

El asma continúa siendo un padecimiento que constituye un difícil problema de tratamiento para el médico. El asma resulta de obstrucción bronquial difusa reversible, causada por constricción del músculo liso de los bronquios, edema e inflamación de la mucosa, y acumulación de secreciones dentro de la luz de los bronquios<sup>(1)</sup>. El objetivo del tratamiento radica en abrir dichas vías y conservarlas permeables. Estas alteraciones del árbol bronquial pueden estar desencadenadas por estímulos inmunológicos, físicos, químicos o psíquicos. Se designa como "asma extrínseca" cuando las causas son demostrables y si esto último no es posible se recurre al término "intrínseco". Las similitudes de ciertas características en los grupos intrínseco y extrínseco sugieren que también pueden haber mecanismos alérgicos en el grupo intrínseco. El asma extrínseca, a su vez, puede dividirse, según los tipos de alergia que hoy sabemos intervienen en el asma, en 1) asma extrínseca atópica (tipo II, mediada por IgE), y 2) asma extrínseca no atópica (de tipo III, mediada por IgG fijadora del complemento)<sup>(1, 2, 3)</sup>. Algunos autores gustan establecer un diagnóstico diferencial entre estos grupos de pacientes asmáticos, pero una corriente significativa considera que el asma es una enfermedad única con una sola causa básica, y cada uno de los factores desencadenantes actúa de un modo u otro sobre una vía común<sup>(1)</sup>.

---

#### ASPECTOS FISIOPATOLOGICOS

---

Las vías aéreas se hallan bajo el control del sistema nervioso autónomo, el mis-

---

\* Cátedra de Farmacología.  
Laboratorios LIFE.

mo que en el asmático se considera que se encuentra en estado de desequilibrio. La estimulación colinérgica (ejercida por vía del vago) causa constricción y la adrenérgica, dilatación<sup>(4)</sup>.

La patogenia del asma atópica comprende la sensibilización de células cebadas, basófilos y tal vez eosinófilos por medio de la fijación de anticuerpos IgE con sitios receptores en las membranas plasmáticas de dichas células cuando ocurre la exposición al antígeno. La interacción del alérgeno específico con el anticuerpo IgE unido a la célula (lo que sucede en la exposición subsecuente al mismo antígeno) da por resultado la liberación de mediadores químicos como la histamina, sustancia de reacción lenta de la anafilaxia (SRS-A) y un factor quimiotáctico de eosinófilos de la anafilaxia (ECF-A). Estos agentes actúan en sitios secundarios para estimular las fibras aferentes vagales para contraer directamente la musculatura lisa bronquial, aumentar la permeabilidad capilar y atraer de manera selectiva eosinófilos al sitio de lesión tisular alérgica. Estos mediadores químicos y posiblemente otros no definidos, producen los cambios funcionales y morfológicos observados en el asma bronquial alérgica<sup>(1, 2, 3)</sup>. (Ver Tabla 1).

Desde hace algunos años está establecido que el 3', 5' —monofosfato de adenosina cíclico (AMP cíclico) juega un papel importante en la "modulación" del broncospasmo. Adenosina trifosfato en presencia de adenilciclase es convertida en AMP cíclico, sustancia ésta que en su degradación metabólica reconoce la intervención de la enzima fosfodiesterasa. Se cree que la falta o la anomalía de la adenilciclase en la membrana celular origina disminución en

la producción de AMP cíclico desde el ATP; el resultado es un bloqueo parcial o un defecto del receptor beta adrenérgico (responsable, mediante la estimulación, de la broncorrelajación). El mecanismo del incremento de la irritabilidad de las vías aéreas consiste, pues, en una disminución de la respuesta por parte de los receptores beta<sup>(1, 2, 3, 5)</sup>. Esta es la teoría —muy aceptada— del asma basada en el bloqueo adrenérgico beta. Los agentes betaadrenérgicos (broncodilatadores) aumentan los niveles celulares de AMP cíclico e inhiben la liberación de mediadores químicos inducida por antígenos. Los agentes alfaadrenérgicos y colinérgicos (broncoconstrictores) parecen disminuir los niveles tisulares de AMP cíclico y aumentar la liberación inmunológica de mediadores químicos. Aún más, los efectos colinérgicos serían mediados por un segundo sistema de nucleótido que es el 3', 5'—monofosfato de guanosina cíclico (GMP cíclico)<sup>(1, 2, 3, 5)</sup>. (Ver Figura 1).

A todos estos acontecimientos tenemos que añadir uno más: el posible rol de las Prostaglandinas en la patogénesis del asma bronquial. Normalmente, a nivel del aparato respiratorio del hombre, están presentes las prostaglandinas E y F (PGE y PGF). Las prostaglandinas de la serie E, PGE 1 y PGE 2, son broncodilatadoras mientras que la prostaglandina F 2 alfa es broncoconstrictora<sup>(4)</sup>. Se ha encontrado que en los sujetos asmáticos existen niveles séricos de PGF 2 alfa significativamente más altos que en sujetos no asmáticos; en igual forma, los individuos asmáticos han demostrado poseer sensibilidad más manifiesta a la acción broncoconstrictora de PGF 2 alfa que los no asmáticos. Se ha postulado que la sobreproducción de PGF 2 alfa o el déficit de degradación metabólica de la misma (por ac-

tividad disminuida de la 15-hidroxiprostaglandina dehidrogenasa) pueden ser factores importantes en la patogénesis del asma. Ahora bien, la acción de las prostaglandinas parece estar íntimamente ligada al sistema de la adenilciclasa-adenosina monofosfato cíclico. La PGE 1 (prostaglandina con propiedades broncodilatadoras) produce aumento de la concentración de AMP cíclico que da por resultado la disminución de la liberación de histamina, en tanto que la PGF 2 alfa (con efectos broncoconstrictores) facilitaría la liberación de mediadores químicos. Es posible que la PGF 2 alfa inhibida la adenilciclasa y, consecuentemente, la disminución de AMP cíclico o bloquee los receptores de la PGE<sup>(6,7)</sup> (Ver Figura 2).

## DROGAS ANTIASMATICAS

### Metilxantinas (Teofilina)

Teofilina ha sido usada en el tratamiento y prevención del asma en niños y adultos por 25 años. El modo de acción radica en inhibir la fosfodiesterasa con lo cual se evita la destrucción metabólica del AMP cíclico; este hecho conduce, pues, al efecto broncodilatador<sup>(5)</sup>.

Como parte del nuevo método de tratamiento en el asma, la Teofilina debe ser administrada todo el día a fin de prevenir los accesos. Una adecuada respuesta terapéutica se logra con niveles hemáticos de 10-20 mcg/ml, los mismos que serán mantenidos con una dosis de 4 a 6 mg/kg. de peso y administrados cada 6 horas. El metabolismo de la Teofilina es más rápido en los niños que en los adultos, por ello las dosis en adultos serán inferiores. En sujetos fumadores o que presentan trastornos car-

díacos, hepáticos o renales, necesitan menos Teofilina, en razón de que su metabolismo se encuentra retardado. Los efectos tóxicos serios hacen su aparición cuando los niveles hemáticos alcanzan cifras de 25 mcg./ml. o mayores<sup>(5, 8, 9, 10)</sup>.

### Estimuladores adrenérgicos

La musculatura lisa bronquial posee receptores beta 2. La estimulación de los receptores beta 1 (miocardio) produce aumento del gasto cardiaco; la estimulación del receptor beta 2 causa broncodilatación.

Isoproterenol estimula ambos tipos de receptores con aparición de taquicardia. Hay otros beta estimulantes que selectivamente estimulan receptores beta 2 y se consigue la broncodilatación sin efectos cardiacos colaterales. Entre estos últimos fármacos, de los que se espera que nuevos estudios confirmen la utilidad terapéutica, contamos con Salbutamol (Ventilán, Ventolín) y Terbutalina (Bricanyl, Brethine)<sup>(5, 8, 9, 10)</sup>.

Terbutalina se encuentre en forma de tabletas y para inyección subcutánea y muy pronto estará disponible para ser administrada por vía inhalatoria. Teóricamente, Terbutalina inyectable debería ser ideal para un paciente con ataque asmático que también presenta hipertensión, taquicardia u otros trastornos cardiovasculares<sup>(5)</sup>. Como efectos colaterales se han registrado: nerviosismo, temblores musculares, cefalea, náusea, vómito, somnolencia, sudoración. En algunos pacientes se ha comprobado palpitaciones e incremento del trabajo cardiaco. A falta de estudios clínicos, no se recomienda a niños bajo los 12 años y en el embarazo. La dosis recomendada es 2,5 a 5 mg. tres veces al día<sup>(11)</sup>.

Salbutamol tiene una acción más duradera que la de isoproterenol; además, produce menor elevación de la presión arterial y de la frecuencia cardíaca que el isoproterenol y el metaproterenol<sup>(3, 8, 10)</sup>. Se encuentra en forma de aerosol y tabletas ingeribles; últimamente se está ensayando una preparación intravenosa, la misma que ha demostrado ser más segura que la aminofilina administrada por la misma vía. No obstante, otros estudios señalan que Salbutamol intravenoso ocasiona cambios metabólicos, tales como: incremento de la insulina plasmática y de los niveles de glucosa y una caída del potasio sérico (hipokalemia que puede predisponer la aparición de arritmias cardíacas). Frente a esta situación, la administración de Salbutamol por vía inhalatoria es más segura y permite conseguir un efecto broncorrelajante igual al que se obtiene con la forma intravenosa<sup>(12, 13, 14)</sup>. El Salbutamol es eficaz en el ser humano con una dosis oral de 2 a 5 mg.; la broncodilatación suele ocurrir en término de 15 minutos y la respuesta máxima aparece en 1 a 2 horas. Por inhalación, dosis de 100 a 200 mcg. causan broncorrelajación importante e inmediata que dura varias horas. (Ver Tabla II).

Muchos autores sostienen que la inhalación repetida de preparaciones adrenérgicas broncodilatadoras debería contraindicarse ya que ocasiona irritación importante de las vías respiratorias, taquifilaxia, hipoxia, retención del CO<sub>2</sub> (ver Tabla I) e irritabilidad al miocardio. Sin embargo, la inhalación de uno de estos preparados es particularmente útil para prevenir el ataque asmático cuando un hecho inevitable vaya a desencadenar el episodio asmático agudo<sup>(5)</sup>.

### **Cromoglicato disódico (Intal, Cromolín sódico)**

Este nuevo medicamento no tiene actividad broncodilatadora, antihistamínica, antiinflamatoria ni neurovegetativa; en esencia, se trata de una sustancia que previene la respuesta asmática en vez de tratar las consecuencias de dicha respuesta. Dicho de otra manera, cromoglicato ofrece un recurso profiláctico y no sintomático para el tratamiento del asma. El principal efecto del cromoglicato parece depender de su capacidad de estabilizar la membrana de las células cebadas e inhibir la degranulación de las mismas; es decir, bloquea la liberación de los mediadores químicos (histamina, sustancia de reacción lenta de la anafilaxia, serotonina, prostaglandinas, factor quimiotáctico de eosinófilos). (Ver Figura 3).

Cromoglicato ha demostrado ser efectivo en el asma extrínseca como en la intrínseca, aunque la primera responde mejor al tratamiento. En la práctica clínica, el medicamento se administra como inhalación en polvo utilizando un dispositivo especial (por vía oral es escasamente absorbido). Una dosis de 20 mg. proporciona protección importante durante 4 a 6 horas. La dosis diaria recomendada para adultos y niños mayores es de 4 cápsulas (cada una de 20 mg.), para luego pasar a una dosis reducida de mantenimiento. Es una droga útil en pacientes corticoidependientes (permite reducir la dosis de esteroides), en sujetos excesivamente dependientes de aerosoles broncodilatadores y en casos de asma inducida por el ejercicio o por exposición a antígenos específicos. Si no hay respuesta clínica favorable al cromoglicato en 2 a 4 semanas, el fármaco probablemente no sirve.

En lo que respecta a efectos indeseables, éstos son poco comunes; se ha reportado irritación de garganta y tráquea con producción de tos y, ocasionalmente, broncospasmo. Más raramente se ha informado de náusea, vómito y erupción maculopapulosa<sup>(5, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21)</sup>.

### **Corticosteroides**

Son usualmente efectivos en el control del asma. Aunque no se ha esclarecido totalmente el mecanismo de acción, se postula que estos fármacos promueven un incremento de los niveles tisulares de AMP cíclico, lo que conduce a una inhibición en la liberación de mediadores químicos<sup>(22)</sup>.

Las ventajas terapéuticas, de los corticosteroides, se ven contrarrestadas por los efectos indeseables conocidos. La terapia corticoidea sistémica es aplicada especialmente en estados severos y agudos, aunque varios estudios han señalado que las dosis altas en estos casos no ofrecen mayores ventajas<sup>(23)</sup> y en tratamientos a largo plazo en casos de asma crónica que no responda al tratamiento convencional<sup>(5)</sup>. La terapia corticoidea a días alternos frecuentemente hace posible el prevenir y controlar el asma y, fundamentalmente, reducir la aparición de los efectos indeseables, prefiriéndose para esta forma de tratamiento los corticosteroides de acción corta e intermedia. Deben ser usados en asociación a una xantina u otro fármaco convencional y no como sustitutos de estos fármacos<sup>(5)</sup>. La asociación hidrocortisona más aminofilina en algunos ensayos ha permitido obtener un efecto broncodilatador más prolongado que aquel obtenido con aminofilina sola. Esta, tal vez, sea una conducta terapéutica inicial en los pacientes admitidos en el estado de mal asmático para controlar el broncospasmo<sup>(24)</sup>.

Vale destacar que ciertas preparaciones antiasmáticas incluyen barbitúricos, teofilina y corticosteroides, lo cual da como resultado que el barbitúrico (catalogado como inductor enzimático) promueva una más rápida degradación de los corticosteroides a nivel hepático, acortándose el tiempo de acción de éstos<sup>(5)</sup>.

Un reciente avance en la terapia del asma es la introducción de corticosteroides aerosoles como el Dipropionato de Beclometasona para el tratamiento a largo plazo. Este fármaco va a actuar en forma local en el árbol traqueobronquial sin provocar alteraciones en la función del eje hipófisis-suprarrenal. Por otra parte, Beclometasona por vía inhalatoria permite reducir e incluso anular las necesidades orales de corticosteroides, con resultados satisfactorios. De hecho, se evaden los efectos colaterales sistémicos de los corticosteroides.

La dosis efectiva total de corticosteroides administrados por vía inhalatoria usualmente varía entre 1/2 y 1/20 de la dosis de corticosteroide oral. La dosis promedio de Beclometasona es 100 mcg. cuatro veces al día. Los efectos secundarios de corticosteroides administrados por vía inhalatoria son poco frecuentes e incluyen ronquera, candidiasis orofaríngea y posibles cambios atróficos del epitelio respiratorio. Por último, es necesario anotar que durante los ataques de asma bronquial los corticosteroides aerosoles no útiles y más bien están contraindicados en razón de que incrementan la resistencia y obstrucción de las vías respiratorias<sup>(5, 25)</sup>.

Es de esperar en el futuro que los nuevos datos conducentes a descifrar los mecanismos íntimos de orden etiopatogénico y fisiopatológico del asma bronquial, redunden en la consecución de fármacos capaces de controlar el asma en forma más satisfactoria.

Los nuevos fármacos recientemente introducidos, están siendo ya de utilidad para controlar los síntomas asmáticos en muchos pacientes, sin embargo, ellos no son la panacea y, aún más, sus efectos indeseables pueden ser significativos. El médico trata-

rá de escoger la terapia más adecuada, en la cual probablemente junto a un fármaco clásico añadirá uno de reciente introducción, considerando para ello las condiciones particulares de cada paciente.

## BIBLIOGRAFIA

1. REED, CH. E.: Patogenia del asma. *Clínicas Médicas de Norte América*, 58: 55, 1974.
2. La Nouvelle Presse Médicale. *Physiopathologie de L'Asthme*, 6: 329, 1977.
3. LEVISON, H. et al.: Asma: conceptos actuales. *Clínicas Pediátricas de Norte América*, 21: 952, 1974.
4. KAMBUROFF, P. L.: Bronchometer tone and its modification by certain drugs. *Postgraduate Medical Journal*, 52: 190, 1976.
5. WEISBERG, S. C.: and KAISER, H. B.: New drugs in treatment of asthma. *Postgraduate Medicine*, 60: 133, 1976.
6. NEMOTO, T. et al.: Serum prostaglandin levels in asthmatic patients. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 57: 89, 1976.
7. OKAZAKI, et al.: Prostaglandins and asthma: the use of blood components metabolic studies. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 57: 124, 1976.
8. FINK, J. N. and SOSMAN, A. J.: Terapéutica del asma bronquial. *Clínicas Médicas de Norte América*, 57: 795, 1973.
9. KERN, J. W. and LIPMAN, A. G.: Rational Theophylline therapy. *Drug Intelligence and Clinical Pharmacy*, 11: 144, 1977.
10. RICHERSON, H. B.: Tratamiento sintomático de adultos con asma bronquial. *Clínicas Médicas de Norte América*, 58: 135, 1974.
11. *The Medical Letter*. Terbutalina for asthma, 17: 81, 1975.
12. FEMI-PEARSE, D. et al.: Comparison of intravenous aminophylline and salbutamol in severe asthma. *British Medical Journal*, 1: 491, 1977.
13. NEVILLE, A. et al.: Metabolic effects of Salbutamol: comparison of aerosol and intravenous administration. *British Medical Journal*, 1: 413, 1977.
14. WILLIAMS, S. J. et al.: Comparison of intravenous aminophylline and salbutamol in severe asthma. *British Medical Journal*, 4: 685, 1975.
15. ALTOUNYAN, R. E.: Pruebas clínicas del modo de acción del cromoglicato disódico en el asma. *Alergia*, XX: 81, 1972.
16. COOPER, E. J. et al.: Sodium cromoglycate in chronic asthma. *British Medical Journal*, 1: 361, 1976.
17. FLORES, G.: Cromoglicato y asma bronquial. *Alergia*, XIX: 55, 1971.
18. FOREMAN, J. C. and GARLAND, L. G.: Cromoglycate and other antiallergic drugs: a possible mechanism of action. *British Medical Journal*, 1: 820, 1976.
19. FREEDMAN, S. O.: New perspectives in allergic asthma. *Canadian Medical Association Journal*, 114: 346, 1976.
20. HOWELL, J. B.: Cromoglicato disódico: su sitio en el tratamiento del asma. *Alergia*, XX: 107, 1972.
21. RYO, V. T. et al.: Cromolyn therapy in patients with Bronchial Asthma. *JAMA*, 236: 927, 1976.
22. KIRPADRICK, CH. H.: Terapéutica esteroide de enfermedades alérgicas. *Clínicas Médicas de Norte América*, 57: 1.299, 1973.
23. BRITTON, M. G. et al.: High-dose corticosteroids in severe acute asthma. *British Medical Journal*, 2: 73, 1976.
24. MEDRADO, V. e CARVALHO, F.: Sobre a associação xantínico-hidrocortisona na asma bronquial. *Revista Brasileira Clínica Terapéutica*, 5: 165, 1976.
25. BONDAREVSKY, E. et al.: Beclomethasone dipropionate use in chronic asthmatic patients. *JAMA*, 236, 1.969, 1976.

# T A B L A I

## SUBSTANCIAS QUE MODIFICAN LA LUZ BRONQUIAL

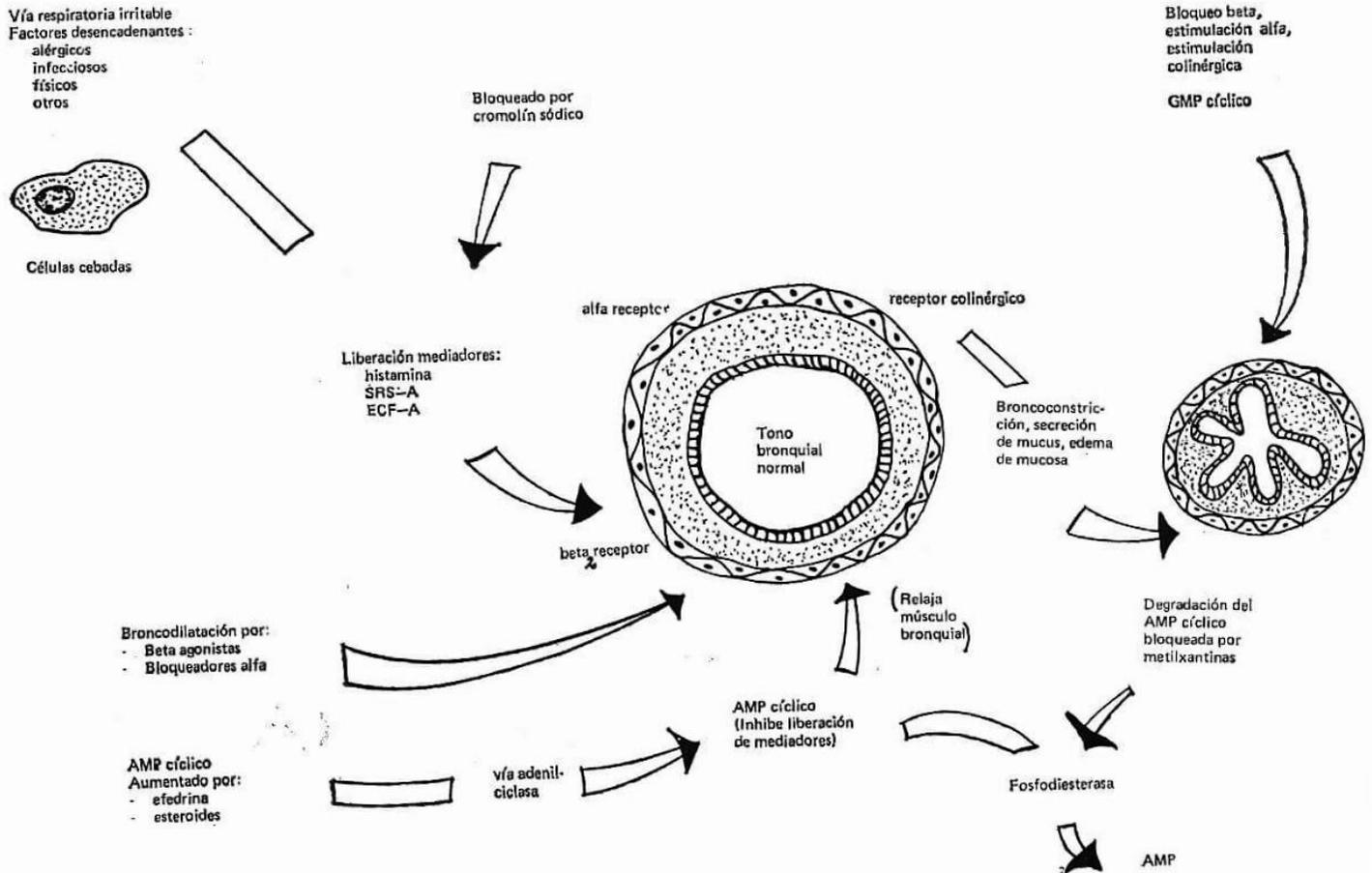
DILATACION	CONSTRICION
<p>Estimulación simpática eferente Adrenalina Drogas simpaticomiméticas:</p> <p style="padding-left: 20px;">estimulantes beta-receptores bloqueadores alfa-receptores Teofilina y otros derivados xánticos Efedrina</p> <p>Atropina y análogos Anestésicos locales Prostaglandinas (E 2 y F 2 beta).</p>	<p>Estimulación vagal eferente Acetilcolina, Metacolina Estimulantes alfa-adrenorreceptores</p> <p>Bloqueadores beta-adrenorreceptores</p> <p>Irritación química y mecánica local</p> <p>Hipoxia Exceso de CO<sub>2</sub> Prostaglandinas (F 2 alfa) Histamina, brandicina, 5-hidroxitriptamina, SRS-A.</p>

# T A B L A II

## ACTIVIDAD COMPARATIVA DE LAS DROGAS ADRENERGICAS Y SIMPATICOMIMETICAS SOBRE LOS ADRENORRECEPTORES

Droga	ACTIVIDAD DEL RECEPTOR		
	Alfa	Beta 1	Beta 2
Fenilefrina	+	—	—
Norepinefrina	+	±	±
Epinefrina	+	+	+
Soterenol	+	+	+
Isoproterenol	—	+	+
Isoetharine	—	±	+
Metaproterenol	—	±	+
Terbutalina	—	—	+
Trimetoquinol	—	—	+
Salbutamol	—	—	+

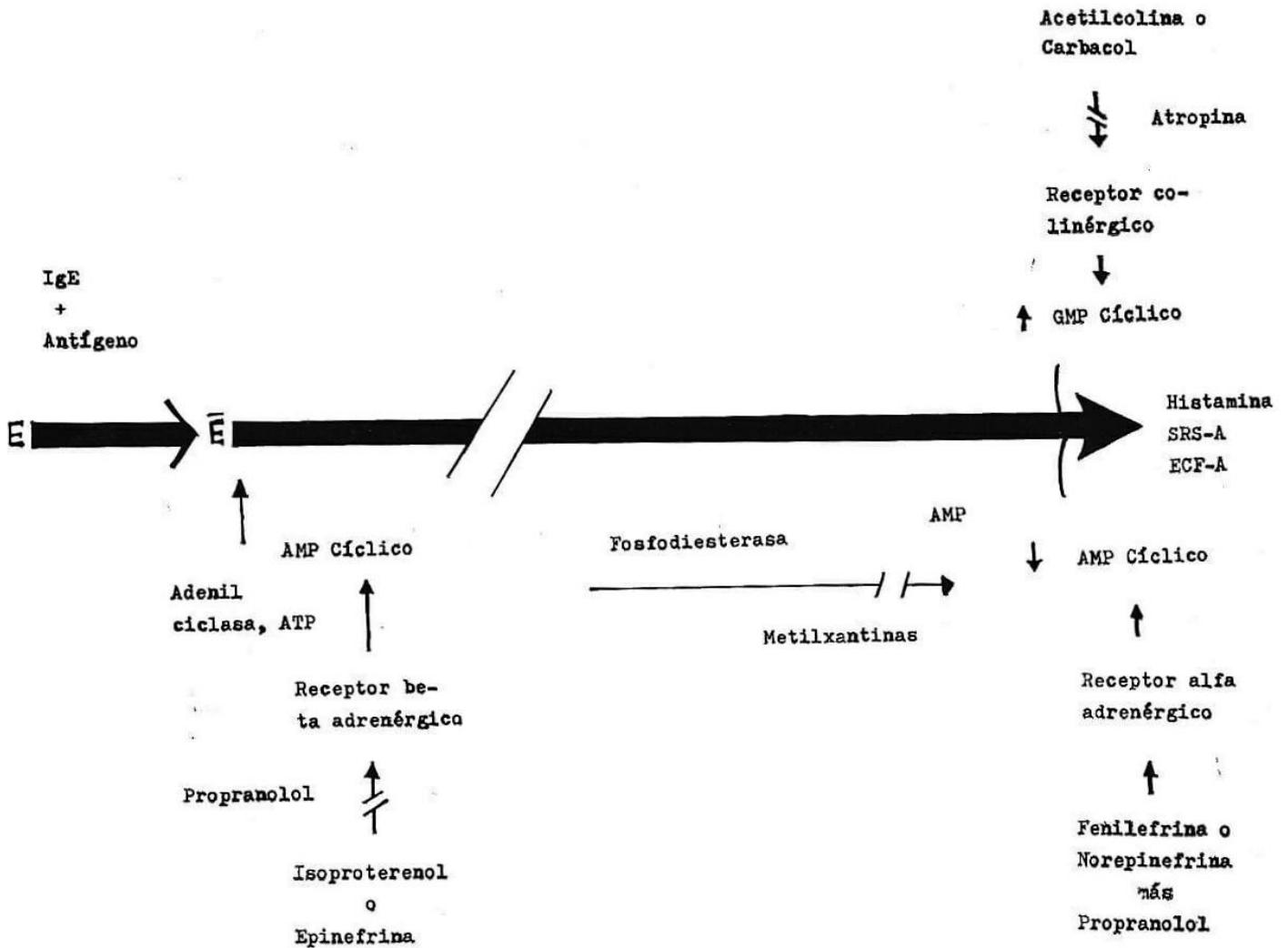
FIGURA 1



Interrelaciones de los receptores alfa, beta y colinérgicos en el asma y los efectos sobre la vía respiratoria y sitios de acción de las drogas usadas en el tratamiento.

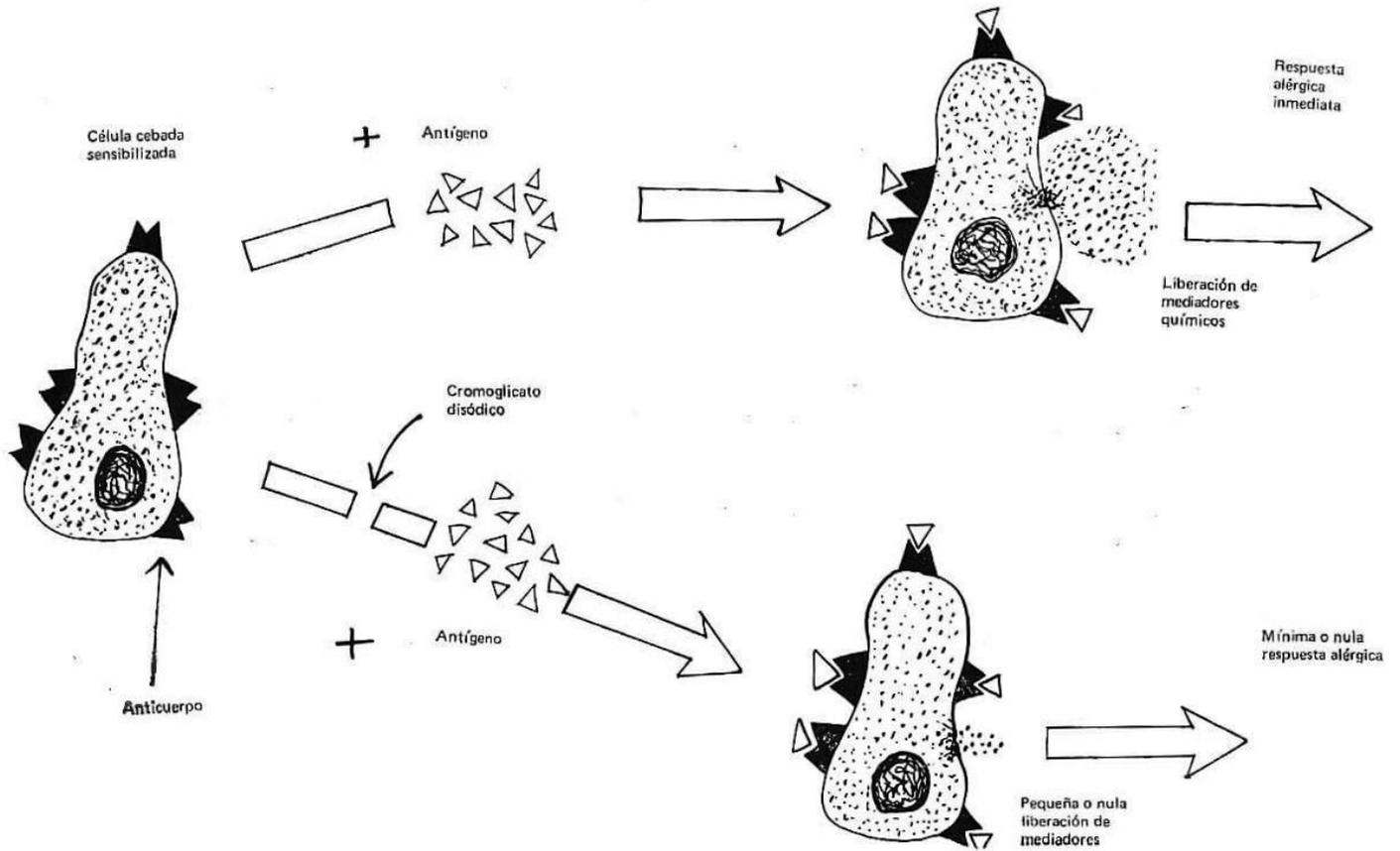
SRS-A, sustancia de reacción lenta de la anafilaxia; AMP, adenosina monofosfato; ECF-A, factor quimiotáctico de eosinófilos de la anafilaxia; GMP, guanosina monofosfato.

FIGURA 2



CONTROL DE LA LIBERACION DE LOS MEDIADORES QUIMICOS POR AMP CICLICO Y GMP CICLICO.

FIGURA 3



SITIO DE ACCION DEL CROMOGLICATO DISODICO.