

ARCHIVO HISTÓRICO



El presente artículo corresponde a un archivo originalmente publicado en el **Boletín de la Escuela de Medicina**, actualmente incluido en el historial de **Ars Medica Revista de ciencias médicas**. El contenido del presente artículo, no necesariamente representa la actual línea editorial. Para mayor información visitar el siguiente

vínculo: <http://www.arsmedica.cl/index.php/MED/about/submissions#authorGuidelines>

ASMA BRONQUIAL

=====

PATOGENIA Y BASES DEL TRATAMIENTO

Dr. Rodrigo Moreno B.

El asma bronquial se define como una condición patológica caracterizada por obstrucción bronquial difusa, dependiente de una reactividad aumentada de tráquea y bronquios ante diversos estímulos, que varía en forma notoria para el médico y/o el paciente en períodos cortos de tiempo (minutos a horas) espontáneamente o por efecto de un tratamiento. Convencionalmente se excluye la obstrucción bronquial variable ligada a otras enfermedades o entidades definidas.

En esta definición existen tres aspectos fundamentales que deben ser analizados :

- La reactividad aumentada, o hiperreactividad bronquial (HRB)
- Los estímulos que la ponen de manifiesto
- La obstrucción bronquial variable en períodos cortos de tiempo, que se produce como consecuencia de la interacción de los estímulos y el sujeto hiperreactivo

HIPERREACTIVIDAD BRONQUIAL

Por HRB se entiende la capacidad de la tráquea y bronquios para reaccionar exageradamente, con espasmo, edema e hipersecreción, ante estímulos que en un individuo normal no causan estas alteraciones. Es así como el asmático presenta broncoespasmo con la exposición de agentes habitualmente presentes en el ambiente, como humo de tabaco, frío o polvo en suspensión, ante los cuales los sujetos normales no presentan molestias. Este fenómeno también se manifiesta con la administración de drogas, como histamina o la metacolina, que desencadenan obstrucción a dosis muy inferiores a las que se requieren para provocar el mismo fenómeno en sujetos normales.

Las causas de la HRB se desconocen y existen múltiples teorías que intentan explicarla. Se ha postulado que ella se debería a alteraciones en la permeabilidad del epitelio bronquial, lo que facilitaría el exceso de los estímulos a los receptores de irritación, ubicados profundamente en la mucosa y cuya activación desencadenaría el broncoespasmo. Otros piensan que son los receptores alterados la causa de la hiperreactividad. También se ha considerado que el trastorno podría radicar en el control autonómico del músculo liso bronquial, ya sea por una disminución del tono beta adrenérgico o por el aumento del alfa adrenérgico o un aumento del tono parasimpático. Por último, otros sitúan la causa de la HRB en el músculo liso mismo.

La HRB no es un fenómeno exclusivo del asma, pues también puede observarse, en menor magnitud, en sujetos normales después de una infección respiratoria viral o después de inhalación de irritantes, como el ozono o SO₂. También se la encuentra en ex asmáticos y en suje

tos con rinitis alérgica o pacientes con obstrucción difusa crónica.

La medición de la HRB mediante curvas dosis-respuesta con histamina o metacolina tiene utilidad clínica en la objetivación del diagnóstico en casos dudosos de asma bronquial y en la estimación de las necesidades medicamentosas a largo plazo, pues se ha demostrado que ellas guardan estrecha correlación con la magnitud de la HRB.

OBSTRUCCION BRONQUIAL VARIABLE

La obstrucción bronquial que varía en períodos cortos de tiempo es consecuencia de la HRB y puede manifestarse clínicamente en cambios en la intensidad de los síntomas o signos de obstrucción bronquial. En la mayoría de los casos la clínica es suficientemente clara en la objetivación de variabilidad de la obstrucción bronquial, especialmente en aquellos casos en que la obstrucción bronquial desaparece totalmente en los períodos intercríticos. En los asmáticos más graves, en cambio, generalmente no existen variaciones espontáneas de la obstrucción bronquial, pues el enfermo habitualmente permanece obstruido, a menos que se utilice corticoides. Esta escasa variabilidad espontánea puede inducir a considerar erróneamente al asmático grave como portador de obstrucción bronquial difusa crónica o privarlo de tratamientos altamente efectivos, como los corticoides sistémicos o locales. En estos casos la variabilidad de la obstrucción debe ser evaluada objetivamente mediante espirometría y no calificar al paciente de "crónico" antes de medir la respuesta a la administración de un tratamiento broncodilatador intensivo que incluya beta adrenérgicos y teofilina en dosis plena y en lo posible atropina en ae-

rosol y corticoesteroides (Prednisona 40 mgr) por una a dos semanas.

La forma habitual de establecer esta variabilidad es administrar un aerosol broncodilatador y observar las variaciones del VEF1 en la espirometría. Convencionalmente se acepta que cambios superiores a un 20% de VEF1 demuestran una variabilidad significativa en la obstrucción bronquial. La ausencia de dicha respuesta no permite asegurar la ausencia de variabilidad, puesto que ella puede faltar en caso de asma grave o no ser detectada por las limitaciones del método. Aún cuando el VEF1 permite apreciar cambios en la gran mayoría de los sujetos, existen casos en que pese a producirse broncodilatación, ésta no es detectada por el VEF1. Este fenómeno puede explicarse porque el atrapamiento aéreo sobredistinge el pulmón, con la consiguiente tracción sobre las paredes del bronquio, que tiende a dilatarlo. El broncodilatador produce una disminución importante de la hiperinflación pulmonar. Este fenómeno compensatorio deja de funcionar y el calibre bronquial disminuye, por lo que el VEF1 no cambia. Sin embargo, con otra prueba como la medición de la resistencia de la vía aérea o los cambios de los volúmenes pulmonares, se puede objetivar estos cambios. Otra causa que explica la ocasional insensibilidad del VEF1 para detectar mejoría de la obstrucción bronquial radica en que el bronquio, al dilatarse, pierde rigidez y se hace más colapsable y por lo tanto en la prueba de expiración forzada se obstruye con mayor facilidad, pese a tener menor resistencia. Pese a la falta de cambios del VEF1, estos pacientes notan una marcada disminución de la disnea, debido a la disminución del trabajo respiratorio que significa la disminución del volumen residual. Por estas razones, las calificaciones de "irreversibles" en los pacientes con obstrucción bronquial debe ser correlacionada con la apre-

ciación subjetiva de los cambios producidos por el tratamiento.

ESTIMULOS

La vía aérea está sometida a una gran cantidad de estímulos físicos y químicos ambientales, que no producen síntomas en los sujetos normales, a menos que alcancen grandes intensidades. Los asmáticos, en cambio, por su HRB reaccionan con broncoespasmo, tos e hipersecreción ante la exposición a agentes tan comunes como el aire frío o el polvo y el smog. La mayoría de los asmáticos desarrolla obstrucción bronquial durante estos estímulos, que pueden denominarse inespecíficos, pues no requieren de otra sensibilidad diferente de la HRB. En cambio, otros estímulos sólo inducen obstrucción bronquial en algunos asmáticos, siendo inocuos para el resto o incluso, como sucede con la aspirina, actúan como broncodilatadores en algunos sujetos. Por ejemplo, la exposición a polen de gramíneas no produce obstrucción bronquial en todos los asmáticos, sino que en ciertos hiperreactivos, atópicos, sensibles a ese polen. Enfrentado a un asmático, el médico debe indagar sistemáticamente en busca de los estímulos que son significativos para ese paciente, con el propósito de evitarlo cuando sea posible ; para prepararse antes de la exposición (broncodilatadores para efectuar ejercicios por ejemplo) o tratar la condición que transforma al agente en nocivo (atopia, incompetencia del esfínter gastroesofágico, por ejemplo).

En general, la anamnesis dirigida permite identificar los estímulos en la mayoría de los pacientes y es poco frecuente la necesidad de provocar obstrucción bronquial con la sustancia actualmente causante de los sínto

mas para confirmar una sospecha.

A continuación analizaremos los estímulos más frecuentes :

ESTIMULOS INESPECIFICOS

1. Aire frío y ejercicio

Todos los asmáticos expuestos a hiperventilar con aire frío (menos de 30°C) desarrollan obstrucción bronquial. El mecanismo responsable de este fenómeno tiene relación con el intercambio de agua a nivel de la tráquea y bronquio. El acondicionamiento del aire supone la entrega de calor y agua por parte de la mucosa respiratoria hasta llegar a 37°C y saturación del 100 % a nivel del alvéolo. La mayor parte de este fenómeno ocurre en las vías aéreas superiores, pero cuando la ventilación aumenta, como sucede durante el ejercicio, el aire llega incompletamente acondicionado a las vías aéreas más profundas, las que deben entregar el resto del agua y el calor. El enfriamiento y desecación de la mucosa podrían actuar estimulando los receptores de irritación o indirectamente, exponiendo estos receptores al producirse soluciones de continuidad en la superficie del epitelio respiratorio. Este fenómeno es acentuado al respirar aire frío y seco y, a la inversa, desaparece al inhalar aire a 37°C y saturado de humedad. La hiperventilación con aire helado ha sido fijada con fines diagnósticos y es capaz de separar completamente, sin superposición, a los asmáticos de los normales ; sin embargo, su utilización amplia tropieza con las dificultades técnicas que im-

plica hiperventilar sin producir alcalosis respiratoria. El "asma por ejercicio" tiene especial significación clínica en los niños y adultos jóvenes y puede atenuarse indicando respiración nasal durante el ejercicio o cambiando la reactividad inmediatamente antes de la exposición mediante dilatadores o cromoglicato.

2. Irritantes ambientales

Las partículas de polvo, sustancias químicas como parafina, bencina, solventes, humo, smog, ozono, SO₂, etc. pueden producir obstrucción bronquial en el asmático, estimulando los receptores de irritación bronquial. Tienen importancia por la posibilidad de evitar la exposición de estos agentes o de prevenir la aparición de obstrucción mediante el tratamiento con drogas.

3. Infecciones respiratorias

El papel de las infecciones respiratorias como desencadenante de síntomas en los asmáticos es controvertido. En el pasado se les atribuyó un mecanismo de tipo alérgico, lo que condujo a terapias "desensibilizantes" con extractos bacterianos, cuya utilidad ha sido probablemente descartada.

La introducción de técnicas capaces de medir la reactividad bronquial ha permitido establecer que las infecciones virales aumentan transitoriamente la reactividad bronquial tanto en sujetos normales, como en asmáticos. Este fenómeno incluso ocurre con la vacunación anti-influenza. La infección, por otra parte, podría actuar estimulando los receptores de irritación bronquial. Cualquiera sean los mecanismos responsables, la infección de las vías aéreas es uno de los factores más frecuentemen-

te involucrados en el desencadenamiento de obstrucción bronquial en los asmáticos.

La vacunación anti-gripal, en los períodos de mayor bienestar, y el tratamiento antibiótico cuando existen evidencias de infección bacteriana, son conductas terapéuticas racionales ante este tipo de estímulo.

ESTIMULOS ESPECIFICOS

Son aquéllos que desencadenan obstrucción bronquial difusa en algunos asmáticos, siendo inocuos para el resto. Revelan la existencia de una susceptibilidad diferente que se suma a la HRB.

1. Alergia

Puede ser de tipo inmediata (por IgE o raramente por IgG) o tardía (por precipitinas). Atopia es la condición caracterizada por la producción exagerada de IgE ante alérgenos ambientales y puede ponerse de manifiesto mediante pruebas de puntura ("prick test") o mediante la medición de IgE por métodos de radio-inmunoanálisis o enzimo-inmunoanálisis. Este terreno es una condición frecuente, pues se le demuestra en 10 a 20 % de la población, la mayoría de ella asintomática. Por esto debe diferenciarse de las "enfermedades atópicas" (rinitis, conjuntivitis, dermatitis, asma, etc.), cuya frecuencia es mucho menor.

La atopia es más frecuente en los asmáticos que en la población general, pero se ha podido demostrar que ambas susceptibilidades son independientes; existen sujetos atópicos y con reactividad bronquial normal

(y por lo tanto no asmático) y sujetos no atópicos con hiperreactividad bronquial (y por consiguiente asmáticos). Por otra parte, en los pacientes en que coinciden ambas susceptibilidades (asmáticos con pruebas cutáneas positivas) no necesariamente existe correlación entre la exposición a esos alérgenos y los síntomas de obstrucción bronquial. Por esta razón la relación causa-efecto entre alérgeno y asma debe fundamentarse en base a la historia clínica y no en las pruebas cutáneas aisladas, ya que éstas en rigor sólo demuestran la condición de atopia.

Cuando existe una historia sugerente de que en un alérgeno desencadena síntomas obstructivos, pero las pruebas cutáneas son negativas, debe descartarse la posibilidad de una prueba falsamente negativa por uso de antihistamínicos, broncodilatadores, antígenos de baja potencia, crisis obstructiva creciente, etc. Ante la persistencia de pruebas negativas se puede efectuar una prueba de provocación bronquial con el alérgeno en cuestión.

La hipersensibilidad atópica y la HRB pueden variar su intensidad independientemente, por lo que se producen combinaciones variables que explican las observaciones clínicas de pacientes asmáticos, que prácticamente sólo tienen síntomas ante la exposición a alérgenos (serían pacientes con escasa HRB y gran atopia) y otros en que el alérgeno es uno más entre múltiples factores desencadenantes de igual jerarquía y pacientes en que el alérgeno tiene escasa significación en comparación a otros gatillantes de síntomas. La importancia de cada alérgeno (pólenes, caspas de animales, plumas y dermatofagoides) en un enfermo determinado debe ser evaluada mediante la anamnesis, para tomar la conducta terapéutica apropiada, intentar evitar el contacto o hi-

posensibilización.

La hipersensibilidad de tipo III en la clasificación de Gell y Coombs, o por precipitinas, se observa rara vez como mecanismo desencadenante de síntomas en el asma bronquial y al igual que la atopia, sólo se presenta en una parte de los asmáticos expuestos al riesgo, lo que hace suponer una susceptibilidad especial para sintetizar este tipo de anticuerpos. Clínicamente se debe sospechar ante cuadros de obstrucción bronquial acompañados de fiebre, leucocitosis y sombras pulmonares. El antígeno más frecuentemente involucrado es el aspergillus fumigatus, hongo de distribución universal. Este tipo de sensibilidad se puede poner de manifiesto por la reacción dual en la prueba de puntura (una reacción precoz y otra tardía a las 4 ó 6 horas) por la presencia de precipitinas en el suero o mediante pruebas de provocación bronquial en reacción dual. La presencia de bronquiectasias centrales con el árbol bronquial periférico indemne es altamente sugerente de este tipo de asma y revela el daño producido por las repetidas inflamaciones con activación del sistema de complemento.

2. Antiinflamatorios

Una proporción variable de los asmáticos presenta obstrucción bronquial, rinitis y conjuntivitis ante la ingestión de diversos antiinflamatorios. La frecuencia aproximada de este fenómeno es de 3 %, pero existen cifras tan altas como 30 % en trabajos que utilizaron pruebas de provocación para detectarlas. La causa de esta susceptibilidad aún no se conoce, pero parece estar ligada a la capacidad de inhibir la síntesis de prostaglandina que tienen estos medicamentos. A nivel bronquial existen prostaglandinas broncodilatadoras (PGE)

y broncoconstrictoras (PGF2 alfa). En los asmáticos sensibles, los antiinflamatorios actúan inhibiendo selectivamente las síntesis de las prostaglandinas broncodiladoras. En contraste, existen asmáticos en que la ingestión de aspirina provoca broncodilatación, por lo que parece probable que en ellos se inhiba la síntesis de PGF2 alfa.

Los pacientes con "asma por aspirina", como se las denomina genéricamente, son habitualmente sujetos que comienzan tardíamente con síntomas obstructivos y presentan pólipos nasales con mayor frecuencia que otros asmáticos. Las crisis desencadenadas por el analgésico son de gran intensidad y comienzo brusco entre 20 a 30 minutos después de la ingestión y duran varias horas. La relación entre medicamento y las crisis no siempre es advertida por los pacientes, que pueden atribuirla al "resfrío" que los obligó a ingerir el analgésico. La ingestión de aspirina puede ser inadvertida, pues esta sustancia se encuentra naturalmente en pequeñas cantidades en alimentos, como los cítricos, papas, melones, moras, frambuesas, o también como preservantes en alimentos en conserva. El "asma por aspirina" debe sospecharse en pacientes con crisis violenta de obstrucción bronquial sin un factor provocador conocido. Cuando la relación que causa el efecto no es clara, es necesario efectuar una prueba de provocación, la que debe comenzarse con cantidades pequeñas de aspirina (1 a 10 mg) y aumentar progresivamente la dosis hasta provocar una caída significativa del VEF1 o demostrar la ausencia de respuesta. Estas pruebas, aún tomando todas las precauciones, pueden desencadenar crisis violentas, por lo que se debe estar preparado para tratarlas.

Los pacientes con asma por aspirina frecuentemente son corticoide-dependientes y deben recibir instrucciones

para evitar todo tipo de analgésico (con la excepción del paracetamol, que rara vez desencadena asma), tanto en forma pura como en combinación de medicamentos y a demás evitar aquellos alimentos que contienen ácido a cetil salicílico.

3. Colorantes y preservantes de alimentos

La tartrazina, colorante amarillo-naranja ampliamente utilizado en la industria de alimentos, es capaz de producir obstrucción bronquial en algunos asmáticos, por causas desconocidas. Otros colorantes y preservantes de alimentos (ácido benzoico, ácido salicílico, metabisulfito) también pueden desencadenar crisis obstructivas en asmáticos susceptibles. La relación causa y efecto es generalmente difícil de detectar mediante la anamnesis, debido al amplio uso de esta sustancia, la que incluso se utiliza como colorante en medicamentos antiasmáticos. Las pruebas de provocación con las sustancias sospechosas o la dieta de eliminación pueden objetivar esta susceptibilidad.

4. Reflujo gastroesofágico

La aspiración nocturna del contenido de ácido gástrico puede desencadenar obstrucción bronquial en los asmáticos con incompetencia del esfínter gastroesofágico. Este mecanismo debe sospecharse en los asmáticos que presentan crisis nocturnas de obstrucción bronquial acompañadas de disfonía y tos. El interrogatorio dirigido a demostrar los síntomas clínicos del reflujo gastroesofágico y la aspiración de ácido puede objetivarse mediante la laringoscopia, en la que se observa queratinización de la comisura posterior de la laringe. En los casos dudosos la manometría esofágica o la demostración de reflujo mediante trazadores, per

miten asegurar la presencia de esta condición.

La frecuente asociación entre asma bronquial y reflujo esofágico ha sido interpretada en sentido que el reflujo gastroesofágico sea un agente o causa del asma bronquial. Sin embargo, esta relación puede ser en sentido inverso : en la mayoría de los medicamentos broncodilatadores utilizados en los asmáticos también producen relajación de los esfínteres gastroesofágicos y favorecen el reflujo. Por esta razón la conducta terapéutica de estos pacientes debe ser cautelosa : evitar aquellos vasodilatadores prescindibles, utilizar preferentemente los aerosoles, tratar médicamente el reflujo con dieta, antiácidos, metoclopramida y elevación de la cabecera durante el sueño. El tratamiento quirúrgico del reflujo gastroesofágico debe reservarse para aquellos pacientes con indicación por el reflujo mismo, puesto que el asma bronquial no debería considerar indicación quirúrgica hasta que existan bases más sólidas aportadas por estudios controlados.

5. Factores psicológicos

En los asmáticos siempre existen involucrados factores psicológicos, al igual que en otras enfermedades crónicas. Es comprensible que la aparición de crisis de obstrucción bronquial desencadene reacciones de angustia y que se produzca una sensación de inseguridad y necesidad de protección. Es más, estas reacciones son positivas, pues se ha demostrado que aquellos individuos que las presentan requieren menos hospitalizaciones por asma bronquial que aquéllos que no las tienen, diferencia que probablemente se explica porque estos últimos tardan en consultar o utilizar la medicación indicada.

En algunos asmáticos, en cambio, es posible identificar factores psicológicos desencadenantes de crisis de obstrucción bronquial. En ellos se encuentran mecanismos psicopatogénicos que inconscientemente provocan el broncoespasmo, probablemente por vía vagal. El tratamiento del trastorno psiquiátrico de base puede mejorar espectacularmente a este tipo de pacientes.

MEDIDAS GENERALES EN EL TRATAMIENTO DEL ASMA BRONQUIAL

La conocida sentencia "no existen enfermedades, sino enfermos" es plenamente válida para los asmáticos. Cada paciente debe ser considerado un caso único y estudiado sistemáticamente, pues el tratamiento es diferente en cada enfermo, dependiendo de la magnitud de la HRB, de múltiples estímulos inespecíficos o específicos operantes, así como de la repercusión psicológica que provoca la enfermedad. Por otra parte, se ha demostrado que no todos los asmáticos responden igual ante determinados medicamentos. El tratamiento de cada enfermo, en consecuencia, se debe confeccionar "a la medida" de cada caso, proceso habitualmente largo y complejo, pero que finalmente se traduce en una significativa mejoría de todos los asmáticos.

El médico debe comprender que ante un paciente en que hace el diagnóstico de asma no sólo no ha terminado su trabajo, sino que éste recién comienza.

ESTIMACION DE LA MAGNITUD DE LA HIPERREACTIVIDAD BRONQUIAL

Diversos trabajos han demostrado una estrecha correlación entre el grado de HRB y las necesidades medica -

mentos a largo plazo. Es así como los pacientes que ocupan broncodilatadores ocasionalmente tienen por lo general una HRB leve ; los que los utilizan a diario tienen HRB moderada y aquéllos que además necesitan corticoides son portadores de HRB marcada. En los pacientes que tienen un asma de larga data es posible presumir la HRB mediante la anamnesis ; en cambio, en los pacientes nuevos y en los mal controlados es preferible medirla a través de una curva dosis-respuesta con metacolina o histamina durante un período de relativo bienestar (se exige corrientemente un VEF1 superior al 70 % del valor teórico). El conocimiento de la magnitud de la HRB permite ganar tiempo al evitar las pruebas ensayo-error para elegir el tratamiento de mantención. Estas además pueden conducir a crisis obstructivas graves con hospitalizaciones innecesarias por falta de tratamiento o a tratamiento excesivo, con los consiguientes efectos secundarios de las drogas y un mayor costo.

OBJETIVO DEL TRATAMIENTO

No debe ser sólo mantener al paciente asintomático, sino intentar conseguir además una función respiratoria normal. Si bien en los asmáticos leves estos objetivos se confunden, en los más graves difieren fundamentalmente. Es frecuente observar pacientes " asintomáticos " en que la auscultación demuestra sibilancias y la espirometría un VEF1 muy disminuído. Estos enfermos tendrían una mayor obstrucción bronquial ante pequeños estímulos, que no serían capaces de producir obstrucción en el asmático con función normal. En otras palabras, a medida que un asmático se obstruye, es más fácil provocar una mayor obstrucción. Esto puede explicarse por una suma o potenciación de diferentes estímulos o porque la

obstrucción bronquial misma desencadena mecanismos de retroalimentación que acentúan la obstrucción. Se ha postulado que el espasmo bronquial es capaz de estimular los receptores de irritación bronquial, que como respuesta producen mayor obstrucción. También se piensa que el broncoespasmo puede desencadenar la síntesis de prostaglandinas broncoconstrictoras. En todo caso, el asmático con función normal tolera mucho mejor los irritantes ambientales y tiende a mantenerse en buenas condiciones.

CONTROL DE LOS ESTIMULOS INESPECIFICOS

En ciertas condiciones estos irritantes provocan obstrucción bronquial en todos los asmáticos, y por lo tanto deben ser evitados o considerados en cada paciente. Si bien existen asmáticos polínicos, que sólo tienen síntomas en primavera, durante este período el frío, el humo de cigarrillos y otros irritantes inespecíficos también desencadenan broncoespasmo. Esto se explica porque este tipo de asmáticos tiene una HRB pequeña y por lo tanto los irritantes inespecíficos no son capaces de producir obstrucción bronquial, a menos que se agregue otro estímulo más potente ; en este caso una gran hiperreactividad atópica.

En todos los asmáticos se debe indicar suprimir o evitar los irritantes ambientales o prepararse con broncodilatadores o cromoglicato antes de exponerse a su acción.

CONTROL DE ESTIMULOS ESPECIFICOS

Lo fundamental es la investigación sistemática

de estos factores mediante una cuidadosa anamnesis y, cuando sea necesario, con pruebas de provocación con los agentes sospechosos. A este respecto la anamnesis debe considerarse un proceso dinámico ; no debe darse por terminada hasta tener la plena certeza del papel que cada uno de los factores desencadenantes juega en el paciente.

Como en toda enfermedad, los exámenes de laboratorio deben ser analizados a la luz de los antecedentes clínicos : un "prick test" positivo para pólenes nada significa si el paciente no tiene un aumento de sus síntomas en primavera o verano. La identificación de uno de estos factores como responsable de la aparición de síntomas no excluye que otros estén presentes, así como tampoco significa que deba olvidarse el tratamiento de los factores inespecíficos, ni el tratamiento de la HRB.

El tratamiento hiposensibilizante en asmáticos (y rinítics) con una clara relación entre exposición al alérgeno y síntomas es altamente efectivo. Sobre el 80 % de estos enfermos notan un gran cambio en la intensidad de sus síntomas y ocasionalmente se observa desaparición de ellos. La causa de la mejoría no es clara y se ha asociado a la aparición de anticuerpos diferentes a la IgE, que actuarían como bloqueadores e impedirían que el antígeno estimule la producción nueva de IgE, con lo cual se produce una lenta disminución de los niveles de IgE específica. También se ha postulado que este tipo de terapia estimule clones de linfocitos que produzcan inmunosupresión.

MEDICAMENTOS

Los broncodilatadores más efectivos son los ad-

ministrados, como aerosol. Sin embargo, estos medicamentos frecuentemente se utilizan mal, ya sea por falta de comprensión de las instrucciones para su uso o, lo que es más grave, porque el médico no ha enseñado a su enfermo cómo debe hacerlo. Los puntos más importantes son :

1. La inspiración debe ser lenta, pues si la velocidad de las partículas es excesiva, éstas tienden a depositarse en el orofarinx, por la gran inercia que adquieren.
2. El dispositivo debe accionarse aproximadamente en la mitad de la inspiración.
3. Al llegar a capacidad pulmonar total, debe mantenerse la inspiración durante 10 seg para que las pequeñas partículas que no se han depositado aún lo hagan por acción de la fuerza de gravedad.
4. Si se debe utilizar una segunda dosis es conveniente esperar por lo menos un minuto para que ésta se distribuya mejor, por la broncodilatación conseguida con la primera dosis.

La potente acción de los beta-adrenérgicos en aerosol aumenta si se utiliza simultáneamente aminofilina. Esta valiosa droga tiende a subutilizarse, probablemente debido a que las mezclas con efedrina sólo contienen alrededor de 100 mg por tableta. La utilización adecuada de aminofilina debe ser cuidadosa, pues la dosis terapéutica es cercana a la tóxica. Por este motivo es necesario guiarse por nomogramas que relacionen el peso del individuo con la probable velocidad de metabolización de la teofilina, de acuerdo a la edad y función hepática y cardíaca (ver Apéndice pág. 77).

Los corticoides en aerosol son también drogas potentes en la modificación de la HRB, pese a no ser broncodilatadores. Permiten reemplazar a los corticoides sistémicos hasta dosis de 15 mg/día de prednisona y en los casos corticoide-dependientes, que necesitan utilizar dosis mayores, la betametasona hace posible disminuir significativamente la dosis de corticoides orales. El reemplazo debe hacerse gradualmente, sin olvidar que la suspensión de los corticoides sistémicos puede desencadenar síntomas de insuficiencia suprarrenal.

Existe en general un temor exagerado por parte del médico para indicar corticoides como terapia de mantención en los asmáticos. Muchos enfermos que deben hospitalizarse reiteradamente por crisis graves de obstrucción bronquial y que están prácticamente invalidados por su limitada capacidad funcional entre las crisis, podrían evitar las hospitalizaciones y tener una vida prácticamente sin limitaciones con el uso diario de 5-15 mg de prednisona.

Algunos pacientes que se hospitalizan frecuentemente por crisis obstructivas no son corticoide-dependientes, sino que enfermos que no están recibiendo el tratamiento adecuado. La calificación de corticoide-dependiente supone la comprobación de que el paciente no puede mantener una función normal o cercana a ella con un tratamiento con beta-adrenérgicos y aminofilina en dosis adecuadas y una prueba con cromoglicato o ketotifeno.

Otras drogas que pueden utilizarse en los asmáticos con excelente resultado son los anticolinérgicos. El aerosol presurizado SCH 1000 (atrovent^R) aún no está disponible comercialmente en Chile, pero puede reemplazarse por sulfato de atropina administrada con un nebulizador de Vilciss u otro similar, en dosis de 0.3 a 0.5

mg por nebulización (diluida en 3-5 cc de agua destilada). En algunos pacientes la atropina es más efectiva que los beta-adrenérgicos y, utilizada conjuntamente con ellos, su acción se potencia.

La variabilidad individual que se observa en la respuesta a diferentes drogas antiasmáticas hace deseable que en los pacientes de difícil control se pruebe la respuesta a cada medicamento antiasmático. Esto puede evaluarse en base a la modificación de los síntomas obstructivos, de su capacidad para modificar el VEF1 u otro índice de función pulmonar o, mejor aún, midiendo el cambio de la reactividad bronquial en pruebas de provocación.

De las bases anteriormente enunciadas surge claramente el concepto de que la intensidad del tratamiento broncodilatador debe graduarse de acuerdo a la magnitud del asma bronquial. Una de las posibles graduaciones de intensidad del tratamiento broncodilatador es la siguiente :

- a) Beta-adrenérgicos en aerosol (o anticolinérgicos, si fuera posible) SOS
- b) Beta-adrenérgicos o anticolinérgicos, en aerosol, permanentes
- c) Beta-adrenérgicos en aerosol, más anticolinérgicos, permanentes
- d) Agregar a lo anterior teofilinas orales. Generalmente en este paso se agrega beta-adrenérgicos por vía oral
- e) Agregar una prueba controlada (por lo menos 2 meses) con cromoglicato o ketotifeno

- f) Si los tratamientos anteriores no fueran suficientes para controlar al paciente, se puede iniciar una terapia con beclometasona en aerosol hasta 100 ug (2 inhalaciones) cada seis horas. Obviamente se debe mantener beta-adrenérgicos (anticolinérgicos) y teofilina
- g) Como último paso se debe agregar corticoides orales en la dosis mínima, suficiente para mantener una función razonablemente cercana a lo normal y prefiriendo, siempre que sea posible, la medicación en días alternos (con prednisona o prednisolona)

Ante un paciente nuevo se puede iniciar la terapia con una graduación algo más alta que la definitiva (a juicio de la experiencia que tenga el médico o en base a una medición de la reactividad bronquial) y una vez lograda una función normal, disminuir la intensidad del tratamiento hasta determinar el mínimo suficiente para mantener el VEF1 cercano al normal.

La intensidad del tratamiento medicamentoso necesario para mantener a un asmático con función normales menos cuando se ha logrado identificar y controlar los factores provocadores de síntomas operantes en ese individuo, con la consiguiente reducción de los problemas de intolerancia, toxicidad y costo del tratamiento.

EDUCACION

El buen éxito del tratamiento de un asmático depende críticamente del tiempo que dedica el médico a su educación. La comprensión de la evolución de la enfermedad, de los posibles factores desencadenantes, de la uti

lización de los medicamentos en forma apropiada, permite que el tratamiento alcance su máxima eficacia. La educación del asmático debe ser una labor permanente, aprovechando cada control para reforzar los conocimientos adquiridos y supervigilar el cumplimiento de las indicaciones.

A P E N D I C E

PAUTAS PARA EL USO DE LA TEOFILINA EN OBSTRUCCION BRONQUIAL DIFUSA REVERSIBLE

El mejor efecto broncodilatador de la teofilina, sin riesgo de reacciones adversas, se obtiene con niveles plasmáticos entre 10 y 20 mg/l.

Existe marcada variabilidad individual en la velocidad de metabolización de la droga y además influye la edad, función hepática y cardíaca, hábito de fumar, uso de cimetidina, etc. Por esta razón, toda vez que se indique aminofilina, estos factores deben considerarse para ajustar las dosis al caso individual. De lo contrario se corre el riesgo de no alcanzar niveles útiles o caer en problemas de toxicidad.

La dosis inicial de carga busca alcanzar el nivel plasmático eficaz y depende del volumen del espacio del agua del paciente. Por esta razón se calcula en relación al peso real en personas normales o delgadas y al peso ideal en obesos (Nomograma N° 1). Para la dosis de carga no existen factores significativos de variación individual, salvo la persistencia de un nivel residual de droga por administración reciente.

La dosis de mantención tiene como objetivo conservar el nivel eficaz ya alcanzado y dependerá, críticamente, de la velocidad individual de metabolización de la teofilina. Esta dosis también puede calcularse en el Nomograma N° 1, tomando en cuenta los factores de varia-ción antes enumerados. Con la dosis así calculada, se logra mantener un nivel plasmático en el rango útil en alrededor del 70 % de los casos y es poco frecuente que se alcance niveles plasmáticos extremadamente elevados.

Es conveniente determinar el nivel plasmático de teofilina en los siguientes casos :

- a) Pacientes con insuficiencia cardíaca o hepática, en quienes existe especial riesgo de alcanzar niveles tóxicos. Igual efecto se observa durante el uso de ci-metidina, antibióticos macrolides (eritromicina, lin-comicina), etc.
- b) Pacientes con síntomas o signos que sugieran toxicidad por teofilina
- c) Pacientes que no responden al tratamiento broncodila-tador y en quienes se sospecha niveles plasmáticos in-suficientes

ESQUEMA DE ADMINISTRACION

1. Dosis de carga endovenosa : 5,6 mg/kg. La velocidad de infusión no debe ser superior a 50 mg/min. Si el paciente ha recibido recientemente aminofilina, la dosis de carga debe rebajarse a la mitad o, incluso, omitirse.

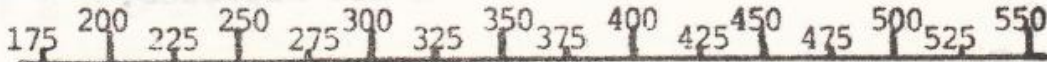
NOMOGRAMA 1

DOSIS DE CARGA Y MANTENCION DE AMINOFILINA

PESO

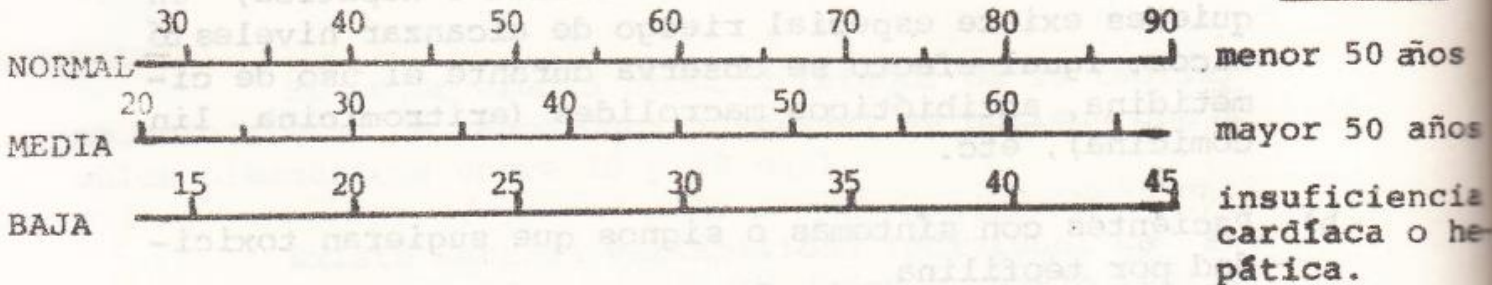


B DOSIS DE CARGA (5,6 mg/kg de Aminofilina)

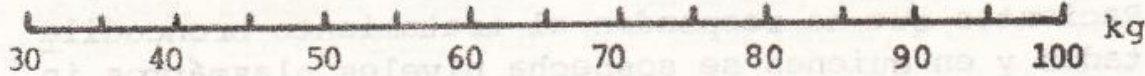


DOSIS DE MANTENCION (mg/ hr)

PACIENTE



PESO



INSTRUCCIONES

Marque el peso del paciente en las líneas superior e inferior. Una estos puntos con una regla.

Dosis de carga: La línea B proporciona una dosis de carga de 5,6 mg/kg. Para pacientes que han recibido aminofilina en las doce horas previas utilice la mitad de esta dosis o menos.

Dosis de mantención: Seleccione la línea de acuerdo al tipo de paciente. La dosis normal proporciona 0,9 mg/kg/hr. La media 0,67 mg/kg/hr. La baja 0,45 mg/kg/hr.

Inicie la infusión endovenosa inmediatamente después de inyectar la dosis de carga. Verifique frecuentemente que la velocidad de goteo es la correcta.

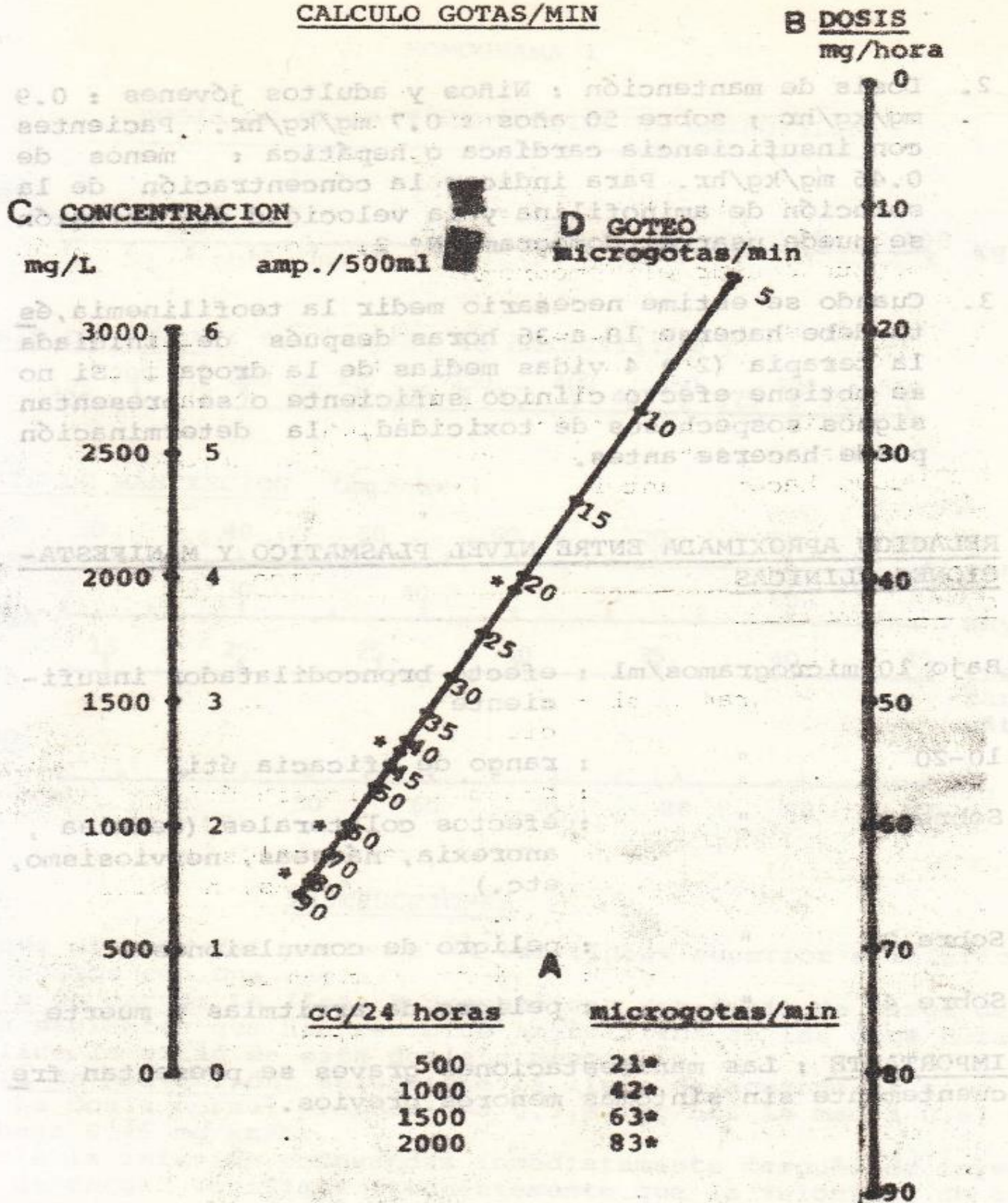
2. Dosis de mantención : Niños y adultos jóvenes : 0.9 mg/kg/hr ; sobre 50 años : 0.7 mg/kg/hr. Pacientes con insuficiencia cardíaca o hepática : menos de 0.45 mg/kg/hr. Para indicar la concentración de la solución de aminofilina y la velocidad de infusión se puede usar el Nomograma N° 2.
3. Cuando se estime necesario medir la teofilinemia, ésta debe hacerse 18 a 36 horas después de iniciada la terapia (2 a 4 vidas medias de la droga). Si no se obtiene efecto clínico suficiente o se presentan signos sospechosos de toxicidad, la determinación puede hacerse antes.

RELACION APROXIMADA ENTRE NIVEL PLASMATICO Y MANIFESTACIONES CLINICAS

Bajo 10 microgramos/ml	:	efecto broncodilatador insuficiente
10-20	"	: rango de eficacia útil
Sobre 20	"	: efectos colaterales (cefalea , anorexia, náuseas, nerviosismo, etc.)
Sobre 25	"	: peligro de convulsiones
Sobre 40	"	: peligro de arritmias y muerte

IMPORTANTE : Las manifestaciones graves se presentan frecuentemente sin síntomas menores previos.

CALCULO GOTAS/MIN



- Haga un cálculo estimativo del volumen de solución de Aminofilina que desea administrar en 24 hrs y lea el goteo que corresponde en tabla A.
- Marque en la línea B la dosis de mantención calculada previamente con el nomograma 1. Una este punto con el goteo antes determinado (línea D). Lea en la línea C la concentración de Aminofilina que debe utilizar.
- Si no desea utilizar fracciones de ampolla seleccione el número entero de ampollas más cercano al calculado. Una este punto con la dosis de mantención en la línea B y lea el goteo definitivo en la línea D.

CONDUCTA ANTE TEOFILINEMIA EN NIVEL TOXICO

1. Suspender la droga
2. Verificar el cálculo de la dosis indicada
3. Verificar el cumplimiento estricto de las indicaciones
4. Para reanudar la administración debe considerarse los siguientes aspectos, teniendo presente que la vida media normal promedio es de 9 horas :
 - a) Necesidad de la continuación de la droga
 - b) Dosis que estaba recibiendo
 - c) Magnitud del exceso de nivel plasmático
 - d) Cambios en la función cardíaca y hepática
5. Salvo casos de exceso muy leve, es conveniente controlar la teofilinemia antes de reiniciar el goteo con una dosis inferior a la causante de la sobredosis.

ADMINISTRACION ORAL

Los datos de la literatura respecto a la administración oral son menos precisos y dependen marcadamente de la biodisponibilidad del específico usado ; por esta razón el Departamento de Enfermedades Respiratorias está realizando un estudio con los medicamentos disponibles en el país, cuyos resultados se comunicarán oportunamente.

Debido a que durante el tratamiento oral ambulatorio también se puede alcanzar niveles tóxicos y el control es menos frecuente, se recomienda usar alrededor de un 75 % de la dosis diaria calculada para vía endovenosa. En un adulto de 50-70 Kg esto significa alrededor de 600-800 mg de aminofilina ó 480-640 mg de teofilina en el día que, si se usa en tabletas o cápsulas de liberación retardada, pueden administrarse cada 8 a 12 horas. Si las condiciones clínicas lo justifican, la dosis puede ajustarse, luego controlarse periódicamente cada 6-12 meses con examen de teofilinemia. Dado que el tabaco aumenta la metabolización de la droga, los cambios importantes del hábito de fumar exigen reajustar las dosis.

CONTENIDO DE TEOFILINA DE ESPECIFICOS NACIONALES SIN ADRENERGICOS ASOCIADOS

Aminofilina F.N.	amp 10 ml	250 mg Aminofilina (200 mgr de Teofilina)
Aminofilina F.N.	supositorios	250 mg Aminofilina (200 mgr de Teofilina)
Cardiomin	tableta	100 mg Aminofilina (80 mgr de Teofilina)
Cardiomin	tableta	200 mg Aminofilina (160 mgr de Teofilina)

Elixine	elixir	80 mg Teofilina anhidra/15 ml
Vasodil	amp 10 ml	240 mg Aminofilina (195 mgr de Teofilina)
Vasodil	tableta	100 mg Aminofilina (80 mgr de Teofilina)
Vasodil	supositorio	360 mgr Aminofilina (292 mgr de Teofilina) (+ 50 mg Fenobarbital)
Eufilina retard	comprimidos de liberación retardada	350 mgr Aminofilina (280 mgr de Teofilina)
Elixine lento caps 250	cápsulas de liberación retardada	250 mgr de Teofilina anhidra
Elixine lento caps 125	cápsulas de liberación retardada	125 mgr de Teofilina anhidra