiles sustancias, situaciones, condiciones agravantes, etc., las medidas de control varían de uno a otro, y la necesidad de controlarlos es mucho menos importante que con los factores predisponentes o inductores; por ejemplo, el ejercicio, el aire frío y la inhalación de irritantes usualmente pueden ser tolerados y a la vez controlados con medidas sencillas.

Control del medio

Teniendo en cuenta que el asma, si bien con una predisposición hereditaria condicionada por varios genes, para que se manifieste requiere la intervención de factores que se encuentran en el ambiente que rodea al individuo y que son evitables, es obligado iniciar las medidas generales controlando el ambiente. Un primer alerta sobre la participación del entorno sobre el AB, la ofrece el hecho de estar en presencia de un paciente asmático bien controlado que se hace inestable por una razón no bien clara.[109,158,433,446]

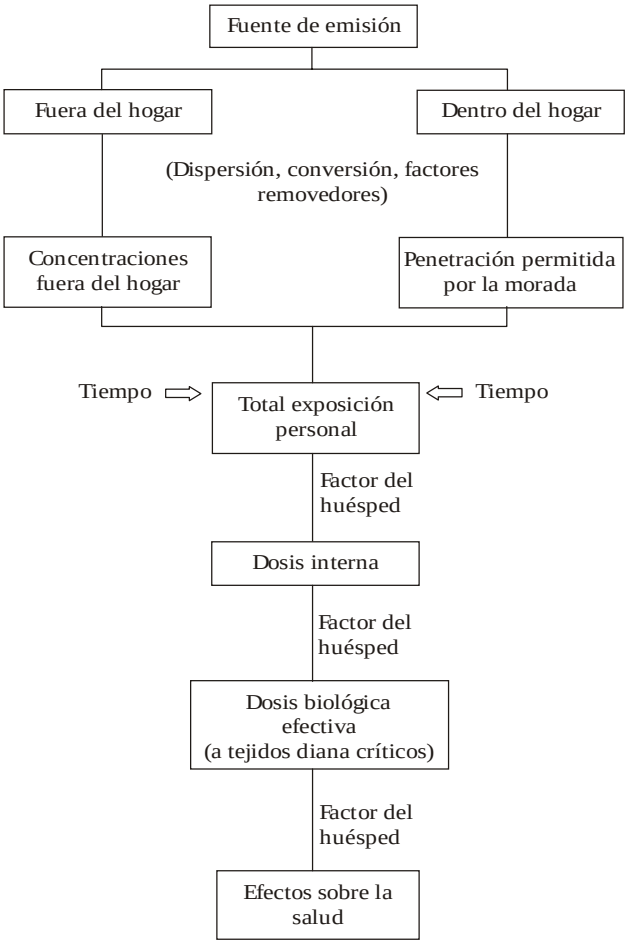
Es conveniente destacar que los riesgos de salud acarreados por la polución del aire, está determinada por la exposición personal del individuo a los contaminantes y no, simplemente, por la concentración del polutante en el aire, tanto dentro como fuera del hogar. Numerosos factores determinan la exposición total a que está expuesta una persona (esquema 32).[162]

Control del medio extradomiciliario

Está bien establecido que la contaminación atmosférica por las actividades humanas, puede dañar la salud. En los últimos tiempos el entorno ambiental en la mayoría de los países, ha experimentado cambios con lo que se ha incrementado el riesgo de padecer de enfermedades alérgicas y AB. Para protegerse de los polutantes del medio extradomiciliario el médico puede sugerir, por ejemplo, la realización de cambios en el ambiente, si ello resulta práctico, ya que combatir los aspectos locales extradomiciliarios requiere de políticas generales de salud.

Puede ser posible evitar los irritantes, o reducir al máximo el contacto con los mismos, a partir de medidas dentro del hogar, ya que fuera de este se tienen pocas posibilidades preventivas; por ejemplo, algunas de las medidas recomendadas son cerrar ventanas y puertas en los períodos de máxima concentración de irritantes, o utilizar acondicionadores de aire. Estas, junto con medidas generales como mantener una buena forma física, descanso suficiente y ejercicios sistemáticos, permitirán reducir la cantidad de ataques de asma o hacerlos menos severos.[433]

Esquema 32
EXPOSICIÓN TOTAL A CONTAMINANTES



Polución del aire ambiental en el hogar

Hoy día, la calidad del aire dentro del hogar se tiene más en cuenta, ya que las posibilidades de sufrir altas concentraciones de polutantes dentro del mismo se han elevado significativamente. Si bien cierta cantidad de los mismos que se encuentran en el aire del hogar penetran desde el exterior, algunos de mucha importancia como el ozono y los aerosoles ácidos, se producen en gran medida dentro del propio hogar.[90,162,447]

Las determinantes de la concentración dentro del hogar varían según el nivel de intercambio entre el aire del interior y del exterior de la casa, así como otras características de la estructura, construcción, etc., y también por el nivel de infiltración del aire, la reactividad a los contaminantes, la eficiencia de algunos de los sistemas de filtración (si los hubiere) y de la consistencia, forma y tamaño de las partículas. Veamos algunos ejemplos de los principales polutantes que podemos encontrarnos dentro del hogar, a partir de fuentes típicas:[162]

1. *Partículas respirables:* Humo de tabaco, cocina de luz brillante o gas sin buena ventilación, polutantes provenientes del exterior, cocinas de carbón o leña sin buena ventilación.
2. *Dióxido de nitrógeno (NO_2, NH_2):* Luces pilotos, cocina de gas o luz brillante sin buena ventilación, motores de gasolina, polutantes provenientes del exterior.
3. *Monóxido de carbono (CO):* Humo del tabaco, luces pilotos, cocina de gas o luz brillante sin buena ventilación, toma de aire respecto al nivel de la calle, motores de gasolina, faroles de luz brillante, garaje contiguo.
4. *Materiales biológicos:* Alergénicos, irritantes, pólenes, polvo doméstico con ácaros y cucarachas, caspa animal, bacterias, hongos, virus.
5. *Formaldehído:* Aislamiento con espuma de urea formaldehído, gomas, tablero prensado, respaldo de alfombras, partículas de tableros, playwood.
6. *Compuestos orgánicos volátiles:* Fuentes de benceno, estirene o clorometileno, tetracloroetileno, diclorobenceno, cloroformo a partir de plásticos, compuestos de limpieza, bolas antipolillas, productos de atención personal. Fotocopiadoras, aceites, pinturas, materiales de arte, resinas, solventes, gomas, gasolina.
7. *Compuestos orgánicos semivolátiles:* Fuentes de hidrocarbonos clorados, DDT, hepatcloro, clordano (pesticidas), líquidos termicidas y funguicidas, preservantes de maderas, combustión de madera, kerosene, carbón, humo de tabaco.
8. *Compuestos policíclicos orgánicos semivolátiles:* Fuente de benzo(a)pirene, bifenoles policlorinados en herbicidas e insecticidas.
9. *Asbesto:* Aislamiento de estructuras del edificio o casa, tejas de asbesto, asbestos alrededor de cañerías o conductoras, yeso-asbesto.

Humo del tabaco

El tabaquismo constituye una continua fuente de irritación que predispone a las CAAB y compromete el mecanismo de aclaramiento pulmonar, facilitando el desarrollo de HRB. Es uno de los más comunes irritantes que provoca una aguda reducción del calibre de las vías aéreas en el hombre e inflamación en los animales, papel aún no demostrado en humanos aunque en niños, en un ambiente de humo de cigarro parece que puede actuar también como un inflamatorio, sin poder descartar que ello tenga que ver fundamentalmente con algún componente del cigarro.[158]

Para los no fumadores, respirar en un ambiente contaminado con humo de tabaco, es estar expuesto tanto al humo liberado por la combustión del cigarro hasta el final, y el de la corriente principal, exhalado por el fumador activo, lo que es igual a estar expuesto a los numerosos agentes tóxicos generados por la combustión del tabaco, entre los que se destacan partículas respirables, nicotina, hidrocarbonos aromáticos policíclicos, CO, acroleína, NO_2, y otras muchas sustancias (hierro, arsé-

nico, cadmio, etc.); la cantidad de ellas depende del número de fumadores, la intensidad de su fumar y el nivel de ventilación.

Hasta el presente, el marcador más específico y sensible de la exposición al humo del tabaco, es la nicotina y su metabolito la *cotinina*, los cuales no aparecen en los líquidos corporales sin haber existido previamente una exposición al humo del tabaco y que, a causa de la vida media de la nicotina circulante, generalmente menos de 2 h, ello sólo puede reflejar que ha habido una exposición reciente.[162]

Por el contrario, la cotinina tiene una vida medida en sangre o plasma de los fumadores activos en rangos entre menos de 10 hasta cerca de 40 h, y en los no fumadores es mayor aún (entre 1 y 8 % mayor).[448]

La determinación de cotinina en niños se relaciona, predominantemente, con el hecho de que los padres fuman, en los cuales se han demostrados altas concentraciones tanto en orina como en saliva y se incrementan con el número de cigarrillos durante las últimas 24 h; también esta sustancia ha sido identificada en niños lactantes de madres que fuman o son fumadoras pasivas.

La concentración de tiocianatos en los líquidos corporales, así como la concentración de CO en el aire espirado y los niveles de carboxihemoglobina, permiten diferenciar un fumador activo de un fumador pasivo. Los niños de padres fumadores también presentan elevados niveles de tiocianato, e incluso, si la madre vive con fumadores, este hallazgo patológico se puede determinar desde la sangre del cordón umbilical.[448,449]

Esta sustancia se postula que sea la causa de que en los niños fumadores pasivos sean más frecuentes las enfermedades respiratorias bajas, particularmente en edades tempranas de la vida, y la frecuencia de síntomas respiratorios crónicos se relaciona con un riesgo incrementado para enfermedades del oído medio, tanto la otitis aguda como la efusión persistente.[162]

Frente a los oxidantes señalados se hace imprescindible oponer los antioxidantes que se expresan a través del sistema antioxidante del glutatión. Este sistema de defensa también comprende su subsistema de enzimas. Se ha comprobado que los niveles de glutatión reducido en células epiteliales, líquido alveolobronquial y en todo el pulmón, caen profundamente después de la exposición al humo del cigarro condensado. Incluso la permeabilidad epitelial se aumenta, coincidiendo con una caída del glutatión intracelular, situación que es revertida a las concentraciones, donde normalmente está presente en el líquido basal epitelial esta enzima.

Por ello la administración de ácido ascórbico, α-tocoferol y β-caroteno es esencial en los pacientes asmáticos que aún no han dejado de fumar.[450]

Dióxido de nitrógeno

Este gas es capaz de provocar daño pulmonar a altas concentraciones. En los últimos tiempos se enfatiza en detectar las fuentes y efectos del NO_2 a partir de la exposición a la combustión de gas al cocinar (en especial si la cocina está mal ventilada), y las llamas "pilotos" que liberan no sólo este gas, sino también NO, CO, CO_2 y agua. El daño se puede ocasionar directamente a través de sus propiedades oxidantes, o indirecto por incremento de la susceptibilidad a las infecciones respiratorias. También el estudio de la relación entre hidroxiprolina y creatinina en orina resulta válido como indicador sensitivo del daño pulmonar en los medios donde este gas esté elevado. La hidroxiprolina, es un aminoácido constituyente del colágeno, producto del catabolismo del mismo, por lo que un incremento en su excreción refleja un aumento en la destrucción del colágeno.[162]

Monóxido de carbono

Este gas, inodoro e incoloro, ha sido bien caracterizado por los efectos que provoca sobre el transporte del oxígeno al que interfiere por su avidez de unión con la hemoglobina para formar carboxihemoglobina y por llevar la curva de disociación de la hemoglobina hacia la izquierda. La carboxihemoglobina reduce la entrega de O_2 a los tejidos, como lo hace la hipoxia de la altura. En el hogar, el CO se origina en numerosas fuentes, por ejemplo al emplear el gas en la cocina, o cocinar con kerosene; los cigarrillos y la combustión de los vehículos en garajes muy cerrados son otra fuente importante.

Las manifestaciones clínicas de la intoxicación primaria por CO, reflejan los efectos de la disminución del transporte de O_2 a los órganos como el corazón y cerebro, con altas demandas del mismo. Los efectos cardiacos incluyen arritmias e infarto del miocardio. No olvidar que se producen errores de diagnósticos al confundir este cuadro con la intoxicación por alimentos, trastornos psiquiátricos, enfermedades cerebrovasculares, intoxicación por sedantes y enfermedades cardiacas. El hallazgo de hemorragias retinianas en el fondo de ojo puede alertarnos tempranamente de este posible diagnóstico.[162]

Exposición a agentes biológicos

Numerosos y diversos agentes biológicos que causan enfermedad en el ser humano están presentes en el aire dentro del hogar; ocurre, en primera instancia, a través de infecciones del aparato respiratorio o de respuestas inmunes. Los más prevalentes son los virus, bacterias, actinomicetos, esporas de hongos, algas, amebas, fragmento de artrópodos y excremento de animales, etcétera.

En el hogar la humedad es el aspecto crítico que permite el crecimiento de estos microorganismos; esta situación se da por el empleo de aire acondicionados, áreas donde hay tuberías rotas, etc. La mayoría de las bacterias en el aire dentro del hogar proceden del humano, mientras que la de los hongos se originan de esporas de fuen-

tes fuera del hogar. Las superficies húmedas en cueros, maderas, plásticos, jabones, grasas, aceites, telas, papel, algunas pastas y pegamentos, cestos, sillas y plantas ornamentales, pueden apoyar el crecimiento de los microorganismos.[146,449]

El efecto de estos elementos sobre la salud se manifiesta luego de la exposición a organismos como los actinomicetos termófilos contenidos en el sistema del aire acondicionado, como una neumonitis de hipersensibilidad, con un cuadro agudo característico de fiebre, escalofríos, tos y falta de aire; en la forma más crónica, los pacientes pueden presentar disnea progresiva y compromiso de la función pulmonar. Desde hace mucho tiempo se sabe que estos agentes también participan de manera importante en la etiología y las exacerbaciones del asma.

Formaldehído

Se han reconocido, recientemente, numerosas fuentes de formaldehído en el medio ambiente del hogar. Este gas incoloro, de un olor característico, es altamente soluble en agua y por ello irrita las membranas mucosas de los ojos y del tracto respiratorio alto. En el hogar son fuentes de este gas algunos productos de papel, cubiertas de piso, respaldo de alfombras, cinta adhesiva, resinas, cosméticos, muebles nuevos, papel de carbón y humo de cigarro. Los efectos sobre la salud se manifiestan de forma aguda o crónica, con variados y abundantes síntomas y signos respiratorios de corta duración, reducciones agudas y crónicas de los niveles de función pulmonar, así como asma ocupacional mediante sensibilización inmunológica específica o por inducción de broncoconstricción a través de irritación no específica; no obstante estos hechos reales, afortunadamente la incidencia de asma inducida por formaldehído es baja.[146]

Compuestos orgánicos volátiles

Los compuestos orgánicos volátiles (COV) tienen la propiedad de volatizarse en la atmósfera a la temperatura ambiente del cuarto. En el hogar existen numerosas fuentes de COV, incluyendo pinturas, adhesivos, limpiadores, cosméticos, materiales de fabricación, muebles, ropas lavadas en seco, cigarros, gasolina, material pintado, etc. Estos productos causan molestias agudas y crónicas, como irritación de las membranas mucosas y constituyen, además, sustancias mutágenas y carcinogénicas, o una de estas.

Control del medio ambiente del hogar

Se debe tener en cuenta:

1. Retirar las fuentes de contaminación, o por lo menos relocalizarlas o mitigarlas se convierten en grandes medidas a tomar para evitar la contaminación ambiental dentro del hogar.
2. Incrementar la ventilación para reducir la concentración de polutantes en la estructura o en áreas específicas. En muchas circunstancias el aumentar el intercambio de aire reduce con efectividad esa concentración; por ejemplo, un extractor de aire en los cuartos de fotocopias, del humo en las áreas en que esté permitido fumar, en la cocina, sótanos, áreas de bombeo y baños, reduce la concentración de polutantes a bajo costo.
3. Eliminar del medioambiente del asmático el contacto con el dióxido de sulfuro, e incluso tomar medidas contra la exposición al *smog*.[192]

Resumen de las medidas de control de polutantes en el hogar:

Polutante	*Medidas de control*
Partículas respirable	Delimite zonas de la casa para fumar. Relocalice las tomas de aire.
NO y NO_2	Retire los motores de combustión y pilotos de encender el fogón.
CO	Retire el piloto de encender el fogón. Sustituir cualquier motor de combustión. Mejorar la ventilación. Relocalice las ventanas. Mantenga el garaje aislado de la casa.
CO_2	Aísle el garaje de los espacios interiores del hogar.
Fuentes biológicas	Prevenir la condensación de vapor de agua. Buen drenaje debajo de los *coils* de condensación. Limpieza de rutina. Deseche las alfombras dañadas por el agua. Ventilación de salida del baño y la cocina.
Formaldehído	Sustituya productos como la resina fenólica del playwood. Aumente el intercambio de aire.
Asbestos	Retire todo lo que contenga asbestos y utilice otros sellantes. La ventilación no ofrece adecuada protección.

Factores psicológicos

Desde hace mucho tiempo se reconoce que los factores psicológicos, constituyen uno de los factores desencadenantes de las crisis asmáticas, aunque no resulta su principal componente. El mecanismo aceptado es que factores como la ansiedad, el miedo o la excitación, pueden provocar hiperventilación de origen psicológico, la cual conduce al enfriamiento de las vías aéreas, seque-

dad de las mismas, posibilita una entrada mayor de alergenos y elementos irritantes presentes en el aire, todos capaces de provocar broncoconstricción en sujetos asmáticos susceptibles; esta situación sería capaz de exacerbar, a su vez. la hiperventilación (con un componente fisiológico), estableciéndose un círculo vicioso y la crisis asmática clásica.[81,113, 451,452]

Control de los medicamentos

Algunas medicaciones pueden agravar el AB al ser capaces de determinar severos cuadros de broncospasmo. La relación medicamentos y AB se encuentra recordando que el metabolismo del ácido araquidónico (AA) avanza en dos direcciones, la vía de las ciclooxigenasas que producen prostaglandina, prostaciclinas y tromboxanos, así como la vía de las lipooxigenasas, que crea una familia de ácidos hidroxiecosatetraenoicos (15-HETEs) y leucotrienos.

Existe un grupo de medicamentos que bloquean la vía de las ciclooxigenasas, derivando el metabolismo del AA hacia la cota de las lipooxigenasas cuando se produce una sobreproducción de estos mediadores; en el caso de los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) pueden provocar exacerbación del asma, posiblemente por la degradación de la bradicinina, mediador broncoconstrictor; las reacciones de los contrastes iodados radiológicos son controlables con el empleo preventivo de esteroides y antihistamínicos.

Por último, no puede ser olvidado que la propia utilización de los broncodilatadores en algunos casos determina broncoconstricción paradójica, cuadro explicado por los propelentes que contiene, por ejemplo, freón, o por la presencia de preservativos, tales como el cloruro de benzalconio.[30]

Prevenir el empleo de estos medicamentos deviene parte importante del tratamiento general del paciente asmático durante el PICAAB. Entre los numerosos medicamentos señalados como factores desencadenantes de broncoespasmo en pacientes susceptibles se destacan: [9, 28, 30, 43, 49, 90, 424-427, 453-456]

1. Aspirina.
2. Antiinflamatorios no esteroideos (AINEs).
3. Morfina.
4. Codeína.
5. β_2-bloqueadores, por vía oral o en gotas oftálmicas, incluso a dosis pequeñas.
6. Anestésicos locales (parcialmente atenuados por el empleo de anticolinégicos).
7. Inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (captopril, enalapril).
8. Infusión intravenosa de dipiridamol.
9. Contrastes radiológicos.
10. Aerosoles de broncodilatadores (broncoconstricción paradójica).

Otros factores broncogénicos

Entre otros factores broncogénicos menos frecuentes, se hallan los expuestos a IgE mediadas a partir de picadas de insectos, inyecciones (por ejemplo, *shock* anafiláctico), aditivos de alimentos (particularmente metabisulfitos), los cuales pueden determinar la necesidad de un tratamiento antiasmático urgente.[457]

Factores predisponentes

También llamados "inductores" o "*inducers*", son factores coadyuvantes y agravantes, o uno de ellos, que provocan inflamación de las vías aéreas (aunque algunos también pueden provocar crisis broncospásticas), lo que induce a la obstrucción bronquial. Los sensibilizantes ocupacionales, como el diisocianato de tolueno, los alergenos (especialmente los ácaros del polvo doméstico y polen) y las infecciones virales, entre otros, actúan como inductores.[22,32,132]

Control o supresión de los factores inflamatorios

El control o supresión de los factores desencadenantes de la inflamación, que inducen o exacerban el estrechamiento de las vías aéreas por incremento de la HRB es una de las más obligadas acciones para el control de esta enfermedad.

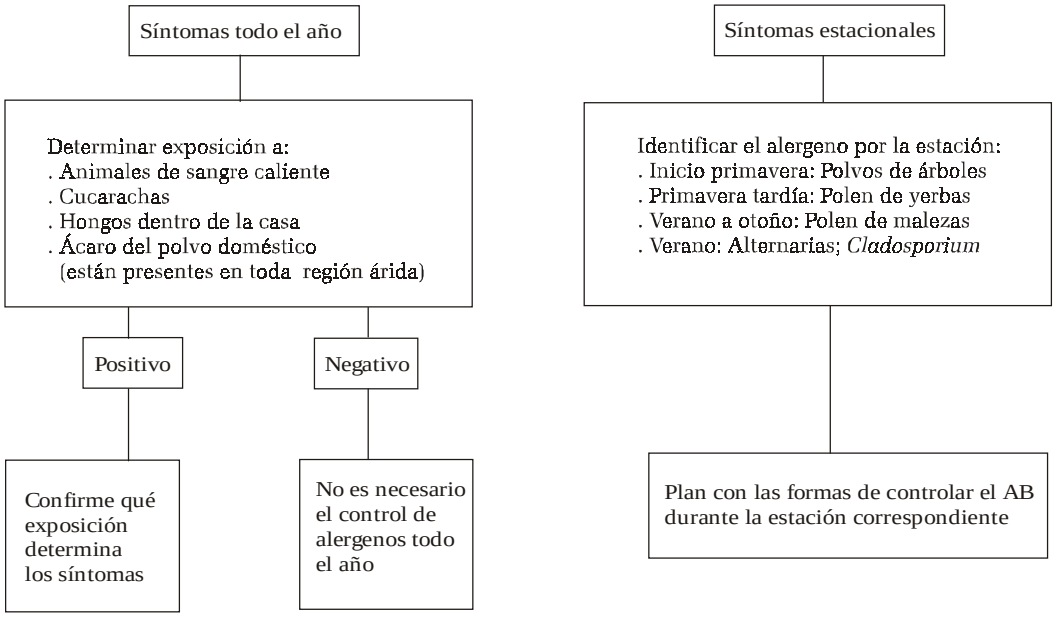
Control del factor atópico

El aspecto más importante del control medioambiental es la identificación y minimización de la exposición a agentes sensibilizadores. Ello se refiere, fundamentalmente, a la inhalación de alergenos mediados por IgE, pero también incluye los sensibilizantes ocupacionales. Identificarlos requiere de una historia detallada que incluye no sólo los aspectos relacionados con el hogar, sino también con el trabajo, la escuela, las actividades recreativas y otros lugares. Particularmente hay que tratar de precisarlos si un paciente asmático bien controlado se ha hecho inestable por una razón no bien clara.

Los alergenos extradomiciliarios a los que se exponen las personas asmáticas se relacionan con los pólenes de pastos, malezas y árboles, así como esporas de hongos, en particular *Alternaria* y *Hormodendrum*. En niños y adultos jóvenes los aéroalergenos, tanto los de fuera de la casa, como el polen y hongos, y los de dentro de la casa como los ácaros, animales afectivos, cucarachas, etc., son causas frecuentes de inflamación alérgica de las vías aéreas.

El paciente queda expuesto a alergenos, por ejemplo si emplea almohadas de plumas y se es alérgico a estas, también si es sensible a los ácaros presentes en el polvo doméstico, en la ropa de cama, cortinas, alfombras, almohadas; en igual forma los polvos cosméticos, tintes de pelo, fumar en el cuarto, calentadores de queroseno y animales disecados, son importantes fuentes de alergenos (esquema 33).

Esquema 33
CONTROL DE LOS ALERGENOS



No cabe duda de que los estudios epidemiológicos realizados en diferentes poblaciones, relacionan el asma y la atopia; para reducir los efectos de los alergenos específicos sobre un paciente con asma persistente, hay que realizar numerosos pasos:[6,26,40,433]

1. Identificar los anticuerpos IgE mediante *test* cutáneos o test *in vitro*.
2. Conocer los alergenos que existen en el aire en el medio del paciente.
3. Correlacionar los síntomas y la exposición al alergeno sospechado para confirmar la sensibilidad que tiene al mismo.

Una vez identificado el alergeno específico y la sensibilidad se toman las medidas siguientes:

1. Orientar al paciente cómo iniciar una o dos medidas de control simple.
2. Añadir otras después que las primeras hayan sido implementadas y recordándole que los beneficios necesitan de cierto tiempo para hacerse sentir; por ejemplo, los resultantes de las medidas de control del ácaro del polvo doméstico pueden tomar menos de 1 mes en manifestarse, mientras que los beneficios de sacar un animal de la casa pueden tomar 6 meses o más en expresarse.
3. Cuando no es posible identificar algún alergeno específico se recomienda realizar mensual o bimensualmente la limpieza del cuarto de dormir.

Los ácaros

Se ha sugerido que el aumento de la prevalencia del AB está asociado a la diseminación de los ácaros como consecuencia de los cambios en las condiciones de vida y en el hábitat humano; hoy las personas transcurren la mayor parte del día en sus viviendas, que se han convertido en importantes reservorios de alergenos domésticos y con ello, la posibilidad de que las personas susceptibles se sensibilicen.

Los ácaros del polvo doméstico son componentes microscópicos de la familia octópodos de los arácnidos, que se desarrollan y multiplican mejor cuando existe una humedad relativa del aire entre 75 y 80 % (mueren cuando es menor de 50 %) y una temperatura de por lo menos 21 ºC. El ácaro vive en alfombras, muebles tapizados y su número tiende a aumentar con un medio húmedo. El ácaro *Dermatophagoides pteronyssinus* es el predominante en los hogares europeos, mientras que el *Dermatophagoides farinae* predomina en los hogares de los Estados Unidos. Otros de cierta importancia por su frecuencia son: *el Blomia tropicalis*, *Lepidogyphus destructor*, *Chortoglyphus arcuatus* y *Aleuroglyphus ovatus*. El mayor alergeno del primero ha sido designado como *antígeno* P_1, muy potente, que puede ser encontrado en altas concentraciones en el polvo de la cama y el piso.[458]

La alergia a los ácaros ha sido muy estudiada, ya que una cierta presencia sensibiliza y otra mayor cantidad induce a los síntomas en los pacientes sensibilizados. Se ha visto que la exposición natural a estos alergenos sensibiliza a los individuos predispuestos y provoca inflamación de las vías aéreas; de ello se deriva que el tratamiento preventivo más importante en el AB es la prevención de la contaminación alergénica, especialmente la del ácaro del polvo doméstico, mediante la atención a cuatro grandes áreas de contaminación:

1.Aire ambiental.
2.Ropas, colchones, muebles, etc.
3.Objetos que acumulen polvo.
4.Áreas de humedad.

En este sentido las principales medidas recomendadas son los siguientes:[22,47,90,146,433]

1.Ventilación diaria y prolongada de la casa, especialmente del dormitorio, con lo que se contribuye a mermar la humedad y con ello desmejorar las condiciones ecológicas para el desarrollo de estos artrópodos sin alterar una buena temperatura y humidificación ambiental para prevenir el enfriamiento de las vías aéreas.
2.Tapar las esteras y alfombras; lo ideal es la remoción de todas estas, aunque una alternativa es utilizar alfombras lavables, o tratarlas, como mínimo 3 veces al año, con benzoato de bencilo o ácido tánico a 3 %, con lo que se logra una significativa disminución de exposición a los ácaros; en los pacientes con escasas sintomatología estaría recomendada el empleo de acaricidas químicos de baja toxicidad, pero, en el orden práctico, no han demostrado su utilidad y no están exentos de riesgo de toxicidad, por lo que muchos autores no lo indican.
3.Evitar las persianas y cortinas en el cuarto de dormir; si las emplea deben ser de género liso y lavables; una alternativa serían las cortinas de fiberglass.
4.Limpieza frecuente y minuciosa de la habitación. Las aspiradoras no afectan el número de ácaros, que se encuentran adheridos al enmallado de la alfombra.
5.Evitar los objetos que acumulen polvo (libros, revistas, etc.); los juguetes de peluche o de trapo deben ser evitados o lavados regularmente en agua caliente o congelados una vez por semana.
6.Retirar almohadas y almohadones con plumas.
7.Emplear fundas plásticas no permeables a alergenos para el colchón, la almohada y sobrecama para reducir las concentraciones de ácaros o utilizar frazadas sintéticas o colchas eléctricas.
8.Los colchones deben preferirse con relleno de material sintético o estarán forrados con material plástico impermeable a los ácaros y sus productos.
9.Atención preferencial a las sobrecamas y ropa de cama y frazadas, que deben ser lavadas semanalmente con agua caliente sobre 55 ºC, o lavado en seco.
10.Utilizar muebles de vinilo, cuero o madera, evitando los tapizados o de tejidos.
11.Reducir la humedad del ambiente del domicilio a cifras inferiores a 50 % o, por lo menos, controlar los sitios de humedad en la casa.

Otras medidas que han demostrado pocos resultados en neutralizar los ácaros son la filtración y los ionizadores del aire.

Hongos

Las esporas de los hongos, pueden suspenderse en el aire y actuar como aeroalergenos. Los más comúnmente hallados en el aire de las habitaciones y sensibilizan al asmático son los procedentes de la *Alternaria, Penicillium, Cladosporium (Hormodendrum), Aspergillus* y *Candida.* Para su desarrollo es imprescindible que en el hogar haya áreas de oscuridad, humedad y falta de ventilación, que son sus condiciones óptimas, por lo cual crecen más fácilmente en cocinas, baños, lavamanos, fregaderos, áreas de almacenar agua, etc. Como medidas generales se recomienda limpiar con cloro los objetos y zonas cubiertas por hongos, así como mantener una humedad baja sobre la base de una buena ventilación, exposición al Sol y corrección de las filtraciones de agua y humedad.[433]

Alergenos animales

El empeoramiento del AB puede coincidir con la entrada en la casa de un animal afectivo. Los perros, gatos, roedores pequeños y pájaros producen caspa, orina y saliva, que actúan como sensibilizantes de las vías aéreas y pueden causar reacciones alérgicas. En este caso deben ser sacados del hogar o, como mínimo, mantenerlos fuera del dormitorio y aplicar ciertas medidas preventivas como son, en el caso de los gatos, un baño semanal con agua destilada para reducir su carga alergénica, constituida fundamentalmente por saliva y secreciones de las glándulas sebáceas que se depositan sobre la piel. Es bueno recordar que luego de eliminar esta fuente de exposición alergénica, el antígeno persiste en alfombras y colchones por más de 6 meses, por lo que los resultados de estas medida no será posible apreciarlos hasta transcurrido ese lapso de tiempo.

Alimentos

Se denomina alergia a los alimentos toda reacción adversa inducida por alergenos de tipo alimentario. En general las alergias alimentarias son desencadenantes de AB poco frecuentes, tal vez en niños pequeños, en este caso la leche de vaca, el huevo, etc., aunque la supresión de este último durante el embarazo y durante el primer año de vida, parece disminuir la incidencia de enfermedades atópicas. En general, la prevalencia real de alergia a los alimentos como factor desencadenante de AB es desconocida; se estima alrededor de 1 a 4 % de los adultos, asumiendo que este porcentaje varía para cada lugar, dependiendo del hábito alimentario (duración de la lactancia materna, edad de introducción de alimentación no láctea, tipo de alimentación de consumo habitual) y la concentración de pólenes en el ambiente.[459]

Los alergenos alimentarios pueden ingresar al individuo a través de 2 vías:

1. *Vía digestiva*: Exige que el alergeno sea absorbido y que la mucosa intestinal sea permeable a ellos. Esta situación sólo se presenta en forma fisiológica durante los primeros meses de vida y se pierde con rapidez, especialmente en los lactantes alimentados con leche materna, y de forma patológica mediante pequeñas reacciones anafilácticas locales, clínicamente inadvertidas, que aumentarían la permeabilidad permitiendo el paso de los alergenos. A partir de ahí existiría una incapacidad de la IgA para neutralizarlos y posteriormente deberán formarse complejos inmunes entre alimentos e IgE o IgG, los que al llegar a la vía aérea inducirían reacciones adversas. Estos complejos nunca han sido identificados.
2. *Vía inhalatoria*: No es una forma usual ni frecuente de ingreso de los alergenos alimentarios, pero es una posibilidad cierta en muchos casos, por ejemplo:
   a) Durante la manipulación de alimentos pulverizados (harina, café o condimentos en polvo, etc.).
   b) Durante el batido de huevos y mezclas con leche, o una de estas.
   c) Inhalación de vapores liberados durante el proceso de cocción de ciertos alimentos, como las lentejas.
   d) Trabajar en lugares donde se procesan alimentos, especialmente en polvo.
   e) Alteraciones de la deglución o reflujo gastroesofágico.

   Los alimentos que pueden provocar sensibilización respiratoria se agrupan en:

   – Alimentos que pueden inducirla sin sintomatología posadministración oral, en los que se señala que la cocción y el proceso de digestión alterarían sus características antigénicas; por ejemplo, harinas, café en polvo.
   – Alimentos que pueden inducir la respuesta respiratoria al ser inhalados o ingeridos; por ejemplo, ajo, proteasa de piña, etcétera.

El cuadro clínico guarda relación con la frecuencia de ingestión del alimento involucrado. Si el alimento es de consumo poco frecuente, la sintomatología será intermitente, probablemente más violenta y acompañada de otros síntomas, e incluso de crisis anafiláctica si la reacción es mediada por IgE. Si el alimento es de consumo habitual, los síntomas serán perennes (asma crónica), puede que sea de difícil manejo y que se acompañe de otros signos de alergia alimentaria; por ejemplo, dermatitis atópica. Por desgracia, estos sujetos se comportan también, con frecuencia, como alérgicos a uno o más aeroalergenos, lo que complica aún más su evaluación.

Debe sospecharse alergia a alimentos en las situaciones siguientes:[459]

1. Asma de comienzo precoz, especialmente si se asocia a dermatitis atópica en algún momento de la vida.
2. Presencia de niveles de IgE elevados por sobre 1000 UI / L en el suero.
3. Pacientes que han presentado síntomas de urticaria aguda o anafilaxia con relación a ingesta alimentaria.
4. Pacientes con asma crónica de difícil control, que cursa con niveles de IgE sérica elevados.

La medida básica de control es la eliminación del alimento de la dieta (lo que debería estar respaldado por una prueba de provocación doble ciego, la cual puede resultar peligrosa). El método más práctico es aplicar la prueba de eliminación y reintroducción del alimento sospechoso y, en caso de alta sospecha, debe repetirse de nuevo; las pruebas cutáneas y la determinación de la IgE específica son de utilidad limitada y deben realizarse con precaución, por lo que, en la práctica clínica resulta más recomendable evitar el alimento sospechoso que realizar estas pruebas. Esta suspensión del alimento involucrado, debe durar no menos de 2 años. Cuando es más de uno el alimento implicado, se puede intentar la administración de 20 mg de cromoglicato sódico previa a la ingesta que, en el caso de la provocación con metabisulfito, logra aliviar marcadamente la respuesta broncoconstrictora.[47,90,433,459,460]

Sal común

Se ha señalado que el aumento de la ingestión de sal común en pacientes asmáticos incrementa la reactividad bronquial a la histamina, lo que apoya la hipótesis de que el transporte iónico a través del epitelio bronquial puede estar afectado. También es de destacar que el llamado factor o péptido natriurético atrial (PNA), ha sido considerado como un elemento importante en la patogénesis del asma. Posee una potente acción natriurética que aumenta durante las crisis asmáticas (lo cual sería beneficioso por habérsele señalado acción broncodilatadora probablemente a causa de un efecto relajante sobre la musculatura lisa) y disminuye durante los períodos de remisión, atribuyéndose estas variaciones a la mayor negatividad de la presión intratorácica durante el ataque de asma.[461-465]

También se ha reportado una correlación inversa entre los niveles de PNA a bajas alturas y la aparición de síntomas de la enfermedad de las montañas durante el ascenso, lo que sugiere que tiene un efecto que evita la acumulación de líquido en los pulmones. Otros trabajos sugieren que el PNA pudiera también provocar acumulación de líquido y representar cierto papel en modificar el engrosamiento de las paredes bronquiales del asmático.[166,466-471]

Aditivos de alimentos y medicamentos

También algunos aditivos de los alimentos para su preservación, saborización y coloración se relacionan con la intolerancia y alergias alimentarias. Entre estos se des-

tacan los salicilatos, benzoato y glutamato sódico y metabisulfito sódico, sustancias capaces de provocar reacciones anafilactoides, angioedema, manifestadas como crisis de broncospasmos y urticaria idiopática crónica. Estas sustancias se relacionan con una sensibilidad IgE mediada.

La reacción de sensibilidad a los sulfitos fue descrita hace más de 20 años. Su incidencia entre la población no es conocida, pero parece ser que las personas más afectadas resultan los asmáticos y atópicos, en los que determinan severas reacciones. Se ha estimado que 5 % de ellos son sulfito sensible. Los sulfitos, bajo diferentes formas químicas, están presentes en sustancias, alimentos, medicamentos y bebidas, que no siempre señalan en sus etiquetas el contenido del mismo. Además de su destacada presencia en el smog, debemos recordar las principales fuentes para establecer el diagnóstico de sospecha:[472-474]

1. En la reducción de la proliferación microbiana en los alimentos se emplean ampliamente el SO_2, el sulfito de sodio o potasio, el bisulfito y el metabisulfito.
2. En la prevención de la discoloración de los alimentos por oxidación.
3. En los procesos fermentativos.
4. En las ensaladas secas de los bares.
5. En frutas y vegetales, encurtidos o frescos (si se emplearon los sulfitos para prevenir la adquisición del color carmelita).
6. En las cervezas.
7. También en muchos vinos, en especial el rojo, puede provocar broncoconstricción en personas asmáticas en relación con su contenido de dióxido de sulfuro.
8. La papa industrializada (prefrita) también contiene sulfitos.

Es conveniente recordar que ciertas medicaciones adrenérgicas para inhalación (isoproterenol, isohetarina y epinefrina) contienen sulfitos; si los pacientes fallan en responder a su empleo o, producto de ello, muestran una reacción adversa o peculiar, hay que considerar la posibilidad de una sensibilidad a los metabisulfitos. También se encuentran en soluciones broncodilatadoras parenterales que contienen metabisulfito potásico o sódico como antioxidante; por ejemplo, la epinefrina, no obstante que su uso emergente, aún en pacientes sulfito-sensibles, es recomendada. Algunos corticosteroides inyectables, soluciones nutrientes intravenosas, antibióticos, y anestésicos locales han sido fuentes de sulfitos. Por fortuna, ninguna de las tabletas o de los IMD empleados comúnmente en el asma contienen sulfitos.

La llamada "asma de restaurante" a causa de los sulfitos puede ser particularmente severa. La ingestión de estas sustancias (en la misma manera su inyección), puede provocar reacciones severas caracterizadas por broncospasmo, síntomas gastrointestinales y *shock*, o una de ellas; las más frecuente son el jadeo, tos, disnea, acompañada algunas veces de enrojecimiento de la cara anafiláctico (*flushing*), rinitis vasomotora; se han descrito cuadros de angioedema, urticaria, cólicos abdominales y diarreas.

Desde el punto de vista terapéutico se expresa como un asma severa, corticoide-dependiente y que continúa dando problemas aún en caso de protección estricta contra los sulfitos. En general, en estos casos se conviene en someter al paciente a pruebas de alergia a sulfitos y dióxido de azufre con *test* de provocación en condiciones estándar.[30,473,474]

Empleo de cuestionarios sobre alergia

Un cuestionario sobre alergia deviene frecuentemente instrumento invaluable en situaciones donde es necesaria una información acerca de los factores desencadenantes, siendo por tanto muy útil en muchos pacientes, en los cuales la situación clínica no esté clara.

Cambios de clima

La asociación entre tormentas atmosféricas y epidemias de asma es un hecho descrito en la literatura médica cubana e internacional. Los cambios climáticos en nuestro país se caracterizan más que por diferencias de temperatura en sí y elevación de la humedad relativa, por la transportación de numerosos pólenes no comunes o en concentraciones muy superiores a la media.

Entre estos se destacan el polen de hierbas de césped, tilo, plantago, castaño, saúco, ortiga, y a la vez se hacen acompañar de esporas de hongos como el *Cladosporium*, *Ustilago avenae*, *Didymella*, etc. No obstante, hay que admitir que establecer cuál o cuáles son los alergenos determinados en cada cambio climático en nuestro país es una ardua tarea, que exige a la vez perseverancia y controles. La causa del aumento de gránulos de polen son las ráfagas de viento, disminuyendo los niveles de partículas con diámetros mayores a 10 µm coincidiendo con el inicio de la lluvia, aunque las pequeñas continúan suspendidas en el aire. Las medidas preventivas incluyen:[475]

1. Mantenerse informado de las condiciones climáticas y actuar en consecuencia.
2. Evitar una actividad física innecesaria, ya que la temperatura fría y la humedad son factores adicionales de agravación del AB.
3. Si se presume un episodio de contaminación atmosférica el paciente debe valorar abandonar el área involucrada temporalmente.

Influencia ocupacional

Numerosos factores relacionados con la ocupación del paciente pueden determinar el *asma ocupacional* (ABO). En los EUA se ha calculado que 2 % de los casos de asma son causados por exposición ocupacional.

Puede ser el resultado de factores irritantes alérgicos (mecanismos no inmunológicos) o, al igual que otras enfermedades pulmonares de origen inmunológico producidas por sustancias naturales o artificiales, los que requieren procedimientos diagnósticos más sofisticados. La certeza de que una identificación precoz de los sensibilizantes ocupacionales y la remoción de los pacientes sensibilizados son aspectos muy importantes en el manejo del ABO (ver capítulo 10).[18,19,433,572]

Infecciones

Tanto los estudios clínicos como los epidemiológicos, han relacionado las infecciones víricas con la exacerbación del AB en niños y en adultos. También las infecciones por *Micoplasma* han sido señaladas como factores precipitantes de exacerbaciones del AB. Las medidas de prevención deben incluir el evitar el contacto con enfermos y aplicar vacuna antiinfluenza todos los años en pacientes con asma moderada o severa (ver infecciones, en etiopatogenia).[433]

Reflujo gastroesofágico

La asociación de enfermedad broncopulmonar con el reflujo gástroesofágico (RGE), definido clínicamente como sensación de quemazón o pirosis cuando el sujeto ha ido a la cama, es una vieja observación clínica desde hace unos 30 años y en la actualidad es ampliamente reconocido como agente modular de la severidad del AB en pacientes con enfermedad preexistente, a partir de la broncoaspiración del contenido de ácido gástrico, favorecida por los trastornos en la motilidad esofágica que, con frecuencia se asocian a esta situación mecánica; esta dismotilidad se caracteriza por una disminución de la amplitud de las contracciones peristálticas esofágicas, o en las ondas para llegar al esófago distal, y por contracciones no peristálticas, con fallas en la deglución. Estas evidencias permiten postular que el RGE puede desempeñar un papel importante en las CAAB nocturnas.[476]

Esta relación tan directa entre AB y reflujo gastroesofágico está presente en relativamente pocos pacientes. Sin embargo, se ha visto que puede provocarse un severo broncospasmo mediante infusión intraesofágica de ácido en horas de la noche, mientras que la diurna no provoca efectos clínicos detectables.

Estos resultados hacen pensar que los reflejos esofagobronquiales no provocan broncoconstricción en los asmáticos, pero en algunos pacientes esto puede ocurrir durante la noche, probablemente relacionado con un aumento nocturno de la HRB. A estos elementos se agrega el hecho de que, originalmente, se ha creído que el contenido gástrico debe ser broncoaspirado para provocar broncoconstricción, sin embargo hoy se sabe que la sola presencia de ácido en el esófago, por sí misma, puede inducir broncospasmo a través de un mecanismo reflejo, posiblemente mediado por el nervio vago. En los niños se ha comprobado que existe una estrecha relación entre la severidad del RGE y una marcada broncoconstricción; la aminofilina y el empleo prolongado de β_2-agonistas son capaces, al reducir el tono del esfínter gastroesofágico, de contribuir a aumentar el RGE en pacientes asmáticos.[477-482]

Otro elemento que ha venido a respaldar estas altas sospechas de empeoramiento del AB por RGE se basa en que, en los cuadros severos, se produce una mejoría del asma a continuación de un tratamiento medicamentoso anti-RGE, lo que podría justificar, incluso, el tratamiento quirúrgico en pacientes seleccionados en dependencia de la magnitud del cuadro asmático. El empleo del omeprasol, al suprimir la producción ácida del estómago, es capaz de provocar mejoría hasta en 75 % de estos pacientes.[482]

Menstruación

Los efectos beneficiosos de los corticosteroides en el asma están bien claros, pero el efecto de otras hormonas esteroideas no han sido investigados, a despecho de que existen evidencias de que pueden ser útiles.[483]

Desde hace mucho tiempo se señala incremento en la severidad de las crisis asmáticas coincidiendo con el período premenstrual, con una prevalencia de hasta 33 % de las mujeres asmáticas, aunque las modificaciones del FEM en estas pacientes son, usualmente, "modestas". Esta relación asma-menstruación fue descrita por vez primera por Claude y Allemany Vall, así como posteriormente ha sido bien documentada. Se ha reportado en algunos trabajos que hasta 74 % de las mujeres empeoran su AB durante el período menstrual, unas pocas antes y durante el período. La caída del FEM a veces es tan significativa que obliga al ingreso reiterado en las unidades de cuidados intensivos y con frecuencia es necesario emplear la ventilación artificial mecánica. Estos antecedentes pudieran ser utilizados para diagnosticar esta asociación.[65,256,323,324,446,457]

Esta aparente relación entre progesterona y AB es desconocida. Se ha supuesto una relación entre la aparición del ciclo menstrual y la elevación de la proporción de asma entre niñas y niños, dado que inicialmente y hasta los 10 años, es de 1:3 y que, ya a los 14 años, es de 1:1. También ha sido reportado que en el período premenstrual el empeoramiento alcanza entre 10 y 40 % de las asmáticas, 16 % durante la menstruación y 74 % durante ambos períodos. Estas crisis han sido reportadas en algunas mujeres justamente al comenzar o durante la menstruación y, en pequeño número, acompañadas de cambios en el FEM. Otros autores lo relacionan, con la duración del ciclo.

Se plantea que estas crisis aguda de AB guardan relación con cambios en los niveles séricos de la progesterona,

hormona que ha demostrado ser capaz de disminuir la contractilidad del músculo liso del cardias durante el embarazo o como resultado de tomar tabletas anticonceptivas y también puede afectar la contractilidad del músculo liso bronquial y, en este sentido, puede llevar a un incremento en la hiperrespuesta bronquial a estímulos exógenos, al igual que otras hormonas sexuales, o posiblemente las mismas ya invocadas, en otras cantidades y bajo otras condiciones, puede afectar la respuesta de las vías aéreas y lo relacionan a la caída de sus niveles más que a concentraciones picos de estas.

Por ejemplo, es capaz de disminuir la contractilidad del músculo liso y puede potencializar el efecto de relajación del músculo liso bronquial provocado por la isoprenalina; coincidentalmente, los niveles altos de progesterona durante la fase luteal, caen justo antes de la menstruación. Se sabe que el pico de esta hormona se establece 7 días antes del ciclo, luego de lo cual se produce una rápida caída de sus niveles Tiene, además, actividad inmunosupresora. También ha sido señalado que la progesterona pudiera desempeñar un papel importante en la regulación de la red microvascular en las vías aéreas y la caída de su concentración plasmática, pudiera intervenir en la producción del edema de la mucosa de las vías aéreas.[81,113,163,256,446,451,460,484-488]

Numerosos trabajos descartan toda relación del AB con los síntomas de tensión premenstrual, mientras que otros la establecen a partir de la severidad. Tampoco la relacionan con el consumo de aspirina, uso de la píldora anticonceptiva, o duración del ciclo, etc.[446,489]

Estas pacientes, que responden mal al tratamiento convencional, incluido altas dosis de corticosteroides, tienen sin embargo buena respuesta a dosis de progesterona por vía intramuscular (IM). Se han empleado dosis de progesterona 100 mg IM diarios o progesterona-depot 600 mg IM, 2 veces por semana con muy buenos resultados en el control de las crisis agudas de AB muy enérgicas, coincidiendo con la menstruación o en situaciones de tensión premenstrual.[323]

Tratamiento medicamentoso

Estrategia

La adecuación del tratamiento medicamentoso a la evaluación y clasificación del asma es un hecho irrebatible. Esta estrategia es realmente sencilla y se basa en 2 acciones fundamentales:[7]

1. *Paso adelante*: Se establece una progresión terapéutica al paso siguiente o etapa superior clínica cuando el control no se logra en el paso actual, existiendo la seguridad de que la medicación es utilizada correctamente. Si está disponible el apoyo de la determinación del FEM, valores por debajo de 60 % del mejor valor personal obligan a considerar una etapa superior de tratamiento con corticosteroides.
2. *Paso atrás*: La reducción del tratamiento debe se considerada cuando el resultado esperable del tratamiento ha sido logrado y sostenido por varias semanas, o quizás meses, y se mantiene en la etapa actual. La reducción permite identificar la terapia mínima requerida para mantener el control.

Es obligado insistir que esta adecuación medicamentosa por etapas clínicas complementa las demás medidas, elementos todos, de un tratamiento integral (medidas generales, tratamiento no medicamentoso, atención a procesos intercurrentes y educación para la salud).

Aplicación del tratamiento

Basado en la clasificación temporal del AB se adecuan los medicamentos y las dosis.

Asma bronquial intermitente (ligera)

Los pacientes presentan síntomas leves, con exacerbaciones intermitentes y breves (episodios de tos, sibilancia o disnea) menos de 1 o 2 veces por semana, y sus manifestaciones nocturnas menos de 2 veces por mes, estando asintomático entre las exacerbaciones y sin compromiso de las actividades físicas. Esta forma de AB es la presente en los períodos intercrisis aguda de AB, donde el VEF_1 o FEM es ≥ 80 % del teórico, la variabilidad del FEM < 20 % y la función pulmonar basal se torna normal después del tratamiento.

Tratamiento

No se necesita una medicación diaria, sino que la reciben según necesidades. El medicamento de elección es la inhalación de un agente β-adrenérgico de acción corta (salbutamol, terbutalina, metaproterenol) mediante el empleo del IDM, a demanda, no más de 3 veces por semana. Ante el ejercicio físico o a la exposición advertida de antígeno conocido, se deben emplear como preventivo del broncospasmo (o cromoglicato en su defecto). Si se establece la necesidad de emplearlos más de 3 veces a la semana, el paciente debe ser llevado al siguiente paso terapéutico, con independencia de las mediciones del FEM (cuadro 31). [26,68]

Asma bronquial persistente-ligera

En esta forma los síntomas están presentes ≥ 2 veces o más (de 3 a 6 veces) por semana, pero ≤ 1 vez por día, y los nocturnos se presentan de 2 a 4 veces por mes. Las exacerbaciones no alteran la actividad física y el sueño. Esta forma presenta una VEF_1 ≥ 80 % del teórico y con una variabilidad del FEM de 20 a 30 %; la función pulmonar es normal después del tratamiento broncodilatador.

Cuadro 31
Tratamiento medicamentoso del asma bronquial según su intensidad

Etapa IV Severa persistente	(Medicación diaria) 1. ß$_2$- andrenérgicos: igual que en etapa lll + 2. Antiinflamatorios: 2.1 Glucocorticoides inhalables: dosis alta + 3. Broncodilatadores-AP: 3.1 Salmeterol o formoterol: 2 puff cada 12 h, o 3.2 Salbutamol-AP: 1 tableta de 8 mg/día, o 3.3 Aminofilina-AP : 600 a 900 mg/ día + 4. Esteroides por vía oral en ciclo largo y repetir el intento de reducir la dosis o mantener control con IDM a altas dosis
Etapa III Moderada persistente	(Medicación diaria) 1. ß$_2$-adrenérgicos: igual que en la etapa II + 2. Antiinflamatorios: 2.1 Glucocorticoides inhalables/IDM: dosis media, o 2.2 Glucocorticoides inhalables/IDM: baja o media dosis + 3. Broncodilatadores-AP: 3.1 Salmeterol o formoterol: 2 puff cada 12 h, o 3.2 Salbutamol-AP: 1 tableta de 8 mg/día, o 3.3 Aminofilina-AP: 400 a 600 mg/día
Etapa II Ligera persistente	(Medicación diaria) 1. ß$_2$-adrenérgicos: En igual forma que en la etapa I + 2. Antiinflamatorios: 2.1 Glucocorticoides inhalables: bajas dosis, o 2.2 Cromolin sódico: 2 a 4 puff, 3 o 4 veces al día, o 2.3 Nedocromil sódico: 2 a 4 puff, 2 o 4 veces al día + 3. Otros broncodilatadores: 3.1 Aminofilina-AP: hasta 5 a 15 μg/mL/plasma (200 a 400 mg/d)* o 3.2 Zafirlukast (Accolate), 1 tableta de 20 mg cada 12 h** o 3.3 Zileuton (Zyflo) 1 o 2 tabletas de 300 mg cada 6 h**
Etapa I Intermitente	No resulta imprescindible una medicación diaria. Se emplean los agonistas ß$_2$-adrenérgicos inhalados, de corta acción "según necesidad" para el alivio de los síntomas (no más de 3 veces por semanas). Si se requiere más de una vez por día cambie a la siguiente etapa. Antes asegúrese de que el paciente emplea una buena técnica de inhalación. Calme los temores.

(*) No preferido por muchos autores.
(**) Para mayores de 12 años. Su ubicación en el tratamiento no está bien definida.

Tratamiento

En esta etapa clínica se mantienen iguales necesidades de empleo de agonistas β_2-adrenérgicos de acción corta, a demanda, casi diario, pero no son ya suficientes para controlar el broncospasmo recurrente. Por lo que el perfil terapéutico exige agregar:

1. *Glucocorticoides inhalables (GCI):* Diarios, a dosis bajas, entre 200 a 500 µg / día. En ocasiones, por predominar la aparición de los síntomas por las noches, se hace necesario aumentar la dosis de 400 a 750 µg / día. Los GCI pueden ser sustituidos por:
   a) *Cromoglicato de sodio*, 2 a 4 puff 3 o 4 veces / día, o
   b) *Nedocromil sódico*, 2 a 4 puff 2 a 4 veces / día.[26,68]
   Como alternativa se puede emplear:
   a) *Salmeterol*, 2 puff de 25 µg / puff cada 12 h, o
   b) *Aminofilina de acción prolongada* (AP), de 200 a 400 mg en la noche hasta lograr una concentración sérica de 5 a 15 µg / mL.

Más recientemente se recomiendan los antileucotrienos por sus propiedades broncodilatadoras moderadas:
a) *Zafirlukast* (Accolate), una tableta de 20 mg cada 12 h, o
b) *Zileuton* (Zyflo) 1 o 2 tabletas de 300 mg cada 6 h.

Asma persistente-moderada

En esta las manifestaciones asmáticas son diarias, y las nocturnas 1 vez por semana o en más de 5 noches al mes. Las exacerbaciones pueden alterar la actividad física y el sueño. La VEF_1 es > 60 % pero < 80 %. La variabilidad de la FEM es > 30 % y regresa a la normalidad después del tratamiento broncodilatador.

Tratamiento

En esta etapa clínica se mantienen iguales necesidades de emplear agonistas β_2-adrenérgicos de acción corta, a demanda, casi a diario, pero que no son ya suficientes para controlar el broncospasmo recurrente, junto con los glucocorticoides inhalables (GCI) a dosis mayores y otros broncodilatadores de acción prolongada. Por ello el perfil terapéutico exige modificar las dosis:

1. Gluco*corticoides inhalables:* Diarios, a dosis entre 800 y 1000 µg / día (con espaciador), o
2. *Glucocorticoides inhalables a baja o mediana dosis más:*
   a) *Salmeterol:* 2 puff (50 µg) cada 12 h, o
   b) *Salbutamol:* 1 tableta de 4 u 8 mg 1 o 2 veces al día, o
   c) *Aminofilina-AP:* De 400 a 600 mg por noche, hasta una concentración sérica de 5 a 15 µg / mL.

Si la evolución no es favorable, valorar asociar:

a) *Bromuro de ipratropium* por IDM, a razón de 3 o 4 puff cada 8 h.

Asma bronquial persistente-grave

En este nivel, los síntomas son diarios, continuos, las exacerbaciones y los síntomas nocturnos frecuentes, casi diarios, la capacidad física y del sueño tienen importante limitaciones y hay historia de hospitalizaciones por exacerbaciones en el año anterior, con categoría de graves.La VEF_1 o FEM es ≤ 60 % del teórico, y la variabilidad del FEM mayor de 30 %, que queda por debajo del valor normal a pesar del tratamiento.

Tratamiento

En esta etapa clínica se mantienen iguales necesidades de emplear agonistas β_2-adrenérgicos de acción corta, a demanda, diario (totalmente insuficientes para controlar el broncospasmo recurrente) junto con el GCI a dosis elevadas, más otros broncodilatadores de acción prolongada, y si no se logra una evolución favorable, se impone el empleo de los esteroides por vía oral, quedando el perfil de tratamiento modificado en esta forma:

1. *Glucocorticoides inhalables*: Diarios, a altas dosis, por ejemplo 800 hasta 1800 o 2000 µg / día, de preferencia mediante dispositivos de polvo seco o con cámara espaciadora para disminuir así la incidencia de efectos adversos (si se emplea fluticasona la dosis puede ser de 400 a 1000 µg / día por medio de un espaciador de gran volumen). Estas dosis se recomiendan en un intento por reducir o eliminar los esteroides por vía oral.[490] más:
   a) *Salmeterol:* 2 puff (50 µg) cada 12 h, o
   b) *Salbutamol:* 1 tableta de 4 u 8 mg 1 o 2 veces al día, o
   c) *Aminofilina-AP:* 600 a 900 mg por noche, hasta una concentración sérica de 5 a 15 µg / mL.

Si la evolución no es favorable valorar asociar:

a) *Bromuro de ipratropium* por IDM, a razón de 3 o 4 puff cada 8 h; más:
   – *Corticosteroides sistémicos*, tabletas, en cursos cortos de 40 a 60 mg / día, usualmente por no más de 14 a 21 días, tratando siempre de reducir la dosis.[26,68]

Particularidades del período intercrisis

Se recomienda el empleo de los inhaladores de polvo multidosis (DPI) sobre los que tienen como propelente el freón, con independencia del paso terapéutico, recordando la necesidad de una educación correcta de cómo emplearlos y chequear repetidamente el cumplimiento de la técnica y la aceptación del paciente, ya que el fallo del tratamiento ocurre frecuentemente porque no lo sigue o no les es posible seguir las recomendaciones ofrecidas.

En el pequeño número de pacientes que no pueden utilizar el DPI se recomienda que utilicen el tratamiento por inhalación dosis metrada (IDM) junto con iguales medidas educativas, y emplear un espaciador para inhalar los aerosoles, sobre todo cuando se trata de un tratamiento con altas dosis de esteroides inhalados.

En el caso de los glucocorticoides por vía oral se hace importante enfatizar en que su administración pueda lograr un balance entre las variaciones de eficacia y efectos colaterales que dependen de la hora de administración. Se señala con mucha fuerza que la hora de administración de los esteroides, puede ser más importante que la propia dosis en cuanto a alterar los mecanismos patogénicos. Estudios realizados para evaluar la eficacia de los esteroides con relación a la hora de dosificación han demostrado que:[490]

1. Las dosis administradas a las 7 a.m. y 3 p.m. son más eficaces para controlar los síntomas del asma que las administradas a las 7 p.m. y 3 a.m. y que este esquema es más efectivo y mejor tolerado que los que incluyen una dosis en la noche.
2. Al evaluar la eficacia de la dosis única de corticoides, se ha encontrado que administrada a las 3 p.m. resulta más eficaz que las administradas a las 8 a.m. y 8 p.m. o la fraccionada 4 veces por día sin evidencias de mayores efectos colaterales, lo que simplificaría los esquemas de tratamiento y mejoraría la "adherencia" del paciente al tratamiento, disminuiría la caída del FEM durante la noche, con lo que puede tener un papel en el control del asma nocturna, y en la reducción de los elementos celulares del líquido alveolobronquial, porque interrumpe la cascada inflamatoria en un paso crítico de su generación.
3. Para optimizar el tratamiento del asma es importante obtener los más altos niveles en sangre de los medicamentos en el momento de mayor intensidad de los síntomas. Ello reviste particular importancia en el manejo de pacientes con asma nocturna y menor sintomatología durante el día, período en que la función pulmonar se encuentra en un buen nivel, por lo que para producir un determinado efecto broncodilatador en ese momento se requieren menores cantidades de medicamento que para mejorar la función nocturna.

Ejemplos de ello son: la aminofilina, que tiene mejor correlación con la mejoría de la función pulmonar nocturna que con la diurna, por lo cual se ha sugerido que sea administrada una dosis de acción prolongada por la tarde para obtener niveles útiles para controlar los síntomas nocturnos, permitiendo que disminuyan durante el día, cuando tiene un menor efecto sobre la función pulmonar; se ha postulado que el grado de broncodilatación de los anticolinérgicos se relaciona con la hora de administración, siendo marcadamente mayor cuando son utilizados durante la noche.

Hoy día se ofrece un indicador objetivo para ajustar el tratamiento esteroideo a las reales condiciones del paciente, según los resultados de la dosificación de la proteína catiónica del eosinófilo (PCE) en suero[23](cuadro 32).

Cuadro 32

Ajuste del tratamiento esteroideo al resultado de la proteína catiónica del eosinófilo en suero

Nivel de la PCE en suero (μg/L)	Grado de inflamación	Acciones a tomar
< 15	Controlada	Disminuir dosis esteroide
De 15 a 20	¿Activa?	Igual dosis de esteroide
De 20 a 40	Activa	Aumentar dosis esteroide
> 40	Severa	Aumente esteroide vía oral

Pacientes esteroides-resistentes

Un pequeño subgrupo de pacientes asmáticos son esteroides-resistentes, tanto para los empleados por vía oral como los inhalados, no mejorando con el empleo de estos productos. Los pacientes corticoides-resistentes muestran una historia familiar de AB más cargada y sus síntomas tienen mayor duración. Además, se observa en ellos un mayor grado de HRB y de descensos matutinos del FEM. Sin embargo, no tienen diferencias en cuanto al conteo de eosinófilos en sangre periférica, ni el contenido de inmunoglobulinas séricas y del complemento con respecto a los pacientes esteroides-sensibles.[280]

Esta condición de resistencia a los esteroides se erige en uno de los mayores problemas en el tratamiento del AB. Parece estar relacionada con una disregulación de la expresión en los genes que codifican las citocinas Th_2 y Th_1 compatible con el concepto de que la exposición de las células T a una combinación de interleucinas IL-2 e IL-4, en el contexto de la inflamación asmática, reduce la afinidad y la respuesta de las células T a los glucocorticoides.[15,90,492]

En estos pacientes los estudios de la hormona ACTH y el cortisol plasmático no muestran diferencias con los realizados en los pacientes corticoides-sensibles, por lo cual se presume que estos no reflejan ninguna alteración de la secreción de cortisol endógeno o de la sensibilidad del eje hipotalámico-pituitaria-adrenales a la supresión de dexametasona. Llama la atención que estos pacientes, desde el punto de vista clínico, no presentan manifestaciones de naturaleza cushinoide, incluso a altas dosis de esteroides, con lo que se valora que esta resistencia se debe a anormalidades en el metabolismo de los esteroides en la célula, con independencia de la aparente sensibilidad del eje hipotalámico-pituitaria-adrenales.[493]

Se señala que el incremento de las cantidades de óxidos de nitrógeno (NO), formado en los pulmones por 2 enzimas, la óxidos de nitrógeno sintetasa (NOS) y la óxidos de nitrógeno inducible (iNOS), puede ser medido en el aire expirado en los pacientes asmáticos y, a partir de estos elementos, se considera que esta determinación pudiera facilitar, de forma indirecta, la medida de la inflamación de las vías aéreas; esto ha permitido sugerir que la determinación de los niveles de NO, pudiera ser un marcador sensible de la respuesta inflamatoria de las vías aéreas a los esteroides y, por tanto, permitiría precisar si existe o no resistencia a estos.

Otra prueba para precisar los efectos antiinflamatorios de los esteroides y descartar su resistencia, es la determinación de la proteína catiónica eosinófila (PCE), a través de la cual se ha considerado que los sujetos asmáticos fumadores son resistentes a los glucocorticoides inhalados; en igual sentido se plantea el valor de la inhibición del crecimiento de colonias por la metilprednisolona, lo que afecta fundamentalmente a los monocitos y no a los linfocitos, con lo cual podría considerarse con mucha fuerza, que el defecto de los monocitos de responder de manera directa a esa hormona y no los linfocitos, lo cual explicaría el pobre efecto terapéutico de los glucocorticoides en estos pacientes.[280,494,495]

Otras sustancias y técnicas empleadas en el tratamiento preventivo

Otras sustancias y técnicas que han sido empleadas con fines preventivos del AB son: hierbas medicinales chinas, en particular el haifenteng, antagonistas del calcio, histaglobin (conjugado de γ-globulina más histamina), acupuntura, moxibustión, etc., gran parte de estas en Japón y China. Entre ellas merece especial atención la hiposensibilización mediante inmunoterapia.[207,344]

Inmunoterapia

La inmunoterapia (IT) tuvo sus comienzos durante el año 1911 en un intento por proteger a los pacientes de toxinas agresivas encontradas en el polen de las hierbas; desde entonces la utilidad terapéutica de la inyección de alergenos en el tratamiento del AB, ha sido ampliamente debatida y aún se mantiene de forma controversial, ya que es evidente que algunos pacientes parecen obtener beneficios de la hiposensibilización; baste recordar que el elemento atópico en el asma está presente en cerca de 70 % de los pacientes, mientras que en otros, tanto en asmáticos como en riníticos, los síntomas empeoran.

En los momentos actuales su indicación varía grandemente entre diferentes países; por ejemplo, tiene muy poco empleo en Gran Bretaña y una gran utilización en los Estados Unidos; entre ambos rangos está su indicación en Europa. Muy recientemente, ha recibido un nue-

vo e importante impulso a la luz de trabajos científicos muy rigurosos, que señalan que la IT constituye una forma beneficiosa en el tratamiento del asma.[18,496-499]

Este nuevo y claro impulso que ha recibido la IT se debe a 2 adquisiciones recientes:[499]

1. La mejor caracterización e identificación de los alergenos mediante las técnicas de clonaje molecular con DNA recombinante, que ha permitido disponer de alergenos recombinantes.
2. La mejor comprensión de los mecanismos de generación y regulación de los anticuerpos IgE, que ha facilitado el diseño de técnicas nuevas para interferir la generación de los anticuerpos IgE específicos.

Conceptualmente, la IT por extractos alergénicos difiere de la "desensibilización" que se define como el método empleado para neutralizar con rapidez el anticuerpo IgE mediante la administración del antígeno, usualmente por vía intravenosa, en grandes cantidades y durante cortos períodos, hasta que se alcanza la dosis terapéutica; un ejemplo típico es la desensibilización a la penicilina y a hormonas (como la insulina) mediante la neutralización del anticuerpo IgE a estas drogas.[497]

La intención de empleo de la inmunoterapia con extractos alergénicos es lograr la alteración de la reactividad inmunológica de un individuo alérgico de manera que, frente a subsiguientes exposiciones a alergenos inhalados, se produzca una respuesta clínica menor. De ahí que la IT específica consista en la administración de concentraciones progresivas del alergeno al que se le atribuye un papel relevante en el desencadenamiento de la respuesta asmática, con la finalidad de hiposensibilizar al paciente frente a posteriores exposiciones a esa sustancia. Los datos de laboratorio sugieren que la IT modifica la HRB y las respuestas, tanto inmediata como tardía, a la provocación alergénica, además de reducir los problemas de alergia estacional.[18,90,179,500]

Mecanismo de acción de la inmunoterapia

Ciertamente los mecanismos mediante los cuales la IT logra una mejoría clínica son desconocidos, no obstante, se plantea toda una serie de cambios inmunológicos que pudieran ser los responsables de estas mejorías; por ejemplo:[497]

1. Incremento de la IgG sérica bloqueadora de anticuerpos (demostrado desde la década de 1930), considerado a su vez, como la mejor muestra de la mejoría posterior a la IT.
2. Supresión de la habitual elevación estacional de los anticuerpos IgE, luego de la exposición medioambiental, con una declinación lenta de sus títulos en un período de años. La acción mediata de la IT parece centrarse en una disminución de la IgE específica, efecto que se mantiene a largo plazo (al menos 5 años tras la finalización del tratamiento), mientras que la tolerancia en el órgano diana desciende lenta y progresivamente hasta regresar a los niveles previos a la inmunoterapia. De la combinación entre el grado de sensibilización, la HRB inespecífica y el grado de exposición al alergeno, depende el mantenimiento o no de la mejoría clínica conseguida con la IT.
3. Incremento de IgA e IgG bloqueadoras de anticuerpos en las secreciones del tracto respiratorio.
4. Disminución de la reactividad y sensibilidad del basófilo a los alergenos (disminución en la liberación de mediadores específicos por estas células, siguiendo una exposición al alergeno *in vitro*).
5. Reducción *in vitro* de la respuesta de los linfocitos a los alergenos.
6. Aumento en la generación de células T supresoras consecutivo a la IT.

Por otro lado, el despistaje de la alergia atópica no puede basarse de manera fiable en la IgE total por su 40 % de eficacia (el Phadiatop, introducido en los años de 1980 resulta más sensible y específico, teniendo una eficacia superior a 80 %). No obstante, el estado atópico puede medirse objetivamente empleando la IgE, aunque ello no implica enfermedad. Hoy se acepta que la historia familiar y la IgE de la sangre del cordón umbilical son los factores que mejor permiten la predicción del eventual desarrollo posterior de asma.[47]

Consideraciones previas al inicio de la inmunoterapia

Antes de tomar la decisión de emplear la IT se deben considerar los factores siguientes:

1. Establecer la existencia de un componente alérgico importante en el AB o rinitis del paciente, a partir de lo obvio que resulta que los alergenos son sólo un grupo de numerosos desencadenantes posibles de la hiperreactividad nasal y bronquial, o uno de ellos.
2. Evaluar cuidadosamente la respuesta del paciente a la medicación, de manera que se pueda concluir que a pesar de llevar un tratamiento adecuado, la evolución no es satisfactoria.
3. Aplicar los procederes para obtener el máximo control del medioambiente, que con frecuencia resulta olvidado, de manera que los alergenos más importantes puedan ser suprimidos.
4. Los pacientes con sensibilización a múltiples alergenos y con desencadenantes muy variados no se benefician con la IT específica.
5. La IT es más eficaz en niños y adultos jóvenes que en pacientes de edad.
6. El paciente debe estar asintomático o con síntomas muy controlados por la farmacoterapia al momento de proceder a las inyecciones.

7. El paciente debe permanecer cercano a la consulta del médico bajo supervisión, por lo menos durante 30 min, después de la administración del extracto alergénico.

De manera general se deben tener en cuenta, antes de instituir la IT, las variables de costo-beneficio para cada paciente, así como las potenciales reacciones adversas.

Para muchos autores la efectividad de la IT en la prevención del asma infantil es dudosa. Sus escasas y limitadas indicaciones (asma desencadenada por un sólo alergeno en el que hayan fallado las demás medidas), frente a las potencialmente graves reacciones adversas (por ejemplo, se ha demostrado que la hiposensibilización con polvo de ácaro del polvo doméstico puede incrementar la HRB en niños), el costo económico y el hecho de que las medidas educacionales y farmacológicas de que se disponen en la actualidad, internacionalmente consensuadas, son por lo general suficientes, hacen que su papel en el tratamiento del AB sea muy limitado.

Por ello, es probable que esa forma permanezca restringida a un grupo de pacientes cuidadosamente seleccionados sobre la base de ser sensibles a uno o más alergenos específicos y en aquellos en que su asma no está bien controlada, con independencia de un buen control medioambiental y de un tratamiento farmacológico óptimo.[179,282]

Tampoco debe practicarse IT con extractos de alergenos a partir de bacterias, alimentos u hongos porque podrían, incluso, empeorar el cuadro. En las décadas de 1930 y 1940 la alergia bacteriana fue un tópico popular, porque se creía que reacciones alérgicas verdaderas a antígenos bacterianos eran importantes en la etiología del AB. Es cierto que se demostró que estos antígenos liberaban histamina a partir de los leucocitos en los pacientes con asma intrínseca, lo que legitimizó la hiposensibilización con estos antígenos pero, por último, estas evidencias no fueron concluyentes y, sobre todo, se demostró que las infecciones respiratorias que inducen sibilancia en los pacientes asmáticos son invariablemente, infecciones virales más que de naturaleza bacteriana, con lo que está técnica quedó desechada.[90,174,282]

Principales indicaciones de la inmunoterapia

La IT opera específicamente sólo en el asma causado por pólenes a partir de ácaros en el polvo doméstico, caspas de animales, Alternaria, y otros, siempre que se emplee material alergénico estandarizado.

Las principales condiciones para indicar la IT pudieran ser:[7,26,414,501]

1. Pacientes con asma mediada por una hipersensibilidad de tipo I, que no pueden evitar los alergenos causantes y en los que una medicación apropiada no ha podido controlar los síntomas, o cuando se hace difícil lograrlo con tratamiento farmacológico, ya sea porque tiene que utilizar múltiples medicaciones, o estas no resultan efectivas, o porque no las acepta.
2. Pacientes que sufren de rinoconjuntivitis estacional o asma ligera alérgica, altamente seleccionados.
3. Pacientes con rinitis alérgica, en los cuales no se han podido aislar o prevenir los alergenos agresores, y donde el tratamiento recomendado anteriormente ha fallado en aliviar los síntomas o por provocar inaceptables efectos secundarios.
4. Niños entre 11 y 14 años o entre 15 y 20 años que son, según criterios internacionales, los grupos en que más frecuentemente se indican los extractos de alergenos.
5. Cuando hay una clara evidencia de una relación ente síntomas y exposición a un alergeno no conocido y al cual el paciente es sensible.
6. Cuando los síntomas ocurren todo el año o durante la mayor parte del año.

Frecuencia de la vacunación

Se deben tener en cuenta los aspectos siguientes:

1. Los métodos y la frecuencia de administración de los extractos alergénicos de la IT varían de manera considerable. Los extractos deben ser, obligatoriamente, bien caracterizados y estandarizados.
2. Prestar una debida atención a la concentración y volumen del extracto a inyectar, así como cualquier cambio en la fuente de suministro.
3. El personal involucrado en esta técnica de inmunización debe tener un entrenamiento en el manejo del *shock* anafiláctico.
4. Determinado previamente los posibles alergenos, se puede hacer con estos una solución que se inyectará semanalmente, en dosis crecientes, hasta lograr una proporción adecuada, nada fácil de definir por lo variable de la potencia de los extractos según el polen utilizado.

Tiempo de aplicación de la inmunoterapia

El tiempo oscila entre 3 y 5 años, aunque este lapso constituye materia de debate. En cualquier caso, el efecto de la IT bajo las condiciones expuestas, puede durar varios años, pero no se mantiene de forma permanente una vez que se suspende, por ello, en la alergia estacional se requiere un tratamiento anual. Ello exige explicarle al paciente que la inmunoterapia, a diferencia de otros tratamientos, es específica para antígenos que se encuentran en la solución y que toma meses y años antes de que la inmunoterapia sea efectiva.[18,26,90,414,433,501,502]

Complicaciones con el empleo de la inmunoterapia

Los extractos alergénicos de la IT han mostrado que son dosis-dependientes y específicos para los alergenos empleados. No obstante, algunos síntomas y signos de alergia pueden desarrollare con subsecuentes inyecciones, entre ellos:

1. Grandes reacciones locales eritematosas en el sitio de la inyección.
2. Raramente síntomas sistémicos, dados por:
   a) Urticaria generalizada.
   b) Angioedema.
   c) Rinitis.
   d) Sibilancia.
   e) Reacciones francamente anafilácticas.

Han sido reportados, en circunstancias raras en extremo, la aparición de reacciones adversas, con una frecuencia que oscila entre 5 y 30 % de los pacientes en la mayoría de los estudios. También han sido incriminadas como responsables de 26 muertes en Inglaterra entre el año 1957 y 1986, y de 46 muertes en los Estados Unidos entre 1944 y 1986. En un estudio que abarcó desde 1945 a 1973 se apreció que hubo 30 fallecidos, 6 atribuidos al *test* de piel y 24 a la IT. En general, se ha podido precisar que los casos de anafilaxia fatal secundarios a la IT del AB, se produjo mayoritariamente en asmáticos severos (FEM < 70 %) y bajo la administración de personal no entrenado.[18,90,433,497,499,503]

Precauciones a la hora de emplear inmunoterapia

El tratamiento con IT sólo puede ser iniciado por especialistas, adecuadamente entrenados y con experiencia en el procedimiento. Los resultados expuestos sugieren importantes consideraciones a la hora de indicar la IT, por ejemplo:[433,503]

1. Si el paciente está con asma, especialmente en su forma inestable, existe un riesgo elevado de que sufra una reacción fatal. Una evaluación cuidadosa el día de la inyección y una detallada atención a la dosis que se decida puede permitir su empleo.
2. Los pacientes con asma severa, con VEF_1 < 70 %, corren los mayores riesgos de reacciones sistémicas graves por sensibilización a pólenes.
3. Si se está produciendo una agudización estacional de la alergia no se debe aplicar la inmunoterapia; un incremento en la IgE específica y un *test* cutáneo positivo, señalan que el paciente es más susceptible a reacciones graves.
4. Los casos crónicos y severos responden menos e involucran un mayor riesgo.
5. Si toma medicamentos, como los β-bloqueadores, el riesgo de una reacción severa se eleva por impedir la respuesta de los agentes β-adrenérgicos.

En la actualidad se han hecho numerosas investigaciones tratando de determinar la seguridad de la IT y se acepta que ofrecen un nivel satisfactorio, y se piensa que los riegos podrán ser atenuados aún más en el futuro.

Seguimiento durante el PICAAB

El seguimiento del paciente durante el PICAAB es tan importante como que significa alejar las crisis aguda de AB, cuyos síntomas y severidad requieren de modificaciones en el tratamiento. Entre las causas que modifican una buena evolución de este período están los cambios en la exposición a precipitantes y porque el paciente olvida sus experiencias, así como prácticas de autotratamiento. El seguimiento del paciente durante el PICAAB se basa en 4 grandes acciones:

1. Periódicamente, entre 1 y 6 meses, los pacientes deben someterse a valoración clínica. Por supuesto, la frecuencia de las visitas depende de la severidad del AB y las facilidades del paciente para controlar y vigilar sus síntomas. La primera reconsulta se debe realizar antes del mes.
2. Cada paciente deberá aprender a valorarse por si mismo, aprendiendo a reconocer sus síntomas de AB y qué hacer cuando estos se presentan.
3. La monitorización del FEM, siempre que sea posible, se recomendará en la vigilancia del asma persistente moderada a severa, o en pacientes con historia de graves crisis. En caso de ser utilizada es necesario educar al paciente en su empleo y recomendarle utilizar siempre su mismo equipo en las mañanas, antes de la medicación y saber que una caída de los valores por debajo de 80 % de su mejor resultado es un índice para aumentar el tratamiento.[26]
4. Las pruebas funcionales respiratorias se recomiendan al inicio de la atención, después que se hayan estabilizado los síntomas y la FEM, y por lo menos, cada 1 a 2 años cuando el AB se halle estable. En caso contrario, la frecuencia del control debe aumentar.

Médico de la familia y el período intercrisis de asma bronquial

El AB, por constituir una enfermedad crónica, de alta frecuencia y de manejo simple en la mayoría de los casos, cumple con los requisitos ideales del ámbito de la atención primaria donde el médico de la familia (MF) y su equipo de salud será el encargado de su control, asistencia y educación.

Control del asmático

Para el MF la atención del paciente asmático se centra en el PICAAB, por lo que el peso de sus acciones se relaciona con la prevención y fomento de un estilo de vida saludable y lograr el compromiso del enfermo y su familia para el manejo de la enfermedad. Aún cuando desempeñe un importante papel en las exacerbaciones, durante esta fase que, en general, por lo ligeras y ocasionales, son resueltas por el propio paciente apoyado en el autotratamiento dirigido y controlado por él. Sus actuaciones deben estar dirigidas, fundamentalmente, a:

1. Pesquizaje de los pacientes asmáticos de su "área de salud".
2. Realizar acciones conducentes al diagnóstico del AB.
3. Clasificarlos según su evolución en el tiempo (frecuencia) y severidad.

Asistencia

Entre las *actividades asistenciales* del MF en función del PICAAB se destacan:[504,505]

1. Atender y controlar desde el inicio, a aquellos pacientes clasificados como portadores de asma ligera, intermitente o persistente, en el PICAAB o no.
2. Reconocimiento precoz de la obstrucción bronquial difusa y tratamiento oportuno según normas prefijadas.
3. Remitir al nivel secundario el AB persistente, moderada y severa, y pacientes complejos.
4. Control de los pacientes con asma persistente moderada previamente evaluadas por el especialista y enviadas con indicaciones a nivel primario. Puede resultarle útil emplear el esquema del cuadro 33 para clasificar a los potenciales pacientes asmáticos:[504]

Cuadro 33

Clasificación de la intensidad del asma bronquial atendida por el médico de la familia

Características	Leve	P	Moderada	P	Severa	P
Frecuencia de las CAAB	Cada 3 meses o ausente	0	>2 veces/semana sin visitas al cuerpo de guardia	0	A veces diarias con visitas al cuerpo de guardia más de 3 veces al año	3
	< 2 veces/semana sin visitas al cuerpo de guardia	1	Visitas al cuerpo de guardia <3 veces al año	2	Ingresos 6 meses atrás	5
Síntomas crónicos: tos, opresión en el pecho, sibilancia	No síntomas en el PICAAB	0	1 vez/mes con síntomas	1	Síntomas crónicos todos los días	3
			Presentes cada semana	2		
Frecuencia de asma nocturna	Cada 3 meses o ausente	0	> 2 veces/mes o semanalmente	2	Síntomas todas las noches	3
	< 2 veces/mes	1				
Tolerancia al ejercicio y asistencia al colegio o al trabajo	Buena y sin limitación alguna	0	Disminuida, pero vida normal con el tratamiento	1	Muy limitada asistencia al trabajo o la escuela	3
Requerimiento de tratamiento	No tratamiento	0	β_2-agonistas + GCI a dosis moderada (400 a 800 µg/día)	3	β_2-agonistas + GCI a dosis altas o esteroides por vía oral	5
	Función normal con β_2-agonistas	1				
Determinación FEM (sí está disponible)	FEM > 80 % teórico Variabilidad < 20 %	1	FEM 60 a 80 % del teórico Variabilidad entre 20 y 30 %	3	FEM < 60 % del teórico Variabilidad > 30 %	5
Puntaje global	De 1 a 4		De 5 a 13		De 14 o más	

(P): Puntos que se han de otorgar. (PICAAB): Período intercrisis aguda de asma bronquial. (GCI): Glucocorticoides inhalables. (FEM): Flujo espiratorio máximo.

Remisión al especialista consultante

En igual manera, deberá remitir al especialista consultante aquellos pacientes asmáticos que presente algunas de las características siguientes:[431,443]

1. Existencia de factores de riesgo de muerte por asma bronquial:
   a) Historia de crisis potencialmente letal.
   b) Hospitalización por AB en el año previo.
   c) Problemas psicológicos o sociales.
   d) Historia de intubación endotraqueal por estado de mal asmático.
   e) Reducción o cesación recién de un ciclo de esteroides.
   f) Mala cooperación con el tratamiento.
   g) Falta de comprensión de su enfermedad.
   h) Asma de difícil manejo terapéutico.
2. Cuadros de asma moderada a severa.
3. Con dudas en el diagnóstico de AB o de otros diagnósticos diferenciales.
4. Para la realización de estudios especializados (test de provocación, pruebas funcionales respiratorias, etc.).
5. Asmática embarazada después del primer trimestre o en el momento que su cuadro asmático muestre incrementos en la frecuencia o en su intensidad.
6. Necesidad de evaluación de medidas complementarias, por ejemplo, control ambiental, indicación de inmunoterapia.
7. Falta de respuesta al tratamiento estándar bien llevado.
8. Mantenimiento del hábito de fumar para una terapia antitabáquica.
9. Complicaciones derivadas de la enfermedad asmá-tica o del tratamiento impuesto.
10. Con enfermedades sistémicas asociadas u otras que interfieran la evolución esperada (cardiopatía descompensada, sinusitis crónica, reflujo gastroesofágico, aspergiliosis, poliposis nasal, rinitis severa, reacciones adversas a aspirina o antiinflamatorios no esteroideos).

Las acciones a realizar para la atención del paciente asmático según su estado clínico y su posible remisión pueden ser esquematizadas de la forma siguiente (esquema 34):[431]

Prevención, fomento y promoción salud

Entre las actividades de prevención, fomento y promoción de salud orientadas a la difusión de los factores de riesgo que se relacionan con la presencia de asma y su reconocimiento oportuno se encuentran:[504]

1. Contaminación intradomiciliaria.
2. Tabaquismo.
3. Contaminación extradomiciliaria.
4. Infecciones respiratorias.
5. Nutrición y dieta.
6. Alergenos ocupacionales.
7. Otros riesgos ambientales de la realidad local.
8. Educar a los pacientes en su AB.

Educación para la salud

Para que el médico de la familia logre un manejo exitoso del asma bronquial (AB) reviste capital importancia que el paciente y sus familiares tengan una clara comprensión de la naturaleza de esta enfermedad, sus posibles factores incitantes y del mecanismo de acción, modo de administración y posibles efectos secundarios de las medicaciones empleadas, en la misma manera en que el paciente debe estar instruido en el reconocimiento temprano y tratamiento de los ataques agudos de AB y con orientaciones muy claras de cómo solicitar ayuda si su tratamiento en el hogar no resulta efectivo.

Hoy por hoy, la educación se manifiesta claramente como un aspecto relevante en el manejo global del asma, facilitando la reducción en la morbilidad y mortalidad, así como la manutención de una buena calidad de vida, reduciendo además, los costos de salud.[282,417]

Definición

Se entiende por educación de salud la enseñanza de los conceptos y habilidades necesarios para que los pacientes puedan seguir los consejos médicos. Pero mejorar los conocimientos no necesariamente se traduce en mejorar el cumplimiento. Por ello los procesos de educación deben abordar varios aspectos fundamentales:[514]

1. Transmisión de la información.
2. Adquisición de habilidades por el paciente en el manejo de la enfermedad.
3. Modificación del comportamiento.

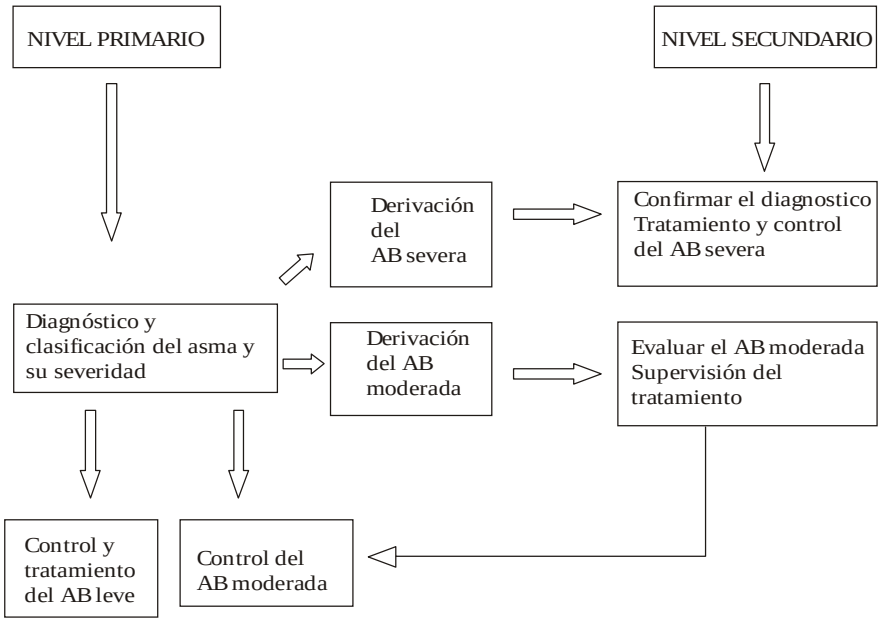
Objetivo general

Sobre estos conceptos, en el caso de los pacientes asmáticos y sus familiares, el objetivo general de su educación será el suministro de información y entrenamiento al paciente, así como y si es necesario, a su familia, para que le ayuden a realizar las acciones necesarias para el control de su asma.

Objetivos específicos

Con esta estrategia el paciente podrá mantener controlada su enfermedad al ajustar su tratamiento al plan de medicación, previamente acordado con el médico. Los objetivos específicos serían los siguientes:[417]

Esquema 34
ATENCIÓN PRIMARIA DEL PACIENTE ASMÁTICO Y FLUJOGRAMA DE DERIVACIÓN



1. Convertir la educación en un proceso continuo.
2. Dirigirla a aportar información al paciente y su familia, aumentando el conocimiento de la enfermedad, para un control adecuado con la coparticipación del equipo de salud, y lograr con ello un cambio en el comportamiento frente a la enfermedad.
3. Aumentar destrezas, con el uso de inhaladores presurizados, espaciadores, etc.
4. Disponer de normas de diagnóstico y tratamiento del AB de aceptación y difusión nacional.
5. Aumentar la satisfacción y la confianza en su tratamiento y, por tanto, aumentar su adhesión o incorporación al mismo y controlar su automanejo.
6. Estimular un intercambio permanente de información entre médico y paciente.

Técnica de educación

Las técnicas de educación deben contemplar lo que se va a enseñar, en qué lugar se va hacer, cómo hacerlo y a quienes educar.

¿Qué enseñar? [26,417]

Lo que hay que enseñar es todo lo relacionado con el AB que ayude al paciente a mejorar su calidad de vida.

Teoría

Se debe tener en cuenta los aspectos siguientes:

1. Identificar y controlar los factores que pueden hacer empeorar su AB.
2. Monitorizar su flujo espiratorio máximo (FEM) (si está disponible) y los síntomas de AB.
3. Normas de diagnóstico, tratamiento y prevención del AB y diferentes alternativas terapéuticas.
4. Importancia de tomar diariamente las medicaciones para alcanzar el control del AB a largo plazo.
5. Aplicar el *plan de acción* al presentarse los síntomas o episodios, conociendo en detalles las instrucciones médicas respecto a su tratamiento. Es obligado que este sea por escrito si incluye varios medicamentos, el tiempo de duración, aumento de las dosis si el cuadro empeora, cuándo y cómo solicitar ayuda médica, así como los criterios para reducir de los medicamentos en los períodos de mejoría, momento en que se le hará entrega de nueva información y conocimientos, y no en la fase aguda.

Habilidades

Paralelamente a la información debe ir el desarrollo de *habilidades* por parte del paciente, que le darán capacidad de controlar su enfermedad y de tomar las decisiones apropiadas en caso necesario. Entre ellas están:

1. Habilidad para reconocer el asma en progresión.
2. Entrenamiento sobre autocuidado.
3. Empleo eficiente de los equipos auxiliares (IDM, espaciadores, nebulizadores, etc.).

¿Dónde educar?

Se debe educar:

1. En la consulta médica al paciente asmático, en un proceso continuo de revisión y refuerzo.

2.A través de murales.
3.En diarios y televisión nacional y local.
4.En cursos de educación médica continuada.
5.En audiencias sanitarias, etc.

¿A quienes educar sobre el asma bronquial?

Personal al que se debe educar sobre AB:

1.Pacientes asmáticos y sus familiares.
2.Dirigentes del Organismo de Salud.
3.Dirigentes políticos y de gobierno.
4.Profesionales de la salud (epidemiólogos, médicos, enfermeras, farmacéuticos, etc.).
5.Profesores de enseñanza básica y media, especialmente los de Educación Física.
6.Población en general.

¿Cómo educar?

La educación exitosa involucra el intercambio de información entre el médico y el paciente, además de un cambio de conducta por parte de este último. Ambos deben asumir que esta condición tiene grandes probabilidades de ser crónica y que, por tanto, serán necesarias consultas regulares. Los principales pasos a tener en cuenta serían:[7]

1.Educación directa por el médico u otro profesional de la salud con entrenamiento adecuado (método preferido por los pacientes según numerosas encuestas).
2.Educación mediante vídeos, audio, lectura de libros, revistas de caricaturas, etcétera.
3.Cursos educativos sobre asma. Los talleres para el paciente y sus familiares constituyen un excelente medio para entregar conocimientos básicos sobre anatomía y fisiología respiratoria, reconocer factores desencadenantes de las crisis, uso correcto de medicamentos, etcétera.
4.Terapias grupales, durante las cuales los pacientes comentan sus experiencias.
5.Lectura de artículos relacionados con el AB en diarios y revistas.
6.Programas de radio y TV sobre diferentes tópicos del asma bronquial.

Para una mayor efectividad repita los mensajes varias veces durante largos períodos de tiempo, use múltiples recursos, haga presentaciones novedosas, apele a múltiples motivos de la audiencia, desarrolle el apoyo social y recalque las actitudes deseadas.[19]

Contenido educativo sobre asma bronquial

Los tópicos para la de educación del paciente asmático los hemos agrupado en grandes áreas, que abarcan las cuestiones que a diario vemos en nuestras consultas; queremos hacer énfasis en la comprensión del AB, a fondo, en detalles, como base al resto de las cuestiones que vamos a abordar. En general, los principales temas a tener en cuenta en la educación de salud del asmático deben relacionarse con el hecho de que:

1.El asma es una enfermedad seria (debe incluir datos acerca de la prevalencia y la incidencia del asma, especialmente en poblaciones de alto riesgo).
2.Es una enfermedad tratable (podría describirse cuán efectivo resulta el tratamiento y cuánto la comunicación con el medico puede incrementar este impacto).

Aspiramos a que conforme y asimile con la mayor claridad los objetivos que persigue su tratamiento que no resultan fruto de la improvisación, sino de un razonado pensamiento alrededor de las peculiaridades o individualidades de cada paciente. Todo esto tropezará bruscamente si no logramos la aceptación del tratamiento de forma espontánea y a la vez comprensiva, por parte del paciente.

Técnicamente urge y conviene que el asmático conozca los medicamentos que le van a ayudar, la técnica de cómo emplearlos, y toda información que le cree confianza y aceptación, desechando la desconfianza e indiferencia; otro novedoso aspecto educativo pretende reorientar, sobre las bases técnicas apropiadas, las inclinaciones espontáneas del paciente hacia la automedicación y autoevaluación de su estado, invitándolo a su colaboración más activa y consciente y el cumplimiento del plan medicamentoso; de ser posible, introducirlo en el mundo del monitoraje de su función pulmonar como apoyo a su cooperación de vigilancia y, por último, el *plan de acción*, documento que recoge por escrito toda esta estrategia plasmada en la situación más demandante, la exacerbación de los síntomas y para lo cual debe estar preparado adecuadamente.

Podemos resumir que los principales objetivos a tener en cuenta en la educación del asmático deben ser:

1.Comprensión de su enfermedad asmática.
2.Objetivos del tratamiento.
3.Aceptación del tratamiento.
4.Comprensión de los medicamentos.
5.Aspectos técnicos de la medicación.
6.Diagnóstico temprano de las crisis.
7.Autoatención de las agudizaciones.
8.Monitoraje del flujo espiratorio máximo (FEM) en la casa. (si está disponible)
9.Plan de acción.

Comprensión de su enfermedad

La necesidad individual de información varía en los pacientes, o si se quiere, el deseo de cada uno de ellos para asumir responsabilidades difiere sobremanera, por ello la información debe ser personalizada e impartida al paciente en un número de pasos, algunos considerados como comunes y a la vez, fundamentales, en la dirección de informar.

El asma bronquial es una enfermedad crónica

La principal dificultad se va a presentar al intentar que el paciente acepte que sufre una enfermedad cróni-

ca, aunque totalmente controlable (incredulidad del diagnóstico y pronóstico); por ello la meta es conseguir que el asmático conozca que tiene una enfermedad crónica, y para que lo comprenda es importante que tenga algunos conocimientos de los aspectos fundamentales de la patogénesis del asma, que mucho habrá de aportar su colaboración en el control ambiental y en la farmacoterapia.

El asma bronquial puede tener control evolutivo

Convencer al paciente asmático que su AB es totalmente controlable no es una tarea fácil, no obstante cuán cierto sea. Si embargo, la información mejora y eleva, o uno de ellos, el conocimiento y la satisfacción (y la posible confianza), pero no lleva por sí misma a cambios de conducta frente a la enfermedad ni a una reducción de la morbilidad. Debe quedar convencido de que *el control del AB es totalmente posible* de manera que puede vivir una vida normal y no tiene porque separarse de lo que desea hacer o tiene que hacer (trabajo, escuela, fiesta, etc.). Para ello se necesita también desarrollar habilidades y confianza para seguir los consejos médicos.

¿Qué es y qué no es el asma bronquial?

Es importante que el paciente asmático conozca qué es y qué no es esta enfermedad, ya que muchos de ellos tienen, para sorpresa, una vaga idea acerca de lo que está ocurriendo en sus vías aéreas durante un ataque de asma, mientras que, hasta un niño pequeño puede entender una simple explicación a cerca de qué causa sus síntomas y cómo las medicaciones antiasmáticas pueden aliviarlos.[68,506]

Definición de asma bronquial

Además de enfatizar en la naturaleza crónica de la enfermedad, hay que abordar las agudizaciones periódicas y los síntomas y signos muy característicos, destacándolos con relación a los períodos intercrisis y durante las crisis, así como que es importante reconocerlos tempranamente.

Alteraciones de las vías aéreas

Se debe considerar importante que conozca cómo es la inflamación de las vías aéreas, qué es la hiperreactividad bronquial y la broncoconstricción, de la misma manera que debe comprender las diferencias existentes entre los factores predisponentes, que inducen a la inflamación, así como los factores desencadenantes, que tienden a la broncoconstricción.

La broncoconstricción, para su comprensión, puede ser equiparada al dolor de cabeza de la hipertensión, de manera que se comprenda que el tratamiento de esta sólo sería equivalente a tratar el dolor de cabeza de la hipertensión con aspirina y nada más; entregar conceptos de inflamación, broncospasmo, edema de la mucosa y aumento de las secreciones bronquiales, papel de los medicamentos en relación con cada una de estas alteraciones. Enfatizar que el AB es una enfermedad que provoca inflamación en las vías aéreas de sus pulmones, lo que significa que están hinchadas y sensitivas, pero que ello puede ser controlado con medicinas y separándose de las cosas que las agreden.

Crisis aguda

Explicarle que muchas cosas en su casa, escuela, trabajo y otros lugares pueden causar ataques asmáticos, también llamados *exacerbaciones* o *episodios*, que se producen cuando sus vías aéreas se estrechan, haciendo que sea difícil respirar. Entre los factores agresores están, en particular, las sustancias que flotan en el aire, que son capaces de provocar estos ataques y de las cuales tiene que aprender a estar alejado, porque es alérgico a estas. Describir los alergenos ambientales (ácaros del polvo doméstico, pólenes, caspa de animales), contaminantes dentro y fuera del hogar, con especial énfasis en el hábito tabáquico, activo y pasivo, combustiones impuras (cocinas de gas, luz brillante, etc.), importancia de las infecciones virales. Destacar los principales síntomas, la variabilidad de estos entre los pacientes, necesidad de reconocer y tratar síntomas leves.

Vigilancia y atención

El AB necesita ser vigilada y atendida por un largo período de tiempo. No puede ser curada, pero puede ser tratada de manera que permanezca asintomático todo o casi todo el tiempo, esto no es lo mismo que considerar que "ya no es asmático" y no tiene que seguir cuidándose. También es bueno recordarle que con el paso de los años el AB puede cambiar, incluso empeorar, con lo cual necesitaría más medicamentos. Ello justifica la necesidad de estar en contacto frecuente con el médico de la familia.

Actividades físicas

Enfatizar en la realización de una vida y actividades normales, especialmente las deportivas, educación física en colegios y otras actividades. Es un buen momento para educar sobre el riesgo del sedentarismo.

Algunos aspectos técnicos de la comunicación exigen una estrategia y diferentes refuerzos para darle esta información, por ejemplo:[68,192]

1. Empezar con un esquema que categorice lo que se va a decir.
2. Basar la información en las expectativas y objetivos del paciente.
3. Interactuar (entablando diálogo).
4. Sencilla: vocabulario básico, frases cortas y sin sobrepasar los 10 min.
5. Referirse solamente a las molestias de cada paciente y lo más selectiva posible.
6. Emplear analogías y ejemplos, y apoyarse en material escrito o audiovisual. Repetirlas en diferentes visitas.

Objetivos del tratamiento

El paciente debe saber que el tratamiento diseñado tiene como objetivos principales lograr alcanzar todas las metas que se exponen a continuación y luego mantener el control:[26]

1. Escasos síntomas crónicos o idealmente ausentes, incluyendo la tos nocturna.
2. Exacerbaciones mínimas e infrecuentes.
3. Evitar la necesidad de ir al cuerpo de guardia.
4. Mínimo empleo de β_2-agonistas.
5. Actividades sin limitaciones, incluyendo ejercicios físicos.
6. Variación circadiana del FEM < 20 %.
7. Mínimos o ningún efecto adverso de los medicamentos.

Estos objetivos deben quedar claramente definidos para cada paciente, porque estos varían de uno a otro, particularmente en los que sufren un asma más severa. Debe conocer que, dentro de los límites impuestos por el control del medioambiente, su estilo de vida puede ser normal, participando libremente en cualquier actividad que desee, incluso en la realización de ejercicios físicos vigorosos, y que antes de iniciar el tratamiento antiasmático es necesario controlar otras condiciones asociadas no intercurrentes; por ejemplo, sinusitis, rinitis, etc., tributarias de un tratamiento adecuado con lo cual se mejoran los resultados.[68]

Aceptación del tratamiento

No siempre es fácil, pero casi siempre posible, lograr la aceptación del plan integral por parte del paciente. Cuesta trabajo en ocasiones que comprenda cómo una terapéutica exitosa, definida como el máximo control de los síntomas y la mínima interrupción del estilo de vida, depende, en la mayoría de los casos de una constante y apropiada medicación. En general, los pacientes asmáticos no son los más cooperantes; la mayor dificultad estriba en la aceptación de su enfermedad, el papel que debe desempeñar en el tratamiento y las limitaciones que se le imponen.

Otra forma de abordar esta situación en busca de su máxima cooperación podría ser: Usted padece de una enfermedad prolongada que no resulta seria mientras esté bajo tratamiento, que debe considerar potencialmente permanente y, por tanto, siempre tendrá que medicarse por ello; no andar buscando milagros para su cura (desde la hipnoterapia a la acupuntura o el polvo de ajo, cuestiones que pudieran parecerle que ayudan por un tiempo, pero que no le curaran su asma). Aclararle que si acepta esa condición podremos trabajar juntos para hallar el tratamiento que resulte mejor para su asma bronquial.

Por otro lado, no cabe esperar de un paciente la realización del tratamiento que ellos nunca han estado de acuerdo en hacer. La colaboración en general se define como "la extensión en la cual la conducta del paciente coincide con la indicación clínica". La "adherencia" a la terapia refleja la satisfacción del paciente con los aspectos comunicativos de la consulta y, por tanto, indica el éxito relativo de la relación médico-paciente. Tanta importancia reviste el logro de la colaboración y comprensión terapéutica del paciente como el hecho de que el uso insuficiente de las drogas antiasmáticas constituye una posible causa del incremento de la mortalidad en pacientes con esta enfermedad.[7,15]

Numerosos estudios han mostrado que más de la mitad de los pacientes (para algunos autores alcanza 66 %) no toman sus medicamentos como han sido indicados; la aceptación del tratamiento en los más jóvenes es peor que en los mayores y también peor en los hombres que en las mujeres, aunque el tratamiento por inhalación aparece satisfactoriamente cumplido por ambos sexos. Pudiera concluirse que no cumplir con el tratamiento que se le impone al asmático constituye un serio y frecuente obstáculo para lograr los óptimos resultados, tanto por sobreempleo que por subempleo de la medicación.[15]

Existen numerosas razones para explicar la pobre colaboración y aceptación del tratamiento ("poca adherencia al plan, de otros autores"):[7,418]

1. *Relacionadas con la medicación:*
   a) Régimen terapéutico complejo que hace difícil su cumplimiento.
   b) Mala comprensión de las indicaciones médicas.
   c) Horarios mal diseñados ("regímenes inoportunos").
   d) Efectos secundarios (reales o ficticios).
   e) Expectativas inadecuadas del tratamiento.
   f) Mala supervisión o seguimiento.
   g) Problemas con los mecanismos inhaladores.
   h) Factores de la personalidad del paciente; por ejemplo, cree que los broncodilatadores son mejores y hacen total dependencia de estos.
   i) Aversión a los medicamentos.
   j) Temores a los efectos secundarios, particularmente fobia esteroidea.
   k) Temores no expresados.
   l) Actitudes ante la enfermedad, por ejemplo, rechazo a utilizar inhaladores en público.
   m) Ansiedades.
   n) Costo de medicamentos, etc.
2. *Sin relación con la medicación:*
   a) Subestimación de la severidad.
   b) Olvido acentuado.
   c) Complacencia y autocomplacencia.
   d) Rebeldía, rabia o ira ante el "plan de acción".
   e) Malos entendidos.
   f) Actitudes inclinadas hacia un estado de enfermedad.
   g) Factores de tipo cultural.
   h) Estigmatización.

Por este motivo debemos realizar 2 actividades fundamentales para el éxito de la educación del paciente:[68]

1. Establecer un compromiso verbal, algunas veces por escrito, en cuanto a la toma de acciones específicas. Deben explicársele las recomendadas y los beneficios que le aseguran una correcta ejecución.
2. Seguimiento y reforzar que cumpla las acciones programadas, aprovechando las visitas subsecuentes o mediante llamadas telefónicas.

Otras vías para incrementar su complacencia son:

1. Desarrollo del plan de acción con el paciente y a los más jóvenes pedirles que elaboren el que consideren el más apropiado. Reducción al mínimo del número de medicaciones y dosis. Entregue a los padres copia de este plan.
2. Combine el régimen medicamentoso diario con la rutina del paciente y de la familia. Explíquele la diferencia entre medicinas para el control a largo plazo y las de alivio rápido y cómo utilizarlas. Pregúntele al paciente (y a los familiares) cuál consideran la mejor hora para tomar las medicinas diariamente.
3. Identifique y señalice los obstáculos y preocupaciones. Indague acerca de las acciones que ellos piensan hacer para cumplir las recomendaciones hechas. Discuta las vías para identificar los problemas o bríndele acciones alternativas.
4. Formule preguntas sobre su aceptación y el Plan de Acción, y que resuma cuáles son las acciones recomendadas.
5. Estimule hasta lograr la participación familiar.
6. Programe entrevistas de seguimiento para revisar el cumplimiento de las acciones acordadas y manténgale el estímulo aunque no las haya cumplido.

A su vez, la medida que más pudiera incrementar su aceptación del tratamiento sería un régimen medicamentoso simple, fácil de cumplir tanto por el número de compuestos como por el de dosis al día, por ejemplo:[15,506]

1. No utilizar fármacos ineficaces.
2. Disminuir la complejidad del tratamiento al indicar el menor número de fármacos y de tomas posibles, así como utilizar el método de inhalación más fácil (que puede escoger el propio paciente).
3. "Negociar" con el paciente las tomas y adaptarlas a su rutina diaria.
4. Empezar con fármacos que ocasionen pocos efectos indeseables.
5. Usar técnicas para evitar el olvido.
6. Minimizar las medidas que alteren el estilo de vida del paciente.
7. Reducir los costos de la medicación.

Comprender los medicamentos

Tan importante como conocer la enfermedad asmática, es comprender la medicación que debe ser empleada. No se debe descuidar cuánto se relacione con las instrucciones precisas sobre la medicación, el cuándo y cómo deberán administrarse, qué precauciones deben recordarse, qué efectos no deseados pueden esperarse, qué hacer si no se consigue el efecto esperado, qué consecuencias puede tener el olvido de una toma, etc.[192]

El asmático debe entender la diferencia entre medicamentos "aliviadores" de los síntomas o crisis (broncodilatadores) y medicamentos "controladores" de la inflamación (antiinflamatorios). Recalcar la naturaleza individual del tratamiento. Explicar los efectos adversos de los medicamentos que emplea.

Es importante que se comprenda cuál medicación requiere uso regular y cuál podría ser utilizada según necesidades. El paciente también tiene que estar al tanto de los efectos colaterales comunes de los medicamentos que está utilizando y la forma en que estos podrían ser minimizados o prevenidos. Los efectos locales, incluyendo los provocadores de tos o broncoconstricción, y los corticoesteroides, inductores de moniliasis y dolor de garganta, que pueden ser reducidos con el empleo de los espaciadores o con el lavado bucal después de la inhalación. Algunas directrices, a manera de resumen, de la mecánica de información sobre el tratamiento serían:[506]

1. Utilizar el mismo esquema y analogías que para el resto de la información.
2. Ordenar por categorías los fármacos (los que alivian y los que reducen la inflamación).
3. Sólo informar sobre los fármacos que recibe.
4. Incidir en los efectos positivos y reducir el temor a los efectos secundarios.
5. Comprobar la comprensión de lo informado.
6. Establecer diálogo sobre el cumplimiento.

Una forma práctica en la ayuda a la educación del paciente puede ser el método de preguntas y respuestas acerca del asma, así como la medicación antiasmática. Algunas de estas pueden ser:[507]

1. ¿*Tendré que tomar medicación antiasmática*? Sí, porque tomar la medicación adecuada constituye el segundo peldaño en la prevención de los ataques de asma. El objetivo del tratamiento antiasmático pretende facilitarle que usted pueda ir día por día a sus actividades sin ningún miedo de que vaya a sufrir algún ataque de asma. Se puede medir el éxito del tratamiento conociendo cuántos días de trabajo, o de escuela, ha perdido a causa de los síntomas de asma y también mediante el conocimiento de si ha realizado sus actividades físicas tal como ha deseado hacer. Los síntomas asmáticos no lo excluyen de su participación en equipos de juego de su empresa, ejercicios aeróbicos, jugar fútbol, etc. (recuérdele que el médico sólo le brinda orientaciones y la prescripción medicamentosa, y que es el paciente quien tiene que tomar las medicinas).
2. ¿*Tengo que tomar todas las medicinas*? Sí, porque son muchos los eventos que ocurren en sus vías aéreas cuando usted tiene un ataque de asma y una sola droga, usualmente, no puede prevenir todos estos eventos, por lo que tendrá necesidad de tomar 2 o más

medicaciones. Cada una de estas desempeña un papel diferente en la prevención de los ataques.

3. *Ya no tengo síntomas: ¿debo continuar tomando los medicamentos?* Sí. Para prevenir los ataques de asma usted tiene que tomar todas las medicaciones que el doctor le recetó aún cuando se encuentre bien, totalmente asintomático.
4. *No he tenido más crisis agudas de asma bronquial, pero tengo reacciones que presumo son por los medicamentos que tomo ¿es cierto*? Sí. Dígale al doctor si siente los efectos secundarios que usted considera son causados por la medicación que recibe. Esas sensaciones, habitualmente no peligrosas, son, sin embargo, desagradables. Con esa información al doctor le resultará posible reducir la dosis o cambiar de medicación. En ese sentido, usted siempre debe aspirar a prevenir sus ataques de asma sin tener esas sensaciones desagradables.
5. *He hecho bien el tratamiento, pero no estoy bien*... Ocasionalmente usted podrá tener ataques de asma aún cuando haya seguido cuidadosamente las instrucciones de su doctor. Algunas veces sus vías aéreas se hace más sensitivas a los factores precipitantes que sobrepasan los efectos protectores de las medicinas. Esto puede suceder, por ejemplo, cuando tiene catarro o cuando los niveles de polen se hacen muy altos. Algunas medicinas pueden hacer menos efectivas las que toma para el asma, por lo que debe informar al doctor si está utilizando algún nuevo medicamento, si ha dejado de fumar o ya no es un fumador pasivo, porque de lo contrario, lo más probable es que cambie la dosis de algunas de las medicinas.
6. *¿Qué debo hacer si tengo una crisis aguda de asma bronquial*? Su médico le dará unas instrucciones precisas acerca de lo que usted tiene que hacer ante un ataque de asma, cuáles medicinas debe tomar y en qué dosis. Muchas personas hacen graves complicaciones de su asma, porque tratan de manejar la crisis por ellas mismas. Si usted no pone bajo control su ataque rápidamente, luego de seguir las instrucciones que le han dado, solicite ayuda de inmediato. Nunca subestime la severidad de una crisis.

Técnica de la medicación

El paciente necesita adquirir habilidades para el correcto empleo de los equipos IDM, nebulizadores para uso domiciliario, espaciadores, turbohaler, etc.; si está disponible, el empleo del medidor del FEM. Para esto se pueden emplear láminas junto a demostración con placebo. Es importante repetir lo beneficioso que resulta el dedicar una parte de la entrevista a recordar cómo se aplica la medicación por vía inhalatoria, qué es un espaciador y cómo debe manejarse, etc. Desde el primer momento el paciente ha de conocer que buena parte del éxito depende de su colaboración en la administración correcta de la medicación y de conocer perfectamente qué hace cada uno de los varios inhaladores indicados, cuál tiene una acción "antiinflamatoria" que no le proporciona alivio rápido ante una crisis (y que debe mantener, porque su beneficio no es inmediato), y cuál debe utilizar para superar una crisis, por pequeña que sea.[508]

La mayoría de los medicamentos para el asma son administrados por vía respiratoria, por tanto, el objetivo principal será lograr que realice correctamente la técnica de inhalación. No importa cuán inteligente pueda parecer; es importante utilizar el tiempo necesario para brindarle las instrucciones de cómo emplear adecuadamente los IDM y realizar uno mismo demostraciones de que la técnica no es difícil realizarla, así como que el sabor del medicamento no es desagradable.

A continuación el paciente practicará la técnica que ha observado hasta que se sienta competente en su realización, tras lo cual repite verbalmente los diferentes pasos para su realización. Posteriormente efectuamos un pequeño "examen" de cómo se autoadministra la medicación. En ese momento se le elogia si lo hace bien y se le corrige, dirige y ayuda cuando no lo logra, haciéndole ver su capacidad para hacerlo correctamente (nunca disminuir su autoestima); por último, repasar en voz alta la medicación que recibe, en qué horario y de qué forma lo hace. Estos pasos son bases importantes del éxito del tratamiento. La confianza del paciente se acrecienta ante estos hechos, que se convierten en protocolarios, a la vez que evitan excesos medicamentosos y efectos secundarios.[192,506,508]

Como se sabe, existen numerosos formas para realizar la inhalación del medicamento proveniente de los inhaladores de dosis metrada impulsados por freón (IDM), cápsulas de polvo seco (*spincaps, rotacaps*) y los dosificadores multidosis de polvo seco (DPI) tipo diskhaler o turbohaler. En este punto, se considera preferible mostrar los diferentes sistemas de inhalación, dejando, en lo posible, que el paciente elija el que prefiera.

Son comunes los errores en el manejo de estos aparatos, lo que justifica educar, frecuentemente reeducar, al paciente en el manejo de los mismos; por ejemplo:

1. Realizar las inhalaciones a través de la nariz es el error más común con el nebulizador, lo que provoca maximizar la deposición del aerosol en la nariz (eventualmente termina en el estómago) y minimizar el depósito dentro del pulmón.
2. Otra de las más frecuentes es la incapacidad para realizar 2 acciones al unísono (disparar e inhalar a la vez o "discoordinación mano-pulmón").
3. No presionar el equipo mientras inhala.
4. Utilizar el inhalador estando ya vacío durante varios meses en la creencia de que es efectivo hasta la fecha de expiración que está impresa en el costado del equipo.
5. Emplear 2 actuaciones del IDM con la misma respiración, ya que obliga a una inhalación muy rápida y

ello facilita el máximo de deposición central, así como el mínimo de penetración.

6. Forzar la salida del aire de las vías aéreas hasta el volumen residual (como lo dice el instructivo) puede provocar un estrechamiento mayor de las vías aéreas.
7. Respirar a través de la nariz mientras actúa el inhalador a través de la boca.

La repetida educación sobre estos aspectos, puede lograr una técnica de aplicación razonablemente buena. El uso de espaciadores o el empleo de inhaladores de polvo seco (por ejemplo, el Turbohaler) usualmente reporta una mejoría en la técnica, sobre todo en los que aplican la acción-inhalación de forma secuencial y no al unísono.

Las 2 razones más comunes para la falla de la farmacoterapia del asma bronquial son:

1. La no aceptación del paciente de la medicación indicada.
2. La inadecuada técnica de empleo del inhalador.

Reconocimiento temprano de la crisis aguda de asma bronquial

Otro aspecto que debe cuidarse en el asmático potencialmente grave, es su capacidad de identificación de una crisis o agudización en desarrollo. La aparición de síntomas nocturnos, especialmente en la madrugada, el aumento en la necesidad de utilizar broncodi-latadores, o el descenso mantenido en el FEM, medido con su aparato personal, serán indicadores de que precisa una atención más cuidadosa. El paciente deberá actuar según lo acordado con su médico (plan de acción) y, en caso de no obtener mejoría, localizarle o consultar en un centro especializado.[508]

No olvidar que los objetivos esenciales en la educación sobre asma son lograr la reducción de la morbilidad y mortalidad, eliminación del tiempo perdido en la escuela o el trabajo, así como prevenir la hospitalización. Las 2 formas básicas de instrumentar estos objetivos son:

1. Educar al paciente para que pueda reconocer tempranamente que el control del asma se está perdiendo.
2. Hacerle comprender que sus manos se encuentran el conocimiento y los materiales para valerse por sí mismo inicialmente.

La enfermedad, como se sabe, empeora desde el punto de vista inflamatorio, al cabo de varios días o más, luego de la exposición a alergenos (estacional o dentro de casa), exposición a sensibilizadores ocupacionales, infecciones virales o por micoplasma del tracto respiratorio y por el empleo sistemático de los medicamentos antiinflamatorios, por no prescripción médica o no desearlo; otras causas bien definidas de agudización incluyen: empleo de aspirina, antiinflamatorios no esteroideos, β-bloqueadores, aditivos de alimentos, picaduras de insectos, ácaros, inyección de alergenos, alergia a alimentos y, ocasionalmente, una respuesta asmática severa a una alta exposición de alergenos inhalados.

Los criterios que el paciente puede utilizar para reconocer una exacerbación de su asma podrían incluir la medición del FEM y registrar mediciones sucesivas, señalándole la importancia de que los valores superen 80 % del mejor valor previo, y a la vez, cuando empiezan a estar por debajo de este nivel relacionarlo con las molestias sintomáticas y el empleo de medicamentos de alivio.[506]

Está comprobado que los síntomas son más sensibles que los cambios en los niveles de flujo. Podrá de reconocer tempranamente el inicio de la crisis aguda de AB por los síntomas expresivos de la agudización: dificultad para respirar, disnea, tos, sibilancia, etc., contar los puff empleados, unido al análisis de la cantidad de disparos realizados de los medicamentos β_2-agonistas supresores de síntomas. Este método combinado se convierte en una forma semiobjetiva de identificar la exacerbación.

El objetivo final del tratamiento es lograr que el paciente use los β_2-agonistas 2 veces a la semana como máximo, en la misma manera que el empleo 2 veces por día, o algún requerimiento de los mismos por las noches, son señales absolutas de que el paciente requiere un nivel superior de tratamiento.

Control de factores que empeoran el asma bronquial

Con independencia de que los medicamentos se mantienen como la piedra angular del tratamiento, el tratamiento moderno del AB demanda un intento balanceado entre estos y otras formas de tratamiento como el control del medio ambiente.[282]

Es importante que el paciente aprenda a identificar los factores desencadenantes y que tome medidas para prevenir las sustancias que identifique como detonantes en su ataque de asma; para ello puede ir identificando, por preguntas directas a través de la historia, los desencadenantes que le producen una reacción inmediata; mediante analogías se le explica que hay algunos que no producen reacciones inmediatas. Se le puede enseñar estos efectos apoyados en láminas y folletos que se le entregan con las medidas más fáciles y que no modifiquen, en lo posible, su estilo de vida.

Es conveniente establecer un diálogo con él acerca de las dificultades derivadas de la implantación de las diferentes medidas ambientales y vigilar su cumplimiento en todas las visitas, demostrándole que el tratamiento medicamentoso no sustituye la prevención y que la me-

dicación será más efectiva si no se expone a sustancias que exacerban su asma. En algunos casos la prevención toma la simple forma de enviar el gato familiar al patio.[68,506]

Como ya se ha señalado, el paciente puede ayudar a prevenir las crisis aguda manteniéndose alejado de las cosas que empeoran su AB. Recordaremos que algunos factores que la agravan en otras personas no necesariamente provocan igual reacción en usted. En general los factores irritantes alérgicos específicos, precisados durante un interrogatorio detallado y confirmado por un *test* cutáneo, puede permitir eliminarlos o protegerse de estos. Ello significa que no tiene que hacer, obligatoriamente, todas las cuestiones que se indican en esta guía ni son las únicas cuestiones que lo agreden. Comienza por las cosas que en su habitación pueden comprometer su AB:[282]

1. *Humo de tabaco:*
   a) Si usted fuma pregúntele a su médico por algún método para dejarlo de hacer.
   b) Solicite a sus familiares que fuman que dejen de hacerlo también.
   c) No permita fumar en su casa o cerca de usted.
   d) Esté seguro de que nadie fume en el Círculo Infantil junto a su niño.
2. *Ácaros del polvo doméstico:* Muchas personas con AB son alérgicas al ácaro, pequeñísimos animalitos que no pueden ser vistos a simple vista, que viven en las alfombras y ropas. Es importante por ello, simples medidas antipolvo. En el sentido preventivo deben ayudarle las siguientes:
   a) Recubra su colchón y almohadas con una funda a prueba de polvo (plástico).
   b) Lave las sábanas y colchas de su cama semanalmente en agua caliente (> 60 ºC) para matar los ácaros.
   c) Trate de no dormir o acostarse sobre muebles tapizados o cojines.
   d) Suprima las alfombras, si existen.
   e) Mantenga alejado de la cama juguetes de peluche o lávelos semanalmente en agua caliente o congélelos una vez por semana.
   f) Reduzca la humedad dentro del hogar a menos de 50 % ya sea empleando dehumidificadores o aire acondicionado.
3. *Caspa de animales:* Algunas personas son alérgicas a las partículas de la piel, plumas o saliva desecada de animales. Una evidencia clara de intolerancia impone las medidas siguientes:
   a) Mantenga estas mascotas fuera del hogar, o por lo menos fuera de su habitación que debe dejar con la puerta cerrada.
   b) Cubra los muebles con telas y que alguien, diariamente, las sacudas fuera del cuarto.
4. *Cucarachas:* También muchas personas con AB son alérgicas al excremento seco o restos de cucarachas. Por ello se sugieren las acciones siguientes:
   a) Mantenga todos sus alimentos fuera de la habitación.
   b) Ubique los alimentos y la basura en recipientes tapados (nunca deje los alimentos fuera de estos).
   c) Use señuelos venenosos en polvos, gel o pasta (por ejemplo ácido bórico) o utilizar trampas para atrapar cucarachas.
   d) Si utiliza *spray* para matarlas manténgase fuera del cuarto hasta que el olor haya desaparecido.
5. *Limpieza del cuarto:*
   a) Trate de tener una aspiradora para la limpieza de su cuarto no menos de 1 o 2 veces a la semana.
   b) Manténgase fuera del cuarto mientras lo aspiran y un corto tiempo posterior a ello.
   c) Si es usted quien realiza la aspiración use una máscara antipolvo, una mascarilla doble o coloque un microfiltro al cartucho de limpieza de la aspiradora.
6. *Moho dentro del hogar:*
   a) Evite el goteo de las llaves, tanques y otras fuentes de aprovisionamiento de agua.
   b) Las superficies con hongos deben ser limpiadas por alguien, con un limpiador que contenga cloro.
7. *Humo, olores fuertes y aerosoles:*
   a) Si es posible no utilice leña o luz brillante para cocinar.
   b) Manténgase alejado de los olores fuertes y de los *spray* de perfumes, polvos de talco, de pelo y pinturas.
8. *Polen y moho fuera del hogar:* Durante la estación, en que su alergia empeora a causa de que el conteo de polen y esporas de hongos es muy elevado, debe realizar estas acciones:
   a) Trate de mantener sus ventanas cerradas, particularmente durante el mediodía y la tarde si es posible, ya que en ese período algunas esporas de hongos y el conteo de polen son mayores.
   b) Manténgase dentro de la casa el mayor tiempo posible y con el cuidado señalado para las ventanas.
   c) Pregunte a su médico en qué momento usted necesita aumentar las dosis de sus medicinas antiinflamatorias antes de que comience su estación de alergia.
9. *Ejercicios, deportes, trabajo o actividad:*
   a) A usted le debe ser posible estar activo sin tener síntomas a pesar de ser asmático. Vea a su médico si tiene síntomas de asma cuando está activo; por ejemplo, cuando hace ejercicios, deportes, juega o trabaja fuerte.
   b) Pregunte a su doctor a cerca de cuándo tomar medicinas antes de realizar su ejercicio para prevenir los síntomas.
   c) Haga ejercicios de calentamiento de 6 a 10 min antes de hacer los ejercicios.
   d) Trate de no trabajar o jugar fuerte fuera de la casa cuando sean altos los niveles de contaminación del aire o los de polen (si usted es alérgico a estos).

10. *También pueden empeorar su asma bronquial:*
   a) *Gripe:* Trate de evitarla. Vacúnese anualmente.
   b) *Sulfitos en los alimentos:* No beba vino, cerveza o coma camarones, frutas secas o papas procesadas, si ellas le causan síntomas de asma.
   c) *Aire frío:* Cubra su nariz y boca con una bufanda en los días fríos o con mucho viento.
   d) *Otras medicinas:* Informe a su doctor las medicinas que está tomando y sobre las que puede tomar, incluyendo medicamentos antigripales, aspirina, e incluso gotas para los ojos.

Autocontrol del medio y otros factores que pueden empeorar el asma bronquial

La siguiente guía (esquema 35) le habrá de favorecer su autocontrol del medio y otros factores que pueden hacer que su AB empeore.

Esquema 35
AUTOCONTROL DEL MEDIO Y OTROS FACTORES QUE PUEDEN EMPEORAR EL ASMA BRONQUIAL

Relación con alergenos:

1. ¿Usted tose, jadea, tiene opresión torácica o respiración corta todo el año? No (pase a la siguiente pregunta). Sí:
   a) ¿Hay mascotas o animales en su casa, escuela o círculo infantil? (Sí)(No)
   b) ¿Hay humedad en algún cuarto? (Sí)(No)
   c) ¿Hay moho u olor a hongos? (Sí)(No)
   d) ¿Ha visto cucarachas en casa? (Sí)(No)
   e) ¿Utiliza usted algún humidificador? (Sí)(No)
2. ¿Usted tose, jadea, se le aprieta el pecho, etc., en cierto momento del año? No (pase a la siguiente pregunta). Sí: pregúntese si empeoran al:
   a) Inicio de la primavera (árboles) (Sí)(No)
   b) Finales de primavera (hierbas) (Sí)(No)
   c) Finales verano a otoño (maleza) (Sí)(No)
   d) Verano (*Cladosporium*) (Sí)(No)

Relación con irritantes:

1. ¿Usted fuma? (Sí)(No)
   ¿Alguno fuma cerca de usted en la casa o trabajo? (Sí)(No)
2. ¿Cocina con leña, kerosén o gas sin buena ventilación en la cocina? (Sí)(No)
3. ¿Expuesto a olores y perfumes de odorizantes y otras sustancias químicas (Sí)(No)
4. ¿Tose o jadea de lunes a viernes y no los sábados y domingos al no ir al trabajo o la escuela? (Sí)(No)
5. ¿Se le irritan nariz y ojos al llegar al trabajo o la escuela? (Sí)(No)
6. ¿Sus compañeros de trabajo o escuela sufren iguales síntomas? (Sí)(No)
7. ¿Emplean donde trabaja isocianatos, productos animales, humo, gases o perfumes? (Sí)(No)
8. ¿Es frío, caliente, polvoriento o húmedo el lugar donde usted trabaja? (Sí)(No)
9 .¿Sufre congestión o secreción nasal en cierta época del año o todo el año? (Sí)(No)
10. ¿Estornuda frecuente o tiene picazón u ojos húmedos? (Sí)(No)

Relación con reflujo gastroesofágico:

1. ¿Sufre usted de acedía? (Sí)(No)
2. ¿Tiene regurgitaciones gástricas? (Sí)(No)
3. ¿Crisis aguda de AB por las noches en las últimas 4 semanas? (Sí)(No)

Posible relación con sulfitos:

1. ¿Tos, jadeo o falta de aire después de ingerir papas procesadas, frutas secas o camarones? (Sí)(No)
2. ¿Igual luego de cerveza o vino? (Sí)(No)

Relación con medicamentos:

1. ¿ Está tomando otras medicinas no antiasmáticas por su cuenta? (Sí)(No)
2. Sí: ¿Cuál (es)?_____
3. ¿Usa algún colirio? (¿timolol?) (Sí)(No)
4. ¿Utiliza algún β-bloqueador? (atenolol, propranolol, etc.) (Sí)(No)
5. ¿Toma aspirina o indometacina, ibuprofen, diclofenaco, etc., (AINEs)? (Sí)(No)
6.¿Ha tenido crisis agudas de AB relacionada con alguna medicación? (Sí)(No)

Relación con el ejercicio físico:

1. ¿Ha tenido crisis aguda de AB antes o durante el ejercicio físico? (Sí)(No)

Autocuidado y automanejo guiado

Su médico espera de usted que:

1. Tome las medicinas como se le sugirió.
2. Vigile sus síntomas de empeoramiento y actúe rápido para detener el ataque.
3. Se mantenga alejado de las cosas que pueden molestar su AB.
4. Le consulte sus dudas a cerca de su AB.
5. Lo contacte, por lo menos, cada 6 meses.

Junto a estas expectativas surge el hecho de que pueden ser requeridos diferentes tratamientos, porque, como se sabe, su curso puede variar entre pacientes y en el mismo paciente en algún momento; esto imposibilita al médico discutir cada contingencia con el paciente. Ambos argumentos hacen que hoy se acepte que los asmáticos

tomen frecuentemente decisiones con el objetivo de que, al actuar correcta y precozmente, impidan el rápido deterioro de su enfermedad y a veces la amenaza vital de su crisis aguda.[394,506]

No obstante, hay que evitar una mala interpretación entre autotratamiento y automanejo guiado (AMG), porque lo primero sería una conducta divorciada de la guía y control médico y lo segundo, como miembro de un "equipo" compuesto, además, por el médico y su colectivo de salud, y la familia, es llevar a cabo las medidas permitidas, que previamente se le han explicado en detalle y entregado por escrito (*plan de acción*), en comunicación frecuente con el MF.

Con una concepción preventiva, debe identificar y evitar los factores detonantes de sibilancia, reconocer los signos tempranos de un ataque asmático, actuar sobre la base de estos en una dirección correcta, y tomar las medicinas prescritas en forma y tiempo.

Por tanto, el objetivo será que sepa actuar precozmente ante el deterioro de su enfermedad, que consiga actuar de inmediato, aunque necesite utilizar enseguida los servicios sanitarios. Las cuestiones sociales comprenden la comunicación con el Médico, y la resolución de los problemas creados en el trabajo, la escuela, el hogar y con los amigos.[3]

En este aspecto, *la educación debe ser más conductual que de conocimientos*, ya que permite que el paciente recuerde mejor cómo actuar frente a ciertas situaciones. La mayoría de los autores coinciden en que deben priorizarse las instrucciones al paciente sin menoscabo de la "educación" que pueda realizarse en términos generales. Las instrucciones relacionadas con lo esperable del proceso en cada individuo deben ser siempre prioritarias, no sólo de palabra, sino que deberían proporcionarse por escrito, remarcando los hechos personales que son especialmente relevantes en cada paciente. Aspectos higiénicos básicos, limpieza y conservación del hábitat, cuidado de las vías aéreas superiores, información sobre animales domésticos, hábitos tóxicos (especialmente el tabaco), cuestiones laborales, práctica de ejercicios, aspectos escolares, etc., generan numerosas preguntas que, atropelladamente, intenta resolver durante la entrevista médica.[508]

Tratamiento de las exacerbaciones

Una primera consecuencia del reconocimiento temprano de una agudización del AB es el tratamiento, en un nivel superior, por automanejo guiado (AMG). Las crisis agudas siempre requieren añadir o incrementar la terapia antiinflamatoria, básicamente apoyada en los esteroides inhalados o por vía oral.

En los casos de crisis ligera el MF le habrá orientado duplicar o cuadruplicar la dosis del β-agonista que emplea y duplicar la dosis del glucocorticoides inhalables, todo ello de forma transitoria y luego mantener un nivel de entre 500 u 800 μg / día de beclometasona o equivalente; eso se convertiría en una medida fácilmente entendible y cumplible por el paciente para enfrentar las crisis agudas. En las crisis agudas de AB moderadas debe iniciar un curso de corticosteroides por vía oral y si no mejora rápidamente debe contactar con la atención médica más cercana. Cuando la agudización se ha hecho más severa y no se han obtenido resultados con los esteroides inhalados o se estén empleando casi al máximo de las dosis permisibles, se recomienda emplear 50 o 60 mg / día de prednisona hasta que los síntomas hayan aclarado completamente en 7 a 14 días, seguido ello de una supresión brusca o rápida del esteroide.

Las dos causas más comunes de morbilidad o mortalidad de asma están dadas por la falla en el reconocimiento de la agudización, y la falla en las acciones que debe realizar el paciente, o una de ellas. Numerosos factores pueden estar involucrados en la demora, uno de los más comunes y consistentes es su renuencia o demora en contactar con el médico para modificar su tratamiento.

Pero pudiera ser más conveniente su traslado a un centro hospitalario en ambulancia, a la vez que permite el tratamiento con los β-agonistas, vía IDM, en dosis repetidas, por ejemplo, cada 3 min, mientras espera el traslado, e incluso comenzar con la ingestión de 30 o 40 mg de prednisona en una dosis única, teniendo en cuenta el tiempo que se demora este producto en comenzar sus acciones. Durante el transporte, si se hiciera en ambulancia, podría recibir O_2 y si es necesario repetir la dosis del β-agonista por IDM.

Plan de acción

El AB puede ser controlada cuando usted la maneja y trabaja junto con su médico de la familia. La educación del asmático tiene que ser apoyada por un plan que incluya información de cómo utilizar los medicamentos antiasmáticos, en particular en ciertas situaciones, por ejemplo, en la fase de exacerbación.

El concepto de un "plan de acción" ha venido ganando adeptos en las cuestiones de educación para la salud, ya que es mucho más efectivo que la información general acerca de la enfermedad. Debe ser entregado al paciente personalmente, especificando síntomas, medicamentos y dosis que puede utilizar en caso de agudización de su asma, así como las demás acciones que debe realizar. Este plan proporciona al paciente las orientaciones para un automanejo guiado al permitirle ajustar el tratamiento a una variedad de circunstancias, que pueden deteriorar su asma. En la última década se ha producido un incremento en la comprensión de que el paciente asmático y el familiar deben manejar toda una serie de aspectos básicos sobre su enfermedad que deben quedar contemplados en el "plan de acción"; estos son:

1. Consejos sobre prevención del asma.
2. Orientaciones sobre el manejo del ataque.
3. Aspectos sociales relacionados con el manejo del asma.
4. Dosis diaria de la terapia preventiva (medicamento "controlador").
5. Nombre y dosis del broncodilatador a utilizar en caso de crisis o aumento de los síntomas (medicamento "aliviador").
6. Enseñar a reconocer síntomas y signos que sugieran deterioro clínico.
7. Cuándo consultar al médico ante el deterioro del asma.
8. Advertencias para aumentar el tratamiento ante los primeros signos de catarro.

Por supuesto, estos planes de automanejo guiado están basados en un una vigilancia casi continua de la enfermedad, en lo cual, el empleo del medidor del FEM desempeña un papel determinante, ya que sus resultados actuales se relacionan con los obtenidos en momentos en que el paciente ha estado sin síntomas y con un tratamiento óptimo. Otra medición importante es la variación diurna de su FEM, porque una variabilidad < 10 % refleja un estado estable del asma, mientras que un resultado ≥ 30 % les alerta sobre el riesgo de desarrollar un asma aguda severa.

Sin embargo, es bueno enfatizar que no siempre es necesario estructurar un plan de automanejo guíado (AMG) dependiente de los valores de FEM; en muchos casos puede hacerse ateniéndose a los síntomas. La enseñanza del AMG por "sistemas de zonas", asimiladas a los colores del semáforo, está basado fundamentalmente en los síntomas, y de ser posible, en los valores de la flujometría; es fácil de comprender, recordar, y así permite al paciente y su familia iniciar acciones apropiadas a cada zona, de acuerdo al plan de acción preestablecido con su médico. El manejo zonal del asma ayuda, además, a entender la naturaleza crónica y variable de la enfermedad, su monitoreo, la identificación precoz de posibles signos y síntomas de deterioro de su asma, y actuar de inmediato:

1. *Zona verde*: Significa que el AB está "CONTROLADA" adecuadamente, lo que se expresa por la ausencia de síntomas, no restricción de actividades y sueño normal y, de ser posible su determinación, el FEM se encuentra entre 80 y 100 % del teórico, con una variabilidad diaria menor de 20 %. El plan que le corresponde es continuar con su tratamiento habitual y con controles médicos cada 3 a 6 meses según se le especifique.
2. *Zona amarilla:* Significa ¡PRECAUCIÓN!, ya que hay aumento de síntomas como tos, sibilancias, ahogos, síntomas nocturnos y actividad limitada. Puede tener dos significados: un deterioro gradual de asma luego del uso mantenido de β_2-agonistas por algunos días (el FEM se ha venido reduciendo progresivamente aún después del empleo del β_2-agonista); o puede expresar una crisis aguda de AB, lo que exige aumentar temporalmente el uso de β_2-agonistas (de 2 a 4 puff cada 20 min durante 1 h). Si no se recupera, según lo haya indicado el médico, agregar un ciclo corto de esteroides a razón de 0,5 a 1 mg / kg / día. Si está con glucocorticoides inhalables es preferible doblar la dosis por 1 o 2 semanas hasta que mejoren sus síntomas.Conceptualmente, las fluctuaciones hacia esta zona pueden indicar que el asma no está controlada de forma significativa, por lo que se hace necesario revisar el adecuado empleo de los medicamentos indicados como profilácticos y exige un control médico mensual.
3. *Zona roja:* Significa ¡PELIGRO!, ya que el paciente se encuentra en crisis aguda de AB importante. Los síntomas de tos y ahogo son intensos, existe retracción *torácica, dificultad para hablar, así como la actividad* está muy disminuida o suprimida (si está disponible, el FEM es menor que 60 %). El Plan de Acción incluye comenzar de inmediato con β_2-agonistas por pautas junto con corticoides vía oral a razón de 1 a 1,5 mg / kg / día y que, en caso de persistir el apremio respiratorio después de 1 h, debe acudir al servicio de urgencias más cercano. Luego de ello debe mantener controles médicos semanalmente hasta lograr pasar a la zona amarilla o verde (cuadro 34).[15,506]

Calidad de vida

Puede ser evaluada desde 3 aspectos principales: síntomas, actividad e impacto sobre la vida diaria. Sabemos que el AB deteriora la calidad de vida diaria. Mientras que la seguridad es la característica principal de cualquier fármaco antiasmático, la calidad de vida resulta tan importante como la eficacia cuando se trata de valorar el efecto del tratamiento. Los sistemas de medición de la calidad de vida suponen valoraciones de salud general, o se dirigen a enfermedades específicas. En los pacientes asmáticos severos existe un deterioro significativo de las funciones físicas, emocionales y sociales, y con frecuencia sufren de sensación de estigma.[18,506]

Por otra parte, los estudios sobre el sueño realizados en laboratorio muestran que los asmáticos duermen poco. No solo pasan menos tiempo dormido, sino que también es menor el tiempo que permanecen en el estadio 4 o fase profunda de ondas lentas del sueño, lo cual puede tener efectos negativos sobre la calidad de vida diurna. Por ejemplo, se ha reportado que la aminofilina empeora la calidad del sueño en los asmáticos, pero no en los sujetos normales; sus leves propiedades excitantes (semejantes a las de la cafeína) resultan insuficientes para

Cuadro 34

Manejo “zonal” del asma bronquial

Controlado	Precaución	Peligro	Máximo peligro	Revisiones periódicas			Identificación
Tratamiento mantenido	Tratamiento de crisis leves	Tratamiento de crisis media	Tratamiento de crisis grave				
VERDE	AMARILLO	ROJO	ROJO-ROJO	Día	Mes	Hora	Nombre:
Sin molestias clínicas, FEM mayor que ___ L/min	Molestias nocturnas > 2 día seguidos o FEM entre ___ y___L/min	Molestias clínicas frecuentes, FEM entre ___ y___L/min	Molestias seguidas y FEM de ___L/min				
							Apellidos:
TOMAR	TOMAR:	TOMAR:	TOMAR:				
							Edad _____ Talla _____
							Dirección:
Si molestias (tos, sibilancia, fatigado u opresión TOME:	Siga hasta sin molestias y FEM encima de___L/min y después:	Siga hasta llegar a un FEM >___L/min y después:					
							Fono:
							Fono:
							Importante
EVITAR DESENCA-DENANTES. TOMAR LAS MEDICINAS DIARIAS	SI NO MEJORAR EN 2 DÍAS O DUDAS, VER EL MÉDICO DE LA FAMILIA	CONTACTE DE INMEDIATO CON SU MÉDICO DE LA FAMILIA	IR DE INMEDIATO A POLICLÍNICO DE URGENCIAS	LLEVAR LA TARJETA SIEMPRE QUE VAYAS AL MÉDICO			LLEVAR LA TARJETA SIEMPRE CONTIGO ¡NO OLVIDARLA!

originar un estado de vigilia en pacientes normales, pero en el asmático el efecto estimulante resulta más intenso dado que su calidad de sueño es, habitualmente, peor. La terbutalina no produce trastornos del sueño.[18]

Papel del psicoterapeuta

El asma es una enfermedad controlable, que tiene tendencia a ser variable de tiempo en tiempo; las exacerbaciones son, habitualmente, graduales y pueden ser identificadas fácilmente tanto por los aspectos subjetivos como objetivos. El AB es un ejemplo típico de enfermedad en la cual la ayuda del paciente en el manejo estratégico, es vital. Luego que los estudios diagnósticos confirmen la presencia de AB, la educación del paciente y la erradicación de las actitudes negativas devienen cruciales en la misma manera que el apoyo del psicólogo y de la trabajadora social permiten mantener los cambios conductuales positivos.[22,68]

El tratamiento moderno del asma es una labor de equipo médico multidisciplinario. La relación entre los factores psicológicos y la apreciación subjetiva de la calidad de vida en los pacientes asmáticos ha sido ampliamente estudiada. Combinando 3 aspectos importantes: medición validada de la calidad de vida, niveles de depresión y ansiedad y evaluación de la personalidad (inventario de Eysenck) se puede demostrar que las tensiones del paciente a causa de los síntomas asmáticos no se

relacionan con su ansiedad, desesperación, o neuroticismo y sí lo están con las limitaciones que imponen a la actividad física y con el impacto general del AB sobre la calidad de vida.

Baste recordar que los asmáticos crónicos pueden sufrir cambios de humor impredecibles, de la depresión a la euforia, cuando se encuentran en tratamiento con corticoides por vía oral. Ello hace necesario la presencia permanente de un psicoterapeuta en la atención de pacientes asmáticos, ambulatorios o ingresados.[18]

Un error conceptual común proviene de aceptar que el asmático está severamente restringido en sus actividades, en un tipo de semiinvalidez. Sin embargo, los expertos consideran que la mayoría de los pacientes pueden conseguir participar en todos los eventos de la vida diaria (incluyendo deportes), no faltar al trabajo o al colegio, dormir sin molestias, evitar crisis y mantener la función pulmonar normal. A su vez, algunos pacientes se expresan de forma paradójica al sobreestimar la severidad e interrupción de sus síntomas, probablemente porque están resignados a vivir con estos. [68,90]

Para lograr estos objetivos, el psicólogo debe establecer, en primer lugar, una buena comunicación con el paciente, y una relación de confianza desde la primera entrevista, manteniendo una actitud empática, presentándose, manteniendo una postura abierta y cordial, sin valoraciones ni juicios previos. También es importante conocer el nivel cultural, y el interés por aprender.

En posesión de estos elementos iniciales, se impone:[506]

1. Lograr que acepte el proceso educativo, explicándole previamente cómo y qué se le va a enseñar y cómo.
2. Investigar las expectativas del paciente sobre la enfermedad y su tratamiento, buscando las limitaciones que le produce el AB en la vida cotidiana y preocupaciones que le origina.
3. Inquirir, de forma sencilla y concreta, pero no cerrada (sí o no) y, en lo posible, referidas a la propia experiencia del paciente para conocer sus preocupaciones reales y no sólo sus opiniones.
4. Utilizar un lenguaje que el paciente entienda.
5. Identificar limitaciones concretas.
6. Indagar aspectos positivos (cosas que haga bien) para reforzarlas.
7. Es muy importante descubrir objetivos y pactarlos, investigar lo que busca el paciente, y lo que normalmente tendrá relación con las limitaciones que le genera el AB en su vida cotidiana para que, a través de sus objetivos, se consigan también los clínicos.
8. Aumentar su autoconfianza, mostrándole al paciente su capacidad de aprender.
9. Motivarlo a partir de los pasos ya dados, ofreciéndole la información basada en la valoración previa, enseñándole las habilidades de autocuidado, utilizando refuerzos positivos con frecuencia y resolviendo todos los problemas, así como dificultades que vayan surgiendo.
10. La información debe ser personalizada, de acuerdo a requerimientos individuales, pero con un núcleo básico de contenidos y entregada en etapas sucesivas.
11. El paciente debe tener oportunidad de expresar sus inquietudes y temores, así como de discutir sus expectativas respecto a la enfermedad y su tratamiento.

Con estos elementos quedan creadas las condiciones para redactar el "plan de acción" de conjunto con el paciente, con lo cual se logrará su mayor integración o "adhesión" a este.[417]

Seguimiento por el médico de la familia

Numerosas razones hacen obligado organizar un seguimiento regular:[47]

1. El asma es una enfermedad crónica.
2. Los conceptos patogénicos varían.
3. Aparecen nuevos tratamientos.
4. La propia enfermedad es cambiante.
5. Ello modifica el tratamiento y plan de automanejo guiado.
6. Dar la información gradualmente con frecuentes mensajes para reforzar las habilidades, porque pueden aparecer malos hábitos u olvidos.
7. Vigilar y apoyar el cumplimiento terapéutico.

Durante el seguimiento en el consultorio del médico de la familia el paciente puede aportar, mediante el cuestionario que mostramos a continuación, los datos básicos que permitirán evaluar correctamente la evolución tenida y adecuar el tratamiento según sea necesario. Dedicarle una mayor atención a la autorresponsabilidad, la aceptación de cambio en el estilo de vida y la prevención del deterioro del asma. Tratar de minimizar los síntomas asmáticos e influencias vitales, por ejemplo, soledad, aislamiento, estado físico general, etc. Las visitas de control en el terreno permiten el seguimiento de la enfermedad y facilitar la colaboración del paciente empleando un programa de educación continuada (esquema 36).

Esquema 36
MODELO DE AUTOCONTROL EN APOYO A LAS CONSULTAS DE SEGUIMIENTO

Nombre del paciente: _____ Fecha: ___/___/___

DESDE LA ÚLTIMA VISITA:

¿Ha estado su asma bronquial algo peor?.....(Sí) (No)

¿Ha habido algún cambio en el medio ambiente del hogar o del trabajo, por ejemplo: una nueva mascota, algún fumador?.....(Sí) (No)

¿Ha tenido algún momento en que los síntomas fueron peores de lo usual?.....(Sí) (No)

¿Ha provocado su asma bronquial pérdida de días de trabajo o dejar de ir a la escuela o reducir o cambiar sus actividades?....(Sí) (No)

¿Ha perdido alguna de la dosis de medicamentos por cualquier razón?.....(Sí) (No)

¿Le han causado algún problema sus medicamentos indicados, por ejemplo: temblores, nerviosismo, mal sabor, dolor de garganta, tos, salto en el estómago? .....(Sí) (No)

EN LAS ÚLTIMAS 2 SEMANAS HA TENIDO:

Tos, jadeo, respiración corta u opresión del tórax durante:

- El día.....(Sí) (No)
- La noche.....(Sí) (No)
- Ejercicio o juego .....(Sí) (No)

Si ha utilizado el medidor, el flujo espiratorio máximo ha sido menor de 80 % de su mejor personal.....(Sí) (No)

¿Cuántos días ha utilizado su inhalador con dosis metrada con medicamento de rápido alivio? Total de días.....

¿Está usted satisfecho con la forma en que su asma bronquial ha estado?.....(Sí) (No)

DUDAS Y PREGUNTAS QUE DESEARÍA FUERAN RESPONDIDAS EN LA VISTA MÉDICA:

_____

_____

_____

_____

_____

Capítulo 8

Crisis aguda de asma bronquial

Hemos sublimado, por así decirlo, el período intercrisis de asma bronquial (PICAAB), porque es realmente el estado deseado por todos para nuestros pacientes asmáticos. Pero, pese a todos los esfuerzos preventivos, en ocasiones su evolución sufre un cambio, a veces muy brusco y aquel cuadro asintomático, sin limitaciones físicas y prácticamente sin medicación alguna pasa a una etapa donde los esfuerzos parecerán pocos para revertirla a la condición previa.

Muchas veces no es evidente la razón por la cual se produce esta modificación y en otras pueden ser incriminados numerosos factores, muchos de ellos dependientes de la conducta del paciente frente a su enfermedad. Este reto es mayor si se tiene en cuenta que, en la misma manera que intentamos volver a la etapa anterior, de cómo actuemos, paciente y médico, y de cómo responda al tratamiento, evitaremos que continúe empeorando y se produzca una real amenaza de vida. Esto obliga a ver siempre con mucha responsabilidad e implicaciones las agudizaciones del AB.

Definición

Las crisis agudas de asma bronquial (CAAB), también llamadas *episodios de exacerbación o agudización*, pueden ser definidas como el empeoramiento progresivo del AB, en el plazo de horas a días, con deterioro del cuadro clínico porque el tratamiento habitual se ha hecho insuficiente, o el paciente ha sufrido exposición a un agente desencadenante, manifestándose por una respiración que se hace entrecortada, acompañada de tos, jadeo, opresión torácica, palidez, respiración sibilante o alguna combinación de éstos. En ocasiones puede empeorar en pocos minutos acercándose rápidamente a un estado de real gravedad.[15,26,509]

Integrando los elementos fisiopatogénicos, las CAAB se caracterizan por ser episodios de disnea y jadeo, usualmente reversibles, acompañados de tos, con o sin producción de esputo espeso, síntomas que pueden ser continuos o paroxísticos, con compromiso de la función respiratoria, y que varía desde ligera hasta un cuadro de asfixia, con peligro de vida asociada.[109]

Desde el punto de vista funcional, con las limitaciones obvias de su aplicación, se caracteriza por una reducción del flujo espiratorio, lo que se puede objetivar y cuantificar por las determinaciones de un $VEF_1 = 1000$ mL o un FEM = 150 L / min, que son valores que permiten asegurar que existe una obstrucción aguda e importante. Estos indicadores de la severidad de la CAAB son más confiables que la evaluación clínica que haga por sí mismo el paciente y en ocasiones, hasta el propio médico porque, evolutivamente, su morbimortalidad se asocia a una mala apreciación de la severidad de la crisis, a un tratamiento inadecuado, o porque no hubo respuesta al tratamiento intenso, y esto trae como consecuencia su empeoramiento, una condición de amenaza de vida, con sudoración, utilización de los músculos accesorios y hablar entrecortado, expresión de la real gravedad conocida como estado de mal asmático (EMA).[59,509]

Fisiopatogenia de las crisis agudas de asma bronquial

La primera anormalidad durante la CAAB es un *aumento en la resistencia de vías aéreas*, con un costo respiratorio importante en términos de trabajo y de consumo de O_2, lo cual determina una mala relación ventilación-perfusión y niveles anormales de gases en sangre. Muchas de las vías aéreas, si no todas, pueden estar involucradas, desde la glotis hasta las vías aéreas periféricas, siendo variable el grado de estrechamiento entre estas, lo que determina una mala distribución de la ventilación que se modifica con los cambios en la frecuencia respiratoria.[509]

El estrechamiento de las vías aéreas, básicamente atribuido a la contracción del músculo liso bronquial, es producto, además, del edema de la submucosa y del edema inflamatorio intraluminal. Prueba de ello es la rápida reversión de la función pulmonar alterada, inducida por histamina o metacolina, mediante el empleo de un agonista $\Downarrow_2$-adrenérgico, lo cual sugiere que es la contracción del músculo liso bronquial la causa inicial del estrechamiento de las vías aéreas por esos agentes.

Durante los ataques inducidos, las vías aéreas de los pacientes con AB severa continúan estrechados por tiempo indefinido, a diferencia de los sujetos normales que responden con una curva dosis-respuesta, la cual alcanza la meseta o *plateau*. Es bueno recordar también que, durante los severos episodios de estrechamiento de las vías aéreas, en que algunas vías quedan completamente cerradas, se produce un incremento del volumen residual y atrapamiento de los gases, además de un grado marcado

de hiperinflación, por la pérdida inexplicable de la capacidad elástica pulmonar en algunos asmáticos, que en ciertos casos es reversible.

El grado de estrechamiento de las vías aéreas en respuesta a la contracción de los músculos lisos bronquiales depende, entre otras cosas de:[510]

1. Grado de excitación del músculo.
2. Relación fuerza-estiramiento.
3. Acoplamiento excitación-contracción.
4. Naturaleza y magnitud de la carga presentada al músculo liso bronquial tanto por las vías aéreas como por la interdependencia entre estas y el parénquima pulmonar.

Por último, el incremento en el trabajo de respiración, provoca una mayor carga a los músculos respiratorios y es probable que ello cause disnea. Los asmáticos respiran rápido y superficialmente, mientras que el patrón de respiración resultante ante la presencia de resistencias aumentadas de vías aéreas es de una respiración lenta y profunda. La combinación de hiperinsuflación, carga aumentada, e hipoxemia causan fatiga en los músculos respiratorios, lo que explica, en alguna medida, la existencia de acidosis láctica y elevación de la $PaCO_2$, vista en pacientes con severos ataques de AB.

En el desarrollo de la fatiga diafragmática intervienen la fracción de presión máxima transdiafragmática generada durante cada respiración y la fracción del ciclo respiratorio dedicado a la inspiración en el próximo ciclo. Esta disfunción de la "bomba de aire" es responsable, en parte, de la limitación de la capacidad de ejercicios físicos y ello contribuye a la patogénesis de la disnea y al fallo respiratorio.[510,511]

Cuadro clínico

Desde el punto de vista clínico, el elemento más característico va estar representado por la obstrucción bronquial, en la que interviene, en lo fundamental el broncospasmo y la inflamación, apoyados en una hiperreactividad bronquial (HRB) habitualmente presente, no obstante en algunas formas, el remodelamiento de las vías aéreas y el disbalance neurohumoral desempeñan papeles muy significativos.

Existen 2 tipos de CAAB desde el punto de vista clínico:

1. *Crisis aguda de asma bronquial de instalación súbita:* Se presenta en los asmáticos graves con una frecuencia entre 8,5 y 10 % (aunque diferentes series reportan cifras entre 25 y 77 %); estas crisis constituyen un subgrupo de las CAAB que se relacionan estrechamente con un desenlace fatal o con riesgo vital. Esta forma clínica de instalación, ha sido reportada asociada a 29 % de pacientes que requirieron intubación y ventilación artificial mecánica por una descompensación rápida de su asma, definida como en menos de 3 h.

   Los estudios sobre muerte por asma y de crisis de asma con amenaza de vida o casi fatales, señalan que un grupo de pacientes, en pocas horas, estando bien y aparentemente libres de síntomas, desarrollan episodios agudos severos de asma en períodos de 3 a 4 h, muchas veces con fatales consecuencias, aunque se señala que hay tendencia por parte de los pacientes de subestimar la duración de sus ataques, teniendo en cuenta que en los casos graves resulta pobre la percepción del grado real de obstrucción bronquial, muchas veces asociado con el sobreempleo de broncodilatadores que pueden enmascarar un ataque más prolongado, lo que se demuestra cuando se somete al paciente a un interrogatorio detallado.

   Predomina en hombres y clínicamente son crisis con un perfil caracterizado por la gran rapidez de instalación, a veces fulminantes y en otras con un desarrollo entre 3 y 6 h, con gran propensión a la gravedad extrema (paro cardiorrespiratorio, necesidad de ventilación mecánica, severos trastornos de intercambio gaseoso), y a una rápida mejoría evolutiva, si superan las complicaciones, mostrando una fácil separación del equipo de ventilación artificial. Estudios previos señalan que esta forma aparece más comúnmente en pacientes atópicos y entre ellos, los más susceptibles a los aeroalergenos; desde el punto de vista anatomopatológico salta a la vista la preponderancia de neutrófilos en sus vías aéreas. Terapéuticamente, estos pacientes tendrían 2 características distintivas: el rápido acceso a los cuidados intensivos y el empleo específico de adrenalina.[512]
2. *Crisis aguda de asma bronquial de instalación lenta:* Esta forma clínica de presentación de las CAAB es la más frecuente, y se ve en pacientes femeninos fundamentalmente, con historia de importante morbilidad previa (mayor número de ingresos y de urgencias anteriores, o una de ellas). En los estudios anatomopatológicos predominan los eosinófilos en vías aéreas. Su evolución satisface, en un tiempo muy similar al grupo anterior.

Historia clínica

Interrogatorio

Dada la premura en comenzar el tratamiento en un paciente en CAAB, los elementos que se recogen habitualmente en el interrogatorio deben quedar concretados en pocos minutos. Las preguntas facilitaran, en gran medida, el próximo paso que se relaciona con la clasificación de la intensidad de la crisis, sirviendo además para un rápido diagnóstico diferencial.

Historia previa

Aspectos que se han de tener en cuenta:

1. Atopia (presencia de rinitis alérgica, dermatitis atópica, etc.).
2. Antecedentes familiares de asma, alergia, sinusitis, rinitis.
3. Episodios previos de sibilancia, opresión torácica, falta de aire y tos (a veces el único síntoma).
4. Empeoramiento de los síntomas en presencia de alergenos, identificados o no, irritantes o ejercicios.
5. Ocurrencia o empeoramiento de los síntomas en las noches, que lo hacen despertar.
6. Hospitalización o visitas en el año anterior al cuerpo de guardia por CAAB.
7. Intubación o ventilación mecánica por asma en cualquier época.

Historia de la crisis actual

Establecidas las premisas señaladas, brevemente introducir los elementos relacionados con la crisis actual:

1. Fecha y hora del inicio de los síntomas (inmediatamente calcular tiempo de desarrollo acumulado por la exacerbación).
2. Tratamientos empleados, destacando el uso reciente o actual de corticosteroides (por vía oral o en altas dosis por IDM) y aminofilina.
3. Evolución de su cuadro clínico.

¿Qué intensidad de falta de aire tiene?

Clínicamente se quejará de falta de aire en diferentes grados, que describe acompañada de sibilancia y ansiedad y con frecuencia tos (a veces único síntoma acompañante).

¿Cansancio, agotamiento, sueño?

En caso de ser afirmativa la respuesta, indica rápidamente que se debe considerar un mayor grado de gravedad.

De inmediato, con la valiosa y estratégica información disponible, se pasa al examen físico, concreto y técnicamente impecable.

Examen físico general

Se tratará de precisar rápidamente la presencia o no de:

1. Sudación (sobre todo en posición sentada).
2. Temperatura (al tacto, luego con termómetro).
3. Estado general (agotamiento o no).
4. Posición que adopta, en general y en particular, para respirar (sentado, de pie, apoyado, etc.).
5. Coloración de las mucosas (cianosis o no).
6. Estado de conciencia (cooperativo, irritable, confuso, toma de la conciencia).
7. Habrá taquicardia, con frecuencia > 110 / min. La tensión arterial puede estar cercana a los límites superiores normales cuando no ligeramente hipertenso.
8. Pulso paradójico, relacionándose su magnitud con la gravedad del cuadro.
9. Dermatitis atópica u otro signo de problemas alérgicos en la piel.

Examen del aparato respiratorio

Este examen consta de:

1. *Inspección:*
   a) Hiperexpansión del tórax (hiperinsuflación).
   b) Signos de obstrucción nasal, con aumento de secreciones nasales, respiración bucal.
   c) Frecuencia respiratoria (FR) entre 25 y 40 respiraciones / min. Esta taquipnea no se origina por anormalidades en la composición de los gases en sangre arterial, sino por estimulación de receptores intrapulmonares, con efectos subsiguientes en los centros respiratorios.
   d) Relación fase espiratoria / inspiratoria prolongada.
   e) Evidencias o no de compromiso respiratorio importante (utilización de los músculos accesorios de la respiración durante la inspiración, tiraje intercostal).
2. *Palpación:*
   Normal salvo los hallazgos que signifiquen la presencia de complicaciones tales como: neumotórax, neumomediastino, enfisema subcutáneo, bloque neumónico, con o sin derrame pleural, atrapamiento aéreo severo, atelectasias, etc.
3. *Percusión:*
   a) Normal salvo la presencia de las complicaciones señaladas.
   b) Hiperresonancia con alguna frecuencia.
   c) Pérdida de la variación normal de la resonancia pulmonar por los movimientos diafragmáticos, exagerados o atenuados.
4. *Auscultación:*
   a) Se precisaran ruidos adventicios de *sibilancia,* dato físico cardinal del asma, expresión de broncospasmo, y consecuencia de los bruscos cambios que se están produciendo en el calibre de las vías aéreas; se escuchan en la inspiración y la espiración, aunque son más intensos en esta última fase de la respiración y durante la fase prolongada de la expiración forzada; tienen un carácter polifónico, porque es posible escucharlo en un momento determinado de un tono más alto. Su existencia no establece el

diagnóstico de certeza.

b) Roncos (que sugieren secreciones libres en la luz de las vías respiratorias).

c) Estertores húmedos (que indican infección localizada, o insuficiencia cardiaca).

d) Ausencia o pérdida de la intensidad de los ruidos respiratorios, indicando obstrucción grave de las vías respiratorias.[29]

Diagnóstico de la crisis aguda de asma bronquial

En general el diagnóstico de CAAB, la más común causa de sibilancia, es fácil de establecer en una persona joven, sin trastornos médicos concurrentes, con historia de exacerbaciones y remisiones de obstrucción de las vías respiratorias, acompañado del cortejo sintomático y los signos señalados, la cual recibirá su confirmación cuando se establezca una respuesta rápida al tratamiento broncodilatador.

Diagnóstico diferencial

El desarrollo de crisis agudas de sibilancia, tos, opresión torácica y jadeo, no debe ofrecer muchas dificultades para afirmar que se debe a exacerbaciones de AB, y diferenciarlas de otras condiciones que pueden provocar alguno o varios de estos síntomas sin ser asma verdadera. Operativamente se va realizando, al unísono que el diagnóstico de CAAB, el diagnóstico diferencial con las *asmas falsas*, término que agrupa a un conjunto de afecciones que, aunque por su origen, patogenia y características evolutivas, se distinguen del AB y de sus CAAB, tal y cual las conocemos, en un momento dado pudieran simularla, lo que obliga indefectiblemente a diferenciarlas.

Por ejemplo, el estridor indica obstrucción de las vías aéreas superiores, pero su cuadro clínico puede imitar al asma aguda; por ello se debe explorar la cavidad bucal en busca de lesiones tumorales; los labios y la lengua deben explorarse en busca de angioedema, o signos de cirugía previa como traqueostomía o tiroidectomía, que son causas comunes de esta obstrucción.

A continuación se ofrece una amplia lista de enfermedades que pueden confundir, por sus manifestaciones de sibilancia pulmonar, con el AB:[3,5,29,88]

1. *Causas comunes:*
   a) Bronquiolitis aguda infecciosa, sobre todo por virus, o de origen químico, o por inhalación de gases tóxicos.
   b) Hiperreactividad bronquial posviral.
   c) Broncoaspiración (cuerpo extraño, etc.).
   d) Otras causas de obstrucción de las vías aéreas superiores (angioedema, adenoiditis, etc.).
   e) Estenosis bronquial.
   f) Insuficiencia cardiaca izquierda paroxística (edema agudo del pulmón), o el pseudoasma cardiaco.
   g) Bronquitis aguda o crónica (incluida la enfermedad pulmonar obstructiva crónica).
   h) Fibrosis quística.
   i) Alteraciones ciliares.
   j) Parasitosis intestinal (en niños).
   k) Neumonía eosinofílica y otros infiltrados pulmonares con eosinofilia.
   l) Síndrome de dificultad respiratoria del adulto.
   m) Broncospasmo por aire frío, alergenos inhalados, contaminantes atmosféricos, y otras sustancias irritantes (incluido el reflujo gastroesofágico) en individuos no asmáticos.
2. *Causas raras:*
   a) Obstrucción de las vías respiratorias por:
      – Compresión por masas externas:
         · Tumoración torácica central.
         · Síndrome de cava superior.
         · Tiroides retroesternal.
         · Anillo vascular.
      – Compromiso de las vías respiratorias intrínsicas:
         · Disfunción laríngea de cuerdas vocales.
         · Cáncer del pulmón.
         · Metástasis de tumor de mama.
   b) Síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA).
   c) Síndrome carcinoide.
   d) Sarcoide endobronquial y otras granulomatosis broncocéntricas.
   e) Tromboembolismo pulmonar (TEP).
   f) Mastocitosis sistémica.
   g) Vasculitis sistémica (poliarteritis nudosa).
   h) Vasculitis pulmonar (Churg-Strauss),
   i) Enfermedad psicosomática (disnea psicogénica).

Clasificación emergente de las crisis aguda de asma bronquial según la severidad

Luego del breve interrogatorio y del examen físico concreto realizado, culminando al unísono en un diagnóstico de alta probabilidad y una diferenciación operativa, el próximo paso a realizar de forma ininterrumpida es clasificar la severidad de la CAAB, a partir de las intensidades de los diferentes síntomas y signos apreciados, porque de ello depende el tratamiento a aplicar.

La severidad del AB puede ser definida como la menor cantidad de medicamentos requeridos para su tratamiento, tan leve que no exija tratamiento sistemático, o tan severa que requiere tratamiento intensivo.

Es conveniente aclarar que la severidad del asma, más que la intensidad de los síntomas o la importancia de la obstrucción al flujo, o el mayor requerimiento de $\Downarrow_2$-agonistas, significa pobre control del asma. Tampoco

puede olvidarse que el AB es una enfermedad crónica, por lo que debe tratarse como tal, y no simplemente de un ataque a otro.[5,15,22,26,29,433]

Según la severidad, limitación de actividades en términos clínicos, interrupción del sueño, síntomas acompañantes y, de ser posible, según las determinaciones de las alteraciones del flujo aéreo, las CAAB son agrupadas en 3 categorías o niveles de intensidad:

1. Crisis aguda de asma bronquial ligera.
2. Crisis aguda de asma bronquial moderada.
3. Crisis aguda de asma bronquial severa.

Crisis aguda de asma bronquial ligera

El paciente presenta respiración dificultosa al caminar, se puede recostar, tiene disnea ligera en reposo, puede hablar oraciones y estar agitado; su frecuencia respiratoria está aumentada, usualmente no tiene respiración auxiliar; tiene sibilancia moderada, a menudo sólo al final de la espiración, la frecuencia cardiaca central es < 100 / min, no hay pulso paradójico o es menor de 10 mmHg, el FEM está por encima de 70 a 80 % del mejor valor personal, la gasometría (habitualmente no es necesaria) es normal en términos de PaO_2 y la $PaCO_2$ es menor de 45 mmHg, con una saturación de la hemoglobina > 95 %.

Crisis aguda de asma bronquial moderada

El paciente presenta dificultad respiratoria al hablar, prefiere estar sentado y habla sólo frases; la actividad física está muy disminuida; está agitado y su frecuencia respiratoria es rápida; emplea la musculatura accesoria de la respiración y tiene retracciones supraesternales; la sibilancia es importante, claramente audible, la frecuencia cardiaca central estará entre 100 y 120 / min; puede haber pulso paradójico, con valores entre 10 y 25 mmHg. El FEM es alrededor de 50 a 70 % del mejor valor personal y se determinan alteraciones gasométricas, representadas por una PaO_2 < 60 mmHg y la $PaCO_2$ se mantiene < 45 mmHg; la saturación de la hemoglobina se reduce de 91 a 95 %.

Crisis aguda de asma bronquial severa

El paciente presenta inmovilización parcial o completa, con dificultad respiratoria al descansar; está imposibilitado de acostarse, permaneciendo encorvado hacia adelante, habla limitadamente algunas palabras, se presenta agitado, posiblemente cianótico, y con una frecuencia respiratoria > 30 / min; necesita de los músculos auxiliares para saciar sus necesidades de llevar aire a los pulmones; se constata gran sibilancia que en algunos casos es menos audible (tendencia al silencio pulmonar); la frecuencia cardiaca central es > 120 / min, con pulso paradójico, con frecuencia por debajo de 25 mmHg. El FEM es < 50 % del mejor valor personal, equivalente a < 100 L / min. La gasometría está muy alterada, con una PaO_2 < 60 mmHg, $PaCO_2$ > 45 mmHg, con posible falla respiratoria, y la saturación de la hemoglobina es < 90 %.

Cuando a este cuadro se le agrega somnolencia o confusión mental, el paciente se muestra exhausto y se establece un movimiento paradójico, con retracciones supraesternales y toráxico-abdominales, ausencia de sibilancia, bradicardia, contrastando todo ello con la ausencia de pulso paradójico, se puede señalar que el paro respiratorio es inminente (cuadro 35).[7]

Cuadro 35

Severidad de las crisis aguda de asma bronquial

Aspectos	Crisis leve	Crisis moderada	Crisis severa	Fallo pulmonar
Disnea	Caminando	Hablando	Descansando	En reposo total
Posición	Puede recostarse	Prefiere sentarse	Encorvado adelante	Yace en el lecho
Hablar	Oraciones	Frases	Palabras	No le es posible
Alerta	Puede estar agitado	Usualmente agitado	Usualmente agitado	Sueño, confuso
Frecuencia respiratoria	Aumentada	Aumentada	Frecuente > 30 / min	Lenta
Músculos accesorios	Usualmente no	Usualmente	Usualmente	Paradoja tórax / abdomen
Sibilancia	Moderada (espiración)	Fuerte (sonido)	Usualmente fuerte	Ausencia
Pulso central	< 100 / min	De 100 a 120 / min	> 120 / min	Bradicardia
Pulso paradójico	Ausente < 10 mmHg	± 10 a 25 mmHg	Frecuente presente	Ausente (fatiga músculos respiratorios)
FEM (si es posible)	> 70 a 80 %	De 50 a 70 % aproximadamente	< 50 % o < 100 L / min	No es posible realizar
PaO_2 (FiO_2 0,21)	Normal	< 60 mmHg	< 60 mmHg. Cianosis	< 60 mmHg. Cianosis
$PaCO_2$	< 45 mmHg	< 45 mmHg	> 45 mmHg	> 45 mmHg
Saturación de O_2	> 95 %	De 91 a 95 %	< 90 %	< 90 %

Clasificación flujométrica de las crisis aguda de asma bronquial

Es totalmente recomendable que la gravedad de las CAAB sea valorada por mediciones objetivas del flujo de aire, en especial el FEM y el VEF_1, teniendo en cuenta que, a medida que la resolución de la CAAB se establece, se produce normalización de ambos parámetros, en tanto, el nivel del flujo espiratorio máximo medio (FEMM) permanece deprimido sustancialmente, incluso por algún tiempo más.

Para algunos autores en los niños no existe una correlación significativa entre las determinaciones del FEM, hechas 2 veces al día, y la severidad del asma, por las modificaciones sintomáticas de la VEF_1 y la HRB no específica (cuadro 36).[47]

Otras clasificaciones de la gravedad de las CAAB se combinan diferentes elementos (escala de disnea, FEM, tiempo, etc.), pero consideramos que las actuales vigentes son suficientes.

Tratamiento del asma bronquial en crisis aguda

Las crisis agudas de asma bronquial (CAAB) pueden presentarse en cualquier lugar en que se encuentre el paciente asmático. El tratamiento varía según sea el medio en que sea atendidos. En este sentido, puede ser agrupado en:

1. *Tratamiento hospitalario:*
   a) En el cuerpo de guardia o su sala de observación.
   b) En cualquier sala del hospital.
   c) En las unidades de cuidados progresivos al paciente grave.
2. *Tratamiento extrahospitalario:*
   a) Por el propio paciente.
   b) Por personal médico.
      – En el consultorio del médico de la familia o en policlínico.
      – Durante el traslado al hospital.

Entre los criterios generales están:

1. Iniciar el tratamiento en la etapa más apropiada, según la severidad inicial y luego, de forma escalonada, ir ascendiendo en las etapas si la evolución así lo demanda hasta lograr un buen control.
2. La meta es lograr precozmente la mejoría y luego iniciar la reducción del tratamiento si el control de la CAAB es adecuado.
3. Un tratamiento de rescate con esteroides puede ser necesario en cualquier momento y en cualquier etapa.
4. Si es posible, medir la FEM para (auto)monitorear la respuesta al tratamiento.

Tratamiento en el cuerpo de guardia

Un importante número de acciones asistenciales se comienza a aplicar, de forma organizada, desde el mismo momento en que arriba el paciente asmático en CAAB al cuerpo de guardia, donde la atención debe contemplar los aspectos siguientes:

1. *Medidas iniciales:*
   a) Oxigenoterapia.
   b) Canalización de vena si es necesario.
   c) Análisis complementarios básicos.
2. *Medidas medicamentosas:*
   a) Medicamentos broncodilatadores.
   b) Medicamentos antiinflamatorios esteroideos.
   c) Otros medicamentos.
3. *Medidas no medicamentosas:*
   a) Medidas fisioterapéuticas.
4. *Evaluaciones clínicas periódicas.*
5. *Solucionar las complicaciones y procesos asociados.*

Medidas iniciales

Paralelamente al tratamiento medicamentoso es conveniente tomar muestra de sangre para gasometría arterial y colocar de inmediato una línea intravenosa si se considera que tiene una CAAB severa. En caso contrario, valorar:

Cuadro 36

Gravedad de crisis aguda de asma bronquial según la flujometría

Gravedad	Flujo espiratorio máximo (FEM) en %	Volumen espiratorio forzado en el 1er segundo (VEF_1) en %	Flujo espiratorio máximo medio (FEMM) en %
No alterado	= 80	= 80	= 80
Asma leve	= 80	= 70	De 55 a 75
Asma moderada	= 60	De 50 a 70	De 30 a 55
Asma severa	< 50 %	< 50	De 10 a 30

Oxigenoterapia

Su empleo debe ser sistemático en pacientes con CAAB moderadas a severas, en forma de O_2 "lavado" en agua, de 3 a 5 L / min para mantener la SaO_2 = 90 %, en particular en mujeres embarazadas, infantes y pacientes con enfermedades cardíacas coexistentes, hasta que desaparezcan las manifestaciones de hipoxia, en particular, la cianosis. En caso que estuviera disponible, monitorizar la SaO_2 hasta que se haya logrado una mejoría significativa. En algunos casos severos será necesario utilizar oxígeno mezclado con helio (heliox).

Análisis complementarios básicos

Al mismo tiempo que se han venido realizando todas estas maniobras clínicas se ordenan investigaciones y se dan los primeros pasos del tratamiento. Según la intensidad de las CAAB se priorizan los estudios y, a su vez, según el estado del paciente, unas se podrán realizar y otras no. La sospecha de complicaciones asociadas harán aumentar los estudios particularizados a estas posibilidades:

1. *Gases en sangre:* La gasometría en el asma leve es normal, por lo que no tiene razón de ser realizada. Por el contrario, en las CAAB moderadas resulta imprescindible su indicación, y en aquellos pacientes con crisis severas, con FEM < 50 % (si está disponible), y cianosis, es obligado. En estos pacientes, como regla, se encuentran las alteraciones siguientes:
   a) Hipoxemia entre 55 y 70 mmHg (FiO_2 de 0,21).
   b) Hipocarbia (entre 25 y 35 mmHg).
   c) Alcalemia respiratoria, pura en los inicios y en ataques prolongados, el pH se normaliza por acidemia metabólica compensadora.

   Una $PaCO_2$ normal en pacientes con obstrucción moderada a grave del flujo de aire debe ser motivo de preocupación, porque puede indicar que la carga mecánica sobre el aparato respiratorio es mayor de la que pueden soportar los músculos de la ventilación y es inminente una insuficiencia respiratoria aguda.
2. *Estudios radiológicos:* En 75 % de los pacientes durante las CAAB tienen estudios de rayo X de tórax normales o no se aprecian alteraciones radiológicas específicas de AB. En las crisis graves pueden aparecer diferentes signos radiológicos expresivos de este grado de compromiso, muchos de estos no específicos; por ejemplo:
   a) Hiperinsuflación pulmonar, representada por depresión de los hemidiafragmas y campos pulmonares anormalmente transparentes.
   b) Empastamiento hiliar.
   c) Signos de peribronquitis, anulares o en raíl.
   d) Imágenes de ocupación bronquial (molde mucoso).
   e) Infiltrados pulmonares tenues.
   f) Atelectasias, subsegmentarias o segmentarias.

   No obstante, la sospecha de algunas de las posibles causas o complicaciones pleuropulmonares de las CAAB, por ejemplo, neumomediastino, neumotórax, neumonía, etc., justifican su indicación casuísticamente.[5,509]

   Recientemente se ha señalado el valor de la tomografía axial computarizada (TAC) de alta resolución (cortes de 1 a 1,5 mm) en el diagnóstico de complicaciones que muy sutilmente acompañan las CAAB; por ejemplo:[281]
   a) Colapso lobar o segmentario: Desde hace tiempo se conoce la asociación entre AB no complicada y el colapso lobar o segmentario que, si bien es detectable en el rayo X de tórax convencional, con la TAC de alta resolución (TAC / AR), pueden ser precisados iguales cambios, pero en áreas pulmonares más pequeñas, elevando hasta 21 % la presencia de estos cambios, en pacientes con cuadros de taponamiento mucoso o atelectasias.
   b) Enfisema pulmonar: En las áreas hiperlucentes, vistas por TAC en pacientes asmáticos, no ha sido posible determinar si los signos de enfisema acompañan a una destrucción de la pared alveolar o simplemente es una hiperinflación no destructiva alveolar; la prevalencia de enfisema en el AB utilizando TAC / AR alcanza rangos de hasta 80 %. Se ha postulado que este enfisema tiene una fisiopatogenia diferente en los asmáticos fumadores y, con independencia de la destrucción directa del espacio aéreo distal, se postula que el espacio aéreo respiratorio agrandado puede ser producido por cambios fibróticos y remodelado de las vías aéreas.
   c) Bronquiectasias: La determinación de bronquiectasias (definidas anatómicamente como dilataciones bronquiales, habitualmente asintomáticas) es un hecho establecido con esta técnica, siendo precisado por la mayor relación con el diámetro de la arteria acompañante y permitiendo clasificarla en 3 tipos: cilíndricas, varicosas y quísticas; esta relación ha sido criticada por numerosos autores, porque consideran que sobrestima la prevalencia de bronquiectasias en el asmático.

   No obstante, se ha señalado una prevalencia de hasta 80 % de bronquiectasias en los pacientes asmáticos moderados a severos y de sólo 18 % en los asmáticos ligeros con pruebas cutáneas positivas. Con independencia de las variaciones en la prevalencia entre las bronquiectasias y las dilataciones bronquiales, estas alteraciones son detectables mediante TAC / AR como complicación de los pacientes asmáticos sin aspergiliosis, cambios que no parecen responder al empleo de esteroides y, por tanto, son permanentes. Con criterios más conservadores y empleando la misma técnica se señala una incidencia de 28,5 % de esta complicación.[221]

Estos potenciales hallazgos no justifican la indicación de este estudio, salvo que una evolución desfavorable y estando ya en una UCI, así lo amerite.

3. *Datos electrocardiográficos:* El electrocardiograma (ECG) suele ser normal, con excepción de la presencia de taquicardia sinusal en el asma aguda; puede existir un patrón de sobrecarga derecha: desviación del eje a la derecha, bloqueo de rama derecha, P pulmonale o incluso, anormalidades del segmento ST y la onda T por asma grave y resolverse estas alteraciones a medida que remite el ataque.[5]
4. *Otras investigaciones:* En presencia de fiebre y expectoración purulenta, o una de estas, se hace obligado indicar un hemograma y leucograma con diferencial.

Medidas medicamentosas

Medicamentos broncodilatadores

La primera línea de medicamentos para iniciar el tratamiento en el cuerpo de guardia es el empleo de algún agonista $\Downarrow_2$-adrenérgico, que se administrará a altas dosis, utilizando un espaciador si se dispone. Los productos o combinación de ellos, las dosis y vías recomendadas son:[513]

1. *De inicio:*
   a) Aerosoles con alguno de los broncodilatadores de acción corta siguientes:
      – Salbutamol:
         · IDM: De 4 a 8 (hasta 10 a 15) puff, o 0,05 mg / kg.
         · Nebulización: De 2,5 a 10 mg, o 0,15 mg / kg (0,5 a 1 mL). Para acortar el tiempo de nebulización no diluir el producto.
      – Terbutalina:
         · IDM: 0,10 mg / kg, o 0,25 mg / dosis cada 20 min, hasta 3 dosis en la primera hora.
         · Nebulización: De 5 a 20 mg, o 0,30 mg / kg. Para acortar el tiempo de nebulización no diluir el producto.
      – Ipratropium:
         · IDM: De 8 a 10 puff, o 40 mg / dosis cada 20 min, hasta 3 dosis en la primera hora.
         · Nebulización: 1 mL (0,5 mg) en 3 mL de solución salina 0,9 % más, salbutamol de 0,5 a 1 mL cada 20 min, hasta 3 dosis en la primera hora.

         Esta asociación puede provocar broncodilatación adicional (no confirmada en todos los estudios), en particular, en pacientes con obstrucción severa del flujo aéreo y de preferencia si hay criterio de que los $\Downarrow_2$-adrenérgicos no están siendo efectivos. Se condiciona esta asociación a que no estén presentes síntomas de sobredosis de catecolaminas.[26,514]
   b) Vía parenteral (no ha mostrado ventajas sustanciales sobre los resultados obtenidos mediante medicación inhalada).[15,26]
      – Terbutalina:
         · Subcutánea: 8 ∝g / kg, o 0,25 a 0,5 mg, o
         · Intravenosa: De 0,25 a 0,5 mg, o en
         · Infusión: De 2,5 a 5 ∝g / kg, en 5 o 10 min (produce una razonable buena broncodilación sin causar serios efectos secundarios sistémicos).
      – Aminofilina:
         · Si no se ha empleada previamente:
           5mg/kg de peso ideal, disueltos en 100 mL de solución salina 0,9 %, en 30 min.
         · Si se he empleado previamente:
           2,5 mg / kg de peso ideal disuelta en 100 mL de solución salina 0,9 %, en 30 min.

      Las consideraciones de su empleo fueron ampliamente expuestas previamente. De estas extraemos un resumen de sus pros y contras:
         · No debe ser droga de primera línea, aunque tradicionalmente lo haya sido, ya que sus efectos son ampliamente superados con el nuevo accionar con los $\Downarrow_2$-agonistas por IDM a dosis plena.
         · Nunca se insistirá poco en que se debe interrogar al paciente sobre su empleo previo, tolerancia y, sobre todo, la correlación clínica de su estado actual sobre la base de costo-beneficio.
         · Los pacientes que han tenido poca respuesta con las medicaciones antes señaladas y encontrándose en condiciones clínicas comprometidas, deben recibirla a dosis ajustada estrictamente y en infusión continua, por no menos de 30 min, aunque tampoco sea parte del quehacer histórico con esta droga.
2. *Seguir con:*
   a) $\Downarrow_2$-agonista / IDM: Repetir la dosis inicial cada 20 min (3 dosis / h) por 1 o 2 h más y si hay mejoría, se espacian a cada 3 a 4 h hasta que se consideren logrados los beneficios propuestos (o según FEM, si está disponible), o hasta que aparezcan efectos secundarios como: temblores, taquicardia, arritmia importante, etc.[15,423]
   b) $\Downarrow_2$-agonistas / nebulizaciones: Repetir cada 1 o 2 h si el paciente no ha respondido rápidamente y hay que hospitalizarlo. Cuando la mejoría es aparente, las nebulizaciones se espacian a cada 4 a 6 h.[15,317]
   c) Aminofilina: Utilizar cada 8 h el equivalente a la dosis inicial o, preferentemente, 0,9 mg / kg / h en infusión continua por 8 h. En este momento se impone la dosificación de aminofilina en sangre para controlar los reales valores terapéuticos y evitar manifestaciones de toxicidad por sobredosis.[515]
3. *Este tratamiento se complementa con:*
   a) Evaluación de la respuesta subjetiva del paciente junto con los hallazgos físicos.

b) Control de la función pulmonar, si está disponible, en pacientes que al inicio tenían VEF_1 o FEM =30 % de lo predicho.
c) Valorar una nueva gasometría arterial para seguimiento de la $PaCO_2$ en aquellos pacientes en que se sospeche hipoventilación o severo distress.

Medicamentos antiinflamatorios esteroideos

El mejor criterio de indicación de esteroides en la crisis aguda de AB es la presencia de signos de refractariedad a los $\Downarrow_2$-agonistas, al no haber respuesta al tratamiento en presencia de manifestaciones de toxicidad medicamentosa por sobredosis.

Como regla, en todo paciente que arribe al Servicio de Urgencias y sea clasificado como portador de CAAB moderada a severa, se debe iniciar el tratamiento con esteroides, o continuarlo si los tomaba previamente. En contra de la tradición y la experiencia de emplearlos por vía intravenosa, cuando se emplean por vía oral sus resultados resultan ser tan eficaces en tiempo y magnitud de la respuesta, salvo que se plantee algún problema de absorción gastrointestinal (vómitos, por ejemplo).

Otros medicamentos

A este nivel asistencial no se recomienda el empleo de antibióticos, aunque estos pueden ser necesarios en condiciones tan particulares como fiebre, esputo purulento o con evidencia de bronconeumonía bacteriana asociada. Tampoco es recomendable una hidratación agresiva.

No deben ser indicados a este nivel de atención los grupos de medicamentos siguientes: mucolíticos, sedantes, ansiolíticos, hipnóticos, antihistamínicos, sulfato de magnesio.[509]

El resumen de lo anteriormente expuesto se presenta en el cuadro 37.

Medidas no medicamentosas

La quinesioterapia puede ser beneficiosa en pacientes con tos ineficaz o con poca fuerza muscular y puede y debe ser aplicada en el lugar de atención de la crisis aguda luego de cumplimentado los pasos anteriores.

Evaluaciones clínicas periódicas

En los pacientes con CAAB severa urge repetir las valoraciones pasados 30 a 60 y 60 a 180 min después del inicio del tratamiento con agonistas $\Downarrow_2$-adrenérgicos (luego de la primera y tercera dosis). Después de estas pueden definirse 2 acciones:[26,516]

1. Ingreso hospitalario.
2. Alta hospitalaria.

Ingreso hospitalario

Uno de los momentos culminantes de la asistencia de la CAAB en el cuerpo de guardia es la determinación de este paso asistencial. La historia del paciente, la gravedad de la crisis, la terapéutica empleada, la respuesta al tratamiento inicial y la evolución ulterior obligan a tomar decisiones muy importantes, una de ellas es decidir el ingreso en:

1. *Unidad cuidados intermedios-polivalente:*
Existe un grupo de pacientes con alto riesgo durante las exacerbaciones, los cuales deben ser hospitalizados con independencia de su aparente buena evolución. Los criterios de ingreso en las unidades de cuidados intermedios-polivalentes (UCIM-P) más prácticos son:[7,509]
   a) Síntomas prolongados antes de la visita actual al cuerpo de guardia.
   b) Respuesta inadecuada al tratamiento en las dos primeras horas de terapia.
   c) Pacientes con alto riesgo.
   d) Persistencia de FEM < 40 % (si está disponible).
   e) Si se han empleado esteroides por vía sistémica, o en altas dosis por IDM de forma permanente.
   f) Ingresos previos por CAAB o visitas frecuentes al cuerpo de guardia por recurrencia de sus CAAB.
   g) Historia de ventilación artificial previa por estado de mal asmático, o de ingresos en UCI-P o UCIM-P en el año anterior.
   h) Condiciones difíciles en el hogar o para transportarse de producirse un nuevo deterioro de su cuadro asmático.
2. *Unidad de cuidados intensivos-polivalente:*
Estas unidades se caracterizan por lograr el control y recuperación de pacientes asmáticos gravemente afectados, en particular, los que presentan compro-miso ventilatorio y son potenciales candidatos al empleo de ventilación artificial mecánica, o están en riesgo vital o porque las medidas tomadas a otros niveles, aún siendo las correctas, no han logrado revertir la severidad del cuadro de broncospasmo severo. Los criterios recomendados para decidir el ingreso de este paciente en la UCI-P, son:
   a) Falta de respuesta al tratamiento inicial enérgico o evolución no satisfactoria estando en el cuerpo de guardia, en la sala general, o aún en la UCIM-P.
   b) Pacientes con crisis severa o en condiciones de riesgo vital (confusión, somnolencia, otros signos de paro respiratorio inminente o pérdida de la conciencia).
   c) Paro respiratorio, inicialmente atendido estando el paciente dentro o fuera del área hospitalaria.
   d) Pacientes asmáticos con complicaciones pulmonares (barotrauma, neumonía, etc.), o extrapulmonares (insuficiencia cardiaca, diabetes mellitus descontrolada, etc.) que hagan más difícil la evaluación y el control de la CAAB.

Cuadro 37

Principales medicamentos en la crisis aguda de asma bronquial

Medicamento	Aerosol*	IDM	Parenteral	Oral
Salbutamol	Inicio: 2,5 a 10 mg (o 0,15 mg/kg) Repetir cada 20 min, por 3 dosis Sí mejoría: cada 1 a 4 h según necesidad o 10 a 15 mg/h continuo	Con espaciador: De 4 a 8 puff cada 20 min hasta por 4 h Repetir: cada 1 a 4 h hasta mejoría o presencia efectos secundarios	Inicio: De 5 a 10 ∝g/kg (o 200 ∝g) Repetir: igual dosis en infusión continua	
Terbutalina	Inicio: De 2 a 10 o 20 mg (o 0,3 mg/kg) Repetir: en 15 o 30 min Si mejora: cada 4 h solo por necesidad	Con espaciador: 4 puff de 250 ∝g Repetir: cada 1 min hasta mejoría o efectos secundarios	Inicio: 0,25 a 0,5 mg, vía subcutánea Repetir: cada 20 min, por 3 dosis (1 mg/mL)	
Ipratropium	Inicio: 0,5 mg (2 mL) Repetir: cada 30 min por 3 dosis Si mejora: cada 2 a 4 h según necesidad	Inicio: De 4 a 8 puff según necesidades		
Adrenalina			Inicio: 0,3 mg subcutáneo Repetir: 0,3 mg en 10 min	
Prednisona				Inicio: 2 mg/kg (de 120 a 180 mg/día) en 2 a 3 dosis, por 48 h Seguir: de 60 a 80 mg/día. Al alta; de 40 a 60 mg/día por 3 a 10 días
Prednisolona			Inicio: 2 mg/kg Repetir: según la evolución	
Hidrocortisona			Inicio: de 200 a 500 mg por vía intravenosa Repetir: 2 mg/kg cada 4 h vía intravenosa o Infusión: 0,5 mg/kg/h	
6-metilprednisolona			Inicio: 125 mg o 60 a 80 mg cada 6 a 8 h	Inicio: de 40 a 60 mg cada 8 h
Betametasona			8 mg	
Aminofilina			Inicio: de 5 a 6 mg/kg vía intravenosa durante 20 a 30 min o 250 mg durante 30 min. La mitad si hay tratamiento previo Continuar con infusión: 0,6 mg/kg/h	

(*) De 2 a 4 L/min.

3.*En sala general:*

En ocasiones es posible, en otras obligado, ubicar al paciente en CAAB en una sala general dada la buena respuesta obtenida previamente en otros niveles asistenciales. En general los principios del tratamiento en las salas generales son los mismos que los empleados en los cuerpos de guardia. Las principales acciones a desarrollar son:

a) Continuar el empleo de broncodilatadores aerosolizados y esteroides parenterales u orales.
b) Oxigenoterapia según sea necesario.
c) Controles clínicos frecuentes, en particular, buscar signos de *distress* respiratorio y fatiga.
d) De estar disponible, realizar medidas objetivas de VEF_1 o FEM y determinación de la SaO_2 mediante oximetría de pulso.

A manera de resumen se expone el tratamiento escalonado de la crisis aguda de AB en el cuerpo de guardia (esquema 37).

Alta hospitalaria

Entre los aspectos a tener en cuenta se encuentran:

1.*Desde el cuerpo de guardia:*

El paciente puede ser enviado a su casa desde el cuerpo de guardia o desde la sala general. Esta decisión debe ser sopesada meticulosamente, sin apresuramientos y con criterios sólidos, los más objetivos posibles. Se considera que puede regresar a su hogar producto de su buena evolución, los pacientes que al momento del alta tienen las características siguientes:

a) Cuadro clínico estable, con pocos síntomas ligeros o ninguno durante un período de observación no menor de 60 min luego de la última dosis de broncodilatadores.
b) Si está disponible: FEM = 70 % de lo predicho.
c) No complicaciones pendientes de resolver.

En el orden medicamentoso, el tratamiento debe ser,prácticamente, el mismo que ha estado recibiendo en la última hora y, dado el importante papel de la educación preventiva para el paciente asmático, se le debe recordar aspectos básicos educativos, por ejemplo:[509]

a) Reconocer los signos de recaída de la crisis aguda precozmente.
b) Consultar con prontitud en caso de recaída de su crisis aguda.
c) Emplear adecuadamente el IDM del broncodilatador y del antiinflamatorio.
d) Iniciar el tratamiento preventivo de las CAAB (habitualmente incluye, en los próximos 8 a 10 días, el empleo esteroides a ciclo corto para evitar la recaída).

2.*Desde la sala o desde la unidad de cuidados intermedios-polivalente:*

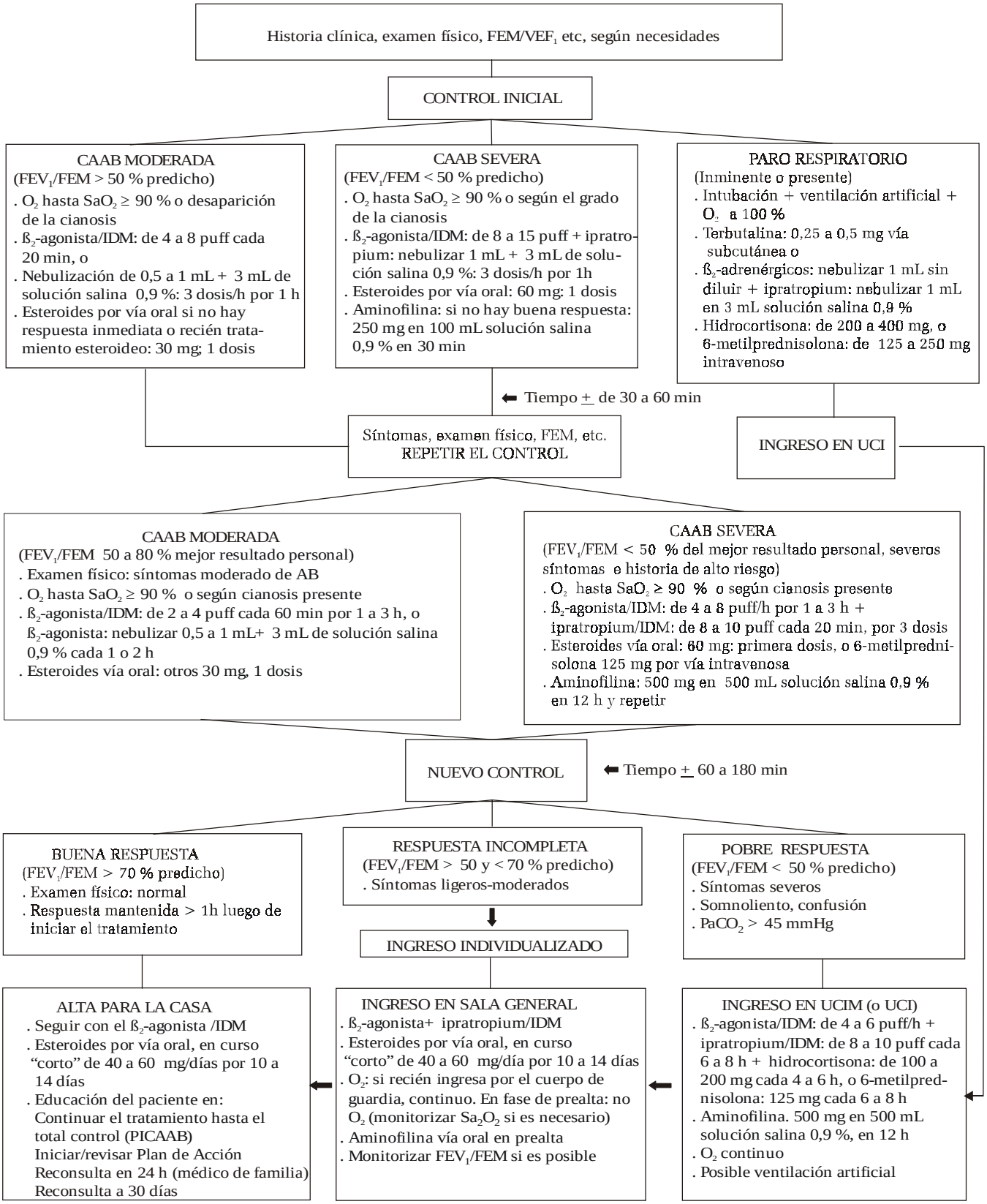
Aunque aquí se dispone de un mayor tiempo evaluativo para tomar la decisión final de alta médica, no es menos cierto que estos pacientes estuvieron más comprometidos toda vez que necesitaron ser ingresados, muchos de ellos procedentes de la unidad de cuidados intermedios o intensivos. Por tanto se trata de pacientes en los cuales aún las manifestaciones de inflamación de las vías aéreas no están totalmente controladas, aunque tal situación carezca de expresión clínica. Por ello es preferible tratar de objetivizar su función pulmonar como una garantía del paso que se va a tomar, debiendo cumplir el paciente los criterios de alta siguientes desde estas salas o unidades:

a) Haber recibido tratamiento por no menos de 48 a 72 h.
b) Mantenerse estable clínicamente, luego de un período de observación estrecha, 12 a 24 h antes del alta empleando el tratamiento que será continuado en la casa.
c) Requerimientos de $\Downarrow_2$-agonistas no más frecuentes que cada 8 a 12 h.
d) Dormir sin crisis obstructiva nocturna ni en horas de la madrugada.
e) Ser capaz de caminar tranquilo por el día.
f) Examen físico normal o muy cercano a lo normal.
g) Si es posible precisarlo, FEM o VEF_1 > 70 % del valor teórico después de emplear el $\Downarrow_2$-agonista y una variabilidad del FEM < 20 %.

El plan terapéutico que recibe al alta el paciente en el cuerpo de guardia debe ser muy simple, pero al alta de hospitalaria debe llevar un plan escrito mucho más detallado, destacándose los aspectos educativos dado el importante papel de la educación a los fines de completar su recuperación y evitar nuevas recaídas; por ejemplo, recordarle al paciente que debe: [26,509,517]

a) Asegurarse que, al salir del hospital, posee suficiente medicación $\Downarrow_2$-agonistas, tabletas de esteroides, etc. para cumplir el tratamiento indicado (habitualmente de 7 a 14 días) o hasta la próxima consulta.
b) Identificar y evitar el factor (o factores) desencadenante que precipitó la CAAB reciente.
c) Recordar los factores de riesgo relacionados con la muerte.
d) Reconocer precozmente una nueva exacerbación y consultar con prontitud si se produce.
e) Recibir instrucciones verbales y escritas de cuando incrementar la medicación indicada.
f) Cumplir correctamente el tratamiento impuesto.
g) Analizar y educarse en la adecuada técnica de empleo del IDM.
h) Educarse en las medidas de control necesarias de su medio ambiente.

Esquema 37
TRATAMIENTO ESCALONADO DE LA CRISIS AGUDA DE ASMA BRONQUIAL
EN EL CUERPO DE GUARDIA



i) Tener total claridad de cuando debe comenzar o incrementar la dosis de los glucocortiocides inhalables.
j) Educarse y recibir entrenamiento en cómo monitorizar su FEM (si el equipo está disponible) y cómo interpretar los hallazgos.
k) Visitar al médico de la familia a las 24 h del alta para ratificar que la evolución sigue siendo satisfactoria y que el cumplimiento del tratamiento es el correcto.

Además de estos elementos, se le entrega un turno referido para la próxima consulta que, a partir del alta desde el cuerpo de guardia, debe ser entre los 3 y 5 días, o sacar un turno para hacerlo en los próximos 7 días. Enfatizarle la necesidad de continuar un cuidado regular a cargo de su médico de la familia o en la consulta especializada de la "comisión de asma" de la institución que le corresponda.

Tratamiento para la casa

El tratamiento que continuará el paciente en su casa, obligadamente debe ser iniciado 12 a 24 h antes del alta hospitalaria y acercarse lo más posible al tratamiento preventivo que ejecutará durante un tiempo prolongado, con las obligadas adecuaciones que hará el médico de la familia según la evolución mantenida. Por tanto, exige una profunda meditación a la luz de la historia asmática del paciente y su reciente episodio de agudización, importante si se tiene en cuenta que fue necesario ingresarlo. La epicrisis al alta será un documento valioso para el seguimiento por el médico de la familia y contemplará el tratamiento al alta para la casa:

1. Modificar las indicaciones médicas hacia la vía oral, o un régimen de inhalaciones.
2. Particularizar la reducción de los $\Downarrow_2$-agonistas y dejarlos según necesidades.
3. Valorar cuidadosamente la dosis de GCI con que debe salir del hospital.
4. Analizar las drogas que deben acompañar a este tratamiento básico.
5. Incluir, sistemáticamente, un curso corto de esteroides vía oral (la prolongación más allá de 15 días exige un nuevo control médico al cabo de ese tiempo para decidirlo).
6. Actualizar el "plan de acción" del paciente (y su familia), enfatizando en el cumplimiento de los aspectos que hayan sido violados previo a su arribo al cuerpo de guardia.

Recaída de la crisis aguda de asma bronquial

Un aspecto interesante y común en los cuerpos de guardia es la atención a pacientes con recaída del ataque asmático moderado a severo (de 15 a 25 % de los pacientes), que se presenta entre los 7 y 10 días después de haber sido atendidos por CAAB. Sin embargo, si al salir del cuerpo de guardia se les indica mantenimiento de esteroides, junto con aminofilina de acción prolongada (de 300 a 600 mg / día), se reduce su nueva concurrencia al cuerpo de guardia hasta 6 %.[288,406,518]

¿Cómo prevenir la muerte por asma bronquial?

Para la prevención de la muerte por asma se recomiendan numerosas medidas, entre las que se destacan:[55,60,289]

1. Indicar un tratamiento medicamentoso efectivo y simple, que resulte de la aceptación del paciente.
2. Facilitar el acceso expedito a la atención médica continua y de emergencia.
3. Vigilar la eficiencia del tratamiento mediante *tests* objetivos de la función pulmonar cada cierto tiempo.
4. Identificar los pacientes de alto riesgo para un seguimiento más frecuente.
5. Facilitar al paciente asmático un "plan de acción" para las crisis, más detallado para los de alto riesgo, mediante el cual pueda reconocer que el empeoramiento de su estado requiere hospitalización.
6. Brindar una educación eficiente no sólo al paciente, sino a toda la familia y, por encima de todos, a los médicos y otros profesionales de la salud sin cuyos conocimientos y cooperación toda educación de salud es inefectiva.
7. Empleo temprano de corticosteroides para devolver la eficacia a los simpaticomiméticos y evitar, además, que los subutilice en los días que preceden a la crisis última, ya que ello se encuentra directamente ligado a la morbilidad y mortalidad del asma.

Complicaciones y procesos asociados

Incremento de las secreciones bronquiales

De forma periódica o constante, en numerosos asmáticos se produce un incremento de la producción de mucus en las vías aéreas, estando hipertrofiadas las glándulas mucosas y el número de células en copa aumentadas. Tal acumulo de la secreción de mucus desempeña un importante papel en la oclusión de las vías aéreas del asmático. Los principales mecanismos invocados son: aumento de producción y secreción, aclaramiento mucociliar anormal y otras causas.[114]

Aumento de la producción y secreción de mucus

Se piensa que este aumento de la producción y secreción de mucus sea causado por los mediadores químicos que participan en la aparición de la crisis asmática.

Las glándulas submucosas de las vías aéreas humanas segregan en respuesta a la histamina, leucotrienos C-4 y D-2, prostaglandinas A-2, D-2, F-2α, E-2 y los 5-HETEs, 8- HETEs, 11- HETEs y 12-HETEs. También los mediadores derivados del mastocito y del metabolismo del ácido araquidónico, la acetilcolina, numerosos opioides, agonistas α-adrenérgicos, secretagogos mucosos macrófago-derivados y anafilotoxinas, también estimulan la secreción de mucus; este mecanismo queda en evidencia por el hecho de que puede ser controlado con el cromoglicato de sodio, clásico inhibidor de la liberación de mediadores desde los mastocitos.

A causa del proceso inflamatorio y la sobreproducción de moco y líquido del edema se produce un exceso de esputos, que pueden provocar que el paciente muera "ahogado en sus propias secreciones".[18,30,47,192]

También esta excesiva secreción de mucus es la causa más destacada de muerte en el estado de mal asmático (EMA) y contribuye de forma importante a la morbilidad. En este sentido, los estudios anatomopatológicos de casos fallecidos por en EMA, casi siempre revelan secreciones difusas de mucus y formación abundante de tapones mucosos que contribuyen, de forma significativa, a la obstrucción bronquial, de ahí su presencia habitual en pacientes con asma fatal.

En años recientes se ha señalado que la hiperplasia de las células en copa y las glándulas submucosas, así como los tapones de mucus, son comunes también en el asma ligera. El análisis de las muestras de esputos y de estos tapones muestran niveles anormalmente altos de proteínas, tan elevados como en los que sufren bronquitis crónica, enfisema y fibrosis quística, aunque esta alta concentración no se aprecia en las muestras de lavado alveolo-bronquial.[100,208]

Aclaramiento mucociliar anormal

Los pacientes que producen escasas cantidades de esputo frecuentemente consideran que permanecen aún en los pulmones importantes cantidades, y que su compromiso respiratorio podría mejorar si pudieran expectorar sus secreciones. En realidad los niveles de transporte mucoso en las vías aéreas del asmático comparados con el de las personas normales son más bajos, aún durante la remisión, e incluso en los completamente asintomáticos. Los hallazgos *post mortem* en asmáticos muestran hipertrofia de las glándulas mucosas, aumento del número de células en copa y secreciones excesivas en las vías aéreas.

Esto sugiere la existencia de un serio problema en el aclaramiento mucociliar de estos pacientes; por ejemplo, se señala que sus esputos contienen un componente que inhibe las contracciones ciliares y que, entre los factores posiblemente ciliotóxicos, se incluyen la elastasa del leucocito, la proteasa neutral y la proteína básica mayor del eosinófilo (PBM).[229]

El aclaramiento mucociliar deprimido debe ser sospechado en aquellos pacientes con AB que no respondan bien a la terapia convencional en presencia de síntomas de sobreproducción de secreciones bronquiales persistentes, espesas, viscosas y adherentes, coincidentes con disnea, jadeo y tos no productiva.

Este aclaramiento mucociliar anormal en pacientes asmáticos resulta un marcador de inflamación bastante sensible y no caben dudas de que el proceso inflamatorio continua avanzando, incluso cuando el asma se encuentra en remisión y mejoren las características anormales del mucus y del trastorno del escalador mucociliar.

No obstante, hay autores que destacan que en el AB los cambios en la bioquímica del mucus y su reología no son dramáticos y no parecen ser determinantes para comprometer el aclaramiento mucociliar por sí mismo; otros señalan que, a veces, el paciente confunde hipersecreción con otras causas de obstrucción de las vías aéreas (solamente 8 % de los pacientes presentan broncorrea) y consideran que sus síntomas aéreos se deben a ello, cuando la principal causa es el edema de las membranas mucosas o la broncoconstricción.[229,393]

Otras causas

Existen otras causas de sobreproducción de secreciones bronquiales; entre ellas están: las bronquiectasias (que no son infrecuentes en estos pacientes cuando se emplea la TAC / AR para precisarlas), y la bronquitis crónica sobreimpuesta al AB, con o sin obstrucción del tractus respiratorio, que muestra muy alteradas sus secreciones, especialmente durante los períodos de exacerbación, provocando grandes dificultades para expulsarlas (razón para considerar el empleo de los mucolíticos).

Es bueno recordar que un número importante de bacterias gram positivas y negativas, frecuentemente aisladas en pacientes con bronquitis crónica exacerbada, producen un mucopolisacárido extracelular altamente viscoso (protector activo de las bacterias contra el antibiótico) que pueden modificar mucho las características del mucus.[15,104,522]

Tratamiento de las secreciones

Antes de decidir el tratamiento, se hace obligado preguntarse cuán importante o real es el problema que tenemos con las secreciones y cuál es la causa que lo está produciendo. Uno debe preguntarse:

1. ¿Realmente el paciente tiene dificultad para expulsar sus esputos?
2. ¿Existe aumento del volumen de esputos?
3. ¿Está alterada la consistencia del esputo? (¿muy grueso, tenaz, gomoso, muy licuado o fino?)

En caso afirmativo de que las condiciones de las secreciones abundantes exijan un tratamiento apropiado, las principales medidas a tomar para solucionar este problema son las siguientes:

1. *Tratamiento de la causa de base:*
   a) Tratamiento de la inflamación para disminuir la producción de las secreciones bronquiales:
      – Glucocorticoides inhalables.
      – Antihistamínicos H-1 de segunda generación.
      – Antihistamínicos H-2 (la cimetidina como inhibidor de la histamina).
      – Esteroides por vía oral.
   b) Disminución de la secreción glandular histaminoinducida:
      – Atropina (como inhibidor de la estimulación colinérgica).
      – Escopolamina.
   c) Incrementar el aclaramiento ciliar:
      – ⇓-adrenérgicos por IDM.
      – Aminofilina por vía oral.
   d) Reducción de la liberación de las mucoglicoproteínas:
      – Mucolíticos.
      – Expectorantes.
      – Antibióticos.
      – PGE-2
      – Ácido eicosatetraenoico y otros inhibidores de la lipooxigenasa.
      – Péptido intestinal vasoactivo, etc.
2. *Otras acciones:*
   a) Aerosoles ultrasónicos de solución salina.
   b) Drenaje postural, palmoteo o vibración.

Atención de la causa de base

La atención adecuada de la inflamación de la mucosa bronquial debe expresarse, a corto plazo, en una disminución de las secreciones. Con frecuencia es suficiente elevar la dosis de los glucocorticoides inhalables (GCI) hasta 800 o 1 000 ∝g / día; en otros es necesario administrar corticoesteroides por vía oral y antihistamínicos de segunda generación para reducir el volumen de esputos y mejorar, probablemente, las propiedades reológicas de las secreciones bronquiales. La secreción glandular histaminoinducida puede ser prevenida por drogas parasimpáticas como la escopolamina y la atropina (como inhibidor de la estimulación colinérgica) a dosis de 1,2 mg cada 6 o 12 h, por nebulización, sugiriendo ello que un reflejo muscarínico puede estar involucrado. Los ⇓-agonistas y la aminofilina estimulan el aclaramiento mucociliar.

Otras drogas que tienen efecto bronquial sobre la secreción y el transporte mucocilar de forma beneficiosa, en particular, en pacientes con enfermedades pulmonares obstructivas, son aquellas que reducen la liberación de las mucoglicoproteínas en las vías aéreas *in vitro*, por ejemplo, la PGE-2, el ácido eicosatetraenoico y otros inhibidores de la lipooxigenasa, el péptido intestinal vasoactivo, etcétera.

Mucolíticos

Una situación de broncorrea en asmáticos crónicos, dada por la secreción de grandes cantidades de esputos licuados (que en esas condiciones facilitan la transportación), no justifica el empleo de mucolíticos. Por tanto, el empleo de este producto queda reducido a la presencia de dificultad para expectorar por el incremento de la viscoelasticidad del esputo.[15]

La *acetilcisteína* es el producto más utilizado, ya que se ha visto que la inhalación de grandes cantidades de este medicamento, reduce la viscoelasticidad por la ruptura de los puentes disulfidrilos de la mucina, pero es un irritante local y debe ser combinado con un broncodilatador. Su empleo tópico durante el lavado alveolo-bronquial en el asma severa provoca un efecto mucolítico directo, con limpieza del árbol bronquial. También el efecto antioxidante que posee es, probablemente, su más importante propiedad al determinar cierta protección contra los efectos tóxicos del humo del cigarro.[15]

Expectorantes

El uso de expectorantes en el tratamiento del asma es muy controversial. Los productos yodados son frecuentemente utilizados, porque posiblemente incrementen del contenido de agua de las secreciones. El glicerol iodinado no es muy utilizado, no obstante que sea considerado como el más útil al hacer menos frecuente y severa la tos, facilitar la producción de esputo, reducir la viscosidad y grosor del esputo, y disminuir el número de puff del broncodilatador que requiere diariamente; entre sus reacciones ocasionales está el producir *rash* o malestar abdominal.[109]

El ioduro de potasio está asociado a efectos adversos dependientes de la dosis: erupciones acneiformes en la piel, agrandamiento de las glándulas salivales, náuseas, vómitos, malestar abdominal, agrandamiento del tiroides y diarreas. El guayacolato de glicerilo tiene propiedades muy parecidas.

Se ha empleado la bromohexina y su metabolito el ambroxol, producto que mejora los síntomas y quizás tenga cierta acción preventiva en pacientes con bronquitis crónica. Su eficacia en el asma no es conocida. La utilidad clínica de estas drogas es probablemente modesta en la mayoría de los asmáticos, en la misma manera que los efectos secundarios son también ligeros.[15]

Antibióticos

Raras veces es necesario utilizar antibióticos en el manejo del asma, en particular en las agudizaciones (CAAB); algunas razones se apoyan en que las infecciones no son comunes en el asmáticos, o que se trata de infecciones virales u ocasionalmente por micoplasma, pero el incremento de la producción de esputos, su expulsión inadecuada, la potencialidad de bronquiectasias y el empleo de esteroides serían algunas consideraciones para valorar su empleo. La evaluación clínica, apoyada en estos de microbiología, podría dar una respuesta afirmativa casuísticamente. Para muchos autores, cuando se valore el empleo de un antibiótico para una infección del tractus respiratorio bajo, el único patógeno para considerar es el micoplasma y, por tanto, los antibióticos macrólidos, como la eritromicina y similares, son las drogas de elección.[22]

Tratamiento extrahospitalario de la crisis aguda de asma bronquial

El éxito del tratamiento de las CAAB, con independencia del nivel de atención o autoatención depende, ante todo, de la precocidad conque se comience, de ahí la importancia de iniciarlo desde el mismo lugar en que se establece la crisis (casa, trabajo, escuela, etc.). El cumplir esta regla permitirá ganar tiempo, ya que ciertos medicamentos utilizados sólo alcanzan su pico de acción pocas horas después de utilizados, aspecto vital en caso de no responder a las medidas iniciales, escalonadas, que serán detalladas a continuación.

Plan de acción

Para poder enfrentar con éxito una exacerbación de su AB en un medio extrahospitalario, el paciente debe contar con el *plan de acción*, documento escrito por el médico de asistencia, previamente discutido en detalles con él, de manera que este automanejo guiado tenga la inequívoca característica de ser dirigido o controlado de hecho por el propio médico, es decir, no da lugar a improvisaciones o autogestiones. Este plan contempla un conjunto de acciones de cómo diagnosticar sus inesperados síntomas y apreciar los signos cardinales de empeoramiento del AB que indiquen la necesidad o no de ir al policlínico de urgencia o, incluso, de solicitar ayuda emergente (ambulancia).

Acciones diagnósticas

Lo primero que debe reconocer el paciente, es que está sufriendo una CAAB. Numerosos factores condicionan un tardío reconocimiento por parte del paciente, aunque no es lo frecuente. Se recuerdan en el plan las principales manifestaciones clínicas que pueden presentar y que, basándose en estas, considere de inmediato la importancia que tiene la exacerbación. Entre ellos se destacan:

1. *Expresiones de una crisis aguda de asma bronquial leve:*
   El paciente que previamente no presentaba tos, jadeo u opresión torácica, que ha estado realizando sus actividades normales y que, si ha podido medir su FEM, ha sido mayor de 80 % de su mejor registro, y que ahora presenta disnea (sólo al caminar), respira menos de 30 veces / min y tiene un pulso radial < 100 / min.
2. *Expresiones de una crisis aguda de asma bronquial moderada:*
   Con frecuencia estos pacientes han venido presentando previamente tos, jadeo, opresión torácica y falta de aire, que le obliga a levantarse por las noches, todos de intensidad variable pero menor al estado actual donde presenta:
   a) Disnea al hablar.
   b) Respiración menor de 30 veces / min.
   c) Pulso entre 100 y 120 / min.
   d) Si dispone del equipo, el FEM estará entre 50 y 70 % del valor teórico.
3. *Expresiones de una crisis aguda de asma bronquial severa:*
   El paciente está teniendo una respiración muy corta, o las medicinas de alivio rápido no han ayudado, o no puede realizar sus actividades habituales, o sus síntomas son iguales o peores después de 24 h con el tratamiento para una CAAB moderada, destacándose en este punto evolutivo:
   a) Disnea que no le permite hablar en frases completas.
   b) Respiración mayor de 30 veces / min.
   c) Pulso mayor de120 / min.
   d) Si dispone del equipo, el FEM será < 50 % del teórico o mejor previo.
4. *Expresan una crisis asmática aguda con riesgo de vida:*
   a) Compromiso de conciencia (irritabilidad, somnolencia, incoherencia, toma de la conciencia, etc.).
   b) Esfuerzo respiratorio débil.
   c) Pulso lento.
   d) Cianosis; la coloración "morada" en uñas, labios y piel se correlaciona con una FEM < 30 % del valor teórico.

La tarjeta donde se recoge el "plan de acción", debe ser explicada en detalles; por ejemplo, los valores que corresponden a cada zona y la medicación que debe tomar, con número de veces, dosis, etc. y a la vez, se comprueba que lo comprende, que puede utilizarla sin memorizar nada y si la supo emplear bien en caso de haber tenido necesidad de ello (esquema 38).[506]

Esquema 38
PLAN DE ACCIÓN

Plan de acción antiasma

Paciente: Nombre	1er Apellido	2do Apellido

ZONA VERDE (Todo va bien!)

Tomar estas medicinas de control a largo plazo cada día

- No tos, jadeo ,opresión torácica o falta de aire de día o en la noche
- Puede realizar sus actividades habituales
- Si puede medir FEM será mayor que.....L/min (≥ 80 % del mejor FEM .....L/min)

Medicamento	Cantidad a tomar	Cuándo se debe tomar
✓		
✓		
✓		
✓		
✓		
✓		
✓		
✓		
Antes de los ejercicios ✓	( ) 2 puff ( ) 4 puff	5 a 60 min preejercicios

◄ Doble por aquí ►

ZONA AMARILLA (Empeora)

Agregue medicamentos de rápido alivio
Mantener medicinas de la ZONA VERDE

- No tos, jadeo ,opresión torácica o falta de aire que obliga a caminar por la noche
- Puede hacer algunas pero no todas las actividades habituales
- Si puede medir FEM será e/..... y ..... L/min (< 80 % del mejor FEM .....L/min)

Use:_____ adicional ( ) 2 puff ( ) 4 puff cada 20 min por 1 h o
(β_2-agonista corta acción) ( ) 1 nebulización al momento

Síntomas (y FEM) regresan a ZONA VERDE 1 h postratamiento anterior:
( ) Tomar las medicinas de rápido alivio cada 4 h durante 1 o 2 días
( ) Doble la dosis de su esteroide inhalado por ___(7 a 10) días

Síntomas (y FEM) no regresan a ZONA VERDE 1 h postratamiento:

Use:_____ adicional ( ) 2 puff ( ) 4 puff cada 20 min por 1 h, o
(β_2-agonista corta acción) ( ) 1 nebulización al momento

Agregue: esteroide v/o_____ mg/día por ____ (3 a 10) días

→ Visite al MF a las ____ h de haber tomado el esteroide por vía oral

◄ Doble por aquí ►

ZONA ROJA (Alerta médica)

SIGA ESTAS ORIENTACIONES!!

- Respiración muy corta o medicinas de alivio rápido no han ayudado
- No puede realizar actividades habituales, o
- Síntomas iguales o peores después de 24 h en Zona Amarilla, y la FEM será menor que____L/min o 50 % del mayor valor personal previo

Use:_____ adicional ( ) 4 puff ( ) 6 puff cada 20 min, o
(β_2-agonista corta acción) ( ) 1 nebulización al momento

Agregue: esteroide v/o mg AHORA

LUEGO DE ELLO VAYA AL HOSPITAL O LLAME UNA AMBULANCIA
SI SE MANTIENE EN LA ZONA ROJA 15 MIN POSTRATAMIENTO

SIGNOS PELIGROSOS AHORA:

- Problemas para caminar o hablar ➡
- Los labios y uñas están "morados" ➡

¡VAYA AL HOSPITAL O LLAME LA AMBULANCIA AHORA MISMO!

Acciones de automanejo guiado

En el capítulo anterior, en educación al paciente asmático se escribió sobre las razones que asisten para defender el automanejo guiado (AMG) y recién se señalaba la importancia de iniciar el tratamiento con premura. Sobre esas bases el paciente, estando en un medio extrahospitalario y en posesión constante del "plan de acción", debe dar los pasos terapéuticos siguientes:[67]

1. *Ante la presencia de una crisis asmática leve:*

Haga 2 inhalaciones (puff) adicionales de un $\Downarrow_2$-agonista de acción corta (salbutamol terbutalina) mediante IDM a repetir cada 20 min por 1 h y autoevaluar la respuesta medicamentosa (esquema 38).

Si se controla la crisis: Debe continuar con su vida normal y analizar la causa de esta desestabilización evolutiva; por ejemplo:

a) Evaluar el cumplimiento previo del plan medicamentoso, si lo tiene indicado.
b) Revisar las medidas generales relacionadas con la identificación y remoción de los alergenos causantes.
c) Sospechar, ante todo, que los responsables están en el cuarto de dormir, por tanto, debe lograr una exposición mínima a los ácaros en el polvo doméstico, utilizar almohadas sintéticas, etc.
d) En pacientes con reflujo gastroesofágico es importante no ingerir alimentos después de haber comido en la noche y elevar la cabecera de la cama unos 15 cm y tomar una tableta de cimetidina a la hora de acostarse.
e) Si es un asmático con componente bronquítico crónico, o fumador (!) el ipratropium es el indicado en vez del salbutamol.[519,520]

Si no se controla la crisis: Considerar que es de intensidad moderada y, por tanto, su tratamiento se modifica como se indica a continuación.

2. *Ante la presencia de una crisis asmática moderada:*

a) Utilizar de 2 a 4 inhalaciones adicionales de un $\Downarrow_2$-agonista de acción corta (salbutamol, terbutalina) mediante IDM, a repetir cada 20 min por 1 h (aunque estas dosis exceden la recomendación del fabricante, individualmente varía de forma considerable la tolerancia a estos medicamentos; no debe exceder la dosis a la cual ha experimentado temblores o taquicardia).
b) Tomar 3 tabletas de 5 mg de prednisona (sólo es admisible este paso a partir de que posea, por escrito, claras orientaciones de su médico).
c) Mantener el tratamiento de base y autoevaluar respuesta medicamentosa.

Si se controla la crisis al cabo de la hora:

a) Mantener el empleo del $\Downarrow_2$-agonista cada 4 h durante las próximas 24 a 48 h hasta que se estabilicen los síntomas (y el FEM).
b) Doblar la dosis del glucocorticoide inhalable hasta 800 o 1 000 ∝g / día de beclometasona, o dosis equivalente de otro esteroide inhalable.
c) Lo más conveniente siempre será entrevistarse con el médico de la familia para analizar que provocó tal CAAB, para suprimir o evitar los alergenos o irritantes responsables y decidir la necesidad o no de incrementar la medicación de control a largo plazo.[26]

Si no se controla la crisis a la hora:

a) Mantenga la dosis señalada del $\Downarrow_2$-agonista (de 2 a 4 puff cada 20 min).
b) Agregue prednisona, por vía oral, 8 a 12 tabletas de 5 mg por 3 a 10 días, en una sola dosis.
c) Visite al médico de la familia antes de las 4 h de haber tomado el esteroide.
d) Si se dispone del medidor del FEM, un valor de 100 a 150 L / min después del uso del agonista $\Downarrow_2$-adrenérgico es signo de detener el empleo del inhalador y solicitar ayuda médica de inmediato.[68]

3. *Ante la presencia de una crisis asmática grave:*

Existen pacientes que tienen criterios de factores de riesgo para sufrir crisis graves de AB, cercanas a la muerte o capaces de provocarle la muerte, a los cuales hay que brindarle una educación intensiva y amplia sobre estos factores de riesgo, ser aconsejados de cuándo buscar ayuda médica durante las exacerbaciones, e instruidos acerca de cuándo y cómo llamar a la ambulancia. Con ellos se deben tener cuidados especiales. Luego que haya identificado la gravedad de su crisis, debe:

a) *Inmediatamente*, junto al comienzo del cumplimiento del "plan de acción", solicitar atención médica *antes de salir para el hospital o llamar a la ambulancia.*
b) Mientras, inhalar de 4 a 6 puff de un $\Downarrow_2$-agonista de acción corta (salbutamol, terbutalina) cada 20 min.
c) Tomar 6 tabletas adicionales de prednisona (30 mg).
d) Vigilar la evolución de sus síntomas y aparición de nuevos signos de alerta.
e) Aunque se sienta mejor debe ir al médico de inmediato.

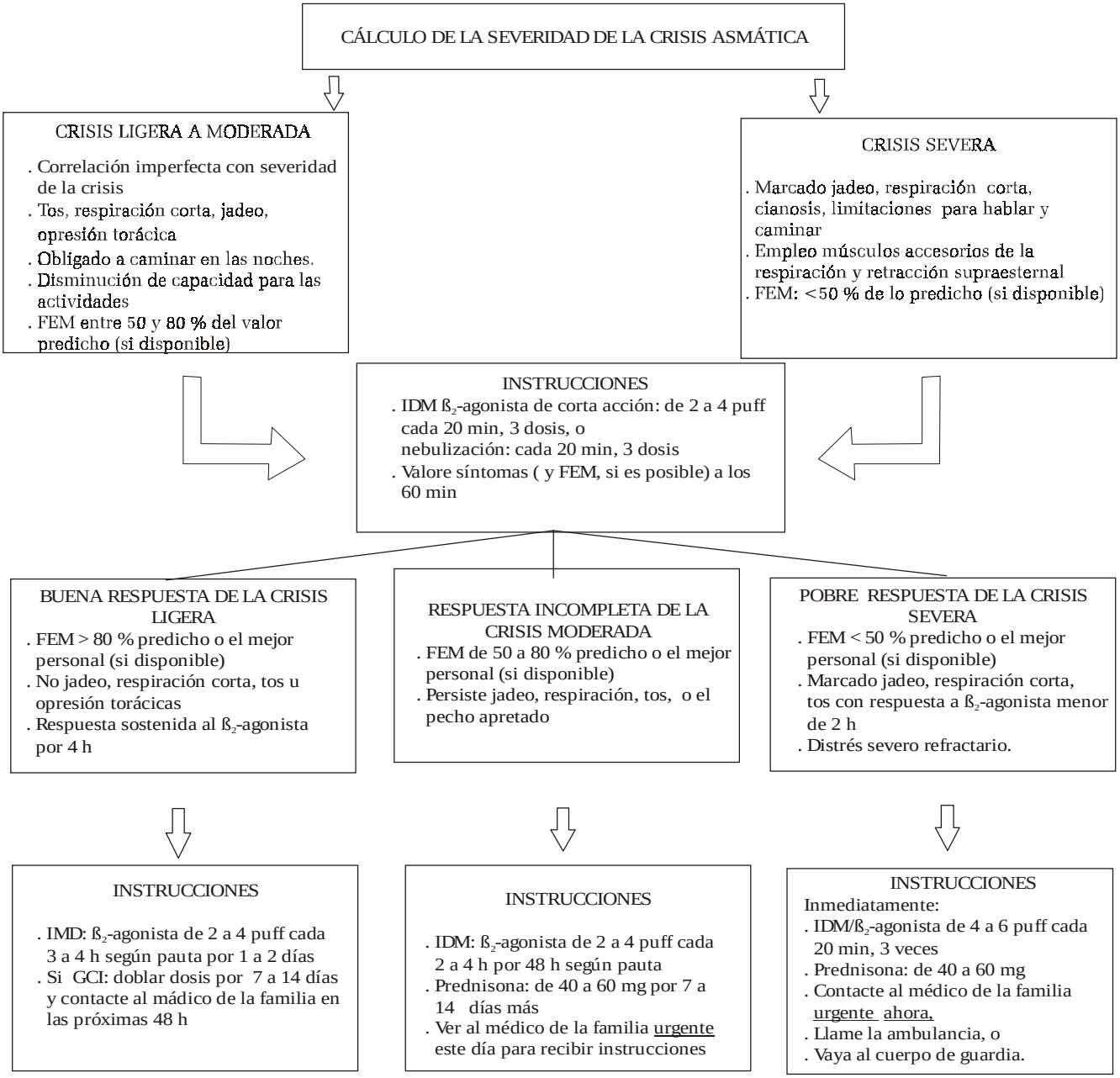
Estos pacientes deben tener en su botiquín esteroides en tabletas y todos los medicamentos que habitualmente toma para poder cumplimentar este tratamiento en situación extrahospitalaria (esquema 39).

Durante traslado al policlínico u hospital

Durante el traslado se debe aplicar dos medidas de alto beneficio para sostener al paciente en crisis asmática severa hasta llegar al cuerpo de guardia:[26,521]

1. Suministrar O_2 lavado en agua de 3 a 5 L / min, constante.
2. Aplicar otros 2 o 4 puff de un $\Downarrow_2$-agonista de acción corta (salbutamol, terbutalina) y si no está disponible, emplear epinefrina o terbutalina por vía subcutánea 0,25 mL.

Esquema 39
TRATAMIENTO DE LA CRISIS DE AGUDA ASMATICA EN SITUACIÓN EXTRAHOSPITALARIA



FEM: Flujo espiratorio máximo; IDM: Inhalador con dosis metrada; GCI: Glucocorticoides inhalables.

Capítulo 9

Estado de mal asmático

En los pacientes asmáticos los ataques de broncospasmos son comunes. Estas crisis agudas de AB (CAAB) pueden ocurrir en cualquier momento y en cualquier lugar; de igual manera, todos están en riesgo potencial de desarrollar un ataque de tal severidad que corren el riesgo de caer en insuficiencia respiratoria aguda, estado que trae como consecuencia riesgo de muerte. Por ello, estos elementos evolutivos del AB exigen de una temprana y cuidadosa atención para lograr que sólo 5 % de ellos progresen a etapas más graves, incluso que sólo 2,6 % requieran ventilación artificial mecánica (VAM) y que menos de 3 % de ellos fallezcan. Si tomamos en cuenta que el broncospasmo del AB es, conceptualmente, una condición reversible, todas estas muertes podrían ser previsibles.[523-526]

Definición

Este cuadro de empeoramiento de la CAAB es denominado *estado de mal asmático* (EMA), agudización grave del asma o *status asthmaticus* que, en el orden práctico, se le considera como una condición de amenaza vital, porque puede resultar en falla ventilatoria y muerte.[527]

Bocles ha definido el EMA como una "exacerbación aguda del AB, caracterizada por espasmos intensos y continuos de la musculatura bronquial, rebelde a los broncodilatadores, en especial la adrenalina y aminofilina, que obliga irremediablemente a su hospitalización y a considerar un estado potencial de muerte".[73,97,528]

La American Thoracic Society lo considera como un ataque agudo de AB, grave desde el inicio o de empeoramiento progresivo, que no responde a las medidas terapéuticas habituales, aplicadas de manera enérgica, que incluyen el empleo de epinefrina, aminofilina, hidratación, broncodilatadores y dosis convencionales de esteroides. Esto significa considerar a un paciente en EMA cuando su ataque de asma dura más de 24 h, o cuando la sibilancia pulmonar persiste, además de la dificultad respiratoria, después de 3 dosis de un β-estimulante, empleado por vía subcutánea, a intervalos de 15 a 20 min, o por medio de aerosoles, hasta una dosis máxima de 0,3 mg.[73,97,524]

En la historia previa al EMA se puede recoger que, hasta 15 días antes del ingreso, presentaba disnea a pequeños esfuerzos; en los 12 días previos, la falta de aire era a los mínimos esfuerzos; que en los 7 días inmediatos le era imposible movilizarse, y 1,6 días anteriores al ingreso presentaba taquicardia superior a 120 latidos / min.[448,525,529]

El término EMA incluye una amplia variedad de presentaciones, hallazgos clínicos, anormalidades fisiológicas y posibles respuestas al tratamiento, por ello es tan difícil definir el EMA, no obstante haya un hecho distintivo, la obstrucción, que se mantiene refractaria al tratamiento habitual. De esta manera se tiene que el concepto de agudización grave del AB se mueve entre tener en cuenta el espacio temporal en el cual se desarrolla (que puede variar desde unos minutos hasta varios días) y el grado de deterioro clínico y funcional, aunque sea la disminución del flujo aéreo quien modela la definición de agudo y la magnitud del efecto determinado.

Por ejemplo, bajo este epígrafe quedan incluidas diferentes gradaciones de compromiso ventilatorio a consecuencia de determinados factores, ya sea en forma de ataque asmático agudo, súbito e inesperado, en el cual el nivel de obstrucción bronquial es severo desde el inicio, como resultado, ante todo, de un intenso espasmo de los músculos lisos bronquiales (nominada como "asma súbita asfíctica") o por incremento progresivo de la obstrucción de las vías aéreas que, con los tratamientos habituales, incluidos el empleo de adrenalina y aminofilina, no ha sido posible revertir.[530,531]

En la práctica diaria, se considera un paciente asmático en EMA tan pronto como de muestras de resistencia a la acción de los medicamentos convencionalmente aceptados como útiles en el tratamiento de la crisis de AB, con independencia del tiempo en que esto ocurra. Este concepto, quizás apriorístico, tiene la utilidad de interpretar el EMA con un criterio altamente preventivo de sus consecuencias, ya que una caracterización sobre la base de la exploración clínica, hemogasométrica, mecánica y radiológica nos acercaría a una fase francamente avanzada.

Otros, sin embargo, prefieren manejar criterios más detallados relacionando las evaluaciones mencionadas con la respuesta al tratamiento impuesto con metilxantinas, simpaticomiméticos, corticoides y cuidados intensivos respiratorios. Reconocen que tal severidad del ataque agudo con frecuencia provoca amenaza vital y es un factor de riesgo para un próximo ataque deletéreo, y que, siendo el curso del ataque difícil de predecir, hace aconsejable que todos los pacientes con CAAB, reciban esteroides sistémicos.[15,532]

Desde el punto de vista clínico, el EMA se acompaña de manifestaciones de un compromiso variable del intercambio gaseoso, como lo son: marcada disnea, palidez, sudoración, utilización de músculos accesorios, lenguaje monosilábico, taquicardia, cianosis, pulso paradójico, con caída de la $PaO_2 < 60$ mmHg; en ocasiones la $PaCO_2$ y el pH sanguíneo pueden catalogar el arribo al estado de insuficiencia respiratoria aguda (acidosis respiratoria), en el cual la ventilación artificial mecánica (VAM) debe ser considerada con mucha fuerza. Si es posible determinar, la VEF_1 es ≤ 700 mL y el FEM es ≤ 100 L / min.[59,533]

Etiopatogenia del estado de mal asmático

El estrechamiento difuso y variable de las vías aéreas es el origen de todas las alteraciones funcionales que tienen lugar durante el EMA, destacándose la reducción del flujo espiratorio y un aumento del volumen residual en caso de cierre de las vías aéreas, con disminución de la capacidad vital. En su desarrollo entran a jugar numerosos factores; inicialmente puede ser uno sólo el factor presupuesto como responsable de la perpetuación de la CAAB o de las características de severidad no habituales en el paciente.

Un disbalance en la regulación autonómica del tono de la musculatura lisa y quizás algunos otros mecanismos no bien dilucidados, producen en el EMA los eventos siguientes: [527]

1. Contracción de la musculatura lisa bronquial a estímulos exógenos, de una manera más fácil e intensa que lo normal, e incluso mayor que la observada en las CAAB habituales.
2. El epitelio bronquial muestra una marcada respuesta inflamatoria mucho mayor que lo normal a toda una gama de agentes agresores capaces de alterar la producción y liberación de mediadores químicos por los mastocitos y otras células inflamatorias.
3. Esta destacada inflamación de las vías aéreas, trae aparejado un incremento en la permeabilidad del epitelio, facilitando con ello la penetración de los estímulos nocivos hasta los mastocitos subepiteliales, receptores irritantes y hasta el mismo músculo liso del bronquiolo.
4. A consecuencia de estos eventos, se acentúa más aún la HRB, hay liberación adicional de mediadores químicos e incremento de la sensibilización de los receptores de irritación.
5. Como resultado del proceso inflamatorio agudo del epitelio se produce exudación de líquido y proteínas que provocaran la proyección del epitelio bronquial hacia la luz de las vías aéreas.
6. Las glándulas productoras de mucus secretan una cantidad mayor que lo normal cuando son estimuladas.
7. Este exceso de mucus, proteínas, células y daño epitelial, se combinan para formar tapones mucosos gruesos, viscosos, que llegan a ocluir la luz aérea de los pequeños y grandes bronquios.
8. Esta condición es favorecida, además, por la disminución del aclaramiento mucociliar.

Estos eventos y, en particular, las modificaciones de las vías aéreas, provocará una elevada resistencia al flujo de aire a través de los pulmones, aunque no de una manera uniforme. Este aumento de la resistencia determinará:

1. Disminución del flujo aéreo.
2. Hiperinsuflación pulmonar con aumento del volumen de cierre, que con frecuencia depende de las modificaciones de la adaptabilidad pulmonar. Este atrapamiento aéreo como mecanismo compensador, en condiciones estáticas aumenta el diámetro de las vías aéreas y mejora el flujo al aumentar la presión de retroceso elástica (compliance).
3. Hipoxemia, como consecuencia de los trastornos relación ventilación / perfusión (se trata de alveolos mal ventilados / bien perfundidos) a partir de que la distribución de la ventilación pulmonar es irregular como hecho casi constante, en ausencia de alteraciones de la difusión y cortocircuitos pulmonares.
4. Reducción del impulso respiratorio hipóxico que se correlaciona con una percepción disminuida de la diseña, señalada por numerosos autores.
5. Elevación notable de las presiones transpulmonares, en especial durante la inspiración.
6. Incremento significativo del trabajo respiratorio, llegando al desarrollo de fatiga extrema de los músculos respiratorios y disminución de la capacidad de generar fuerzas por los músculos accesorios de la inspiración, cuyas fibras se acortan en longitud.
7. Compromiso del intercambio gaseoso, que llega a ser notable, incluso hasta la insuficiencia respiratoria aguda, agravada muchas veces por disminución de la respuesta del centro respiratorio.

Factores precipitantes del estado de mal asmático

Entre los factores precipitantes del EMA se destacan 2 fundamentalmente: la exposición a elevadas cantidades de alergenos y las infecciones virales del tracto respiratorio, alto o bajo; existen otros, como la polución, exposición al aire frío y seco, los ejercicios físicos mantenidos, reacciones asmáticas al ácido acetilsalicílico y los antiinflamatorios no esteroideos, capaces también de determinar cuadros muy severos de crisis agudas de AB. Entre los principales factores precipitantes del EMA están:[448,523,525]

1. Exposición a gran cantidad de alergenos, sustancias químicas y otros irritógenos.
2. Infecciones agudas del tracto respiratorio, superior o inferior, o ambas, de etiología viral fundamentalmente, o por chlamidias.
3. Polución del aire, humo de cigarro.
4. Exposición a aire frío y no tan seco de nuestro clima durante los clásicos cambios de clima o "nortes" de la temporada de invierno.
5. Ejercicios físicos mantenidos.
6. Medicamentos (penicilina, aspirina, aintiinflamatorios no esteroideos, drogas colinérgicas, β-bloqueadores y otros) y vacunas.
7. Supresión brusca de corticosteroides luego de tratamientos prolongados en pacientes esteroides-dependientes o bajo tratamiento a dosis elevadas.
8. Abuso de aerosoles de sustancias parasimpaticomiméticas, presurizados o no, con sustancias simpaticomiméticas, las cuales pierden eficacia progresivamente.
9. Choques emocionales.
10. Posterior a broncoscopia.
11. Alcoholismo.
12. Pobre control basal de su enfermedad y mal manejo de la crisis inicial o repetida, que llevan al agotamiento físico, taponamiento de la luz bronquial, hiperventilación, etcétera.
13. Otros factores observados aisladamente han sido: empleo accidental de β-bloqueadores, colinérgicos (neostigmina), sedantes de primera generación, neumotórax, atelectasias, etcétera.

De ellas, las más comunes en Cuba son las infecciones agudas previas, en particular, durante las epidemias de afecciones respiratorias de etiología viral, tanto de las vías aéreas superiores como inferiores (virus sincitial, adenovirus, virus parainfluenza, rinovirus, etc.), y la exposición a grandes cantidades de alergenos, cuestión esta más lógica a inicios de primavera, donde el número de pacientes con EMA quizás sea algo menor que durante los meses de invierno, pero es mayor el número con CAAB.

Cuadro clínico del estado de mal asmático

La agudización grave del asma puede mostrar 2 formas diferentes de evolución: una aguda y otra subaguda. En la forma aguda la crisis aparece de forma súbita, en un paciente que aparentemente estaba en situación estable. Esta forma se puede observar en pacientes que ingieren un preparado antiinflamatorio no esteroideo al que son intolerantes (en el asmático están permitidos con fines analgésicos el paracetamol, codeína, dextropropoxifeno y otros derivados morfínicos). En otras circunstancias, aparecen de forma epidémica, provocada por factores ambientales desconocidos. En general, ocurren sin motivo aparente, sobre todo en pacientes con asma crónica que suelen mostrar oscilaciones erráticas en sus síntomas que no se corresponden con hechos concretos desencadenantes.

En las formas subagudas se destaca que los pacientes con asma crónica con frecuencia no valoran de forma conveniente la importancia de su enfermedad; para ellos "estar bien es no estar excesivamente mal" y aceptan como normales y sin demasiada trascendencia, aumentos repetidos en sus síntomas respiratorios. Hay que recordar que durante el día los pacientes suelen mejorar, ya que el asma muestra un ritmo circadiano en sus manifestaciones, con tendencia a empeorar durante las primeras horas de la madrugada.[54]

Historia clínica

Interrogatorio

El primer paso evaluativo resultará de obtener del paciente y de su acompañante, o de uno de ellos, una breve historia donde se recojan elementos que resultaran valiosos no sólo para establecer el diagnóstico, sino para valorar el pronóstico y la conducta a tener frente al EMA que sufre el paciente: [54, 523,534]

Antecedentes

Numerosos datos, ofrecidos por el propio paciente, nos alertan sobre el diagnóstico, la causa precipitante, el pronóstico y los factores de riesgo de muerte. Entre estos buscaremos:

1. Historia de episodios similares de EMA, con antecedentes de intubación, hipercapnia, pneumomediastino o pneumotórax, ingresos en UCI aún recibiendo esteroides, con o sin necesidad de ventilación artificial (con lo cual se aumentan sus posibilidades de sufrir cuadros fatales o cercano a ello).
2. Evento(s) precipitante(s), sin olvidar que un medicamento puede ser responsable.
3. Medicación habitual y alivio obtenido o no con los broncodilatadores, de los cuales tienen marcada dependencia de empleo por intermedio de aerosoles, tabletas, etc., o si ha recibido aminofilina en grandes cantidades, aunque, no es raro, que lleve varios días en ataque y su automedicación haya sido totalmente insuficiente.
4. Si ha estado tomando corticosteroides, con que frecuencia, o si aún los está recibiendo (en los pacientes que muestran empeoramiento progresivo y pérdida de la respuesta a los broncodilatadores, es obligatorio descartar si ha tenido o no, tratamiento corticoideo durante algunos días).
5. Precisar la presencia de enfermedad psiquiátrica subyacente, ya que no es rara la coexistencia del AB con manifestaciones psíquicas del tipo ansioso-depresivo

con relativa frecuencia. Ha sido señalado que los asmáticos con problemas psíquicos tienen mayor riesgo a fallecer, en parte atribuido a que incumplen las recomendaciones y los tratamientos médicos sistemáticamente.

6. Determinar qué otras enfermedades concomitantes padece; por ejemplo, si sufre de enfermedad cardiorrespiratoria dado que una historia de insuficiencia coronaria obliga a evitar emplear epinefrina; la hipertensión arterial, la diabetes mellitus, y el ulcus péptico, obligan a la vigilancia extrema cuando se emplean esteroides.

Autovaloración

Se concede enorme importancia a la autovaloración que haga el paciente sobre la magnitud y progresión de su cuadro actual, que diferencia nítidamente de sus crisis habituales, o se le asemejan a cuadros previos de igual gravedad; igual importancia se da a su apreciación sobre la respuesta que viene obteniendo de la medicación habitual; el estado de cansancio, sueño e intranquilidad que dice sufrir; la relación causa-efecto de la intensidad de su cuadro, que relaciona con algún medicamento utilizado previamente, ambiente no habitual, cambios de temperatura, etc. No puede ser olvidado que los pacientes con historia de cuadros muy cercanos a la muerte, estando incluso en remisión, tienen una respuesta ventilatoria disminuida a la hipoxia y una percepción disminuida de la disnea o de las alteraciones de intercambio gaseoso.[533]

Situación actual de su crisis aguda

Los aspectos que se consideran más relevantes para alertar de la gravedad de su situación, los cuales permiten conformar el grado de riesgo de muerte que puede presentar el paciente en EMA, pueden obtenerse mediante un interrogatorio dirigido, breve, concreto, sobre:[529,534,535]

1. Situación epidemiológica de la región en cuanto al incremento de casos de AB coincidiendo, por ejemplo, con cambios climáticos, afecciones respiratorias agudas, virales o no.
2. Duración del cuadro actual a partir del momento en que se produjo un cambio significativo en su estabilidad clínica.
3. Tiempo en acudir a la atención médica calificada.
4. Empeoramiento a pesar de un tratamiento óptimo, incluido el empleo de esteroides por vía oral.
5. Medicación recibida y grado de respuesta. Precisar sobreempleo de agonistas β_2-adrenérgicos.
6. Referencia de fiebre, agotamiento físico, dolor torácico en punta de acostado, compromiso del sueño, etcétera.

Examen físico

Desde el punto de vista clínico, el examen físico nos muestra a un paciente con numerosos síntomas y signos de gran valor que también permiten evaluar, en cierta medida, el grado de compromiso vital presente.[29,523,524]

Inspección

En general se aprecia un paciente típicamente ansioso, con signos de deprivación de sueño; parcial o completamente inmovilizado, con manifestaciones de extrema fatiga o exhausto, significativamente disneico y polipneico (la frecuencia respiratoria alcanza, a veces, valores superiores a 30 / min), que le impide acostarse o hablar, y le obliga a estar de pie o sentado en la cama, con sus miembros superiores apoyados a modo de fijar los músculos accesorios de la respiración que necesita para resolver la tarea de respirar. De hecho la retracción de esternocleidomastoideos y otros músculos accesorios de la respiración está presente en pacientes con VEF_1 menor de 20 % de lo calculado, o con valores absolutos inferiores a 1L, lo que con frecuencia coincide con la presencia de pulso paradójico.

El tórax se aprecia hiperinsuflado y en algunos casos se oyen ruidos de sibilancia pulmonar sin necesidad del estetoscopio (hay que recordar que en los casos más severos pueden volverse menos audibles). Otros presentan gran parte del cortejo descrito pero con toma de la conciencia, a veces profunda.[15,529,535]

Palpación

Las vibraciones vocales dependerán del nivel de insuflación pulmonar, yendo desde muy aumentadas a extremadamente disminuidas; en los casos avanzados, un aumento de las vibraciones vocales, hace sospechar atelectasias o focos neumónicos; una disminución presupone neumotórax.[535]

Percusión

Se recogen signos de atrapamiento aéreo dado por hiperresonancia de todos los campos pulmonares, o en su defecto, signos de interposición gaseosa (neumotórax) o de condensación (atelectasias, bloques neumónicos, etc.).[527,535,536]

Auscultación

Habitualmente nos encontraremos con una florida presencia de estertores roncos y sibilantes en ambos campos; el timbre agudo de los sibilantes hace sospechar severo broncospasmo; sin embargo, este clásico signo se correlaciona pobremente con el grado de limitación del flujo aéreo, aunque no siempre que exista obstrucción aparece sibilancia, e incluso, en casos con importante

compromiso ventilatorio, con marcada disnea, la ausencia de estertores secos e incluso silencio auscultatorio, obliga a considerar el pulmón "bloqueado" expresión de que la obstrucción de las vías aéreas alcanza tal magnitud que el volumen de aire que penetra es del todo insuficiente.

Si ello coincide con disminución también del murmullo vesicular, la situación debe considerarse crítica; si la administración de broncodilatadores se traduce en un incremento de los roncos y sibilantes, el diagnóstico quedaría confirmado y el pronóstico habrá mejorado también. Los signos de neumonía, bronconeumonía, cavidades, cuerpo extraño, lesiones endobronquiales, etc., pueden enmascarar la auscultación, así como los signos de claudicación del ventrículo izquierdo, asociado a algunos casos. Cuando los sibilantes están localizados, pueden ser expresión de taponamiento mucoso o atelectasias.[527,529,535,537]

Otros signos del estado de mal asmático

Pulso paradójico

Existen otros signos no menos relevantes que los señalados; por ejemplo, uno de los elementos más valiosos para poder evaluar la severidad de la obstrucción bronquial es tratar de determinar la presencia y magnitud del pulso paradójico, que comienza a generarse cuando, durante la espiración forzada, las elevadas presiones positivas en el tórax disminuyen el retorno sanguíneo al corazón derecho, a lo que se opone el incremento del flujo sanguíneo durante los vigorosos esfuerzos inspiratorios contra la obstrucción de las vías aéreas, lo cual aumenta el llenado del ventrículo derecho (VD) tempranamente y puede desviar el tabique interventricular contra el ventrículo izquierdo (VI), cambio que determina una disfunción diastólica y un llenado incompleto de estas cámaras.

Elevadas presiones pleurales negativas pueden afectar directamente el vaciamiento del VI por incremento de su poscarga, y la gran hiperinsuflación del pulmón provoca compresión cardiaca, limitando su llenado.

Estas variaciones permiten definir el "pulso paradójico como la diferencia entre la presión arterial sistólica máxima y sistólica mínima durante el ciclo respiratorio", o más sencillamente, la caída de la presión arterial sistólica durante la inspiración, y como expresión de una capacidad funcional residual (CFR) muy elevada, así como una severa obstrucción de las vías aéreas con atrapamiento de aire, siendo un signo de agudización grave.[527,533]

El pulso paradójico no representa un signo patognomónico del EMA, porque existen otras causas, pero sí un representante de una disminución significativa del retorno venoso al lado derecho del corazón. Entre las numerosas causas de pulso paradójico, están:[412]

1. Severa obstrucción de las vías aéreas inferiores por AB, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, etc.
2. Taponamiento cardiaco.
3. Pericarditis efusiva-constrictiva.
4. Infarto del ventrículo derecho.
5. *Shock* hipovolémico severo.
6. Raros casos de tromboembolismo pulmonar.

Se dice que el pulso paradójico está presente cuando al palpar el pulso sistólico de la arteria radial, apreciamos una disminución de su intensidad en la inspiración. También puede ser detectado si monitorizamos la presión del pulso arterial de la arteria radial, observando que es mayor que durante la inspiración. Con la determinación de la presión arterial la presencia de pulso paradójico se hace más objetiva: si se produce una caída de la presión sistólica durante la inspiración de más de 10 o 15 mmHg, significa que hay pulso paradójico patológico, ya que, normalmente, existe una diferencia entre 4 y 10 mmHg; si la caída es superior a 18 mmHg se puede afirmar que existe EMA, si otras causas de pulso paradójico han quedado descartadas, y por ello, hay un estado de real gravedad.[523,525]

Una modificación técnica no invasiva es la siguiente:[412]

1. Se insufla el manguito del esfigmo manómetro convencional de mercurio a niveles por encima de la presión sistólica supuesta (de 200 a 250 mmHg).
2. Colocamos el estetoscopio sobre la arteria braquial y provocamos la deflación del manguito lentamente y permanecemos atentos en espera de los ruidos.
3. Se anota el nivel de la presión arterial (A) a la cual los sonidos se oyen por primera vez: *si los sonidos de Korotkoff sólo son audibles en la fase espiratoria, se confirma el pulso paradójico.*
4. Se continúa la lenta deflación hasta que los sonidos comienzan a ser oídos continuamente durante la inspiración y espiración. Anotamos el valor de esta presión arterial (B): *la diferencia entre presión (A) y presión (B) es igual al grado de pulso paradójico.*

Una más exacta determinación del pulso paradójico, exige de la colocación de una línea arterial para la medición invasiva de la tensión arterial.

Tales determinaciones del pulso paradójico pueden ser muy difíciles en pacientes asmáticos fatigados o muy disneicos, con respiración rápida, incapaces de generar cambios significativos en las presiones pleurales y, por otro lado la ausencia de un pulso paradójico no muy amplio, no siempre permite afirmar que estamos frente a un ataque ligero. También es muy difícil detectarlo en pacientes con hipotensión profunda, o en presencia de arritmias cardiacas. A su vez puede estar ausente en las circunstancias siguientes:[412]

1. Insuficiencia aórtica.
2. Defecto del *septum* auricular.

3.Fallo severo del ventrículo izquierdo.
4.Estado de hipervolemia (uremia).
5.Taponamiento restringido al ventrículo derecho.

Diaforesis

La presencia de diaforesis es un signo valioso que acompaña al paciente con EMA. Se relaciona con valores bajos del FEM. Si está presente mientras el paciente se encuentra en posición levantada, expresa una severa obstrucción de las vías aéreas. La ausencia de este signo en posición acostada representa un buen signo pronóstico inicial. Se señala que cuando un paciente está diaforético, con toma del sensorio, imposibilidad de hablar y empleo de los músculos accesorios, se dice que está presente la forma clínica más severa del EMA.[537]

Hipoxia e hipercapnia

También pueden estar presentes signos de hipoxia e hipercapnia, por ejemplo, cianosis de las mucosas (cuando se observa periférica es un signo de hipoxemia grave), hipotensión, hipertensión, arritmias cardiacas, trastornos de la conciencia, etc.; tales signos caracterizan la gravedad del cuadro aunque, lamentablemente, su aparición es tardía e inconstante, y su ausencia no niega la gravedad del ataque.

Alteraciones electrocardiográficas

La posibilidad de monitorizar la actividad eléctrica del corazón vía electrocardiograma (ECG) o monitor, permite precisar alteraciones tales como: onda P pulmonar, taquicardia supraventricular, signos de compromiso de cavidades derecha, eje eléctrico a la derecha, evidencia de hipertrofia del VD, signos que hacen suponer hipertensión pulmonar aguda reversible, insuficiencia de VD o compresión cardiaca por hiperinsuflación pulmonar. La frecuencia cardiaca es superior a 120 / min y mejora en relación con una buena respuesta terapéutica, aunque puede ser enmascarada por el efecto cronotrópico positivo de los broncodilatadores o las condiciones hemodinámicas previas; se trata de una taquicardia sinusal. En la fase de riesgo vital existe bradicardia, signo de mal pronóstico.

Los pacientes de mayor edad que sufren EMA tienen un alto riesgo de disbalance entre el aporte de oxígeno al miocardio y las demandas cuando concomita con enfermedad coronaria. La disminución de las presiones intratorácicas aumenta la precarga del VI con una posible caída del flujo coronario, determinando signos electrocardiográficos de isquemia miocárdica. También las altas dosis de β-agonistas, aminofilina y la hipoxemia, pueden afectar negativamente este balance. Las arritmias supraventriculares no son raras, incluso los extrasístoles ventriculares (sobre todo en pacientes ancianos).[527,533]

Otros signos relacionados con el estado de mal asmático y sus complicaciones

También pueden estar presentes, de forma coincidente, síntomas y signos de complicaciones del EMA, algunas de estas realmente graves. Estas complicaciones obligan; por ejemplo, al examen del cuello y la cabeza tratando de detectar signos de barotrauma y obstrucción de las vías aéreas superiores. La desviación de la tráquea, sonidos respiratorios diferentes, un crujido mediastinal y el enfisema subcutáneo sugieren neumomediastino o neumotórax. Un resumen de las principales complicaciones, es el siguiente:[533]

1.Neumotórax.
2.Penumomediastino.
3.Enfisema subcutáneo.
4.Neumopericardio.
5.Infarto del miocardio.
6.Taponamiento mucoso.
7.Atelectasias.
8.Toxicidad por aminofilina.
9.Miopatía esteroidea.
10.Acidosis láctica.
11.Daño cerebral anóxico.
12.Trastornos electrolíticos (hipopotasemia, hipofosfatemia, hipomagnesemia).

Diagnóstico del estado de mal asmático

Los elementos que permiten, desde el punto de vista clínico, categorizar que nos encontramos en presencia de un severo ataque de asma son toda una serie de síntomas y signos clínicos que se agrupan de la forma siguiente:[15]

1.*Respiratorios:*
a) Incremento de la sibilancia.
b) Falta de aire severa, que impide al paciente terminar una frase completa en una sola respiración o levantarse de una silla o de la cama o tener que adoptar una posición en el lecho levantada, casi sentada. Se describe como “hambre de aire”.
c) Jadeo audible.
d) Respiración laboriosa evidente (músculos accesorios, retracciones costales o tiraje).
e) Frecuencia respiratoria mayor de 25 / min.
f) Tos inefectiva.
g) Tórax hiperinflado o quieto (IV estadio).
h) Signos de barotrauma (neumotórax, neumomediastino, enfisema subcutáneo).
i) FEM < 40 % del mejor resultado obtenido si es conocido el dato (< 200 L / min si el mejor obtenible no se conoce; si es < 120 hay amenaza vital). Caída de la VEF_1.
2.*Cardiopulmonares:*
a) Diaforesis con o sin deshidratación.
b) Taquicardia persistente > 110 o 120 latidos / min.

c) Caída de la presión sistólica en inspiración mayor de 10 o 15 mmHg (pulso paradójico). Si es > 18 hay amenaza vital.
d) Cianosis central.
e) Hipotensión arterial.
f) Trastornos en el ECG (P pulmonale, taquicardia supraventricular, eje a la derecha, hipertrofia del VD, isquemia miocárdica, arritmia supra y ventricular).

3. *Neurológicos:*
a) Irritabilidad.
b) Intranquilidad.
c) Fatiga.
d) Estupor.
e) Coma (en estadios avanzados).

Por último otra forma de diagnosticar la presencia de EMA puede ser tomando en consideración numerosos elementos clínicos, hemogasométricos y otras mediciones como la respuesta terapéutica y la determinación del FEM. No olvidar el diagnóstico diferencial obligado por muy evidente que parezca el cuadro de EMA, destacándose la isquemia miocárdica, la insuficiencia cardiaca congestiva, la obstrucción de las vías aéreas superiores, los cuerpos extraños en vías aéreas, el tromboembolismo pulmonar y cuadros derivados de complicaciones del asma, como el barotrauma y la neumonía (cuadro 38).[527]

Cuadro 38

Diagnóstico integral de estado de mal asmático

Aspectos	Resultados
Evolución postratamiento	Empeoramiento
Disnea	Impide el sueño
Músculos accesorios	En funcionamiento
Frecuencia cardiaca	> 120 / min
Frecuencia respiratoria	> 30 / min
Pulso paradójico	> 18 mmHg
$PaCO_2$	Elevada y en aumento
VEF_1	< 1 L / s

Clasificación de la gravedad del estado de mal asmático

Durante mucho tiempo se empleó la clasificación de Bocles que estadía la gravedad del estado de mal asmático en 4 estadios combinando resultados de la gasometría y flujometría. Es justo recordarla por la aceptación generalizada que tuvo y porque uno de los elementos que la sustentan es la evaluación clínica. Se le señala una mala relación entre los signos clínicos y la real función pulmonar, teniendo en cuenta que cuando estos han mejorado lo suficiente como para dar de alta al enfermo, aún la VEF_1 no es superior a 60 %. Otro ejemplo es la presencia de músculos espiratorios accesorios contraídos, sudación y presencia de pulso paradójico superior a 25 mmHg como signos específicos de asma grave, con valores de VEF_1 > 60 %. De ahí que se considere que esta clasificación tiene una sensibilidad escasa y por ello, haya sido desechada (cuadro 39).[523, 528,538]

Cuadro 39

Estadios de severidad del estado de mal asmático

Grado	PaO_2 (mmHg)	$PaCO_2$ (mmHg)	VEF_1 (L)	pH
I	De 65 a 80	De 36 a 44	> 2	7,40
II	De 55 a 65*	< 35	1 a 2	> 7,45
III	De 45 a 55**	40	< 1	7,40
IV	< 45**	> 45	< 1	< 7,35

(*) Depende de la respuesta a la oxigenoterapia
(**) Se supone bajo oxigenoterapia.

Es importante intentar clasificar la severidad y riesgo de empeoramiento del paciente en EMA luego de establecer su diagnóstico. Para ello, generalmente, recurrimos al análisis de numerosos factores; por ejemplo:

1. Historia clínica, y resultados del examen físico.
2. Obstrucción del flujo aéreo.
3. Respuesta al tratamiento inicial.
4. Determinación de los gases sanguíneos.
5. Estudios radiológicos.

Por ello, una de las clasificaciones más completas y más utilizadas es la del Consenso Internacional que se apoya en parte de los parámetros señalados (clínicos, gasométricos y espirométricos) (cuadro 40).[538]

Cuadro 40

Clasificación de la gravedad del estado de mal asmático

Aspecto	Leve	Moderada	Grave
Disnea	Al caminar	Al hablar	En reposo
Músculos accesorios	No	Sí	Sí
Pulso paradójico	< 10 mmHg	De 10 a 25 mmHg	> 25 mmHg
Sibilancias	Moderada	Intensas	Intensas
Frecuencia cardiaca	< 100 / min	De 100 a 120 / min	> 120 / min
Frecuencia respiratoria	Aumentada	Aumentada	> 30 / min
PaO_2	Normal	> 60 mmHg	< 60 mmHg
$PaCO_2$	< 45 mmHg	< 45 mmHg	> 45 mmHg
VEF_1 / CVF	> 70 % (300 L / min)	50 a 70 % (De 150 a 300 L / min)	< 50 % (< 150 L / min)

Factores de riesgo de muerte

En el EMA hay numerosos factores que deben ser tenidos en cuenta por situaciones cercanas a la muerte o la muerte misma. Entre los factores de riesgo de muerte por EMA se destacan:[26,539]

1. *Historia de crisis asmáticas severas*:
   a) Historia previa de crisis asmáticas severas y súbitas.
   b) Intubación endotraqueal previa por crisis asmática.
   c) Ingreso previo por crisis asmática en cuidados intensivos.
2. *Ingresos por crisis asmáticas o visitas al cuerpo de guardia:*
   a) Más de 2 ingresos en el pasado año.
   b) Más de 3 visitas al cuerpo de guardia en el pasado año.
   c) Ingreso o visita al cuerpo de guardia el pasado mes.
3. *Uso de β_2-agonistas y esteroides por vía oral:*
   a) Empleo de más de 2 canistras por mes de un β_2-agonista de corta acción.
   b) Uso habitual de esteroides por vía oral o destete reciente de un ciclo esteroideo.
4. *Problemas de salud agravantes:*
   a) Comorbilidad (enfermedad cardiovascular o pulmonar obstructiva crónica).
   b) Graves enfermedades psiquiátricas (depresión y otros, o problemas sicosociales).
   c) Uso ilícito de drogas.
5. *Otros factores:*
   a) Pobre percepción de la obstrucción al flujo aéreo o su severidad.
   b) Sensible a Alternaria (hongo en el exterior).
   c) Bajo status socioeconómico y residencia urbana.

Investigaciones

Numerosas investigaciones se hacen necesarias en el EMA en aras de precisar con exactitud las magnitudes de gravedad, presencia de complicaciones, así como finalmente orientar la conducta terapéutica y establecer un pronóstico aproximado. Los principales estudios son:

1. Investigaciones de Laboratorio Clínico.
2. Estudios radiológicos.
3. Estudios fisiológicos.

Investigaciones de laboratorio clínico

Desde el punto de las investigaciones en el laboratorio clínico, la determinación de la *hemoglobina* y el *hematócrito*, así como del *leucograma* y recuento de células jóvenes, pueden expresar el grado de hidratación, signos de infección bacteriana o viral; la eosinofilia servirá para el diagnóstico diferencial. La realización de *glicemias* es obligada teniendo en cuenta el empleo de esteroides, aún cuando carezca de antecedentes de diabetes mellitus; debemos determinar los niveles de *creatinina* y de *electrólitos* en sangre para sentar las bases del tratamiento con el menor riesgo posible de complicaciones.

En el orden práctico la utilidad e indicación de la *gasometría arterial* queda bastante restringida a aquellos pacientes con compromiso funcional respiratorio importante, mala respuesta terapéutica o cuando sospechemos alguna patología añadida. En el EMA se dan todas estas condicionales. El estudio hemogasométrico orienta en dirección a una disminución de la PaO_2 y SaO_2 y también, y sería lo más importante, en el sentido de determinar la adecuada eficiencia de la ventilación pulmonar (nivel de $PaCO_2$).

Por ello, uno de los primeros pasos a dar (si no el primero) es tomar una muestra de sangre arterial para el estudio de gases coincidiendo con el momento en que se le está interrogando. Los resultados, a pocos minutos, permitirán clasificar el grado de severidad del ataque y serán la guía para el tratamiento; tal utilidad nos indica la conveniencia de repetirlas periódicamente. La presencia actual de los monitores de O_2, restringen la indicación de estas pruebas invasivas, ya que con una saturación por encima 92 % excluye la práctica de realizada.[538]

Se destaca que en el EMA en el estadio inicial o grado I, la PaO_2 y la $PaCO_2$ pueden estar reducidas o normales; ya en el estadio o grado II existe un ensanchamiento de la diferencia de oxigenación alveolo-arterial ($D_{A-a}O_2$) y una ligera hipoxemia como resultado, probablemente, de una disociación de la relación ventilación / perfusión más que por una hipoventilación, ya que en este estadio el paciente realmente hiperventila reduciendo la $PaCO_2$ y causando alcalosis respiratoria aguda con elevación del pH. En el estadio o grado III la limitación del flujo aéreo se presenta mucho más marcadamente, el paciente trabaja mucho para respirar y la fatiga de los músculos respiratorios es inminente, la ventilación alveolar puede reducirse y la $PaCO_2$ se eleva hasta la normalidad (falsa normalidad, ya que este signo representa que el estado del paciente más que significar una mejoría, muestra expresión de empeoramiento).

En conclusión, la existencia de valores normales de $PaCO_2$ en presencia de hipoxia severa, representa un estadio avanzado, alcanzado luego de haber sufrido un severo compromiso del parénquima pulmonar; por tanto, su aumento o disminución dependerán de varios factores, situación hacia la que convergen sus resultados en pocos minutos u horas, obligando a estar más expectantes aún ante la necesidad de una intubación inmediata o la intensificación de las medidas terapéuticas en el sentido de evitarlo.

A partir de este punto, si la evolución continúa siendo desfavorable, la $PaCO_2$ comenzará a elevarse rápidamente en cualquier momento, la hipoxemia es muy evidente y depende de la respuesta a la oxigenoterapia

que está recibiendo. En este estadio debe repetirse la gasometría nuevamente y mientras llega el resultado hay que disponer todo lo concerniente para una potencial intubación y ventilación artificial. Si el resultado de la gasometría muestra una elevación nítida de la $PaCO_2$ con caída del pH (acidosis), incremento de la hipoxia y deterioro del estado físico y signos vitales compatibles, se impone aceptar que se encuentra en estadio o grado IV y que sufre ya en esos momentos insuficiencia ventilatoria aguda.[448,523-525]

Queremos llamar la atención respecto a un posible resultado de una $PaCO_2$ elevada. Ello debe ser considerado expresión de una muy severa obstrucción de las vías aéreas y se correlaciona con una VEF_1 de sólo 15 % de lo calculado; a su vez, una VEF_1 mayor de 1L, permite predecir la ausencia de hipercapnia. Hay que enfatizar que en el paciente asmático los valores absolutos de $PaCO_2$, no deben ser empleados como criterio único de aplicar ventilación artificial mecánica si aún contamos con una tos vigorosa y expectoración útil, lo cual nos permite aspirar a que el paciente elimine grandes volúmenes de secreciones acumuladas con lo cual se producirá un rápido retorno de la $PaCO_2$ a limites normales; de ahí la importancia de evitar que se agote el paciente y de no emplear sedantes.

Otros aspectos que podemos determinar a través de la hemogasometría arterial es el estado ácido-base del paciente. En los primeros estadios existe alcalosis respiratoria y si se mantiene por horas o días, puede surgir una retención renal de bicarbonato, la cual puede expresarse tardíamente como una acidosis metabólica no *anión gap*. La acidosis láctica en estos pacientes es causa frecuente de la elevación del *anión gap* y al parecer es consecuencia, fundamentalmente, del empleo parenteral de agonistas β-adrenérgicos, ya que se resuelve cuando estos medicamentos son suspendidos; otras posibilidades se relacionan con el trabajo respiratorio aumentado lo que provoca un metabolismo aerobio, hipoxia tisular, alcalosis intracelular; también está la disminución del aclaramiento hepático del lactato derivado de cierta congestión pasiva del hígado por establecimiento de altas presiones intratorácicas.

Estudios radiológicos

En los estadios iniciales, los estudios radiológicos, al igual que la determinación de gases en sangre, alcanzan menor importancia. En estadios avanzados pueden detectarse signos importantísimos como la hiperinsuflación pulmonar, neumotórax, neumomediastino, enfisema subcutáneo, elementos de inflamación pulmonar por neumonía, bronconeumonia, signos de insuficiencia cardiaca, etc. A raíz de abordar el estudio de las CAAB nos referimos a los resultados muy avanzados del empleo de la tomografía axial computarizada de alta resolución.[523]

Estudios microbiológicos

Aunque, en sentido de diagnóstico inicial, los estudios microbiológicos de esputos no influyen de manera determinante, la presencia de gérmenes en las coloraciones de Gram, orientan hacia la estimación de unos de los principales factores desencadenantes del EMA, la infección bacteriana de las vías aéreas, superiores o inferiores.

Estudios fisiológicos

Con la determinación a pie de cama (de contar con el equipo) de la VEF_1 o los niveles del FEM, se logra tener una buena correlación entre estos datos y la severidad de la obstrucción bronquial. La espirometría permite objetivar su cuadro y, por tanto, apoyar de manera inequívoca la conducta a seguir. En el EMA, producto de su aspecto más destacable desde el punto de vista patofisiológico, la obstrucción al flujo de aire, todas las pruebas que evalúen el flujo aéreo espiratorio deben estar considerablemente reducidas:[523,524]

1. *Capacidad vital forzada:* Definida como la máxima cantidad de aire expulsada forzadamente de los pulmones después de una inspiración máxima, en el EMA es menor de 1 L.
2. *Volumen espiratorio forzado en el primer segundo:* El volumen espirado forzadamente en 1 s posterior a una inspiración máxima en el EMA es menor de 0,6 L.
3. *Relación volumen espiratorio forzado/capacidad vital forzada*: Esta relación permite valorar el grado de obstrucción de las vías aéreas en términos de porcentaje. En los pacientes sin enfermedad pulmonar previa, la relación VEF_1 / CVF es mayor 70 %; una relación entre 60 y 70 % indica una ligera obstrucción, siendo moderada aquella con valores entre 45 y 59 %. Por debajo 45 % refleja una severa enfermedad obstructiva. En las enfermedades pulmonares con componente restrictivo se produce una reducción proporcional, tanto del VEF_1 como del CVF, de manera que la relación entre ambos puede mantenerse normal. Al existir una caída de ambos parámetros, la relación entre estos se mantiene próximo a lo normal a pesar de la grave obstrucción de las vías aéreas.

El grado de obstrucción bronquial en el EMA varía frecuentemente en corto tiempo y hace necesario, por ello, realiza tales determinaciones de forma seriada para poder establecer con certeza la severidad del cuadro. Una mejoría en los numerosos alveolos que no se ventilan adecuadamente, ya sea por disminución del broncospasmo y desobstrucción mucosa, o uno de ellos, elevará rápidamente los valores correspondientes y al unísono la mejoría clínica.

Criterio de ingreso en cuidados intensivos

La respuesta temprana al tratamiento impuesto en el cuerpo de guardia, luego de una observación mínima de 30 min después de la última dosis del b-agonista, es el elemento predictivo más importante de la evolución del EMA, considerándose buena en términos de una menor dificultad respiratoria y una mejor auscultación pulmonar, y hace suponer que su ingreso puede ser en cuidados intermedios o una sala general.

Por el contrario, todo paciente asmático que está sufriendo un severo ataque y no resuelve con las medidas habituales, es tributario de ingresar en cuidados intensivos para yugular, lo antes posible, los eventos secuenciales que determinan su fisiopatogenia y que, irremediablemente en la mayor parte de los casos, conducirán al establecimiento de insuficiencia respiratoria aguda con necesidad ineludible de ventilación artificial. Apoyan esta decisión los criterios de flexibilidad máxima de ingreso que debe siempre imperar en estas unidades.

Sin embargo, se enfatiza en los aspectos siguientes que, de estar presentes simultáneamente, harán obligado el ingreso de estos pacientes directo en cuidados intensivos para su tratamiento y vigilancia continua:[59]

1. *Antecedentes:*
   a) Referencia por el paciente y sus familiares, o uno de ellos, de la gravedad de su ataque actual, con antecedentes de episodios que han hecho necesario su ingreso previo en una unidad de cuidados intensivos, con ventilación artificial mecánica o no.
   b) Paciente que ha empeorado a pesar de haber tomado corticosteroides por vía oral antes de concurrir al cuerpo de guardia.
   c) Por último, ya sea porque estén presentes signos inequívocos clínicos, hemogasométricos y mecánicos de insuficiencia respiratoria aguda, o por sospechas de que lo está (con menor rigor por carencia de algún estudio complementario), o se calcule que en corto plazo pueda estarlo, o porque en otro nivel asistencial de la Institución no sea posible brindarle la atención y observación básica necesarios a su actual estado de compromiso, debe considerarse prudente su ingreso en unidades de atención al grave.
2. *Signos cardiovasculares:*
   a) Taquicardia mayor de 120 / min.
   b) Pulso paradójico evidente.
   c) Presencia de diaforesis, aún en posición sentada.
3. *Signos respiratorios:*
   a) Empleo de los músculos accesorios de la respiración.
   b) Polipnea mayor de 30 / min.
   c) Disnea moderada a severa.
   d) Tos débil, escasa e improductiva.
   e) Sibilancia audible con o sin ayuda del estetóscopo, en cantidades moderadas a severas.
4. *Signos neurológicos:*
   a) Signos de agotamiento físico.
   b) Tendencia al sueño o períodos de intranquilidad alternando con otros de sospechosa quietud.
5. *Resultados gasométricos:*
   a) Alteraciones compatibles con estadio III o IV de la clasificación de Bocles, o en estadio II, pero con algunos de los agravantes ya mencionados.
6. *Alteraciones funcionales:*
   a) $VEF_1 \leq 700$ mL y FEM ≤ 100 L / min en caso de que fuera posible realizarlas.
7. *Complicaciones presentes:*
   a) Arritmias supraventriculares, P pulmonar y sobrecarga de ventrículo derecho.
   b) Neumotórax, neumomediastino.
   c) Signos de atelectasia y condensación neumónica, o uno de estos.

Tratamiento del estado de mal asmático

El tratamiento del EMA en el cuerpo de guardia y en cuidados intensivos o Intermedios ha de cumplir 2 grandes objetivos:

1. Evitar el agravamiento evolutivo (incluso la muerte).
2. Revertir el ataque con la mayor eficiencia y prontitud posible.

Desde el punto de vista de la estrategia general que se debe desarrollar para el control del ataque actual, y con el propósito de dirigirlo a resolver los aspectos básicos fisiopatogénicos del EMA se deben dar los pasos siguientes:

1. Medidas generales:
   a) Determinar causas de mala evolución.
   b) Control de factores de broncoconstricción.
   c) Suprimir los factores productores de inflamación.
2. Tratamiento medicamentoso:
   a) Corrección de la hipoxia.
   b) Control del edema de la mucosa.
   c) Supresión del broncospasmo.
3. Restitución de eficiencia ventilatoria.
4. Corrección de alteraciones gaseosas determinadas (incluye valorar ventilación artificial).
5. Solución de las secreciones.
6. Medidas de soporte (fisioterapia).
7. Solucionar procesos asociados y complicaciones presentes.
8. Apoyo psicológico.
9. Educación del paciente.

Medidas generales

Existe un grupo de pacientes asmáticos que son difíciles de controlar, con independencia del tratamiento intensivo con altas dosis de corticosteroides inhalados

o, incluso, con el tratamiento de esteroides por vía oral. Por ello es importante, en primer lugar, revisar las posibles causas de esta mala evolución antes de considerar un tratamiento farmacológico más intenso. Paralelamente se canaliza una vena, y con frecuencia se debe producir el abordaje venoso profundo por las necesidades de rehidratación y la administración de medicamentos farmacoactivos vitales.[523]

Se continua monitorizando el paciente con hemogasometrías periódicas, que mucho ayudan a evaluar la respuesta terapéutica y a la vez es necesario tener preparado los medios para una rápida intubación endotraqueal, así como el inicio de la ventilación artificial mecánica si fuera necesario, y se trata de identificar los factores broncoconstrictores y proinflamatorios para su control y supresión.[448,523]

Tratamiento medicamentoso

Oxigenoterapia

Todos los pacientes en EMA sufren hipoxia en un grado mayor o menor, fundamentalmente, por la mala relación ventilación / perfusión derivada, entre otras causas, de la obstrucción de las vías aéreas periféricas, el *mucus* y la broncoconstricción. Es bueno señalar que la presencia de cortocircuitos pulmonares verdaderos sólo está presente en 1,5 % del total del flujo sanguíneo pulmonar, por lo que la corrección de la hipoxemia requiere de un modesto enriquecimiento del oxígeno inspirado. Por ello, la primera medida terapéutica es la administración de oxígeno inmediatamente que se tome muestra para hemogasometría, seguido del empleo de los broncodilatadores, con lo cual podremos resolver, en muchos casos, la hipoxemia y con ello entregar el suficiente oxígeno a los tejidos vitales.

No podemos olvidar que los beneficios de la oxigenoterapia comprenden un aumento en la entrega de O_2 a los tejidos periféricos (incluyendo los músculos respiratorios), reversión de la vasoconstricción pulmonar por hipoxia e influye en la broncodilatación de las vías aéreas. También protege contra el modesto descenso de la PaO_2, visto con frecuencia, luego de la broncodilatación aguda que se logra con los medicamentos apropiados y que son capaces, en alguna medida, de agravar transitoriamente la hipoxemia al provocar vasodilatación pulmonar y elevar el flujo sanguíneo a las unidades con un bajo V_A / q.[533]

Se emplea O_2 humidificado, a un flujo de 1 a 4 L / min, usando el catéter nasal de oxígeno, multiperforado, tributario de una buena implantación, o su variante, el puntero nasal, más tolerado, pero menos confiable, o la mascarilla facial tipo Venturi (aunque algunos pacientes disneicos pueden desarrollar sensación de claustrofobia) ajustando la FIO_2 a los valores de la PaO_2, tratando de mantener la concentración más baja posible para obtener valores de O_2 en sangre superiores a 70 mmHg y vigilando siempre que la relación PaO_2 / FIO_2 sea mayor de 350, con el suficiente nivel de confort para el paciente. Esto significa con frecuencia emplear FIO_2 superiores 35 %.

Es bueno aclarar que la oxigenoterapia en los pacientes asmáticos no se acompaña, habitualmente, de supresión del estímulo que la hipoxia representa para el centro respiratorio, por lo cual la administración rutinaria de un suplemento de O_2 a bajo flujo representa una práctica completamente segura, salvo que al disponer de oxímetro de pulso se precise un nivel normal de SaO_2. Una hipoxemia refractaria es rara y obliga a investigar la presencia de condiciones patológicas determinantes como neumonía, broncoaspiración, atelectasias aguda lobar, barotrauma, etc.[533,538]

Una modalidad de oxigenoterapia es la aplicación de una nube de O_2 y agua, empleando un sistema Mark-4 (frasco lavador con agua destilada estéril y flujo directo de oxígeno, con la desventaja de no poder calentar esta atmósfera) o empleando un humidificador de cascada con termostato; esta técnica favorece, además, la licuación de las secreciones, pero puede incrementar el trabajo respiratorio, cuestión a tener en cuenta si se representan signos de fatiga muscular. [523-525]

Oxígeno y helio (heliox)

Aunque empleado en el tratamiento del EMA desde la década de 1930, no es hasta muy reciente que se recomienda el empleo sistemático de una mezcla de O_2 (20; 30 o 40 %) y helio (60; 70 u 80 %) conocida como *heliox* que, por su menor densidad (1 / 3 de la del aire) hace que disminuyan las resistencias de las vías aéreas (hasta 49 %) con lo que se puede reducir la hiperinflación pulmonar (frecuentemente observada durante las CAAB) al convertir el flujo turbulento en flujo laminar, facilitando el paso de los gases a través de las vías aéreas estrechadas (incremento del FEM en casi 50 %), tiende a disminuir el trabajo respiratorio, mejora o retrasa la fatiga muscular y previene o mejora la acidosis respiratoria, especialmente en aquellas cuadros de pocas horas de evolución.

Una observación interesante es la importante caída de los niveles del pulso paradójico y de la presión pico (P_1) luego de su empleo, con lo cual, las manifestaciones de disnea mejoran de manera dramática. Su limitación está dada, porque los efectos se obtienen sólo mientras se respira el gas y, en aquellos pacientes que requieren altas concentraciones de O_2, no debe ser utilizado.[538,540,541]

Corticosteroides

El control de la respuesta inflamatoria, el edema de la pared bronquial y la reducción de las secreciones bronquiales exigen del empleo de los antiinflamatorios, sin olvidar que estos medicamentos potencian los efectos de los agonistas β_2-adrenérgicos sobre la relajación del músculo liso bronquial, y disminuyen la taquifilaxia de

estas drogas. Estos medicamentos tienen una acción antiinflamatoria marcada, sobre todo cuando el agente desencadenante del EMA es mecánico, químico o inmunológico. Los corticosteroides son los principales esteroides que se emplean para controlar estos vitales aspectos. Debe ser un criterio terapéutico el que todos los pacientes hospitalizados por CAAB reciban tratamiento corticoide.[5]

Otro buen criterio de empleo inmediato es cuando el paciente muestra un severo grado de obstrucción al flujo de aire expresado por $VEF_1 < 40$ % de lo calculado. En los cuadros más graves los esteroides deben ser empleados tempranamente, paralelo a los β-adrenérgicos y la aminofilina, salvo una contraindicación mayor presente como úlcera sangrante o una severa infección. Este criterio se relaciona con la detección de que el tratamiento habitual ha fallado en controlar la crisis aguda grave. La inmediatez de empleo se basa en los trabajos que han demostrado claramente que uno demora en su indicación determina una elevación significativa de la tasa de pacientes que requiere ventilación artificial mecánica e incluso, se señala que un inicio retardado provoca incremento en la letalidad.

También exigen este criterio el mecanismo de acción de estos medicamentos que requieren de la interacción con los receptores esteroideos intracelulares y de la síntesis de las proteínas, lo cual demanda un tiempo; esto determina que sus efectos beneficiosos no se pueden observar de inmediato, ya que siempre se producirá una demora de varias horas en el comienzo de la acción de los corticosteroides.

Por todo ello, hoy día es señalado por los autores que su empleo a tiempo, a dosis relativamente altas, por corto tiempo, puede ayudar a prevenir la progresión de la enfermedad y lograr una mejoría clínica más rápida. También se ha señalado a su favor la disminución de los índices de ingreso y los de recaídas a corto plazo. En general es incuestionable su empleo en las circunstancias siguientes:[538]

1. Falta de respuesta a los b_2-adrenérgicos o signos de taquifilaxia a estos medicamentos.
2. Cuando el agente desencadenante del EMA es químico, inmunológico o mecánico.
3. Presencia de un severo grado de obstrucción al flujo de aire expresado por $VEF_1 < 40$ % de lo calculado.
4. Asmáticos que tengan necesidad de ingresar por crisis aguda de AB.
5. Pacientes con $PaCO_2$ en límites altos normales o francamente elevados.
6. Pacientes que tienen historia de utilizar esteroides con sistematicidad (esteroide-dependiente), o con cierta regularidad.
7. Pacientes en EMA que, por todas las condicionales expuestas anteriormente, necesitan de asistencia ventilatoria.

Productos y dosis recomendadas

Entre los productos y dosis recomendadas están las siguientes:

1. *Glucocorticoides:*
   a) *6-metilprednisolona* (bulbos de 125 y 500 mg): Para los pacientes con sospecha de EMA en medio extrahospitalario aún se recomiendan dosis de 60 mg por vía oral. En los candidatos a ingreso o ingresados:
      – Bolo inicial: De 2 a 4 mg / kg, por vía intravenosa, en 10 min.
      – Continuar con: 60 o 125, hasta 250 mg (1 o 2 mg / kg) cada 6 h, por vía intravenosa o en infusión, por 2 o 3 días (los pacientes con más severo compromiso requieren dosis mayores, lo cual es aparentemente bien tolerado).
      – Mantenimiento: Se pasa a la vía oral, a la mitad de la dosis total empleada por día por vía parenteral; si el tratamiento dura unos 10 días, no es necesario hacer una pauta descendente por supresión del eje corticoadrenal, aunque puede ser útil hacerla para evitar recaídas, y disminuir a razón de 20 a 30 mg por día. Se ha visto que los pacientes que recibieron dosis medianas y altas responden con un incremento de la VEF_1 en 1 a 1,5 días.[5]
   b) *Hidrocortisona* (bulbos de 100 mg): Una forma de tratamiento alternativo, tanto para niños como para adultos, es administrar la hidrocortisona, recordando que es mucho menos cara que la 6-metilprednisolona y que posee un gran efecto mineralocorticoideo. Las dosis que se recomiendan son: [26,541,542]
      – Bolo inicial: 4 o 5, hasta 15 mg / kg, por vía intravenosa (unos 100 a 400 mg), en 10 min.
      – Continuar con: De 2 a 4 mg / kg cada 4 a 6 h, o 0,5 a 2 mg / kg / h en 24 h. La mayoría de los trabajos considera que la cantidad diaria mínima es de 14 mg / kg, es decir unos 600 a 900 mg / día (equivalente a 150 a 225 mg de prednisona, o 120 a 180 mg de 6-metilprednisolona). Debe mantenerse este tratamiento por no menos de 36 a 48 h antes de pasar a la vía oral con otro esteroide.[448,523,525,538]
   c) *Prednisolona* (bulbos de 60 mg):
      – Dosis equivalente a la hidrocortisona: Dividir entre 20 la dosis de esta última y multiplicar el resultado por 5, que será el total de miligramos de prednisolona a emplear por vía intravenosa.
      – Dosis equivalente a 6-metilprednisolona: Dividir entre 4 la dosis de esta última y el resultado se multíplica por 5, que será el total de miligramos de prednisolona a emplear por vía intravenosa.

Todos los autores están de acuerdo en que este tratamiento debe mantenerse no menos de 48 h y mediante la evaluación integral del paciente y la monitorización diaria de la espirometría, precisar la existencia de una evidente recuperación clínica (reducción del jadeo y signos físicos menos severos de AB) para decidir pasar a la vía oral con:

d) *Prednisona* (tabletas de 5, 10 y 20 mg):
   – Inicio: 0,5 a 1,0 mg / kg.
   – Seguir con: De 60 a 80 (hasta 120 o 160 mg / día en 1 a 2 dosis, por 36 a 48 h y comenzar a reducir hasta su supresión al cabo de 7 a 14 días.

Los efectos colaterales de la prednisona con este régimen son escasos, y los beneficios, son grandes. La disminución progresiva de esta dosis puede ser apoyada por una caída del conteo total de eosinófilos a menos de 100 mm^3 como un buen indicador del correcto nivel en sangre de corticosteroides. Durante esta etapa, y fundamentalmente al alta se recomienda continuar su empleo asociado al glucocorticoides inhalables; por ejemplo 800 mg / día de beclometasona o equivalente, durante unos 7 días más, para evitar confusión de cuándo reiniciar este tratamiento en pacientes que están en fase de reducción del esteroide por vía oral.

2. *Broncodilatadores:*

Si bien en el EMA lo característico es su relativa resistencia a la terapéutica broncodilatadora, esto no es la regla. Dos grupos de medicamentos son empleados para los fines de controlar el broncospasmo, uno es el de los β-adrenérgicos y el otro, el de las teofilinas y sus derivados.

Agonistas β_2-adrenérgicos en el estado de mal asmático

Desde hace algunos años estos medicamentos son los de elección en el tratamiento broncodilatador del EMA, tanto por su eficacia como por su rapidez de acción. Actúan aún en presencia de taquipnea significante, taquicardia y disnea y muchos pacientes son capaces de inhalar por sí mismo el producto.[538]

a) *Por nebulización:* Ofrece numerosas ventajas; este método ha mostrado ser igual o superior a la vía parenteral, ya que los pacientes parecen tolerarla mejor; los efectos colaterales de taquicardia y vómitos pueden ser minimizados, y existe un amplio margen de seguridad; siempre se administrará el aerosol nebulizando la solución con flujos altos de oxígeno (8 L / min) o en su defecto, el aerosol nebulizado ultrasónico. La presencia de tapones mucosos, el edema y la obstrucción de las vías aéreas son factores que conspiran seriamente contra su eficacia. Sin embargo, en los pacientes intubados la utilización de soluciones nebulizadas es más efectiva.[29,448,523,538]

b) *Por IDM:* Existen controversias acerca de los sistemas de administración de los β_2-adrenérgicos inhalados en el EMA. Tradicionalmente se han empleado por nebulización, por la facilidad de manejo y porque permiten administrar dosis más altas, pero en los últimos tiempos esto está siendo modificado a favor del empleo de los IDM, porque se ha visto que el grado de broncodilatación logrado es similar, con dosis significativamente inferiores, su costo es más bajo y permite enseñar al paciente la técnica correcta, punto neurálgico junto con el de la colaboración necesaria.[29,523,538]

Es bueno señalar que, a pesar de la experiencia local, no se recomienda utilizar los aerosoles a PPI para la administración de estas medicaciones, porque no mejoran la deposición de partículas en las vías aéreas y pueden exacerbar las complicaciones.

c) *Por vía parenteral:* La forma de administración inhalada o parenteral, sigue siendo motivo de discusión. A favor de la administración de los β-adrenérgicos por vía parenteral se señala que es mejor tolerada por el paciente si presenta irritabilidad de las vías aéreas o se encuentra muy incómodo; esta ruta facilita que el broncodilatador alcance las vías aéreas pequeñas taponeadas.

Se considera que su empleo debe limitarse a los pacientes con deterioro del nivel de conciencia que no puedan realizar de manera correcta la vía inhalada; también en los que no han respondido al tratamiento inhalado o subcutáneo (preferentemente en pacientes menores de 40 años) y en aquellos en los cuales es inminente el paro respiratorio o presentan niveles alarmantes de hiperinflación pulmonar durante la ventilación artificial mecánica a causa de una broncoconstricción severa mantenida. La utilización de la vía intravenosa exige añadir suplementos de potasio. [533,538]

Sin embargo, actualmente no se acepta su empleo de rutina, ya que se consiguen iguales resultados con el empleo de la terapia por inhalación y es menos probable que cause toxicidad cardiaca (principalmente taquicardia, aunque no debe olvidarse que la infusión continua de isoproterenol es capaz de provocar necrosis miocárdica fatal).

En el cuerpo de guardia la terapéutica usual consiste en emplear un β_2-agonista potente y muy selectivo, como la terbutalina, el salbutamol, el metaproterenol, o la isohetarina. Por ejemplo, si clínicamente no se aprecia peligro de vida, deben administrarse fármacos β_2-agonistas inhalados cuando:

a) Valores del FEM o VEF_1 < 40 % del valor predicho (de hecho está en EMA), o si el ataque es prolongado: se repite a intervalos de 20 a 30 min hasta que se alcancen valores superiores a 40 % de lo predicho (con frecuencia se asocia aminofilina por vía intravenosa, determinando la dosis por el estado

del paciente antes del tratamiento); los β_2-agonistas deben ser administrados en altas dosis y con intervalos más cortos en pacientes con EMA que en el tratamiento de mantenimiento; si no mejora en 2 h y la $PaCO_2$ comienza a mostrar valores decrecientes, o están presentes complicaciones mayores, como neumotórax, neumomediastino, debe ser trasladado a cuidados intensivos.[15,523-525]

b) Valores del FEM o VEF_1 > 60 % del valor predicho: también deben mejorar con el empleo de β_2-agonistas inhalados, pudiendo ser útil agregar aminofilina por vía o corticosteroides por vía oral, según la gravedad del ataque.

c) Si los valores del FEM o VEF_1 oscilan entre 40 y 60 % del valor predicho: el plan terapéutico, de intensidad variable, queda entre los dos citados anteriormente.

Dosis de los broncodilatadores β_2-adrenérgicos

Entre los broncodilatadores y dosis de estos que se han de utilizar están:

1. *Terbutalina:*
   a) *Nebulizaciones:* De 5 a 10 mg en 3 mL de solución salina 0,9 %.
   b) *Por IDM:* 4 puff consecutivos, separados por 30 s y posteriormente, 1 disparo cada 1 min hasta que mejore el broncoespasmo, o hasta que aparezcan efectos secundarios (promedio alrededor de 8 a 10 puff),
   c) *Por vía intravenosa:* De 0,25 a 0,5 mg en 10 min, a repetir a los 15 a 30 min si no hay mejoría clínica significativa. Dosis máxima: 0,5 mg en menos de 4 h.[523,524]
2. *Salbutamol*:
   a) *Nebulizaciones* 0,5 %: De 2,5 a 5 mg (0,5 a 1 mL) diluidos en 2,5 a 3 mL de solución salina 0,9 %, o 0,15 mg / kg administrado en 2 dosis separadas entre sí por 20 o 30 min, por 3 dosis y, a partir de ahí, cada 60 min durante varias horas más. En casos de obstrucción muy severa, los aerosoles se pueden dar continuamente hasta lograr una respuesta clínica adecuada o los efectos colaterales limiten su empleo; por ejemplo, taquicardia importante, arritmias, temblores, etc. Es de señalar que el empleo previo al cuerpo de guardia de este producto, no limita la indicación a su arribo a menos que estén identificados los efectos tóxicos. Muchos pacientes muestran una respuesta adecuada a este nivel habiendo tenido una muy diferente en su hogar, lo que pudiera ser explicado por el empleo de dosis más altas o más frecuentes y una mejor técnica de inhalación.
   b) *Por IDM*, combinado con un espaciador, es tan efectivo como el aerosol nebulizado: Este método es más rápido y más barato de utilizar. Incluso en pacientes con un estado severo se recomiendan aplicar 4 disparos consecutivos y posteriormente, un disparo cada minuto hasta que mejore el broncospasmo o hasta que aparezcan efectos secundarios (el promedio de disparos oscila alrededor de 8 a 10 puff).
   c) *Por vía parenteral:* Si se emplea por esta vía la dosis es de 5 mg / kg, administrada la dosis en 10 min.

Una dosis típica de *metaproterenol* es de 15 mg en 3 mL de agua estéril o solución salina 0,9 %. La de la isohetarina es de 5 mg. La *epinefrina* se emplea a una dosis de 0,3 mL de una solución diluida 1:1000, por vía subcutánea, repetida cada 15 a 30 min según necesidad, hasta 3 dosis.[448,525]

Metilxantinas

El empleo de estos medicamentos como el broncodilatador inicial en el EMA frente a los β_2-adrenérgicos no es universalmente aceptado. Todo lo contrario. Su empleo ha quedado relegado a una tercera línea detrás de los β_2-adrenérgicos y los esteroides, incluso detrás de la epinefrina. Por tanto, solo se recomienda emplear las metilxantinas, luego que los mismos no hayan brindado los resultados esperados y necesarios. Algunos estudios también reportan que su asociación con los agonistas β_2-adrenérgicos en las primeras horas no confiere ventajas adicionales y, por el contrario, aumenta las manifestaciones de temblores, náuseas, ansiedad, palpitaciones e incremento de la frecuencia cardiaca.

Sin embargo son muchos los autores, y esa es la experiencia cubana, que afirman que la aminofilina administrada por vía intravenosa determina beneficios adicionales cuando se emplea junto con los agonistas β_2-adrenérgicos y con corticosteroides por vía parenteral en las primeras 4 h de tratamiento. Estos estudios se basan en la determinación de nuevos efectos sobre la fisiopatogenia del EMA. En este sentido la aminofilina puede mejorar la función pulmonar después de 8 a 24 h de tratamiento. Se ratifica el criterio de que su empleo se condiciona a una mala o ninguna respuesta a los β_2-adrenérgicos y corticosteroides, en particular, en aquellos pacientes que se presuma la necesidad de intubación.[534,538]

Dosis de las metilxantinas

Entre las metilxantinas y las dosis que se han de utilizar están:

1. *Aminofilina por vía intravenosa:* Es la droga de elección en apoyo al empleo de los β-agonistas en los casos más severos y agudos de EMA.
   a) Si no ha recibido previamente tratamiento con aminofilina:
      – Dosis de carga: De 5 a 7 mg / kg, en infusión por 30 min, por vena periférica.

– Dosis de mantenimiento: De 0,4 a 0,9 mg / kg / h, seguido de una infusión continua.

b) Si fue recibida en las 12 últimas horas:

– Lo óptimo: tomar una muestra de sangre para determinar los niveles de aminofilina y esperar al resultado antes de su empleo.

Si no es posible determinarla se recomienda reducir la dosis de carga de 50 a 75 % de la dosis habitual y realizar determinaciones seriadas de aminofilina en sangre, al principio a la hora o 2 h de haber comenzado la infusión, y posteriormente, como mínimo, cada 12 h, tratando de asegurar niveles entre 8 y 15 mg / mL. Cualquier signo de toxicidad como náuseas, vómitos, taquicardia, arritmias, etc., exige un cambio en este régimen medicamentoso.[26,448,523-525,534,543-546]

Drogas anticolinérgicas

En la actualidad el empleo de estas drogas en el asma grave es aceptado, no obstante que continúan ubicadas distantes de las drogas de primera línea, ya que no provocan un pico de broncodilatación temprana y su respuesta es bastante variable; no obstante se sabe que los mecanismos colinérgicos pueden desempeñar un papel variable en esta fase. Pueden ser particularmente útiles en pacientes con broncospasmo inducido por β-bloqueadores y en pacientes con severa obstrucción de las vías aéreas.[534]

Varias son las drogas anticolinérgicas empleadas: atropina, ipratropium, oxitropium y glicopirrolato. De estas, la atropina no es recomendada en el tratamiento del EMA, ya que sus efectos broncodilatadores son muy inferiores al logrado con los β-adrenérgicos y los sistémicos son indeseables, además de que puede comprometer el aclaramiento mucociliar. Quizás el criterio más práctico para recomendar las otras drogas anticolinérgicas sea la ausencia de respuesta a los β_2-adrenérgicos y los esteroides por tener a su favor su estructura cuaternaria, que casi impide su absorción por la mucosa respiratoria (la atropina tiene una estructura terciaria), minimizando los efectos sistémicos, y no compromete la función mucociliar.[534]

Dosis de los anticolinérgicos

A continuación se relacionan los antcolinérgicos con sus respectivos dosis:

1. *Bromuro de ipratropium:*

Se emplea en pacientes en que, a pesar del tratamiento descrito no se haya logrado la respuesta esperada, y estando el paciente con signos de riesgo vital; se ha demostrado que potencia el efecto de los β-adrenérgicos cuando se emplean en:

a) *Aerosoles nebulizados:* 0,5 mg / h, o

b) *IDM:* De 4 a 10 disparos consecutivos (0,02 mg / puff), a repetir cada 20 min por 3 dosis.

En pacientes que han requerido más de 10 puff de ipratropium hay que continuar uniéndole 5 mg de salbutamol, ya que el efecto de esta combinación es superior a su empleo aislado; la dosis óptima no es bien conocida, pero se han utilizado dosis entre 0,25 y 0,5 mg por aerosoles [534]

2. *Glicopirrolato:*

Aún no ha sido bien estudiado su empleo en el EMA; tiene un rango de efecto muy parecido al metaproterenol, pero con menos efectos colaterales. Se emplean aerosoles de 2 mg cada 2 h por 3 dosis.[533,534]

A continuación aparecen otros medicamentos utilizados en el tratamiento del estado de mal asmático.

Sulfato de magnesio

Se ha visto que este fármaco, administrado intravenoso, puede brindar una ayuda beneficiosa en pacientes refractarios al tratamiento con antagonistas β_2-adrenérgicos. Esta acción ha sido descrita en pacientes con niveles normales de magnesemia, sin olvidar que la hipomagnesemia ha sido reportada en 50 % de los pacientes con asma aguda. Su empleo ha mostrado que revierte el broncospasmo de forma rápida, con mejoría en la función pulmonar, en algunos pacientes muy graves en EMA; también es capaz de reducir la broncoconstricción inducida por la histamina y la metacolina e influye en la generación de fuerzas por los músculos respiratorios.

La forma de acción del sulfato de magnesio no es bien conocida; una posibilidad sería mediante la inhibición de los canales de calcio de los músculos lisos de las vías aéreas, interfiriendo con ello su contracción; o disminuyendo la liberación de acetilcolina liberada en la placa neuromotora, interferiría la broncoconstricción por estimulación parasimpática.[534]

Se emplea a dosis de 1,2 a 2 g, administrados en 20 min, a repetir en igual tiempo, determinando aumento del FEM en un período de 50 a 110 min. En los pacientes con un grado de obstrucción severa o sometidos a ventilación artificial mecánica el empleo de dosis de hasta 10 o 20 g en más de 1 h provoca disminución de la P_1 y de la resistencia al flujo inspiratorio. Se reporta que los mejores resultados se obtienen en mujeres, planteándose que los estrógenos serían capaces de aumentar su efecto broncodilatador, por el hecho de que la mayor parte de los pacientes son mujeres. Los pacientes con toma renal pueden sufrir intoxicación por magnesio, lo que puede prevenirse vigilando periódicamente sus niveles en sangre.

En general, se considera una droga segura, particularmente si se emplea a la dosis señalada (2 g en más de 20 min, disueltos en 100 mL de solución salina 0,9 %), con lo que se logra duplica el nivel original de magnesio en sangre; aún alcanzando niveles en sangre 3 veces lo

normal sólo provoca ligeros efectos colaterales en algunos pacientes; por ejemplo, una moderada hipotensión sistémica, hiporreflexia, flushing y sedación ligera. Se acepta que este medicamento se convierte en un seguro y efectivo tratamiento de los pacientes con EMA moderada a severa, a quienes brinda en corto tiempo una mejoría de su función pulmonar. Su utilización en el cuerpo de guardia es cuestionada. Varios autores señalan que es capaz de disminuir la tasa de ingresos, pero no todos los estudios han logrado estos resultados en pacientes con crisis ligeras a moderadas.[534,538,545,546]

Reemplazo de líquidos

La administración de líquidos por vía intravenosa debe ser cuidadosa, con independencia de que algunos pacientes asmáticos muestren signos ligeros de deshidratación; pocas veces será necesario emplear grandes cantidades de líquidos, evitando con ello una sobrecarga de volumen, completamente indeseable en pacientes con severo compromiso del sistema respiratorio.

Se comienza la infusión de dextrosa 5 % con un ámpula de solución salina 4,5 %, con un flujo de 100 a 150 mL / h, vigilando la frecuencia cardiaca, el flujo urinario horario, la función pulmonar y la distensión de las venas yugulares en el cuello, que sirven de guía en la terapéutica de reemplazo de líquidos, para ir adecuando el ritmo a unos 50 mL / h.[523]

Antibióticos

Casi todos los autores consultados no emplean profilácticamente antibióticos en el EMA, ya que la mayoría de las infecciones de las vías aéreas son de origen viral. Algunos lo utilizan en presencia de un incremento de volumen y viscosidad de los esputos y por el aspecto purulento. Es bueno recordar que esta apreciación puede ser provocada por la presencia de abundantes eosinófilos y no por polimorfonucleares, con lo que podría mal interpretarse como infección pulmonar, lo cual en realidad constituye una inflamación de las vías aéreas; de lo anterior se infiere que el mejor criterio derivará de los estudios microbiológicos y su empleo quedará reservado para los pacientes en EMA portadores de alta sospecha de infección pulmonar, confirmada por el laboratorio.

Si no hay claras evidencias de sepsis bacteriana o no están claros los signos de neumonía, sinusitis u otitis media, no se deben emplear. Otra indicación de antibióticos sería una alta sospecha de infección por micoplasmas o clamidias. No olvidar que el empleo de corticosteroides induce a leucocitosis con desviación a la izquierda, lo que puede confundir el criterio de infección. Se soslayará el empleo de aminoglucósidos en pacientes ventilados, siempre y cuando sea posible, para no interferir en la separación del ventilador por bloqueo de la placa neuromotora.[523,524,534]

Eficacia ventilatoria

La falla respiratoria tiende a progresar rápidamente y, alcanzando este punto, es difícil revertirla. La decisión de intubar y aplicar medidas para la corrección de la eficiencia ventilatoria, y a la vez, de la hipoxemia, es una demanda impuesta por los diferentes mecanismos fisiopatogénicos señalados en el EMA y se basa en lo fundamental en criterios clínicos, no obstante que la intubación endotraqueal es mejor ejecutarla casi-electivamente antes de llegar al paro respiratorio, en la misma manera que no debe ser demorada tan pronto se considere necesario realizarla.[26]

Por fortuna el número de pacientes en EMA que necesitan ventilación artificial mecánica (VAM) es cada vez menor producto de una mayor eficiencia en todas las medidas antes señaladas. Con un buen tratamiento y manejo del EMA menos de 5 % de los pacientes llegan a la insuficiencia respiratoria que exija de la VAM, sin olvidar que esta técnica está íntimamente ligada a una alta incidencia de complicaciones (neumotórax, neumonías, atelectasias, etc.) de donde podría concluirse que debe aplicarse sólo cuando resulte absolutamente necesaria.

¿Cuándo ventilar?

Decidir cuándo ventilar no exige signos clínicos absolutos que apunten a insuficiencia respiratoria; hay que estar alerta si la $PaCO_2$ comienza a elevarse, como indicador de fatiga muscular, respiración alternante (respiración costal y respiración abdominal), paradoja abdominal (movimiento abdominal hacia adentro durante la inspiración). Estos 2 signos ofrecen una correlación razonable con el desarrollo de falla muscular respiratoria por severa obstrucción de las vías aéreas. No obstante, además de los criterios señalados, que se corresponden con los criterios de intubación y VAM estándar (ventilación reglada), en el EMA existen particularidades que alertan aplicar los criterios de intubación y ventilación artificial:[523,534]

1. Criterios clínicos:
   a) Inspección general:
      – Cambios de postura (sentado, apoyado, etc.).
      – Toma de conciencia por hipercapnia o no, sedación previa, hipoxia severa, etc.
      – Alteración del estado de alerta.
      – Compromiso en el hablar.
      – Sensación subjetiva de agotamiento físico extremo que haga suponer claudicación muscular a corto plazo, y que está afectando la consecución de tos efectiva.
      – Empleo de los músculos accesorios.
      – Diaforesis en posición supina.
      – Signos de empeoramiento del EMA.
   b) Examen físico:
      – Paro cardiorrespiratorio o inminente.

– Pulso paradójico de gran amplitud.
– Frecuencia respiratoria > 40 / min.
– Tórax silente a pesar de respirar fuerte.
– Disnea progresiva.
– Arritmia cardiaca o respiratoria.
– Signos de barotrauma, neumonía, ateleactasias, etc. Coincidiendo con agravamiento brusco del EMA.

2.*Investigaciones:*
a) Alteraciones en el electrocardiograma.
b) Hemogasometria con hipoxemia grave e hipercapnia que aumenta de forma progresiva acompañada de descenso proporcional del pH hasta llegar a la acidosis respiratoria.
c) Severa obstrucción al flujo de las vías aéreas con marcada reducción de la VEF_1 en caso de cooperar o disponer de esta medición básica (< 0,5 L sin respuesta a broncodilatadores).
d) Alteraciones radiológicas graves (inflamatorias, congestivas, barotrauma, etc.).

Una $PaCO_2$ por encima de lo normal no es criterio único para ventilar al paciente y sí para agotar todas las medidas que eviten llegar a este método terapéutico. No obstante, una hipercapnia significativa (> 60 mmHg) que, sin enfermedad pulmonar obstructiva crónica previa, no cede rápidamente a una terapéutica adecuada, brinda criterio de VMA.

En general, los criterios clínicos prevalecen, con o sin confirmación gasométrica, dado que aún en presencia de valores de gases en sangre aceptables, en pocos minutos, y sin posibilidad alguna de precisarlo clínicamente, se presenta hipoxemia e hipercapnia severas, tributarias de VMA.

¿Cómo ventilar?

Antes de aplicar la técnica de ventilación artificial debemos recordar que 2 factores fisiopatogénicos del EMA, las presiones medias en vías aéreas, extremadamente elevadas, y el atrapamiento aéreo en las vías respiratorias causante de la hiperinsuflación pulmonar, obligan a valorar cuidadosamente las posibilidades reales del equipo, por muy completas que estas sean, y conllevan numerosos e importantes pasos para resolver ambas demandas:

1.Control de las altas presiones en vías:
a) Intubación endotraqueal.
b) Sedación con relajación o no.
c) Relajación muscular.
d) Ventilación artificial mecánica:
– No invasiva.
– Invasiva.
e) Otras medidas:
– Heliox.
– Inhalación de anestésicos.
– Solución de las sectreciones.

2.Atenuar el atrapamiento aéreo:
a) Si la espiración se alarga:
– Disminuir tiempo espiración = Disminuir V_E = Disminuir FR y V_T
– Minimizar tiempo inspiratorio.
b) Si espiración extremadamente larga:
– Incrementar flujo inspiratorio = Disminuir tiempo inspiratorio = Incremento de la relación I:E = Vigilancia extrema de la P_1.
c) Limitar pico del flujo espiratorio mediante retardo o freno espiratorio.
d) Ventilación periódica con bolsa autoinflable, con suplemento O_2 y comprimir el tórax en la fase espiratoria.
e) Empleo de PEEP.

Control de las altas presiones

Las acciones siguientes favorecen la reducción de las presiones pico en las vías aéreas:[523-25]

1.*Intubación endotraqueal:*
Una vez establecido el criterio de que el paciente necesita ser intubado, como paso previo a la permeabilización de las vías aéreas y el inicio de la ventilación artificial, se debe realizar de inmediato. El objetivo principal será lograr un rápido y completo control del estado cardiopulmonar. Exige cumplir varios requisitos:
a) Debe ser realizada por el personal más experto disponible si se tiene en cuenta que la manipulación de las vías aéreas superiores puede determinar laringospasmo, con lo que se establecería una crítica situación.
b) Al momento de intentar la intubación endotraqueal (ET) administre al paciente O_2 100 % y trate de que la maniobra sea rápida.
c) Emplear el tubo de mayor diámetro que la técnica permita (> 8 mm) con lo que se disminuye la resistencia al flujo de aire (sobre todo cuando el flujo es elevado), en particular durante la espiración, además de facilitar una aspiración ET adecuada. Si el tubo ET es de pequeño diámetro puede que sea necesario realizar broncoscopia o traqueostomía para satisfacer ambas necesidades.

El criterio de intubación, ya sea por vía nasal o traqueal, debe ser precisado tempranamente para aplicarlo en el momento exacto. Los pacientes suelen tolerar mejor la *ruta nasal*, pero el diámetro de esta vía limita el tamaño del tubo ET, eleva la incidencia de pólipos nasales y de sinusitis, así como requiere de la cooperación del paciente; es una buena indicación en quienes se consideren difíciles de intubar; por

ejemplo, los obesos, pacientes con cuello corto, etc. Puede ser apoyada con el empleo del pequeño fibrolaringoscopio. Si el estado del paciente se deteriora rápidamente, la *ruta oral* es más rápida y directa.

2. *Sedación, con relajación o sin esta:*

Con frecuencia, la maniobra de intubación endotraqueal debe ser apoyada mediante la sedación previa del paciente y en ocasiones se hace necesario, a continuación, lograr la relajación muscular del paciente; durante la ventilación artificial mecánica estas necesidades se mantienen, por lo que se detallan a continuación:[523]

a) *Etapa perintubación:* Si al momento de realizar la IT por la vía elegida el paciente no es cooperativo y tiene pánico, se recomienda sedarlo y, con frecuencia, seguidamente, relajar sus músculos y aplicar ventilación manual. Los cooperativos elevan su tolerancia a la IT, ayudan a prevenir un esfuerzo respiratorio no deseado y facilitan el procedimiento; con ello, disminuye su consumo de O_2 y la producción de CO_2, además de disminuir el riesgo de barotrauma. Los principales productos recomendados son:

– Diazepam (Valium, ámpula 10 mg): De 5 a 10 mg por vía intravenosa, o
– Midazolan (Dormicum, ámpula 10 mg): 1 mg de inicio, y se repite cada 2 o 3 min hasta que se consiga la sedación y el paciente permita la posición correcta del cuello y la visualización de las vías aéreas. Su costo limita mucho su empleo en la próxima etapa.
– Propofol (Diprivan, ámpula 10 mg): Los resultados del empleo de este producto en el EMA son óptimos al lograrse una rápida sedación del paciente. Al inicio, se calcula una dosis de 2 mg / kg, que es administrada a razón de 60 a 80 mg / min hasta lograr una adecuada sedación, seguido de una infusión de 5 a 10 mg / kg / h para mantener los niveles alcanzados que, en ocasiones, por ser óptima, evita el empleo de relajantes.

  Tiene pocos efectos secundarios, ya que el riesgo de acumulación es escaso al poseer un metabolismo hepático rápido; no obstante, carece de propiedades analgésicas y se ha señalado que su empleo en infusión continua por períodos prolongados es capaz de determinar convulsiones generalizadas. También se ha reportado que eleva los triglicéridos y aumenta la producción de CO_2 por estar vehiculizada en un diluente graso. Es capaz de liberar histamina en pacientes saludables y en los atópicos, pero numerosos estudios confirman que, a las dosis recomendadas, no provocan reducción significativa de la función pulmonar ni elevación de la resistencia en vías aéreas, incluso, al emplearse junto con el halothano, previene estos cambios atribuidos a este producto.[534,546]
– No se recomienda el empleo de bolos de morfina por la posibilidad de hipotensión sistémica o vómitos.

b) *Etapa transventilación:* La sedación en esta etapa debe ser continua para que pueda detener un esfuerzo muscular violento y una "lucha" con el equipo por parte del paciente. Se puede utilizar:

– Diazepam: 10 mg cada 2 a 4 h según necesidades (la toma de conciencia permite prescindir de este), o emplear dosis de hasta 0,3 mg / kg y posteriormente, dosis de 0,1 / kg cada 2 a 4 h; en la fase de destete muchas veces es necesario mantener una sedación superficial hasta poco antes del momento de la extubación.
– Droperidol (ámpula de 5 mg en 2 mL): Este agente neuroléptico ha sido empleado con éxito.
– Morfina (ámpula de 10 y 20 mg): Diluir en 10 mL de agua para inyección y administrar 1 o 2 mg / h. Muchos autores la prefieren emplear en infusión continua, a razón de 1 a 5 mg / h, con lo que se logra, además, alivio del dolor y lo mantiene inconsciente durante el tratamiento con los agentes paralíticos. Las infusiones lentas de los opioides, minimizan los efectos hemodinámicos y la liberación de histamina (bloqueable con el empleo de un antihistamínico previamente). Entre sus inconvenientes está la disminución de la motilidad intestinal, náuseas, vómitos y deprime el comando ventilatorio en la ventilación espontánea. Es metabolizada muy lentamente en pacientes con daño hepático o renal.[426]
– Lorazepam (ámpula de 4 mg en 2 mL): Es una de las mejores opciones, a dosis de 1 a 5 mg / h. Como las benzodiazepinas, cuando se emplea en infusión continua se acumulan sus efectos obligando a prolongar los períodos de VAM hasta que se logre el aclaramiento del medicamento y con ello su estado mental. Está contraindicado en el glaucoma agudo de ángulo estrecho.[426]

3. *Relajación muscular:*

a) *Etapa perintubación:* Para facilitar la intubación ET se emplean relajantes musculares a dosis peqeñas, habitualmente en bolos y con el máximo de seguridad para el paciente. No es necesario cuando se emplea la vía nasal. La relajación en este período puede lograrse mediante el empleo de:

– Quetamina (ámpula 5 mg), anestésico general, con propiedades sedativas, analgésicas, anestésicas y broncodilatadoras, para ser empleado en una intubación emergente con muy buenos resultados a una dosis de 1 o 2 mg / kg, por vía intravenosa, o de 0,5 mg / kg / min, con lo que se logra una anestesia general durante 10 o 15 min sin depresión respiratoria significativa y con una importante broncodilatación a los pocos minutos de administrado, efecto que dura de 20 a 30 min.

Entre sus potenciales riesgos está el incremento de la frecuencia cardiaca y de la tensión arterial a causa de sus efectos simpaticomiméticos, estando por ello relativamente contraindicado en pacientes con enfermedad vascular arteriosclerótica, hipertensión arterial, sistémica y endocraneal, así como en la preeclampsia.

Se ha señalado que puede provocar disminución del umbral convulsivo, alteraciones de la conducta y, ocasionalmente, delirio (33 % de los pacientes mayores de 16 años). Se destaca que aumenta las secreciones laríngeas y que no bloquea los reflejos faríngeo y laríngeo, por lo cual no protege del laringospasmo ni la broncoaspiración; existe riesgo de acumulación con su empleo en infusión continua.[534]

– Succinilcolina (bulbos de 0,5 g): Se emplea a razón de 0,3 a 1,1 mg / kg, por vía intravenosa.
– Pancuronium (ámpulas 4 mg): Al igual que otros productos similares como el pipecuronium, el atracurium o el vecuronium, puede ser empleado en esta etapa si la relajación tiene connotación de urgencia relativa. La dosis inicial es de 0,8 mg / kg y se mantiene alrededor de 0,5 mg / kg cada 1 o 2 h; como promedio se emplean 4 a 6 mg inicialmente y luego 4 mg por dosis. Es metabolizado por el hígado y eliminado por el riñón y puede significar una buena alternativa cuando no se puede utilizar el atracurium, siendo, además, menos costoso. No obstante, sus propiedades vagolíticas le hacen mayor productor de taquicardia e hipotensión arterial.[534]
– Vecuronium (Norcuron, ámpulas de 4 y 10 mg): Se emplea a dosis de 0,1 mg / kg con una duración de su efecto de 20 a 30 min.

b) *Etapa transventilación:* La decisión de emplear bloqueadores neuromusculares en esta etapa, como parte de la estrategia terapéutica, se basa fundamentalmente en parámetros clínicos que demandan estabilidad de los factores ventilatorios que no ha sido lograda a pesar de la sedación empleada, manifestándose por una respiración desincronizada que coloca al paciente en riesgo de generar altas presiones en las vías aéreas y pérdida de la intubación. Por lo general se puede lograr una buena ventilación con una buena sedación, pero, en caso contrario se hace necesario utilizar los relajantes musculares con lo cual se aumentan los beneficios de la sedación al reducir el consumo de oxígeno, la producción de CO_2, la generación de ácido láctico y disminuir el riesgo de barotrauma.

Se emplean intermitente, en forma de bolos, o en infusión continua que debe ser vigilada cada 4 a 6 h para evitar acumulación de droga. En general se prefiere utilizarlos según la necesidad de parálisis muscular en pacientes inconscientes, ya que estos productos crean numerosas desventajas, entre las que se destacan la dificultad para evaluar el estado mental, el favorecer el desarrollo de trombosis venosa profunda y empeorar la atrofia muscular por desuso.

Mención aparte merece el desarrollo de miopatía, que puede ser ligera sin significación clínica, o impedir la separación del equipo, y obligar a recibir rehabilitación muscular por varias semanas después de la VAM.

En el orden práctico se expresa por elevación de la creatinfosfoquinasa (CPK), aunque esta enzima está elevada en VAM prolongadas sin estar presente los signos de miopatía. Esta complicación aparece más frecuentemente al emplear el vecuroninun y el atracurium (atribuido por algunos a su estructura esteroidea) y más aún si coincide con tratamiento corticoideo, así como otros factores miopáticos como la hipopotasemia, hipofosfatemia y altas dosis de agonistas β_2-adrenérgicos. Se recomienda las siguientes acciones con carácter preventivo: empleo de estimuladores eléctricos musculares para valorar grado de relajación y evitar nuevas dosis, controles periódicos de electrólitos en sangre y niveles de CPK, y no emplear dosis de esteroides superiores a 125 mg de 6-metilprednisolona (o equivalente) cada 6 h.[534]

Si bien históricamente se han empleado agentes derivados del curare (tubocurarina), succinilcolina o pancuronium (para una parálisis de mayor tiempo de acción), la tendencia actual preconiza el empleo de los productos siguientes:

– Atracurium (Tracrium, ámpulas de 25 mg en 2,5 mL y 50 mg en 5 mL): Es un agente no despolarizante, virtualmente libre de efectos cardiovasculares, aunque un bolo grande puede causar hipotensión mediante la liberación de histamina, que constituye una de sus principales desventajas, porque puede empeorar el broncospasmo; se metaboliza en su casi totalidad en el hígado y sus metabolitos son excretados por el riñón, por lo que su empleo en pacientes con compromiso de alguno de estos órganos es riesgoso.[534]
– Vecuronium (Norcuron, ámpulas de 4 y 10 mg): Se emplea a dosis de 0,1 mg / kg con una duración de su efecto de 20 a 30 min. Se continúa con infusión continua o bolos de 1 a 5 mg / h.

Ventilación artificial

El empleo de ventilación artificial se hace inminente, no solo para poder enfrentar las altas resistencias, sino también para ayudar a resolver el atrapamiento aéreo, además de disponer de un volumen corriente adecuado y de facilidades para vigilar las presiones, oxigenación, volúmenes suministrados, etcétera.

Ventilación no invasiva

En algunos pacientes es posible emplear ventilación no invasiva tipo presión positiva continua (CPAP), con presión asistida, particularmente en aquellos pacientes cooperativos que no mejoran, o que, incluso, se encuentran peor, pero en los que no se presume una necesidad de intubación y VAM inmediata. Los principales objetivos a obtener son:

1. Disminuir la FR a menos de 25 / min.
2. Lograr un V_T igual o mayor que 7 mL / kg.
3. Provocar broncodilatación y expansión de las zonas atelectásicas y favorecer la solución de las secreciones endobronquiales.
4. Disminuir el esfuerzo muscular para ventilar.

Luego de colocar una sonda nasogástrica conectada a una baja presión de vacío para prevenir la insuflación del estómago, se prefijan valores de unos 4 a 7,5 cm de H_2O, con una ventilación de 16 L / min. Ello puede brindar las ventajas siguientes:

1. Disminuir el índice de IT endotraqueal.
2. Evitar los riesgos de la anestesia, sedación, relajación, riesgos de neumonía nosocomial, disminución de la incidencia de otitis y sinusitis.
3. Es muy bien aceptado por los pacientes al mantenerle su confort.

Algunos autores apoyan este método con la infusión continua de bicarbonato de sodio si se asocia al cuadro hemogasométrico una acidosis metabólica. Tiene como inconvenientes:[534,536,538]

1. Riesgo de hiperinflación pulmonar.
2. Aumenta la disnea en algunos pacientes, fundamentalmente por sentimientos de claustrofobia.
3. Incremento de riesgo de broncoaspiración del contenido gástrico por insuflación del estómago.
4. Necrosis de la cara por presión de la careta facial.
5. Menor control del estado ventilatorio comparado con la VAM.

En general la ventilación no invasiva puede ser una opción si se presume una ventilación por cortos períodos en pacientes hipercápnicos que están teniendo una buena respuesta al tratamiento, en los cuales no se vislumbra una necesidad inmediata de intubación y aplicación de VAM.[534]

Ventilación invasiva

Luego que el paciente haya sido intubado se ajustan los controles de la VAM para mantener la PaO_2 sobre 60 mmHg y proveer cierto reposo para los músculos respiratorios en falla. Se determina un V_T típico de 10 a 12 mL / kg a una frecuencia respiratoria relativamente baja de 10 a 12 respiraciones / min (los músculos respiratorios no trabajaran bien con grandes volúmenes pulmonares, hiperinsuflación y flujo sanguíneo disminuido). Con ello se liberan algunas de las ansiedades del paciente como "hambre de aire" y la lucha por respirar es mejor controlada.

Es bueno enfatizar que no existe un patrón ventilatorio único o normado, sino que, por el contrario, con relativa frecuencia es necesario modificar los parámetros para ajustarlos a las necesidades evolutivas de cada paciente. El *modo asistido* de ventilación tiene la ventaja de facilitar al paciente algún reposo mientras está en ventilación, y puede coincidir con sus necesidades respiratorias de forma más adecuada. Si el equipo dispone de ello, se prefiere emplear *flujos decelerados* que generan presiones más bajas en las vías aéreas. Muchos de los pacientes con enfermedad obstructiva, toleran las VAM mejor si reciben un nivel de flujo inspiratorio relativamente alto, porque ello le facilita una espiración prolongada y un mejor vaciado para los pulmones hiperinflados. El *modo ventilatorio* carece de interés cuando el paciente está sedado y relajado, pero cuando ya el paciente realiza esfuerzos respiratorios, se hace necesario el análisis de cuál emplear; se recomienda el que resulte más familiar al operador.[523]

En general la *hiperventilación* no es deseada por las modificaciones que provoca en el calibre de las vías aéreas y, por el contrario, la *hipoventilación mecánica controlada* puede brindar adecuada oxigenación (PaO_2 superior a 60 mmHg) y mantener el pico de la presión de las vías aéreas por debajo de 50 cm H_2O; esta hipoventilación controlada se logra reduciendo:

1. Volumen corriente (V_T) a los valores mínimos (de 8 a 10 mL / kg).
2. Frecuencia respiratoria (FR) a 11 o 14 / min.
3. Presión positiva al final de la espiración (PEEP) en 0 cm H_2O.
4. Flujo inspiratorio de 100 L / min.
5. FIO_2 en 1,0 (humidificado) para apoyar un descenso no muy rápido, en el período perintubación, de la $PaCO_2$. Posteriormente, cuando el paciente se ha estabilizado, se reduce la FIO_2 a niveles no tóxicos.

Si el volumen minuto (V_E) necesario para mantener la $PaCO_2$ y el pH en límites aceptables provoca presiones extremadamente altas en las vías aéreas, se recomienda emplear bicarbonato de sodio para mantener el pH en límites aceptables (cercano a 7,25) con el menor V_E (con una posible $PaCO_2$ mayor) para ganar tiempo a que los corticoides, aminofilina y los agonistas β_2-adrenérgicos comiencen a surtir los efectos deseados. Este tipo de ventilación sólo podrá ser aplicada por personal experto. Esta técnica tiene menos mortalidad que la reportada en la ventilación mecánica (de 9 a 38 % menor), pero no

está exenta de riesgos; se señala que la acidosis respiratoria que se puede desarrollar causa vasodilatación y edema cerebral, disminución de la contractilidad miocárdica, vasodilatación con circulación hiperdinámica y vasoconstricción pulmonar.[534]

El control de límites de presiones no debe permitir que en vías aéreas se superen los 80 cm H_2O aún al precio de cierto escape de gases por la válvula *pop-off* siempre y cuando se garantice una mínima ventilación y se hayan aplicado medidas farmacológicas en cantidades acordes con esta crítica situación. Esta acción favorece la prevención del barotrauma (esquema 40).[18,547]

Otras medidas para reducir la presión pico

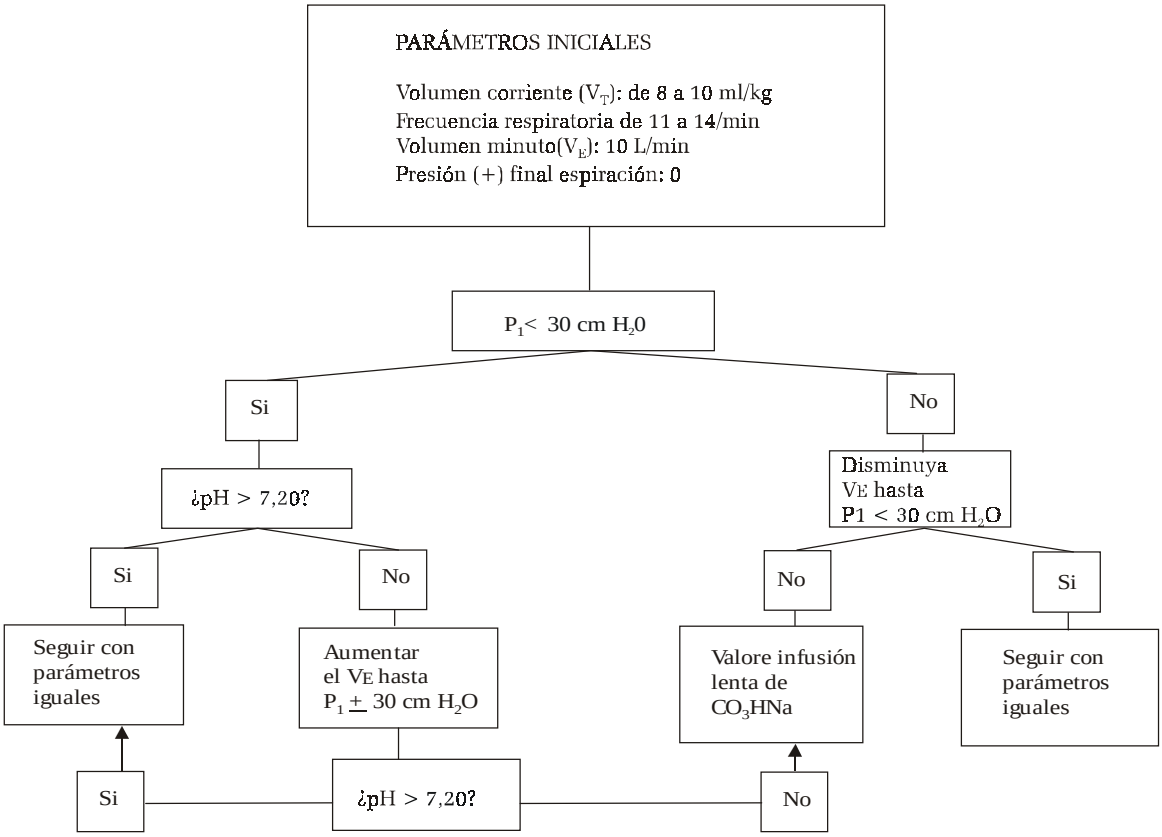
Para reducir la presión pico (P1) se utilizan los medidas siguientes:

1. *Empleo del heliox* (ver oxigenoterapia).
2. *Inhalación de anestésicos:* Se ha reportado que la anestesia epidural provoca liberación del broncoespasmo sin que se comprenda bien el mecanismo. Por el contrario, una anestesia "alta" inadvertida puede provocar broncospasmo. Numerosos trabajos señalan que la anestesia con *halothane* y *enflurane* es segura en la práctica para anestesiar pacientes asmáticos muy broncospásticos, porque tienen efecto broncodilatador, disminuyendo la resistencia pulmonar bruscamente, con caída de la P_1, e incrementan la complacencia pulmonar. También se le han señalado efectos inhibitorios de la vasoconstricción pulmonar por hipoxia. Por ello, su empleo en pacientes con asma severa ha sido reportado como satisfactorio y rápido y con una persistente mejoría de la condición respiratoria.

Por ser poderosos agentes vasodilatadores cerebrales su empleo puede agravar una hipertensión intracraneal si existe una complacencia intracraneal baja, por ejemplo, después de paro cardiorrespiratorio. Por supuesto, el empleo de halothane y de enflurano requiere de apoyo de la ventilación por posible retención de CO_2.

La depresión de la contractilidad miocárdica por halothane es bien conocida, pero también ello puede ser a causa de acidosis, hipercapnia, hipoxia y alta presión de insuflación, lo cual exige una corrección de los parámetros ventilatorios antes de incriminar al halothane como causante. También las arritmias tie-

Esquema 40
PARÁMETRO TÉCNICOS EN PACIENTES VENTILADOS EN ESTADO DE MAL ASMÁTICO



nen un lugar prominente, pero con frecuencia la hipoxia, la hipercapnia, la acidosis y el tratamiento o incluso sobredosis con metilxantinas y drogas adrenérgicas predisponen a serias arritmias ajenas a esta droga; se le ha señalado como depresor de la actividad ciliar a altas concentraciones y de ser capaz de aumentar la incidencia de hepatitis que, aunque baja, representa un riesgo adicional en estos pacientes.

Estos productos determinan vasodilatación arterial, pero sin gran compromiso del equilibrio hemodinámico, por ello, para su aplicación se recomienda: monitoraje hemodinámico y electrocardiográfico muy estrecho y bajas concentraciones del producto, que se aumentarán gradualmente hasta 1 %. Estos efectos desaparecen al discontinuar su empleo.[534]

Más recientemente se ha mostrado interés por el empleo del óxido nítrico para lograr broncodilatación, pero se cataloga como un débil broncodilatador utilizado a 80 ppm.

3. *Solución de las secreciones:* Uno de los hallazgos más impactantes en las necropsias de pacientes muertos por EMA es la presencia de taponamiento mucoso tanto en las vías aéreas periféricas como centrales. Con frecuencia una evolución insatisfactoria se relaciona con la retención de secreciones que aún no han sido movilizadas con el tratamiento de broncodilatadores y corticosteroides, lo cual contribuye a limitar el flujo aéreo y favorece el atrapamiento de aire. La licuación de las secreciones en ocasiones es tarea muy priorizada cuando se comienza a sospechar la presencia de tapones mucosos en las vías aéreas; para ello se han empleado diferentes procedimientos:

a) En pacientes que respiran espontáneamente se ha empleado durante muchos años los aerosoles a presión positiva intermitente (PPI) de soluciones isotónicas con la intención de hacer llegar hasta las secreciones viscosas microgotas de agua y lograr una transferencia activa por diferencia de osmolaridad entre la solución, así como el mucus espesado. Por el contrario, se ha planteado que las soluciones hipertónicas pueden provocar mayor irritación de las mucosas, ya edematosas.

b) Numerosas sustancias mucolíticas, como la acetilcisteína, heparina, solución salina 4,5 %, penicilina, etc., han sido recomendadas. En general los resultados obtenidos no son convincentes y en el caso particular de la acetilcisteína debe quedar reservada para aquellos en que la solución de los tapones mucosos se evidencia refractaria a otras medidas o se presupongan localizados en las vías aéreas centrales; esta sustancia, por ser una proteína extraña al organismo, puede provocar broncospasmo o empeorarlo por un comportamiento irritante para la mucosa bronquial,

c) Una de las mejores medidas para librarse de las secreciones bronquiales es toser fuerte y expectorar. Para lograrlo es necesario un conjunto de acciones complementarias y de condicionales en el paciente. Todas las medidas que traigan como consecuencia un incremento en la eficiencia del trabajo de los músculos respiratorios, posición en el lecho, tos asistida, reeducación diafragmática, licuación de las secreciones, cooperación del paciente, estado de conciencia y otras, permitirán obtener los mejores resultados. Es recomendable, sin embargo, no insistir en el mecanismo de la tos en pacientes agotados, con severo broncospasmo, puesto que ello pudiera llevarlo a un agotamiento total y el broncospasmo pudiera intensificarse.

d) En los pacientes intubados es mandatoria la aspiración endotraqueal tomando todas las medidas y cumpliendo los pasos establecidos. Es recomendable emplear sondas de aspiración finas para poder extraer los pequeños tapones de los bronquiolos distales y el uso de catéteres de aspiración en punta "L" que permiten, en cierta medida, una mejor aspiración del bronquiotronco izquierdo.

e) En algunos casos con EMA rebelde es necesario realizar broncoscopia, tanto para aspirar como para realizar instilaciones locales y lavados bronquiales. Estas técnicas han venido a facilitar la remoción del mucus espesado, en combinación con la acetilcisteina o la solución salina. Este procedimiento, válido para pacientes ventilados y no ventilados, tiene sólo complicaciones menores como episodios transitorios de hipoxia y, en ocasiones empeoramiento del broncospasmo que se controla con el empleo de agonistas β_2-adrenérgicos. En los pacientes intubados el procedimiento es más riesgoso por cuanto determina una elevación de la presión en vías aéreas y un agravamiento peligroso del atrapamiento aéreo, que puede neutralizarse en parte, disminuyendo el V_E durante la maniobra. Esto hace que estas técnicas aún no sean consideradas parte del tratamiento rutinario de los pacientes en VAM.[534]

f) La hidratación puede influir en la licuación de las secreciones, teniendo en cuenta, además, que el paciente con EMA ha de considerarse como un potencial deshidratado (ligero a moderado). A ello se suman las pérdidas sufridas por estos pacientes a causa de la diaforesis, hiperventilación, hiperglicemias tansitorias, vómitos y otros factores que provocan un cierto débito de líquido corporal. No obstante la administración de líquidos, sobre todo si se emplea la vía intravenosa, puede incrementar los riesgos de edema pulmonar sin que se logre ayuda adicional para eliminar las secreciones, además de tener en cuenta la edad del paciente, el estado hemodinámico, el nivel de la presión venosa central (PVC) y otros. Cuando se obra en sentido opuesto, empleando indiscriminadamente líquidos por vía parenteral, aerosoles ultrasónicos y otras formas de sobrehidratar inconsultamente al paciente en EMA, precediendo al incremento en la diuresis, la

quemosis, secreciones abundantes y muy licuadas, sialorrea profusa y lagrimeo notable, alertan sobre este mal proceder, y produce elevación de la presión pico.

Atenuar el atrapamiento aéreo

La hiperinflación pulmonar ocurre cuando la obstrucción del flujo aéreo espiratorio, impide un vaciado completo de los alveolos, siendo directamente proporcional al volumen minuto (V_E). Desde el punto de vista clínico se expresa por:

1. Disnea inspiratoria (por atrapamiento aéreo y broncoconstricción).
2. Disminución del murmullo vesicular.
3. Ingurgitación yugular.
4. Caída de los valores de la tensión arterial sistólica.
5. Aumento de la frecuencia cardiaca (cuadro muy sugestivo de neumotórax).

Entre las principales medidas recomendadas para atenuar el atrapamiento aéreo están:

1. *Si la espiración se alarga*: disminuir aún más el tiempo de espiración disminuyendo el volumen minuto de 8 a 10 L / min a expensas de disminuir la frecuencia respiratoria lo más bajo posible (de 11 a 14 / min), reduciendo el volumen corriente de 8 a 10 mL / kg, o minimizando el tiempo inspiratorio.
2. *Si la espiración es extremadamente alargada*: incrementar el flujo inspiratorio, con lo cual se logra disminuir el tiempo inspiratorio (con incremento de la relación I:E) para brindar un tiempo adicional para que se realice la espiración (este incremento en el tiempo del flujo inspiratorio no debe provocar un aumento inaceptable en la presión pico de las vías aéreas).
3. *Limitar el pico del flujo espiratorio de aire:* mediante el freno o retardo espiratorio, que permita al alveolo estar el mayor tiempo abierto y que al final de la espiración la presión en vías aéreas sea 0. En pacientes no ventilados se logra colocando una tapa "retard" en la válvula espiratoria del equipo presiométrico empleado para la aerosolterapia, y en los ventilados asegurar, mediante registros gráficos, que sólo se limita el pico de flujo espiratorio inicial y que las presiones llegan hasta 0 al final de la espiración.
4. *Ventilar periódicamente al paciente con una bolsa autoinflable:* (con suplemento de O_2) al mismo tiempo que se comprime el tórax en la fase espiratoria para favorecer la salida de aire.
5. *La presión positiva al final de la espiración (PEEP):* Es otra medida para resolver el atrapamiento aéreo que resulta de la obstrucción del flujo aéreo espiratorio que impide el completo vaciamiento del gas alveolar; consiste en mantener una presión positiva en las vías aéreas al final de la espiración. Puede precisarse ocluyendo la línea espiratoria del ventilador al final de la espiración, cerrando la puerta espiratoria del ventilador; cuando hay PEEP la presión al final de la expiración es mayor que 0 y refleja el atrapamiento aéreo de un flujo espiratorio de vías aéreas anormalmente lento. Sólo es determinable en pacientes completamente relajados toda vez que la contracción de los músculos expiratorios la eleva sus valores aún en ausencia de hiperinflación pulmonar.

Hay que ser cuidadoso en su empleo, ya que incrementa el volumen pulmonar y las presiones intratorácicas, aún estando sedado y relajado el paciente. Tampoco es recomendable en pacientes hiperinsuflados que están respirando activamente.[534]

Solución de los procesos asociados

Corrección de las alteraciones del factor metabólico

En etapas avanzadas el EMA no es infrecuente encontrar asociado, desde el punto de vista del equilibrio ácido-base, una acidosis metabólica multifactorial, en la que intervienen, fundamentalmente, la hipoxia y el sobreesfuerzo de los músculos respiratorios. Exige un análisis bien fundamentado antes de corregirla. En general, un pH menor de 7,20 producto de la hipercapnia y de un déficit de bases, autoriza al empleo de bicarbonato de sodio a la dosis habitual, aunque sin pretender resolver totalmente el desequilibrio metabólico, llevándolo a límites subnormales y nunca alcalinizando absolutamente el medio.

Con la elevación del pH por encima de 7,20 (y no necesariamente normal) logramos que toda una gama de fármacos adrenérgicos empleados como broncodilatadores, atenuados por el medio ácido en que están, surtan sus efectos correspondientes; el incremento de la $PaCO_2$ producto del metabolismo final del bicarbonato de sodio administrado se verá compensado con rapidez por el incremento de la ventilación alveolar por acción de los broncodilatadores, yendo la F_ECO_2 rápidamente a sus niveles originales o incluso disminuidos. Debe tenerse presente el grado de hipoxia no corregida durante la administración de bicarbonato, lo que obliga en muchas ocasiones a elevar la FIO_2 transitoriamente para no agravarla.

En pacientes no ventilados el empleo de este producto puede acarrear depresión respiratoria y adelantar la necesidad de intubación; si además no se emplea con suplementos altos de O_2, agravará la cianosis, provocando arritmias cardiacas o su empeoramiento. Por último, se enfatiza que en la acidosis respiratoria pura no debe ser empleado el bicarbonato de sodio.

Solución del barotrauma

El barotrauma puede ser definido como la presencia de aire extra-alveolar en localizaciones donde normalmente no es detectada. En varias ocasiones se ha señalado el peligro potencial de barotrauma en los pacientes con EMA sometidos a VAM, siendo vital que el reconocimiento de tan importante complicación se haga lo antes posible. Independiente del manejo cuidadoso de la obstrucción severa, la presión de las vías aéreas en ocasiones puede superar los 50 cm H_2O, lo que predispone al paciente al barotrauma. La incidencia de barotrauma asociado a la VAM oscila entre 4 y 48 % (promedio 8 %) en los pacientes ventilados en la UCI. Existen factores de riesgo predisponentes al barotrauma en pacientes en EMA que se están ventilando; entre estos se destacan:[547]

1. Empleo de ventiladores volumétricos.
2. Altos volúmenes corrientes prefijados.
3. Aplicación de presión positiva al final de la espiración.
4. Disminución de la complacencia pulmonar o de la pared torácica, determinando altas presiones inspiratorias en vías aéreas.

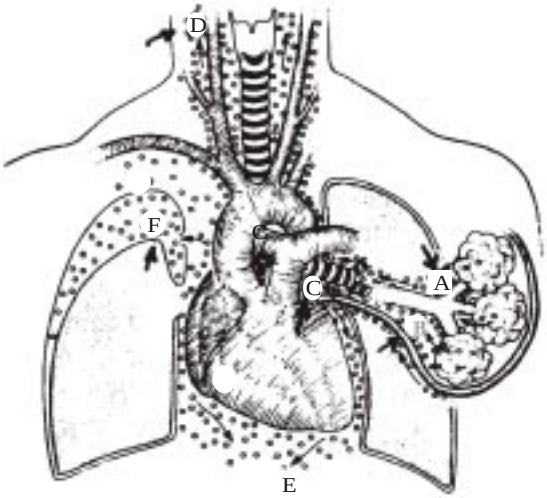
Existen diferentes formas clínicas del barotrauma durante la VAM en el EMA:

1. Enfisema intersticial pulmonar.
2. Neumotórax.
3. Neumomediastino.
4. Enfisema subcutáneo.
5. Neumoperitoneo.
6. Quistes pulmonares a tensión.
7. Lóbulo inferior izquierdo hiperinflado.
8. Quistes aéreos subpleurales.

Se acepta que los alveolos se rompen cuando, están sobredistendidos con altas presiones, siendo suficiente para provocarlo el gradiente de presión entre el alveolo y el espacio intersticial que lo rodea. Cuando el alveolo se rompe el aire se introduce en la adventicia perivascular, lo cual resulta en enfisema intersticial; el gas puede disecar a lo lago de las hojas perivasculares hacia el mediastino y producir neumomediastino. El acumulo de este gas puede descomprimir a lo largo de los planos de la fascia cervical en el tejido subcutáneo para producir el enfisema subcutáneo.

También el gas puede escapar hacia el retroperitoneo y ocasionalmente hacia el peritoneo (retroneumo y neumoperitoneo). Si la presión mediastinal se eleva abruptamente o si la descompresión por otras rutas no es suficiente para disminuir la tensión, la pleura mediastinal parietal se rompe, provocando el neumotórax. En los casos de VAM la ruptura ocurre habitualmente en los quistes aéreos subpleurales, que son colecciones de gas intersticial localizadas debajo de la pleura visceral (esquema 41).[547]

Esquema 41
BAROTRAUMA PULMONAR



A y B: Rutas potenciales del gas.
C: Gas en el mediastino (neumomediastino).
D: Gas a través de los planos cervicosfaciales (enfisema subcutáneo).
E: Gas escapado al retroperitoneo (neumoperitoneo).
F: Ruptura de la pleura mediastinal parietal (neumotórax).

Las manifestaciones clínicas más relevantes del neumotórax, con cierto nivel de tensión, durante la VAM son:

1. Agitación.
2. Hipoxia progresiva.
3. Hipotensión.
4. Extrasistolia.
5. Disminución o abolición del murmullo vesicular.
6. Abombamiento del hemitórax dañado.
7. Franca disminución de su incursión durante la inspiración.
8. Manifestaciones derivadas de la magnitud del enfisema subcutáneo.
9. Bradicardia o paro cardiorrespiratorio.

Sin embargo, tales manifestaciones pueden simular una intubación selectiva del bronquiotronco derecho o atelectasias importantes por otras causas; en este sentido recurrimos a la interpretación de las presiones intrapulmonares (PIP) y a los estudios radiológicos de tórax. Por ejemplo, las PIP se elevarán bruscamente determinando un aumento de la presión pico (P_1) y de la presión pausa (P_2)por caída de la complacencia pulmonar, con variación no significativa de la P_1-P_2 (presión de resistencia de vías aéreas).

El estudio radiológico de tórax es el método de investigación más común empleado para diagnosticar el barotrauma. En primer lugar, porque los hallazgos radiológicos son mucho más precoces que cualquier método de reconocimiento señalado. El signo más precoz es el enfisema intersticial pulmonar expresado en forma de pequeños quistes parenquimatosos, o como rayos lineares de aire en forma radiada a partir de los hilios, halos perivasculares, hasta colecciones intraseptales aéreas y grandes quistes parenquimatosos (neumatoceles) o colecciones aéreas subpleurales, todos potenciales precursores de barotraumas, como el neumotórax a tensión y el riesgo de infección secundaria.

La presencia de neumotórax se realiza mediante la identificación de la línea pleural visceral apicolateral separada de la pared torácica por una zona radiolucente sin marcas vasculares. Los signos de neumotórax a tensión están dados por colapso pulmonar, desplazamiento contralateral del mediastino y corazón e inversión del hemidiafragma correspondiente.

Soluciones prácticas del barotrauma

La conducta a seguir de inmediato es colocar en el hemitórax correspondiente una sonda y dejar drenar el aire libremente a través de un "sello de agua". La colocación de un catéter de yugular FG14 en el espacio pleural roto permite una solución de inmediato mientras se crean de urgencia las condiciones para realizar la pleurotomía mínima e ir a la aspiración continua.

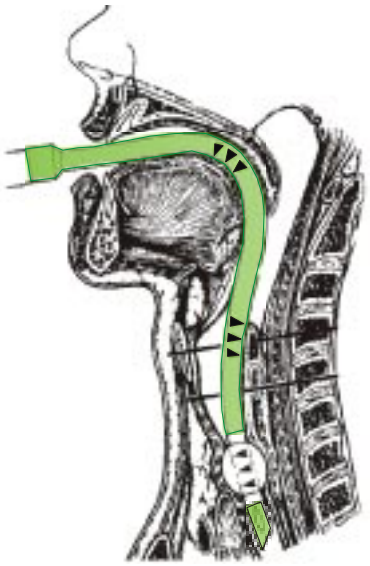
Se prefiere desconectar al paciente y ventilarlo manualmente, con suplemento de O_2, para no incrementar el neumotórax que, de hecho, es a tensión, durante estas acciones emergentes. Este drenaje debe ser mantenido mientras se está aplicando la VAM y tan pronto se logre la ventilación espontánea comenzar con los pasos obligados para retirarla (pinzamiento por 4 h, repetir rayos X de tórax, etc.).

Otras complicaciones del EMA

En el EMA, en estadio de franca insuficiencia respiratoria aguda con necesidad de VAM, se pueden presentar numerosas complicaciones. Se han destacado algunas de las principales más próximas al EMA, pero existen otras que, en algún momento, también pueden estar presentes por mecanismos relacionados directa o indirectamente con el tratamiento impuesto:

1. Complicaciones pulmonares:
   a) Embolismo pulmonar.
   b) Fibrosis pulmonar.
   c) Barotrauma pulmonar.
2. Complicaciones asociadas con la ventilación artificial:
   a) Derivadas de la intubación endotraqueal (esquema 42).
   b) Asociadas a la ventilación artificial mecánica.
3. Complicaciones gastrointestinales:
   a) Neumoperitoneo.
   b) Alteraciones de la motilidad intestinal.
   c) Sangramiento digestivo agudo.
4. Complicaciones cardiovasculares:
   a) Alteraciones hemodinámicas.
   b) Arritmias cardiacas.
5. Complicaciones renales:
   a) Insuficiencia renal aguda.
   b) Balance hidromineral positivo.
6. Complicaciones infecciosas:
   a) Neumonía nosocomial.
   b) Bacteriemia y sepsis generalizada.
7. Complicaciones nutricionales:
   a) Malnutrición.
   b) Producción elevada de PCO_2.
8. Otras.

Esquema 42
ÁREAS DE POTENCIAL NECROSIS POR INTUBACIÓN



Las flechas o zaetas indican las áreas donde el tubo puede causar necrosis por presión.

Causas de mala evolución del estado de mal asmático

Los principales factores que pueden agravar la evolución del EMA se expresan a continuación:

1. Insuficiente interpretación médica del real estado del paciente, al llegar o evolutivamente.
2. Empleo de sedación inconsultamente, o sin medidas para contrarrestar complicaciones.

3. No indicación o demora con los esteroides y demás elementos del tratamiento.
4. Incorrecto monitoraje de la ventilación, función pulmonar, hemodinamia y de otros elementos básicos de la vigilancia continua.
5. Instalación de complicaciones derivadas del empleo de la ventilación, intubación, empleo de fármacos vasoactivos, medidas de carácter invasivo (abordaje venoso profundo, línea arterial, etc.).
6. Incremento del agotamiento físico por tos forzada repetidamente, fisioterapia muy enérgica, aerosoles con mucho volumen, etc.
7. Insuficiente apoyo psicológico o agravamiento de su estado psíquico (punciones arteriales repetidas, molestias provocadas por la careta del aerosol, poca explicación del estado y otras).
8. Sinusitis no tratada.
9. Reflujo gastroesofágico aumentado no sintomático.
10. Factores sicogénicos (movimiento paradójico de cuerdas vocales, disnea, etc.).

En la misma manera que el paciente comienza a mejorar, debe mantener el tratamiento y una observación estricta para prevenir una recaída en EMA. Evite las súbitas reducciones de dosis y los agentes que pueden empeorar la condición del paciente.

Fin de la ventilación artificial mecánica

La VAM debe ser mantenida hasta lograr los objetivos propuestos y, a la vez, se debe trabajar para una temprana extubación y separación del equipo y lograr una respiración espontánea, respirando a través de una pieza en "T" o disminuyendo el nivel de apoyo en ventilación espontánea, intermitente (SIMV) a unos 5 a 8 cm H_2O. Los principales criterios para suprimirla son:

1. La disminución de la P_2 por debajo de 20 cm H_2O es un magnífico indicador de ello, o una P_1 menor de 30 cm H_2O.
2. Estabilidad clínica, que quiere decir auscultación pulmonar sin ningún signo remanente de broncospasmo, estabilidad respiratoria y cardiocirculatoria, así como gasometrías repetidas normales.
3. En ocasiones las causas de aplicación de la VAM se relacionan con agotamiento físico e insomnio, aspectos resueltos al unísono, pero que obliga a contemplarlos en casos de que los parámetros de vigilancia respiratoria hayan regresado tempranamente a la normalidad.
4. En general, el tiempo de VAM oscila entre pocas horas y varios días, con una media de 48 a 72 h.

A partir de ahí y en corto plazo, de mantener los elementos descritos en niveles normales, debe producirse la extubación para minimizar el broncospasmo inducido por el tubo endotraqueal y otros riesgos de una intubación prolongada. Por último, se recomienda que luego de extubado se mantenga en la UCI de 12 a 24 h más en observación antes de ser evacuado hacia la UCIM.[534]

Consideraciones al alta de la unidad de cuidados intensivos

Para dar el alta de la unidad de cuidados intensivos se debe tener en cuenta las consideraciones siguientes:

1. Lo habitual es trasladarlo a la unidad de cuidados intermedios, como expresión de atención progresiva adecuada a su evolución. Pocas veces se justifica su traslado directo a la sala general y nunca directamente a la casa, porque debe estar sometido al régimen de previsión que se explicó en detalles al hablar de estos aspectos en las CAAB.
2. Identificar y evitar el factor (o factores) desencadenante que precipitó el EMA.
3. Recordarle los factores de riesgo relacionados con la muerte.
4. Instruirlo en reconocer precozmente una nueva exacerbación, en cumplir el tratamiento impuesto.
5. Insistir en reconocer la CAAB precozmente y consultar con prontitud.
6. Brindarle instrucciones verbales y escritas de cuándo incrementar la medicación y cuándo reconsultar si su asma empeora nuevamente.
7. Cumplir correctamente el tratamiento indicado y educarlo en la adecuada técnica de empleo del IDM.

Capítulo 10

Atención especializada en el asma bronquial

Numerosos autores han insistido en el concepto de que el asma bronquial (AB) es un síndrome multifactorial, común a varias enfermedades (con lo cual la palabra asma se hace valida) y que, apoyándose en los estudios sobre el AB ocupacional, se considera causada por múltiples estímulos, entre los que se destacan los mecanismos inmunológicos, como la hipersensibilidad inmediata mediada por la IgE, sensibilidad a la aspirina y la exposición ocupacional a químicos aerosolizados, y otros que son no inmunológicos; por ejemplo los relacionados con infección de las vías aéreas.[28,73,81,118]

Por el contrario, otros la consideran como "una sola enfermedad" (lo que sugiere que debamos hablar de "asmas bronquiales", cuestionando con ello que se trate de una enfermedad simple). Esta apreciación, liderada por Holgate y Finnerty, señala que el AB "no es una entidad, sino únicamente una forma de presentación clínica de diversas alteraciones de los bronquios en la que pueden ocurrir cambios importantes en el calibre de la vía aérea durante cortos períodos de tiempo".[76,80,112,115]

Como vemos, ambas apreciaciones difieren sustancialmente entre sí; en la práctica diaria los elementos que caracterizan al "síndrome" nos resultan más familiares.

Sobre esa base pasamos a revisar en detalles cuadros clínicos especiales de AB, alertándonos en todo momento cuán obligado es particularizar cada paciente asmático mediante la búsqueda permanente de la posible causa que, por diferentes mecanismos de producción, termina en manifestaciones clínicas muy similares, y donde la obstrucción variable, la hiperreactividad bronquial e inflamación de las vías aéreas son elementos comunes a todas estas. A continuación se exponen los cuadros clínicos de las más comunes formas especiales de AB: asma nocturna, asma inducida por ejercicio, asma ocupacional, asma aspirina-sensible, asma y embarazo, asma y rinitis, y asma de control difícil.

Asma bronquial nocturna

El asma nocturna (ABN) se conoce desde los tiempos de Maimonides, médico personal de Saladino, quien notó tal condición en los hijos del Sultán. Posteriormente, numerosas referencias a cerca de esta entidad comienzan a ser descritas desde el siglo XVII, siendo hoy aceptado que 75 % de las crisis aguda de AB ocurren preferentemente durante la noche o en horas tempranas de la madrugada. Ello trae como consecuencia no sólo la interrupción del sueño, sino la interpretación de que se trata de un signo importante de enfermedad asmática severa si se tiene en cuenta que un gran número de muertes asmáticas, ocurren durante las exacerbaciones del AB en estas horas.

Por ejemplo, en varios hospitales de Londres se apreció que el paro respiratorio, e incluso la muerte, en horas de la noche ocurrió en aquellos sujetos con una variabilidad circadiana premórbida del flujo pico, de manera que los asmáticos con función pulmonar que se deteriora marcadamente en las noches y con una hiperreactividad bronquial significativa, pueden estar en riesgo de muerte súbita; tales evidencias tienen marcadas implicaciones terapéuticas, especialmente de carácter preventivo.[438,519,548-550]

Fisiopatogenia del asma bronquial nocturna

Numerosos factores pueden contribuir a la ocurrencia del ABN, con una identificación temporal con la variación circadiana, siendo considerado que ellos, por sí solos, no pueden causar el ritmo diurno. Un conjunto de causas es incriminado en la producción del asma nocturna. Entre estas se destacan:[550]

1. Cambios del ritmo circadiano, con gran caída del FEM.
2. Aumento del tono colinérgico de las vías aéreas.
3. Excesiva cantidad secreciones bronquiales.
4. Enfriamiento de las vías aéreas.
5. Existencia de alergenos en la habitación.
6. Respuesta alérgica tardía.
7. Reflujo gastroesofágico.
8. Menores niveles terapéuticos durante las noches.
9. Factores inmunológicos.
10. Factores posturales y el sueño.
11. Hiperreactividad bronquial.

Cambios del ritmo circadiano, con gran caída del flujo espiratorio máximo

Se sabe que el calibre de las vías aéreas exhibe un ritmo circadiano, con una mayor evidencia en las horas de la madrugada; en la mayoría de las personas saludables existe un ritmo circadiano del flujo espiratorio máximo (FEM), con una *acrofase* (pico) alrededor de las 3 a 4 p.m. y una *batisfase* (depresión) 12 h más tarde, entre las 3 y 4 a.m. La amplitud del ritmo es entre 5 y 10 % del valor medio. Una forma práctica de demostrarlo es deter-

minando el FEM durante un período de 24 h, lo que reflejará un característico ritmo circadiano durante el mediodía y durante las primeras horas de la madrugada.[550]

Esta amplitud de respuesta es considerablemente mayor en los asmáticos que en los individuos normales, de manera que el ritmo diurno de la función pulmonar circadiana del AB, parece ser una exageración del ciclo normal de 24 h, combinado con un bajo nivel de función pulmonar. Esta observación de que el sueño puede ser regularmente alterado por el AB sugirió un ritmo circadiano, llamado *diurno*, porque el evento se expresa clínicamente en una mejoría del AB durante el día y su deterioro durante la noche. La naturaleza circadiana de esta condición es bien conocida, tanto por los pacientes como por los médicos, siendo este ritmo casi universal, con importantes implicaciones clínicas. Algunos autores señalan que esta situación en horas de la madrugada obedece a la coincidencia de un número de variables como resultado de un ritmo biológico originado en el hipotálamo.

Aumento del tono colinérgico de las vías aéreas

También el aumento nocturno del tono colinérgico vagal es un conocido mediador de la broncoconstricción, que se hace presente por la liberación de mediadores inflamatorios, al reflujo gastroesofágico o relacionado con la caída de los niveles de epinefrina en las noches, en combinación con un posible papel de la hiperreactividad bronquial (HRB), provocando un incremento nocturno de la obstrucción de las vías aéreas presente en muchos asmáticos atópicos.[18,519,551,552]

Excesiva cantidad secreciones bronquiales

También una excesiva acumulación de secreciones durante las horas del sueño, es capaz de provocar obstrucción de las vías aéreas.

Enfriamiento de las vías aéreas

En igual manera, el enfriamiento de las vías aéreas, es capaz de provocar broncoconstricción y, por tanto, sería otro responsable de las exacerbaciones nocturnas del AB. Este aspecto actuaría como una condición de disparo o desencadenante, ya que el enfriamiento de las vías aéreas durante el sueño, coincidiendo con la caída de la temperatura corporal y combinada con hiperventilación, puede ser suficiente para incrementar la HRB y provocar el ataque de asma, con predominio nocturno.

También la obstrucción nasal (habitualmente por rinitis, con o sin desviación del tabique o hipertrofia de los cornetes), al obligar al paciente asmático a respirar por la boca, provoca que llegue a las vías aéreas el aire con temperatura fría; sin embargo, no se ha confirmado del todo que el humedecimiento y calentamiento del aire inspirado por las noches previene los ataques de ABN.

Existencia de alergenos en la habitación

La exposición a alergenos al momento de acostarse puede desencadenar el ABN, por ejemplo, si el paciente emplea almohadas de plumas y es alérgico a estas, o si es sensible a los ácaros presentes en el polvo de la ropa de cama; en igual forma actúan los polvos cosméticos, los tintes de pelo, fumar, calentadores de queroseno, animales disecados, etc., presentes en la habitación.

Respuesta alérgica tardía

En algunos pacientes la reacción alérgica tardía (RAT) puede explicar la aparición nocturna de las CAAB, recordando que la exposición a alergenos puede inducir a un pico de respuesta asmática 5 a 12 h después del evento; esto debe sospecharse cuando las CAAB no ocurren en la noche durante el período de fin de semanas o durante las vacaciones; no obstante, los pacientes con asma intrínseca, en los cuales no se ha demostrado alergenos, pueden tener severas CAAB nocturnas en cualquier época del año.

Reflujo gastroesofágico

El reflujo gastroesofágico (RGE) puede desempeñar un papel importante en las CAAB nocturnas; originalmente se había creído que el contenido gástrico debía ser broncoaspirado para provocar broncoconstricción. Sin embargo, hoy se sabe que la sola presencia del ácido del jugo gástrico en el esófago, por sí mismo, puede inducir broncospasmo a través de un mecanismo reflejo, posiblemente mediado por el vago; en niños se ha comprobado una estrecha relación entre la severidad del RGE y una marcada broncoconstricción; existen numerosos factores que incrementan el RGE, entre ellos el empleo de aminofilina, que reduce el tono del esfínter gastroesofágico, el hecho de estar acostado, etc. En contra de ello se postula que hay pacientes asmáticos con RGE con muy poca correlación con la intensidad de los síntomas; tampoco el tratamiento del RGE tiene un importante valor en el control del ABN.[550]

Menores niveles terapéuticos durante las noches

Es de destacar que en los pacientes asmáticos el FEM es menor durante la noche tardía y en horas tempranas de la madrugada, coincidiendo con las horas en que los niveles de cortisol y epinefrina en plasma caen a sus niveles más bajos (variación circadiana en los niveles plasmáticos de ambas sustancias), y con los cambios rítmicos en el plasma del AMPc y la histamina, aunque las fluctuaciones en los niveles plasmáticos de cortisol también son posibles encontrarlas en sujetos normales.[438]

Factores inmunológicos

Los factores inmunológicos han sido involucrados, aunque las variaciones cíclicas en inmunopatología tienen muy poca significación entre el ritmo circadiano y la presencia o ausencia de la RAT, no es posible explicar el ABN como manifestación de una respuesta inmune tipo III.[550]

Factores posturales y el sueño

Se ha señalado que la postura puede causar una pequeña pérdida de la función pulmonar si nos basamos en el hecho de que los pacientes con asma muestran una mejoría en la función pulmonar durante el día, incluso si se mantienen acostados, pero realmente las variaciones de la función pulmonar están más relacionadas con la hora que con la postura; por ejemplo, se ha visto que el patrón de sueño de los pacientes asmáticos tiene más influencia que el horario en determinar el patrón de su AB. Hoy día no se acepta que las CAAB nocturnas se relacionen con el sueño como tal (ni con la posición supina), puesto que estos pacientes la sufren aún cuando se mantengan toda la noche despierta o sentados en un sillón.[550]

Hiperreactividad bronquial

Por último, se ha postulado que la HRB actúa como un factor disparador en combinación con otros factores, como lo es la caída de los niveles de epinefrina, el RGE, etcétera.

Tratamiento del asma broquial nocturna

Un tratamiento inadecuado del AB, impide prevenir los episodios nocturnos de CAAB; esto es especialmente posible en pacientes que emplean medicamentos de acción prolongada frecuentemente durante el día o que no tengan medicación durante las 8 h de sueño. En el ABN, para prevenir sus crisis se recomiendan, particularmente, los productos siguientes:[484]

1. *β_2-agonistas de acción corta:* Se recomienda emplear bitolterol (2 puff a la hora de acostarse y repetir en la madrugada si se despierta) por su acción más prolongada (unas 5 h, en 25 % de los pacientes la duración es de aproximadamente 8 h). Si no resulta, sustituirlo por salbutamol (unas 4 a 6 h de eficacia).
2. *β_2-agonistas de acción prolongada:* El salmeterol o el formoterol, si se emplean 2 puff a la hora de acostarse, logran prevenir la crisis aguda nocturna.
3. *Aminofilina de acción prolongada:* El empleo de 300 a 400 mg / día (dependiendo del peso / kg) puede prevenir las CAAB en horas de la noche; si no hay una buena respuesta y es bien tolerada, puede incrementarse la dosis hasta 500 o 600 mg, pero se hace necesario controlar los niveles de aminofilinemia periódicamente. Una menor depresión de la función pulmonar en relación con el empleo de esta droga, ha sido asociada con una disminución del porcentaje de neutrófilos y del nivel de estimulación del leucotrieno B_4 liberado por los macrófagos encontrados en el líquido del lavado broncoalveolar obtenido en la madrugada.[15,383,384]

Si las medidas anteriores fallan, emplear:

1. *Cromoglicato de sodio:* 2 puff cada 4 h, por el día (4 dosis).
2. *Bromuro de ipratropium:* 2 puff 3 veces al día y a la hora de acostarse en pacientes que no respondan a los β_2-agonistas, al cromoglicato de sodio y a la aminofilina. Durante la noche puede repetirse esta dosis cada 4 h si se despierta con broncoconstricción.
3. *Corticosteroides (prednisona):* 20 mg por vía oral, en dosis única, sobre las 3 a 7 p.m., por 5 o 7 días, pudiera ser efectivo, aunque se señala que los pacientes con marcadas variaciones diurnas, muestran una respuesta pequeña o ninguna a la terapia corticoidea, aún administrada por vía oral en dosis más altas que la recomendada. Si resulta efectivo, trate de sustituirlo por un glucocorticoide inhalable, tipo beclometasona, budesonida, etc., o utilice la prednisona cada segundo día en la dosis más pequeña posible. La hidrocortisona intravenosa en horas de la madrugada no previene, por sí misma, las crisis agudas de AB nocturnas a pesar de que está señalado la caída del cortisol plasmático sobre las 4 a.m.[438]

Asma inducida por ejercicio

El asma bronquial inducida por el ejercicio (ABIE) es reconocida desde hace unos 2 000 años después que fue descrita por Areteo de Capadocia. En los últimos 300 años esta relación se ha mantenido vigente. Hoy se acepta que entre 50 y 80 % de los pacientes asmáticos son capaces de sufrir asma de 6 a 10 min después de un ejercicio físico fuerte en condiciones de laboratorio y con control de la temperatura, así como de la humedad. A su vez, la severidad del ABIE varía dentro de la población asmática, porque, si bien al inicio del ejercicio se observa mejoría en la función ventilatoria pulmonar, en ocasiones puede comenzar una obstrucción bronquial durante su desarrollo. Producto de esta estrecha relación entre el ejercicio físico y la aparición de crisis agudas en pacientes asmáticos, se ha establecido el concepto de asma inducida por ejercicio (ABIE).[489,553,554]

Definición

El ABIE se define como el episodio agudo de broncoconstricción, autolimitado y reversible, que ocurre

durante o después de actividad física, alcanzando el clímax unos 3 a 15 min (entre 5 y 10 min promedio) después de haber terminado de hacerlo y que, con frecuencia, resuelve espontáneamente en otros 20 a 30 o 45 min. A veces el ataque puede ser desencadenado por una actividad continua que demande alto gasto de energía, como correr, o por una actividad tan simple como subir un tramo de escaleras.

También ha sido definida como una caída posejercicio del nivel del FEM o VEF_1 mayor 10 % a partir de los valores preejercicios. Para grupos calificados en el estudio del AB, el ABIE representa una expresión de hiperreactividad de las vías aéreas, no una forma especial de asma y su desarrollo constituye un índice de que el asma del paciente no ha sido adecuadamente controlada.[7]

Un aspecto también definitorio lo encontramos en el hecho de que en los próximos 30 a 120 min después del resultado del primer ejercicio, se produce un período de menos broncospasmo con nuevos ejercicios, por lo que a ese espacio de tiempo se le ha llamado "período refractario" del ABIE.[26,336,556]

Fisiopatogenia del asma bronquial inducida por el ejercicio

Habría que recordar que a los inicios del ejercicio se produce una breve dilatación bronquial en relación con la liberación de epinefrina endógena, que afecta el tono de los músculos lisos de las vías aéreas, además de que la disminución del estímulo vagal provoca resultados idénticos, de manera que se origina un incremento en el volumen pulmonar. Posteriormente comienza la obstrucción bronquial que alcanza su máxima intensidad después de 5 a 7 min de ejercicio en el niño, y luego de unos 12 min en el adulto.[84]

Cuando el ejercicio se prolonga sólo por 5 o 6 min no siempre induce asma. Existen modalidades de provocación; por ejemplo, realizar ejercicios en un medio con aire seco y frío es más predisponente al asma, la presencia de polución (dióxido de sulfuro, etc.) puede provocar ABIE más severa. Otros factores que determinan la severidad de la respuesta de las vías aéreas al ejercicio son: [84]

1. Duración del ejercicio.
2. Intensidad del ejercicio.
3. Tipo de ejercicio.
4. Intervalo entre último episodio de asma inducida por ejercicio y el actual.
5. Condiciones ambientales: temperatura y contenido de agua, contaminación.

Los principales elementos que se manejan en la patogénesis del ABIE son los siguientes: pérdida de la temperatura respiratoria, pérdida de agua por la respiración, recalentamiento de las vías aéreas, intensidad del ejercicio, papel de los mediadores del mastocito y de los eosinófilos.

Pérdida de la temperatura respiratoria

Para la mayoría de los autores, el cuadro principal se mueve alrededor de las consecuencias determinadas por la transferencia de la energía térmica desde las mucosas de las vías aéreas hacia la corriente aérea y su retorno durante los períodos de hipernea.[556]

El aire inspirado tiene una temperatura alrededor de 23 ºC, con una humedad relativa de 80 %; con una inspiración normal el aire inhalado es "acondicionado" a 37 ºC y casi 100 % de humedad relativa antes de llegar a las vías aéreas inferiores. En condiciones de una gran ventilación minuto, fundamentalmente durante el ejercicio, con o sin bajas temperaturas, y con bajo contenido de agua, el aire penetra por la boca, sin sufrir modificaciones en su temperatura y humedad, por lo que tales cambios de acondicionamiento recaen sobre la mucosa bronquial, provocando que la misma se enfríe y reseque, así como que sólo recupere parte de sus niveles higrotérmicos normales durante la espiración.

Esta hipótesis supone que el robo de calor en la mucosa bronquial no devuelto durante la espiración, constituye un potente estímulo broncoconstrictor, ya que el descenso observado en el VEF_1 o en el FEM durante el ejercicio es proporcional al enfriamiento producido en las vías aéreas. No obstante, dado que, en ocasiones, este cuadro se produce aún estando respirando aire tibio y húmedo se consideran otros factores.[558]

Pérdida de agua por la respiración

Hoy se señala que la pérdida de agua en las vías aéreas durante la hiperventilación por ejercicio constituye una elevada posibilidad fisiopatogénica, mucho más importante que el calor. Durante esta actividad, como la ventilación aumenta, el paso del aire por la nariz queda desviado hacia la vía oral, y la función de humidificar el aire inspirado se transfiere a las vías aéreas intratorácicas, coincidiendo, paralelamente, el enfriamiento con una mayor sequedad de la mucosa.

La cantidad de líquido disponible en las primeras 10 generaciones bronquiales resulta sorpresivamente pequeña (se calcula en menos de 1 mL); con una pérdida de agua de 2 a 3 mL / min durante el ejercicio, se hacen necesarias numerosas generaciones de vías aéreas para acondicionar el aire antes de que alcance los alveolos. Durante un ejercicio físico severo, la pérdida de agua alcanza hasta los 25 mL en 8 a 10 min a partir de una ventilación de 80 L / min. Aunque la superficie líquida de las vías aéreas se reemplace instantáneamente, la evaporación de agua determina un incremento transitorio de la osmolaridad de este líquido.[192,559-561]

Por ejemplo, se sabe que la pérdida de agua evaporada de la superficie líquida de las vías aéreas desarrolla un incremento en la concentración de iones en el fluido periciliar mientras se produce el enfriamiento de la mucosa. Este movimiento de agua de la mucosa durante la inspiración y los cambios en la osmolaridad que determina en la superficie han permitido plantear que es el mecanismo mediante el cual se produce la obstrucción bronquial en el ABIE.

En estudios *in vitro* se ha demostrado que las soluciones hiperosmolares, al igual que las hiposmolares y la temperatura del líquido periciliar, constituyen un estímulo para la liberación de mediadores químicos desde los mastocitos situados en la luz de las vías aéreas, capaces de actuar directa, o indirectamente vía mecanismo aferente vagal, para causar contracción del músculo liso, además de incrementar la permeabilidad microvascular, facilitando la exudación de proteínas y el edema de la mucosa bronquial, e impulsando la producción de mucus desde las glándulas mucosas. Esta obstrucción de las vías aéreas disminuye si, aún con el ejercicio, se minimizan las pérdidas de agua por la respiración, incluso si cambia la temperatura del aire inspirado.[46,84,561]

No obstante, hay que reconocer que se dificulta la reconciliación del concepto de hiperosmolaridad con otros aspectos del ABIE, particularmente los efectos del tratamiento con anticolinérgicos; al respecto se debe tener en cuenta que la atropina y sus afines influencian profundamente la disponibilidad de agua en las vías aéreas, por lo cual podría anticiparse que estas drogas deberían empeorar la obstrucción ejercicio-inducida si la deshidratación fuera la causa. Sin embargo, los anticolinérgicos, suministrados en altas dosis, o no surten efectos sobre el ABIE o los más recientes reducen la severidad de la obstrucción, pero nunca la aumentan.[561]

Otro elemento crítico es que la crisis también alcanza a producirse en un ambiente absolutamente saturado de vapor de agua y en condiciones de humedad, así como temperatura muy favorables, siempre que la ventilación alcanzada sea suficiente para irritar los receptores vagales de las vías aéreas.[558]

Recalentamiento de las vías aéreas

Entre las hipótesis consideradas como posibles para explicar el ABIE encontramos el enfriamiento y el desecado de las vías aéreas, con el consiguiente recalentamiento de las mismas al finalizar el ejercicio, que determina la aparición de hiperemia reactiva y liberación de mediadores químicos. Este mecanismo, lanzado a finales de la década de 1980, plantea que, tras el primer enfriamiento que se produce en los bronquios después de la hiperventilación por el ejercicio aparece a continuación un "recalentamiento", es decir, las pérdidas de calor y de agua van seguidas, de forma instantánea por un mayor aporte de sangre a la zona por vasodilatación, que produce recalentamiento y edema por congestión, con obstrucción bronquial subsiguiente antes de que se produzca la contracción de la musculatura lisa bronquial. Este proceso sería similar al que ocurre después del ejercicio en otras zonas corporales como la piel y, además, podría prevenirse por la administración previa de noradrenalina.[497]

Se ha visto que el ABIE depende mucho, también, de la rapidez y grado de recalentamiento de las vías aéreas siguientes al ejercicio. Una temperatura más elevada del aire inspirado tras el ejercicio, provoca mayor broncoconstricción y a mayor gradiente térmico más broncospasmo.

Intensidad del ejercicio

En condiciones bien controladas de humedad y temperatura del aire inspirado, se ha visto que la intensidad del ejercicio, por sí sola, es capaz de determinar la severidad del broncospasmo. Paradójicamente, un entrenamiento sistemático provoca una reducción del ABIE.[1]

Papel de los mediadores del mastocito

En la actualidad se estudia la relación existente entre la elevación en plasma de la concentración de histamina, factores quimiotácticos de los neutrófilos y leucotrienos y su relación con el ABIE. La elevación de todos estos mediadores, coincide con el desarrollo de la obstrucción de las vías aéreas. Durante el ejercicio, estos mediadores son liberados y, por tanto, son los principales responsables de la producción del ABIE. Este fue uno de los primeros mecanismos estudiados, ya que el protagonismo de los mastocitos y la liberación de sus mediadores químicos fue involucrado plenamente cuando se observó que la administración previa de cromoglicato podía prevenir el AIE; posteriormente, con la inhibición del broncospasmo por la administración de un bloqueador H-1, tipo terfenadina o astemizole, centró el problema en la liberación de histamina. Sin embargo, hoy día se sabe que este mediador, junto a la triptasa, PGD-2 y LTC-4 no están aumentados en el lavado alveolo-bronquial de pacientes asmáticos tras el estímulo del ejercicio.[558]

Papel de los eosinófilos en el asma bronquial inducida por ejercicios

Más recientemente se ha propuesto un mecanismo similar al asma de tipo alérgica, con una respuesta alérgica tardía mediada por la liberación de las enzimas de los eosinófilos, en especial, de la proteína catiónica del eosinófilo (PCE). La relación entre el descenso observado en el VEF_1 y la concentración plasmática de PCE es destacada. La administración durante unas semanas de un glucocorticoide inhalado previene, en buena parte, el desarrollo de la crisis de broncospasmo durante el ejercicio.[558]

Diagnóstico del asma bronquial inducida por el ejercicio

El diagnóstico de la forma clínica de asma inducida por ejercicio comienza con una historia cuidadosa que ofrezca la información necesaria para establecer tal sospecha, es decir, historia de disnea, tos, opresión torácica o dolor en el pecho durante o después del ejercicio, respiración jadeante, problemas de resistencia durante y después de una actividad vigorosa. Esta típica historia no siempre está presente, por lo que hay que recurrir a preguntas como por ejemplo, si el niño es capaz de jugar vigorosamente, o si necesita mucho tiempo en recuperarse luego del ejercicio, o si es sedentario.

En el adulto, algunas formas de ejercicio son más predisponentes al ABIE que otras; por ejemplo, si el paciente tolera bien la natación y no las carreras de mediana o larga distancia, se facilita la sospecha de ABIE. La caída en más de 10 a 15 % del VEF_1 o del FEM entre los valores tomados antes y después de una vigorosa actividad, a 5 min de intervalo y por 20 o 30 min, sugieren fuertemente AIE.[26]

Tratamiento del asma bronquial inducida por ejercicio

Antes de abordar el tratamiento es bueno recordar que la mayoría de los pacientes que sufren ABIE no deben limitar su participación en actividades fuertes. El tratamiento se inicia manteniendo bien controlada el asma subyacente de estos pacientes y utilizando un grupo de acciones, así como medicamentos con carácter preventivo.[26]

Precalentamiento

Realizar durante un período de unos 6 a 10 min un precalentamiento puede ser beneficioso para el paciente, porque pueden tolerar ejercicios continuos con un mínimo de síntomas. El calentamiento puede excluir la necesidad de medicación repetida.[26]

Tratamiento medicamentoso

Están disponibles para ser empleados, con diferentes posibilidades de ayuda los siguientes medicamentos:

1. *Agonista β_2-adrenérgico de acción corta*: Los aerosoles IDM con agonistas β_2-adrenérgicos, tipo metaproterenol, albuterol (ventolin), terbutalina o bitolterol, están en la primera línea del tratamiento. Los beneficios de los aerosoles se basan en una rápida respuesta, a pequeñas dosis, ninguno o muy escasos efectos colaterales, entrega de la medicación directamente a las vías aéreas, no depende de la absorción gastrointestinal y son efectivos inmediatamente. El empleo de 1 o 2 (promedio de 2 a 4) puff, de 5 a 15 (hasta 60) min antes del ejercicio (de preferencia lo más cercano a comenzar el ejercicio como sea posible) previene el broncospasmo, o como mínimo lo disminuye marcadamente en 90 % de los pacientes, y su protección dura no menos de 2 a 3 h.[84]
2. *Agonista β_2-adrenérgico por vía oral:* Estos productos están asociados con una incidencia mayor de efectos adversos y ofrecen poca protección en la prevención del ABIE.
3. *β_2-adrenérgicos de acción prolongada:* Si se decide su empleo se deben utilizar unos 30 min antes del ejercicio y sus beneficios se prolongan entre 10 y 12 h.
4. *Agentes anticolinérgicos:* Resultan efectivos solamente en 40 % de los pacientes y sólo ofrecen una respuesta tan tardía como 90 o 120 min, lo que limita su utilidad en el tratamiento del ABIE. Su mejor indicación sería la ausencia de respuesta a la combinación de agonistas β-adrenérgicos más cromoglicato de sodio.[46,68]
5. *Cromoglicato de sodio:* Es una alternativa de primera línea en el tratamiento del ABIE siempre que no exista en ese momento broncospasmo. Se emplean por IDM 2 puff (unos 2 mg) o mediante nebulización antes del ejercicio; si no resultara suficiente puede administrarse hasta 4 puff. Tiene algunas ventajas particulares, por ejemplo, está virtualmente libre de efectos adversos, resulta muy útil en personas que no toleran el empleo de los β-agonistas y es efectivo no sólo en la RAI, sino en la RAT posejercicio; en algunos pacientes que no responden ni al cromoglicato ni a los β-adrenérgicos, la combinación de ambos puede resultar satisfactoria. En estos casos el empleo del β-agonistas debe ser de 5 a 10 min previo al cromoglicato.
6. *Otros:*
   a) La aminofilina es poco útil en la prevención del ABIE.
   b) Los corticosteroides por sí solos no previenen el ABIE.
   c) Los GCI sólo se indican cuando la anterior combinación falla.
   d) Los bloqueadores de los canales de calcio no resultan de gran utilidad en este tipo de AB.

Aumento de la dosis de control a largo plazo

En algunos casos esta medida adquiere un inestimable valor preventivo. Si los síntomas ocurren con las actividades habituales o por ejercicio, debe garantizarse un aumento en el tratamiento de control a largo plazo, lo que puede lograrse con la medicación antiinflamatoria habitual (GCI, cromolin sódico, o nedocromil) y con ello reducir la frecuencia y la severidad de los broncospasmos por ejercicios.[26]

Insistiremos, por último, en el carácter preventivo de los síntomas del ABIE con alguno de estos medica-

mentos, puesto que son difíciles de controlar una vez que se instalan y no ignorar que los padres son especialmente reacios a darle al niño una medicación que consideran no necesaria en ese momento.[68]

Ejercicios respiratorios

Se ha señalado como muy conveniente que los pacientes con asma se mantengan físicamente activos según sea posible. En general se pretende alcanzar con la rehabilitación una mayor capacidad para un accionar más normal y a la vez disminuir sus síntomas que, en términos prácticos, significa el incremento de la tolerancia a los ejercicios. Los efectos positivos de la rehabilitación por el ejercicio, en términos de trabajo y capacidad, bioquímica (cambios en las enzimas musculares), disnea, calidad de vida y costo-salud son significativos no obstante que no se haya podido demostrar que tenga efectos clínicos destacados.

Además de las mejorías físicas, la mayoría de los pacientes demuestran menos ansiedad, un sentimiento mayor de bienestar, más confianza y una mayor independencia en las actividades diarias. También exhiben una mejor conciencia de su enfermedad y su manejo, lo que les permite empezar a tomar la responsabilidad de su propio cuidado.[562,563]

La rehabilitación total del paciente con AB, no puede realizarse sin un programa comprensivo de educación para que entienda la naturaleza de su enfermedad y ayude en su manejo. Es evidente que la imagen que tenga el paciente de sí mismo y de su enfermedad, afecta el cumplimiento de la terapia indicada. La percepción del diagnóstico y la gravedad de la enfermedad, la creencia en la eficacia del programa prescrito y la falta de obstáculos previsibles, inciden en el grado de cumplimiento.

A las familias de los pacientes se les anima a participar activamente en el programa, porque su comprensión y apoyo serán de gran beneficio en la fase del programa que se basa en el hogar. Una vez que el paciente acepte el diagnóstico, comprenda el curso normal de la enfermedad, exprese su confianza en que el programa le ayudará, y ofrezca sus metas y motivaciones personales, entonces ha empezado el proceso de rehabilitación.

Un candidato para la rehabilitación es el paciente que ha experimentado disnea progresiva con el esfuerzo y cambios indeseables en su estilo de vida a causa del AB. En las consultas se debe hacer un repaso de estos ejercicios y una evaluación del autocuidado y tolerancia a las actividades de la casa. Se apoya en diferentes maniobras:

1. *Prueba incremental de bicicleta:* Esta prueba, además de establecer la capacidad para el trabajo físico, permite identificar cualquier contraindicación a otras pruebas de ejercicios o al entrenamiento adicional.
2. *Prueba incremental de rueda para brazos:* Pocos regímenes de rehabilitación incluyen el entrenamiento para los brazos. Hay que recordar que los músculos del brazo pierden tanto su condición por falta de uso prolongado como el que sí desarrollan los músculos de las piernas. Muchos de ellos surgen de puntos en el esqueleto axial, la escápula o el tórax y se exige la estabilidad en estas estructuras para muchas actividades, en especial, cualquier esfuerzo que se tenga que hacer más arriba de la cabeza. Para adquirir esta condición muchos pacientes interrumpen el patrón normal de la respiración hasta que se complete la tarea con lo que, luego de terminada, tiene que recuperarse no sólo de la tensión del desempeño de la tarea con los brazos debilitados, sino también de la irregularidad respiratoria.
   Puesto que del trabajo con los brazos resultan disnea y fatiga, muchos pacientes evitan todas las tareas, excepto las más esenciales (levantar, empujar, etc.) y hasta estas las ejecutan pobremente. Los ejercicios para los brazos se realizan por intervalos y repeticiones que se incrementan gradualmente y se hacen con los brazos abducidos o elevados, por ejemplo, subir los brazos o círculos con los brazos hechos en varios grados de elevación; tales ejercicios, aunque parezcan fáciles, son extenuantes. Se emplea un ergómetro en la rueda, donde el paciente da vueltas a la rueda con incrementos progresivos hasta llegar al nivel limitado por los síntomas; el brazo se usa en un ángulo de 60º a 70º al eje de la rueda para lograr la máxima eficacia. Se estimula al paciente para que siga un programa hogareño de ejercicios para los brazos
3. *Entrenamiento de las piernas:* La mayoría de los programas hacen hincapié en el entrenamiento para las piernas (andar en bicicleta, molino de rueda de andar, o caminar libre), pero debe ser siempre un complemento del ejercicio de los brazos. Para ello debe realizar la prueba de caminar 12 min, pidiéndole que cubran tanto terreno como sea posible en ese tiempo (pocos lo harán corriendo), no obstante se les permite detenerse para cobrar aliento si es necesario.
   Con esta prueba se puede obtener una idea general del nivel de capacidad de los pacientes asmáticos. Se les pide que caminen con un paso cómodo, tan lejos como puedan y que se detengan cuando los síntomas les impidan proseguir. Su progreso se determina en términos de tiempo gastado en el esfuerzo submáximo de caminar, es decir, los minutos de caminar continuo. Sólo cuando el paciente sea capaz de caminar continuamente por 60 min se le anima a aumentar su velocidad. Muchos no pueden caminar más de 1/4 parte de 1,5 km el primer día, pero al completar el programa son capaces de caminar hasta 10 km al día.
4. *Prueba de subir escaleras:* Uno de los mayores obstáculos para los pacientes asmáticos es subir escaleras. Se realiza precisando el número de escalones subidos sin detenerse, al ritmo escogido por el paciente. A veces este programa suple el programa de caminar libre. Se le pide al paciente que suba tantos

escalones sin parar como le sea posible. Después de un descanso, baja y repiten la secuencia. Se registran las mejoras en el aumento de escalones subidos, en la tolerancia al incremento y las repeticiones, y en cualquier reducción de los síntomas.

Ejercicios generales

La actividad física se define como cualquier movimiento corporal producido por los músculos esqueléticos y que tiene como resultado un gasto energético que se añade al gasto del metabolismo general. Se habla de ejercicio físico cuando la actividad es planificada, estructurada y repetitiva, y tiene por objeto mejorar o mantener uno o más componentes de la forma física. En general, todas las actividades de acondicionamiento físico y la mayoría de los deportes se consideran ejercicios físicos.[564]

La forma física es un conjunto de características que poseen o alcanzan los individuos con relación a la capacidad de realizar actividad de esta índole, por tanto, hablamos de la capacidad de desarrollar las actividades diarias con vigor y diligencia, sin fatiga y con energía suficiente para disfrutar del tiempo libre, así como afrontar las emergencias eventuales. Es admitido por todos los autores que la buena forma física retrasa la mortalidad por todas las causas, disminuyendo especialmente las tasas por enfermedades cardiovasculares y cáncer, además de mejorar la calidad de vida de muchos pacientes con enfermedades crónicas tales como el asma, la fibrosis quística o las enfermedades crónicas con obstrucción del flujo aéreo.[564]

Para el AB, en particular, existen numerosos ejercicios físicos generales muy convenientes. Debemos recordar que en el ABIE el origen de la crisis se debe a la realización de un ejercicio físico de mayor o menor intensidad y duración y que aparece en la mayoría de los pacientes asmáticos. Sin embargo cumpliendo las orientaciones siguientes se puede disfrutar de los beneficios del ejercicio:[564,565]

1. Tratamiento antiasmático de base efectivo.
2. Terapia farmacológica previa al esfuerzo.
3. Calentamiento intenso, prolongado.
4. Ejercicios a intervalos (menos de 5 min).
5. Ambiente caliente y húmedo (natación), o uno de estos.
6. Respiración nasal, siempre que sea posible.
7. Ejercicio submáximo (< 85 % VO_2 máximo).
8. Utilización de una mascarilla buconasal en ambientes exteriores fríos o contaminados.
9. Evitar el ejercicio en presencia de estímulos que provoquen asma (irritantes, infecciones respiratorias, alergenos, contaminación, etc.) o en períodos de exacerbación del AB.

Entre los ejercicios físicos recomendados se destaca, en primer lugar, la natación. También el juego ofrece, tanto al niño como al adulto, momentos felices, a la vez que le enseña la tolerancia, adaptación a los demás, resistencia al dolor y a los desengaños; le enseña cómo soportar la derrota, así como a ganar. A través del juego con sus compañeros puede apreciar y comparar sus habilidades y autoimagen y, en definitiva, le ofrece algunas realidades de la vida con las que tendrá que convivir.

En el asmático los niveles de miedo y ansiedad experimentados durante un ataque son extremadamente importantes; el miedo provoca ataques más severos y, en consecuencia, más ingresos hospitalarios, estableciéndose un círculo vicioso. Muchos autores señalan que este tipo de ansiedad disminuye espectacularmente con la práctica adecuada de una actividad física, se logra romper el círculo y se inicia una reeducación hacia el desarrollo físico y psíquico que debe ser progresivo y paulatino. Los deportes y juegos que requieran cortos períodos de actividad continua son los menos propensos a provocar ABIE.[282,410,564]

Se debe tener clara la idea de que el ejercicio no cura el asma, pero enseña y ayuda a vivir mejor con esta. El uso de programas de actividad física e iniciación al deporte encierra un gran potencial de beneficios para estos muchachos que sufren AB inducida por ejercicios, por lo que se impone motivarlos al máximo. Resumiendo los beneficios de la actividad física en el paciente asmático, tenemos que:

1. Facilita y permite el correcto desarrollo físico y psíquico del niño.
2. Favorece la integración en el grupo.
3. Eleva la autoestima del adolescente.
4. Mejora la condición física general.
5. Permite una mayor tolerancia al ejercicio.
6. Las demandas físicas de las crisis pueden ser mejor enfrentadas.
7. Permite mayor control de las crisis y conocimiento de la enfermedad.

Para ello sugerimos trasmitir al paciente las interrogantes siguientes:[566]

1. ¿Qué es el asma inducida por el ejercicio?
2. ¿Quién puede desarrollarla?
3. ¿Cuándo es más probable que ocurra?
4. ¿Cómo puede ser controlada?

Luego se debe pasar a brindarles estas orientaciones certeras para prevenir el ABIE:

1. Durante el calentamiento preejercicio, inhale un agonista β-adrenérgico o cromoglicato de sodio indicado por su médico.
2. Hacer calentamiento durante 10 a 15 min, comenzando los ejercicios lentamente durante ese tiempo, controlando el pulso por debajo de 140 / min.

3. Si se establece disnea o broncospasmo inhale el β-agonista nuevamente o por primera vez si lo empleado antes fue el cromoglicato de sodio. Espere que los síntomas desaparezcan para reiniciar el calentamiento.
4. Luego de este calentamiento entre de lleno en el ejercicio programado.
5. Emplee unos 10 a 30 min para el enfriamiento posejercicio (incluir posición de empujar, estiramiento y cuclillas).

Asma bronquial ocupacional

El asma ocupacional (ABO) es la patología respiratoria profesional más frecuente en medios desarrollados, mucho más que la clásica neumoconiosis. En la actualidad se calcula que 2 % de los asmáticos de los Estados Unidos sufren de ABO; en el Reino Unido y en la Columbia Británica, en Canadá, 26 y 52 % de los casos son reportados con afección pulmonar ocupacional. Si bien la prevalencia del AB abarca alrededor de 5 a 10 % de la población mundial, en los Estados Unidos (al igual que en Japón), se estima que 15 % de los nuevos casos asmáticos diagnosticados se relacionan con exposición ocupacional a más de 250 agentes causales, entre estos, polvos, gases, humos o vapores encontrados en el lugar de trabajo. Este hecho posiblemente se deba a los profundos cambios producidos durante las últimas décadas en el mundo laboral.

Definición

Un consenso internacional define al ABO como una enfermedad caracterizada por la existencia de limitación variable del flujo aéreo o hiperreactividad bronquial, o ambas, por causas y condiciones atribuibles a un determinado medio laboral y no a estímulos que se encuentran fuera de este, siendo la única forma de AB en la cual, con frecuencia, el agente causal es conocido. Puede desarrollarse en una persona con AB preexistente o con AB concurrente, agravada por irritantes o estímulos físicos después de la exposición en el puesto de trabajo.[224,567,568]

Fisiopatogenia del asma ocupacional

Hoy día se acepta que alrededor de 250 agentes pueden provocar ABO, siendo los isocianatos, por lo amplio de su empleo en muchas industrias, el responsable de las formas más comunes de esta enfermedad (10 % de los pacientes expuestos a isocianatos sufren ABO). Los mecanismos que determinan ABO pueden ser agrupadas en 2 grandes categorías.

Mecanismos inmunológicos

El ABO por mecanismos inmunológicos, el más frecuente, tiene un período de latencia en fases iniciales que puede determinar la aparición de las CAAB nocturnas y dado que su prevalencia es baja y los síntomas atípicos (tos seca) es fácil confundir o subestimar este importante diagnóstico; el patrón de respuesta bronquial a estos mecanismos de inmunológicos del ABO se caracteriza por una respuesta alérgica inmediata (RAI) dentro de la primera hora de exposición; una respuesta alérgica tardía (RAT) que ocurre entre 3 y 8 h después de la exposición; a veces tienen tanto una RAI como RAT. La broncoprovocación con alergenos de alto peso molecular solamente tienen una RAI en 50 % de los casos y una respuesta dual (RAI y RAT) en otro 50 %; una respuesta tipo RAT aislada es rara.

El ABO inducida por agentes IgE dependientes es similar al asma alérgica no relacionada con el trabajo. Muchos de los compuestos de alto peso molecular (≥ 5 000 daltons) inducen asma al producir anticuerpos específicos IgE. Algunos de los componentes de bajo peso molecular (< 5 000 daltons), como el ácido anhídrido y las sales de platino, actúan como haptenos e inducen anticuerpos específicos IgE por combinación con una proteína del cuerpo.

La reacción específica entre el antígeno y la IgE da lugar a una cascada de eventos, responsables de la activación de las células inflamatorias. Los mediadores inflamatorios preformados y nuevamente formados son liberados y esto determina el proceso inflamatorio. Para los compuestos de bajo peso molecular (BPM), como los isocianatos, los anticuerpos específicos IgE se han encontrado en muy pocos pacientes y cuando lo están, son expresión y no causa de la enfermedad. En la patogénesis del AB y del ABO se señala que los linfocitos T están envueltos directamente en el proceso inflamatorio más que actuando a través de la inducción y supresión de la síntesis de IgE.

Los cambios patológicos de las vías aéreas son similares a los de otras formas de asma. El engrosamiento de la pared de las vías aéreas aumenta por la acumulación de células inflamatorias (fundamentalmente eosinófilos), estando presentes el edema, la hipertrofia del músculo liso, la fibrosis subepitelial y la obstrucción de la luz de las vías por exudado o mucus. Estos cambios, observados en pacientes fallecidos por isocianato, se acompañan de un aumento de los eosinófilos, así como los linfocitos T activados en la mucosa y submucosa, donde hay incremento de los mastocitos en el epitelio. En general, los hallazgos patológicos de los casos de ABO fatal son similares a la patología del AB fatal no ocupacional.[224]

Estos agentes ocupacionales pueden encontrarse en el medio laboral en forma de polvo, aerosoles, humos, gases o vapores. De cualquier manera pueden ser inhalados y sensibilizar a un trabajador genéticamente predispuesto. La lista de estas sustancias sigue incrementándose e inducen a la broncoconstricción a través de mecanismos alérgicos, vía haptenos o no, y los que

no guardan relación con lo alérgico, de ahí las 2 grandes categorías de estas sustancias: sustancias alergénicas de alto peso molecular, sustancias alergénicas de bajo peso molecular y mecanismos no inmunológicos.[27]

Sustancias alergénicas de alto peso molecular: Las sustancias alergénicas de alto peso molecular (APM), habitualmente proteínas de origen animal, vegetal, bacteriano, enzimas, harinas o productos animales, son capaces de estimular la producción de anticuerpos IgE específicos; la atopia, definida como las manifestaciones que presentan los individuos con reacciones cutáneas positivas a uno más alergenos comunes, generalmente parecen ser un factor predisponente en el ABO inducida por estas moléculas, pero no lo es para sustancias de bajo peso molecular (BPM).[224]

Concluyendo, los trabajadores previamente atópicos son más propensos a sufrir la sensibilización de compuestos de APM, en la misma manera que la atopia no parece predisponer al asma causada por numerosos compuestos de BPM como lo son: el ácido plicático y los isocianatos, órganos fosforados, insecticidas, amoníaco, SO_2, gases, tabaco, aire frío, etc.[47,569,570]

Entre los trabajadores afectados por estas sustancias de origen animal se encuentran los cuidadores de animales, empleados de laboratorio, veterinarios, apicultores, procesadores de alimentos del mar, pescadores de conchas y otros. Entre los alergenos de origen animal se destacan los de la industria de ostras / perlas y de la sericultura (producción de seda); en el primer caso, el asma por ascidias puede desarrollarse en trabajadores sensibles a los fluidos orgánicos de algunos de los 4 tipos de ascidias que se adhieren a la concha de las ostras.

Entre los afectados por sustancias de origen vegetal están los trabajadores de molinos de harina, de trigo y centeno, en particular: empleados de terminales de granos, campesinos, trabajadores expuestos a polvo de café, té, frijol castor, o expuestos a enzimas proteolíticas como tripsina y papayina, pintores expuestos a goma orgánica.[571] Los trabajadores relacionados con los cosméticos y detergentes, o expuestos a las enzimas del bacilo subtilis, proteínas bacterianas y de la Industria Farmacéutica pueden sufrir ABO por sustancias de APM.[567]

En general los índices de prevalencia de ABO en estas industrias, tienden a ser altos, dependiendo siempre del nivel de exposición; por ejemplo, se señala 20 % entre los panaderos, 45 % entre los trabajadores de las industrias de enzimas detergentes, 16 % entre los procesadores de cangrejos, etc. Los *test* cutáneos reaccionan como positivos de inmediato y los anticuerpos IgE contra el agente ofensor se encuentran entre 80 y 90 % del personal. Esta condición ha sido empleada como un buen modelo para el estudio del AB extrínseca.[27]

Sustancias alergénicas de bajo peso molecular: El mecanismo de la reacción asmática a sustancias de bajo peso molecular (BPM) aún no se conoce completamente; un grupo de estas puede generar haptenos, es decir, la combinación de sustancias de BPM con proteínas corporales, transformándose en antígenos capaces de estimular la producción de IgE. El número de estas sustancias causantes de ABO, algunas con un PM < 1 000 daltons, ha crecido rápidamente; entre ellas se destacan las sales metálicas complejas, particularmente las de platino, níquel y cromo.

Estos alergenos químicos son comunes en nuestro país y otros países, baste recordar el empleo del biscromato en la industria del cemento y el niquelado. Afecta a los trabajadores de las refinerías de estos minerales y de las centrales eléctricas; también un grupo de polvos antibióticos y sustancias farmacéuticas, tiene la posibilidad de estimular la formación de haptenos y desarrollar ABO, por tanto el personal que labora en estas plantas y el de hospitales que manejan estos productos pueden sufrirlas.[571]

También existen sustancias alergénicas químicas de BPM copolimerizadas que actúan por mecanismos inmunológicos como alergenos químicos. Incluyen a un número de productos utilizados como plasticidas para producir polímeros complejos (poliuretano, polistirene, polivinil, etc.). Los isocianatos y diisocianato de tolueno, empleados en la industria del plástico, representan el prototipo de estas sustancias; la inhalación de isocianatos en individuos sensibilizados, permite el desarrollo de todas las características de AB, incluyendo la respuesta alérgica inmediata y la tardía (90 % de las ocasiones) y la combinada, no obstante que la IgE específica contra isocianatos está presente en sólo una pequeña proporción de los individuos afectados. Por ejemplo, provoca una respuesta de 1 a 2 h después de la exposición y raramente aparece a las 12 h, durando 24 h o más como promedio.[18,186,571]

También se puede sospechar si el cuadro clínico va empeorando a través de la semana de trabajo y mejora en los fines de semana. Muchos de estos trabajadores no tienen historia previa de enfermedad de vías respiratorias y se ha evidenciado una completa remisión, con retorno de la hiperreactividad no específica prácticamente a lo normal, después de discontinuar una exposición destacada. Muchos de estos pacientes se manifiestan por pneumonitis por hipersensibilidad luego de exposición ambiental sospechosa, síntomas sistémicos y respiratorios intermitentes parecidos a bronquitis, y disnea progresiva; inmunológicamente, la piel reacciona contra el antígeno en 80 % de los casos de forma inmediata y en 100 % de forma tardía.[18]

Los compuestos de BPM determinan una prevalencia entre la población expuesta de hasta 5 %, lo cual resulta relativamente bajo. El personal expuesto a estos riesgos son aquellos que trabajan en industrias que confeccionan o hacen uso extensivo de materiales plásticos, poliuretanos, resinas epóxicas, curtidores, trabajadores con pinturas o soldaduras con fundentes, etc. Un determinado número de alergenos es de origen vegetal (alergenos ve-

getales) e incluyen el polvo de la raíz del konyac liberado durante el proceso de secado y deshilado; polvo de la madera del cedro rojo occidental y las esporas de los hongos shiitake, nameko y pleurotus florida.

Estas sustancias contienen productos químicos de BPM responsables del ABO; entre estos, el más conocido es el ácido plicático contenido en el cedro rojo occidental; están expuestos a estos alergenos las personas que laboran en la forestación, aserraderos de madera, carpinteros e incluso en las que trabajan con madera por *hobby;* también pueden ser incluidos en este grupo de alergenos de BPM los causantes del pulmón del granjero, el del aficcionado a los pájaros, y del fabricante de tatamis, la bagazosis y otras clases de agentes que incluye el ácido anhídrico, que puede ser mediado por la IgE, etanolaminas y complejos de aminas.[18,476]

Es interesante conocer que la mayoría de estos pacientes no son fumadores, el *test* cutáneo contra el agente agresor no es útil (por este motivo son llamados *inductores químicos*) y la mayoría no atópicos. Estos aspectos, junto con la presencia de eosinofilia, hacen pensar en el cuadro de un asma intrínseca; en este punto, se señala que es posible que la alergia a sustancias de APM se asemeje al asma extrínseca y la alergia a sustancias de BPM al asma intrínseca.[18,27]

Mecanismos no inmunológicos

Numerosos irritantes ocupacionales o del medioambiente provocan asma no a través del mecanismo mastocitos-IgE, sino por el daño inicial ocasionado a las células epiteliales, con la subsiguiente pérdida de importantes factores relajantes secretados por el epitelio, y liberación de productos proinflamatorios derivados del metabolismo del ácido araquidónico. Se han descrito casos de asma persistente en individuos que accidentalmente se exponen a altas concentraciones de contaminantes aéreos en el trabajo, por ejemplo, humo, amoníaco, cloro y dióxido de sulfuro, desarrollando los síntomas en pocas horas y con frecuencia, minutos después del incidente, que se mantienen junto a una hiperreactividad bronquial no específica, por mas de un año, y a veces varios años después del accidente. Algunos de los principales mecanismos etiopatogénicos no inmunológicos son:[27,186]

1. *Liberación farmacológica de mediadores:* En el caso de la bisinosis, por ejemplo, enfermedad obstructiva reversible de las vías aéreas por exposición a polvos textiles como el algodón, yute o cáñamo, se relaciona con la liberación farmacológica de mediadores desde los mastocitos y a partir de ello obstrucción de las vías aéreas. Esta variedad tiende a empeorar al comienzo de la semana laboral, por lo que ha sido llamada "disnea del lunes por la mañana".
2. *Broncoconstricción farmacológica:* Presente cuando el trabajador se expone a un agente que directamente provoca constricción del músculo liso, como en el caso de una sobreexposición inadvertida a insecticidas órganofosforados (parathione), que actúa inhibiendo la colinesterasa, reacción que será más intensa si existía hiperreactividad bronquial previamente.
3. *Broncoconstricción inflamatoria:* Se produce luego de la exposición a altas concentraciones de gases u otros irritantes (cloro, amonio, dióxido de sulfuro) que pueden provocar una inflamación bronquial aguda y broncospasmo.
4. *Broncoconstricción mediada por irritantes:* Por exposición a gases, humos, aire frío, etc. (cuadro 41).[571]

Clasificación clínica del asma ocupacional

Tradicionalmente se ha venido clasificando el ABO según el peso molecular del agente causal, de manera que existirían 2 grandes grupos:

1. ABO por agentes de alto peso molecular (APM), que actuarían por un mecanismo inmunológico mediado por IgE (en todo igual a cualquier otro tipo de asma alérgica).
2. ABO producida por agentes de bajo peso molecular (BPM, < 1000 δ), de características totalmente opuestas —haptenos, mecanismos inmunológicos no demostrados en muchas ocasiones, no atópicos, carencia de pruebas de sensibilización, respuesta bronquial tardía o dual, persistencia de la hiperreactividad (HRB) inespecífica a pesar de abandonar el trabajo.

Una HRB no específica está presente en casi todos los sujetos con ABO, pareciendo ser un efecto más que un factor predisponente por la sensibilización. La HRB persistente a agentes farmacológicos, con o sin síntomas de asma asociados, puede ocurrir en trabajadores que no están expuestos prolongadamente a agentes sensibilizantes; ello se relaciona con inflamación crónica de las vías aéreas que, una vez iniciado el proceso inflamatorio, puede perpetuarse por sí mismo. La duración de los síntomas después de suprimir la exposición es un indicador pronóstico, en la misma manera que la exposición continua en trabajadores afectados está asociado a empeoramiento del asma.[224,567]

La HRB inducida por metacolina o histamina es un hecho característico del ABO; puede disminuir con el tiempo luego de estar alejado de la exposición, o incrementarse con la reexposición al agente sensibilizador o después de *test* de pruebas específicas, que pueden dar los resultados siguientes:

1. *Reacción aislada, inicial o temprana*: La reacción ocurre pocos minutos después de la prueba de inhalación, alcanza la máxima intensidad en los primeros 30 min y finaliza entre 60 y 90 min después.
2. *Reacción aislada tardía*: Ocurre de 4 a 6 h después de la prueba, alcanza su máxima intensidad entre 8 y 10 h de realizada y finaliza a las 24 a 48 h.

Cuadro 41

Posibles causas de asma bronquial ocupacional

Mecanismo no inmunológico	Ejemplo de alergenos	Ocupación laboral
Liberación farmacológica mediadores	Algodón, yute, cáñamo	Industria textil (bisinosis)
Broncoconstricción farmacológica	Insecticidas órganofosforados tipo parathion y malathion	Industria de arroz
Broncoconstricción inflamatoria	Cloro, amoníaco, dióxido de sulfuro	Plantas de abonos, fertilizantes, electroquímicas
Broncoconstricción por irritantes	Gases, humos, aire frío	Industrias químicas
Mecanismo inmunológico		
Alergenos de alto peso molecular (APM)		
Proteína animal	Animales o productos de animales (ratón, cobayos); pájaros (periquito Australia, palomas); pollos; conejos; insectos (abeja, polilla, cucaracha, grillo, gorgojo, saltamonte, mariposas); mariscos (cangrejo, camarón, ostión, ostras y ascidias); pescado	Cuidador de animales, apicultores, sericultores, veterinarios, trabajadores de laboratorio, CEMPALAB, pescadores, plantas procesadoras de alimentos marinos, criador de pájaros, trabajador de corrales, entomologistas, agricultores, etc.
Proteína vegetal	Polvo de granos, harina cereales (trigo, centeno, trigo negro, té, hoja tabaco, polvo café, goma acacia y tragacanta), enzimas (papayina, tripsina, pepsina, pancreatina, amilasa de hongos, flaviastasa, bromelina), látex, lúpulo	Molinos de harina, panaderos, dulceros, torrefactoras, planta de goma, terminales de granos, laboratorios de investigaciones y farmacéuticos, profesionales de la salud, industria de empaquetamiento
Proteína bacteriana	Detergentes (bacilo subtilis)	Fábrica de detergentes y de la industria farmacéutica
Haptenos de bajo peso molecular (BPM)		
Sales de metales y cemento	Platino, níquel, cobalto, tungsteno, vanadio, cromo, cemento	Fábrica cemento, níquel-cromo, refinerías, termoeléctricas, etc.
Antibióticos y polvos medicamentos	Polvo medicamentosos (cefalosporinas, metildopa, penicilina, fenilglicina, ácido clorhídrico, piperazina, cimetidina, salbutamol, espiramicina, tetraciclina, etc.	Trabajadores de plantas de antibióticos, hospitales, farmacias, etc.
Alergenos de bajo peso molecular (BPM)		
Agentes copolimerizantes, isocianatos tolueno, anhídridos, etanolaminas, aminas complejas,cloramina persulfatos, glutaraldehido, acrilatos, etc.	Plásticos, poliuretanos, resina epóxica, polistirene, polivinil, pinturas, fundente soldadura, adhesivos, azodicar bonamida, dimetiletanolamina, etilenodiamine, formalina, freón, alcohol furfurilo, hexaclorofeno, parafenilenodiamine, urea formaldehido, 2,4-diisocianatos (difenilmetano, hexametileno tolueno)	Industria del plástico, construcción de barcos plásticos, electricisas, pintores, pintura de autos, fábrica de aviones, trenes y electrónica. Prótesis, ortesis, moldes en acerías trabajadores de hospitales, peluqueras, procesamiento de la goma, fotocopiadoras, refrigeración
Polvo de madera, ácido plicático, madera roja y otras	Polvo raíz konyac, esporas de hongos, bagazo de caña, hongos, cedro del Líbano, cedro rojo, arce, roble, caoba	Aserraderos, carpinteros, pulmón del granjero, bagazosis, fabricante de tatamis

3. *Reacción bifásica, o asma continua:* Es una reacción temprana con recuperación espontánea, seguida de una reacción tardía. La reacción asmática continua no tiene remisión entre la respuesta temprana y la fase tardía.

También han sido descritas reacciones atípicas que comienzan 2 h después de la prueba y duran unas pocas horas.

En general, los agentes IgE (a veces IgG) dependientes provocan reacciones tempranas aisladas o reacciones bifásicas, y los IgE independientes determinan respuestas tardías aisladas, bifásicas o reacciones asmáticas tardías. Sobre la base de que exista o no un período de latencia entre la exposición y la aparición de los síntomas, el ABO se clasifica en 2 grandes grupos:[573]

1. *Asma ocupacional con período de latencia:* Es la más común y la mejor identificada; se desarrolla después de un período variable de exposición, entre pocas semanas y varios años, e incluye todas las variantes de asma inmunológica, sea demostrado o no el mecanismo inmunológico; los agentes que la causan abarcan un amplio espectro que va desde sustancias químicas de origen natural a sintéticas.[574]

   La mayoría de los pacientes con ABO con período de latencia (menos de 50 % de los casos) no se recuperan y mantienen compromiso permanente, incluso después de numerosos años alejados de la exposición al alergeno específico.[574]

2. *Asma ocupacional sin período de latencia:* El ABO sin período de latencia hace referencia al llamado *síndrome de disfunción reactiva de las vías aéreas* (RADS) por exposición accidental a altas concentraciones de vapores, humos o gases, o productos químicos, todos irritantes, en una o varias ocasiones; el cloro y el amoníaco son las más comunes entre los numerosos agentes que pueden inducir ABO sin latencia. Carece de una base inmunológica. Los cambios patológicos en las vías aéreas de los pacientes con asma inducida por irritantes, son similares a los producidos en el ABO con latencia, aunque algunos estudios recientes sugieren alguna diferencia; por ejemplo se señala fibrosis evidente de la pared bronquial y pocos linfocitos T, lo que sugiere la ausencia de un mecanismo inmunológico.[567]

Tiene como elemento muy representativo el que, con un apropiado control del medio ambiente instituido tempranamente, la enfermedad puede ser revertida, por lo que el objetivo principal en esta forma de ABO se fundamenta en diagnosticarla tempranamente y a su vez, el número de personas que requieren cambio de trabajo determinan cambios económicos y sociales considerables (cuadro 42).[51,57,571]

Cuadro 42

Tipos de asma ocupacional

Principales diferencias		Con período de latencia		Sin período de latencia
		IgE dependiente	IgE independiente	
Clínicas	Intervalo entre exposición y desarrollo de los síntomas	Prolongado	Corto	En pocas horas
	Patrón de reacción asmática o *test* de inhalación	Inmediato, dual	Tardío, atípico	No realizado
Epidemiológicas	Prevalencia en la población expuesta	< 5 %	> 5 %	Desconocido
	Predisposición del huésped	Atopia, fumar (?)	Desconocido	Desconocido
Anatomopatológicas	Cambios en número de eosinófilos	+ +	++	++
	Cambios en los linfocitos	+ +	++	+
	Grado de fibrosis subepitelial	+	+	++
	Engrosamiento de la membrana basal	+ +	++	++
	Descamación del epitelio	+	+	++

Tomado de Chan-Yeung, M *et. al.*;[567] (+): Aumentado; (++): Muy aumentado.

Diagnóstico positivo del asma ocupacional

La inhalación del aeroalergeno laboral específico, aunque no esté estandarizado, brinda la única demostración precisa de sensibilización. Luego de esta prueba, los sujetos desarrollan tanto RAI como RAT (más frecuente si se trata de sensibilizantes de BPM) o una reacción bifásica o dual (asma continua o RAD); a su vez, la reacción alérgica tardía o la dual (pero no la inmediata) inducida por sensibilizantes ocupacionales, se asocian con incremento temporal de la HRB no específica, y neutrofilia o eosinofilia o ambas, en el lavado alveolo-bronquial.[224]

Desde el punto de vista clínico la conceptualización del ABO conlleva el diagnóstico de asma y el establecimiento de la relación entre esta y el trabajo. Requiere una buena dosis de sospecha por parte del médico ante todo paciente adulto asmático y en los de nuevo desarrollo. También debe tenerse en cuenta en pacientes expuestos a un trabajo con agentes que se conocen causan asma ocupacional y en todo trabajador que presenta síntomas durante su jornada laboral para mejorar, claramente, en períodos de excedencias, vacaciones o fines de semana.

El diagnóstico clínico del ABO puede ser obvio cuando se establece un cuadro de conjuntivitis, rinitis, estornudos y disnea en un cuidador de animales inmediatamente después de exposición a ellos en el laboratorio. Cuando el asma es provocada por sustancias sensibilizantes químicas de BPM, las causas, signos y síntomas, pueden ser menos evidentes. Hay que tener en cuenta que, habitualmente, hay un período de latencia siguiente a la exposición de la sustancia ofensiva. Se dice que todo cuadro de disnea asociada con obstrucción del flujo aéreo, en un adulto saludable, no fumador y sin historia previa de enfermedad respiratoria, hará sospechar la existencia de ABO.

Síntomas menos típicos de asma, como episodios recurrentes de infección respiratoria aparente en un individuo por lo demás sano, es también una señal de una posible relación ocupacional. Cuando los síntomas se desarrollan, son más frecuentes en las tardes, cuando el paciente ya está en su casa; o pueden ser atípicos, por ejemplo, cuando al inicio solo presenta tos; en los primeros estadios tienden a progresar durante la semana de trabajo y resolverse durante el fin de semana. En la misma manera que la HRB aumenta los síntomas que comienzan a ocurrir durante el trabajo, estos no se resuelven completamente en los fines de semanas. Esta prolongación, en combinación con la RAT, puede hacer pensar que no se trata de ABO.

Para evitar en lo posible esta confusión, la historia clínica de estos pacientes debe comprender las preguntas siguientes:

1. Trabajo(s) actual(es), y tiempo en este (estos).
2. Exposición a humos, polvos, químicos, etc.
3. Relación con otros problemas de salud.
4. Relación entre síntomas y trabajo o pasatiempos.
5. Disminución de síntomas durante los fines semana.
6. Otros trabajadores con síntomas similares.

Si las respuestas son sugestivas de ABO, buscar las fuentes de recursos en:

1. *En el trabajo:* Operaciones realizadas, equipo utilizado, producción, nuevas sustancias químicas o procesos. Precisar materiales peligrosos, ventilación, equipos de protección.
2. *En la casa:* Pasatiempos, contaminación con la ropa de trabajo de algún miembro de la casa.

En términos prácticos el diagnóstico de ABO exige dar los pasos siguientes:

1. Demostrar la existencia de AB a través de la espirometría y del *test* de provocación bronquial.
2. Establecer una relación causa-efecto entre los síntomas respiratorios del trabajador y su medio laboral, empleando para ello la monitorización seriada del FEM o mediante la prueba de metacolina durante períodos de excedencia laboral y de exposición laboral, detectándose una caída muy significativa de la HRB tras la incorporación al trabajo.
3. En los casos en que se sospeche que el agente causal es de:
   a) APM: se emplean pruebas cutáneas (*prick-test*) o de determinación de la IgE específica, o ambas (las primeras son más sensibles, específicas y mucho más baratas).
   b) BPM: estas pruebas son mucho más difíciles para confirmar la sensibilidad a un agente sensibilizante no mediado por IgE; sería necesario realizar un *test* de broncoprovocación con sustancias específicas mediante nebulización de extractos y luego de esta exposición, realizar estudios de la función pulmonar durante las próximas 8 h.[568]

Diagnóstico diferencial del asma ocupacional

Existen 2 grandes categorías de asma en el lugar de trabajo: el asma bronquial ocupacional (ABO) y el asma agravada en el trabajo. Por tanto el primer diagnóstico diferencial del ABO es con el AB preexistente y con los cuadros de broncoconstricción no AB inducida por irritantes en el trabajo y con el AB inducida por ejercicio (ABIE) y aire frío.

En pacientes con asma preexistente un empeoramiento de los síntomas cuando comienza a trabajar en una industria que es polvorienta hace sospechar que sufre de broncoconstricción refleja no específica, pero no asociada con ABO. Una historia de hábito de fumar también complica el diagnóstico de ABO, ya que puede ser difícil establecerlo en estos pacientes, en especial si tiene tos

matutina, dolor de garganta y otros síntomas precedentes a su trabajo actual. Otros posibles diagnósticos diferenciales incluyen descartar bronquitis, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, bisinosis, disfunción de la reactividad bronquial y obstrucción variable de las vías aéreas a causa de sustancias irritantes no específicas.[27,224,567,571,573,575,576]

Tratamiento del asma ocupacional

Debemos recordar que el tratamiento del ABO debe incluir, ante todo, el control del medio ambiente, tan temprano y extenso como sea posible dado que el cese de la exposición al agente ofensivo resulta en la cura de la mayoría de los pacientes y, a su vez, una demora en el diagnóstico, así como una exposición continuada al agente sensibilizador puede causar HRB permanente y un cuadro crónico de asma.

Esto no significa, necesariamente, que el trabajador tenga que abandonar la empresa, a veces es suficiente cambiarlo a otra área desprovista de tal alergeno, porque en muchos casos no es posible evitar el agente causal, por tratarse de sustancias volátiles (isocianatos), o porque existen malos sistemas de ventilación o, simplemente, si se trata de individuos atópicos polisensibilizados, se hace necesario el cambio de trabajo.

La reducción de la exposición al alergeno agresor, empleo de medios de protección y el manejo farmacológico debe, al igual que en otros tipos de asma, iniciarse precoz y enérgicamente con el empleo del antiinflamatorio y el broncodilatador, medidas que, con el paso de los años y el deterioro clínico, así como funcional, que puede llegar a ser irreversible, se harán insuficientes.[567,568,571,573,576]

Asma aspirina-sensible

La primera comunicación de que la aspirina podía determinar urticaria y angioedema fue reportado en 1902. También han sido señalados numerosos efectos adversos de esta sustancia en relación con el AB. La prevalencia de AB aspirina-sensible (ABAS) es estimada entre 2 y 10 % de los pacientes asmáticos. Esta situación se torna más importante si sabemos que estos pacientes pueden sufrir crisis aguda de AB por la ingestión de drogas antiinflamatorias no esteroides (AINEs), que tienen la capacidad de inhibir la ciclooxigenasa (COX), también conocida como *prostaglandina endoperoxidasa sintetasa* (PGE sintetasa), elemento primordial para desarrollar la sensibilidad.[577,578]

Esta reacción contrasta con la inhibición de la respuesta alérgica tardía (RAT) por estas sustancias, en la misma menera que se ha reportado que el empleo de aspirina e indometacina no modifican la respuesta alérgica inmediata (RAI) a la inhalación de antígenos; incluso se señalan que ciertos pacientes con asma parecen ser beneficiados sintomáticamente con el tratamiento continuo de aspirina, con lo cual no sólo se previene la RAT, sino también permite una disminución gradual del nivel de reactividad.[284]

Definición

El asma bronquial aspirina-sensible (ABAS) reúne a un subgrupo de pacientes asmáticos que desarrollan broncoespasmo, acompañado de rinorrea, irritación conjuntival y, en casos severos, anafilaxia, luego de ingerir aspirina.

Fisiopatogenia

En realidad los mecanismos subyacentes mediante los cuales un grupo de pacientes asmático desarrolla sensibilidad a la aspirina o los AINEs no son conocidos. El cuadro del ABAS no ha sido relacionado con un mecanismo mediado por la IgE, porque se señalan anticuerpos antiaspirina y porque los *test* cutáneos a la aspirina son negativos; tampoco se acepta que se trate de una reacción cruzada inmunológica dadas las grandes diferencias entre las estructuras químicas de la aspirina y los AINEs.

Hoy día se considera que la sensibilidad a estas drogas es un fenómeno "adquirido" y se atribuye su desencadenamiento a una infección viral capaz de producir linfocitos T citotóxicos que, de forma habitual, son suprimidos por la formación de PGE-2. La presencia elevada de esta sustancia en los pacientes con ABAS, podría ser la evidencia de esta participación. Por ello se concluye que la propiedad de estas drogas de inhibir la COX es el requerimiento crítico para la precipitación de la crisis aguda de AB después de ingerirlas.

Esto sugiere la posible existencia de una anormalidad en la enzima COX y en los mediadores generados por el ácido araquidónico (AA), por ejemplo los cisteinil leucotrienos y prostanoides, capaces de desempeñar un papel importante en el ABAS.[579]

Se ha visto que las drogas capaces de inhibir la COX *in vitro* provocan reacciones de broncospasmo cuando son ingeridas por pacientes asmáticos aspirina-sensibles. Entre las drogas con mayor capacidad para inhibir la COX están el fenprofen y el ibuprofen, con una potencia inhibitoria de 2,5 a 4,5 veces mayor que la aspirina y 280 a 500 veces menos activas que la indometacina, siendo el salicilato de sodio el menos potente.[580]

Existen 2 isoformas distintas de COX desde el punto de vista farmacológico, la COX-1, expresamente constituida en la mayoría de los tejidos y en las plaquetas, y la COX-2, isoforma inducible que se detecta con posterioridad a la activación celular. La aspirina, indometacina, sulindac y el piroxican inhiben, preferentemente, la COX-1 mientras que el ibuprofen, flurbiprofen y el meclofenamato inhiben a ambas. El leucotrieno E-4, elevado en la orina de pacientes con ABAS parece ser la clave mediadora de

las reacciones aspirina-inducida, al elevarse sus niveles cuando se hacen pruebas con instilación endobronquial de lisina-aspirina, considerándose que las vías aéreas de los asmáticos aspirina-sensible son particularmente sensibles a la inhalación de la LTE-4. No se ha podido confirmar alguna anormalidad o mutación en los genes.[578,581,582]

Por otra parte, se ha sugerido cierto papel patogénico a la prostaglandina F-2α a partir de la propiedad de unión a las albúminas que tiene la aspirina, lo que podría provocar un desplazamiento de esta prostaglandina broncoconstrictora de su unión proteica, pero tal hipótesis no ha sido totalmente confirmada. Por el contrario, la prostaglandina E-2 (PGE-2) previene la broncoconstricción aspirina-inducida y disminuye la eliminación urinaria de LTE-4 en el ABAS, a su vez, la aspirina es capaz de suprimir los niveles de PGE-2 y de tromboxano B-2 como expresión de su propiedad de inhibir la enzima COX, pero no logra tales efectos en pacientes con sensibilidad a la aspirina, de donde se ha concluido que el retiro de la PGE-2, broncodilatadora, da entrada a sustancias broncoconstrictoras como la PGD-2 y PGF-2 α.[583]

El conteo de eosinófilos es elevado en la sangre periférica y la mucosa bronquial en los pacientes con ABAS, habiendo sido demostrado que la aspirina, localmente, es capaz de activarlos. También los mastocitos parecen estar envueltos si tenemos en cuenta el aumento numérico de estas células en las biopsias de pólipos nasales y, especialmente, de mucosa bronquial en estos pacientes.[578]

Características clínicas

El cuadro clínico del ABAS se presenta, preferentemente, en mujeres, después de la segunda década de la vida. La asociación entre AB y atopia puede ser elevada. Desde 1968, Sameter y Beers describieron la tríada de pólipos nasales, AB y sensibilidad a la aspirina, en asociación con rinitis crónica, sinusitis y anosmia. Estas pacientes tienden a un asma crónica severa, requiriendo tratamiento con esteroides, ya sean inhalados o por vía oral. Se han señalado casos aislados de historia familiar de sensibilidad a la aspirina y una asociación genética con el antígeno humano del leucocito DQw2, aunque no ha sido probado en todos los estudios.[245,578]

Para confirmar el diagnóstico de sensibilidad a la aspirina es importante realizar pruebas alérgicas a esta sustancia ya sea por vía nasal, oral o por inhalación. Por esta última ruta, utilizando la lisina-aspirina, se provoca rápidamente broncospasmo pero, por muy poco tiempo, con escasos síntomas asociados, por ejemplo rinitis e irritación conjuntival y, raramente, síntomas secundarios sistémicos si lo comparamos con los resultados de la vía oral. La dosis a administrar varía de forma individual, en rangos entre 1 y 600 mg de aspirina vía oral y puede cambiar con el tiempo.

Aquellos pacientes en los cuales una dosis baja de aspirina precipita la broncoconstricción, son candidatos a desarrollar reacciones adversas con bajas dosis de AINEs, en la misma manera que los que sufren efectos negativos con altas dosis de aspirina responden de igual manera a altas dosis de AINEs. Estas pruebas, potencialmente, pueden provocar severas reacciones, por lo que requieren de supervisión médica en condiciones hospitalarias.[578,585]

Existen otras variantes de respuestas, por ejemplo, rinitis e irritación conjuntival sin asma (rinitis aspirina-sensible), urticaria y angioedema (urticaria y angioedema aspirina-sensible), que han sido consideradas como "seudoalérgicas" para distinguirlas de la reacción alérgica verdadera a la aspirina, caracterizada por *shock* anafiláctico.

Prevención y tratamiento

Consideramos igualmente imprescindible la recomendación de que los pacientes asmáticos aspirina-sensibles y a otros AINEs, incluso en aquellos que tienen historia de asma y severa rinitis con pólipos nasales (síndrome de Sameter), deben estar separados de estos medicamentos, ya que estos agentes provocarían ataques agudos de broncoconstricción con reales peligros para la vida.[284]

Los pacientes con ABAS están llamados a ignorar todos los analgésicos que contengan aspirina o AINEs, o ambos, y tener presente que esta sensibilidad puede ocurrir con la utilización de las formas orales, tópicas y transdérmicas. Un grupo de drogas, como la hidrocortisona por vía intravenosa, ha sido señalado como inductor de broncoespasmo en pacientes con ABAS por mecanismos distintos a la inhibición de la enzima COX. La tartrazina, un colorante amarillo utilizado para la coloración de los alimentos, bebidas, drogas y cosméticos, en algunas ocasiones ha sido involucradas en cierta intolerancia en los pacientes aspirina-sensibles.[7]

En caso de necesitar analgésicos, antipiréticos o antiinflamatorios, de forma alternativa pueden emplearse aquellos que no produzcan inhibición de la enzima COX, como por ejemplo, la cloroquina y el dextropropoxifeno, o algunos que provocan esta inhibición débilmente, como el paracetamol (acetominofen) que, en general, resultan bien tolerados. Los nuevos AINEs del tipo nimesulida y flocatafenina son tolerados si son indicados a dosis bajas.[22]

Es importante que el paciente con ABAS tenga pleno conocimiento de las contraindicaciones y limitaciones medicamentosas que posee; por ejemplo:

1. Medicamentos no tolerados en el asma bronquial aspirina-sensible:
   a) Antiinflamatorios no esteroideos que inhiben la ciclooxigenasa:
      – Derivados del ácido caraboxílico:

· Aspirina (acetilada).
· Subsalato.
· Ácido salicilsalicílico.
· Salicilato de magnesio.
– Derivados del ácido acético:
· Diclofenaco.
· Indometacina.
· Sulindac.
· Tolmetina.
· Etodolac.
– Derivados del ácido propiónico:
· Ibuprofeno.
· Ketoprofeno.
· Naproxeno.
· Fenoprofeno.
· Flurbiprofeno.
– Derivados del ácido fenámico:
· Ácido mefenámico.
· Ácido ciclofenámico.
· Ácido flufenámico.
– Derivados del ácido enólico:
· Fenilbutazona.
· Piroxican.
– Compuestos no ácidos:
· Nabumetona.

b) Otros que no inhiben la ciclooxigenasa:
– Hidrocortisona por vía intravenosa.
– Diflusinal.

2. Medicamentos tolerados en el asma bronquial aspirina-sensible con ciertas restricciones y precauciones:
a) Antiinflamatorios tolerados a bajas dosis:
– Paracetamol.
– Azapropazona.
– Fenacetina.
– Salicilatos.
– Salicilato de colina.
– Flocatafenina.
– Nimesulida.
– Trisilicato de magnesio.
– Salicilamida.
– Salicilato de sodio.

3. Otros tolerados que no inhiben la ciclooxigenasa:
a) Dextropropoxifeno.
b) Cloroquina.
c) Bencidamina.

Con independencia de un tratamiento riguroso antiasmático y del abordaje quirúrgico de los pólipos nasales, estos pacientes permanecen sintomáticos. En casos seleccionados se puede ofrecer una desensibilización a la aspirina basado en que el cuadro característico en los asmáticos aspirina-sensibles, tienen un período refractario que dura hasta 72 h, y que ocurre después de un ataque asmático aspirina-inducido, durante el cual la ingestión de aspirina y de otros AINEs no provocan un ataque agudo de asma, retornando tal sensibilidad si no se ingieren estos medicamentos después de 2 a 7 días. En caso de mantenerse la tolerencia a la aspirina se logra una mejoría en los síntomas de rinosinusitis y asma, anosmia, disminución del consumo de esteroides inhalados o por vía oral y disminución de la necesidad de polipectomías a repetición.[578]

El empleo del Zileuton, un inhibidor de la 5-lipooxigenasa, tiene efectos beneficiosos en la función pulmonar y sobre los síntomas asociados a la reacción aspirina-inducida, teniendo en cuenta el papel que se le ha señalado a los mastocitos y los leucotrienos en esta enfermedad. Iguales efectos protectivos han sido señalados con el empleo del pranlukast y otros antagonistas del receptor de leucotrienos. El cromoglicato de sodio y el nedocromil sódico ofrecen también protección contra las reacciones del ABAS y, por tanto, tienen criterio de indicación en grupos seleccionados de pacientes.[578,586]

Asma y embarazo

El asma es una de las más comunes enfermedades respiratorias durante el embarazo (1 % de incidencia). La mujer que ha sufrido asma previamente, tendrá un grado similar de asma durante el embarazo (33 %); sin embargo, si el asma crónica fuera un problema, el embarazo pudiera empeorar los síntomas asmáticos (33 %), en particular si este diagnóstico se estableció en los estadios tempranos del embarazo, en lo cual desempeñan un papel destacado tanto factores físicos como el reflujo gastroesofágico, el aumento del peso corporal y factores psicológicos como la ansiedad y el miedo.

Si bien no se ha comprobado que los cambios hormonales producidos durante el embarazo tengan alguna influencia sobre el asma, en muchas de estas pacientes durante este período tanto la hiperreactividad bronquial como la severidad del asma, como promedio, mejoran durante el embarazo (33 %). De manera que puede concluirse que el AB puede mejorar, empeorar o mantenerse igual durante el embarazo, en una proporción aproximada de 1/3 en cada una de las categorías.[7,29, 452,587-589]

La madre, el feto y el asma bronquial

Ante todo, la primera aparición de un cuadro sugestivo de asma por primera vez en una embarazada, sin historia previa, exige una evaluación cuidadosa por parte de un colectivo médico interdisciplinario con el objetivo de hacer numerosas consideraciones; la presentación del asma puede señalar otra enfermedad; por ejemplo embolismos pulmonares múltiples, o una enfermedad colágena, infestación por parásitos, sinusitis, broncoaspiración, obstrucción de las vías aéreas superiores, o una insuficiencia cardiaca subyacente precipitada por el embarazo.[589,590]

Confirmado que la embarazada es asmática, hay que recordar 2 aspectos básicos que interrelacionan el AB

con la madre y el feto, los cuales deberán siempre tenerse en cuenta: la hipoxia y los medicamentos.

Hipoxia

Durante el embarazo el volumen corriente y el volumen minuto aumentan progresivamente, de manera que la PaO_2 puede alcanzar o exceder los 100 mmHg durante la mayor parte de la gestación. Una desventaja de la hiperventilación que ocurre durante ese período es que, por la alcalosis respiratoria que sufre la madre, se libera el oxígeno en la placenta más lentamente; no obstante ello, el feto puede tolerar futuros decrecimientos en oxígeno porque la presión parcial de oxígeno en la vena umbilical es de alrededor de 32 mmHg, y la adaptación que sufre la hemoglobina fetal para asegurar el suministro desde la placenta y la entrega tisular a una presión parcial de oxígeno baja. Los estudios sugieren que un continuo nivel materno de oxígeno tan bajo como 15 % puede ser suficiente, no así en caso de que el suplemento de oxígeno a la vena umbilical sea completamente interrumpido, en cuyo caso el feto sólo tiene entre 2 y 4 min de reserva de O_2 para sobrevivir sin daños neurológicos graves.

Por ello hay que prevenir que la PaO_2 de la madre tenga una caída significativa por una detención de la respiración durante la intubación, como puede ocurrir en el estado de mal asmático, o por un mal control de la enfermedad, ya que la condición de hipoxia produce elevación del riesgo fetal; ello se expresa en prematuridad, el bajo peso al nacer es algo más común y se hace significante el aumento de la mortalidad perinatal. Por estas razones el uso de medicamentos para obtener un control óptimo del asma se justifica, aún cuando la seguridad de los mismos no haya sido probada inequívocamente, y demanda de la futura madre evitar actividades extenuantes para prevenir una crisis de asma inducida por ejercicio.[7,26,589,590]

Medicamentos

La medicación utilizada para controlar el AB no atraviesa la barrera placentaria hasta un mes después de la concepción; sin embargo, el feto es vulnerable a los efectos teratogénicos de las drogas antiasmáticas durante la organogénesis, la cual es completa hacia la décima semana. Ello significa que el régimen de medicamentos de la madre no podrá causar severos defectos congénitos antes del primer trimestre, con independencia de que estas medicaciones puedan afectar tardíamente el crecimiento fetal y la función de sus órganos, pudiendo ser, además, dañinos para la circulación placentaria y con ello para la viabilidad fetal.[26,591]

Las drogas relacionadas con el tratamiento habitual del AB, son potencialmente riesgosas para el feto porque la seguridad de estos medicamentos no ha sido plenamente probada, no obstante podrían ser utilizados si el peligro de una crisis aguda no tratada fuera superior al riesgo que estos agentes pudieran representar.

Drogas simpaticomiméticas

Estudios en animales muestran que los drogas simpaticomiméticas tienen efectos teratogénicos, por ejemplo, paladar hendido, craneostenosis, hidrocefalia y otras anomalías óseas. La *efedrina* no parece tener efectos nocivos ni en el feto ni en la paciente, sin embargo no se recomienda su empleo durante el embarazo, porque desarrolla rápidamente taquifilaxis y efectos colaterales como ansiedad, e hipertensión arterial. La *epinefrina* y el *isoproterenol* en aerosoles resultan relativamente seguros, sin embargo su corta vida media y los notables efectos colaterales, los hacen menos agradables para tratamientos a largo plazo. Si bien los aerosoles provocan menos taquicardia y nerviosismo, hay situaciones en que la paciente está tan agitada que no le es posible cooperar suficientemente para obtener los beneficios de un aerosol.

En estos casos la vía subcutánea (s/c) ofrece una alternativa más efectiva y práctica; también en los casos de emergencia el empleo de *epinefrina s/c* ha sido reportado como segura, pero existe la posibilidad de que provoque vasoconstricción en la entrega vascular placentaria y que el feto quede en riesgo de sufrir efectos teratogénicos durante el primer trimestre.[590]

La indicación de simpatomiméticos por vía intravenosa en la embarazada se relaciona con la necesidad de inhibir las contracciones prematuras del útero grávido (acción tocolítica); por ejemplo, la terbutalina tiene efectos tocolíticos y puede interferir el desarrollo normal de las contracciones durante el parto activo. Se da el caso de que el fenoterol es más popular en Europa como agente tocolítico que como broncodilatador. El salbutamol también posee esta acción. Por el contrario, la prostaglandina F-2α tiene efectos abortivos.[589,591]

Se prefiere utilizarlos por vía oral, a dosis superiores a las utilizadas habitualmente en la asmática no embarazada, por provocar muy pocos resultados adversos; el agente de elección, por esta vía, resulta el *salbutamol* en tabletas de acción prolongada, ya que su absorción progresiva, evita los efectos colaterales causados por las oscilaciones en los niveles sanguíneos.[287]

Aminofilina

Esta droga debe ser adecuadamente monitoreada, porque, si bien su empleo no se asocia con una incidencia elevada de anomalías en el feto, tiene numerosas desventajas en la paciente embarazada que la hacen menos apropiada para utilizarla de rutina; por ejemplo, en el primer trimestre puede ser muy mal tolerada si la paciente tiene náuseas o vómitos matutinos, aunque una

preparación de acción prolongada es mucho mejor tolerada. Más avanzado el embarazo puede exacerbar el reflujo gastroesofágico, lo cual influirá negativamente en la evolución. Se acepta que la aminofilina no lastima al feto en ningún período del embarazo, no obstante atraviesa con facilidad la barrera placentaria; sin embargo, más recientemente se ha señalado que puede ser responsable de bajo peso al nacer y utilizada en el momento del parto, en cantidad suficiente, puede alcanzar al neonato y causarle hiperquinesia transitoria, taquicardia, así como vómitos.

También se ha señalado que tiene efecto tocolítico por lo que, en caso de ser empleada, puede enlentecer el progreso de la labor de parto. Por último una dificultad importante es lograr un cálculo adecuado de la dosis a administrar en la misma manera que la madre futura aumenta de peso durante el embarazo; esto puede provocar que en el tercer trimestre las concentraciones de aminofilina se incrementen notablemente, lo que obliga a controlar sus niveles en sangre.[7,287]

Glucocorticoides inhalables

En la mujer embarazada es preferible el empleo de los glucocorticoides inhalables (GCI), ya que sus efectos sistémicos son mínimos. La betametasona es activa en el feto luego de ser empleada por la madre, sin embargo, administrada tardíamente en el tercer trimestre, al tiempo que el feto tiene menos riesgos de sufrir daños teratogénicos, parece que logra incrementar la maduración pulmonar (particularmente en infantes niñas) sin causar efectos colaterales.

Esteroides con efectos sistémicos

Los esteroides con efectos sistémicos se ha visto que provocan provocan en animales hendidura del paladar, agnatia, microsomía, ausencia de lengua y demora en la osificación, así como aborto espontáneo e insuficiencia placentaria; también se han señalado aumento del timo y del bazo, así como el desarrollo de cataratas, comunicación interventricular, coartación de la aorta, hidrocefalia, criptorquidia, pie varo, etcétera.

Numerosos estudios en humanos han demostrado que bajas dosis de corticosteroides, por ejemplo de 7,5 a 10 mg / día de prednisona, no representan serios peligros para el feto. Algunos investigadores sugieren que dosis mayores durante el embarazo pueden provocar un incremento en la incidencia de prematuridad o bajo peso al nacer; también existe una ligera posibilidad que el recién nacido muestre evidencias de insuficiencia adrenal temporal si la madre estaba recibiendo esteroides antes del parto, pero ello no parece comportar ningún riesgo clínico, ya que los estudios han mostrado que la recuperación neonatal es rápida. Se sabe que el cortisol materno que cruza la placenta es convertido en cortisona inactiva, mientras que la prednisona y prednisolona entran poco en el feto, cuyo hígado, aún en el período de término, no es capaz de convertir la prednisona en prednisolona activa.[589-591]

Cromonas

Son medicamentos seguros y útiles en el manejo del asma de la embarazada. El cromoglicato de sodio tiene un particular valor en la mujer joven embarazada que previamente ha sido beneficiada con esta droga.

Anticolinérgicos

La atropina puede causar taquicardia fetal, pero el bromuro de ipratropium es una droga segura dada su pobre absorción y por ello parece que no afecta al feto; su mejor indicación sería en pacientes embarazadas seleccionadas por tener un broncoespasmo bajo control vagal, como es el caso del asma exacerbada por estrés emocional y en las que tienen un componente bronquítico, acompañado de jadeo, que responde al tratamiento broncodilatador con simpaticomiméticos; también parece ser muy efectivo en la embarazada que tiene tos de fumadora.

Antihistamínicos

Se recomienda evitar el empleo de los antihistamínicos durante el segundo y tercer mes del embarazo, pero pueden ser utilizados en los meses subsecuentes si pareciera importante para el bienestar de la madre; por ejemplo, en aquellas con jadeo asociado con el síndrome de la fiebre del heno, en lo cual pueden ser útiles.

Compuestos α-adrenérgicos

No son recomendados en ningún período del embarazo, porque podrían causar constricción de los vasos de la placenta, comprometiendo la circulación placentaria o al feto; alguno de estos medicamentos de empleo local, por ejemplo, la epinefrina y la pseudoefedrina, son parte de los descongestionantes nasales, que quizás sólo puedan ser autorizados a partir de los finales del segundo trimestre de embarazo; por supuesto, quedan rechazados los vasoconstrictores de acción sistémica.

Expectorantes y mucolíticos

No se recomiendan los expectorantes que contengan guaifenesina o similares eméticos por incrementar las posibilidades de vomitar de la embarazada. También está contraindicado cualquier expectorante que contenga yodo, por ejemplo, la solución saturada de yoduro de potasio, para no dañar la glándula tiroides del feto, ya que su administración repetida puede provocarle hipotiroidismo, con desarrollo de bocio y posible cretinismo. La acetilcisteína, es un mucolítico mal tolerado por pacien-

tes broncoespásticas cuando lo reciben en forma de aerosol. En cuanto a los antitusígenos, debemos señalar que la codeína y otros agentes de acción central pueden tener efectos teratogénicos en el primer trimestre del embarazo, además de deprimir la respiración del neonato al momento del parto.[287]

Antibióticos

Los antibióticos se destacan por sus efectos peligrosos para el feto. Es bien conocido que las *tetraciclinas* provocan daño en los dientes y huesos del feto cuando son administradas a la madre durante el primer trimestre, a quien la administración intravenosa puede provocar grave daño hepático y renal. El *cloranfenicol* se sabe que cruza la barrera placentaria y puede causar el síndrome del niño gris, potencialmente fatal para el neonato.

De igual manera, las *sulfonamidas* pueden provocar hemólisis y kernicterus en el neonato y puede ser tóxica en el primer trimestre; la trimetropina, además de ser un antagonista de los folatos, está contraindicado a término y probablemente deba ser evitado durante todo el embarazo al igual que la *ciprofloxacina;* los *aminoglucósidos* pueden causar daño en los nervios auditivos y vestibular del feto, por tanto, no deben ser empleados durante todo el embarazo. Tampoco se debe indicar *amantadina* o *rimantadina* a las mujeres embarazadas con cuadro de influenza, porque se ha visto que en animales poseen efectos teratogénicos y embriotóxico. Todos estos medicamentos señalados no deben ser utilizados por la mujer embarazada.

En sentido opuesto, el empleo de las penicilinas, cefalosporinas, clindamicina, eritromicina y metronidazole son antibióticos con un alto rango de seguridad tanto para la madre como para el feto.[590,591]

Inmunoterapia

Es muy recomendable evitar cualquier tipo de vacunación durante el primer trimestre, en particular, vacunas con virus vivos. Un tratamiento de hiposensibilización comenzado antes del embarazo puede ser continuado durante este período, sin aumentar la dosis luego de confirmar el embarazo, de lo contrario no debe comenzarse este tipo de tratamiento (cuadro 43).[589]

Tratamiento

Durante la gestación no se requieren modificaciones importantes del tratamiento usual de la paciente durante el período intercrisis de AB, pero tiene sus particularidades, no sólo porque debe tener en cuenta constantemente la salud del feto, sino también porque la medicación y la dosis se ajustará a la situación grávida y el trimestre de embarazo en que se encuentre la paciente.

En caso de crisis aguda de AB serán tratadas con agresividad con la finalidad de evitar la hipoxia fetal. El tratamiento simpaticomimético de elección es un broncodi-

Cuadro 43

Agentes permitidos a las pacientes asmáticas durante el embarazo y posparto

Agente	Fórmula	Vía	Primer trimestre	Segundo trimestre	Tercer trimestre	Lactancia materna
Epinefrina	Aerosol	Respiratoria	No	Probable	Probable	Probable
Isoproterenol	Aerosol	Respiratoria	No	Probable	Probable	Probable
Isohetarina	Aerosol	Respiratoria	Sí	Sí	Sí	Sí
Metaproterenol	Aerosol	Respiratoria	Sí	Sí	Sí	Sí
Salbutamol	Aerosol	Respiratoria	Sí	Sí	Sí	Sí
	Tabletas[AP]	Oral	Sí	Sí	Sí	Sí
Terbutalina	Aerosol	Respiratoria	Sí	Sí	Sí	Sí
	Ámpula	Subcutánea	Probable	Probable	Probable[1]	Probable
Biltolterol	Aerosol	Respiratoria	Sí	Sí	Sí	Sí
Efedrina	Jarabe	Oral	No	Probable	Probable[1]	Probable
Epinefrina[4]	Ámpula	Subcutánea	No	Probable	Probable[1]	Probable
	Aerosol	Respiratoria	No	Probable	Probable	Probable
Teofilina	Tabletas[AP]	Oral	Sí	Sí	Sí[1]	Sí
	Ámpula	Intravenosa	Probable	Probable	Probable[1]	Sí
Corticosteroides	Aerosol	Respiratoria	Sí	Sí	Sí	Sí
	Tabletas[2]	Oral	Sí	Sí	Sí	Sí
	Bulbos[3]	Intravenosa	Sí	Sí	Sí	Sí
Cromoglicato	Toda forma	Respiratoria	Sí	Sí	Sí	Sí
Ipratropium	Aerosol	Respiratoria	Probable	Sí	Sí	Sí

([1]) : Sus efectos tocolíticos puede provocar retardación de la labor de parto; ([2]) : A dosis menores de 20 mg / día, dosis mayores pueden elevar el riesgo fetal; ([3]): Metilprednisolona; ([4]): Indicación muy valorada; AP: Acción prolongada.

latador aerosolizado como: isohetarina, metaproterenol, terbutalina o salbutamol, existiendo consenso de que su empleo es seguro durante el embarazo. Este tratamiento con un β_2-adrenérgico durante las exacerbaciones debe llevar apoyo de oxigenoterapia; además, los corticoides sistémicos deben instituirse cuando fuese necesario.

En los casos de embarazadas en estado de mal asmático y no teniendo dudas que el riesgo del feto derivado de la hipoxemia, justifica el empleo de estas drogas mencionadas, se debe intentar distinguir los resultados adversos causados por la administración de simpaticomiméticos de aquellos causados por la hipoxia. Por tanto, la madre que sufra un ataque severo de asma durante el período avanzado del embarazo puede ser tratada con esteroides sin daño para el feto. En los esteroide-dependientes se les debe administrar las dosis adecuadas de prednisona por vía oral o 6-metilprednisolona por vía intravenosa para resolver el estrés del parto sin riesgo de efectos dañinos para el recién nacido, no obstante que durante el primer trimestre, se debe evitar la administración de estos medicamentos si fuera posible, aún pensando que el riesgo del feto pueda ser mínimo. Después del primer trimestre serán administrados según necesidades, aunque se aconsejan dosis mínimas y suspenderlos tan pronto sea posible. Las pacientes embarazadas asmáticas que requieran tratamiento corticoideo prolongado, deben ser convencidas de que el riesgo del feto será mucho menor en comparación con el peligro que correría en caso de un asma incontrolada.

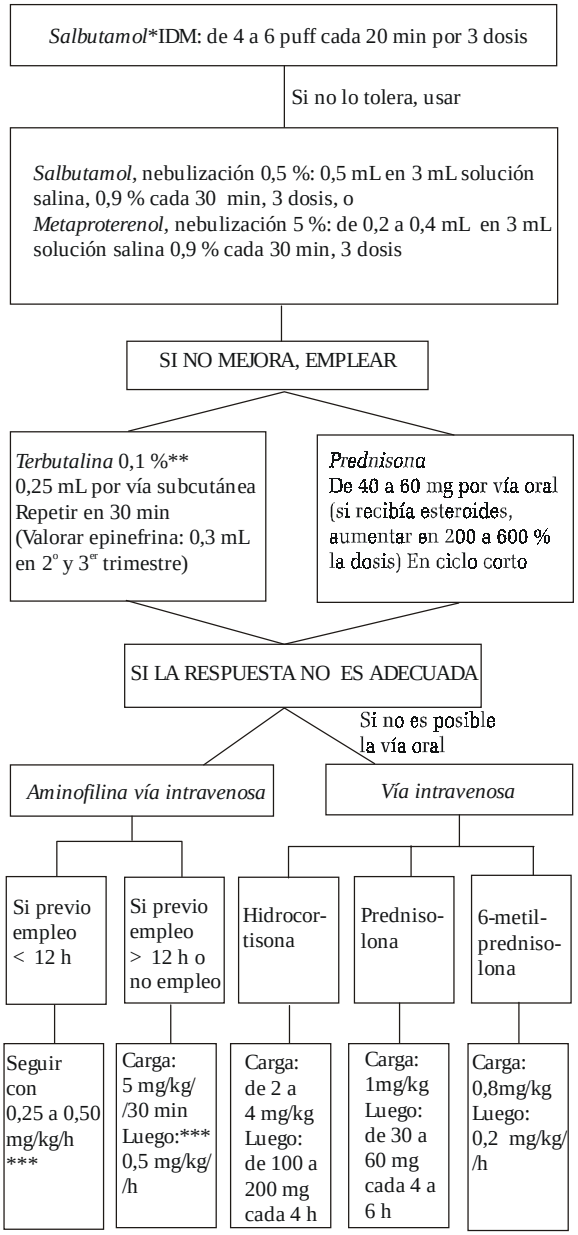
A manera de resumen se ofrece el tratamiento de la embarazada durante la crisis aguda severa de AB (esquema 43).[590]

A la luz de la información expuesta se hace evidente la necesidad de aplicar numerosas reglas básicas para el manejo del AB en mujeres asmáticas que quieren quedar embarazadas o en aquellas que ya lo están. Entre estas reglas se destacan:[7]

1. Régimen de drogas antiasmáticas, juicioso y por pasos, acentuando la seguridad de la mayoría de los tratamientos modernos del asma.
2. Instruir a la paciente en el reconocimiento y la actuación temprana, así como adecuada ante un empeoramiento del AB.
3. Controlar las enfermedades intercurrentes, en especial, aquellas que alteren el tracto respiratorio.
4. Evitar vacunaciones antes del primer trimestre.
5. Planes adecuados para el trans y posparto que eviten la desestabilización del asma.
6. Deben ser aconsejadas que el mayor riesgo para su bebé reside en un asma mal controlada.
7. Es importante lograr que se considere responsable de algunos pasos; por ejemplo:
   a) Aprender a reconocer y tratar el empeoramiento del AB.

Esquema 43
TRATAMIENTO DE LA CRISIS AGUDA SEVERA DE ASMA EN PACIENTES EMBARAZADAS

1. Aspectos generales:
   a) Tranquilizar y calmar a la paciente.
   b) Signos vitales y muestra para la gasometría.
   c) Oxigenoterapia a 2 o 4 L/min, lavado en agua, hasta lograr SaO_2> 90 %.
   d) Valorar el empleo de alprazolam (0,25 a 0,5 mg) si la $PaCO_2$< 34 mm Hg.
2. Tratamiento inicial:



* También puede emplearse terbutalina, metaproterenol, o isohetarina.
** Recordar el efecto tocolítico de este producto.
*** En todo momento ajustar la dosis según respuesta, cantidades en sangre y efectos secundarios.

b) Poner límites razonables a las actividades físicas para evitar hipoxemia.
c) Practicar ejercicios respiratorios de relajación.
d) Control de la ganancia de peso.
e) Evitar fumar cigarrillos o la inhalación de otros irritantes o alergenos.

Asma bronquial en el adulto mayor

La edad del paciente asmático obliga a evitar los medicamentos antiasmáticos que puedan agravar otras condiciones o hacer reajustes de dosis, en especial, cuando tiene más de 60 años de edad.[25] En este sentido, si se están empleando los GCI, se deben administrar suplementos de calcio (1000 o 1500 mg / día), vitamina D (400 U / día) y, si fuera apropiado, terapia estrogénica de reemplazo, especialmente en mujeres que utilizan altas dosis de GCI mediante IDM.

Es importante recordar que en estos pacientes el empleo de esteroides por vía oral puede provocar confusión, agitación y cambios en el metabolismo de la glucosa. La aminofilina y la epinefrina también son capaces de exacerbar condiciones cardiacas subyacentes. El riesgo de una sobredosis de aminofilina puede ser alto por la disminución del aclaramiento en estos pacientes.

Otro aspecto educativo muy importante lo constituye informarle acerca del potencial efecto adverso de emplear medicaciones para otras situaciones, por ejemplo, aspirina y otros antiinflamatorios no esteroideos para el alivio de dolores artríticos, o β-bloqueadores por problemas de hipertensión arterial, o gotas oftálmicas por glaucoma.

Por último, la bronquitis crónica y el enfisema pueden coexistir con el AB de estos pacientes. Un ensayo de 2 a 3 semanas con un tratamiento con esteroide por vía oral puede ayudar a determinar si estamos en presencia o no de obstrucción bronquial reversible e indica el alcance de los potenciales beneficios por la terapéutica antiasmática

Rinitis alérgica

Uno de los procesos que con mayor frecuencia está asociado con el AB es la rinitis alérgica, cuyo mal control, en la mayoría de los casos, trae como consecuencia, que mientras duren las manifestaciones locales de rinitis, se puedan presentar importantes crisis de broncospasmo en pacientes con HRB. Estas consideraciones hacen obligado a revisar la rinitis alérgica como enfermedad asociada o agravante del AB.

Definición

La rinitis crónica es una inflamación del tejido de la nariz como representante de una forma característica de respuesta de un órgano "diana" a una amplia gama de estímulos alérgicos y no alérgicos, que resulta en un complejo sintomático caracterizado por obstrucción nasal por edema de la mucosa, (a consecuencias de la ingurgitación de los vasos sanguíneos), rinorrea (por hipersecreción glandular), estornudos (por reflejos neurales) y prurito secundario a la liberación de histamina desde los mastocitos y basófilos.

Clasificación

Existen 3 grandes grupos de rinitis crónica según su fisiopatogenia. Ellos son:[177]

1.Rinitis inflamatoria:
   a) Rinitis alérgica eosinofílica:
      – Estacional.
      – Perenne.
   b) Rinitis no alérgica eosinofílica.
   c) Rinitis infecciosa, viral o bacteriana.
   d) Poliposis nasal.
   e) Mastocitosis nasal.
   f) Rinitis atrófica.
2.Rinitis no inflamatoria:
   a) Rinitis vasomotora por disfunción autonómica o asociada con condiciones sistémicas (embarazo, enfermedad tiroidea).
   b) Rinitis medicamentosa, por sobreuso local de simpaticomiméticos o medicaciones sistémicas como contraceptivos, hipotensores, etcétera.
3.Rinitis y problemas estructurales:
   a) Deformidades anatómicas (septum desviado, trastornos ciliares).
   b) Obstructivas (hipertrofia adenoidea, cuerpos extraños, tumores).

La rinitis alérgica eosinofílica (RAE) es una respuesta nasal exuberante mediada inmunológicamente, que se presenta en individuos susceptibles a alergenos orgánicos, naturales o artificiales. La RAE afecta a 18 % aproximado de la población general. Es una afección genéticamente predispuesta, con muchos miembros de la familia afectados, y con un patrón de herencia de tipo poligénico. Usualmente ocurre en la juventud y con frecuencia está asociada a trastornos atópicos; por ejemplo, eczema, asma y conjuntivitis alérgica.

El principal mecanismo reconocido es la hipersensibilidad tipo I. Al entrar el alergeno en contacto con una célula presentadora de antígeno, esta lo procesa y lo expone en la superficie junto con su antígeno HLA tipo II. Allí es reconocido por el linfocito Th_2 quien a su vez estimula la producción de IgE específica por el linfocito B. En personas predispuestas genéticamente, la exposición a un alergeno inhalado, que luego entre en contacto con el tejido linfoide, provoca una respuesta grande y prolongada de IgE. Es bueno recordar que la rinitis alérgica se caracteriza por presentar en el epitelio nasal

aumento de eosinófilos activados, células de Langerhans y mastocitos del tipo tejido mucoso.[220]

Cuando la persona es reexpuesta a un antígeno específico, este se une a la IgE fijada al mastocito y a los basófilos localizados en el epitelio y en la parte superficial del área submucosal, causando la liberación de mediadores los cuales, junto con los esosinófilos y los neutrófilos, afectan el tejido nasal, provocando en última instancia, vasodilatación y edema, siendo capaces de incrementar la permeabilidad del epitelio, lo cual facilita penetraciones futuras de antígeno a las células basofílicas de la submucosa. Se ha demostrado también aumento de proteínas citotóxicas derivadas del eosinófilo en la secreción nasal. El delicado balance del sistema nervioso autonómico se rompe, lo que provoca vasodilatación directa o mediante reflejo, secreción glandular, picazón y estornudos.[176,192]

En un principio se pensó que los linfocitos y monocitos eran las principales fuentes de citocinas, pero diferentes grupos han demostrado que células estructurales tales como las epiteliales y los fibroblastos son también capaces de secretarlas.

Los síntomas pueden ocurrir estacionalmente o de manera permanente y durar desde días, meses, hasta años, con manifestaciones ligeras a muy severas e incapacitantes. Pueden variar desde rinorrrea y congestión nasal (que pueden obstruir la ventilación nasal, el drenaje anterior, o determinar goteo posnasal), hasta prurito en los ojos, el palatino y nasal, que a su vez, provoca estornudos, con frecuencia de carácter espasmódico.[176,192,196]

Al examen físico, las vías nasales pueden parecer casi normales a pesar de la presencia de la RAE; de hecho no siempre permiten un diagnóstico acertado por el examen de la mucosa nasal, lo que hace imprescindible apoyarse en el estudio de la citología nasal donde se pueden apreciar células epiteliales, algunas pocas bacterias y generalmente ausencia de eosinófilos, aunque su presencia puede ser estacionaria o permanente y cuando están presentes el número se aumenta con la severidad de los síntomas. Los basófilos encontrados en las secreciones se correlacionan con la continuidad de exposición a los alergenos, de manera que se puede cuantificar la agudeza de los síntomas por el número de eosinófilos y basófilos en el patrón celular.

Otra técnica diagnóstica incluye la determinación de la IgE específica por *test* cutáneo *in vitro*. La IgE total es relativamente no útil. La rinomanometría resulta un buen *test* de la función nasal, y brinda una medición objetiva de la permeabilidad de las vías aéreas superiores; con frecuencia los pacientes no se percatan cuan obstruida está su nariz, porque la mayoría de ellos respiran sólo por la boca.

La RAE, como enfermedad crónica, exige un manejo práctico y muy sensitivo; baste recordar que parte de estos pacientes tienen síntomas más de 300 días al año (con una media de hasta 40 % del tiempo). Exige evitar los factores desencadenantes que, aún cuando no lo resuelve todo, es una de las mejores maneras de controlar las enfermedades alérgicas. El lavado con solución salina también puede ser útil.

Desde el punto de vista farmacológico se recomienda el empleo de los antihistamínicos y descongestionantes, orales o tópicos, e incluso corticosteroides. Sin embargo, la inhibición de la liberación de mediadores se logra con el empleo de medicamentos que puedan interrumpir la secuencia patofisiológica de la rinitis alérgica a diferentes puntos. De todos estos el más ampliamente utilizado es el cromoglicato disódico en forma de spray nasal que, con su efecto *flushing* logra remover algunos de los irritantes y antígenos que invaden la mucosa nasal. Se emplea a razón de un puff en cada fosa nasal 4 o 5 veces al día; luego que los síntomas estén controlados es posible reducir la dosis. Este producto entrega una dosis de 5 mg, siendo absorbido 7 % y el resto exhalado o deglutido y excretado sin cambios; como se sabe, el mayor efecto de este producto es estabilizar el mastocito, logrando prevenir o limitar la liberación de mediadores que causan reacciones de hipersensibilidad.

El mejor momento para emplearlo es cuando aún las fosas nasales están permeables; en caso de estar presente la congestión nasal, utilizar un descongestionante nasal durante varios días conjuntamente; si el paciente también presenta síntomas oculares relacionados con la rinitis, se hace necesario agregar un antihistamínico. No olvidar que este producto se puede emplear preventivamente cuando el paciente es consciente de que no podrá evitar el contacto con un alergeno conocido; también podría comenzar el tratamiento al inicio de la estación de polinización.[192]

En la actualidad se prefiere el empleo de esteroides tópicos en spray que resultan especialmente efectivos en reducir el prurito nasal y ocular, los estornudos, y la rinorrea, pero no tienen efecto sobre los síntomas oculares. Se sabe que reducen el número de mastocitos y basófilos en la superficie epitelial. En ocasiones se debe recurrir al esteroide por vía oral, que tiene buenos efectos sobre todos los síntomas referidos, salvo sobre los estornudos.

El empleo de drogas α-adrenérgicas se hace necesario por su efectividad en resolver la obstrucción nasal, aunque no controla ningún otro síntoma. Los antihistamínicos son especialmente útiles en reducir el prurito nasal y ocular, los estornudos y la rinorrea, pero no la obstrucción nasal.

En la rinitis alérgica estacional (también conocida como fiebre del heno o polinosis) la causa es la sensibilidad a pólenes en el aire ambiental, fundamentalmente en las estaciones de primavera y otoño. En esta la reacción de hipersensibilidad es típicamente mediada por IgE. Los mastocitos, presentes en grandes cantidades en las membranas mucosas de la nariz y las conjuntivas de los pacientes atópicos (también aumentan en número en la mucosa del tracto respiratorio) son sensibilizados al

ser expuestos estos individuos a altas concentraciones de alergeno en el aire ambiental durante la estación de polen. La exposición continua al polen, provoca liberación de mediadores, fundamentalmente histamina, responsables de los cambios fisiológicos acompañantes que determinan los síntomas típicamente vistos en la rinitis. Los mediadores aumentan la permeabilidad vascular, provocan congestión de la mucosa, aumento de la producción de moco (las fuentes de las proteínas en las secreciones nasales, incluyen los mastocitos que producen inmunoglobulina IgA, mucoglicoproteínas y proteínas plasmáticas asociadas con la permeabilidad vascular), y la estimulación nerviosa provoca estornudos y picazón en los ojos, en el paladar y en la nariz.[320]

La rinitis alérgica perenne es un proceso que se presenta con frecuencia en respuesta a los alergenos presentes en el aire en forma de pólenes, ácaros en el polvo doméstico, caspa de animal, hongos o esporas de moho.[320]

Asociación entre asma y rinitis

Las investigaciones sobre la fisiopatología de las vías aéreas superiores e inferiores sugieren que existen similitudes entre estos 2 segmentos. La rinitis alérgica y el AB son un claro ejemplo de este concepto pues, a pesar de que se las considera enfermedades diferentes, una de las vías aérea superiores y otra de las vías aéreas inferiores, su fisiopatología evidencia notables similitudes. Por ejemplo, los mismos alergenos son capaces de provocar una reacción alérgica en ambas enfermedades; estas reacciones pueden presentar fases tempranas o tardías, involucrando a los mediadores químicos de las reacciones inmediatas y la activación, así como la migración de células inflamatorias al sitio de la lesión en las reacciones tardías.

También la instilación de alergenos en la nariz, genera liberación de mediadores broncoconstrictores potentes, como la histamina y los leucotrienos, que pueden ser absorbidos sistémicamente y provocar la constricción de las vías aéreas hiperreactivas en personas asmáticas.[7,592,593]

Las observaciones clínicas confirman la interrelación entre rinitis y AB; por ejemplo:

1. La prevalencia de rinitis alérgica es 4 a 6 veces mayor en individuos con AB que en la población general.
2. Ambas están estrechamente relacionadas con los antecedentes familiares.
3. Las infecciones virales del tractus respiratorio superior generalmente incrementan la hiperreactividad bronquial.
4. Los episodios de rinosinusitis desencadenan un aumento de la sibilancia en pacientes con AB.

Ha sido observado que, durante los períodos de rinitis alérgica activa, algunos pacientes experimentan una reactividad bronquial elevada e incluso asma clínica. Es por ello que se postula que, en algunos de estos pacientes, las enfermedades de las vías aéreas superiores, influyen en la función de las vías aéreas inferiores y, aún cuando los mecanismos involucrados en esta relación no están totalmente establecidos, *tal asociación clínica debe ser considerada a los efectos de un tratamiento integral del asma*.[7,485,593]

A su vez, un tratamiento de la rinitis alérgica con corticosteroides tópicos, coincide con disminución de los síntomas de AB. En la práctica diaria, algunas de las variedades de rinitis, en especial, las obstructivas por inflamación o por defectos estructurales, cuando son corregidas permiten un control muy efectivo de las crisis aguda de AB, que no atribuimos solamente a que el paciente "vuelve a respirar por la nariz". Esto puede ser válido en presencia de sinusitis persistente y de pólipos nasales, o uno de ellos, como factores importantes en la no remisión del asma crónica, con mejoría de ambos luego del empleo de antibióticos.[90]

Tratamiento de la rinitis

El tratamiento básico de la rinitis alérgica estará dirigido a prevenir los alergenos agresores y el empleo de antihistamínicos para el control sintomático o descongestionantes nasales, o ambos, y en una segunda línea el empleo local del cromoglicato sódico o de esteroides. En caso de no lograr un control satisfactorio habría que evaluar la inmunoterapia.[320,501]

Medidas preventivas

Por supuesto que evitar los alergenos ofensivos se propone como el mejor tratamiento y la única manera de ofrecer una cura potencial. Algunas de las medidas más prácticas recomendables son:[501]

1. Sacar los animales de la casa o hacia el patio.
2. Colocar cubiertas sobre almohadas y colchones para reducir la exposición a los antígenos de los ácaros en el polvo domiciliario.
3. Evitar el polen de las hierbas y malezas con el empleo de un casco mientras maneja la moto, o no hacerlo con las ventanillas del auto bajas.
4. Instalar un filtro electrostático en el sistema de aire acondicionado.

Antihistamínicos

También se emplean los antihistamínicos, ya que son drogas que reducen eficazmente la picazón, los estornudos y la rinorrea por antagonismo competitivo con la histamina en el sitio del receptor H_1. Sin embargo, en algunos pacientes los antihistamínicos van perdiendo eficiencia con el uso continuado. En el caso del astemizole, cuando se administra oralmente en un régimen de 10 mg / día por no menos de 4 semanas, permite controlar los síntomas nasales, con frecuencia asociados a la presencia de urticaria crónica, prurito, eritema y ronchas.

Descongestionantes

Los descongestionantes nasales, por ejemplo, la fenilpropanolamina y la pseudoefedrina, fueron dos de los principales descongestionantes nasales a emplear en combinación con los antihistamínicos, ya que neutralizan los efectos sedativos de estos; hoy ya no se emplean para descongestionar la nariz, dado que los pacientes con frecuencia se hacen dependientes de ellos, aunque su principal síntoma colateral es el nerviosismo y pueden elevar la tensión arterial.[501]

Antiinflamatorios

El empleo del cromoglicato de sodio, como spray nasal tópico, es capaz de inhibir el mastocito liberador de mediadores y puede interrumpir la patogénesis de la rinitis alérgica en los estadios tempranos, mejor que los antihistamínicos o descongestionantes. Su mayor desventaja reside en que hay que administrarlo frecuentemente (de 4 a 6 veces / día) y que el tratamiento debe empezar antes de la estación del polen, además de que parecen ser algo menos potentes que los corticoides tópicos.

Para el alivio de los síntomas nasales de la rinitis alérgica, los corticoides tópicos son más efectivos que todos los tratamientos antes mencionados; el primero de estos fue la dexametasona, el cual poseía una absorción sistémica medible; las nuevas preparaciones tópicas tienen menos absorción sistémica y, en la dosis recomendada, carece de efectos sobre el cortisol de la mañana; no se ha señalado candidiasis nasal y la perforación septal resulta infrecuente; la mucosa nasal no se daña por años de empleo, de manera que la mayor ventaja que tienen los corticosteroides tópicos nasales radica en su no especificidad, por lo cual pueden actuar contra todos los tipos de alergia mediada por IgE; por tanto, no importa que no se precise el antígeno responsable, el tratamiento resultará igualmente efectivo; por otra parte, estos medicamentos no causan sedación.

Entre las limitaciones y desventajas se encuentran que sus efectos beneficiosos se presentan varios días después y ello hace que los pacientes crean que el tratamiento ha fallado; otro aspecto negativo es el sistema de entrega del producto; tanto el freón como el alcohol que contienen las preparaciones causan irritación local, que en las formas severas puede provocar sangramiento; estos productos sólo son efectivos cuando llegan al sitio enfermo; en la congestión nasal muy severa, el medicamento no se distribuye através de la cavidad nasal; esto exige el empleo pretratamiento de un descongestionante nasal minutos antes de la administración del esteroide tópico. Los esteroides por vía oral tienen una acción muy limitada en el tratamiento de la rinitis alérgica de acción inmediata, y se recomienda no emplearlos por más de 2 semanas; en las reacciones tardías, si se administran 20 mg de prednisona 48 h antes del contacto con el antígeno, la respuesta es muy ligera.[501]

Asma de control difícil

A pesar de todo lo anteriormente señalado para prevenir y tratar el AB no puede uno menos que asombrarse de que algunos asmáticos no logren controlar su enfermedad. Estos pacientes, catalogados como portadores de asma bronquial de control difícil (ABCD) nos plantean el reto de controlarla. Ante tal situación tenemos 2 opciones: análisis del presente y del futuro.

Presente del tratamiento del asma bronquial

Manteniendo al paciente en el mejor esquema terapéutico integral, debemos intentar precisar la causa o mecanismos potenciales responsables de la pobre respuesta a lo que suponemos, y de hecho es, una adecuada terapia antiasmática. Para ello, debemos seguir paso a paso, el camino recorrido por nuestras acciones para tratar de precisar dónde está la causa del fracaso, debiéndose cuestionar los aspectos siguientes:[594,595]

1. Diagnóstico correcto de asma bronquial.
2. Calidad y cumplimiento del tratamiento.
3. Técnica de empleo de los medicamentos según la vía de empleo.
4. Presencia e influencia de reflujo gastroesofágico.
5. Papel de alteraciones nasales y de senos perinasales en el mal control del AB.
6. Criterio de sensibilización a algún medicamento o aditivo alimentario.
7. Papel del medio como causa de la dificultad en el control del AB.
8. Otros posibles diagnósticos diferenciales, en particular, la aspergiliosis pulmonar.
9. Dependencia o resistencia a los esteroides.

¿Se trata realmente de un asmático?

Esta es la primera pregunta que debemos hacernos ante la situación planteada. En caso de responder afirmativamente la respuesta, exploramos sus particularidades:

1. ¿Está presente una exagerada variación circadiana del tono broncomotor?
2. ¿Sufre síntomas episódicos?
3. ¿Existe recurrencia de los síntomas?
4. ¿Se precisan factores precipitantes?
5. La obstrucción bronquial ¿es reversible?
6. ¿Es positivo el *test* de metacolina?
7. ¿Hay presencia de eosinofilia en sangre?
8. ¿Puede diferenciarse con certeza de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, insuficiencia cardiaca o de la fibrosis quística?
9. ¿Puede descartarse la posibilidad de existencia de disfunción de la vía aérea extratorácica?

Como puede apreciarse la primera pregunta tiende a ratificar el diagnóstico de AB, o en su defecto lograr la diferenciación con otros procesos que, con frecuencia pueden ser confundidos con ella. Una exagerada variación circadiana del tono broncomotor, exige adecuar el tratamiento broncodilatador al horario de mayor compromiso del FEM, probablemente con el empleo de 2 o 3 drogas en tal empeño (β_2-agonistas de acción prolongada, aminofilina de acción prolongada y el bromuro de ipratropium).

Las manifestaciones episódicas denotan una hiperreactividad bronquial muy aumentada, haciendo sospechar que nos encontramos en presencia de un remodelamiento de vías aéreas profundo que obligan a un incremento en la dosis de antiinflamatorios. La recurrencia de los síntomas alerta que el proceso inflamatorio sigue siendo importante y que están presentes factores agravantes broncogénicos o inflamatorios, o ambos, que deben ser suprimidos. Un nuevo interrogatorio clínico, así como una mayor cooperación del paciente y sus familiares pudieran permitir determinarlos y suprimirlos. A nuestro entender es el factor más perpetuante y a la vez más retador.

La precisión de que la reversibilidad de la obstrucción bronquial es precaria determina automáticamente el pronóstico; no obstante una reversibilidad mínima o aparentemente inexistente obliga a seguir empleando medicación antiinflamatoria en un intento por rescatar del proceso inflamatorio diferentes segmentos de las vías aéreas.

¿Es correcto el esquema terapéutico?

Aunque parezcan "evidentes" las bondades del tratamiento actual, los pobres resultados que se están obteniendo, exigen su revisión en detalles, muy en particular las dosis y las combinaciones. Por ejemplo, ¿la cantidad de aminofilina en sangre es la correcta?

¿El tratamiento y su cumplimiento son adecuados?

1. ¿Es adecuado el tratamiento a la severidad de la forma clínica?
2. En caso de que el esquema sea correcto ¿lo está cumpliendo?

Este aspecto se torna vital, porque de nada sirve una buena programación si no es correctamente cumplida. Hay que insistir y controlarlo con la máxima dedicación.

Desde el punto de vista técnico ¿recibe adecuadamente la medicación?

Casi tan frecuentemente como el aspecto anterior aparece el de la calidad con que se cumple el plan y especialmente aquellos que aplican cierta técnica para su empleo. Por ejemplo:

1. ¿Utiliza correctamente los inhaladores?
2. ¿Utiliza correctamente el espaciador?

Estos detalles se escapan con frecuencia por parecer muy sencillos, pero en la práctica diaria aportan mucho a los resultados positivos o negativos.

¿El reflujo gastroesofágico contribuye al difícil control?

No cabe duda de que estamos enfrentándonos a una situación especial y, por tanto, hay que agotar hasta el mínimo detalle, por muy poco probable o pequeño que parezca, que sea capaz de perpetuar la respuesta inflamatoria. Algunas de estas causas "ocultas" pueden ser:

1. ¿Hay sospecha clínica de reflujo gastroesofágico?
2. ¿Existen imágenes radiológicas sugestivas?
3. El monitoreo del pH esofágico y traqueal ¿apuntan a la existencia de reflujo gastroesofágico?
4. ¿Mejora la severidad del AB con el tratamiento y prevención del reflujo gastroesofágico?

En este último punto estaría justificado emplear algún tratamiento, aún sin haber procedido a estudiar a fondo el paciente, porque muchas veces su estado sintomático va a impedir parte de los estudios. Una buena dosis de medicamentos antireceptor H-2 combinada con subcitrato de bismuto pueden constituirse en un eficaz colaborador.

¿Es la sinusitis causa del difícil control?

De igual manera que en el aspecto anterior, los trastornos de otorrinolaringología pueden alcanzar una importante categoría en el determinismo de una mala respuesta. Entre ellos la sinusitis se encuentra entre las principales causas:

1. ¿Existe sospecha clínica o radiológica de sinusitis?
2. Si la hay ¿ha sido tratada adecuadamente?

¿Poseemos criterio de sensibilización a algún medicamento o aditivo alimentario?

Este aspecto puede resultar relativamente evidente o pasar totalmente oculto ante la mirada atenta del facultativo, porque, en el caso de los aditivos a alimentos, no siempre se tiene idea de su presencia en la dieta. Los pasos a dar fueron comentados en las medidas generales a aplicar durante el período intercrisis agudas de AB. Siempre hay que dedicar una idea de relación entre AB y la ingestión de sustancias tales como sulfitos, tartrazinas, antiinflamatorios no esteroideos, β-bloqueadores, etcétera.

¿El medio ambiente causa la dificultad?

Este aspecto no resulta relevante habitualmente como para ser causa de perpetuación salvo que se trate de alergenos sensibilizantes en el medio laboral que obligarían a una rápida separación de la sustancia de que se trate y someterse a estudios profundos para confirmarlo. Debemos preguntarnos:

1. ¿Está bien evaluado el ambiente del hogar?
2. ¿Cómo es el medioambiente en su trabajo o en su escuela?

¿Descartó la aspergilosis pulmonar?

Esta posibilidad se nos escapa del pensamiento médico con frecuencia, aunque su parecido con el AB pudiera confundir inicialmente; debe ser tenida siempre en cuenta si se trata de una evolución desfavorable:

1. ¿Tiene cuadro clínico asmático?
2. ¿Tiene criterio de eosinofilia en sangre?
3. ¿La reacción cutánea es positiva a extractos de *Aspergillus*?
4. ¿Existen anticuerpos precipitantes?
5. ¿Se detectan bronquiectasias centrales por tomografía axial de alta resolución?
6. ¿Hay historia de infiltrados pulmonares?
7. ¿Tiene niveles muy altos de IgE?

¿Es esteroide-dependiente o esteroide-resistente?

Se ha abordado en detalles la dependencia y, en especial, la resistencia esteroidea que, en caso de estar presente, haría obligado utilizar un grupo de sustancias con propiedades antiinflamatorias limitadas, pero que, en muchas ocasiones, brindan resultados muy apreciados. Esta posibilidad no debe ser olvidada nunca, aunque su frecuencia no sea elevada.

Futuro del tratamiento del asma bronquial

Ante una evolución tórpida del paciente asmático persistente moderado a grave, y también ante limitaciones en el empleo y la respuesta de los medicamentos hasta aquí señalados cabría preguntarse ¿cuál es el futuro del tratamiento del AB? La respuesta es que el futuro del tratamiento antiasmático es promisorio y para ello baste revisar los tratamientos en proceso actualmente, entre los que se destacan:

1. Antagonistas sobre los posibles receptores del leucotrieno D-4 (antiLTD-4).
2. Inhibidores de la 5-lipooxigenasa.
3. Bloqueadores de los receptores de los leucotrienos.
4. Antiinterleucina 5 (antiIL-5).
5. Inhibidores selectivos de la molécula-1 de adhesión de las células vasculares (VCAM-1).
6. Aerosoles de ácido desoxinucleico.
7. Antagonistas de las citocinas.
8. Inhibidores de la fosfodiesterasa.
9. Activadores de los canales de potasio.
10. Anticuerpos monoclonales del factor de necrosis tumoral alfa.
11. Vacunación antigripal.
12. Inmunomodulación mediante inmunoterapia.
13. Generación de epítope T con acción negativa sobre el receptor específico de superficie que tolera las células T.
14. Tolerancia de células T mediante inmunoterapia con fragmentos de receptor específico de superficie.

Antileucotrienos

En el tratamiento del AB se han empleado antagonistas activos sobre los posibles receptores del leucotrieno D-4 y del factor de activación plaquetario, teniendo en cuenta el papel bien establecido que desempeñan en esta enfermedad los cisteinilleucotrienos C-4, D-4 y E-4, capaces de provocar un aumento en la infiltración eosinofílica, no así el ácido dihidroxileucotrieno B-4. Los resultados han sido promisorios, estando bajo investigaciones otras drogas antiasmáticas por vía oral; por ejemplo, los inhibidores de la 5-lipooxigenasa. Estas sustancias antagonistas del receptor LTD-4 posiblemente también tengan, en el futuro, empleo en otras enfermedades que tienen elevada la síntesis del leucotrieno D-4 como son los casos: de enfermedad inflamatoria intestinal y la soriasis.[26,29,237,380,496,596,597]

Las moléculas hasta ahora desarrollada, se clasifican en 3 grupos de medicamentos de acuerdo al lugar en donde actúan en la cadena metabólica de los leucotrienos: inhibidores de la 5-lipooxigenasa, bloqueadores de los receptores de los leucotrienos y los inhibidores del factor activador de las plaquetas.

Inhibidores de la 5-lipooxigenasa

El zileuton, inhibidor de la 5-lipooxigenasa, se ha mostrado como un fármaco moderadamente eficaz en el tratamiento del AB. El mayor inconveniente deriva de su posología, ya que es necesario administrarlo 4 veces al día. Los efectos secundarios detectados mediante la determinación de las transaminasas, hacen que su administración se acompañe de manera obligatoria de un seguimiento periódico de los niveles plasmáticos de estas enzimas con la finalidad de detectar posibles reacciones adversas.[237]

Bloqueadores de los receptores de los leucotrienos

El zafirlukast, el pranlukast y el montelukast, antagonistas de los leucotrienos cisteinílicos, se han mostra-

do moderadamente eficaces en el tratamiento del AB, provocando una disminución de los síntomas diurnos y nocturnos al tiempo que reducen la dosis de medicamentos de rescate; también se acompaña de una mejoría de la función pulmonar. Tienen buena tolerancia y no se detectaron efectos secundarios de importancia. El zafirlukast no debe emplearse junto con alimentos, porque disminuye su biodisponibilidad, por tanto debe ser tomado 1 o 2 h antes de comer. Si se emplea junto con la warfarina se debe vigilar estrechamente el tiempo de protrombina y ajustar la dosis de la warfarina según sea necesario.[26,598]

El pranlukast es un antagonista del receptor leucotrieno D-4, y se utiliza, sobre todo, para el tratamiento del AB aspirina-sensible. El montelukast es uno de los más nuevos de la generación de antagonistas, siendo considerado el más potente y de mayor duración.[203,237]

El papel de estos medicamentos no está bien dilucidado aún. Se conoce que, tal como los glucocorticoides inhalables (GCI), provocan disminución de la eosinofilia periférica y de la infiltración eosinofílica de la mucosa respiratoria y que utilizados junto con los GCI, permite reducir las dosis de estos. Por ello, por no ser importantes broncodilatadores, se ha recomendado su empleo como preventivos, es decir, como antiinflamatorios, no obstante que no se haya podido demostrar esta propiedad en ellos, en el nivel o etapa 2 (asma persistente ligera) en pacientes mayores de 12 años de edad.

Es obligatorios recordar que desde 1998 se reporta con mayor frecuencia una asociación entre el tratameinto con antileucotrienos y el síndrome de Churg-Straus (inflamación granulomatosa y rica en eosinófilos que envuelve el tracto respiratorio y vasculititis necrotizante, que afecta los vasos de pequeño a mediano calibre, asociado con asma y eosinofilia > 10 %).[601] Inicialmente se trataba del zafirlukast, posteriormente se relacionó con el montelukast y más reciente con el pranlukast. Incluso se reportan formas fruster de este síndrome al inicio del tratameinto con los antileucotrienos mencionados. Esta asociación obliga a ser muy cautelosos en la indicación de este producto.[602]

Antiinterleucina 5

Sobre la base que la interleucina 5 (IL-5) parece desempenar un papel crítico en la biología del eosinófilo, causando su diferenciación en la médula ósea, reclutándolos en el sitio de la inflamación alérgica y activando y previniendo la apoptosis del eosinófilo, se ha planteado la importancia que tendría en el tratamiento del AB el empleo de un antiIL-5 y en este sentido se trabaja actualmente.[599]

También se ha administrado por vía intravenosa dada su actividad inmunomoduladora y porque ha sido demostrado que inhibe la presentación antigénica, así como las interacciones de las células T y B. Se muestra eficaz en varios desórdenes por inmunodeficiencia como la púrpura trombocitopénica idiopática (PTI), y para reducir la respuesta inflamatoria en la artritis reumatoide juvenil sistémica, en la enfermedad de Kawasaki y en la miastenia gravis. Sus efectos colaterales incluyen reacciones anafilactoides, cefalea, náuseas y fiebre. Con su empleo a razón de 2 g / kg / mes durante 6 meses se logró una reducción en los requerimientos esteroideos y en los síntomas y mejorías en el FEM.

Inhibidores selectivos de la molécula-1 de adhesión de las células vasculares

Los inhibidores selectivos de la expresión de moléculas de adhesión, como el VCAM-1 (molécula-1 de adhesión de las células vasculares) se encuentran ya en fases de estudio en animales y promete ser una nueva alternativa antiinflamatoria en el futuro.[313]

Aerosoles de ácido desoxinucleico

El conocimiento de los elementos genéticos importantes en el desarrollo del asma permitirá identificar nuevos blancos potenciales para la intervención terapéutica. Parece cada vez más probable que la acción temprana en poblaciones de alto riesgo (antes del desarrollo del asma clínico o tal vez en sus primeras etapas), puede prevenir el desarrollo del asma crónico y los cambios compensatorios de las vías aéreas que lo acompañan.

Aunque la terapia génica será inapropiada para la mayoría de los pacientes con AB, es concebible que este enfoque pudiera ser aprovechado por pacientes con enfermedad severa, siempre y cuando se logren identificar blancos potenciales para la terapia génica. Por el importante papel del epitelio de las vías respiratorias en la inflamación crónica de estas y el potencial para la administración tópica de genes a los pulmones mediante aerosoles, este enfoque parece ciertamente factible, sea empleando aerosoles de ADN mezclados con partículas cargadas de grasas (liposomas) o aerosoles de un virus modificado (como el adenovirus), en el cual se ha insertado el gen de interés. Quedaría por resolver cómo obtener elevados niveles de expresión adecuados del gen de que se trate o prevenir la respuesta inflamatoria en las vías respiratorias causadas por la administración reiterada del ADN contenido en los vectores de base viral.[25]

Antagonistas de las citocinas

Durante los próximos años deberán estar disponibles los antagonistas de las citocinas $Th_{2,}$ permitiendo así la definición de la importancia individual de cada una de ellas. En la actualidad se acepta que las citocinas específicas no son interesantes como blancos terapéuticos dado que existe redundancia en la red de citocinas y los antagonistas de una citocina individual pueden ser relativamente ineficaces actuando de manera aislada. También está el hecho de que los corticosteroides inhalados son capaces de reducir cantidades de células inflamatorias en las vías respiratorias de los asmáticos y también de reducir la producción local de citocinas Th_2; por lo tanto, resulta ingenuo imaginar que los antagonistas de las citocinas serán más eficaces como tratamiento de primera línea para el asma que los corticoides inhalados.[25]

Inhibidores de la fosfodiesterasa

Existen 7 familias de isoenzimas de la fosfodiesterasa. Entre los inhibidores selectivos de isoformas de la fosfodiesterasa con mayor especificidad que la teofilina, están en camino los inhibidores de la fosfodiesterasa tipo IV, que tienen un mayor efecto antiinflamatorio que la teofilina. La fosfodiesterasa-4 (PDE-4AMPc específica) ha logrado notoriedad como efector molecular de grandes proyecciones en la terapia antiasmática.

Cuatro subtipos de PDE-4 han sido clonados y expresados. Su problema se relaciona con efectos adversos como náuseas y vómitos (acción de inhibidor PDE-4 en el SNC). Otros compuestos de segunda generación se están desarrollando hoy día, asumiendo que cantidades relativas de conformadores de PDE-4 de alta afinidad (HAPDE-4) y de baja afinidad (LAPDE-4) varían entre las distintas células, también varían las potencialidades de los inhibidores PDE-4 en producir respuestas funcionales. La existencia de un grupo heterogéneo de isoenzimas de la fosfodiesterasa capaces de hidrolizar de forma selectiva los nucleótidos cíclicos en los diversos tipos, abre la posibilidad de centrar la acción de este grupo de fármacos en el órgano diana del asma, el árbol bronquial, reduciendo, por tanto, los efectos secundarios.[171,348,385]

Activadores de los canales de potasio

Los activadores de los canales de potasio, como el *cromakalim*, o su enantiómero activo, el lemakalim, son relajadores potentes del tono espontáneo e inducido del músculo liso de la vía aérea, condición no demostrada *in vivo*, además de no proteger frente a la broncoconstricción. El cromakalim, a dosis de 0,25 y 0,5 mg sólo ha sido efectivo en el asma nocturna, disminuyendo la caída matinal del VEF_1. Sus inconvenientes más importantes son las cefaleas y la hipotensión postural.[348]

Anticuerpos monoclonales del factor de necrosis tumoral alfa

Se ha establecido que también el factor de necrosis tumoral-α (FNT-α) constituye una importante citocina en el AB. Este factor, producido por un número de células, como los linfocitos T, las células epiteliales y los mastocitos, ha sido encontrado aumentado en los lavados alveolobronquiales (LAB) y es causante de un aumento de la hiperreactividad bronquial, posiblemente por afectación directa del músculo liso e indirectamente por liberación de otros mediadores proinflamatorios. Los anticuerpos monoclonales de FNT-α han sido reportados como efectivos en la artritis reumatoidea y algunos autores especulan que esta terapia monoclonal pudiera utilizarse en los pacientes asmáticos sobre todo en los casos más severos y difíciles.[600]

Vacunación antigripal

La vacunación anual antigripal (antiinfluenza) es recomendable en pacientes con asma grave para evitar una exacerbación de esta infección viral, excepto en aquellos con hipersensibilidad al huevo. También se ha reportado que los pacientes asmáticos pueden sufrir exacerbación de sus síntomas luego de haber sido inmunizados con vacuna antiinfluenza con gérmenes muertos o vivos. No obstante ello, el consenso es recomendar la vacunación en este tipo de asmático.[90,174]

Inmunomodulación mediante inmunoterapia

En la actualidad se valora inmunomodular la reacción alérgica desregulando negativamente la acción estimulante de los linfocitos T sobre los linfocitos B, creando un estado de anergia, en 2 formas: utilizando epítopes (partícula antigénica que estimula a la célula B) puros de células T, o empleando polipéptidos componentes de la cadena variable del TcR (receptor específico de superficie del linfocito T de tipo $CD\text{-}4^+H\text{-}2$).

Generación de epítope T con acción negativa sobre el receptor específico de superficie que tolera las células T

Ha sido llevado a cabo mediante ingeniería genética, habiéndose podido clonar ya cierto número de alergenos mayores (veneno de abeja, antígenos de caspa de gato, dermatofagoides pteronysinuss y farinae, y otros); con su empleo se ha podido alterar la respuesta de las células T del tipo $CD\text{-}4^+H\text{-}2$ en sentido de disminuir o suprimir su efecto estimulante sobre las células B, porque, siendo un antígeno puro, elimina la participación del antígeno coestimulante de la célula presentadora, por lo que no se puede liberar interleucina 4, creándose un estado de tolerancia de las células T del tipo $CD\text{-}4^+H\text{-}2$ y una anergia de las células B. Hoy día se comercia el Allervax® cat, que posee péptidos de baja antigenicidad y gran seguridad contra el pelo y caspa de gato.

Tolerancia de células T mediante inmunoterapia con fragmentos de receptor específico de superficie

Esta inmunomodulación pretende desregular negativamente la acción de los receptores de las células T en la inflamación alérgica, mediante el empleo de polipéptidos que conforman la región variable β del receptor T. Con uno de los anillos de las regiones complementarias (CDR-2) se lleva a cabo la unión con un TcR humano para modular la respuesta policlonal de células T humanas frente al alergeno; por ejemplo, el ácaro del polvo de habitación. En estos momentos se comienzan a emplear anticuerpos monoclonales recombinantes (E-25) para neutralizar a la IgE y de este modo producir un estado de anergia.

Bibliografía

1. HINSHAW C, LH GARLAND. Enfermedades del tórax. PP. 228-45, Edic. Revolucionaria, La Habana, 1968.
2. HANLEY SP. Asthma variation with menstruation. Br J Dis Chest, 75:306-8, 1981.
3. CLARK NM. Asthma self-management education: research and implications for clinical practice. Chest 95:1110-3, 1989.
4. PERPIÑA TORDERA M. Asma. Lo esencial. Labor. Menarini. Ed. MRA. SL. España, 1987.
5. CAÑETE RAMOS C; A LLUNELL CASANOVAS; B RODRÍGUEZ SANCHÓN; F MANRESA PRESAS. Asma bronquial, en neumología. PP. 35-55, Ed CEA, Barcelona, 1977.
6. REED CE. Basic mechanisms of asthma. Role of inflammation. Chest, 94(1):175-7, 1988.
7. Consenso Internacional sobre el diagnóstico y manejo del asma; Proyecto Internacional del Asma. Edición en español para Hispanoamérica. PP. 3-70, Ed. Soc. Latinoamericana de Alergia e Inmunología, Madrid, 1990.
8. SAMET JM. Epidemiologic approaches for the identification of asthma. Chest, 91 (suppl),74S-8S, 1987.
9. GÓMEZ ECHEVARRÍA A; A ABDO RODRÍGUEZ. Un ensayo de clasificación del asma bronquial. Rev Cubana Med, 18:339-50, 1979.
10. Corris PA; JH Dark. Aetiology of asthma: lessons from lung transplantation. Lancet, 341:1369-71, 1993.
11. PICADO VALDÉS C. Inflamación en el asma bronquial. Eur Resp J, 5 (suppl 2),197, 1992.
12. HARGREAVE FE; EH RAMSDALE; JG KIRBY; PM O´BYRNE. Asthma and the role of inflammation. Eur J Respir Dis, 69(suppl):16-21, 1986.
13. BARNES PJ. New concepts in the hyperresponsiveness and asthma. J Allergy Clin Immunol, 83:1013-23, 1989.
14. BOULET JP. Airway remodeling in asthma. Clin Asthma Rev, 1:55-62, 1997.
15. Workshop: Pharmacological treatment of bronchial asthma II. Ed. Lakemedelsverket, Uppsala, 1993.
16. KALINER M. Mast cell mediators and asthma. Chest, 91(suppl):171-4, 1987.
17. BOUSQUET GJ; FB MICHEL. Extrinsic and intrinsic asthma: still a matter for debate? Clin Asthma Rev, 1:19-22, 1997.
18. Resumen First Annual Congress, European Respiratory Society 1991, Brussels, Belgium, 16-22 September, and educational service to EAACI sponsored by Fisons Pharmaceutical Division, Loughborough, UK.
19. BAILEY WC; NM CLARK; AR GOTSCH; RJ LEMEN et al. Asthma prevention. Chest, 3(Suppl 102):216S-31S, 1992.
20. BOUSQUET J; J CHANEZ; JY LACOSTE; G BARNEON et al. Eosinophilic inflammation in asthma. N Engl J Med, 323:1033-9, 1900.
21. JOHNSON M. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of inhaled glucocorticoids. J Allergy Clin Immunol, 97:169-76, 1996.
22. COCKCROFT DW; S KALRA. Outpatient asthma. Management. Med Clin N Amer, 80(4):701-17, 1996.
23. VICHERAT L. Genética del asma bronquial, en Resúmenes del Curso Internacional Avances en Asma Bronquial, PP. 1-6. Santiago de Chile, 1996.
24. MORENO R; E CRUZ. Diagnóstico de asma, en Consenso Nacional para el manejo del asma bronquial de adulto en Chile. Documentos de trabajo. Jornada de Invierno, PP. 1-6, Santiago de Chile, 1995.
25. HALL IP. El futuro del asma. BMJ Latinoamérica, 5:25-30, 1997.
26. National Heart, Lung and Blood Institute, National Asthma Education and Prevention Program. Expert Panel Report 2: Practical guide for the diagnosis and management of asthma. October 1997; PP. 1-52. National Institutes of Health, US Department of Health and Human Services, pub Nº 97-4053. USA.
27. CHAN-YEUNG M; JL MALO. Occupational asthma. Chest, Vl 91, 6 (suppl):130S-6S, 1987.
28. BIRDWOOD GFB. Pasando revista al asma. Documenta Ciba-Geigy. Foro Internacional para el Médico. Basilea, Suiza, 1992.
29. DRAZEN JM. Asma. En: Tratado de Medicina Interna (Cecil). 19ª ed. T.1, PP. 339-43, Smith & Bennet, Wyngaarden, 1994.
30. REYNOLDS HY. Asthma: Unusual presentations and causative mechanisms. Consultant, 27:29-46, 1987.
31. American Thoracic Society: Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and asthma. Am Rev Respir Dis, 136:225-44, 1987.
32. WOOLCOCK AJ. State of the art. Conference summary. Asthma-what are the important experiments? Am Rev Respir Dis, 138:730-44, 1988.
33. FUNG JJ. Interactions between bronchoalveolar lymphocytes and macrophages in heart lung transplant recipients. Hum Immunol, 4:433-6, 1985.
34. KRISHNA MT; AJ CHAUHAN; AJ FREW. Air pollution and asthma: what is the association? Clin Asthma R, 1:7-12, 1997.
35. SLY PD; PG HOLT. Primary prevention of asthma in infants: fact o fiction? Clin Asthma Rev, 1:13-7, 1997.
36. BURNEY P. The origins of obstructive air disease: a role for diet? Am J Respir Crit Care Med, 151:1292-3,1995.
37. TRIOSI RJ; WC WILLETT; ST WELS; D TRICHOPOULOS, et al. A prospective study of diet and adult-onset asthma. Am J Respir Crit Care Med, 151:1401-8, 1995.
38. MACEK V; J SORLI; S KPRIVA; J MARIN. Persistent adenoviral infection and chronic airway obstruction in children. Am J Respir Crit Care Med, 150:7-10, 1994.
39. COOK PJ; P DAVIES; W TUNNICLIFFE; JG AYRES et al. Chlamydia pneumoniae and asthma. Thorax, 53(4):254-9, 1998.
40. EVANS R; D MULLALLY; R WILSON. National trends in the morbidity and mortality of asthma in the US. Chest, 91:65, 1987.
41. CORNE JM. Viruses and asthma. Clin Asthma Rev, 1:71-6, 1997.
42. BOULTON A; S MYINT. Common cold viruses and asthma: what is the link? In: Respiratory Medicine, pp. 1-7, Ed. Current Medical Literature, UK, 1997.
43. PÉREZ LOZANO R. Asma bronquial. p. 38, Ed. Edima, Caracas, 1965.
44. Appraisal of asthma and COPD care: a literature review, pp. 18-24. 1980-1991.
45. Artículo de Fondo. Avances en fisiopatología del asma bronquial. Iladiba, jul/ago:7-14, 1995.
46. SMITH CM; SD ANDERSON; JP SEALE. The duration of action of the combination of Fenoterol hydrobromide and Ipratropium bromide in protecting against asthma provoked by hypernea. Chest, 94(4):709-26, 1988.
47. MAUREEN PM; H RUTTEN-VAN MÖLKEN; K EDDY; A VAN

DOORSLAER; FFH RUTTEN. Economic XIV International Congress of Allergology and Clinical Immunology, Kyoto, Japan, 13-18 october, 1991, Servicio de documentación de la Fisons Pharmaceutical Division, Loughborough, UK.
48. WOOLCOCK AJ. ¿Qué se puede aprender de los fallecimientos por asma? Br M J Latinoamérica, 5:149-50, 1997.
49. CLARK TJH. Asthma therapy in Great Britain. Chest, 90(5):67S-70S, 1986.
50. CUEVAS J. Inmunología y asma bronquial. Alergia, 20:651, 1972.
51. BUIST AS. Asthma mortality: what have we learn? J Allergy Clin Immunol, 84:275-83, 1989.
52. MITCHELL EA. Is current treatment increasing asthma mortality and morbidity? Thorax, 44:81-41, 1989.
53. GREGG I. What has been the effect of modern therapy upon morbidity of asthma? Eur Resp J, 2:674-7, 1989.
54. MANRESA F. ¿Muerte por asma? Ed. Orial. Med Clin (Barc), 87:669-71, 1986.
55. PICADO C; JM MONTSERRAT; P LLOBERES; M LUENGO y otros. Muerte por asma. Análisis de 21 casos. Med Clin (Barc), 87:653-6, 1986.
56. JACKSON R; MR SEARS; R BEAGLEHOL; HH REA. International trends in asthma mortality: 1970 to 1985. Chest, 94:914-9, 1988.
57. GRAINGER J; K WOODMAN; N PEARCE. Prescribed fenoterol and death form asthma in New Zealand 1981-7: a further case-control study. Thorax, 46:105-11, 1991.
58. O'DONNELL TV; HH REA; PE HOLST. Fenoterol and fatal asthma (letter). Lancet, 1070-1, 1989.
59. CARRASCO E. Treatment of bronchial asthma in Latin America. Chest, 90(5):74S-7S, 1986.
60. SEARS MR. Are deaths from asthma really on the rise? J Respir Dis, 8(8):39-49, 1987.
61. BENATAR SR. Fatal asthma. N Engl J Med, 314:423-9, 1986.
62. BUIST SA. Chest, 93(3):449-50, 1988.
63. WOOLCOCK AJ. Why is asthma mortality so low in the USA? Chest, 90(5):40S-6S, 1986.
64. TORÉN K; LG HÖRTE. Asthma mortality and occupation in Sweden 1981-1992. Am J Int Med, 31:678-81, 1997.
65. ROBIN DE. Death from bronchial asthma. Chest, 93(3):614-19, 1988.
66. CRANE J; A FLATT; R JACKSON. Prescribed fenoterol and death from asthma in New Zealand, 1981-1983; case-control study. Lancet, 917-23, 1989.
67. REA HH; R SCRAGG; R JACKSON. A case-control study of death from asthma. Thorax, 41:833-39, 1986.
68. BAILEY WC; TG KEENS; TC TINSTMAN. Plotting a course for asthma therapy. Patient Care, may 15:62-82, 1987.
69. BURNEY PGJ. Asthma. Epidemiology. BMB, 48(1):10-22, 1992.
70. TORRES RAMÍREZ ME. Insuficiencia respiratoria: aplicaciones clínicas y bases fisiológicas. PP. 12-24 y 38-104. Ed. La Prensa Médica Mexicana, México, 1967.
71. ELLIS EF. Incorrect assessment of asthma severity. J Respir Dis, 8:3, 1987.
72. ESDAILE JM; AR FEINSTEIN; RI HORWITZ. A reappraisal of the United Kingdom epidemic of fatal asthma. Arch Inter Med, 147:543-9, 1987.
73. SIMON RR; BF RENNER. Emergency cricothiroidotomy in the patient with massive neck swelling; Part I: anatomical aspects. Crit Care Med, 11(2):114-8, 1983.
74. SHAHEEN S. En busca del origen de la atopia. B M J Latinoamérica, 5:153-4,1997.
75. CAMPBELL MJ; GR COGHMAN; ST HOLGATE; SL JOHNSTON. Age specific trends in asthma mortality in England and Wales, 1985-95: results of an observational study. Br Med J, 314:1439-41, 1997.
76. OTTO CW. Cuidados intensivos respiratorios. En: Técnicas de Anestesiología, Massachusetts General Hospital. P. 445, Ed. Limusa, México, 1985.
77. GUMP FE. Acid-basis disturbances. In Handbook of Critical Care. II ed. p. 352, Ed. Little, Brown and Co, Boston, 1982.
78. PRATTER MR; RS IRWIN. Respiratory failure. I: An overreview, en Intensive Care Medicine, PP. 379-382, Ed. Little, Brown and Co, Boston, USA, 1985.
79. NUNN JF. Insuficiencia respiratoria, en Anestesia General. T. 3. P. 1603, Ed. Científico-Técnica, La Habana, 1985.
80. LAWIN P. Trastornos de la respiración externa, en cuidados intensivos. II ed. PP. 247-250, Ed. Revolucionaria, La Habana, 1979.
81. MILLEDGE JS. Enfermedad respiratoria y anestesia, en preparación para la anestesia. P. 29, Ed. Revolucionaria, La Habana, 1983.
82. SHULMAN M. Cuidados respiratorios del postoperatorio, en cuidados intensivos del paciente quirúrgico. PP. 95-6, Ed. Revolucionaria, La Habana, 1984.
83. HUGHES J. Tracheostomy. En: Intensive Care Medicine. P. 145, Ed. Little, Brown and Co, Boston, 1985.
84. SCHROECKENSTEIN DC; W BUSSE. Exercise and asthma: not incompatible. J Resp Dis, 9(6):29-45,1988.
85. GALLEGUILLOS F. Asma intrínseca, en Resúmenes del Curso Internacional Avances en Asma Bronquial. PP. 28-30. Santiago de Chile, 1996.
86. FRIEDBERG SA; DD CALDARELLI. Traqueostomía y cuidados respiratorios. En: Cuidados Intensivos en el paciente quirúrgico. PP. 75-6, Ed. Revolucionaria, La Habana, 1984.
87. GIBBS CJ; II COUTTS; R LOCK; OC FINNERGAN et al. Premenstrual exacerbations of asthma. Thorax, 39:833-6,1984.
88. PERE CASAN C. Mecanismos patogénicos. En Perpiña Tordera, M. Asma. Lo esencial. PP. 45-58, Labor. Menarini, Ed. MRA, España, 1987.
89. WALKER C; E BODE; L BOER; TT HANSEL et al. T-cell activation and cytokine production in peripheral blood and bronchoalveolar lavage. Am Rev Respir Dis, 146:109-15, 1987.
90. MORELL BROTAD F; MC MURIO PUJOL. Asma: aproximación terapéutica. En: Perpiña Tordera, M. Asma. Lo esencial. PP. 175-90. Labor. Menarini, Ed. MRA, España, 1987.
91. GONZÁLEZ PÉREZ-YARZA E. 3er, Consenso Internacional pediátrico sobre manejo del asma en el niño. Asma, 5(2):14-5, 1998.
92. MULLOL J. Estructura y función de la nariz. Asma, 3(2):17-9, 1996.
93. KOLBE J; W FERGUSSON; J, GARRET. Rapid onset asthma: a severe but uncommon manifestation. Thorax, 53:241-7, 1998.
94. PRIVES M; NB LISENKOV; V USSHKOVICH. Anatomía humana. tII, PP.11-5, Ed. Mir, Moscú, 1977.
95. TORRES RAMÍREZ ME. Curso postgrado sobre fisiología respiratoria, Hospital C.Q "Hermanos Ameijeiras", La Habana, Septiembre 1984.
96. SLEIGH MA; JR BLAKE; N LIRON. The propulsion of mucus by cilia. Am Rev Respir Dis, 137:726-41, 1988.
97. FOITZIK H; P LAWIN. Terapéutica por inhalación, en cuidados intensivos. P. 340, Ed. Revolucionaria, La Habana, 1979.
98. CROUCH EC; MA MOXLEY; W LONGMORE. Synthesis of collagenous proteins by pulmonary type II epithelial cells. Am Rev Respir Dis, 135:1118-23, 1987.
99. ESTEBAN DE LA TORRE A. Traqueotomia, en Mantenimiento de la permeabilidad de las vías aéreas. P. 5, V Curso de Cuidados Intensivos para Enfermeras, Madrid, 1982.
100. PERSSON CGA. Airway microvessels. In: State of the art. Conference summary. Asthma-what are the important experiments? Am Rev Respir Dis, 138:730-44, 1988.
101. DANIEL EE. Control of bronchial smooth muscle. In: State of the art. Conference summary. Asthma-what are the important experiments? Am Rev Respir Dis, 138:730-44, 1988.
102. KALINER M; JH SHELHAMER; B BORSON; J NADEL et al. Human respiratory mucus. Am Rev Respir Dis, 134:612-21, 1986.
103. WANNER A. Autonomic control and mucociliary functions. Chest, 91 (suppl):49S-54S, 1987.
104. WILSON R; PJ COLE. The effect of bacterial products on ciliary function. Am Rev Respir Dis, 138:S49-53, 1988.
105. ZIMENT I. Theophylline and mucociliary clearance. Chest, (suppl):38S-42S, 1987.
106. LEE RMKW; CM ROSSMAN; H O'BRODOVICH. Assessment

of postmorten respiratory ciliary motility and ultrastructure. Am Rev Respir Dis, 136:445-7, 1987.
107. BARNES PJ. Nerves and neuropeptides. In: State of the art. Conference summary. Asthma-what are the important experiments? Am Rev Respir Dis, 138:730-44, 1988.
108. MULLOL MIRET J. Los receptores muscarínicos y la mucosa nasal. Asma, 5(1):26-7, 1998.
109. BERMAN BD. Chronic asthma: developing the treatment plan. J Respir Dis, 9(5):92-102, 1988.
110. BARNES PJ. Using anticholinergics to best advantage. J Respir Dis, 8(5):84-95, 1987.
111. BARNES PJ. Neural control of human airways in health and disease. Am Rev Respir Dis, 134:1289-1314, 1986.
112. BARNES PJ. Autonomic control of airway function in asthma. Chest, 91(5 suppl):45S-8S, 1987.
113. CAMBELL EJM. Respiratory failure: 30 years ago. Br Med J, 2:657, 1979.
114. BONE RC. Acute respiratory failure and chronic obstructive lung disease; recent advances. Med Clin N Amer, 65:563, 1981.
115. NEWTH CH. Recognition and management of respiratory failure. Pediatr Clin N Amer, 26:617, 1979.
116. DEMERS RR; RR IRWIN. Management of hypercapnic respiratory failure; a systematic approach. Respir Care, 24:328, 1979.
117. BERGMAN NA. Circulación pulmonar en relación con la anestesia y el edema pulmonar. En: Anestesia General. t. 1. P. 87, Ed. Revolucionaria, La Habana, 1983.
118. NUNN JF. Efectos de la anestesia sobre la respiración. En: Anestesia General, t. 1. P. 468, Ed. Revolucionaria, La Habana, 1983.
119. CONN H. Insuficiencia respiratoria aguda. En: Manual de Terapéutica. P. 28, Ed. Revolucionaria, La Habana, 1982.
120. IRWIN RS, RR, DEMERS. Mechanical ventilation. En: Intensive Care Medicine. PP. 462-74, Ed. Little, Brown and Co, Boston, 1985.
121. GARRARD C. Guidelines for treating respiratory failure. Drug Ther, 71:86, 1980.
122. BALK R; RA BONE. Clasificación de la insuficiencia respiratoria aguda. Clin Med N Amer, 67(3):531, 1983.
123. SAMPLINER JE; HC PITLUK. Hemodynamic and respiratory monitoring. En: Handbook of Critical Care. 2nd ed. PP. 85-95, Ed. Little, Brown and Co, Boston, 1982.
124. UTTING JE. Hipocapnia, en Anestesia General. PP. 431-44, Ed. Revolucionaria, La Habana, 1983.
125. GÓMEZ RUBÍ JA. Exploración funcional respiratoria durante la ventilación mecánica. En: Avances en Medicina Intensiva. PP. 287-94, Ed. Científico-Médica, Barcelona, 1982.
126. DEMERS RR. Use of the concept of ventilation compliance in the determination of static total compliance. Respir Care, 26:644, 1981.
127. EWLETT AM. Ventilación artificial. En: Anestesia General. t1. PP. 537-9, Ed. Revolucionaria, La Habana, 1983.
128. BURREL JR; LD BURREL. Cuidados Intensivos. 3ra. ed, PP. 101-27, Ed Nueva Editora Interamericana, México 1983.
129. CLAUDE F; ALLEMANY VALL R. Asthma et menstruation. Presse Med, 38:755-62, 1988.
130. EGBERT LD. Intermittent deep breaths and compliance during anesthesia in man. Anesthesiology, 24:57, 1963.
131. ROBIN ED. Edema pulmonar, 1ra. parte, N Engl J Med, 1974; 5:239-246, En: Edema Pulmonar, Serie Información de Ciencias Médicas, Nº 10, La Habana.
132. POPA V. Captopril-related (and-induced?) asthma. Am Rev Respir Dis, 136:999-1000, 1987.
133. NORRIS RG; M EMMMET. Simple and mixed acid-base disorders; a practical approach. Medicine, 59:161, 1980.
134. HALL I. Genetics of asthma. Clin Asthma Rev, 1:39-44, 1997.
135. HOGG JC; PD PARE; R MORENO. The effect of submucosal edema in airways resistance. Am Rev Respir Dis, 135:254-6, 1987.
136. NSOULI TM; SM NSOULI; JA BELLANTI. Neuroimmunoallergic inflammation: new pathogenic concepts and future perspectives of immediate and late allergic reactions: Part I. Ann Allergy, 60:379-89, 1988.
137. DAHL R; SA JHOHANSSON. Importance of duration of treatment with inhaled budesonide on the immediate and late bronchial reaction. Eur J Respir Dis, 63(Suppl. 122):167-75, 1982.
138. SVEDMYR N. New thoughts about the mechanisms of action of corticosteroids and theophylline in asthma. Eur J Respir Dis, 65(suppl.136):115-20, 1984.
139. BURROWS B; FD MARTÍNEZ; M HALONEN. Association of asthma with serum IgE levels and skin-test reactivity to allergens. N Engl J Med, 320:271-7, 1989.
140. VILELLA R. Selección clonal y memoria inmunológica. Asma, 5(2):22-3, 1998.
141. POSTMA DS; ER BLEECKER; PJ AMELUNG. Genetic susceptibility to asthma-bronchial hyperresponsiveness coinherited with a major gene for atopy. N Engl J Med, 333:894-900, 1995.
142. COOKSON WOCM; RP YOUNG; AS SANDFORD. Maternal inheritance of atopic IgE responsiveness on chromosome 11q. Lancet, 340:381-4, 1992.
143. SANDFORD AJ; T SHIRAKAWA; MF MOFFATT. Localization of atopy and b subunit of high-affinity IgE receptor (FceR1) on chromosome 11q. Lancet, 341:332-4, 1993.
144. HALL IP; A WHEATLEY; P WILDING; SB LIGGETT. Association of Glu 27 β2-adrenoceptor polymorphism with lower airway reactivity in asthmatic subjects. Lancet, 345:1213-4, 1995.
145. REED CE; MO SWANSON. Antigens and allergic asthma. Chest, 91(6 suppl):161S-4S, 1987.
146. SAMET JM; MC MARBURY; JD SPENGLER. Health effects and sources of indoor air pollution. Part II. Am Rev Respir Dis, 137:221-42, 1988.
147. WAHLIN A; L WESTERMARK; A VAN DER VLIET. Cuidados Intensivos. PP. 101-27, Ed. Nueva Editora Interamericana, México, 1980.
148. PERPIÑÁ TORDERA M. Macrólidos y asma. Asma, 5(2):20-1, 1998.
149. SHAPPIRO RA; RD CANE. Metabolic malfunction of lung, noncardiogenic edema and adult respiratory distress syndrome. En Clinical Application of Respiratory Care. 2da ed. PP. 271-98, Year Book, 1979.
150. BRYAN-BROWN CHN. Oxygen transport and the oxyhemoglobin dissociation curve. En: Handbook of Critical Care. PP. 557, Ed. Little, Brown and Co, Boston, 1983.
151. NICOLAI T. Asthma prevalence: lessons from the reunification of Germany. Clin Asthma Rev, 1:1-6,1997.
152. ZETTERSTROM O; K OSTERMAN; L MACHADO; SGO JOHANSSON. Another smoking hazard: raised serum IgE concentration and increased risk of occupational allergy. Br Med J, 283:1215-7, 1981.
153. BURNEY PGJ; JR BRITTON; S CHIN. Descriptive epidemiology of bronchial reactivity in an adult population; results from a community study. Thorax, 42:38-44, 1987.
154. KNIGHT A; ABX BRESLIN. Passive smoking and patients with asthma. Med J Aust, 142:194-5, 1985.
155. O'CONNOR GT; DA-a02 SPARROW; ST WEISS. The role of allergy and non-specific airway responsiveness in the pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease. Am Rev Respir Dis, 140:225-52, 1989.
156. ZETTERSTROM O; K OSTERMAN; L MACHADO. Another smoking hazard: raised serum IgE concentration and increased risk of occupational allergy. Br Med J, 283:1215-7, 1981.
157. MCSHARRY C; PC WILKINSON. Cigarette smoking and the antibody response to inhaled antigens. Immunol Today, 7:98, 1986.
158. COCKCROFT DW. Cigarette smoking, airway hyper responsiveness, and asthma. Chest, 94(4):675-6, 1988.
159. HOFFMAN J; AE FILDERMAN. Lung cancer. J Respir Dis, 9(6):13-26, 1988.
160. O'CONNOR GT; ST WEISS; IB TAGER. The effect of passive

responsiveness in a population-based sample of children and young adults. Am Rev Respir Dis, 135:800-4, 1987.
161. GONZÁLEZ PÉREZ-YARZA E. Tabaquismo pasivo y asma. Asma, 5(1):14-5, 1998.
162. SAMET JM; MC MARBURY; JD SPENGLER. Health effects and sources of indoor air pollution. Part I. Am Rev Respir Dis, 136:1486-1508, 1987.
163. WEINMANN GG; H ZACUR; JE FISH. Absence of changes in airway responsiveness during the menstrual cycle. J Allergy Clin Immunol, 79:634-8, 1987.
164. WEBER RW. Aspirin sensitivity and the asthma diet. J Respir Dis, 8(6):8-9, 1987.
165. SCHWARTZ J; ST WEISS. Dietary factors and chronic respiratory symptoms. Am Rev Respir Dis, 139:28, 1989.
166. BURNEY PGJ; JR BRITTON; S CHINN. Is asthma correlate with salt intake? Brit Med J, 292:1483, 1986.
167. BURNEY P. A diet rich in sodium may potentate asthma. Epidemiologic evidence for a new hypothesis. Chest, 91(6 suppl):143S-8S,1987.
168. SOUHRADA JF; M SOUHRADA. Significance of the sodium pump for airway smooth muscle. Eur J Respir Dis, 1218 (suppl):196-205, 1983.
169. MONTELEONE CA; AR SHERMAN. Nutrition and asthma. Arch Intern Med, 157:23-34, 1997.
170. ALLEGRA L; F BLASI; S CENTANNI; R,CASENTINI et al. Acute exacerbations of asthma in adults: role of Chlamydia Penumoniae infection. Eur Respir J, 7:2165-8, 1994.
171. HUDGEL DW; L LANGSTON; JC SELNER; K MCINTOSH. Viral and bacterial infections in adults with chronic asthma. Am Rev Respir Dis, 120:393-7, 1979.
172. PAYAN DG; DR BREWSTER; EJ GOETZL. Specific stimulation of T lymphocytes by substance P. J Immunol, 132:1601, 1989.
173. PAUWELS R. Infections and asthma, in: State of the art. Conference summary. Asthma-what are the important experiments? Am Rev Respir Dis, 138:730-44, 1988.
174. STENIUS-ARNIALA B. The role of infection in asthma. Chest, 91(6 suppl):157S-60S, 1987.
175. GUYTON AC. Transporte de O_2 y CO_2 por la sangre y líquidos corporales. En: Tratado de Fisiología Médica. t I. PP. 600-13, Ed. Pueblo y Educación, La Habana, 1983.
176. RIBALTA G. Rinitis crónica, En: Avances en asma bronquial y patología rinosinusal, Curso Internacional. PP. 11-20, Chile, 1997.
177. TATTERSFIEL AE. The site of the defect in asthma. Neurohumoral, mediator or smooth muscle? Chest, 91 (6 suppl):184S-8S, 1987.
178. VILELLA J. Inmunología. Asma, 5(1):22-3, 1998.
179. O'BYRNE PM; J DOLOVICH; FE HARGREAVE. Late asthmatic responses. Am Rev Respir Dis, 136:740-51, 1987.
180. AGOSTI JM. Transfer of allergen specific IgE mediated hypersensitivity with allogenic bone marrow transplantation. N Eng J Med, 319:1623-8, 1988.
181.PEPYS J. Atopy. En: PGH GELL; RRA COOMS; PJ LACHMANN (Eds). Clinical aspects of immunology. PP. 877-902, Blackwell Scientific Publications, Oxford, 1975.
182. WITT C. Positive allergic prick tests associated with bronchial histamine responsiveness in an unselected population. J Allergy Clin Immunol, 77:698-702, 1986.
183. MALICK A; JA GRANT. Antihistamines in the treatment of asthma. Allergy, 52(suppl 34):55-66, 1997.
184. HOPKIN J. Genetics and lung disease. Br Med J, 302:1222-3, 1991.
185. COOKSON WO; JM HOPKIN. Dominant inheritance of atopic immunoglobulin E responsiveness. Lancet, i:86-8, 1988.
186. MYGIND M; RJ DAVIES; M CHURCH; MB EMANUEL et al. Histamine and antihistamines in asthma. Satellite symposium to the annual meeting of the European Academy of Allergology and Clinical Immunology. Copenhagen, Jun 1988.
187. SIBBALD B. Genetic factors in childhood asthma. Thorax, 35:671-4, 1980.
188. TOWNLEY R. Segregation analysis of bronchial response to methacholine challenge in families with and without asthma. J Allergy Clin Immunol, 77:101-7, 1986.
189. PICADO C. Early and late-phase asthmatic reactions. A hypothesis. Allergy, 6:123, 1992.
190. Colectivo de autores. Cetirizina monografía clínica. UCB Pharma, pp. 1-51, 1988.
191. KALINER M; R LEMANSKE. Rhinitis and asthma. JAMA, 268:2807-29, 1992.
192. PETTY TL; MA KALINER; A WOOLCOCK; AB KAY et al. Changing concepts in asthma: mechanisms and therapy. Proceedings of a symposium on asthma and cromolyn sodium. J Respir Dis, S6-S39, may 1987.
193. CRIMI E; M CHIARAMONDIA; M MILANESE; GE ROSSI et al. Increased numbers of mast cells in bronchial mucosa after the late-phase asthmatic response to allergen. Am Rev Respir Dis, 144:12182, 1991.
194. O'BYRNE PM; J DOLOVICH; FE HARGREAVE. Late asthmatic response. Am Rev Respir Dis, 136:740-51, 1987.
195. BIERMAN CW. A comparison of late reactions to antigen and exercise. J Allergy Clin Immunol, 73:654-9, 1984.
196. SIMONS EF. Cetirizina. Monografía clínica. Trabajo patrocinado por UCB, Braine L'Allelud. PP. 1-36, Ed. Aidsis International, Bélgica, 1997.
197. LONGO G; R STRINATI; F POLI; F FUMI. Genetic factors in non-specific bronchial hyper reactivity. Am J Dis Child, 141:331-4, 1987.
198. HOOP RJ. Genetic analysis of allergic disease in twins. J Allergy Clin Immunol, 73:265-70, 1984.
199. LAITINEN LA. Damage to the airway epithelium and bronchial reactivity in patients with asthma. Am Rev Respir Dis, 131:599, 1985.
200. ROCHE WR; R BREASLEY; JH WILLIAMS; S HOLGATE. Subepithelial fibrosis in the bronchi of asthmatics. Lancet, 1:520-4, 1989;.
201. VADAS MA. Formation and activation of inflammatory cells, in: State of the art. Conference summary. Asthma-what are the important experiments? Am Rev Respir Dis, 138:730-44, 1988.
202. VILA JUSTRIBO M; S BELLO DRONDA; F DUCE GRACIA. T-lymphocyte subpopulations in patients with respiratory allergy. Chest, 91(2):287, 1987.
203. KRUG N; AJ FREW. The Th2 cell in asthma: initial expectations yet to be realized. Clin Experiment Allergy, 27:142-50, 1997.
204. AZZAWI M; B BRADLEY; PK JEFFERY. Identification of activated T lymphocytes and eosinophils in bronchial biopsies in stable atopic asthma. Amer Rev Respir Dis, 142:1407-13, 1990.
205. LEE TH. Interactions between alveolar macrophages, monocytes and granulocytes. Implications for airway inflammation. Am Rev Respir Dis, 135:S14-S7, 1987.
206. HOLGATE ST. Macrophages and monocytes, in: State of the art. Conference summary. Asthma-what are the important experiments? Am Rev Respir Dis, 138:730-44, 1988.
207. BARNES PJ. Inflammatory mediator receptors and asthma. Am Rev Respir Dis, 135:S26-S31, 1987.
208. FRIEDMAN MC; MA KALINER. Symposium on mast cells and asthma. Human Mast cells and asthma. Am Rev Respir Dis, 135:1157-64, 1987.
209. BARRET KE; DD METCALFE. Heterogeneity of mast cells in the tissues of the respiratory tract and other organ systems. Am Rev Respir Dis, 135:1190-5, 1987.
210. BIENENSTOCK J; M TOMIOKA; R STEAD. Mast cell involvement in various inflammatory processes. Am Rev Respir Dis, 135:S5-S8, 1987.
211. EGGLESTON PA; A KAGEY-SOBOTKA; LM LICHTENSTEIN. A comparison of the osmotic activation of basophils and human lung mast cells. Am Rev Respir Dis, 135:1043-8, 1987.
212. KOSHINO T; Y ARAI; Y MIYHAMOTO; Y SANO et al. Airway basophil and mast cell density in patients with bronchial asthma: relationship to bronchial hyper responsiveness. Asthma,

33(2):89-95, 1996.
213. AZZAWI M; B BRADLEY; PK JEFFERY; AJ FREW; et al. Identification of activated T lymphocytes and eosinophils in bronchial biopsies in stable atopic asthma. Am Rev Respir Dis, 142:1407, 1990.
214. ROBINSON DS; Q HAMID; S YING. Predominant TH2-like bronchoalveolar T-lymphocyte population in atopic asthma. N Engl J Med, 326:298, 1992.
215. GLEICH GJ; S MOTOJIMA; E FRIGAS; GM KAPHART et al. The eosinophilic leukocyte and the pathology of fatal bronquial asthma evidence for pathologic heterogeneity. J Allergy Clin Immunol, 80:412-5, 1987.
216. VENGUE P. Eosinophils, in: State of the art. Conference summary. Asthma-what are the important experiments? Am Rev Respir Dis, 138:730-44, 1988.
217. VENGE P; R DAHL; K FREDENS; CG PETERSON. Epithelial injury by human eosinophils. Am Rev Respir Dis, 138:S54-S57, 1988.
218. ADAMS DH; S SHAW. Leucocyte-endothelial interactions and regulation of leucocyte migration. Lancet, 343:831-6, 1994.
219. CARRASCO E. Marcadores de la inflamación de las vías aéreas, en Resúmenes del Curso Internacional Avances en Asma Bronquial. PP. 14-27, Chile, 1996.
220. DÍAZ P. Mecanismos inmunológicos de rinitis y asma, En: Avances en asma bronquial y patología rinosinusal, Curso Internacional. PP. 26-30, Chile, 1997.
221. ROBERTS JA; IW RODGER; NC THOMPSON. Airway responsiveness to histamine in man: effect of atropine on in vivo and in vitro comparison. Thorax, 40:261-7, 1985.
222. JUNOD AF. Effects of oxygen intermediates on cellular functions. Am Rev Repir Dis, 135: S32-S4, 1987.
223. LAITINEN LA; M HEINO; A LAITINEN; T KAVA et al. Damage of the airway epithelium and bronchial reactivity in patients with asthma. Am Rev Respir Dis, 131:599-606, 1985.
224. FABBRI LM. Neutrophils, in: State of the art. Conference summary. Asthma-what are the important experiments? Am Rev Respir Dis, 138:730-44, 1988.
225. HENDERSON WR. Eicosanoids and lung inflammation. Am Rev Respir Dis, 135-1176-85, 1987.
226. NADEL JA. Cell to cell communication. Some epithelial metabolic factor affecting airway smooth muscle. Am Rev Respir Dis, 136:S22-S3, 1988.
227. OHTOSHI T; C VANCHERI; G COX. Monocyte-acrophage differentiation induced by human upper airway epithelial cells. Am J Respir Cell Mol Biol, 4:255-63, 1991.
228. XAUBERT A; J MULLOT; M CARRIÓN; C PICADO. Eosinophil survival regulation by airway epithelial cells. Effect of glucocorticoids. Eur Resp J, 5(suppl 2):190, 1992.
229. WIDDICOMBE JH. Epithelial function, in: State of the art. Conference summary. Asthma-what are the important experiments? Am Rev Respir Dis, 138:730-44, 1988.
230. TAYTARD A; H GUENARD; L VUILLEMIN. Platelet kinetics in stable atopic asthmatics. Am Rev Respir Dis, 134:983-5, 1986.
231. WHITE MV; JE SLATER; MA KALINER. Histamine and asthma. Am Rev Respir Dis, 135:1165-76, 1987.
232. PERSSON CG. Leakage of macromolecules from the trachobronchial microcirculation. Am Rev Respir Dis, 135:S71-S5, 1987.
233. PETTY TL; S SIEGEL. β-agonist therapy in bronchospastic disease: an international symposium. J Respirat Dis, (suppl): S9-S125, jun 1987.
234. HENDERSON WR. Eicosanoids and lung inflammation. Am Rev Respir Dis, 135:1176-85, 1987.
235. WASSERMANN SE. El factor activador de las plaquetas como mediador del asma bronquial. Hosp Pract (ed en español) 4:70-81, 1989.
236. DRAZEN JM; KF AUSTEN. Leukotrienes and airway responses. Am Rev Respir Dis, 136:985-98, 1987.
237. PICADO C. Antileucotrienos: un nuevo tratamiento para el asma bronquial. Asma, 5(1):2-3, 1998.
238. BEL EH; H VAN DER VEEN; JA KRAMPS; JH DIJKMAN et al. Maximal airway narrowing to inhaled leukotriene D4, in normal subjects. Comparison and interaction with methacoline. Am Rev Respir Dis, 136:979-84, 1987.
239. HOLGATE ST. Astemizole: a review of clinical experience. PP. 1-67, ADIS Press International Limited, Manchester, 1988.
240. BENVENISTE J. A role for Paf-aceter (Platelet-activating factor) in bronchial hyper reactivity? Am Rev Respir Dis, 135:S2-S4, 1987.
241. FULLER R; CMS DIXON; FMC CUSS; PJ BARNES. Bradykinin-induced bronchoconstriction in humans. Am Rev Respir Dis, 135:176-80, 1987.
242. VALENCIA M; L RANDAZZO. Sustancia P: Implicaciones inmunoalérgicas. Allergol et Immunopathol, 20, (1):3-8, 1992.
243. BUNNET NW. Postsecretory metabolism of peptides. Am Rev Respir Dis, 136:S27, 1987.
244. HAY DWP; PJ HENRY; RG GOLDIE. Is endothelin-I a mediator in asthma? Am J Respir Crit Care Med, 154:1594-7, 1996.
245. MATTOLI S. Increase in bronchial responsiveness to methacholine and late asthmatic response after the inhalation of ultrasonically nebullized-destilled water. Chest, 90:726-32, 1986.
246. JAMES AL. The mechanics of airway narrowing in asthma. Am Rev Respir Dis, 139:242-6, 1989.
247. BARNES PJ. Inflammatory mediator receptors and asthma. Am Rev Respir Dis, 135:S26-S31, 1987.
248. CROCKCROFT DW. Understanding the clinical usefulness of airway hyper responsiveness. Clin Asthma Rev, 1:63-70, 1997.
249. POSTMA DS; ER BLEECKER; PJ AMELUN. Genetic susceptibility to asthma bronchial hyper responsiveness coinherited with a major gene for atopy. N Eng J Med, 333:894-900, 1995.
250. O'BYRNE PM. Airway inflammation and airway hyper responsiveness. Chest, 90:575-7, 1986.
251. HARGRAVE FE. Bronchial responsiveness to inhaled histamine or methacholine in asthma: measurement and clinical significance. J Allergy Clin Immunol, 68:347-55, 1981.
252. BAI T. Abnormalities in airway smooth muscle in fatal asthma. Am Rev Respir Dis, 141:552-7, 1989.
253. WOODCOCK AA. The assessment of asthma. Res Clin Forums, 11:21-6, 1989.
254. BROWN PJ; HW GREVILLE; KE FINUCANE. Asthma and irreversible airflow obstruction. Thorax, 39:131-6, 1984.
255. JUNIPER EF; PA FRITH; FE HARGREAVE. Airway responsiveness to histamine and methacholine relationship to minimum treatment to control symptoms of asthma. Thorax, 36:575-80, 1981.
256. BARNES PJ. New concepts in he pathogenesis of bronchial hyperresponsiveness and asthma. J Allergy Clin Immunol, 83:1013-26, 1989.
257. BOULET LP; C LEGRIS; H TURCOTTE. Prevalence and characteristics of late asthmatic responses to exercise in and adult population. J Allergy Clin Immunol, 77:171, 1986.
258. JOOS GF. The role of sensory neuropeptides in the pathogenesis of bronchial asthma. Clin Exp Allergy, 19:9-13, 1989.
259. OLLERENSHAW S. Absence of immunorreactive vasoactive intestinal polypeptide in tissue from the lungs of asthmatic patients with asthma. N Engl J Med, 320:1244-8, 1989.
260. RICHARDSON PS; M SOMERVILLE. Mucus and mucus-secreting cells. En: PJ BARNES; IW RODGER; NC THOMSON (Eds): Asthma: basic mechanisms and clinical management PP. 163-86. Academic Press, London, 1988.
261. KAYE MG; LJ SMITH. Effects on inhaled leukotriene D4 and platelet activating factor on airway reactivity in normal subjects. Am Rev Respir Dis, 141:993-7, 1990.
262. STEPHENS NL. Airway smooth muscle. Am Rev Respir Dis, 135:960-75, 1987.
263. COCKCROFT DW. Airway hyper responsiveness and late asthmatic responses. Chest, 94(1):179-80, 1988.
264. BUSQUET J; JY LACOSTE; P CHANEZ; P VIC; et al. Bronchial

elastic fibbers in normal subjects and asthmatic patients. Am J Respir Care Med, 153:1648-54, 1996.
265. BARNES PJ. Cytokines as mediators of chronic asthma. Am J Respir Crit Care Med, 150:S42-9, 1994.
266. JEFFRY PK; RW GODFREY; E ADELROTH; F NELSON et al. Effects of treatment on airway inflammation and thickening of basement membrane reticular collagen in asthma. Am Rev Respir Dis, 145:890-9, 1992.
267. ROBERTS CR. Is asthma a fibrotic disease? Chest, 107:111S-8S, 1995.
268. HOLGATE ST; R DJUKANOVIC; PH HOWARTH; S MONTEFORT et al. The T cell and the airway's fibrotic response in asthma. Chest, 103:1215S-128S, 1993.
269. MILLEDGE JS; JM BEELEY; S MCARTHUR; AH MORICE. Atrial natriuretic peptide and acute mountain sickness. Clin Sci, 75(suppl):260, 1988.
270. BOUCHER RC; MR VAN SCOTT; N WILLUMSEN; MJ STUTTS. Epithelial injury. Mechanisms and cell biology of airway epithelial injury. Am Rev Respir Dis, 138:S41-S4, 1986.
271. CERRINA J. Comparison of human bronchial muscle responses to histamine in vivo with histamine and isoproterenol in vitro. Am Rev Respir Dis, 134:57-61, 1986.
272. GOLDIE RG. In vitro responsiveness of human asthmatic bronchus to carbachol, histamine, beta-receptor agonists and theophylline. Br J Clin Pharmacol, 22:669-76, 1986.
273. HOGG JC; PA EGGLESTON. Is asthma an epithelial disease? Am Rev Respir Dis, 129:207-8, 1984.
274. BLANCO S; A VAGHI; M ROBUSCHI; M PASARGIKLIAN. Prevention of exercise-induced bronchoconstriction by inhaled furosemide. Lancet, 2:252-5, 1988.
275. ROBUSHI M; A VAGHI; G GAMBARRO; S SPAGNOTTO et al. Inhaled furosemide (F) is highly effective in preventing ultrasonically nebulized water (UNH_20) bronchoconstriction. Am Rev Respir Dis, 137:412, 1988.
276. HOGG JC. Histopathological features (in asthma), in: State of the art. Conference summary. Asthma-what are the important experiments?. Am Rev Respir Dis, 138:730-44, 1988.
277. HOGG JC; PD PARE; R MORENO. The effects of submucosal oedema on airways resistance Am Rev Respir Dis, 135: S54-S6, 1987.
278. JEFFRY P. Pathology of COPD and asthma: can bronchial biopsies assist differential diagnosis? In: Selected Presentations from the Vth Symposium on chronic obstructive pulmonary disease. PP. 6-7. Publ by Synergy Medical Education, UK, 1996.
279. KAY AB. Inflammatory cells in acute and chronic asthma. Am Rev Respir Dis, 135:S63-S6, 1987.
280. MCLEAN AN; MW SPROULE; MD COWAN; NC THOMPSON. High resolution computed tomography in asthma. Thorax, 53(4):308-14, 1998.
281. CANNY GJ; H LEVISON. Management of asthma. A canadian perspective. Chest, 90(5):46S-52S, 1986.
282. FREW AJ. Are models of asthma useful in evaluating anti-asthma drugs? Clin Asthma Rev, 1:223-31, 1997.
283. SHEEHAN GJ; MR KUTZNER; WD CHIN. Acute asthma attack due to ophthalmic indomethacin. Ann Int Med, 11:337-8, 1989.
284. MCFADDEN ER. Corticosteroids and cromolyn sodium as modulators of airway inflammation. Chest, 94(1):181-4, 1988.
285. KÖNIG P. La función del cromoglicato de sodio en el tratamiento del asma. Pract Cardiol, 13(2):1-27, 1987.
286. CARRASCO E; R SEPULVEDA. The acceptability safety and efficacy of nedocromil sodium in long-term clinical use in patients with perennial asthma. J Inter Med Res, 16:394-401, 1988.
287. FANTA CH. Corticosteroid therapy in asthma: the double-edged sword. J Respir Dis, 8(11):75-85, 1987.
288. BARNES PJ. Inhaled glucocorticoids for asthma. N Engl J Med, 13:868-75, 1995.
289. WILSON JW. High-dose inhaled steroids in mild to moderate asthma: The pros and cons. Clin Asthma Rev, 1:33-8, 1997.
290. ADCOCK IM; T GILBEY; CM GELDER; KF CHUNG et al. Glucocorticoid receptor localization in normal and asthmatic lung. Am J Respir Crit Care Med, 154:771-82, 1996.
291. SCHLEIMER RP. Effects of glucocorticosteroids on inflammatory cells relevant to their therapeutic applications in asthma. Am Rev Respir Dis, 141:S59-S69, 1990.
292. LAITINEN LA; A LAITINEN; T HAAHTELA. A comparative study of the effects of an inhaled corticosteroid, budesonide, and of a β_2-agonist, terbutaline, on airway inflammation in newly diagnosed asthma: a randomized, double-blind, parallel-group controlled trial. J Allergy Clin Immunol, 90:32-42, 1992.
293. DJUKANOVIC R; JW WILSON; KM BRITTEN. Effect of an inhaled corticosteroid on airway inflammation and symptoms in asthma. Am Rev Respir Dis, 145:669-74, 1992.
294. BOSCHETTO P; DF ROBERS; LM FABBRI; PJ BARNES. Corticosteroid inhibition of airway microvascular leakage. Am Rev Respir Dis, 143:605-9, 1991.
295. JEFFERY PK; RW GODFREY; E ADELROTH; F NELSON; et al. Effects of treatment on airway inflammation and thickening of basement membrane reticular collagen in asthma: a quantitative light and electron microscopic study. Am Rev Respir Dis, 145:890-9, 1992.
296. DJUKANOVIC R; JW WILSON; YM BRITTEN. Effect of an inhaled corticosteroid on airway inflammation and symptoms of asthma. Am Rev Respir Dis, 145:699, 1992.
297. SHIMURA S; T SASAKI; et al. Direct inhibitory action of glucocorticoid on glycoconjugate secretion from airway submucosal glands. Am Rev Respir Dis, 141:1044-99, 1990.
298. JEFFRY PK; RW GODFREY; E ÄDELROTH. Effect of treatment on airway inflammation and thickening of basement membrane reticular collagen in asthma. Am Rev Respir Dis, 145:890-9, 1992.
299. BARNES PJ. Effect of corticosteroids on airway hyper responsiveness. Am Rev Respir Dis, 141:S70-S6, 1990.
300. BEL EH; MC TIMMERS; AH ZWINDERMAN; JH DIJKMAN et al. The effect of inhaled corticosteroids on the maximal degree of airway narrowing to methacholine in asthmatic subjects. Am Rev Respir Dis, 143:109-13, 1991.
301. BARNES PJ. A new approach to the treatment of asthma. N Engl J Med, 321:1517-27, 1989.
302. HAAHTELA T; M JÄRVINEN; T KAVA. Effects of reducing or discontinuing inhaled budesonide in patients with mild asthma. N Engl J Med, 331:700-5, 1994.
303. ELLUL-MICALLEF R. Glucocorticoides: the pharmacological basis of their therapeutic use in bronchial asthma. En: Barnes PJ (Ed.) Asthma: Basic mechanisms and clinical management. PP. 653-91, Ed. Academic Press, London, 1988.
304. ERNEST P; WO SPITZER; S SUISSA; D CROCKROFT et al. Risk of fatal and near-fatal asthma in relation to inhaled corticosteroid use. JAMA, 268:3462-4, 1992.
305. BARNES PJ. Effect of corticosteroids on airway hyperresponsiveness. Am Rev Respir Dis, 141:S70-76, 1990.
306. FABBRI L; PS BURGE; L CROONEBORG. Comparison of fluticasone propionate with beclomethasone dipropionate in moderate to severe asthma treated for one year. Thorax, 48:817-23, 1993.
307. BARNES PJ; S PEDERSEN. Efficacy and safety of inhaled corticosteroids in asthma: report of a workshop held in Eze, France, October 1992; Am Rev Respir Dis, 148:S1-S26, 1993.
308. FABBRI L; PS BURGE; L CROOENBORGH. Comparison of fluticasone propionate with beclomethasone dipropionate in moderate to sever asthma treated for one year. Thorax, 48:817-23, 1993.
309. CHYLACK, Jr LT. Cataracts and inhaled corticosteroids. N Engl J Med, 337:46-8, 1997.
310. HATTON MQF; B OLDROYD; R STEAD. Bone mineral density changes in women taking inhaled corticosteroids. Thorax, 47:228, 1992.
311. DOULL IJM; JN FREEZER; ST HOLGATE. Growth of pre-pubertal children with mild asthma treated with inhaled beclomethasone dipropionate. Am J Respir Crit Care Med, 151:1715-9,

1995.
312. VICHERAT L. ¿Cuál es el tratamiento antiinflamatorio óptimo en el asma bronquial? En: Avances en asma bronquial y patología rinosinusal, Curso Internacional, PP 52-7. Chile, 1997.
313. THORSON L; S EDSBÄCKER. Lung deposition of budesonide from Turbuhaler is twice that from a pressurized metered dose inhaler. Thorax, 48:434, 1993, abstract.
314. PIPKORM UC; DA-a02 PROUD; LM LICHTEINSTEIN. Inhibition of mediator release in allergic rhinitis by pretreatment with topical glucocorticosteroids. N Engl Med, 316 (24):1506-10, 1987.
315. BROWN PH; SP MATUSIEWICZ; C SHEARING. Systemic effects of high dose inhaled steroids: comparison of beclomethasone dipropionate and budensoide in healthy subjects. Thorax, 48:967-73, 1993.
316. BRITISH THORACIC SOCIETY. Research Unit of the Royal College of Physicians of London. King's Fund Center. National Asthma Compaign. Guidelines for management of asthma in adults: II-acute severe asthma. Br Med J, 301:797-80, 1990.
317. SVEDMYR N. Action of corticosteroids on ß-adrenergic receptors. Am Rev Respir Dis, 141(suppl):31-8, 1990.
318. TEIRSTEIN AS. New concepts in asthma. The Mount Sinai J Med, 58(6):463-5, 1991.
319. SIMONS FER; KJ SIMONS. The pharmacology and use of H1-receptor antagonist drugs. New Engl J Med, 330:1663-70, 1994.
320. WOOSLEY RL; Y CHEN; HO FREUNAB; RA GILLIS. Mechanism of the cardiotoxic actions of terfenadine. JAMA, 269:1532-6, 1993.
321. MAGNUSSEN H. The inhibitory effect of azelastine and ketotifen on histamine-induced bronchoconstriction in asthmatic patients. Chest, 91:855-8, 1987.
322. BIANCO S; MG PIERONI; RM REFINI; L ROTTOLI et al. Protective effect of inhaled furosemide on allergen-induced early and late asthmatic reactions. N Engl J Med, 321:1069-73, 1989.
323. ROBUSCHI M. Prevention of antigen-induced early obstructive reaction by inhaled furosemide in (atopic) subjects with asthma and (actively sensitized) guinea pigs. J Allergy Clin Immunol, 185:10-6, 1990.
324. DAWSON B; G HOROBIN; R ISLEY; R MITCHELL. A survey of childhood asthma in Aberdeen. Lancet, i:827-30, 1969.
325. SESTINI P. Ion transport in rat tracheal epithelium in vitro. Role of capsaicin-sensitive nerves in allergic reactions. Am Rev Respir Dis, 141:393-7, 1990.
326. WIDICOMBE JH; IT NATHANSON; E HIGHLAND. Effects of "loop" diuretics on ion transport by dog tracheal epithelium. Am J Physiol, 245:C388-C96, 1983.
327. BIANCO S; A VAGHI; M ROBUSCHI; M PASARGIKLIAN. Prevention of exercise-induced bronchoconstriction by inhaled frusemide. Lancet, ii:252-5, 1988.
328. BIANCO S; MG PIERONI; RM REFINI; L ROTTOLI et al. Protective effect of inhaled furosemide on allergen-induced early and late asthmatic reactions. N Engl J Med, 321:1069-73, 1989.
329. YATES DH; BJ O'CONNOR; G YILMAZ. Effect of acute and chronic inhaled furosemide on bronchial hyperresponsiveness in mild asthma. Am J Respir Crit Care Med, 152:2173-275, 1995.
330. ROUSSOS E; PT MACKLEM. The respiratory muscles. N Engl J Med, 307:786, 1982.
331. ABAD MÉNDEZ M. Anatomía y fisiología del aparato respiratorio, Texto Prov. Curso Postbásico de Cuid Intensivos para Enfermeras. Vol I, PP. 70-89, Direc Nac Doc Med, MINSAP, Cuba, 1977.
332. SINELNIKOV RD. Atlas de anatomía humana. PP. 302-310, y 390-394, Ed. Mir, Moscú, 1976.
333. EXTREME T; L TABBING. Esophageal acid perfusion, airway function, and symptoms in asthmatic patients with marked bronchial hyperreactivity. Chest, 96:995-8, 1989.
334. JOHNSON LF; KR RAJAGOPAL. Does intraesophageal acid trigger bronchial asthma? No, but may be yes! Chest, 96:963-4, 1989.
335. COHEN SI. Hyperventilation causing asthma. Br J Psychiat, 154:576-7, 1989.
336. WELSH MJ. Inhibition of chloride secretion by furosemide in canine tracheal epithelium. J Member Biol, 71:219-26, 1983.
337. HILL JM; AE TATTERSFIELD. Corticosteroid sparing agents in asthma. Thorax, 50:577-82, 1995.
338. CARMICHAEL J; IC PATERSON; P DÍAZ; GK CROMPTON et al. Corticosteroid resistance in chronic asthma. BMJ, 282:1419-22, 1981.
339. PICADO C. Tratamiento del asma con metotrexato. Asma, 2:5-6, 1995.
340. COFFEY MJ; G SANDERS; WL ESCHENBACHER; A TSIEN et al. The role of methotrexate in the management of steroid-dependent asthma. Chest, 105:117-21, 1994.
341. SIHRA BS; IN JIB; SR DYRGAN; S WALKER et al. Effect of cyclosporin A on the allergen-induced late asthmatic reaction. Thorax, 52:447-52, 1997.
342. LOCK SH; AB KAY; NC BARNES. Double-blind placebo-controlled study of cyclosporin A as a corticosteroid-sparing agent in corticosteroid-dependent asthma. Am J Respir Crit Care Med, 153:509-14, 1996.
343. MIYAMOTO T. Treatment of bronchial asthma in Japan. Chest, 90(5):71S-3S, 1986.
344. NELSON HS. (β-adrenergic bronchodilators). N Engl J Med, 333(8):499-506, 1995.
345. DE DIEGO SAMÁ A. Estructura y funciones de los receptores adrenérgicos b2. Asma, 5(1):20-1, 1998.
346. SELF TH; N ABOU-SHALA; R BRUNS. Inhaled albuterol and oral prednisone therapy in hospitalized adult asthmatics. Does aminophylline add any benefit? Chest, 98:1317-21, 1990.
347. DESCALZI F. Avances en terapia broncodilatadora, en Avances en asma bronquial y patología rinosinusal, Curso Internacional. PP. 47-51. Chile, 1997.
348. ERJEFAL I; CGA PERSSON. Pharmacologic control of plasma exudation into trachobronchial airways. Am Rev Respir Dis, 143:1008-14, 1991.
349. GELMONT DM; JR BALMES; A YEE. Hypokalemia induced by inhaled bronchodilators. Chest, 94(4):763-6, 1988.
350. WONG CS; ID PAVAROD; J WILLIAMS. Bronchodilator, cardiovascular, and hypokalemic effects of fenoterol, salbutamol and terbutaline in asthma. Lancet, 336:1396-9, 1990.
351. LIPWORTH BJ; DG MCDEVITT; AD STRUTHERS. Hypokalemic and ECG sequelae of combined beta-agonist/diuretic therapy. Chest, 98:811, 1990.
352. RAIMONDI GA; JJ RODRÍGUEZ-MONCALVO. Effects of beta-adrenergic agents on hypokalemia. Chest, 91(2):288, 1987.
353. SVEDMYR N. Action of corticosteroids on β-adrenergic receptor-clinical aspect. Am Rev Respir Dis, 141:31-8, 1990.
354. LIPWORTH BJ; AD STRUTHERS; DG MCDEVITT. Tachyphylaxis to systemic but not airways responses during prolonged therapy with high doses inhaled salbutamol in asthmatics. Am Rev Respir Dis, 140:586-92, 1989.
355. FANTA CH; TH ROTSSING; EJ MCFADDEN. Emergency room of treatment of asthma. relationships among therapeutic combinations, severity of obstruction and time course of response. Am J Med, 72:416, 1982.
356. Swedish Society of Chest Medicine. High-dose inhaled versus intravenous salbutamol combined with theophylline in severe acute asthma. Eur Respir J, 3:163-70, 1990.
357. VAN SCHAYCK CP; SMG CLOOSTERMAN; ID HOFLAND; CLA VAN HERWAARDEN et al. How detrimental is chronic use of bronchodilators in asthma and chronic obstructive pulmonary disease? Am J Respir Crit Care Med, 151:1317-9, 1995.
358. SEPHERD GL; WJ JENKINS; J ALEXANDER. Asthma exacerbations in patients taking regular salmeterol or salbutamol for symptoms. Lancet, 337:1424, 1991.
359. SPITZER WO; S SUISSA; P ERNST. The use of ß-agonists and the risk of death and near death from asthma. N Engl J Med, 326:501-6, 1992.
360. SPITZER WO; S SUISSIA; P ERNST. The use of b-agonist and

the risk of death and near death form asthma. N Engl J Med, 326:501-6, 1992.
361. PEARCE N; R BEASLEY; J CRANE; C BURGESS et al. End of the New Zeland asthma mortality epidemic. Lancet, 345:41-4, 1995.
362. SEARS MR; DR TAYLOR; CG PRINT. Regular inhaled beta-agonist treatment in bronchial asthma. Lancet, 336:1391-6, 1990.
363. VAN SHCAYCK CP; E DOMPELING; CLA VAN HERWAARDEN. Bronchodilatator treatment in moderate asthma or chronic bronchitis: continuous or on demand? A randomized controlled study. BMJ, 303:1426-31, 1991.
364. PEARLMAN D; P CHERVINSKY; C LAFORCE. A comparison of salmeterol with albuterol in the treatment of mildto-moderate asthma. N Engl J Med, 327:1420-5, 1992.
365. D'ALONZO GE; RA NATHAN; S HENOCHOWICZ; RJ MORRIS et al. Salmeterol xinafoate as maintenance therapy compared with albuterol in patients with asthma. JAMA, 271:1412-6, 1994.
366. CHAPMAN KR; S KESTEN; JP SZALAI. Regular vs as-needed inhaled salbutamol in asthma control. Lancet, 343:1379-82, 1994.
367. VAN SCHAYCK CP; E DOMPELING; CLA VAN HERWAARDEN. Bronchodilator treatment in moderate asthma or chronic bronchitis: continuous or on demand? A randomized controlled study. Brit Med J, 303:1426-31, 1991.
368. COCKCROFT DW; CP MCPARLAND; SA BRITTO; VA SWYSTUN et al. Regular inhaled salbutamol and airway responsiveness to alergen. Lancet, 342:833-7, 1993.
369. GILBERT IA; ER MCFADDEN, Jr. Managing the acute asthma attack. ß-agonist and methylxanthines. Drug Therapy, 21-34, Nov 1988.
370. VATHANEN AS; AJ KNOX; BG HIGGINS. Rebound increase in bronchial respon-siveness after treatment with inhaled terbutaline. Lancet, I:554-7, 1988.
371. FIZPATRICK MF; TW MACKAY; KF WHYTE. Efficacy of salmeterol, a long-acting inhaled beta2-agonist, in nocturnal asthma. Am Rev Respir Dis, 141:209, 1990.
372. TIEN F; EH WALTERS. Controversies in the use of long-acting β2-agonistas. Clin Asthma Rev, 1:77-82, 1997.
373. RABE KF; R JORRES; D NOVWAK; N BEHR et al. Comparison of the effects of salmeterol and formoterol on airway tone and responsiveness over 24 hours in bronchial asthma. Am Rev Respir Dis, 147:1436-41, 1993.
374. MANN RD. Results of prescription event monitoring study of salmeterol. BMJ, 309:1018, 1994.
375. D´ALONZO. Salmeterol xinofoate as maintenance therapy compared with salbutamol in patients asthma. JAMA, 271:1412-6, 1994.
376. BOUSQUET J; P HANEZ; LY LACOSTE. Eosinophilic inflammation in asthma. New Engl J Med, 323:1033-9, 1990.
377. TWENTYMAN OP; JP FINNERTY; A HARRIS; J PALMER et al. Protection against allergen-induced asthma by salmeterol. Lancet, 336:1338-42, 1990.
378. KESTEN S; KR CHAPMAN; I BRODER. A three-month comparison of twice daily inhaled formoterol versus four times daily inhaled albuterol in the management of stable asthma. Am Rev Respir Dis, 144:622-5, 1991.
379. WEINBERGER M; L HENDELES. Theophylline in asthma. N Engl J Med, 334(21):1380-8, 1996.
380. RABE KF; D TENOR; G DENT; M KAKASHIMA et al. Theophylline relaxes human airways and pulmonary arteries in vitro through phosphodiesterase inhibition. Am Rev Respir Dis, 147:(Suppl):A184, 1993.
381. PANG JA; YG ZHANG; R SWAMINATHAN. The pharmacokinetics and efficacy of slow-release theophylline with asymmetric dosing in asthmatic chinese. Chest, 94(4):785-9, 1988.
382. KIDNEY J; M DOMÍNGUEZ; PM TAYLOR; M ROSE et al. Immunomodulation by theophylline in asthma: demonstration by withdrawal of therapy. Am J Respir Crit Care Med, 151:1907-14, 1995.
383. SULLIVAN P; S BEKIR; A JAFFAR; C PAGE et al. Antiinflammatory effects of low-dose oral theophylline in atopic asthma. Lancet, 343:1512, 1994.
384. LAGENTE V; MP PRUNIAUX; JL JUNIEN; I MOODLEY. Modulation of cytokine-induced eosinophil infiltration by phosphodiesterasa inhibitors. Am J Respir Crit Care Med, 151:1720-4, 1995.
385. RABE KF; BE MORTON; G DENT; RA COLEMAN et al. Methylxanthine phosphodiesterasa inhibitors block allergen-induced bronchoconstriction of human airways in-vitro. Am J Respir Crit Care Med, 151:(Suppl): A388, 1995.
386. HUANG D; RG O'BRIEN; E HARMAN. Does aminophylline benefit adults admitted to the hospital for an acute exacerbation of asthma? Ann Intern Med, 119:1155-60, 1993.
387. GREENING AP; PW IND; M NORTHFIELD; G SHAW. Added salmeterol versus higher-dose corticosteroid in asthma patients with symptoms on existing inhaled corticosteroid. Lancet, 344:219-24, 1994.
388. BURNEY PGJ; JR BRITTON; S CHIN. Response to inhaled histamine and 24 hour sodium excretion. Br Med J, 292:1483-6, 1986.
389. LIEBERMAN J. Theophylline once-a-day dosage. Chest, 90(4):623-4, 1986.
390. WEINBERGER M; L HENDELES. Solow release theophylline: rationale and basis for products selection. N Engl J Med, 308:760-4, 1983.
391. SHANNON M. Predictors of major toxicity after theophylline overdose. Ann Intern Med, 119:1161-7, 1993.
392. LUNDGEN JD; JH SHELHAMER. Pathogenesis of airway mucus hypersecretion. J Allergy Clin Immunol, 85:399-417, 1990.
393. Guidelines for the diagnosis and management of asthma: expert panel report. National Asthma Education Program 1991. Bethesda: National Heart, Lung, and Blood Institute, EUA.
394. WILSON-PESANO SR; RB MELLINS. Workshop on asthma self-management. J Allergy Clin Immunol, 602:486-90, 1987.
395. PAGANO R; E NEGRI; A DECARLI; C LA VECCHIA. Coffee drinking and prevalence of bronchial asthma. Chest, 94(2):386-9, 1988.
396. GONG JR H; MS SIMONS; DP TASHKIN; KK HUI; EY LEE. Bronchodilatator effects of caffeine in coffee. A dose-response study of asthmatic subjects. Chest, 89:335-42, 1986.
397. BRUKOWSKYJ M; K NAKATSU. The bronchodilator effect of caffeine in adult asthmatics. Am Rev Respir Dis, 135:173-5, 1987.
398. BECKER AB; KJ SIMONS; CA GILLESPIE; FER SIMONS. The bronchodilatator effects and pharmacokinetics of caffeine in asthma. N Engl J Med, 310:743-6, 1984.
399. VIK-MO H; A GULSVIK; M FOLLING. Cardiopulmonary effects of enprofylline (a xantine with weak adenosine receptor antagonism in patients with severe chronic lung disease). Chest, 94(2):354-5, 1988.
400. PAUWELS R. The effects of theophylline on airway inflammation. Chest, 92(suppl):33S-6S, 1987.
401. CHAPMAN KR; K LJUNGHOLM; A KALLEN. The International Enprofylline Study Group. Long-term xantine therapy of asthma. Enprofylline and theophylline compared. Chest, 106:1407-13, 1994.
402. BEYNON HLC; ND GARBETT; PJ BARNES. Severe premenstrual exacerbations of asthma: effect of intramuscular progesterone. Lancet, i:370-2, Aug 13, 1988.
403. REES L. An aetiological study of premenstrual asthma. J Psychosom Res, 7:191-993, 1963.
404. HIGGINS RM; JR STRADDLING; DJ LANE. Should ipratropium bromide be added to beta-agonists in treatment of acute severe asthma?. Chest, 94:718-22, 1988.
405. SOCIETY BT. Guidelines for management of asthma in adults. I. Chronic persistent asthma. Brit Med J, 301:651-3, 1990.
406. COE CI; PJ BARNES. Reduction of nocturnal asthma by an

inhaled anticholinergic drug. Chest, 90(4):485-8, 1986.
407. JENNE JW. Anticholinergics: the question of tolerance. J Respir Dis, 8(6):9, 1987.
408. SHIM CH. Inhalation aids of metered dose inhalers. Chest, 91(3):315-6, 1987.
409. GINER J. Consideraciones en la elección del dispositivo de inhalación. Asma, 5(2):24-5, 1998.
410. HAND SH; B THORARINSSON; WA SPEIR. The uses of types of spacer devices. Consultant, 28(5):142-6, 1988.
411. SHAH PK. Cardiac tamponade. Emergency Decisions, 7-15, Oct, 1986.
412. GINER J. Cartuchos presurizados con autodisparo. Asma, 5(1):24-5, 1998.
413. WARNER JO. Asthma: a follow up statement from an international paediatric asthma consensus group. Arch Dis Child, 67:240-3, 1992.
414. CLARK DJ; BJ LIPWORTH. Effect of multiple actuations, delayed inhalation and antistatic treatment on the lung bioavilability of salbutamol via a spacer device. Thorax, 51:981-4, 1996.
415. WILDHABER JH; SG DEVADSON; MJ HAYDEN. Electrostatic charge on a plastic spacer device influences the delivery of salbutamol. Eur Respir J, 9:1943-6, 1996.
416. O'CALLAGHAN C; P BARRY. Spacer devices in the treatment of asthma. Amount of drug delivered to the patient can vary greatly. Br Med J, 314:1061-2, 1997.
417. PINO J; J CERECEDA. Educación en asma, en Consenso Nacional para el manejo del asma bronquial de adulto en Chile. Documentos de trabajo. Jornada de Invierno PP. 34-51, Chile, 1995.
418. PRIME D; AL SLATER; PA HAYWOOD; IJ SMITH. Evaluación de la entrega de la dosis de inhalador diskus flixotide. Un inhalador de polvo multidosis. Pharma Tec Eur, (0144), Apr 1996.
419. British Thoracic Society (BTS) y otros. Guidelines on the management of asthma. Thora, 48(suppl):S1-S24, 1993.
420. RICHARDS R; M SAUNDERS. Need for a comparative performance standard for dry powder inhaler. Internac J Pharma, 119:91-102, 1995.
421. BROWN PH; ACW NING; AP GREENING; A MCLEAN et al. Peak inspiratory flow through Turbuhaler in acute asthma. Eur Respir J, 8:1940-1, 1995.
422. NEWHOUSE M; M DOLOVICH; P ENG. Aerosol therapy: nebulizer vs metered dose inhaler. Chest, 91(6):799-80, 1987.
423. MCNEILL RS; CG INGRAM. Effect of propranolol on ventilatory function. Am J Cardiol, 18:473-5, 1966.
424. SHOENE RB. Timolol-induced broncho-spasm in asthmatic bronchitis. J Am Med Ass, 245:1460, 1981.
425. THOMPSON NC. The effect of different pharmacological agents on respiratory reflexes in normals and asthmatic subjects. Clin Sci, 56:235-41, 1979.
426. LIPWORTH BJ; JJ MCMURRAY; RA CLARK; AD STRITHERS. Development of persistent late onset asthma following treatment with captopril. Eur Resp J, 2:585-8, 1989.
427. BASCOM R; E BLEECKER. Bronchoconstriction induced by destilled water. Am Rev Respir Dis, 134:248-53, 1986.
428. CASAN P. La asociación de corticoides y agonistas adrenérgicos beta-2 inhalados en el tratamiento del asma. Asma, 5(2):2-3, 1998.
429. BARNES PJ. A new approach to the treatment of asthma. N Engl J Med, 321:1517-27, 1989.
430. Normas Técnicas de Diagnóstico y Tratamiento de las Enfermedades Bronquiales Obstructivas (EBO). Servicio de Salud Metropolitano Oriente. PP. 1-10, INER y CT,. Chile, 1996.
431. GAUTRIN D; LC D'AQUINO; G GAGNON; JL MALO et al. Comparison between peak expiratory flow rates (PEFR) and FEV1, in the monitoring of asthmatic subjects at an outpatient clinic. Chest, 106:1419-26, 1994.
432. CARRASCO E; E FUENTES; J GOYA; A MILINARSKY et al. Medidas preventivas del asma: control ambiental e inmunoterapia, en Consenso Nacional para el manejo del asma bronquial de adulto en Chile. Documentos de trabajo. Jornada de Invierno. PP. 15-25, Chile, 1995.
433. CASAN P. La utilización de medidores de flujo espiratorio máximo en el control del paciente asmático. Editorial Asma, 3(2):3-4, 1996.
434. DAVIS RS; GL LARSEN; MM GRUNSTEIN. Respiratory response to esophageal acid infusion in asthmatic children during sleep. J Allergy Clin Immune, 72:393-8, 1983.
435. CADE JF; MCF PAIN. Lung function in provoked asthma: responses to inhaled urea, methacholine and isoprenaline. Clin Sci, 43:759-69, 1972.
436. O'HICKEY SP; JP ARM; PJ REES; TH LEE. Airway responsiveness to methacholine after inhalation of nebulized hypertonic saline in bronchial asthma. J Allergy Clin Immunol, 83:472-6, 1989.
437. WEEKE B; F MADEN; L FRULUND. Reproducibility of challenge tests at different times. Chest, 91(6 suppl):83S-8S, 1987.
438. PRIDE N. Airway function and responses: COPD versus asthma, In: Selected Presentations from the Vth Symposium on chronic obstructive pulmonary disease. PP. 14-15. Publ by Synergy Medical Education, UK, 1996.
439. BELDA J. Diagnóstico diferencial en el asma. Asma, 2(1):27-8, 1995.
440. SZCZEJKUJ A; A BUZABJIWSJA; A SERAFÍN; M DYCZECK et al. Autoimmune phenomena in bronchial asthma with special reference to aspirin intolerance. Am J Respir Crit Care Med, 152:1753-6, 1995.
441. VAN DELLEN RG. Theophylline. Practical application of new knowledge. Mayo Clin Proc, 54:733-45, 1979.
442. BARROS M; M GUTIÉRREZ; A ROJAS. Clasificación de severidad y tratamiento en la fase estable, en Consenso Nacional para el manejo del asma bronquial de adulto en Chile. Documentos de trabajo. Jornada de Invierno. PP. 7-14. Chile, 1995.
443. British Thoracic Society. Guidelines for the management of asthma in adults. 1:chronic persistent asthma. BMJ, 301:651-3, 1990.
444. BARNES PJ. A new approach to the treatment of asthma. N Engl J Med, 321:1517, 1989.
445. COCKCROFT DW. Triggering factors in asthma. Allergens. En: PJ BARNES, et al (Eds). Asthma. Basic mechanisms and clinical management. PP. 445-464, Academic Press, London, 1988.
446. MATHISON DA; DD STEVENSON; RA SIMON. Asthma and the home environment. Ann Intern Med, 97:128-30, 1982.
447. ZIMENT I; JP AU. Making the best use of aminophylline in the ICU. J Crit Ilness, 1(11):21-32, 1986.
448. GREEMBERG RA; NJ HALEY; RA ETZEL; FA LODA. Measuring the exposure of infants to tobacco smoke: nicotine and cotinine in urine and saliva. N Engl J Med, 310:1075-8, 1984.
449. MCNEE W. Oxidant/antioxidant imbalance: future possibilities for therapies in COPD, In: Selected Presentations from the Vth Symposium on chronic obstructive pulmonary disease. PP. 18-19. Publ by Synergy Medical Education, UK, 1996.
450. BOCLES JA. Status asthmaticus. Med Cl N Amer, 54:493, 1970.
451. LEFF A. Pathogenesis of asthma. Chest, 81:224, 1982.
452. RODRÍGUEZ DE LA VEGA A. Etiopatogenia y clasificación del asma. Rev Cubana Med, 1:3-8, 1962.
453. ISHIZAKA KE; T ISHIZAKA. The significance of immunoglobulin E in reaginic hypersensitivity. Ann Allerg, 9:189, 1970.
454. JOHANSSON SG. A new class of immunoglobulin in human serum. Immunology, 14:265, 1968.
455. BRYANT DH. New type of allergy asthma due to IgG "reaginic" antibody. Brit Med J, 4:589-92, 1973.
456. GLLUCK JC; MP PACIN. Asthma from mosquito bites: a case report. Ann Allergy, 56:492-3, 1986.
457. BAENA-CAGNANI C; H NEFFEN. Control del medio ambiente en el tratamiento del asma. En: Resúmenes del Curso Internacional Avances en Asma Bronquial. PP. 45-51, Chile, 1996.
458. ACUÑA M. Alergia a alimentos y asma bronquial. En: Resúmenes del Curso Internacional Avances en Asma Bronquial. PP. 70-81. Chile, 1996.
459. BOCK SA; WY LEE; LK REMIGIO; CD MAY. Studies of hyper-

sensitivity reactions to foods in infants and children. J Allergy Clin Immunol, 62:327-34, 1978.
460. EAGLE KA; CA BOUCER. Intravenous dipyridamole infusion causes severe bronchospasm in asthmatic patients. Chest, 95:258-9, 1989.
461. BEASLEY CRW; P RAFFERTY; ST HOLGATE. Bronchoconstrictor properties of preservatives in ipratropium bromide (Atrovent) nebuliser solution. Br Med J, 294:1197-8, 1987.
462. STENIUS A; B ARNIALA; P PIRILA; K TERAMO. Asthma and pregnancy: a prospective study of 198 pregnancies. Thorax, 43:12-8, 1988.
463. SCHATZ M. The course of asthma during pregnancy, post partum, an successive pregnancies. A prospective analysis. J Allergy Clin Immunol, 81:509-16, 1988.
464. JUNIPER EF. Improvement in airway responsiveness and asthma severity during pregnancy. Am Rev Respir Dis, 140: 924-31, 1989.
465. JAVAID A; MJ CUSHLEY; MF BONE. Effect of dietary salt on bronchial reactivity to histamine in asthma. Br Med J, 297:454, 1988.
466. BURNEY PGJ. Effect of changing dietary sodium on the airway response to histamine. Thorax, 44:36-41, 1989.
467. WATANABE H. Plasma atrial natriuretic polypeptide in chronic respiratory disease. Am Rev Respir Dis, 135:145, 1987.
468. AMYOT R. Release of atrial natriuretic factor (ANF) induced by acute airway obstruction. Biochem Biophys Res Common, 160:808-12, 1989.
469. HULKS G; A JARDINE; JMC CONNEL; NC THOMPSON. Bronchodilator effect of atrial natriuretic peptide in asthma. Br Med J, 299:1081-2, 1989.
470. IMAMURA T. Protective effect of atrial natriuretic polypeptide on chemical-induced pulmonary edema. Life Sciences, 42:403-14, 1988.
471. SWAIN AR; SP DUTTON; AS TRUSWELL. Salicylates in foods. J Am Diet Assoc, 85:950-60, 1985.
472. GUILL MF. Sensible guidelines on sulfites and asthma. J Respir Dis, 8:11, 1987.
473. SETTIPANE GA. Updated list of sulfites in drugs and foods. N Engl Reg Allergy Proc, 5:243, 1984.
474. VENABLES KM; U ALLIT; CG COLLIER. Thunderstorm-related asthma: the epidemic of 24/25 june 1994. Clin Exper Allergy, 27:725-36, 1997.
475. JOHNSON LF; K RAJAGOPAL. Aspiration resulting from gastroesophageal reflux. A cause of chronic broncopulmonary disease. Chest, 93(4):676-7, 1988.
476. GÓMEZ ECHEVARRÍA AH; M NÚÑEZ ESQUIVEL. La rinitis alérgica, primera manifestación del asma bronquial. VIII Congreso ASS Internac Asmologia. Vilissigne, Holanda, 1975.
477. ARASA P. Tratado de alergia. PP. 341-432, Ed. Científico-Médica, Barcelona, 1960.
478. GELL PG; RR COOMBS. Clínica inmunológica. PP. 333, Ed. Salvat, Barcelona, 1965.
479. FIELD SK; M UNDERWOOD; R BRANT; RL COWIE. Prevalence of gastroesophageal reflux symptoms in asthma. Chest, 109:316-22, 1996.
480. HARDIG SM; JF RICHTER; MR GUZZO; CA COCHAN et al. Asthma and gastroeophageal reflux: acid suppressive therapy improves asthma outcome. Am J Med, 100:395-405, 1996.
481. AYRES JG; JF MILES. Esophageal reflux and asthma. Eur Respir J, 9:1073-8, 1996.
482. ELIASSON O; HH SHERZER; AC DE GRAFF. Morbidity in asthma in relation to the menstrual cycle. J Allergy Clin Immunol, 77:87-94, 1986.
483. BURGE PS. Occupational asthma. En: PJ BARNES et al (Eds). Asthma. Basic mechanisms and clinical management. PP. 465-484. Academic Press, London, 1988.
484. SLAVIN RG. Sinusitis and bronchial asthma. J Allergy Clin Immunol, 6:250-7, 1980.
485. JUNIPER EF; PA KLINE; RS ROBERTS; FE HARGREAVE et al. Airway responsiveness to methacoline during the natural menstrual cycle and the effect of oral contraceptives. Am Rev Respir Dis, 135:1039-42, 1987.
486. HANLEY SP. Asthma variation with menstruation. Br J Dis Chest, 75:306-8, 1981.
487. GIBBS CJ; II COUTTS; R LOCK; OC FINNEGAN et al. Premenstrual exacerbation of asthma. Thorax, 39:833-6, 1984.
488. GODFREY S. Exercise-induced asthma. Current Med Litera Revers Obstruc Airw Dis, 4:3-6, 1990.
489. TÜRKTAS Ï; S DEMIRSOY; E KOX; N GÖKÇORA et al. Effects of inhaled steroid treatment on serum eosinophilic cationic protein (ECP) and low affinity receptor for IgE (FcMIRII/sCD23) in chilhood bronchial asthma. Arc Dis Chil, 75:314-8, 1996.
490. FEIJÓ RM. ¿Es posible simplificar el tratamiento tradicional del asma? En: Resúmenes del Curso Internacional Avances en Asma Bronquial. PP. 63-69. Chile, 1996.
491. FOSTER PS; RG GOLDIE; JW PATTERSON. Effect of steroids on beta-adrenoreceptors mediated relaxation of pig bronchus. Br J Pharmacol. 78:441-5, 1983.
492. LANE SJ; BA ATKINSON; R SWAMINATHAN; TH LEE. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis in corticosteroid-resistant bronchial asthma. Am J Respir Crit Care Med, 153:557-60, 1996.
493. KHARITONOV SA; DH YATES; KF CHUNG; PJ BARNES. Changes in the dose of inhaled steroid affect exhaled nitric oxide levels in asthmatic patients. Eur Respir J, 9:196-201, 1996.
494. MASSARO AF; B GASTON; D KIETA; C FANTA et al. Expired nitric oxide levels during treatment of acute asthma. Am J Respir Crit Care Med, 152:800-3, 1995.
495. SAMPSON SE; JF COSTELLO; AP SAMPSON. The effect of inhaled leukotriene B4 in normal and in asthmatic subjects. Am J Respir Crit Care Med, 55:1789-92, 1997.
496. ABRAMSON MJ; RM PUY; JM WEINER. Is allergen immunotherapy effective in asthma? A meta-analysis of randomized controlled trials. Am J Respir Crit Care Med, 151:969-74, 1995.
497. SALVAGGIO JE. Allergenic extract immuno-therapy. Chest, 90(5):53S-7S, 1986.
498. CARRASCO E. Avances en la inmunoterapia del asma. En: Resúmenes del Curso Internacional Avances en Asma Bronquial. PP. 82-89, Chile, 1996.
499. ABRAMSON MJ; RM PUY; JM WEINER. Is allergen immunotherapy effective in asthma? A meta-analysis of randomized controlled trials. Am J Respir Crit Care Med, 151:969-74, 1995.
500. NACLERIO RM. Allergic rhinitis. Maximizing your patients´relief. J Respir Dis, 8(6):29-38, 1987.
501. CRETICOS PS; CE REED; PS NORMAN. Ragweed immunotherapy in adult asthma. N Engl J Med, 334(8):501-6, 1996.
502. LOCKEY RF; LM BENEDICT; PC TURKELTAUB. Fatalities from immunotherapy (IT) and skin testing (ST). J Allergy Clin Immunol, 79:660-77, 1987.
503. SEPÚLVEDA R; S BELLO; C ITURRA. Aplicación práctica del manejo del asma en el nivel primario. En: Consenso Nacional para el manejo del asma bronquial de adulto en Chile. Documentos de trabajo. Jornada de Invierno. PP. 52-65, Chile, 1995.
504. BELLO S. Aplicación de la estrategia global para el manejo del asma en el nivel primario de salud. En: Resúmenes del Curso Internacional Avances en Asma Bronquial. PP. 90-4. Chile, 1996.
505. LÓPEZ VIÑA A. Educación en el asma, en: Perpiña Tordera, M. Asma. Lo esencial. PP. 175-190, Labor. Menarini SA. España, 1987.
506. Patient education AID. Questions and answers about asthma and asthma medication. Patient Care, PP. 167-9, may 15, 1987.
507. CASAN P. Comentarios en lenguaje no médico. Asma, 2(1):25-6, 1995.
508. CABELLO H; R GIL; P GONZÁLEZ. Manejo de las exacerbaciones del asma, en Consenso Nacional para el manejo del asma bronquial de adulto en Chile. Documentos de trabajo. Jornada de Invierno. PP. 26-33, Chile, 1995.
509. MACKLEM PT. Mechanical abnormalities, in: State of the art. Conference summary. Asthma-what are the important experiments? Am Rev Respir Dis, 138:730-44, 1988.
510. AUBIER M. Effect of theophylline on diaphragmatic muscle

function. Chest, 92 (Suppl) 27S-30S, 1987.
511. KOLBE J; W FERGUSSON; J GARRETT. Rapid onset asthma: a severe but uncommon manifestation. Thorax, 53(4):241-7, 1998.
512. O'DRISCOLL BR; RJ TAYLOR; MG HORSLEY. Nebulised salbutamol with and without ipratropium bromide in acute airflow obstruction. Lancet, 1418-20, jun 24, 1989.
513. SCHUH S; DW JOHNSON; S CALLAHAN; G CANNY et al. Efficacy of frequent nebulized ipratropium bromide added to frequent high-dose albuterol therapy in severe childhood asthma. J Pediatr, 126:639-45, 1995.
514. HUANG D; RG O'BRIEN; E HAMAN. Does aminophylline benefit adults admitted to the hospital for an acute exacerbation of asthma? Ann Intern Med, 119:1155-60, 1993.
515. National Heart, Lung and Blood Institute, National Asthma Education and Prevention Program. Expert Panel Report 2: Guide for the diagnosis and management of asthma 1997. National Institutes of Health, pub no 97-4051, Bethesda, MD, USA.
516. HARTERT TV; HH WINDOM; RS PEEBLES, Jr; LR FREIDHOFF et al. Inadequate outpatient medical therapy for patients with asthma admitted to two urban hospital. Am J Med, 100:386-94, 1996.
517. Society BT. Guidelines for management of asthma in adults: I. Acute severe asthma. Brit Med J, 301:797-800, 1990.
518. BYRD RB. A practical approach to nocturnal asthma. J Respirat Dis, 8(7): 54-7, 1987.
519. BARNES PJ. Nocturnal asthma: mechanisms and treatment. Br Med J, 288:1397-8, 1984.
520. FREGUSON RJ; CM STEWART; CG WATHEN; R MOFFAT et al. Effectiveness of nebulised salbutamol administered in ambulance to patients with acute severe asthma. Thorax, 50:81-2, 1995.
521. SHIMURA S; T SASAKU; H SASAKI; T TAKISHIMA. Chemical properties of bronchorrhea sputum in bronchial asthma. Chest, 94:1211-5, 1988.
522. GARRITY ER; NJ GROSS. Prompt management for status asthmaticus. J Respir Dis, 8(5):21-32, 1987.
523. BENATAR SR. Fatal asthma. N Engl J Med, 314:423-9, 1986.
524. FANTA CH; TG RISSUGB; ER NCFADDEN. Treatment of acute asthma: is combination therapy with sympathomi-metic and methylxanthines indicated? Am J Med, 80:5-10, 1986.
525. BARNES PJ. Blunted perception and death form asthma. N Engl J Med, 330:1329-34, 1994.
526. HALL JB; LDH WOOD. Management of the critically ill asthmatic patient. Med Clin N Amer, 74(3):779-96, 1990.
527. BOCLES JA. Status asthmaticus. Med Clin N Amer, 54:493, 1970.
528. PRATTER MR; RS IRWIN. Respiratory failure III: Bronchial asthma, en Intensive Care Medicine. PP. 390-7, Ed. Little Brown and Co, Toronto, 1985.
529. WASSERFALLEN JB; MD SCHALLER; F FEIHL; CH PERRET. Sudden asphyxic asthma: a distinct entity? Am Rev Respir Dis, 142:108-11, 1990.
530. SUR ST; B CROTTY; GM KEPHART; BA HYMA et al. Suden-onset fatal asthma: a distinct clinical entity with few eosinophils and relatively more neutrophils in the airway submucosa. Am Rev Respir Dis, 148:713-9, 1993.
531. ROSSEEL P; LF LAUWERS; L BUTE. Halothane treatment in life-threatening asthma. Intens Care Med, 11:241-6, 1985.
532. DONOHUE JF. Immediate therapy and measures that prevent recurrence. Consultant PP. 43-8, 1986.
533. CORBRIGDE TC; JB HALE. The assessment and management of adults with status asthmaticus. Am Respir Crit Care Med, 151:1296-1313, 1995.
534. PRATTER MR. Diagnosis of bronchial asthma by clinical evaluation: an unreliable method. Chest, 84:42, 1983.
535. MENITOVE SM; RM GOLDRING. Combined ventilator and bicarbonate strategy in the management of status asthmaticus. Am J Med, 74:898, 1983.
536. BRENNER BE. Position and diaphoresis in acute asthma. Am J Med, 74:1005, 536, 1983.
537. DE DIEGO A. Agudización grave del asma. En: Perpiña Tordera, M. Asma. Lo esencial. PP. 197-204, Labor. Menarini, España, 1987.
538. KALLENBACH JM; AH FRANKEL; SE LAPINSKY. Determinants of near fatality in acute severe asthma. Am J Med, 95:265-72, 1993.
539. KUDUKIS TM; CA MANTHOUS; GA SCHMIDT; JB HALL et al. Inhaled helium-oxygen revisited: effect of inhaled helium-oxygen during the treatment of status asthmatics in children. J Pediat, 130:217-24, 1997.
540. MANTHOUS CA; JB HALL; A MELMED. Heliox improves pulsus paradoxus and peak expiratory flow in nonintubated patients with severe asthma. Am J Respir Crit Care Med, 151:310-4, 1995.
541. HARRISON BD; TC STOKES; GJ HART; DA VAUGHAN et al. Need for intravenous hydrocortisone in addition to oral prednisolone in patients admitted to hospital with severe asthma without venti-latory failure. Lancet, 1(474):181-4, 1986.
542. RATTO D; C ALFARO; J SIPSEY; MM GLOVSKY et al. Are intravenous corticosteroids required in status asthmaticus? JAMA, 260:527-9, 1988.
543. MURPHY DG; MF MCDERMOTT; RJ RYDMNAN; EP SLOAN et al. Aminophyllline in the treatment of acute asthma when beta2-adrenergics and steroids are provided. Arch Intern Med, 153:1784-8, 1993.
544. CIARRALO L; AH SAUER; MW SHANNON. Intravenous magnesium therapy for mode-rate to severe pediatric asthma: results of a randomized, placebo-controlled trial. J Pediat, 129:809-14, 1996.
545. HABRE W; Y MATSUMOTO; PD SLY. Propofol or halothane anaestesthesia for children with asthma: effects on respiratory mechanics. Br J Anaesth, 77:739-43, 1996.
546. PINGLETON SK. Complications of acute respiratory failure. Am Rev Respir Dis, 137:1463-93, 1988.
547. MONTPLAISIR J; J WALSH; JL MALO. Nocturnal asthma: features of attacks, sleep and breathing patterns. Am Rev Respir Dis, 125:18-22, 1982.
548. GEISLER L. Inhaled long-acting β_2-agonist prevents nocturnal asthma attacks and morning dips. Am Rev Respir Dis, 141:208, 1990.
549. CLARK TJH. Diurnal rhythm of asthma. Chest, 91(6 suppl): 137S-141S, 1987.
550. COE CI; PJ BARNES. Reduction of nocturnal asthma by an inhaled anticho-linergic drug. Chest, 90:485-8, 1986.
551. COX D; DTD HUGHES; KA MCDONNELL. Ipratropium bromide in patients with nocturnal asthma. Postgrad Med J, 60:526-8, 1984.
552. GUYTON AC. Regulación de la respiración. En: Tratado de Fisiología Médica, t. I. PP. 614-28, Ed. Pueblo y Educación, La Habana, 1983.
553. ANDERSON SD. Drugs affecting the respiratory system with particular reference to asthma. Medicine Scien Sports Exerc, 13(4):259-65, 1981.
554. HIBBERT G; D PILLSBURY. Demonstration and treatment of hyperventilation causing asthma. Brit J Psychiat, 153:687-9, 1988.
555. DOSANI R; GR VAN LOON; NK BURKI. The relationship between exercise-induced asthma and plasma catecholamines. Am Rev Respir Dis, 136:973-8, 1987.
556. MCFADDEN, Jr ER. Exercise-induced asthma. Assessment of current etiologic concepts. Chest, 91(6):151S-6S, 1987.
557. CASAN P. Ejercicio y asma ¿una simple relación? Editorial Asma, 2(1):3-4, 1995.
558. ALLEGRA L; S BIANCO. Non-specific bronchoreactivitiy obtained with an ultrasonic aerosol of distilled water. Eur J Respir Dis, 61(suppl. 106):41-9, 1980.
559. SHOEFFEL RE; SED ANDERSON; RE ALTOUNYAN. Bronchial hyperreactivity in response to inhalation of ultrasonically nebulized solutions of distilled water and saline. Br Med J,

283:1285-7, 1981.
560. ESCHENBACHER WL; HA BOUSHEY; D SHEPPARD. Alteration in osmolarity of inhaled aerosols cause broncho-constriction and cough, but absence of a permeant ion causes cough alone. Am Rev Respir Dis, 129:211-5, 1984.
561. BUTTS JR. La rehabilitación pulmonar a través del ejercicio y de la educación. El Hospital, PP. 25-33, May-Jun, 1983.
562. ALBERT RK. Is pulmonary rehabilitation an effective treatment for chronic obstructive pulmonary disease? No. Ed. Am J Respir Crit Care Med, 155:784-6, 1997.
563. DROBNIC F. La actividad física, el juego y el asma. Asma, 5(1):16-7, 1988.
564. DROBONIC F. La práctica de deportes acuáticos y el asma (1ª parte). Asma, 5(2):16-7, 1998.
565. SCHERRER MS; L FRANKEL. Physical conditions for asthmatic children. JAMA, 168:1996, 1958.
566. CHAN-YEUNG M; JL MALO. Occupational asthma. N Engl J Med, 333(2):107-12, 1995.
567. FRAJ LÁZARO J. Asma ocupacional. Asma, 5(2):18-9, 1998.
568. COCKCROFT DW. Key to early recognition of occupational asthma. J Respir Dis, 8(1):92-100, 1987.
569. FUNNICLIFFE PS; JG BURGE; JG AYRES. Effect of domestic concentrations of nitrogen dioxide on airway responses to inhaled allergy in asthmatic patients. Lancet, 344:1733-6, 1994.
570. COCKROFT DW. Keys to early recognition of occupational asthma. J Respir Dis, 8(1):92-100, 1987.
571. CHAN-YEUNG M; S LAM. Occupational asthma. Am Rev Respir Dis, 133:686-703, 1986.
572. SAETTA M; A DI STEFANO; P MAESTRELLI. Airway mucosal inflammation in occupational asthma induced by toluene diisocyanate. Am Rev Respir Dis, 145:160-8, 1992.
573. CHAN-YEUNG M. Occupational asthma Update. Chest, 93(2):407-11, 1988.
574. BARKMAN HW Jr; M CHAN-YEUNG; JA MERCHANT. When asthma is work related. Patient Care, PP. 42-61, May 15, 1987.
575. CHAN-YEUNG M; JL MALO. Occupational asthma. N Engl J Med, 333:107-12, 1995.
576. SZCZEKLIK A; PR GRYGLEWSKII; MG CZERNIAWSKA. Relationship of inhibition of prostaglandin bio-synthesis by analgesics to asthma attacks in aspirin-sensitive patients. Br Med J, 1:67-9, 1975.
577. CHRISTIE PE. Aspirin-sensitive asthma. Respir Med, 11(3):63-73, 1997.
578. BROOKS PM; RO DAY. Nonsteroidal antiinflammatory drugs-differences and similarities. N Engl J Med, 324:1716-25, 1991.
579. SZCZEKLIK A; RJ GRTGKEWSJU; A CZERNIAWSKA-MYSIK. Relationships of inhibition of prostaglandin biosynthesis by analgesics to asthma attacks in aspirin-sensitive patients. Br Med J, I:67-9, 1975.
580. CHRISTIE PE; P TAGARI; AW FORD-HUTCHINSON. Urinary leukotriene E4 concentrations increase after aspirin challenge in aspirin-sensitive asthmatic subjects. Am Rev Respir Dis, 143:1025-9, 1991.
581. CHRISTIE PE; P TAGARI; AW FORD-HUTCHINSON. Urinary leukotriene E4 concentrations increase after lysine-aspirin inhalation in asthmatic subjects. Am Rev Respir Dis, 146:1531-4, 1991.
582. SZCZEKLIK A. Prostaglandin E2 and aspirin-induced asthma. Lancet, 345:1056, 1995.
583. MULLARKEY MP; PS THOMAS; JA HANSEN; DR WEBB et al. Association of aspirin-sensitive asthma with HLA-DQw2.
584. JOUBERT JR; E SHEPHARD; W MOUTON; L VAN ZYL et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs in asthma: dangerous or useful therapy? Allergy, 40:202-7, 1984.
585. ROBUSCHI M; G GAMBARO; S SPAGNOTTO. Protective effect of nedocromil sodium against aspirin-induced asthma. Am J Respir Crit Care Med, 149:A1054, 1994.
586. DUNNILL MS. The pathology of asthma with special reference to changes in the bronchial mucosa. J Clin Pathol, 13:27-33, 1960.
587. WOOLCOCK AJ. Asthma -what are the important experiments? Am Rev Respir Dis, 138:730-44, 1988.
588. ZIMENT I; JP AU. Managing asthma in the pregnant patient. J Respir Dis, 9(6):66-74, 1988.
589. CHUNG KF; PJ BARNES. Prescribing in pregnancy. Treatment of asthma. Br Med J, 294:103-5, 1987.
590. FITZSIMMONS R; PA GREEMBERGER; R PATERSON. When asthmatic patients become pregnant. J Respir Dis, 7(9):40-56, 1986.
591. COOKSON WO; P SHARP; J FAUX; JM HOPKIN. Linkage between immunoglobulin responsiveness underlying asthma and rhinitis and chromosome 11q. Lancet, i:1292-5, 1989.
592. NEFFEN H; C BAENA-CAGNANI. Rinitis, sinusitis y obstrucción de la vía aérea superior en la patogenia del asma, en Resúmenes del Curso Internacional Avances en Asma Bronquial. PP. 37-44. Chile, 1996.
593. CARRASCO E. Avances en inmunoterapia aportados por biología molecular, en Avances en asma bronquial y patología rinosinusal, Curso Internacional. PP. 58-67, Chile, 1997.
594. ABBATE E. ¿Qué hacer con el asma resistente a la terapia antiasmática? En: Avances en asma bronquial y patología rinosinusal, Curso Internacional. PP. 68-73, Chile, 1997.
595. FRIEDMAN BS; EH BEL; A BOUNTINX. Oral leukotriene inhibitor (MK 886) blocks allergen-induced airway responses. Am Rev Respir Dis, 147:839-44, 1993.
596. GALLEGUILLOS F. Anti-Leucotrienos en el tratamiento del asma. En: Avances en asma bronquial y patología rino-sinusal, Curso Internacional. PP. 74-76, Chile, 1997.
597. ROBUSCHI M; E RIVA; LM FUCCELLA. Prevention of exercise-induced broncho-constriction by new leukotriene antagonist (SK&F). Am Rev Respir Dis, 145:1285-6, 1992.
598. SINGH AD; CJ SANDERSON. Anti-interleukin 5 strategies as a potential treatment for asthma. Thorax, 52:483-5, 1997.
599. SHAB A; MK CHURCH; ST HOLGATE. Tumour necrosis factor alpha: a potential mediator of asthma. Clin Exp Allergy, 25:1038-44, 1995.
600. PINTO R. Participación de los virus en la inflamación de las vías aéreas superiores e inferiores. En: Avances en asma bronquial y patología rinosinusal, Curso Internacional. PP. 21-25, Chile, 1997.
601. NOTH I; ME STREK, AR LEFT: Churg-Staruss síndrome. Seminario. The Lancet. Vol 361, Feb 15, PP. 587-594, 2003.
602. JENNETTE JC; RJ FALK; K. ANDRASSY et al. Nomenclature of systemic vasculitides: proposal of an international consensus conference. Arthritis Rheum, 37:187-92, 1994.