INDICE

I- INTRODUCCION

II- DEFINICION Y CLASIFICACION

III- PLANIFICACION TERAPEUTICA: OBJETIVOS Y ESTRATEGIA

IV- MEDIDAS PREVENTIVAS

V- MEDICAMENTOS ANTIASMATICOS

1- Broncodilatadores
- Agonistas β-adrenérgicos
- Metilxantinas
- Anticolinérgicos

2- Antiinflamatorios
- Corticoesteroides
- Otros antiinflamatorios

VI- DISPOSITIVOS POR VIA INHALATORIA

VII- TRATAMIENTO DE MANTENIMIENTO

VIII- TRATAMIENTO DE LAS CRISIS

IX- SITUACIONES ESPECIALES
* Embarazo
* Ancianos

X- CONCLUSIONES

XI- BIBLIOGRAFIA

I- INTRODUCCION

El asma es una enfermedad crónica, cuya prevalencia en España oscila entre el 2-6 %, que presenta unas características que la hacen diferente a cualquier otra enfermedad respiratoria. Afecta a ambos sexos y a todas las edades, pudiendo tener en ocasiones un origen hereditario. Cursa con crisis que se desencadenan por factores de origen diverso (químico, biológico, ejercicio físico, emocional, etc.). Se puede asociar a otras enfermedades como rinitis, dermatitis, conjuntivitis, poliposis nasal, etc.; y presenta una gran variabilidad, tanto en la gravedad como en la frecuencia de aparición de las crisis (1).

El asma puede cursar de forma asintomática durante largos períodos de tiempo -incluso años- o sintomática, manifestándose con síntomas episódicos de tos, disnea, sibilancias u opresión torácica; no obstante, algunos enfermos asmáticos pueden tener pocos síntomas pero con una grave limitación al flujo aéreo y en éllos el diagnóstico es más difícil. Generalmente son suficientes una historia clínica detallada, una correcta exploración física, alguna determinación analítica y una radiografía de tórax para orientar el diagnóstico, pero éste debe confirmarse mediante pruebas funcionales respiratorias (1,2) (ver Tabla 1).

II- DEFINICION Y CLASIFICACION

A pesar de que el asma es una enfermedad conocida desde la antigüedad, aún no se ha conseguido establecer una definición totalmente satisfactoria; la mayoría de las propuestas incluyen tres aspectos fundamentales: obstrucción, hiperreactividad e inflamación bronquiales. De acuerdo con ello se puede considerar al asma como una enfermedad **inflamatoria** de las vías aéreas que se asocia a una marcada **hiperreactividad bronquial** frente a estímulos diversos. Ambos fenómenos originan una **obstrucción bronquial** cuya intensidad varía de manera espontánea o por la acción terapéutica (3,4).

Existen diferentes formas de clasificar el asma. En función de sus características clínicas, el National Heart Lung and Blood Institute de EE.UU. lo clasifica esencialmente en leve, moderada o grave (3) (ver Tabla 2); y en función de los mecanismos inmunológicos, en asma extrínseca y asma intrínseca (2) (ver Tabla 3).

CRITERIOS DIAGNOSTICOS DEL ASMA
• Crisis nocturnas de tos, disnea, sibilancias, opresión torácica, solos o en combinación
• Sintomatología típica de asma intermitente, que puede pasar a frecuente y/o grave
• Historia de hiperreactividad bronquial aumentada, por la existencia de una clínica asmática desencadenada por estímulos como esfuerzo, aire frío, aeroalergenos, ozono, infecciones del tracto respiratorio, estrés, vapores de productos químicos, etc.
• Demostración de la reversibilidad de la obstrucción de las vías aéreas o del aumento de la respuesta de la obstrucción bronquial provocada por la inhalación de histamina o metacolina

Tabla 1. Tomada de (1)

CLASIFICACIÓN DEL ASMA	
TIPO	CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS
LEVE	• Sintomatología (sibilancias/tos/disnea) intermitente (<1-2 veces a la semana) y breve (<1 hora). • Ausencia de sintomatología en los períodos de intercrisis. • Sintomatología (sibilancias/tos/disnea) durante la actividad de breve duración (<media hora). • Sintomatología (tos/sibilancias) infrecuente (<2 veces al mes) durante la noche.
MODERADA	• Síntomas > 1-2 veces a la semana. • Las exacerbaciones alteran el sueño y la actividad normal. • Las exacervaciones pueden durar varios días. • Cuidado de emergencia ocasional.
GRAVE	• Sintomatología contínua. • Limitación del nivel de actividad. • Exacerbaciones frecuentes. • Frecuente sintomatología nocturna. • Ocasional hospitalización y tratamiento de urgencia.

Tabla 2. Tomada de (3)

CLASIFICACIÓN POR MECANISMOS INMUNOLÓGICOS			
	EXTRÍNSECA ATÓPICA	EXTRÍNSECA NO ATÓPICA	INTRÍNSECA
Edad de comienzo	Infancia	Adulta	Adulta
Mecanismo inmunológico	Tipo I*	Tipo III**	Desconocido
Antecedentes familiares	Casi siempre	A veces	A veces
Antecedentes alérgicos	Si	Si/No	No
Cuadros asociados:			
Rinitis	Si	No	No
Eccema	Si	No	No
Sinusitis	No	No	Si
Polipos nasales	No	No	Si
Intolerancia AAS	No	No	Si
Pruebas cutáneas	Varias +	+ Tardías	Negativas
IgE totales	Elevadas	Normales	Normales
Eosinofilia	Moderada	Moderada	Elevada

+: Positivas
AAS: ácido acetilsalicílico y antiinflamatorios no esteroideos (AINE)
* Tipo I: Reacción inmunológica de tipo inmediato (Anafilaxia).
** Tipo III: Reacción inmunológica mediada por inmunocomplejos.

Tabla 3. Tomada de (2)

III- PLANIFICACION TERAPEUTICA: OBJETIVOS Y ESTRATEGIA

Los objetivos del control y tratamiento del asma son (1,4):

1) Suprimir los síntomas (diurnos y nocturnos) o reducirlos, de manera que no interfieran con la actividad cotidiana social, laboral o escolar.

2) Disminuir el número y gravedad de las crisis.

3) Mantener un flujo espiratorio máximo (FEM) >80%, la variabilidad <20% y la prueba broncodilatadora negativa.

4) Conseguir el cumplimiento de la pauta de tratamiento y una técnica correcta de inhalación.

5) Realizar un aprendizaje mínimo de un plan de autocuidado, de forma que el paciente sepa identificar tempranamente una crisis, aprenda a vigilar el FEM con el medidor de flujo máximo (*"peak-flow meter"*), sepa qué hacer cuando el FEM esté bajo (cambio de tratamiento y dosis); así como, cuándo es necesario solicitar asistencia sanitaria.

6) Prevenir los efectos adversos de los medicamentos, utilizando el menor número posible de fármacos a la dosis mínima eficaz.

7) Prevenir la mortalidad por asma.

Antes de instaurar un plan terapéutico, es preciso realizar en primer lugar un **diagnóstico** correcto, evitando incluir enfermos no asmáticos con manifestaciones clínicas similares (enfermedad pulmonar obstructiva crónica [EPOC], bronquiolitis, etc.); y excluir a los pacientes asmáticos con síntomas atípicos. En segundo lugar, debe realizarse una **valoración integral** del paciente, teniendo en cuenta la clínica, estado funcional, factores desencadenantes, patología asociada, nivel sociocultural, etc. (1).

El **plan terapéutico** deberá incluir: 1) medidas preventivas que eviten los factores desencadenantes; 2) tratamiento farmacológico, teniendo en cuenta la base inflamatoria de la enfermedad; y 3) educación sanitaria del paciente (1). Este último aspecto no se abordará por salirse del contexto de esta monografía.

Con posterioridad, y de forma periódica, se realizará un **control y evaluación** del plan terapéutico establecido (1). Adicionalmente -y como complemento- resulta de utilidad valorar la calidad de vida del paciente; ya que ello permite evaluar el impacto de la enfermedad sobre el individuo y su modificación como consecuencia del tratamiento (5,6).

IV- MEDIDAS PREVENTIVAS

Dentro de las medidas preventivas destacan fundamentalmente las actuaciones encaminadas a evitar factores desencadenantes como determinados alergenos o fármacos (7,8).

El asma se asocia con frecuencia a atopia; es importante evitar los factores que empeoran o

desencadenan la enfermedad, especialmente cuando -como ocurre en el asma ocupacional- existe un único agente sensibilizante. En los casos en los que se han identificado alergenos ambientales hay que procurar evitar en lo posible la exposición a éstos. Existen evidencias de que la exposición durante la infancia a elevados niveles de ácaros de polvo doméstico, se asocia a una mayor sensibilización. Otros factores que también la facilitan son: el nivel socioeconómico, el tabaquismo de los padres, la dieta y una especial susceptibilidad genética (7).

Entre los medicamentos más frecuentemente implicados como factores que pueden exacerbar o precipitar el asma, se incluyen el ácido acetilsalicílico (AAS), otros antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), y los betabloqueantes; aunque hay otros fármacos que pueden causar hipersensibilidad (8).

La incidencia de fenómenos de intolerancia al AAS es superior y de mayor gravedad entre la población de asmáticos; además, son frecuentes las reacciones cruzadas con otros AINEs. Los betabloqueantes, pueden causar broncoespasmo -incluso los cardioselectivos- mediante bloqueo bronquial de los receptores β_2, responsables de la broncodilatación. En este sentido en la literatura se señala que estos fármacos no deben utilizarse en pacientes con asma o con EPOC, a menos que no haya otro tratamiento alternativo posible; en cuyo caso, se contemplará la posibilidad de aparición de broncoespasmo adoptándose las debidas precauciones (8).

V- MEDICAMENTOS ANTIASMATICOS

Los dos grandes grupos de medicamentos utilizados en el tratamiento del asma son los **broncodilatadores** y los **antiinflamatorios**. Algunos autores consideran a los broncodilatadores como "paliativos" por mejorar la sintomatología, y a los antiinflamatorios como "curativos" por actuar sobre la base inflamatoria de la enfermedad. Entre los primeros se incluyen los agonistas β-adrenérgicos, las metilxantinas, y los anticolinérgicos. Entre los segundos están los corticoesteroides y otros antiinflamatorios: cromoglicato sódico y nedocromilo (9).

A continuación se describen las características más relevantes de estos medicamentos como son el mecanismo de acción, farmacocinética y acciones farmacológicas, uso terapéutico y reacciones adversas.

1- Broncodilatadores

- Agonistas β-adrenérgicos

Estos fármacos actúan sobre los receptores adrenérgicos de forma selectiva -estimulando únicamente los receptores β_2- o de forma no selectiva, estimulando los receptores β_1 y β_2. Sólo nos ocuparemos de los agonistas β-adrenérgicos selectivos (agonistas β_2-adrenérgicos), pues los no selectivos han dejado de considerarse fármacos de elección dentro del arsenal terapéutico del asma (8,9), ya que al estimular a los receptores β_1 originan efectos adversos que suponen una clara desventaja frente a los selectivos (9). En España, los agonistas β_2-adrenérgicos (β_2A) comercializados actualmente son: bambuterol, carbuterol, clenbuterol, fenoterol, formoterol, procaterol, reproterol, salbutamol, salmeterol y terbutalina (10).

Los β_2A presentan una elevada afinidad por los receptores β_2 presentes en la superficie celular

del músculo liso, de forma que tras unirse a ellos se activa la adenilciclasa, aumenta el AMP cíclico intracelular y, como consecuencia, se relaja la musculatura lisa bronquial y bronquiolar (9).

Estos fármacos tienen algunas características farmacocinéticas comunes, pero se diferencian entre ellos en la duración de su acción que está determinada por la velocidad a la que se metabolizan y por la duración de su unión a los receptores de la membrana celular (9). Distinguiéndose entre los de **acción corta** (β_2A-AC): bambuterol, carbuterol, clenbuterol, fenoterol, procaterol, reproterol, salbutamol y terbutalina; y entre los de **acción prolongada** (β_2A-AP): formoterol y salmeterol (10).

La principal **acción farmacológica** de los β_2A consiste en la relajación de la musculatura lisa de las vías respiratorias, desde los bronquios terminales hasta la traquea, originando broncodilatación. Actúan con independencia del agente inductor del espasmo bronquial (histamina, metacolina, aire frío, etc.), protegiendo frente a cualquier estímulo broncoconstrictor. También pueden inhibir la liberación de los mediadores de los mastocitos y de la acetilcolina del sistema colinérgico, pero no actúan sobre la respuesta tardía o inflamatoria (9,11).

Las **indicaciones** de los β_2A varían en función de la duración de su acción. Los β_2A-AC, administrados por vía inhalatoria, están indicados en el tratamiento sintomático del asma leve y se utilizan a demanda, con un amplio margen de seguridad (9); considerándose a estos fármacos como los más eficaces tanto en el tratamiento del broncoespasmo agudo como en la prevención del asma secundario al ejercicio físico (8,12). Cuando se administra un β_2A-AC más de cuatro veces al día o el paciente presenta síntomas nocturnos, el asma no está bien controlada, debiendo considerarse la necesidad de instaurar un tratamiento antiinflamatorio o, si éste ya se había iniciado, habrá que ajustar la dosis (8,9).

Los β_2A-AP, administrados por vía inhalatoria, no deben utilizarse a demanda y estan indicados en el tratamiento de mantenimiento del asma en asociación con corticoesteroides inhalados (8,9), siendo de especial utilidad en pacientes asmáticos con síntomas nocturnos (12). Por el contrario, no están indicados en el tratamiento de las crisis agudas, en las que sí lo están los β_2A-AC (9).

Administrados por vía oral, los β_2A son menos eficaces y tardan más tiempo en iniciar su acción que cuando se administran por vía inhalatoria; si bien pueden ser utilizados en niños pequeños en los que no se puedan utilizar de forma eficaz los dispositivos de inhalación (12).

Las **reacciones adversas** asociadas a los β_2A -temblor, taquicardia, palpitaciones y vasodilatación- suelen presentarse con mayor incidencia cuando se administran por vía oral que cuando se administran por vía inhalatoria; aunque en inhalación, a dosis elevadas, también pueden causar temblor y palpitaciones (8,11).

La utilización de los β_2A de forma regular -en especial fenoterol- se ha asociado a un aumento de la hiperreactividad bronquial superior al observado cuando son utilizados a demanda. Por otra parte, en algunos estudios se ha descrito una menor protección frente a la hiperreactividad bronquial en pacientes que utilizan salmeterol; mientras que en otros, no se ha detectado dicho deterioro en el control de la enfermedad tras su utilización durante un período de tiempo superior a seis meses (12).

Los β_2A en inhalación se han asociado a un aumento de la mortalidad, aunque este hecho no se ha establecido de forma definitiva; en concreto se han descrito casos de muerte súbita tras la utilización regular de salmeterol, si bien no se ha podido clarificar una relación causal (12).

- Metilxantinas

Las metilxantinas -teofilina de distintos tipos de liberación, sus sales y derivados- se utilizan en el tratamiento de enfermedades obstructivas de las vías respiratorias por su efecto broncodilatador; si bien, existe cierta controversia sobre su utilidad (8,11,13).

El **mecanismo de acción** de la teofilina no se conoce por completo. Se han propuesto diferentes mecanismos como son la inhibición de las fosfodiesterasas tipo III y IV -que originan relajación muscular e inhibición de la respuesta inflamatoria respectivamente-, y la interacción con las proteínas reguladoras de los nucleótidos, con el metabolismo de los fosfolípidos o con el transporte del calcio (9).
Los niveles plasmáticos alcanzados tras la administración de teofilina pueden variar considerablemente de unos individuos a otros, y en un mismo individuo, según el tipo de preparado administrado y en función de las fluctuaciones del metabolismo hepático (9).

El metabolismo de la teofilina puede verse acelerado por el tabaco y por algunos medicamentos (rifampicina, fenobarbital, carbamacepina, primidona, fenitoina, etc.); y retardado en la descompensación cardíaca, insuficiencia hepática, fiebre y por ciertos medicamentos: alopurinol, cimetidina, macrólidos, quinolonas, lincomicina, clindamicina, anticonceptivos orales, propranolol, diltiazem, verapamilo y vacuna antigripal (8,9).

Estas variaciones en el metabolismo de la teofilina pueden tener significación clínica e incluso pueden ocasionar cuadros de intoxicación teofilínica. Se recomienda ajustar la dosis de teofilina de forma individualizada, preferentemente a partir de los niveles plasmáticos del fármaco (9).

La vía intravenosa no suele utilizarse en el tratamiento de las crisis agudas, debido a los efectos adversos que origina. No se debe administrar por vía rectal, no sólo por su absorción errática sino por los efectos adversos locales que presenta (9,11). Su utilización en asociación con sedantes, antitusígenos y expectorantes también está desaconsejada (9).

El efecto broncodilatador de la teofilina es menos potente que el de los β_2A (12). Los niveles plasmáticos de teofilina se deben mantener dentro del rango terapéutico (10-20 mg/l) (14). La teofilina mejora el transporte mucociliar y, según algunas publicaciones recientes, tras la provocación alergénica no sólo inhibe la respuesta asmática precoz sino también la tardía (9). Al parecer, presenta algún efecto sobre el proceso inflamatorio crónico de los pacientes asmáticos, aunque no se ha podido establecer la significación clínica del mismo (8,9).

En cuanto a su **uso terapéutico**, en la actualidad se dispone de diferentes tipos de teofilinas para administración oral, aunque se recomienda utilizar aquellos preparados en los que la liberación de principio activo no se ve alterada por las condiciones fisiológicas del tracto gastrointestinal; y se prefieren las formas de liberación sostenida a las de liberación no sostenida (9).

El tratamiento se inicia con una dosis baja que se va aumentando progresivamente a lo largo de un período de varios días o semanas (9). En adultos no fumadores con una dosis oral de teofilina de 10-12 mg/kg/día suelen alcanzarse concentraciones terapéuticas (14).

La British Thoracic Society ha recomendado restringir la utilización de teofilina a adultos con asma no controlada con un tratamiento paliativo con β_2A-AC y preventivo con corticoesteroides inhalados u otros antiinflamatorios, y a niños en los que el asma crónica no se controla con β_2A-AC o β_2A-AP, ni con dosis elevadas de corticoesteroides inhalados u otros antiinflamatorios (14).

La teofilina y sus derivados se consideran broncodilatadores de segunda elección; ya que, a pesar de ser eficaces, son difíciles de utilizar, debido a que tienen un estrecho margen terapéutico, se asocian a un perfil de reacciones adversas potencialmente graves y requieren en algunos casos la monitorización de los niveles plasmáticos (8).

Las **reacciones adversas** de la teofilina están relacionadas con los niveles plasmáticos del fármaco, las más frecuentes son las gastrointestinales (náuseas y vómitos), que pueden aparecer a niveles plasmáticos terapéuticos constituyendo una de las principales causas de interrupción del tratamiento. También se han descrito frecuentemente efectos cardiovasculares (arritmia supraventricular y ventricular) que suelen aparecer cuando los niveles plasmáticos superan los 20 mg/l; los efectos adversos de tipo neurológico (cefalea, convulsiones y coma) pueden aparecer al iniciar el tratamiento y suelen asociarse a niveles plasmáticos elevados (9,14). No obstante, los efectos adversos graves (convulsiones, arritmias) pueden aparecer antes que los leves (náuseas, vómitos y cefalea) y a concentraciones plasmáticas que se encuentran dentro o ligeramente por encima del margen terapéutico (8).

- Anticolinérgicos

Estos fármacos se han utilizado clásicamente en el tratamiento del asma. En España, el único anticolinérgico en inhalación disponible es el bromuro de ipratropio, derivado de la atropina (11).

Los anticolinérgicos, mediante la inhibición del tono intrínseco vagal, antagonizan la unión de la acetilcolina a los receptores muscarínicos de la musculatura lisa bronquial, originando broncodilatación (9). El bromuro de ipratropio, por vía inhalatoria, actúa bloqueando competitivamente la acetilcolina a nivel bronquial, sin afectar a otros órganos (11,13).

El efecto broncodilatador de los anticolinérgicos por vía inhalatoria, comparado con el de los agonistas β-adrenérgicos, es más lento y menos pronunciado, aunque de mayor duración. Sin embargo, algunos pacientes con EPOC parcialmente reversible, pueden reaccionar mejor a los anticolinérgicos que a los agonistas β-adrenérgicos (9,11,13).

Estos fármacos bloquean el efecto broncoconstrictor inducido por distintos irritantes, por la hiperventilación o por el aire frío. En cambio, no presenta un efecto significativo sobre el broncoespasmo inducido por la provocación alergénica ni, a menudo, sobre el inducido por el ejercicio (9).

A diferencia de la atropina, el bromuro de ipratropio por vía inhalatoria no suele alterar la

secreción bronquial ni producir otros signos de bloqueo colinérgico (13). Presenta un efecto broncodilatador débil, inferior a la de los agonistas β_2-adrenérgicos, y de acción lenta (11,12).

El bromuro de ipratropio se utiliza en ocasiones como tratamiento coadyuvante por vía inhalatoria de la EPOC. En el tratamiento del asma ha sido de utilidad en pacientes ancianos con un componente de obstrucción crónica de las vías aéreas (11,12) o en niños con asma intrínseca (11).

Las **reacciones adversas** de los anticolinérgicos en inhalación son escasas y se limitan a sequedad y mal sabor de boca; no se han descrito efectos sistémicos extrapulmonares ya que su absorción es mínima (9).

2- Antiinflamatorios

- Corticoesteroides

Los corticoesteroides al parecer, reducen la producción de mediadores de la inflamación (leucotrienos, prostaglandinas, factor agregante de plaquetas) (8). No actúan de forma directa sobre los factores que provocan la obstrucción bronquial (mucosa congestiva, hipersecrección mucosa, constricción del músculo liso) sino sobre los procesos que, por medio de diversos mecanismos, terminan por inducir dichos factores (13).

A corto plazo, no afectan la liberación de mediadores de los mastocitos, y por tanto no alteran la respuesta inmediata, pero inhiben a los macrófagos y a los eosinófilos, bloqueando la respuesta tardía. En cambio, tras su uso a largo plazo si pueden disminuir la fase inicial de la respuesta, posiblemente por una reducción del número de células mastoideas (8).

Los corticoesteroides reducen la extravasación microvascular en las vías respiratorias e inhiben la afluencia de células inflamatorias al pulmón tras la exposición alergénica (8,9,11). Además, reducen la hiperreactividad bronquial, si bien este efecto no se consigue hasta pasados tres meses del tratamiento, por lo que es importante su utilización regular (8).

La **vía inhalatoria** es la más adecuada para la administración de corticoesteroides en el tratamiento del asma, ofreciendo una mayor seguridad y utilidad que la vía oral. Los corticoesteroides administrados en inhalación a menudo causan reacciones adversas locales como ronquera e infecciones fúngicas orofaringeas, que pueden evitarse realizando enjuagues de boca y utilizando un inhalador presurizado con una cámara de inhalación. Las reacciones adversas sistémicas suelen aparecer cuando se utilizan durante períodos prolongados de tiempo a dosis superiores a 1mg/día de dipropionato de beclometasona u otros corticoesteroides a dosis equiactiva en adultos, o superiores a 400 μg/día en niños (9).

Cuando se administran por **vía sistémica** es preferible utilizar los de bajo o nulo efecto mineralocorticoide, como la metilprednisolona, prednisona, prednisolona o dexametasona; la relación entre actividad antiinflamatoria y efectos secundarios es similar para estos corticoesteroides aunque su farmacocinética es diferente. Tras su administración oral, presentan una buena biodisponibilidad la dexametasona, betametasona, triamcinolona, prednisona, prednisolona y metilprednisolona; las dos primeras tienen una vida media mucho más larga (5

horas), aunque la metilprednisolona presenta una mejor penetración en los tejidos pulmonares y se elimina más lentamente que otros corticoesteroides administrados por vía sistémica como la prednisona y la prednisolona (9).

Las reacciones adversas asociadas a la utilización de corticoesteroides por vía sistémica suelen aparecer cuando se utilizan dosis superiores a 10 mg/día de prednisona -o prednisolona u otros a dosis equiactiva- durante largos períodos de tiempo. Algunas de estas reacciones son: infecciones respiratorias, cara de luna llena, osteoporosis, atrofia de piel y músculos, diabetes, disminución de la cicatrización, inhibición suprarrenal, reacciones psicóticas y alteraciones del crecimiento en niños (9).

En el tratamiento de las crisis agudas, a menudo es necesario administrarlos por vía oral o parenteral. La dosis oral recomendada es de 16-32 mg diarios de metilprednisolona, o una dosis equiactiva de otro corticoesteroide, siendo utilizados en posología decreciente a lo largo de varios días o semanas. Por vía parenteral, se recomiendan dosis de 40-125 mg de metilprednisolona o una dosis equiactiva de otro corticoesteroide. La utilización de preparados "depot" está desaconsejada, ya que imposibilita una adaptación rápida de la dosis (especialmente en caso de efectos adversos); también se desaconseja la administración prolongada de corticoesteroides orales, especialmente en niños (9).

- Otros antiinflamatorios

En nuestro país están disponibles el cromoglicato sódico y el nedocromilo en inhalación y antihistamínicos H1 como ketotifeno y mepiramina (10). Estos fármacos bloquean diferentes reacciones de la cascada inflamatoria en la última fase de la respuesta asmática, pudiendo disminuir o inhibir la hiperreactividad bronquial. Actualmente ya no se denominan estabilizadores de los mastocitos, debido por una parte, a que su principal acción no es la inhibición de la liberación de mediadores de la inflamación de los mastocitos, y por otra, a que existen otros medicamentos (por ej.: los agonistas β-adrenérgicos) que presentan un mayor efecto sobre los mastocitos (15).

- Cromoglicato sódico y nedocromilo

Inicialmente se pensó que estos medicamentos actuaban estabilizando los mastocitos previniendo la liberación de histamina. Actualmente se piensa que actúan disminuyendo la sensibilidad de las terminaciones nerviosas de las vías respiratorias, aboliendo los reflejos locales que estimulan la inflamación (8).

El cromoglicato sódico inhalado tiene una absorción del 8%, se une a proteínas en un 57%, presenta una vida media de eliminación del 80-90 minutos y un 30% a un 50% de la dosis se excreta por orina de forma inalterada (16). Su efecto protector depende de la dosis administrada y disminuye conforme pasa el tiempo, de forma que desaparece a las seis horas (9).

Estos fármacos inhiben tanto la reacción asmática precoz como la tardía, así como el aumento de la hiperreactividad bronquial que aparece tras la reacción asmática tardía. También inhiben la broncoconstricción desencadenada por el frío, esfuerzo, etc. (9,15).

Se utilizan en el tratamiento profiláctico del asma donde ambos agentes presentan una eficacia similar. En niños con asma leve o moderada, resulta preferible utilizar el cromoglicato sódico en lugar de los corticoesteroides inhalados como tratamiento antiinflamatorio, debido a su mejor perfil de efectos adversos (8,9,15).

Ambos fármacos son igualmente eficaces en adultos, aunque generalmente inferiores a los corticoesteroides. En adultos suelen reservarse para aquellos pacientes que no toleran la aparición de disfonía o la candidiasis asociada a los corticoesteroides inhalados (8). El nedocromilo puede ser de utilidad en pacientes asmáticos menores de 50 años, en los que la utilización ocasional de β_2A resulta insuficiente para controlar los síntomas. En pacientes pediátricos, por el momento, no es recomendable su uso ya que la experiencia clínica es insuficiente (17).

Estos medicamentos causan escasas **reacciones adversas** (8). El nedocromilo se tolera bien durante períodos prolongados ($\geq$ 12 meses), siendo su efecto adverso más frecuente la sensación de sabor desagradable (8,15,17).

- Ketotifeno

El ketotifeno es un antiasmático que además de poseer acciones similares a las del cromoglicato, también presenta actividad antihistamínica. Se ha estudiado su uso en el tratamiento de mantenimiento del asma crónica, como alternativa por vía oral -de larga acción (12 a 24 horas)- al cromoglicato. Los resultados de los ensayos clínicos han sido controvertidos, no habiéndose podido establecer de forma definitiva su eficacia en la profilaxis del asma, aunque en algunos estudios se sugiere su utilidad en la profilaxis del asma atópica. Los efectos adversos que se han asociado a su uso son vértigos, náuseas, cefalea, sequedad de boca, broncoespasmo y empeoramiento del asma (15).

VI- DISPOSITIVOS POR VIA INHALATORIA

La administración de medicamentos por vía inhalatoria resulta fundamental en el tratamiento del asma, ya que permite utilizar los medicamentos a dosis inferiores que si se administran por vía oral o parenteral, reduciendo los efectos adversos sistémicos y alcanzándose el efecto con mayor rapidez. Requiere el empleo de dispositivos especiales, de manipulación más o menos compleja, que precisan habilidad y entrenamiento; por lo que todos los pacientes precisan un aprendizaje previo y una evaluación periódica, para asegurar una correcta utilización y eficacia del medicamento administrado (9,18).

Existe una gran variedad de dispositivos que emplean distintos sistemas por medio de los cuales se liberan partículas de masa y tamaño definidos en forma de aerosol. Se dispone de tres clases de dispositivos: inhaladores presurizados, que se pueden utilizar solos o junto a cámaras de inhalación; inhaladores de polvo seco; y nebulizadores (9,18).

- Inhaladores presurizados

Son los dispositivos utilizados con mayor frecuencia, se conocen también como cartuchos presurizados o como "metered dose inhaler" (MDI) en la literatura anglosajona (18).

El aerosol, liberado mediante la activación de una válvula dosificadora, contiene una cantidad fija de medicamento suspendida en un propelente que se evapora rápidamente. Es esencial que exista una buena sincronización entre la inspiración y la activación del sistema. Se ha comprobado que es común su empleo incorrecto, en especial en niños y ancianos, siendo necesario que los profesionales sanitarios instruyan a los pacientes en la técnica correcta mediante demostraciones prácticas; y posteriormente, evalúen de forma regular su uso por los pacientes para corregir posibles defectos (9,18).

Las instrucciones para el uso correcto de los inhaladores presurizados son (3):

- Destapar el envase, agitarlo y realizar una espiración profunda.
- Presionar la válvula dosificadora 1-2 segundos, inhalando lenta y profundamente (3-10 segundos).
- Contener la respiración durante unos 10 segundos y espirar después.
- Si ha de realizarse otra inhalación, esperar 1-2 minutos y repetir los pasos anteriores.

Como complicaciones asociadas al uso de inhaladores presurizados se han descrito disfonías e infecciones fúngicas orofaringeas, que pueden evitarse con enjuagues de boca y con la utilización de cámaras de inhalación. Ocasionalmente se han descrito casos de broncoespasmo, posiblemente debido a la inhalación de los propelentes utilizados (9,18).

Para mejorar la utilización de estos inhaladores presurizados y facilitar su uso se les puede adaptar **cámaras de inhalación, de retención o espaciadores** que son recipientes de plástico destinados a contener en su interior el medicamento liberado al accionar el inhalador, permitiendo que la inspiración no tenga que coincidir necesariamente con la pulsación del mismo. Hay varios modelos que suelen llevar una válvula unidireccional que se abre con la inspiración, facilitando la inhalación de la dosis de medicamento en varias inspiraciones sucesivas si es necesario (18).

Se recomienda su uso en niños, ya que la mayor parte de éllos pueden utilizarlas correctamente. Para los lactantes y niños menores de 3-4 años existen cámaras de tamaño más pequeño (150-350 ml) con mascarilla facial y dos válvulas de baja resistencia que permiten un mayor aprovechamiento de la dosis administrada. Para los mayores de esta edad son más aconsejables las cámaras de mayor tamaño (aproximadamente 750 ml). Con ellas el depósito del fármaco en la vía aérea puede alcanzar el 20% (19).

Las cámaras de inhalación facilitan la distribución endobronquial del medicamento y disminuyen la cantidad que se deposita en la orofaringe; esto hace que disminuyan los efectos adversos locales (por ej: por inhalación de corticoesteroides) y sistémicos (por ej: por inhalación de β_2A), siendo muy útiles en ancianos con dificultades de coordinación para usar inhaladores (9,20).

- Inhaladores de polvo seco

Estos dispositivos, conocidos en la literatura anglosajona como "dry powder inhaler" (DPI), no utililizan propelentes y se activan mediante la inspiración del paciente. El medicamento está en forma de polvo muy fino que se mezcla con un excipiente y se presenta en cápsulas de gelatina.

Para evitar que el excipiente penetre en las vías aéreas, el tamaño de la partícula de éste es mucho mayor que el del principio activo. El dispositivo se activa manualmente y al abrirse la cápsula deja libre el polvo, que se inhala mediante el flujo de aire turbulento que se crea con la inspiración del paciente (18).

La técnica de uso de los inhaladores de polvo seco es menos compleja que la de los inhaladores presurizados, ya que no presentan problemas de sincronización -al ser la propia inspiración del paciente la que activa el sistema-, aunque para que este mecanismo sea eficaz se requiere que el paciente inspire con suficiente fuerza (9,18). Si se utiliza este tipo de dispositivos también es necesario que los profesionales sanitarios instruyan a los pacientes en la técnica correcta y evalúen de forma regular su uso por los pacientes (9). No es aconsejable utilizarlos durante las crisis asmáticas, pues la disminución del flujo inspiratorio puede disminuir el depósito pulmonar de medicamento. En niños se pueden utilizar a partir de los 5-6 años de edad (19).

- Nebulizadores

Se utilizan sobre todo en el medio hospitalario, constan de un pequeño depósito -donde se coloca el medicamento con suero fisiológico- acoplado a una mascarilla o a un adaptador bucal y mediante una fuente de aire/oxígeno o ultrasonidos se convierte la solución medicamentosa en un aerosol. A diferencia de los inhaladores presurizados, y de los inhaladores de polvo seco, no precisan coordinación entre la inspiración y la activación del dispositivo ni requieren una fuerza de inspiración determinada respectivamente, lo cual supone una ventaja frente a éstos. Las desventajas de este tipo de dispositivos son: su elevado coste, requerir una fuente de energía para su funcionamiento y la necesidad de preparar la disolución del medicamento. Adicionalmente, no han mostrado ser de mayor utilidad que los inhaladores presurizados con cámaras de inhalación (9,18).

En pacientes pediátricos su uso está reservado para los niños más pequeños o en las crisis de asma que no responden al tratamiento con cámara. Actualmente, la disponibilidad de aparatos sincronizados con la inspiración permite disminuir la dosis de medicamento utilizada. En lactantes y niños menores de 15 meses, las soluciones nebulizadas pueden producir deterioro clínico, independientemente de los fármacos utilizados, por la acidez del preparado y los cambios osmolares durante la nebulización; por lo que en estos casos es preferible utilizar el aerosol convencional junto a la cámara de inhalación con mascarilla (19).

- Elección del dispositivo de inhalación

La elección del dispositivo debe realizarse según las necesidades de cada paciente teniendo en cuenta la edad, capacidad de coordinación, fuerza de inspiración, gravedad de la enfermedad, etc. En la Tabla 4 se comparan las características de los inhaladores presurizados y de los inhaladores de polvo seco.

En general, se recomiendan -por su eficacia, comodidad y coste- los inhaladores presurizados. En pacientes con problemas de coordinación entre la inhalación y la pulsación del inhalador se utilizan junto a cámaras de inhalación, así como en pacientes que reciben corticoesteroides en inhalación, para evitar los efectos adversos locales asociados a su uso. Como alternativa, en pacientes con suficiente flujo inspiratorio, se pueden utilizar los inhaladores de polvo seco. Por último, el uso de nebulizadores debe restringirse al medio hospitalario; y a nivel domiciliario, en

pacientes que no son capaces de utilizar otros sistemas (18).

COMPARACIÓN DE LAS CARACTERÍSTICAS DE LOS INHALADORES DE POLVO SECO Y DE LOS INHALADORES PRESURIZADOS.	
Inhaladores de polvo seco	**Inhaladores presurizados**
No contiene clorofluorocarbonos	Contiene clorofluorocarbonos*
La generación de aerosol depende del flujo inspiratorio - escaso depósito de medicamento en la orofaringe	Generación de aerosol a velocidad elevada - depósito de medicamento en la orofaringe
Se necesita una mínima coordinación entre la inspiración y la generación de aerosol	Se necesita una buena coordinación entre la inspiración y la generación de aerosol
La liberación de medicamento depende de factores externos (ej. grado de humedad del ambiente, fuerza inspiratoria del paciente)	La liberación de medicamento es independiente de factores externos
Fácil de usar para distintos tipos de pacientes (ej. Niños, discapacitados)	Elevada frecuencia de uso inadecuado a pesar de educar al paciente en la técnica

* Se está evaluando el uso de sustitutos de los clorofluorocarbonos

Tabla 4 .Tomada de (32)

En niños mayores de ocho años, con capacidad de coordinación, se pueden utilizar los inhaladores presurizados; en los más pequeños se aconseja su utilización junto a cámaras de inhalación; y, en menores de dos años, se pueden utilizar con mascarillas acopladas (21).

VII- TRATAMIENTO DE MANTENIMIENTO

En los últimos años, se han propuesto varios protocolos de tratamiento del asma muy semejantes, tanto para los adultos (Tabla 5) como para los niños (Tabla 6). A continuación se presenta un protocolo para los adultos que es una adaptación del que recomienda el "International Consensus Report" del National Institute of Health en los EE.UU., que consta de cuatro niveles ascendentes y un nivel descendente; y para los niños, una adaptación del protocolo recomendado por la "British Thoracic Society" en Inglaterra, que consta de cinco niveles ascendentes y un nivel descendente (9).

- En pacientes adultos

- *Nivel 1: Asma leve ocasional.* Se incluyen en este nivel aquellos pacientes asmáticos que presentan menos de 1 ó 2 crisis a la semana y menos de dos crisis nocturnas al mes, con ausencia de síntomas durante los períodos de intercrisis y un FEM > 80% del valor pronosticado (o del mejor valor de cada paciente) y una variación < 20% en el nictémero (venticuatro horas). El tratamiento se limita a la utilización ocasional (hasta 3 veces por semana) de un β_2A-AC en caso de crisis. Los β_2A-AC o el cromoglicato pueden ser de utilidad antes de realizar ejercicio físico o previamente a la exposición a un alergeno. Si los síntomas aparecen con mayor frecuencia y se precisa utilizar los β_2A-AC más de tres veces por semana, se debe pasar al nivel 2.

- *Nivel 2: Asma leve continuado.* Se incluyen en este nivel los pacientes que presentan más de

dos crisis por semana y más de dos crisis nocturnas al mes, con un FEM > 80% y una variación diurna de un 20-30 %. El plan terapéutico consta de un tratamiento curativo con cromoglicato (3-4 veces al día), a dosis de 20 mg -utilizando un inhalador de polvo seco- o 10 mg -utilizando un inhalador presurizado-, o con corticoesteroides en inhalación (200-500 μg/día de dipropionato de beclometasona [DPB] o cualquier otro a dosis equiactiva); y de un tratamiento paliativo con β_2A-AC a demanda (hasta 3-4 veces al día). Si la respuesta al cromoglicato no es satisfactoria se puede reemplazar o asociar a corticoesteroides en inhalación. Si los resultados obtenidos no son óptimos, se aumentará la dosis de corticoesteroides a 500-750 μg/día de DPB u otros a dosis equiactiva; alternativamente, y en especial cuando persisten los síntomas nocturnos, se recomienda ascender al nivel 3 en asociación con β_2A-AP.

- *Nivel 3: Asma moderada*. Se incluyen en este nivel aquellos pacientes que presentan sintomatología casi diaria, un FEM de 60-80 % y una variación diurna de 20-30 %. El tratamiento curativo consiste en administrar corticoesteroides en inhalación a dosis elevadas (hasta 1000 μg/día de DPB u otros a dosis equiactiva, o > 1000 μg/día bajo la supervisión del especialista) y, especialmente si hay síntomas nocturnos, un broncodilatador de acción prolongada como la teofilina de liberación sostenida o los β_2A-AP por vía oral o inhalatoria y eventualmente anticolinérgicos en inhalación. Los β_2A-AC se utilizan a demanda, hasta un máximo de 3-4 veces/día como máximo.

- *Nivel 4: Asma grave.* Se incluyen en este nivel los pacientes que presentan síntomas persistentes, con empeoramiento nocturno, con un FEM < 60 % y una variación diurna > 30 %. En estos pacientes el tratamiento curativo se complementa con corticoesteroides orales, continuandose con la administración de dosis elevadas de corticoesteroides en inhalación, broncodilatadores de acción prolongada y β_2A-AC, con el objetivo de disminuir lo antes posible la posología de los corticoesteroides orales.

- *Nivel 5: Reducción de nivel.* Cuando la sintomatología de los pacientes asmáticos está controlada en un determinado nivel de tratamiento durante más de tres meses, se puede ir reduciendo paulatinamente de nivel; aunque si se utilizan corticoesteroides orales (nivel 4) se tratará de realizar esta reducción lo más rápidamente posible.

TABLA 5. TRATAMIENTO DE MANTENIMIENTO DEL ASMA EN ADULTOS

Medidas generales:

- Informar y educar al paciente asmático.
- Evitar los factores desencadenantes.
- Seleccionar la técnica inhalatoria adecuada.
- Comenzar el tratamiento en el nivel correspondiente a la gravedad del asma.
- Ascender de nivel cuando el control del asma es insuficiente.
- Descender de nivel cuando el asma esté estabilizado.

Objetivos del tratamiento de mantenimiento:

- Niveles 1-3: Control total del asma con los menores síntomas posibles.
- Nivel 4: El mejor resultado con los menores efectos adversos posibles.

Nivel 1: Asma Leve ocasional

Utilización ocasional de broncodilatadores en función de los síntomas.

- Agonistas β_2-adrenérgicos de acción corta a demanda (< 3x/semana).
- Eventualmente cromoglicato o un agonista β_2-adrenérgico de acción corta antes de realizar ejercicio físico o de la exposición a un alergeno.
- Si es necesario utilizar los agonistas β_2- adrenérgicos >3x/semana, pasar al nivel 2.

Nivel 2: Asma leve continuado

Antiinflamatorios en inhalación de forma regular

- Cromoglicato (sobre todo en los niños)

ó

- Corticoesteroides* en inhalación (200-500 µg/día).

+

- Agonistas β_2-adrenérgicos de acción corta en inhalación, a demanda, máx. 3-4x/día.
- Si es necesario, se administrará una dosis de corticoesteroides* en inhalación de 500-750 µg/día; o en caso de que los síntomas nocturnos persistan, pasar al nivel 3 en asociación con broncodilatadores de acción prolongada.

Nivel 3: Asma moderada

Corticoesteroides en inhalación a dosis elevadas y broncodilatadores de forma regular.

- Corticoesteroides* en inhalación a dosis elevadas (800-1.000 µg/día; > 1.000 µg/día prescritas por el especialista).

+

- Broncodilatadores de acción prolongada: teofilina de liberación sostenida o agonistas β_2-adrenérgicos orales o agonistas β_2-adrenérgicos inhalados de acción prolongada, especialmente si hay síntomas nocturnos.

+

- Eventualmente anticolinérgicos en inhalación.

+

- Agonistas β_2-adrenérgicos de acción corta en inhalación, a demanda, máx. 3-4x/día.

Nivel 4 Asma grave

Adición de corticoesteroides orales

- Corticoesteroides* en inhalación a dosis elevadas (800-1.000 µg/día; > 1.000 µg/día prescritas por el especialista).

+

- Teofilina de liberación sostenida y/o agonistas β_2-adrenérgicos orales o agonistas β_2-adrenérgicos inhalados de acción prolongada, especialmente si hay síntomas nocturnos.

+

- Eventualmente anticolinérgicos en inhalación.

+

- Agonistas β_2-adrenérgicos de acción corta en inhalación, a demanda, máx. 3-4x/día.
- Corticoesteroides orales (diariamente o en días alternos).

Nivel 5: Asma estable

Reducción de nivel

- Si los síntomas de los pacientes asmáticos incluidos en el nivel 2 o en el 3 están controlados desde hace más de 3 meses, el tratamiento puede ir disminuyéndose hasta el mínimo necesario para controlar los síntomas.
- En el nivel 4 se disminuyen los corticoesteroides orales tan rápido como sea posible.
- Aconsejar al paciente en lo concerniente a los signos de agravación y las medidas a tomar.

*Dipropionato de beclometasona u otros a dosis equiactivas.

Tomada de (9)

- En pacientes pediátricos

En los pacientes pediátricos, especialmente en los de menor edad, es preciso confirmar el diagnóstico de asma tras la primera crisis de disnea y sibilancias. En menores de 5 años, los valores del FEM resultan poco fiables por lo que el diagnóstico del asma se basa fundamentalmente en una anamnesis minuciosa y en el examen clínico. En los niños, las infecciones virales suelen ser las principales responsables de las exacerbaciones del asma.

En cuanto al tratamiento del asma en los niños, hay que tener en cuenta algunos factores como que: los corticoesteroides en inhalación a dosis elevadas -debido a su absorción sistémica- pueden alterar el crecimiento del niño; es preciso administrar broncodilatadores en todos los casos (el bromuro de ipratropio origina en ocasiones mejores resultados que los β_2A), a pesar de que durante los primeros años de la vida la respuesta terapéutica varía; cuando se precisa administrar los medicamentos por vía inhalatoria, la elección del dispositivo debe realizarse según las necesidades y la edad del niño.

- *Nivel 1: Asma leve ocasional.* Se incluyen en este nivel los pacientes que presentan de forma ocasional una leve obstrucción de las vías aéreas durante el día en ausencia de sintomatología nocturna, el FEM suele ser normal y la variación nictemeral es < 20 %. Estos niños suelen llevar habitualmente una vida normal gracias a la utilización de β_2A-AC a demanda (no más de 3 veces por semana). Si de esta forma el asma no está bien controlada y se precisa utilizar antiinflamatorios se asciende al nivel 2.

- *Nivel 2: Asma leve continuado.* Los síntomas se manifiestan más de 3 veces por semana y/o aparecen síntomas nocturnos. El cromoglicato está indicado en el tratamiento de mantenimiento en los niños junto a la administración de β_2A-AC en inhalación, utilizados a demanda. Se ha comprobado que en numerosos pacientes jóvenes tratados con cromoglicato con asma leve, e incluso moderada, los síntomas desaparecen después de 4 a 6 semanas de tratamiento; por lo que se recomienda el tratamiento con este fármaco previamente a utilizar corticoesteroides en inhalación.

- *Nivel 3: Asma moderada.* Si tras 4-6 semanas de tratamiento con cromoglicato no se controlan los síntomas, se puede pasar a la administración de corticoesteroides inhalados (2 x 50-200 μg de DPB al día u otros a dosis equiactiva). Los β_2A-AC en inhalación se utilizan a demanda. Para conseguir la estabilización del asma se puede contemplar la posibilidad de realizar un tratamiento de corta duración (5 días) con prednisona o prednisolona por vía oral (1-2mg/Kg/día, como máximo 40 mg) o se puede duplicar la dosis de corticoesteroides en inhalación.

- *Nivel 4: Asma grave.* Cuando no hay mejoría, tras utilizar dosis bajas de corticoesteroides inhalados, puede aumentarse la dosis a 400-1000 μg/día de DPB u otros a dosis equiactiva; junto a β_2A-AC en inhalación a demanda. Además, puede contemplarse la posibilidad de administrar corticoesteroides por vía oral, durante un período corto de tiempo, o de administrar β_2A-AP, dos veces al día.

- *Nivel 5: Asma muy grave.* Si los síntomas persisten a pesar de administrar dosis de corticoesteroides en inhalación del orden de 800-1000 μg de DPB al día u otros a dosis equiactiva, se puede adicionar al tratamiento una teofilina de liberación retardada, siendo de

especial utilidad en los casos en los que se presentan crisis nocturnas; sin embargo, hay que tener en cuenta la posibilidad de que aparezcan efectos adversos. Como alternativa se utilizan los β_2A-AP en inhalación. Excepcionalmente (nivel 5b), puede instaurarse un tratamiento más largo con prednisona o prednisolona por vía oral (5-10 mg, uno de cada dos días). También se puede contemplar la posibilidad de administrar bromuro de ipratropio en inhalación o un β_2A en inyección subcutánea.

- *Nivel 6: Asma estable - Reducción de nivel.* El tratamiento debe ser revisado regularmente, cada 3 a 4 meses y en función de la sintomatología puede reducirse gradualmente la medicación.

TABLA 6. TRATAMIENTO DE MANTENIMIENTO DEL ASMA EN NIÑOS

Medidas generales:

- Evitar los factores desencadenantes.
- Aprendizaje de un plan de tratamiento individual.
- Seleccionar la técnica inhalatoria adecuada.
- Utilización de un medidor de flujo máximo para vigilar la respuesta al tratamiento.

Nivel 1: Asma leve ocasional

Utilización ocasional de broncodilatadores en función de los síntomas.

- Agonistas β_2-adrenérgicos de acción corta a demanda; máx. 3x/semana.
- Antes de cambiar de nivel comprobar si:
  - el cumplimiento del tratamiento es correcto.
  - la técnica inhalatoria es correcta.

Nivel 2: Asma leve continuado

Antiinflamatorios en inhalación de forma regular.

- Cromoglicato: Inhalador de polvo seco 3x20 mg/día, o inhalador presurizado 3x10 mg/día con una cámara de inhalación.

+

- Agonistas β_2-adrenérgicos de acción corta en inhalación, a demanda.

Nivel 3: Asma moderada

Corticoesteroides en inhalación.

- Corticoesteroides* en inhalación 2x50-200 µg/día.

+

- Agonistas β_2-adrenérgicos de acción corta en inhalación, a demanda.

Para conseguir la estabilización, puede contemplarse un tratamiento breve (5 días) con:

- prednisona por vía oral 1-2 mg/kg/día.

ó

- duplicar la dosis de corticoesteroides en inhalación.

Nivel 4: Asma grave

Corticoesteroides en inhalación a dosis elevadas.

- Corticoesteroides* en inhalación 400-1.000 µg/día mediante un inhalador presurizado + cámara de inhalación, o un inhalador de polvo seco.

+

- Agonistas β_2-adrenérgicos de acción corta en inhalación, a demanda.

Contemplar:

- un periodo corto de corticoesteroides orales
- Agonistas β_2-adrenérgicos de acción prolongada 2x/día.

Nivel 5: Asma muy grave

a) *Corticoesteroides en inhalación a dosis elevadas y broncodilatadores.*

- Corticoesteroides* en inhalación (800-1.000 µg/día) y otros tratamientos: ir al nivel 4.

+

- Teofilina de liberación retardada o agonistas β_2-adrenérgicos de acción prolongada en inhalación.

b) *Adición de corticoesteroides orales al tratamiento de mantenimiento.*

ir al nivel 5 a

+

- 5-10 mg de prednisona, uno de cada dos días.
- Contemplar un tratamiento con ipratropio o de un agonistas β_2-adrenérgico por vía subcutánea.

Nivel 6: Asma estable

Reducción de nivel.

- Revisar el tratamiento de forma regular.
- En los niños mayores, utilizar un medidor de flujo máximo ("peak flow record") para retirar gradualmente la medicación.
- Retirar el tratamiento antiinflamatorio regular tras un periodo de 6-12 meses sin o con escasa sintomatología.
- Considerar la suspensión de los antiinflamatorios al final de la estación, cuando los síntomas son estacionales.

*Dipropionato de beclometasona u otros a dosis equiactivas.
Tomada de (9)

VIII- TRATAMIENTO DE LAS CRISIS

Una exacerbación aguda de asma -que potencialmente amenaza la vida del paciente- se manifiesta con: una Pa O_2 <60 (a nivel del mar) o una Pa CO_2 >45 (a nivel del mar), acidosis respiratoria creciente, intercambio aéreo pobre y murmullo vesicular, retracción pronunciada de la musculatura respiratoria accesoria, cianosis, confusión y embotamiento mental, pulso paradógico, signos de agotamiento y un volumen espiratorio forzado inferior a 1 litro. Las agudizaciones del asma, asociadas con frecuencia a hipoxemia, suelen requerir de la administración de oxígeno de forma rutinaria. Un caudal de 2 a 4 litros/minuto mediante cánula nasal suele aumentar la saturación arterial de oxígeno al 90 % o más (15).

Las defunciones atribuidas al asma durante la fase aguda se explican por la infravaloración de la gravedad de las crisis y por un insuficiente control del asma crónica; es decir, por una infrautilización de los corticoesteroides inhalados y una excesiva confianza en los broncodilatadores (9).

En los niños se recomienda administrar precozmente broncodilatadores -en el propio domicilio-, mediante inhaladores presurizados con cámaras de inhalación. La dosis de broncodilatadores debe incrementarse durante las agudizaciones, puesto que durante ellas hay diversos factores (alta frecuencia respiratoria, estrechamiento patológico de las vías respiratorias, etc.) que reducen la distribución periférica de la medicación inhalada. En el niño gravemente disneico la nebulización consigue una mayor exposición de la vía aérea al broncodilatador en la fase aguda de la enfermedad (19).

Los β_2A empeoran la hipoxemia en algunos niños, por aumentar bruscamente la ventilación de áreas pulmonares que siguen manteniendo una perfusión inadecuada. Por ello se recomienda administrar los β_2A nebulizados con altos fujos de oxígeno (8-10 l/m) en pacientes con asma grave. En cualquier caso, la oxigenoterapia debe instaurarse desde el primer momento en la crisis que llega al hospital, intentando mantener saturaciones de oxígeno >95%. En las crisis moderadas y graves deben administrarse los corticoesteroides precozmente, bien como dosis única o en ciclo corto, debiendo considerarse siempre el tratamiento profiláctico de base (19).

En los niños pequeños, puede ser necesario realizar una rehidratación, ya que la taquipnea grave se puede acompañar de grandes pérdidas de líquido y de una reducción de la ingesta de éstos. Se recomienda un ambiente tranquilo y sosegado, así como el empleo de formas de administración de fármacos - por ej. broncodilatadores en aerosol, corticoesteroides por vía oral- y de métodos de medidas gasométricas no invasivas (oximetría transcutánea) (9).

En los adolescentes y adultos, las crisis asmáticas suelen ser secundarias a la exposición a un agente irritativo o al fracaso del tratamiento de mantenimiento, por una incorrecta valoración de la gravedad de la enfermedad. Durante las crisis el paciente evitará, en lo posible, el contacto con cualquier factor potencialmente desencadenante. Se recomienda la utilización de β_2A-AC mediante inhaladores presurizados (2-4 inhalaciones, con un máximo de 10 a lo largo del nictémero) o mediante nebulizadores. Se asociará a una evaluación del FEM, repitiéndose la inhalación cada veinte minutos durante la primera hora (9,15). Si la respuesta es insuficiente, será necesario solicitar asistencia sanitaria urgente y considerar la administración de corticoesteroides por vía oral -y parenteral si es preciso- (9).

El médico realizará una evaluación precisa de la gravedad de la crisis. Si es necesario, se administrarán dosis elevadas de β_2A-AC (4-10 inhalaciones -20 como máximo a lo largo del nictémero- con una cámara de inhalación), o alternativamente por vía subcutánea. Existen argumentos a favor de la administración de corticoesteroides al inicio del tratamiento -esencialmente para combatir el edema inflamatorio y la exudación- conociéndose que éstos no producen su efecto hasta pasadas de 6-12 horas (9).

Cuando no sea posible la hospitalización, el médico debe realizar una adaptación del tratamiento de mantenimiento y elaborar junto al paciente un plan de acción escrito, para afrontar las posibles crisis futuras. Si la crisis no cede o si se trata de un paciente de riesgo, resulta necesaria la hospitalización y tratamiento de urgencia (9).

En el hospital se controlará la permeabilidad de las vías aéreas y la gasometría arterial e inmediatamente se iniciará un tratamiento que incluye la administración de dosis elevadas de β_2A inhalados, corticoesteroides por vía sistémica y oxígeno. La asociación de un β_2A y un anticolinérgico puede originar -a menudo en los adultos y ocasionalmente en los niños- una broncodilatación mayor que la conseguida con cada uno de estos medicamentos administrados aisladamente (9). En concreto el bromuro de ipratropio puede aportar una broncodilatación adicional en pacientes en los que la dosis máxima tolerada de β_2A no se muestra eficaz (15). La administración de teofilina o derivados de ella por vía intravenosa se decidirá de forma individualizada, quedando reservada para los pacientes que presentan un asma aguda grave y que en su tratamiento de mantenimiento no se incluía la teofilina o no estaba bien dosificada. La teofilina presenta variaciones interindividuales en su efecto terapéutico y las dosis deben adaptarse teniendo al paciente monitorizado. En casos extremos los β_2A se pueden administrar por vía intravenosa y puede ser necesaria la ventilación mecánica (9).

IX- SITUACIONES ESPECIALES

* Embarazo

La incidencia de asma durante la gestación oscila entre el 1% y el 4% de las mujeres embarazadas (22). El curso del asma durante la gestación es impredecible; en diferentes estudios realizados en mujeres asmáticas embarazadas se observó que la enfermedad empeoraba en el 22%, mejoraba en el 29% y no se alteraba en el 49%. En general, las mujeres con asma leve son menos propensas a presentar problemas, mientras que las que sufren un asma grave tienen un mayor riesgo de presentar deterioro de la enfermedad, en especial al final del embarazo. Las embarazadas que presentan una mejoría de los síntomas durante el tercer trimestre de gestación pueden sufrir un empeoramiento después del parto (23).

El principal problema del asma durante el embarazo radica en el infratratamiento de esta enfermedad debido, principalmente, a los temores sobre los efectos perjudiciales que los fármacos antiasmáticos puedan ocasionar sobre el feto (22). El asma mal controlada puede alterar el curso normal de un embarazo, ya que la hipoxia materna perjudica al feto, e incluso puede originar su muerte o la de la madre (22,24,25).
Los principales aspectos del control del asma durante la gestación son: 1) evaluación objetiva de la función pulmonar de la madre y del bienestar fetal, 2) control de los factores ambientales

desencadenantes, 3) tratamiento farmacológico, y 4) educación sanitaria de las pacientes (22).

En general, los medicamentos utilizados rutinariamente en el tratamiento del asma son seguros y pueden utilizarse durante la gestación y la lactancia, por lo que el tratamiento durante el embarazo es muy similar al de las pacientes no gestantes (23-25). La "Food and Drug Administration" (FDA) ha asignado a muchos fármacos antiasmáticos la categoría C de teratogenia: fármacos para los que se considera que sólo han de administrarse si el beneficio esperado justifica el riesgo potencial para el feto, porque los estudios en animales hayan revelado efectos teratógenos sobre el feto y no existan estudios en mujeres, o porque no existan estudios disponibles, ni en mujeres ni en animales (26).

Los β_2A se consideran los broncodilatadores de elección durante la gestación, siendo preciso que aquellas pacientes que los utilizaban a demanda antes del embarazo sepan que durante la gestación los deben seguir utilizando. Se han utilizado ampliamente en mujeres embarazadas sin que se hayan asociado a efectos teratógenos (24,25), siendo la experiencia superior con los fármacos más antiguos como salbutamol que con los de comercialización más reciente como salmeterol, que por el momento no debe recomendarse rutinariamente durante la gestación, a pesar de que no se haya demostrado su toxicidad fetal (23-25).

Según las recomendaciones de la "British Thoracic Society" la teofilina debe reservarse para aquellas mujeres en las que el asma no se controla bien con agonistas ß-adrenérgicos en inhalación y con corticoesteroides; ya que, a pesar de que no hay una evidencia clara de que tenga un efecto teratogénico, su uso al final de la gestación puede originar irritabilidad y taquicardia en el neonato. Si se utiliza, es preciso monitorizar las concentraciones plasmáticas y mantenerlas dentro del margen terapéutico. En relación a otros agentes broncodilatadores, como el bromuro de ipratropio, y a pesar de que no se haya establecido su efecto perjudicial durante el embarazo, tampoco se recomienda su uso ya que no hay datos suficientes sobre su seguridad (24).

Los corticoesteroides pueden utilizarse con seguridad, ya que a pesar de que algunos estudios en animales muestren teratogenicidad, los estudios realizados en humanos no lo han confirmado. Se pueden administrar regularmente en inhalación a las gestantes que los necesiten, utilizando la dosis mínima eficaz, siendo la beclometasona el corticoesteroide de elección. Asimismo, durante las agudizaciones de asma en mujeres embarazadas, no deben omitirse los tratamientos de corta duración con corticoesteroides por vía sistémica. Tras su uso en pacientes gestantes, la incidencia de hipoadrenalismo en los neonatos ha sido baja y han presentado una producción normal de cortisol. El cromoglicato sódico y el nedocromilo no han mostrado efectos perjudiciales sobre el feto ni sobre la madre; el primero puede ser de utilidad en el tratamiento profiláctico del asma alérgico, mientras que el segundo aún no puede recomendarse de forma rutinaria ya que la experiencia es escasa (23,24).

*** Ancianos**

La prevalencia de asma en ancianos oscila entre un 6% y 8% (27). En estos pacientes, el asma presenta dos características adicionales: mayor deterioro de la función pulmonar y una mayor frecuencia de asociación a EPOC. Estas dos circunstancias apoyan la hipótesis de que puede conducir a una obstrucción irreversible de las vías aéreas, incluso en pacientes con una

sintomatología respiratoria leve o moderada tratados correctamente (28).

Ocasionalmente en los pacientes ancianos el asma puede manifestarse con síntomas atípicos, semejantes a los de la angina de pecho como presión subesternal y dolor torácico; por lo que habría que descartar una enfermedad cardiaca isquémica antes de realizar el diagnóstico de asma (29).

En general, el tratamiento farmacológico del asma en los ancianos es similar al de los pacientes más jóvenes. No obstante, los ancianos son más propensos a experimentar efectos adversos, presentan con mayor frecuencia interacciones con otros medicamentos que reciben de forma concomitante y una mayor dependencia de estos fármacos a largo plazo (29).

El deterioro cognitivo de algunos pacientes puede dificultar el cumplimiento del tratamiento (27,29). Adicionalmente, algunos de los medicamentos utilizados en el tratamiento de otras enfermedades propias de los ancianos (AINEs, AAS, betabloqueantes, etc.) pueden agravar o precipitar esta enfermedad (27,28).

Los objetivos del tratamiento del asma en ancianos son: 1) mejorar la obstrucción de las vías aéreas, 2) reducir la inflamación de la mucosa y, 3) prevenir las infecciones del tracto respiratorio inferior, tales como la gripe y la neumonía neumocócica (30).

En los pacientes geriátricos existe una disminución del número y de la sensibilidad de los receptores ß a nivel pulmonar (30). En relación a la repercusión clínica de este hecho para algunos autores no parece tener una significación clínica manifiesta (31); mientras que para otros sí la tiene, ya que en los ancianos -a diferencia de lo que ocurre en los adultos jóvenes- el efecto broncodilatador de los β_2A no es superior al de los anticolinérgicos; siendo superior el efecto de estos últimos administrados en inhalación, ya que al parecer no se ha detectado disminución en el número ni en la función de los receptores colinérgicos (29,30). Por lo que, por el momento, ante la insuficiente información disponible sobre este tema sería recomendable realizar pruebas espirométricas -en los pacientes ancianos asmáticos y en los que presentan EPOC- con los dos tipos de broncodilatadores (β_2A y anticolinérgicos) con el objetivo de determinar cuál de los dos es más eficaz en cada paciente (27,30).

No obstante, los agonistas ß-adrenérgicos se consideran los fármacos de primera elección para el tratamiento de la broncoconstricción en geriatría (27); y la eficacia de los anticolinérgicos en el tratamiento a largo plazo del asma en ancianos no ha sido establecido (29).

Los efectos adversos de los agonistas ß-adrenérgicos son escasos, aunque el temblor puede ser más pronunciado en los ancianos. El bromuro de ipratropio, a dosis elevadas, ocasionalmente en pacientes con hipertrofia prostática puede causar retención urinaria (27,29).

En los ancianos es recomendable realizar con frecuencia determinaciones de los niveles plasmáticos de teofilina, ya que algunas enfermedades concomitantes propias de pacientes de esta edad -insuficiencia cardiaca congestiva, cor pulmonale, cirrosis hepática, etc.- pueden alterar la cinética de la teofilina. Además, las interacciones con fármacos que con frecuencia reciben estos pacientes -eritromicina, cimetidina, ciprofloxacino, diltiazem, verapamilo y alopurinol- alteran su aclaramiento, aumentando sus niveles plasmáticos (27,29).

El uso de los corticoesteroides durante las crisis agudas es similar al de los pacientes jóvenes. La administración crónica de estos fármacos por vía oral puede asociarse a un empeoramiento de la osteoporosis que con frecuencia presentan estos pacientes, por lo que se recomienda de forma regular adoptar medidas preventivas frente a esta enfermedad (27).

X- CONCLUSIONES

- El asma, cuya prevalencia en España oscila entre el 2-6%, es una enfermedad inflamatoria crónica de las vías aéreas que se asocia a una marcada hiperreactividad bronquial frente a diversos estímulos; ambos fenómenos originan una obstrucción bronquial cuya intensidad varía espontáneamente o por la acción terapéutica.

- Los objetivos del control y tratamiento del asma son: suprimir o reducir los síntomas y disminuir la frecuencia y gravedad de las crisis; mantener el FEM >80% y la variabilidad <20%; conseguir el cumplimiento del tratamiento, previniendo las reacciones adversas y siguiendo una técnica inhalatoria correcta; realizar un aprendizaje mínimo de un plan de autocuidado; y prevenir la mortalidad por asma.

- El plan terapéutico debe constar de medidas preventivas, tratamiento farmacológico y educación sanitaria. Antes de instaurarlo, habrá que realizar un diagnóstico correcto y una valoración integral del paciente.

- Las medidas preventivas son fundamentales dentro del plan terapéutico y están encaminadas a evitar tanto la exposición a factores desencadenantes (ácaros del polvo doméstico, tabaco, etc.) como la administración de determinados fármacos (AAS, AINEs y betabloqueantes).

- Recientemente, la British Thoracic Society en Inglaterra y el National Institute of Health en EE.UU. -en sus protocolos de tratamiento del asma- resaltan la importancia del tratamiento antiinflamatorio, incluso en los casos relativamente leves.

- En la mayoría de los pacientes asmáticos se recomienda, como base del tratamiento, la utilización de β_2A a demanda. Considerándose la frecuencia de uso de estos fármacos un índice de control de la enfermedad. Por el momento, la relación causal entre el uso regular de β_2A y muerte no se ha establecido.

- Los β_2A-AC, administrados a demanda por vía inhalatoria, están indicados en el tratamiento sintomático del asma leve; se consideran los fármacos más eficaces en el tratamiento de las crisis agudas y de la prevención del asma secundario al ejercicio físico. Los β_2A-AP, administrados por vía inhalatoria, no deben utilizarse a demanda estando indicados en el tratamiento de mantenimiento en asociación con corticoesteroides inhalados; siendo de especial utilidad en pacientes con sintomatología nocturna.

- La teofilina y sus derivados se consideran como agentes broncodilatadores de segunda elección. La British Thoracic Society ha recomendado restringir su utilización a aquellos adultos cuyo asma no se controla con β_2A-AC y corticoesteroides inhalados u otros antiinflamatorios; y en los niños en los que el asma crónica no se controla con β_2A-AC o

β_2A-AP, ni con dosis elevadas de corticoesteroides inhalados ni con otros antiinflamatorios.

- El bromuro de ipratropio es de utilidad en pacientes asmáticos ancianos, con un componente de obstrucción crónica de las vías aéreas, o en niños con asma intrínseca.

- En aquellos pacientes asmáticos que precisan tratamiento sintomático más de una vez al día, deberá considerarse la utilización de corticoesteroides en inhalación.

- Los corticoesteroides orales, durante períodos cortos de tiempo, son útiles en el tratamiento de las crisis agudas; en el tratamiento de mantenimiento se reservan para los casos graves.

- En niños con asma leve o moderada, es preferible utilizar el cromoglicato sódico frente a los corticoesteroides inhalados como tratamiento antiinflamatorio, debido a la menor incidencia de efectos adversos.

- En el tratamiento del asma es fundamental la vía inhalatoria, ya que: permite utilizar los medicamentos a dosis bajas, reduce los efectos adversos sistémicos y consigue un efecto local con mayor rapidez; aunque requiere el empleo de dispositivos especiales que precisan un entrenamiento previo y una evaluación periódica de la técnica de administración.

- Los dispositivos que se recomiendan en general como primera elección para la administración de medicamentos en inhalación son los inhaladores presurizados. En pacientes con problemas de coordinación así como en pacientes que reciben corticoesteroides en inhalación se utilizan junto a cámaras de inhalación. Como alternativa -en pacientes con suficiente flujo inspiratorio- se recomiendan los inhaladores de polvo seco. El uso de nebulizadores debe restringirse al medio hospitalario.

- El asma durante la gestación debe ser tratada, ya que los efectos derivados de la hipoxia secundaria a un mal control de la enfermedad son perjudiciales tanto para el feto como para la madre. En general, los medicamentos utilizados en el tratamiento del asma son seguros durante el embarazo, si bien se considera a los β_2A como los broncodilatadores de elección, especialmente aquellos de los que se dispone de mayor experiencia como el salbutamol.

- En geriatría, por el momento, se considera a los agonistas ß-adrenérgicos como los fármacos de primera elección en el tratamiento de la broncoconstricción.

XI- BIBLIOGRAFIA

1- Naberán C. *Valoración del enfermo asmático*. Aten Prim 1994; 13(8):450-6.

2- Naberán C. *Clasificación, diagnóstico y control del asma*. Aten Prim 1992; 10(3):685-8.

3- Lundergan F et al. *Asthma management: Changing paradigms*. US Pharm 1995; 20(7):49-72.

4- Picado C. *Asma bronquial*. En: Farreras Valentí P et al, editores. Medicina Interna. 13ª ed. Madrid: Mosby/Doyma, 1995:753-67.

5- Lurie A. *La qualité de vie: un nouveau critère d'évaluation de l'asthme*. Lett Phaarmacol 1993; 7(2):29-31.

6- Juniper EF. *Quality of life considerations in the treatment of asthma*. Pharmacoeconomics 1995; 8(2):123-38.

7- Frew AJ et al. *Clinical Pharmacology of asthma. Implications for treatment*. Drugs 1993; 46(5):847-62.

8- *Asthma*. Merec Brief 1993; (6):1-12.

9- *Antiasthmatiques*. Fiche Transparen 1995; (Sep):1-28.

10- Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Catálogo de Especialidades Farmacéuticas. Madrid: El Consejo, 1995.

11- Naberán C. *Tratamiento del asma bronquial*. Aten Prim 1992; 10 (4):743-7.

12- *Drugs for asthma*. Med Lett Drugs Ther 1995; 37 (939):1-4.

13- Florez J et al. Farmacología Humana. Pamplona: Eunsa, 1988: 567-83.

14- *Take care when prescribing theophylline*. Drugs Ther Perspect 1993; 1(11):13-4.

15- American Medical Association. Drug Evaluations Annual 1995. Chicago: The Association, 1995:527-67.

16- *Cromolyn* (Drug Evaluation Monographs). In: Gelman CR et al, editors. Drugdex Information System. Vol. 88. Englewood: Micromedex Inc, 1996.

17- *Nedocromil sodium: relative benefit appears limited to younger adults*. Drugs Ther Perspect 1993; 2(5):1-3.

18- Livingstone C et al. *(3) Inhalation therapy*. Pharm J 1988; 241(6503):476-8.

19- Escribano A et al. *Protocolo de tratamiento del asma infantil*. An Esp Pediatr 1995; 43(6):439-46.

20- Keeley D. *Large volume plastic spacers in asthma*. Br Med J 1992; 305:598-9.

21- Valman HB. *Bronchial asthma*. Br Med J 1993; 306:1676-81.

22- Clark SL. *Asthma in pregnancy*. Obstet Gynecol 1993; 82(6):1036-40.

23- Nelson-Piercy C et al. *Asthma in pregnancy*. Br J Hosp Med 1996; 55(3):115-7.

24- Lee A et al. *(2) Common medical problems in pregnancy*. Pharm J 1994; 253(6797):57-60.

25- Serafin WE. *Drugs used in the treatment of asthma*. In: Hardman JG et al, editors. Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. 9th ed. New York: McGraw-Hill, 1996:659-82.

26- Briggs GG et al. Drugs in pregnancy and lactation. 4th ed. Baltimore: Williams & Wilkins, 1994.

27- Luce PJ. *Asthma in the elderly*. Br J Hosp Med 1996; 55(3):118-20.

28- O'Brien-Ladner A. *Asthma: New insights in the management of older adults*. Geriatrics 1994; 49(11):20-32.

29- Braman SS. *Drug treatment of asthma in the elderly*. Drugs 1996; 51(3):415-23.

30- Morris JF. *Physiological changes due to age. Implications for respiratory drug therapy*. Drugs Aging 1994; 4(3):207-20.

31- Kradjan WA et al. *Effect of age on bronchodilator response*. Chest 1992; 101(6):1545-51.

32- Virchow JC et al. *Antiasthma drug delivery. What is on the horizon?* Clin Pharmacokinet 1994; 27(2):85-93.