

II ASMA BRONQUIAL

DR. GERALD W. STATON, JR.

DR. ROLAND H. INGRAM, JR.

Definición

El asma es una enfermedad que se caracteriza por un aumento de la respuesta de la tráquea y de los bronquios a varios estímulos, y que se manifiesta por un estrechamiento generalizado de las vías respiratorias cuya severidad varía en forma espontánea o como resultado del tratamiento. Esta definición incluye varios signos que se consideran esenciales para el diagnóstico de asma.

Primero, la reversibilidad de la obstrucción de la circulación del aire, característica del asma, es diferente de la obstrucción de la circulación del aire más constante o permanente que existe en la bronquitis crónica, el enfisema, la fibrosis quística, las bronquiectasia y la bronquiolitis. Desde luego, el asma misma suele ser una enfermedad crónica. Lo que puede variar en forma importante a través del tiempo es el grado de obstrucción de la circulación del aire, que puede cambiar en unos minutos o durante un periodo de días a semanas. La definición implica también que la función pulmonar puede regresar a la normalidad o muy cerca de ella de manera espontánea o después del tratamiento, característica que distingue al asma de las enfermedades que se caracterizan por obstrucción crónica de la circulación del aire. Además, se describe que el estrechamiento de las vías respiratorias es generalizado, lo cual distingue al asma de la obstrucción aguda y reversible de las vías respiratorias que se produce por obstrucción de las vías respiratorias altas (v.gr., epiglotitis).

Un segundo elemento clave de la definición de asma es el aumento de la respuesta de las vías respiratorias. Este signo crónico caracteriza a la enfermedad, aún en el paciente asintomático con función pulmonar normal. La respuesta se señala por la aparición de broncoespasmo y se desencadena por numerosos estímulos, los cuales tienen poco efecto o no lo tienen sobre las vías respiratorias normales. Los estímulos no necesitan ser alérgenos o sustancias químicas específicas en el sitio de trabajo; los estímulos inespecíficos (por ejemplo los no antigénicos) como el ejercicio agotador, pueden desencadenar la respuesta. Se ha dado mayor énfasis a esta hiperreactividad bronquial inespecífica como un factor indispensable del asma, y las investigaciones actuales se dirigen hacia el entendimiento de este mecanismo.

Las deficiencias de esta definición también son importantes. El aumento de la respuesta de las vías respiratorias y la obstrucción reversible de la circulación del aire no son exclusivos del asma. Con el paso

del tiempo muchos individuos con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (como bronquitis crónica o fibrosis quística) manifiestan hiperreactividad bronquial inespecífica y cambios importantes en la función pulmonar. En especial, algunos pacientes con bronquitis crónica y obstrucción de las vías respiratorias, los cuales fuman o han fumado cigarrillos en el pasado, presentan sibilancias y disnea episódicas que son muy semejantes a las del asma. No existe un acuerdo en relación a la forma en que deben clasificarse estos pacientes, pero los autores prefieren identificar su enfermedad no como asma, sino como bronquitis asmática, una subcategoría de bronquitis crónica que tiene algunos signos en común con el asma. Esta diferencia adquiere importancia durante las discusiones acerca de los posibles cambios en epidemiología, prevalencia y mortalidad del asma.

El niño que padece la llamada bronquitis sibilante recurrente (sibilancias relacionadas con infecciones de las vías respiratorias) y el adulto con asma de larga evolución en quien aparece obstrucción irreversible del flujo del aire, constituyen otras entidades clínicas en las que algunas veces se coloca la etiqueta de asma. Estas situaciones ambiguas demuestran las deficiencias inevitables de la definición de una enfermedad para la que no existen signos patognomónicos ni pruebas para el diagnóstico definitivo. Por fortuna, en la práctica clínica suele ser más fácil identificar el asma que definirla.

Epidemiología e historia natural

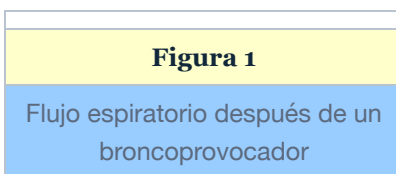
Las investigaciones en poblaciones grandes realizadas por los Centros para el Control y Prevención de las Enfermedades (CDC) de los Estados Unidos revelan que la prevalencia de asma en personas entre cinco a 34 años de edad es muy alta, de 49.4 por 1,000 habitantes en 1992, habiendo aumentado un 42 por ciento de 1982 a 1992.¹ La incidencia de casos nuevos de asma es más alta en personas menores de cinco años de edad. Sin embargo, después de los diez años de edad y hasta la edad adulta, la incidencia permanece alrededor de 0.2 a 0.4 casos nuevos por 100 personas-años con riesgo.² Cerca de la mitad de los casos con diagnóstico reciente de asma en personas mayores de 40 años de edad corresponden a fumadores de cigarrillos con diagnóstico previo de bronquitis crónica o enfisema; el diagnóstico de bronquitis asmática podría ser mejor en estos pacientes. Aún así, el número de casos que aparecen en personas que nunca han fumado cigarrillos es tan grande que la verdadera asma de inicio en el adulto no puede considerarse como rara.

En los niños pequeños se diagnostica asma con mayor frecuencia en los niños que en las niñas, con relación de sexos que varía de 3:2 a 2:1. Esta desigualdad desaparece en los adolescentes y hasta se invierte en los adultos jóvenes. La prevalencia del asma es mayor en niños de raza negra que de raza blanca, a pesar de que esta diferencia parece haber disminuido en los últimos años.³

Existen diferencias importantes en los informes de prevalencia del asma en diferentes países. Por ejemplo, la prevalencia de asma en los Estados Unidos es mayor que en las poblaciones japonesa y esquimal, pero menor que en Nueva Zelanda. Se ignora a qué grado los factores genéticos o ambientales tienen influencia en estas diferencias, o si éstas son el resultado de diferentes criterios para el diagnóstico. Sin embargo, algunos datos sugieren que existen marcadores genéticos en los cromosomas 5

y 11 que se relacionan con la hiperrespuesta bronquial y la atopía.⁴

La prevalencia de la hiperreactividad bronquial es mucho mayor que la del asma con manifestaciones clínicas. En investigaciones de poblaciones grandes, muchas de las personas que tienen hiperreactividad en las pruebas no tienen síntomas respiratorios.^{5,6} Parece ser que la reactividad bronquial se distribuye en forma normal en la población general, con una tendencia ascendente hacia el aumento en la reactividad. Algunas personas con vías aéreas hiperreactoras no padecen asma [ver figura 1], pero pueden desarrollarlo después.⁷ Existe una relación directa entre la mayor reactividad de las vías bronquiales en los pacientes con asma y el deterioro anual de la función respiratoria.⁸



En los niños es frecuente la remisión completa del asma, hasta el 25 por ciento permanecen asintomáticos a partir de la adolescencia.⁹ Los síntomas poco frecuentes y la función pulmonar normal son factores pronósticos favorables.⁹ En los adultos la remisión prolongada de los síntomas de asma es mucho menos frecuente, mientras que las recaídas después de periodos asintomáticos ocurren con mayor frecuencia.⁹ Los pacientes mayores de 65 años tienden a sufrir una enfermedad más severa, que pocas veces tiene remisión,¹⁰ y pueden presentar obstrucción menos reversible de la vía aérea.¹¹

Aunque antes se consideraba que el asma era una enfermedad que causaba una morbilidad considerable, pero no una mortalidad importante, en la actualidad se admite con mayor frecuencia que los ataques graves de asma pueden terminar en forma fatal. En los Estados Unidos la mortalidad anual por asma en personas de cinco a 34 años de edad es 0.4 por 100,000 habitantes,¹² incidencia que muchos investigadores creen ha aumentado en los últimos años. Este incremento ha ocurrido en algunas áreas de los Estados Unidos a pesar de la reducción en la contaminación del aire.¹³ La mortalidad entre los negros es del doble que en los blancos, y es mayor en pacientes con eosinofilia y una respuesta importante a broncodilatadores inhalados.¹⁴ La mayoría de las muertes ocurren fuera del hospital y es probable que se deban a asfixia causada por obstrucción de la circulación del aire que ha sido tratada en forma inadecuada. Los ataques de asma que progresan con rapidez a insuficiencia respiratoria (ataques hiperagudos) parecen ocasionar más episodios casi fatales.¹⁵ Es posible que las muertes súbitas en el asmático sean el resultado de lesión cardíaca debido a la enfermedad o a los medicamentos que se usan para tratarla.¹⁶ Muchos de los pacientes que fallecen durante un ataque de asma tienen historia de episodios graves previos,¹⁷ lo que sugiere que es posible identificar a algunos enfermos con mayor riesgo, para vigilarlos y tratarlos diferente. Los ancianos tienen mayor riesgo de ser tratados en forma subóptima porque en ellos se está menos pendiente de la broncoconstricción que en los pacientes jóvenes.¹⁸

Patología

La mayor parte del conocimiento actual de la histopatología del asma se deriva de los exámenes de autopsia, lo que ocasiona un cuadro patológico tendencioso, debido a que sólo se consideran las formas más severas de la enfermedad. Con base en estos estudios, los dos signos patológicos dominantes del asma son la inflamación de la pared de las vías respiratorias y la obstrucción de la luz de estas vías por exudado inflamatorio. Ciertos rasgos de la inflamación de la pared de las vías respiratorias son inespecíficos, como la vasodilatación de la microvasculatura bronquial, con edema secundario al aumento de la permeabilidad vascular e infiltración por diversas células inflamatorias (v.gr., neutrófilos, eosinófilos, linfocitos y células plasmáticas). Existen otras signos que caracterizan a la respuesta de las membranas mucosas a los estímulos inflamatorios, como la descamación del epitelio de las vías respiratorias, el aumento en la secreción de moco por las glándulas mucosas hipertróficas y el mayor número de células caliciformes.¹⁹

Los aspectos patológicos que son muy característicos del asma, pero no exclusivos de la enfermedad son: el engrosamiento de la membrana basal del epitelio, que es probable que se daba al aumento del recambio de las células epiteliales, la infiltración de la mucosa y de la submucosa con predominio de eosinófilos y la hipertrofia e hiperplasia del músculo bronquial liso.¹⁹ Los cambios patológicos microscópicos consisten en sobredistensión pulmonar y falta de colapso de los pulmones cuando se abre la cavidad torácica durante la autopsia. Cuando no existe ventilación colateral aparecen zonas de microatelectasia o, en ocasiones, atelectasia macroscópica segmentaria o lobar.

En los pacientes que mueren por asma a menudo se encuentra oclusión extensa de los bronquios y bronquiolos, y en ocasiones los alveolos están llenos de secreciones abundantes y muy viscosas. Estos tapones mucosos se componen en parte de moco excesivo, pero también contienen líquido y proteínas que exudan del suero, células descamadas del epitelio respiratorio, células inflamatorias (con predominio de eosinófilos) y material cristalino de los eosinófilos que han sufrido degeneración (cristales de Charcot-Leyden). Las arterias pulmonares adyacentes a las vías respiratorias inflamadas y ocluidas muestran también inflamación.²⁰ Las biopsias bronquiales que se han practicado a un pequeño número de pacientes con asma leve o moderada muestran zonas focales con lesión de las células epiteliales, como ruptura de las células epiteliales ciliadas, pérdida o desorganización de los cilios y descamación del epitelio, con exposición de una capa de células basales.²¹ Estos datos parecen indicar la probabilidad de que el transporte mucociliar esté afectado en los pacientes con asma.

En la actualidad se practica el lavado broncoalveolar a través del broncoscopio de fibra óptica en pacientes con asma leve que han sido seleccionados con cuidado, sin que se presenten complicaciones serias. Los resultados iniciales sólo demostraron pequeños aumentos en el número de eosinófilos y células cebadas que se obtuvieron de la superficie broncoalveolar; en forma aproximada, cada tipo celular constituyó uno a dos por ciento de la población total de células, en comparación con menos de uno por ciento en los sujetos controles normales.²² Después de la exposición a un antígeno inhalado en los

individuos con asma, se encontró que el número de eosinófilos y neutrófilos se elevó de manera importante pero transitoria.²² En el asma crónica el número de eosinófilos en el líquido del lavado broncoalveolar y en las muestras de biopsia bronquial correlaciona con la gravedad de la enfermedad,²³ y existe aumento en los macrófagos y células T en estas biopsias.²⁴ Estas observaciones señalan a algunos de los constituyentes celulares que participan en la inflamación crónica de las vías respiratorias en el asma, pero no se sabe con certeza el papel que desempeña cada uno de los tipos celulares en la patogenia de la enfermedad.

Patogenia

En un intento por descifrar la patogenia del asma, se han buscado las bases bioquímicas y celulares de los tres signos importantes de la enfermedad: inflamación crónica de las vías respiratorias, obstrucción reversible de la circulación del aire e hiperreactividad bronquial. En forma variable, las teorías han señalado a las irregularidades en el control de la función de las vías respiratorias por el sistema nervioso autónomo, en las propiedades contráctiles del músculo bronquial liso o en la integridad de la capa de células epiteliales como rasgos que distinguen a las vías respiratorias asmáticas de las normales. Una hipótesis actual importante es el modelo alérgico-inmunológico del asma.

MODELO DEL ALERGENO

En individuos atópicos, la exposición repetida al antígeno conduce a la síntesis y secreción de las células plasmáticas de anticuerpos IgE antígeno-específicos. Algunos reportes comienzan a dilucidar los mecanismos que controlan la producción de IgE y la producción de inflamación de las vías aéreas en el asma crónica. Estos estudios sugieren que la presentación del antígeno sensibilizante por las células dendríticas de la mucosa a las células T CD4⁺ H₂ causa la producción de varias citocinas (v.gr., interleucina-3 [IL-3], IL-4, IL-5 y factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos [FEC-GM] que estimulan a las células B para producir IgE y que activan a los eosinófilos y a las células cebadas.²⁵

La IgE antígeno-específica se fija a las células cebadas, así como a los basófilos y a otros tipos de células. Después, el antígeno puede enlazarse en forma cruzada a las moléculas IgE adyacentes y desencadenar una serie de reacciones bioquímicas mal definidas que dan como resultado la liberación explosiva de agentes vasoactivos, broncoactivos y quimiotácticos de los gránulos de las células cebadas hacia el medio extracelular y que causan la síntesis y liberación de nuevos compuestos. Muchos de estos compuestos son mediadores químicos con un papel potencialmente importante en la inflamación, contracción e hiperreactividad de las vías respiratorias.

Los mediadores químicos de la inflamación que se liberan con la estimulación de las células cebadas son: (1) mediadores preformados que se encuentran dentro de los gránulos, como histamina y varias citocinas, como interleucinas IL-4, IL-5 y IL-6, factor de necrosis tumoral- α (FNT- α),²⁶ y (2) derivados de los fosfolípidos de nueva síntesis, como leucotrienos, prostaglandinas y factor activador de plaquetas.²⁷

Dentro de los gránulos de las células cebadas también se han identificado diversas enzimas, como triptasa, elastasa, cininogenasa e hidrolasas ácidas, pero su función en la patogenia del asma no han sido bien definidos.

La contracción del músculo bronquial liso es estimulada en forma directa por varios mediadores, como histamina, ciertos leucotrienos y prostaglandinas, así como por el factor activador de plaquetas (FAP). Se sabe que la sustancia de reacción lenta de la anafilaxia (SRL-A), un producto de las células cebadas con actividad broncoconstrictora de inicio más lento y duración más prolongada que la histamina, está constituida por los leucotrienos sulfidopéptidos C_4 , D_4 y E_4 . Estos leucotrienos son sustancias broncoactivas muy potentes. Las prostaglandinas se derivan del ácido araquidónico en una secuencia metabólica que incluye a la enzima cicloxigenasa, cuya actividad es inhibida por la aspirina y otros medicamentos antiinflamatorios no esteroides. Los mediadores químicos también pueden estimular las terminaciones nerviosas intraespinales sensitivas, lo que provoca broncoconstricción refleja a través de vías eferentes colinérgicas vagales.

La histamina, el FAP y los leucotrienos sulfidopéptidos causan aumento de la permeabilidad microrvascular, lo que facilita la formación de líquido de edema en los espacios intersticiales y la migración de las células inflamatorias fuera de la circulación. Además, la histamina y ciertos leucotrienos y prostaglandinas estimulan la secreción de moco. Los mediadores quimiotácticos como el factor quimiotáctico de eosinófilos de anafilaxia (FQE-A), el factor quimiotáctico de neutrófilos (FQN) y el FAP estimulan la migración de otras células inflamatorias hacia las vías circulatorias, incluyendo eosinófilos.

Los eosinófilos infiltran las vías respiratorias en las horas que siguen a la exposición al alérgeno²⁸ y pueden contribuir a la patogenia del asma de varias maneras.²⁹ De preferencia, los eosinófilos sintetizan leucotrieno C_4 a partir del ácido araquidónico y liberan cantidades adicionales de este potente mediador hacia el medio inflamatorio. También estimulan la liberación de histamina de los células cebadas y basófilos, y proporcionan así un sistema de retroalimentación positiva. Además, liberan proteína básica principal, una proteína derivada de los gránulos que tiene efectos tóxicos potentes sobre el epitelio respiratorio.

Los leucotrienos sulfidopéptidos y varios otros mediadores, en concentraciones que son demasiado pequeñas para causar contracción el músculo bronquial liso, pueden inducir un aumento de la respuesta contráctil a otras sustancias broncoconstrictoras, lo que ocasiona hiperreactividad bronquial. Tal vez la respuesta más impresionante de este tipo sea la producida por el FAP. Después de la inhalación de pocos microgramos de esta sustancia, los voluntarios sanos adquieren una sensibilidad aumentada para la metacolina que puede durar hasta cuatro semanas.³⁰ La administración de un bloqueador de FAP en los asmáticos que no se exponen al FAP reduce aún más la hiperreactividad aérea,³¹ lo que sugiere que este mediador tiene una función significativa en el asma.

Además, se ha observado que cuando el espesor de la pared de una vía respiratoria aumenta por el edema y la infiltración celular, cualquier grado de contracción del músculo liso causa mayor obstrucción de la

circulación del aire que en una vía aérea con espesor normal de la pared.³² La consecuencia del aumento del espesor de la pared de las vías respiratorias en un paciente asmático sería una respuesta obstructiva exagerada a los estímulos broncoconstrictores, o hiperreactividad de las vías respiratorias.

El modelo del alérgeno de la patogenia del asma deja muchas preguntas sin respuesta. Por ejemplo, muchas personas con asma no tienen sensibilidad evidente a los alérgenos, no tienen exceso de anticuerpos IgE circulantes, ni aumento en el número de células cebadas obtenidas por lavado pulmonar comparando con personas con diversas enfermedades pulmonares no relacionadas con el asma. Además, el asma en estos pacientes es clínicamente indistinguible, con respecto a sus signos principales, del asma desencadenada por alérgenos en pacientes con atopia. Aunque se reconoce que las células cebadas pueden activarse por otros sucesos además del enlace cruzado de la IgE antígeno-específica en la superficie celular, como es la unión a los componentes del complemento C3a y C5a, es difícil asignar a la célula cebada un papel patogénico principal en esos pacientes. Además, se desconoce el factor que sostiene la hiperreactividad de las vías respiratorias que se observa en los pacientes asmáticos, aún en ausencia de obstrucción a la circulación del aire.

MODELO DE LA REGULACION NEURAL ANORMAL

Una hipótesis alternativa para la patogenia del asma implica alteraciones en la regulación nerviosa de la función de las vías respiratorias.³³ La observación de que la administración de un agente bloqueador beta adrenérgico como el propranolol induce de manera uniforme obstrucción de la circulación del aire en personas con asma, indica que puede existir un desequilibrio entre el estímulo nervioso excitador (i.e., broncoconstrictor) y el inhibidor (i.e., broncodilatador). La disfunción autonómica que favorecería la aparición de broncoconstricción en pacientes con asma podría incluir uno o más de los siguientes trastornos:

1. El aumento de la situación podría resultar de la exposición o sensibilización de las terminaciones nerviosas dentro del epitelio inflamado o descamado, lo que produciría aumento de las respuestas colinérgicas.
2. Deficiencia en el número o en la función de los receptores beta adrenérgicos. Esta deficiencia podría provocar hiperreactividad como resultado de un mecanismo contrarregulador inadecuado para la broncodilatación. En los leucocitos circulantes de algunos pacientes asmáticos se encuentra disminución del número de receptores beta adrenérgicos, pero no se ha resuelto si esta irregularidad es un defecto intrínseco o se puede atribuir al tratamiento previo con estimulantes beta adrenérgicos.³⁴
3. Aumento de la respuesta de los receptores alfa adrenérgicos. En un grupo de pacientes con asma alérgica las respuestas vascular y pupilar a la fenilefrina se encontraron aumentadas de manera anormal en comparación con las respuestas en sujetos normales, lo que señala la posibilidad de que la hiperactividad alfa adrenérgica generalizada pueda ser un factor en la aparición del asma.³⁵

4. Deficiencia de la innervación inhibitoria. Los estudios in vitro de las vías respiratorias del hombre indican la presencia de innervación inhibitoria de una vía no adrenérgica ni colinérgica, que es similar a la que se encuentra en el tubo gastrointestinal.³⁶ Una deficiencia en este sistema podría causar hiperreactividad bronquial.

Se ha encontrado que los transmisores péptidos que se encuentran en las terminaciones nerviosas sensitivas son broncoconstrictores muy potentes. Su liberación, que sigue a la conducción retrógrada a lo largo del axón de un nervio sensitivo, puede ser otro mecanismo importante para la obstrucción de las vías respiratorias en pacientes con asma.³⁷

Es probable que los mediadores químicos que liberan las células inflamatorias tengan interacción con el sistema nervioso autónomo. Muchos mediadores pueden estimular a los receptores irritativos de las vías respiratorias, y de esta manera desencadenan broncoconstricción refleja; otros pueden sensibilizar al músculo bronquial liso para la acción de la acetilcolina, el neurotransmisor muscarínico. Además, la estimulación de los receptores muscarínicos facilita la liberación de mediadores a partir de las células cebadas, lo que provee otro sistema de retroalimentación positiva para la inflamación y broncoconstricción sostenida.

Aún no se resuelve si la hiperreactividad bronquial en pacientes con asma es el resultado de interacciones mediador-mediador o mediador-neurotransmisor sobre el músculo liso bronquial normal, si es una irregularidad intrínseca del mismo músculo liso, o si se debe a un defecto de la barrera epitelial que en forma normal aísla a la capa de músculo submucoso de los sucesos de la superficie luminal. Los estudios in vitro del tejido bronquial de los sujetos asmáticos son escasos y no han demostrado de manera firme una irregularidad en la respuesta contráctil a las sustancias constrictoras que se añaden en forma exógena.³⁸ Las pruebas señalan que la capa epitelial normal funciona más que como una simple barrera: las células epiteliales pueden producir un factor relajante que en forma activa mantiene la permeabilidad de las vías respiratorias al causar relajación del músculo liso.³⁹ La descamación epitelial podría contribuir a la hiperreactividad bronquial debido a que se producirá una menor cantidad de factor relajante.

Fisiopatología

La severidad de la obstrucción a la circulación del aire en pacientes con asma es muy variable, ya que va desde casi inexistente a muy grave con insuficiencia respiratoria. Como consecuencia, los trastornos fisiopatológicos típicos del asma también varían mucho, y pueden estar ausentes en un paciente asintomático.

Durante una crisis de asma los índices espirométricos de función pulmonar son los típicos de un déficit ventilatorio obstructivo. La capacidad vital forzada es la medida que se preserva mejor: permanece en cifras normales durante la obstrucción leve, pero puede reducirse a 50 por ciento de lo normal o más baja durante una crisis severa, cuando el cierre de las vías respiratorias y el atrapamiento de aire por detrás de

las vías respiratorias obstruidas evitan la espiración de un volumen normal de aire. El volumen espiratorio forzado en un segundo (VEF_1) y el flujo espiratorio forzado entre 25 y 75 por ciento de la capacidad vital (FEF_{25-75}) son pruebas directas de la severidad de la obstrucción de las vías respiratorias. Estas determinaciones proporcionan medidas objetivas que pueden utilizarse para evaluar la severidad y registrar el curso de una exacerbación del asma. Aunque existen variaciones importantes, el paciente con asma que acude al servicio de urgencias para tratamiento de una crisis asmática suele tener un VEF_1 que es de 30 a 35 por ciento de lo normal y un FEF_{25-75} que es 20 por ciento de lo normal o más bajo.

Al igual que los valores espirométricos, los valores de volumen pulmonar estático tienen una amplia variación entre los pacientes asmáticos y en el mismo individuo a través del tiempo. El volumen residual aumenta a medida que la obstrucción a la circulación del aire empeora, y puede llegar o aún exceder a valores cuatro veces mayores que el normal. En las crisis asmáticas moderadas o severas, la capacidad funcional residual (CFR) puede aumentar hasta 1 o 2 L por arriba de lo normal. La activación de la contracción de los músculos inspiratorios durante la fase espiratoria del ciclo respiratorio, cuando los músculos inspiratorios deben estar en reposo, puede contribuir en parte a mantener esta CFR sobredistendida.⁴⁰ Excepto en los casos con obstrucción severa de la circulación del aire, la capacidad pulmonar total (CPT) permanece dentro de límites normales. Las pruebas radiográficas confirman la presencia de aumento importante en la CPT en algunos pacientes con asma grave,⁴¹ y se han registrado disminuciones en la reexpansión elástica pulmonar, lo que podría contribuir al aumento de la CPT.

Las irregularidades residuales en la función pulmonar pueden persistir aún después de la resolución sintomática completa de los episodios agudos de asma. En forma típica, la disminución en el FEF_{25-75} y el aumento en el volumen residual pueden persistir durante días o semanas después de la crisis aguda, y pueden detectarse en las pruebas de función pulmonar de rutina en el paciente asintomático. Estas irregularidades podrían representar la correlación fisiológica de la inflamación crónica de bajo grado de las vías respiratorias, que sostiene la diátesis asmática aún durante los periodos sin síntomas clínicos.

La capacidad pulmonar de difusión del monóxido de carbono no está disminuida en los pacientes con asma y puede aumentar en algunos, quizá por un mayor reclutamiento de capilares por la mayor presión arterial pulmonar.⁴² Sin embargo, es frecuente la hipoxemia debido a desequilibrio de la ventilación-perfusión. Es imposible predecir en forma precisa la severidad de la hipoxemia según el grado de obstrucción de la circulación del aire, observación que ha originado la idea de que la hipoxemia puede relacionarse más con la obstrucción de las vías respiratorias periféricas que centrales.⁴³ La tensión arterial de oxígeno (PaO_2) suele permanecer por arriba de 60 mm Hg, excepto en pacientes con enfermedad muy grave o con complicaciones relacionadas, como neumonía o atelectasias. Por lo tanto, la cianosis es poco frecuente en pacientes con asma, y no ocurre insuficiencia cardíaca derecha causada por hipoxemia crónica.

En general, la taquipnea y la hiperventilación alveolar que se observan durante una exacerbación asmática no se deben a la estimulación de los quimiorreceptores, sino a reflejos nerviosos dentro de los

pulmones. La hipocapnia y la alcalosis respiratoria son los datos más frecuentes en el análisis de los gases arteriales. También puede observarse acidosis metabólica (láctica) como consecuencia de hipoxemia severa combinada con el mayor trabajo respiratorio.⁴⁴ Sin embargo, cuando la obstrucción de la circulación del aire se vuelve muy severa ($VEF_1 = 25$ por ciento del normal), aumenta la ventilación del espacio muerto, mientras que la ventilación total no puede aumentar más, lo que causa un aumento en la tensión de bióxido de carbono (PCO_2) a cifras normales. Al final, a pesar del aumento en la producción de CO_2 , la ventilación total en un minuto comienza a descender; como resultado, la ventilación alveolar disminuye aún más y se presenta hipercapnia. Se ha señalado a la fatiga de los músculos respiratorios como una causa potencial de la insuficiencia respiratoria hipercápnica en individuos con asma. Aunque el trabajo respiratorio aumenta durante las exacerbaciones agudas del asma por varias razones, como el aumento de la resistencia de las vías respiratorias, el aumento del volumen pulmonar al cual se efectúa la respiración (i.e., aumento de la CFR), y la actividad continua de los músculos inspiratorios durante la espiración, no se ha demostrado de modo directo la aparición de fatiga de los músculos respiratorios en los pacientes con asma.

Manifestaciones clínicas y diagnóstico

SIGNOS Y SINTOMAS

Los síntomas clásicos del asma son sibilancias, tos y disnea. Las sibilancias tienen una calidad musical característica y se conocen como sibilancias monofónicas fortuitas: en las grabaciones acústicas se demuestra que consisten de sonidos a frecuencias múltiples, y que cada sonido tiene un tiempo variable de inicio y duración dentro del ciclo respiratorio. En contraste con las sibilancias monofónicas fortuitas del asma, la presencia de una sola sibilancia monofónica que ocurre en forma repetida y con presentación uniforme en el tiempo indica una obstrucción focal de las vías respiratorias, como el estrechamiento de un bronquio por la aspiración de un cuerpo extraño o por una neoplasia.

La tos característica del asma a veces es seca o no productiva; en otras ocasiones, da lugar a cantidades abundantes de esputo que, en el paciente sin infección, suele ser mucoide y a menudo muy firme. El esputo puede tener un color amarillo debido a la gran cantidad de eosinófilos y sus restos, aún cuando no exista infección. En ocasiones la tos es la única manifestación, como en una variante de asma que se caracteriza sólo por ese síntoma.⁴⁵

A diferencia de la disnea de esfuerzo de la obstrucción crónica de la circulación del aire, la cual es predecible, la disnea característica del asma tiende a variar mucho en el transcurso del tiempo, y depende sobre todo de la severidad de la obstrucción a la circulación del aire. En ocasiones la obstrucción impide cualquier esfuerzo físico importante; otras veces es posible el ejercicio intenso, pero éste puede desencadenar sibilancias y disnea [*ver adelante*, Formas etiológicas específicas y complicaciones del asma]. Durante una crisis grave de asma el síntoma dominante es la necesidad desesperada de aire. La opresión torácica con frecuencia se relaciona con disnea en individuos con asma, y en ocasiones puede

confundirse con el dolor torácico de la isquemia miocárdica. La mayoría de los pacientes con asma relacionan su opresión torácica con la sensación de incapacidad para realizar una respiración completa y satisfactoria.

Durante los periodos de función pulmonar normal o casi normal es posible que los pacientes no tengan signos físicos atribuibles al asma. Las sibilancias son el signo más frecuente durante la obstrucción aguda de las vías respiratorias, y puede haber hiperresonancia a la percusión del tórax. A medida que la obstrucción a la circulación del aire se vuelve más importante pueden aparecer varios signos físicos que ayudan a determinar la severidad de la crisis. Suele haber taquipnea y taquicardia. Cerca de la mitad de los pacientes cuyo VEF₁ es de 1 L o menos durante las exacerbaciones agudas, presentan un descenso en la presión arterial sistólica de más de 10 a 12 mm Hg durante la inspiración (pulso paradójico). La contracción de los músculos accesorios de la respiración durante la inspiración, en especial la de los músculos esternocleidomastoideos, se observa a menudo en conjunto con el pulso paradójico, y de la misma manera denota obstrucción severa de la circulación del aire. Otros signos que se observan en las crisis asmáticas graves son diaforesis, movimiento paradójico hacia adentro de la parte baja de la parrilla costal anterior durante la parte inicial de la inspiración, así como la insistencia del paciente para respirar en posición sentada o de pie debido a la intensa disnea que sufre en la posición supina.

FACTORES PRECIPITANTES

Los estímulos que desencadenan la obstrucción de la circulación del aire en pacientes con asma varían de individuo a individuo. Algunos estímulos son únicos en su género para ciertos subgrupos de pacientes: por ejemplo, alergenicos como el polen de ciertas hierbas o la caspa de animales, olores o vapores fuertes, y algunas sustancias que se ingieren, como ciertos alimentos, sulfitos, aspirina y tartrazina [*ver adelante, Formas etiológicas específicas y complicaciones del asma*]. Los trastornos y la tensión emocionales pueden desencadenar síntomas en algunos pacientes, pero es difícil determinar el papel preciso que juega el sistema nervioso en la regulación de la función de las vías respiratorias. Existen algunas pruebas de que el reflujo de ácido gástrico hacia la porción inferior del esófago puede exacerbar los síntomas asmáticos, probablemente por medio de reflejos nerviosos parasimpáticos mediados por el vago;⁴⁶ el drenaje persistente del moco nasal hacia la nasofaringe e hipofaringe también puede ser un factor agravante en algunos casos. Evidencias indirectas indican que la enfermedad nasal y sinusal pueden aumentar la respuesta de las vías respiratorias y, por tanto, exacerbar el asma.⁴⁷ Esta inferencia se basa en los cambios en la respuesta y severidad clínica después de la administración nasal de esteroides en aerosol. Otros estímulos son precipitantes universales del asma, destacando el ejercicio intenso, en especial si se realiza en aire frío, algunas enfermedades de las vías respiratorias, con mayor frecuencia las de origen viral, irritantes inhalados como el ozono, el bióxido de azufre o el humo, y los medicamentos beta bloqueadores. Se ha propuesto que el humo del cigarro es un inhalante que puede aumentar la reactividad de las vías respiratorias.⁵⁰

Es posible que las personas cuyo asma se desencadena por antígenos inhalados que pueden identificarse (aeroalergenicos) tengan enfermedad atópica, esto significa que el broncoespasmo es mediado, al menos

en parte, por anticuerpos IgE y la reacción inmune de hipersensibilidad inmediata. Son excepciones los casos de asma que se deben a ciertos antígenos sensibilizantes que se encuentran en el sitio de trabajo, los cuales pueden no inducir una respuesta por anticuerpos IgE [*ver adelante*, Formas etiológicas específicas y complicaciones del asma]. Los individuos con asma inducida por alergenitos suelen tener otras enfermedades atópicas, como rinitis alérgica (fiebre del heno) y dermatitis alérgica (eccema), así como una historia familiar de atopia. Algunas pruebas de laboratorio pueden apoyar el diagnóstico de enfermedad atópica: eosinofilia en sangre periférica, aumento en las concentraciones de IgE sérica total, aumento en las concentraciones de IgE específica, que se determina por medio de una prueba radioalergosorbente (RAST) que se dirige a un antígeno particular, y por último, reacciones cutáneas positivas a antígenos con los que se pincha la piel o que se inyectan por vía intradérmica.

Con frecuencia se hace la distinción tradicional entre las personas asmáticas cuyo broncoespasmo tiene precipitantes alérgicos conocidos y cuya historia clínica o resultados de las pruebas de laboratorio son compatibles con enfermedad atópica (asma extrínseca), de las que no comparten estas características (asma intrínseca). Los pacientes con evidencia de atopia pueden tener mayor frecuencia de deterioro en la función respiratoria.⁵¹ Sin embargo, es probable que a esta distinción se le haya dado mucho énfasis y puede ser engañosa. En primer lugar, denota una diferencia en términos de etiología o patogenia, la cual no puede apoyarse con el entendimiento actual de la enfermedad. En segundo lugar, es difícil clasificar a muchos pacientes en el grupo de asma extrínseca o intrínseca: es posible que no se identifique a los precipitantes alérgicos, que los síntomas de otras enfermedades atópicas sean ambiguos, y que los resultados de las pruebas de laboratorio sean intermedios o falsos positivos. Además, como ya se mencionó, algunos estímulos pueden desencadenar síntomas en todos los pacientes con asma. Por último, el tratamiento de los pacientes asmáticos no depende de esta distinción entre los tipos extrínsecos e intrínsecos.

DIAGNOSTICO

Ningún examen de laboratorio puede establecer el diagnóstico de asma, pero cuando se sospecha el diagnóstico con bases clínicas, una prueba de respuesta a los broncodilatadores puede proporcionar pruebas que lo apoyen. La respuesta al broncodilatador puede probarse en el laboratorio de función pulmonar si se conoce la obstrucción basal a la circulación del aire: en muchos pacientes asmáticos se observa un gran aumento (>15 por ciento) en la circulación del aire después de la inhalación de un broncodilatador. Por desgracia, la respuesta al broncodilatador como prueba diagnóstica carece tanto de sensibilidad como de especificidad. Pueden encontrarse resultados falsos negativos en pacientes asmáticos con una función pulmonar basal cercana a la normal, en pacientes que se examinan poco tiempo después de la autoadministración de un broncodilatador, así como en pacientes con obstrucción severa de la circulación del aire secundaria a inflamación de las vías respiratorias y obstrucción luminal por secreciones. Se observan respuestas falsas positivas al broncodilatador en algunas personas con bronquitis crónica, enfisema u otras enfermedades que se acompañan de obstrucción crónica a la circulación del aire. La respuesta falsa positiva es más probable cuando el VEF₁ basal es muy bajo, ya que en este caso aún un pequeño aumento absoluto en el flujo respiratorio representa un aumento porcentual

considerable.

Debido a que el asma es episódica, puede sospecharse el diagnóstico en algunos pacientes aunque tengan resultados normales en las pruebas de función pulmonar. En estos casos la prueba de provocación bronquial puede ser una prueba diagnóstica muy útil. En la prueba de provocación bronquial se administra un estímulo conocido al que los sujetos asmáticos son hiperreactores, y luego se mide la función pulmonar. Se espera que los sujetos asmáticos, pero no las personas normales, experimenten obstrucción de la circulación del aire en respuesta al estímulo provocador. Se han utilizado varios estímulos en las pruebas de provocación bronquial, como ejercicio, hiperventilación eucápnica y metacolina en aerosol o histamina. Aunque las pruebas de provocación bronquial son muy sensibles, no son específicas para el asma [*ver figura 1*]. Las pruebas de provocación bronquial se emplean también en pacientes con tos crónica de causa desconocida. Un estudio sugiere que está indicado administrar un tratamiento de prueba con antihistamínicos y descongestivos antes de la provocación bronquial.⁵²

En el adulto con inicio reciente de síntomas asmáticos es muy probable que la radiografía de tórax excluya otras alternativas de diagnóstico. La radiografía de tórax suele ser normal en los casos de asma no complicada. En ocasiones se detectan cambios sutiles que indican engrosamiento de la pared bronquial, y pueden encontrarse signos radiográficos de sobredistensión durante un episodio de obstrucción severa de la circulación del aire. Las radiografías de tórax de los pacientes tratados en el servicio de urgencias de un hospital por exacerbaciones de su asma, mostraron que en sólo dos por ciento de los casos existieron infiltrados pulmonares no sospechados, atelectasia, neumotórax o neumomediastino.⁵³

En el paciente en quien se sospecha la presencia de asma puede ser muy valioso el examen del esputo. El examen microscópico de una preparación simple en fresco (o de una muestra con tinción de Wright para poner de relieve los gránulos citoplásmicos) puede distinguir a los eosinófilos de los neutrófilos que son característicos de bronquitis o neumonía.

DIAGNOSTICO DIFERENCIAL

El diagnóstico diferencial de la disnea con sibilancias es muy extenso. Muchas de las enfermedades que se acompañan de obstrucción crónica de la circulación del aire causan sibilancias episódicas. Muchas de las enfermedades que en general se consideran causa de defectos ventilatorios restrictivos pueden tener un componente de las vías respiratorias que se confunde con el asma. Por ejemplo, la sarcoidosis puede causar formación de granulomas endobronquiales con la consiguiente limitación espiratoria de la circulación del aire, tos, sibilancias y disnea, que son refractarias a los medicamentos broncodilatadores habituales. Otro ejemplo es la artritis reumatoide, que puede relacionarse con bronquiolitis acompañada de signos clínicos que semejan a los del asma.

La insuficiencia cardíaca congestiva y la embolia pulmonar son dos enfermedades cardiovasculares que causan disnea con sibilancias. Las sibilancias asociadas al edema pulmonar intersticial son tan frecuentes

que una vez se le dió a éste el nombre de asma cardíaca. Al igual que el asma, la obstrucción causada por la insuficiencia cardíaca congestiva se asocia con hiperreactividad bronquial, lo que dificulta la diferenciación de los dos padecimientos.⁵⁴ La mejoría clínica después de la administración de un broncodilatador inhalado no excluye que el asma cardíaca sea la causa de las sibilancias. Estas son también una rara manifestación de embolia pulmonar. Aunque durante el cuadro agudo ambas enfermedades pueden confundirse con el asma, la evaluación cuidadosa del paciente y el curso clínico de la enfermedad deben aclarar el diagnóstico.

Las enfermedades que tienen más probabilidades de confundirse con el asma durante un tiempo prolongado son aquellas que causan obstrucción parcial de las vías respiratorias superiores [*ver tabla I*]. En este contexto, el término vías respiratorias altas se refiere a la porción que va de la faringe posterior hasta la porción distal de la tráquea, esto es, la parte de las vías respiratorias que se compone de una sola luz. La disnea y las sibilancias que se relacionan con obstrucción de las vías respiratorias altas pueden estar presentes todos los días en forma continua y no responder al tratamiento con broncodilatadores; este patrón indica la posibilidad de una obstrucción anatómica focal. Sin embargo, en otros casos de obstrucción de las vías respiratorias altas los signos y síntomas pueden ser intermitentes y ser inducidos por el ejercicio (debido al aumento de la circulación del aire a través del orificio estrecho) o por ciertas posturas. Semejando al asma, la epinefrina o los esteroides en ocasiones mejoran los síntomas al disminuir el edema, reduciendo así el tamaño de una lesión obstructiva. Los signos que pueden ser útiles para hacer el diagnóstico correcto son la percepción del individuo de que el problema se localiza en la garganta, las sibilancias que se escuchan mejor en el cuello y se transmiten con menor intensidad a la periferia de los pulmones, la disfonía, la tos que suena en forma poco común, así como la diferencia normal de oxígeno alveolo-arterial. El antecedente de traumatismo previo, cirugía o intubación prolongada de las vías respiratorias altas puede ser clave importante para el diagnóstico.

Tabla 1 Causas de obstrucción de las vías respiratorias altas

COMPRESION EXTRINSECA

- Neoplasias de mediastino
- Bocio retroesternal
- Absceso retrofaríngeo
- Mediastinitis fibrosante
- Aneurisma aórtico torácico

OBSTRUCCION INTRALUMINAL

- Aspiración de cuerpo extraño

TRASTORNOS ESTRUCTURALES INTRINSECOS

Enfermedades infecciosas

- Epiglotitis
- Croup
- Lepra
- Sífilis
- Difteria

Enfermedades neoplásicas

- Tumores orofaríngeos, laríngeos o traqueales

Enfermedades inflamatorias y degenerativas

- Crecimiento de amígdalas y adenoides
- Tejido de granulación laríngeo o traqueal
- Artritis cricoaritenoides
- Amiloidosis traqueobronquial
- Sarcoidosis
- Laringomalacia
- Traqueomalacia
- Estenosis traqueal o laríngea
- Policondritis recidivante

Trastornos neurológicos

- Parálisis bilateral de las cuerdas vocales
- Laringoespasma funcional

Una técnica de laboratorio útil para identificar la presencia de obstrucción de las vías respiratorias altas registra la circulación del aire y el volumen pulmonar para formar una curva de flujo-volumen, y en la actualidad constituye un procedimiento habitual en muchos laboratorios de función pulmonar. En el asma y en otras enfermedades pulmonares obstructivas que se acompañan de obstrucción difusa de las vías respiratorias, la parte espiratoria de la curva tiene una apariencia cóncava, con excavación hacia abajo. En contraste, la curva de flujo-volumen en la obstrucción de las vías respiratorias altas está truncada o forma una meseta debido a que la lesión obstructiva limita el flujo a una velocidad fija a llegar a un punto dado de la capacidad vital.

Algunas alteraciones, como la estenosis traqueal, causan limitación de la circulación del aire tanto en la inspiración como en la espiración, lo que da a la curva de flujo-volumen una forma de trapezoide. Otras lesiones provocan obstrucción variable que se encuentra sólo durante la fase inspiratoria o espiratoria del ciclo respiratorio. Las obstrucciones que se localizan fuera del tórax y que no están sujetas a las presiones pleurales se asocian con una meseta sólo en la parte inspiratoria de la curva de flujo-volumen; un ejemplo de esta obstrucción extratorácica variable es la parálisis bilateral de las cuerdas vocales. En contraste, un tumor de la parte distal de la tráquea puede causar obstrucción intratorácica variable con limitación de la circulación del aire sólo durante la espiración. Las presiones pleurales que actúan sobre la tráquea tienden a estrechar la luz traqueal durante la espiración y a ampliarla durante la inspiración. Aunque esta irregularidad es similar al asma en términos de presentación clínica, su impresión en la curva de flujo-volumen es muy diferente.

Otras pruebas que pueden ser útiles en el diagnóstico de obstrucción de las vías respiratorias altas son las tomografías traqueales, en especial las que se obtienen con la generación actual de tomógrafos, y la laringoscopia o broncoscopia de fibra óptica en casos seleccionados.

Formas etiológicas específicas y complicaciones del asma

ASMA INDUCIDA POR EJERCICIO

La broncoconstricción inducida por ejercicio⁵⁵ es muy característica del asma y es diferente de la limitación al ejercicio que producen otras formas de enfermedad cardiopulmonar. Por ejemplo, en el enfisema la obstrucción fija de la circulación del aire limita la capacidad del paciente para hacer ejercicio; la disnea aparece después de un cierto nivel de tolerancia al ejercicio y desaparece en forma gradual con el reposo. En contraste, una persona asintomática con asma y función pulmonar normal o casi normal puede hacer ejercicio durante varios minutos sin sentir ningún síntoma. Después del ejercicio, se desarrolla obstrucción importante de la circulación del aire (que con frecuencia se acompaña de sibilancias, disnea y opresión torácica), cuya magnitud se relaciona en forma directa con la duración del mismo y con lo frío y seco del aire inspirado. La obstrucción desaparece de manera espontánea en los 30 a 60 minutos siguientes. Los pacientes suelen informar que es más probable que el ejercicio desencadene síntomas si el clima es frío.

El nivel de ventilación durante el ejercicio y la temperatura y humedad relativa del aire inspirado son los determinantes decisivos del broncoespasmo inducido por ejercicio. Mientras más alta sea la ventilación minuto durante el ejercicio y más frío y seco el aire inspirado, mayor será la obstrucción a la circulación del aire que se produzca después del ejercicio. Las vías respiratorias intratorácicas se vuelven más frías y pierden agua mientras calientan y humedecen grandes volúmenes de aire inspirado. Se ha postulado que este descenso de la temperatura de la paredes de las vías respiratorias es el estímulo que inicia la broncoconstricción. Se desconoce el segundo peldaño de esta secuencia: algunas pruebas implican a la activación de las células cebadas y a la liberación de mediadores de hipersensibilidad inmediata. Otra hipótesis atribuye la obstrucción al flujo aéreo a un mayor grado de hiperemia reactiva de las vías respiratorias asmáticas en el periodo posejercicio.

ASMA NOCTURNA

Es frecuente que los pacientes con asma tengan síntomas nocturnos durante los periodos de mayor actividad de la enfermedad. Es posible que despierten a las 3:00 o 4:00 A.M. con síntomas respiratorios característicos, y a menudo los síntomas son más severos al levantarse por la mañana. En esta situación, la medición de la función pulmonar antes y después del sueño suele demostrar un deterioro matutino importante de la obstrucción a la circulación del aire, fenómeno conocido como declive matutino. Este fenómeno puede contribuir al mayor número de muertes por asma que se observan entre la medianoche y las 8:00 A.M.

Diversos factores pueden contribuir a las exacerbaciones nocturnas del asma. Los siguientes acontecimientos nocturnos tienen una importancia potencial: cambios en el tono de las vías respiratorias, los volúmenes pulmonares y la inflamación de las vías respiratorias que se relacionan con el sueño,^{56,57} variaciones circadianas en las concentraciones de histamina, cortisol y epinefrina circulantes, exposición prolongada a alérgenos o irritantes en la habitación, reacciones asmáticas tardías a los alérgenos o a otros estímulos incitantes diurnos (ver adelante), reflujo gastroesofágico relacionado con la posición supina, retención de secreciones en las vías respiratorias debido a la depresión del reflejo de la tos, y por último, mayores intervalos en el uso de medicamentos antiasmáticos.

ASMA CASI FATAL E HIPERAGUDA

Existen datos que sugieren que es posible identificar a los pacientes con riesgo de asma casi fatal o fatal, y que éstos tienen características histológicas y fisiopatológicas diferentes a otros pacientes con asma.

Son factores de riesgo importantes para la mortalidad la edad avanzada, la mayor reactividad de las vías respiratorias, la ventilación mecánica previa y el tratamiento esteroideo por tiempo prolongado. Otros factores adicionales incluyen hospitalizaciones previas por asma, problemas con el cumplimiento del tratamiento, diagnósticos psiquiátricos importantes y menor quimiosensibilidad a la hipoxemia y a la percepción de la disnea.⁵⁸⁻⁶⁰ Los pacientes con ataques hiperagudos tienen mayor riesgo de mortalidad.¹⁵

Desde el punto de vista histológico, los pacientes que mueren en menos de una hora después del inicio de los síntomas tienen una mayor proporción de neutrófilos y menos eosinófilos que los que mueren más de 2.5 horas después del inicio del ataque, lo que sugiere que los que tienen ataques hiperagudos pueden sufrir una enfermedad más severa o con diferente patogenia.⁶¹ Las vías respiratorias centrales de los pacientes asmáticos que fallan durante un ataque tienen mayores cantidades de músculo liso y glándulas submucosas que las vías centrales de los pacientes con casos no fatales,⁶² y pueden tener respuestas más acentuadas a los estímulos broncoconstrictores y menores a los estímulos broncodilatadores.⁶³ En los casos fatales existe también evidencia de inflamación en las arterias pulmonares.²⁰

Existen estudios que sugieren que el uso de agonistas beta en forma regular puede asociarse con una evolución desfavorable en el asma. Sin embargo, las observaciones de pacientes con asma casi fatal sugieren que la asfixia, y no las arritmias cardíacas, son la causa de la gravedad, lo que sugiere que el problema radica en un tratamiento deficiente, y no exagerado.⁶⁴

ASMA CAUSADA POR ASPIRINA, SULFITOS O TARTRAZINA

Es posible que de 10 a 20 por ciento de los pacientes con asma tengan una reacción idiosincrática al ácido acetilsalicílico (aspirina).⁶⁵ De 15 minutos a cuatro horas después de la ingestión de una cantidad tan pequeña como 10 mg de aspirina, los individuos pueden sentir un empeoramiento importante de la obstrucción de la circulación del aire, así como síntomas nasales u oculares (v.gr., congestión nasal, rinorrea o inyección conjuntival). Son frecuentes los pólipos nasales en los asmáticos sensibles al ácido acetilsalicílico, y se ha utilizado el término de triada de la aspirina para describir la combinación de asma, pólipos nasales y reacciones de idiosincracia al ácido acetilsalicílico. Sin embargo, el concepto de triada de la aspirina no ha sido de utilidad, ya que pueden existir pólipos nasales sin sensibilidad al ácido acetilsalicílico, y esta sensibilidad puede ocurrir cuando no existen pólipos nasales.

Se cree que el ácido acetilsalicílico puede desencadenar broncoespasmo en pacientes asmáticos susceptibles al bloquear la conversión (mediada por ciclooxigenasa) del ácido araquidónico a prostaglandinas, desviando de esta manera al ácido araquidónico hacia la formación de leucotrienos broncoconstrictores. El alto porcentaje de reacciones cruzadas con otros medicamentos antiinflamatorios no esteroides favorece un mecanismo que comprende la inhibición de la ciclooxigenasa. Se ha demostrado mayor concentración urinaria de leucotrienos y menor de prostenoides en asmáticos sensibles a la aspirina después de exponerse al estímulo,⁶⁶ y la respuesta se inhibe (aunque no se elimina) por medio de la administración de antagonistas de leucotrienos antes de la exposición.⁶⁷ La hipótesis no toma en cuenta la naturaleza idiosincrática de la reacción en sólo una minoría de sujetos asmáticos, ni el hecho extraordinario de que en algunos casos raros el paciente con asma muestra mejoría de la función pulmonar después de la administración de ácido acetilsalicílico.

El antecedente de empeoramiento del asma o de síntomas nasales u oculares después de la ingestión de

ácido acetilsalicílico suele ser suficiente para identificar a los pacientes sensibles al medicamento. En raras ocasiones se lleva a cabo una prueba de provocación con ácido acetilsalicílico controlada con placebo, bajo observación cuidadosa en el laboratorio de función pulmonar, para confirmar la sospecha clínica de sensibilidad a este medicamento. Muchos médicos eligen la acción dogmática de instruir a todos sus pacientes asmáticos para que eviten el uso de cualquier producto que contenga ácido acetilsalicílico u otros medicamentos antiinflamatorios no esteroideos. Debido al amplio uso del ácido acetilsalicílico en combinaciones de medicamentos que se prescriben y en preparaciones que se venden sin prescripción, esta actitud requiere mucha vigilancia. Por desgracia, una minoría de pacientes asmáticos sensibles a la aspirina lo son también al acetaminofén.⁶⁸

Los sulfitos, como el sulfito y metabisulfito de sodio y de potasio, se utilizan en la industria procesadora de alimentos como agentes para higienizar, como preservativos y como antioxidantes.⁶⁹ También se incluyen en un gran número de medicamentos, como algunas soluciones broncodilatadoras. En particular, los alimentos que se consumen en restaurantes contienen una gran cantidad de sulfitos, por lo que la presentación característica de la sensibilidad a los sulfitos sucede en el paciente asmático que unos minutos después de haber comido una ensalada en un restaurante se queja de rubor, debilidad, sibilancias y opresión torácica. Otras fuentes comunes de sulfitos son algunos vinos y cervezas, frutas frescas y secas, patatas sin cáscara, salsa de aguacate, así como camarones y otros mariscos que tienen concha. Las reacciones asmáticas pueden ser graves y poner en peligro la vida, pero suelen responder con rapidez al tratamiento con broncodilatadores. Se calcula que un cinco por ciento de las personas con asma tienen sensibilidad a los sulfitos; no se ha observado aumento de las reacciones cruzadas con el ácido acetilsalicílico. No existe una teoría satisfactoria que explique la patogenia de la sensibilidad a los sulfitos.

La tartrazina, un colorante para alimentos que ha sido aprobado bajo la Ley de Alimentos, Medicamentos y Cosméticos como FD & C amarillo No. 5 (en los EUA, n. del t.), es un derivado del alquitrán de hulla que se utiliza en alimentos y bebidas preparadas, en medicamentos y en productos para la higiene bucal. Se ha informado de empeoramiento de la obstrucción de la circulación del aire en pacientes asmáticos en pruebas de provocación doble ciego y controladas con placebo que han utilizado tartrazina oral. En muchos casos las respuestas positivas ocurrieron sólo entre los asmáticos sensibles al ácido acetilsalicílico. Otros estudios han cuestionado la existencia de sensibilidad a la tartrazina; un equipo de investigación fue incapaz de demostrar reacciones anormales al colorante en 150 sujetos asmáticos sensibles al ácido acetilsalicílico.⁷⁰ Las dietas sin tartrazina son tan restrictivas que siempre debe demostrarse en forma cuidadosa la presencia de sensibilidad antes de imponer este tipo de dieta a un paciente.

ASMA OCUPACIONAL

Las personas con asma son susceptibles a las exacerbaciones de su enfermedad cuando se exponen a polvos o vapores irritantes en el sitio de trabajo. Sin embargo, el asma ocupacional se refiere al inicio reciente de asma causada por exposición prolongada a una sustancia específica inhalada en el sitio de

trabajo.⁷¹ Parece ser que el gas, polvo o vapor específico sensibiliza a las vías respiratorias: la exposición continua causa estrechamiento reversible de las vías respiratorias y el desarrollo de hiperreactividad bronquial inespecífica.

La historia clásica es la del trabajador que después de algunos meses en un trabajo (pero algunas veces después de varios años), nota la presencia de tos, sibilancias y opresión torácica poco después de llegar al sitio de trabajo, en especial después de una breve ausencia (la llamada asma del lunes por la mañana). Los síntomas persisten mientras el individuo está en el trabajo, pero a menudo desaparecen después de que regresa a casa. La exposición ocupacional continua puede provocar síntomas más persistentes, obstrucción más continua de la circulación del aire y susceptibilidad al espectro clásico de precipitantes del asma, además de los agentes nocivos que se encuentran en el medio de trabajo. Algunas personas con asma ocupacional refieren un inicio tardío de los síntomas asmáticos: los síntomas comienzan horas después de que el paciente sale del sitio de trabajo, lo que hace más difícil la identificación de una relación con el agente nocivo. En ocasiones los trabajadores tienen síntomas asmáticos nocturnos recurrentes durante varias noches después de una exposición relacionada con el trabajo.

Se ha relacionado a más de 200 sustancias con el asma ocupacional, y la lista sigue creciendo [*ver tabla 2*]. Las categorías principales de agentes nocivos son animales de laboratorio, aves, insectos y varios productos animales, plantas y polvo de madera, enzimas biológicas, isocianuros, anhídridos, metales, fundentes, medicamentos y otras sustancias químicas. Para algunos de estos agentes se ha implicado un mecanismo inmunológico que comprende la reacción de hipersensibilidad inmediata en la aparición del asma; para otras sustancias la atopia no predispone a las personas al desarrollo de la enfermedad, y no hay pruebas de una patogenia mediada por IgE. Los factores genéticos también participan en la susceptibilidad entre los trabajadores.⁷² La patología del asma ocupacional es semejante a la del asma no ocupacional.⁷³ Entre los trabajadores que se exponen a estos agentes, la prevalencia de la enfermedad varía según el agente sensibilizante. Por ejemplo, aparece asma en cerca de cinco a 10 por ciento de los trabajadores que se exponen al diisocianuro de tolueno, en un 20 por ciento de los panaderos que se exponen a la harina de trigo o de centeno, y hasta en el 50 por ciento de los que trabajan con sales de platino o enzimas proteolíticas.

Tabla 2 Causas de asma ocupacional

<i>Riesgo potencial</i>	<i>Personas en riesgo</i>	<i>Agente sensibilizante</i>
Animales de laboratorio, aves, insectos, otros productos animales	Trabajadores de laboratorio, manipuladores de animales, veterinarios	Ratas, ratones, conejos, cobayos
	Criadores de palomas, trabajadores de aves de corral, criadores de pájaros	Palomas, pollos, corderos
	Trabajadores de granos	Acaros de los granos
	Entomólogos	Polillas y mariposas
	Empacadores de cangrejos y de camarones	Cangrejos y camarones
Plantas, aserrín	Panaderos	Harina de trigo, harina de centeno
	Procesadores de alimentos	Granos de café, semillas de ricino
	Trabajadores de té	Hojas de Té
	Trabajadores tabacaleros	Hojas de tabaco
	Carpinteros, operadores de aserraderos, fabricantes de muebles	Polvos de madera, incluso el polvo del cedro rojo occidental
Enzimas biológicas	Trabajadores de la industria de detergentes	<i>Bacillus subtilis</i>
	Trabajadores de la industria farmacéutica, investigadores biomédicos	Pepsina, tripsina, bromelina
Isocianuros	Trabajadores de poliuretano, plásticos y barnices	Disocianuro de tolueno
	Pintores de automóviles con aerosoles	Disocianato de hexametileno
Anhídridos	Trabajadores de resinas y plásticos	Anhídrido ftálico, trimetilico y otros
Metales	Curtidores	Cromo
	Refinadores de platino	Platino
	Plateadores de metales	Níquel
Fundentes	Soldadores de aluminio	Aminoetiletanolamina
	Trabajadores electrónicos	Colofonio

Medicamentos, otros agentes químicos	Trabajadores farmacéuticos	Penicilina, cefalosporinas, metildopa, espiramicina, tetraciclina
	Trabajadores de plásticos y caucho	Azodicarbonamida
	Aisladores	Urea, formaldehído
	Trabajadores de refrigeración	Freón
	Peinadores	Sales de persulfato, henna

La exposición a gases irritantes puede variar del contacto con gas cloruro puro en derrames industriales o ambientales hasta la inhalación de humo (que contiene varios gases tóxicos, así como partículas y monóxido de carbono). Esta exposición puede causar muy diversos síndromes, desde una traqueobronquitis aguda hasta daño alveolar difuso que ocasiona un síndrome de insuficiencia respiratoria progresiva del adulto. Existe una respuesta intermedia, denominada síndrome de disfunción reactiva de las vías respiratorias (SDRR), y que consiste en un estado asmático severo y persistente que puede ser difícil de tratar y que puede causar deterioro funcional a largo plazo. La enfermedad pulmonar previa y el tabaquismo crónico son factores de riesgo para que las reacciones sean más graves. El tratamiento de las respuestas más leves puede incluir esteroides inhalados, broncodilatadores y, si existe infección agregada, antibióticos.

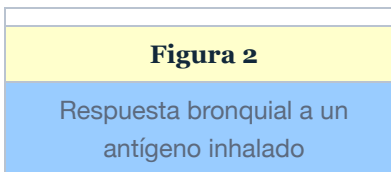
Para poder hacer el diagnóstico de asma ocupacional se necesita primero hacer el diagnóstico de asma. Después pueden confirmarse las variaciones de la función pulmonar que se relacionan con las exposiciones ocupacionales por medio de aparatos portátiles simples para registrar el flujo espiratorio máximo (medidores del flujo máximo). Para hacer el diagnóstico definitivo se necesita aislar al agente nocivo y hacer que el paciente inhale concentraciones de este agente controladas en forma cuidadosa, mientras se registra la función pulmonar de manera seriada durante varias horas. Las pruebas cutáneas con los extractos solubles adecuados y las pruebas de RAST para anticuerpos IgE específicos sólo determinan la existencia de sensibilización al agente. Muchos trabajadores tienen pruebas cutáneas o resultados de RAST positivos, pero no tienen signos de asma.

En la mayoría de los casos el asma ocupacional se cura al eliminar el agente nocivo o al transferir al paciente del sitio donde se encuentra este agente. La transferencia del paciente a un sitio en el que solo se reduzca la exposición, sin eliminarla del todo, no mejora los síntomas de modo eficaz.⁷⁵ En una minoría de los casos el asma persiste durante años después de que el individuo ha dejado el sitio de trabajo.

REACCIONES ASMATICAS TARDIAS

La obstrucción de la circulación del aire que aparece después de la inhalación de ciertos alérgenos o agentes industriales puede seguir uno de varios patrones [ver figura 2]. Después de cinco a 10 minutos

de la inhalación suele ocurrir una respuesta inmediata, la cual desaparece en forma espontánea en 30 a 60 minutos, de manera similar al patrón de obstrucción de la circulación del aire que aparece después de la provocación bronquial con histamina, metacolina o ejercicio. Esta reacción asmática temprana a menudo puede evitarse con el uso de cromoglicato de sodio y responde con rapidez a los broncodilatadores inhalados. En otras circunstancias se observa una respuesta tardía. Esta reacción asmática tardía suele ocurrir de seis a ocho horas después de la provocación por inhalación, es a menudo más severa que la respuesta inmediata y puede desaparecer en forma lenta después de un periodo de 12 a 24 horas. El cromoglicato de sodio y los esteroides pueden prevenir la aparición de reacciones asmáticas tardías, las cuales no responden tan bien a los broncodilatadores como lo hacen las reacciones asmáticas tempranas. Se dice que las personas que presentan reacciones tanto tempranas como tardías tienen reacciones dobles y, en ocasiones, la obstrucción nocturna recurrente a la circulación del aire persiste durante varios días después de una sola exposición.



Debido a que es difícil identificar las reacciones asmáticas tardías, excepto en las pruebas de provocación bronquial que se registran en forma cuidadosa, éstas siguen teniendo un interés sobre todo de investigación. Sin embargo, las reacciones tardías son importantes para el entendimiento básico del asma, ya que a menudo las manifestaciones clínicas de este padecimiento, en especial durante las exacerbaciones subagudas, semejan más a las reacciones asmáticas tardías que a las reacciones tempranas, tanto en su aparición en el tiempo como en la respuesta a los medicamentos. Las pruebas que se obtienen de las muestras de lavado broncoalveolar indican que la respuesta asmática tardía tiene correlación temporal con la entrada de eosinófilos y neutrófilos a las vías respiratorias.^{22,76} Existe la hipótesis de que la liberación de espasmógenos a partir de las células cebadas puede explicar la respuesta inmediata, que ocurre como resultado de la broncoconstricción, y que la liberación de factores quimiotácticos por las células cebadas es responsable de la infiltración celular subsecuente. Una segunda ola de liberación de mediadores, aunada a la inflamación de las vías respiratorias, explica la aparición de obstrucción tardía de la circulación del aire. En los modelos animales de la reacción asmática tardía, la aparición de hiperreactividad bronquial coincide con la respuesta tardía y puede prevenirse al inhibir esta respuesta.

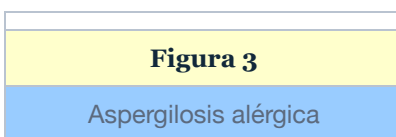
ASPERGILOSIS BRONCOPULMONAR ALERGICA

La aspergilosis broncopulmonar alérgica, reacción de hipersensibilidad a la colonización de las vías respiratorias por especies *Aspergillus*, ocurre en raras ocasiones, excepto en los pacientes con asma. Esta enfermedad suele desarrollarse en pacientes con atopia y asma de larga evolución, y se caracteriza por fiebre, síntomas similares a los de la influenza, mialgias y astenia. En la radiografía de tórax se observan

infiltrados pulmonares, que a menudo se acompañan de atelectasia de los lóbulos o segmentos afectados debido a los tapones mucosos espesos que ocluyen las vías respiratorias proximales. Aunque esta entidad con frecuencia se confunde con neumonía bacteriana, los cultivos de esputo son negativos para bacterias patógenas. Los signos para el diagnóstico apropiado son la presencia de eosinofilia en la sangre y en la expectoración, la pérdida de volumen que acompaña a los infiltrados pulmonares y la falta de respuesta de los infiltrados a los antibióticos.

En la luz bronquial de los pacientes con aspergilosis broncopulmonar alérgica se encuentran abundantes hifas de *Aspergillus*, pero no existe invasión tisular importante. Una respuesta inflamatoria profusa afecta tanto a la pared bronquial como al pulmón circundante. La infiltración aguda y crónica con necrosis de las paredes de los bronquios centrales provoca bronquiectasias y formación de tapones mucosos grandes asociados (impacto mucoso). En ocasiones el tejido bronquial y peribronquial es remplazado por una reacción granulomatosa (granulomatosis broncocéntrica). Una neumonía eosinofílica suele afectar al tejido pulmonar circuevecino.

Los infiltrados pulmonares pueden desaparecer de manera espontánea, pero a menudo recidivan, lo que da la apariencia radiográfica de infiltrados pulmonares migratorios [ver figura 3]. La enfermedad crónica suele afectar a los lóbulos superiores, y los signos clásicos son bronquiectasias (por lo general con afección de las vías respiratorias centrales) y fibrosis con retracción. La aspergilosis broncopulmonar alérgica crónica puede confundirse con tuberculosis, sobre todo porque en un tercio a la mitad de los casos ocurre hemoptisis.



El diagnóstico de aspergilosis broncopulmonar alérgica puede confirmarse con las pruebas siguientes: (1) aislamiento repetido de organismos de *Aspergillus* del esputo, (2) reacción cutánea positiva inmediata al antígeno de *Aspergillus*, (3) concentración elevada de IgE sérica total (por lo general > 1,000 ng/ml en los pacientes que no reciben esteroides) y (4) concentraciones altas de anticuerpos de IgE e IgG específicos contra *Aspergillus* (las concentraciones suelen ser del doble que las de los sujetos asmáticos alérgicos de control que no tienen aspergilosis broncopulmonar alérgica).⁷⁷

El tratamiento consiste en esteroides sistémicos. Aunque anteriormente se consideraba que ni el tratamiento antimicótico ni los esteroides inhalados eran de utilidad, evaluaciones preliminares sobre itraconazol (un nuevo antimicótico con actividad importante contra especies *Aspergillus*)⁷⁸ aunado a beclometasona inhalada en dosis altas⁷⁹ indican que estas modalidades juntas pueden ser eficaces. Además de las pruebas sintomática y radiográfica de respuesta al tratamiento, se ha utilizado la concentración de IgE sérica total para seguir el curso de la enfermedad; en algunos casos el aumento en la concentración de IgE anuncia las exacerbaciones.

Tratamiento

MEDICAMENTOS ANTIASMATICOS

Los principales medicamentos que se utilizan para tratar el asma pueden clasificarse en dos grupos de acuerdo a sus acciones principales. Entre los medicamentos que actúan en primer lugar como relajantes del músculo liso traqueobronquial (broncodilatadores) se encuentran la teofilina y sus derivados, los antagonistas beta adrenérgicos y los anticolinérgicos. Entre los que actúan principalmente como inhibidores de la inflamación se encuentran los esteroides, el cromoglicato de sodio y otros antiinflamatorios.

Teofilina

La teofilina es una metilxantina que se relaciona mucho con la cafeína. Durante muchos años se creyó que la teofilina aumentaba las concentraciones de monofosfato cíclico de adenosina (AMPc) al inhibir la actividad de la fosfodiesterasa, enzima que facilita la conversión de AMPc a 5' AMP no cíclico. Más recientemente se han reconocido otros modos de acción de la teofilina, incluyendo el antagonismo de la adenosina a nivel de su receptor.^{81,82} La teofilina puede también tener efectos antiinflamatorios.

La absorción de teofilina en el tubo digestivo es casi completa. La velocidad de absorción puede variar mucho en relación con la fórmula. Puede lograrse un inicio rápido de acción con el elixir de teofilina (efecto máximo alrededor de los 60 minutos), mientras que con las preparaciones de liberación prolongada puede conseguirse una larga duración de acción (efecto máximo a las seis u ocho horas), lo que hace posible la dosificación una o dos veces al día. La absorción rectal es errática, y se ha abandonado la administración de teofilina en supositorios rectales. La aminofilina (sal etilenodiamínica de teofilina) y la oxtrifilina (sal colina de la teofilina) son más solubles en agua que la teofilina. La aminofilina es la preparación que se utiliza para administración intravenosa; su actividad broncodilatadora sólo se atribuye a la teofilina, que constituye el 85 por ciento del peso de la aminofilina.

La oxidación y la desmetilación de la teofilina se llevan a cabo en el hígado; los metabolitos hepáticos, junto con un pequeño porcentaje de teofilina sin cambios, se excretan luego en la orina. El promedio de la vida media sérica de la teofilina en adultos no fumadores es de alrededor de siete a nueve horas, pero los diferentes índices metabólicos entre los individuos y en el mismo individuo a lo largo del tiempo conducen a variaciones considerables en las concentraciones séricas de teofilina después de la administración de una dosis determinada. La depuración de teofilina se acelera en niños, en fumadores de cigarrillos y en personas que reciben difenilhidantoína; su depuración se retrasa por numerosas situaciones, como enfermedad hepática primaria, insuficiencia ventricular derecha y el uso de varios medicamentos, incluyendo cimetidina, eritromicina, ciprofloxacina y anticonceptivos orales.

Se ha encontrado que en pacientes con asma leve o moderada la respuesta broncodilatadora a la teofilina

varía en relación directa con su concentración sérica. Ocurre broncodilatación importante a concentraciones de teofilina tan bajas como 5 a 8 mg/L. A concentraciones mayores de 20 mg/L los efectos secundarios se vuelven más frecuentes. Por lo tanto, se recomienda un rango terapéutico entre 10 y 20 mg/L. A concentraciones mayores de 40 mg/L puede observarse toxicidad grave, como convulsiones y arritmias ventriculares. En ocasiones ocurren reacciones tóxicas graves con concentraciones séricas relativamente bajas (i.e., 25 a 40 mg/L). Este índice terapéutico estrecho, junto con los índices de depuración tan variables, hacen necesaria la medición de las concentraciones séricas de teofilina en muchas situaciones clínicas, sobre todo en pacientes con obstrucción severa de la circulación del aire, en quienes se desea un efecto broncodilatador máximo.

Los efectos secundarios del uso de teofilina son frecuentes y pueden ocurrir a concentraciones séricas dentro o aún abajo del índice terapéutico. Los signos y síntomas gastrointestinales incluyen náusea, vómito, dolor abdominal y diarrea. Los efectos secundarios neurológicos más frecuentes son cefalea, nerviosismo, insomnio y temblor. La estimulación cardíaca puede causar taquicardia sinusal, extrasístoles y arritmias auriculares. En casos de toxicidad grave por teofilina causada por sobredosis (concentración de teofilina > 40 mg/L y sobre todo concentraciones > 60 mg/L), la depuración de teofilina puede acelerarse con la administración de carbón activado por vía oral o por sonda nasogástrica, ya que éste elimina cualquier residuo de teofilina en el estómago o en el intestino. En raras ocasiones es necesaria la hemoperfusión con carbón para reducir las concentraciones de teofilina en forma rápida.

El riesgo de toxicidad grave depende no solo de la concentración del medicamento, sino también de si la intoxicación es aguda o crónica. Por ejemplo, una concentración de teofilina entre 40 y 50 mg/L en un paciente con intoxicación aguda se asocia con un riesgo muy bajo de crisis convulsivas; sin embargo, la misma concentración en un paciente que ha recibido tratamiento por tiempo prolongado y cuya capacidad para eliminar el medicamento está deteriorada conlleva alto riesgo de intoxicación grave y de crisis convulsivas. Además, cuando un nivel tóxico se debe a menor depuración y no a intoxicación aguda, la duración del riesgo es mayor por el mayor tiempo de la vida media de eliminación de la teofilina.

Agonistas beta adrenérgicos

Los agonistas beta adrenérgicos funcionan como broncodilatadores al estimular a los receptores beta₂ del músculo liso traqueobronquial, con la activación consecuente de la adenil-ciclasa y elevación de la concentración intracelular de AMPc. Un estudio sugiere también que tienen un efecto antiinflamatorio leve.⁸³

La epinefrina tiene acción corta (30 a 60 minutos) cuando se inhala, y activa tanto a los receptores alfa como a los beta adrenérgicos. La estimulación beta adrenérgica predomina en las vías respiratorias, lo que ocasiona broncodilatación, pero la estimulación alfa adrenérgica periférica dominante produce vasoconstricción y puede causar elevación de la presión arterial. En la práctica clínica, la epinefrina se administra en primer lugar como inyección subcutánea para el alivio rápido de la obstrucción grave de la

circulación del aire. También se vende sin prescripción para inhalación en envases con dosis predeterminadas.

El isoproterenol es un agonista beta adrenérgico no selectivo que casi no tiene efecto sobre los receptores alfa adrenérgicos. A concentraciones equimolares el isoproterenol es un broncodilatador más potente que la epinefrina pero, al igual que ella, tiene duración de acción corta y no es efectivo por vía oral. Aunque se encuentra disponible para inhalación para el tratamiento del asma, su uso ha sido sustituido por agonistas beta₂ adrenérgicos más nuevos y más selectivos. En ocasiones se administra isoproterenol por vía intravenosa en casos de crisis asmáticas severas y persistentes, principalmente en niños.

La efedrina, por su estructura química diferente a la de la epinefrina, es resistente a la degradación en el aparato digestivo y puede administrarse por vía oral. Sin embargo, los cambios estructurales ocasionan pérdida de la potencia broncodilatadora y aumento de los efectos estimulantes sobre el sistema nervioso central. La efedrina se encuentra disponible en preparaciones de combinaciones fijas que contienen teofilina, pero su uso ha sido sustituido en gran parte por el de los beta agonistas más potentes que tienen menos actividad estimulante del SNC.

La isoetarina es una catecolamina beta₂ selectiva. Así como otras catecolaminas broncodilatadoras, su inicio de acción cuando se administra por inhalación es de uno a tres minutos, y la duración del efecto es de 60 a 90 minutos. Por tanto, es apropiada para su administración repetida en aerosol con objeto de lograr un alivio rápido de la obstrucción de la circulación del aire.

Otros agonistas selectivos beta₂ adrenérgicos tienen modificaciones estructurales que los hacen eficaces por vía oral, así como por inhalación. Además, la duración de la acción de estos compuestos se extiende de cuatro a seis horas, por lo que son adecuados para uso regular en el tratamiento de mantenimiento del asma. Ejemplos de estos agentes son el metaproterenol, la terbutalina y el salbuterol. El bitolterol, que es el agonista beta₂ adrenérgico selectivo de disponibilidad más reciente en los Estados Unidos, tiene una duración de acción un poco más larga, que va de seis a ocho horas. Por el momento sólo se encuentra disponible en un sistema de administración de dosis predeterminadas. El salmeterol, un agonista beta₂ adrenérgico de acción aún más prolongada, puede administrarse dos veces al día (en comparación con el resto, que se administran tres o cuatro veces al día), ya está disponible en los Estados Unidos,⁸⁴ y ha demostrado mejor control del asma⁸⁵ y mejor calidad de vida⁸⁶ al compararlo con el albuterol.

La frecuencia y severidad de los efectos secundarios de los agonistas beta adrenérgicos dependen no sólo de la dosis, sino también de la vía de administración. Los efectos secundarios son más prominentes con la administración parenteral, intermedios con la administración oral y menores con la inhalación. Los efectos secundarios frecuentes son los de estimulación simpática: nerviosismo y agitación, temblor muscular, latidos cardíacos violentos y palpitaciones. La estimulación cardíaca puede desencadenar taquicardia y arritmias cardíacas. Los movimientos intracelulares de potasio pueden causar hipocalcemia, aunque el significado clínico de este acontecimiento es incierto. Una preocupación teórica con la

administración crónica de beta agonistas es la aparición de tolerancia como resultado de la disminución del número de receptores de membrana⁸⁷ y de aumento en la respuesta de las vías aéreas a alérgenos⁸⁸ y a estímulos inespecíficos.⁸⁹ Sin embargo, los efectos son leves y la magnitud de la respuesta dilatadora a las dosis altas de beta agonistas en situaciones de urgencia no disminuye en los pacientes que los usan en forma regular. El uso habitual de esteroides inhalados puede prevenir algunos de los efectos adversos asociados con el uso rutinario de agonistas adrenérgicos beta₂.⁹⁰

Durante mucho tiempo, los agonistas adrenérgicos beta₂ administrados por inhalación han sido la clave del tratamiento del asma por su rápido inicio de acción, su eficacia y su conveniencia. A mediados de los años 80 se presentó un aumento en las muertes por asma después de la introducción de un nuevo agonista adrenérgico beta₂ en Nueva Zelanda, el fenoterol.⁹¹ Un estudio realizado en Saskatchewan, Canadá, sugirió que todos los agonistas adrenérgicos beta₂ se asocian con un mayor riesgo de episodios fatales y casi fatales de asma, sobre todo si se emplean en forma abundante, pero un meta-análisis ha sugerido que este riesgo es muy pequeño y puede limiarse a los agentes adrenérgicos beta₂ administrados por nebulizador.⁹² La dificultad más obvia con estos estudios consiste en definir si las cantidades excesivas del agente terapéutico causaron el problema o si los pacientes más graves usaron más estos agentes. Sin embargo, estudios posteriores han sugerido un aumento leve en la respuesta de las vías respiratorias a los alérgenos con el uso regular de los agonistas adrenérgicos beta₂.⁹³ Estas observaciones deben añadirse a la lista de efectos negativos potenciales asociados con el uso regular de estos medicamentos. Estos aspectos han sido objeto de grandes debates, pero hasta la fecha no ha podido alcanzarse un consenso.^{94,95}

Cuando los pacientes comienzan a sentir la necesidad de emplear los agonistas beta con más frecuencia y en mayor cantidad, deben ser revisados por el médico, analizando la posibilidad de factores agravantes, además de considerar la adición de otros tratamientos. Es un hecho que no existen suficientes datos como para modificar en forma significativa la manera como se emplean estos agentes. Sin embargo, la dependencia excesiva de los broncodilatadores inhalados, sin una atención suficiente al componente inflamatorio de la enfermedad, continúa siendo un problema en el manejo del asma. Un estudio sugirió que es posible que los esteroides inhalados, más que las dosis con horario de beta agonistas, deben ser el tratamiento de elección para los pacientes con asma y síntomas diarios.⁹⁶ En este estudio, el uso diario de esteroides inhalados, suplementado por agonistas beta solo según se requieran, proporcionó un mejor control del asma a largo plazo que las dosis con horario de agonistas beta.

Agentes anticolinérgicos

Los agentes anticolinérgicos se han usado como broncodilatadores durante siglos en forma de atropina y estramonio, derivados alcaloides de la planta *Datura*. Debido a que la atropina se absorbe bien hacia la sangre a través de la mucosa de las vías respiratorias, causa efectos secundarios sistémicos importantes, aún cuando se administre por inhalación. Se han producido congéneres atropínicos que se absorben mal hacia la circulación cuando se inhalan, y el primero de ellos, el bromuro de ipratropio, se ha puesto en

circulación para el tratamiento de la obstrucción de la circulación del aire causada por bronquitis crónica y enfisema. Aunque la indicación principal de los medicamentos anticolinérgicos en las enfermedades respiratorias parece ser en el tratamiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, estos medicamentos son broncodilatadores con utilidad potencial en el tratamiento del asma.

La atropina y sus derivados compiten con la acetilcolina en sus receptores, los cuales son adyacentes a las terminaciones nerviosas parasimpáticas posganglionares (muscarínicas). El bromuro de ipratropio y el metonitrato de atropina, congéneres de amonio cuaternario de la atropina, difieren de la atropina en que son mal absorbidos por las superficies mucosas y son excluidos por la barrera hematoencefálica. Como consecuencia, causan muy pocos efectos secundarios sistémicos. Además, su duración de acción se extiende de cuatro a seis horas. Los estudios minuciosos indican que no alteran la función ciliar ni las propiedades viscoelásticas del moco.

En comparación con los agonistas beta adrenérgicos inhalados, el bromuro de ipratropio necesita un poco más de tiempo para alcanzar su efecto máximo (15 a 30 minutos), y tiene un efecto broncodilatador un poco menor en los pacientes con asma. Sus ventajas potenciales son (1) sus efectos mínimos de estimulación cardíaca, que hacen que su uso sea muy recomendable en pacientes con cardiopatía isquémica o arritmias cardíacas, y (2) su efecto broncodilatador aditivo cuando se usa en combinación con dosis submáximas de agonistas beta adrenérgicos.

Esteroides sistémicos

Los corticoides tienen poco o ningún efecto relajante directo sobre el músculo liso traqueobronquial. No obstante, en pacientes asmáticos que tienen obstrucción severa de la circulación del aire refractaria al tratamiento broncodilatador, son los medicamentos antiasmáticos más potentes que existen. Aunque se desconoce el mecanismo de acción preciso de los esteroides en el tratamiento del asma, se cree que sus acciones antiinflamatorias son importantes en el alivio de la obstrucción de la circulación del aire. Un mecanismo antiinflamatorio posible es a través de la modulación de la liberación de citocinas por las células inflamatorias.⁹⁷ Otros mecanismos potenciales de acción incluyen el aumento de la síntesis de un inhibidor de la fosfolipasa A₂, que suprimiría la liberación de ácido araquidónico de los fosfolípidos de las membranas celulares, y la mayor regulación de los receptores beta adrenérgicos, lo que potenciaría la respuesta broncodilatadora a los agonistas beta adrenérgicos.⁹⁸

Aún existen muchas dudas en relación a la dosis óptima, horario, preparación y duración de uso de los esteroides en el tratamiento del asma y, como resultado, existen grandes diferencias entre los médicos en sus preferencias de uso. Los datos sugieren que las dosis bajas de hidrocortisona (200 mg/día) por vía intravenosa, son tan eficaces como dosis más altas (2,000 mg/día) en los pacientes hospitalizados,⁹⁹ y que no se requiere de una reducción demasiado lenta de la prednisona por vía oral para evitar las exacerbaciones tardías.¹⁰⁰

Los esteroides sistémicos se utilizan con frecuencia durante periodos cortos (una a tres semanas) para

tratar las exacerbaciones del asma refractaria a los broncodilatadores. La prednisolona y la prednisona, que se metaboliza a prednisolona en el hígado, son las preparaciones orales más usadas en el tratamiento del asma; los dos medicamentos tienen la misma eficacia cuando no existe enfermedad hepática severa. Debe evitarse el tratamiento crónico de mantenimiento debido a los bien conocidos efectos secundarios del uso de esteroides a largo plazo. En los pocos casos de asma en los que no puede lograrse el alivio de la obstrucción sintomática de la circulación del aire por otros medios, se administran esteroides por vía oral a la dosis efectiva más baja posible. En esta situación, la administración intermitente (como la de días alternos) reduce al mínimo los efectos secundarios y puede proveer control suficiente de los síntomas.

Esteroides inhalados, cromoglicato de sodio y nedocromil

Los esteroides inhalados y el cromoglicato de sodio difieren de otros medicamentos antiasmáticos en que no son broncodilatadores y en que no promueven el alivio rápido de la obstrucción de la circulación del aire. Su función es como tratamiento crónico de mantenimiento en la profilaxis contra las exacerbaciones recidivantes del asma.

En los Estados Unidos se encuentran a la venta cuatro preparaciones de esteroides que se absorben poco hacia la sangre después de su inhalación: beclometasona, triamcinolona, flunisolida y fluticasona.¹⁰¹ Estos medicamentos inhiben la fase tardía de la respuesta incluso cuando se administran después del estímulo antigénico,¹⁰² y si se administran por tiempo prolongado reducen la inflamación de las vías aéreas.¹⁰³ Si se administran en la tarde los esteroides inhalados pueden usarse en una sola dosis al día.¹⁰⁴ Después de un periodo de días a semanas de uso regular muchos pacientes tienen disminución de la actividad asmática. Como consecuencia, el tratamiento crónico con esteroides orales puede suspenderse en algunos pacientes, y a menudo reducirse la frecuencia de administración de los broncodilatadores.¹⁰⁵ Los esteroides inhalados suelen ser muy eficaces durante periodos de mayor exposición a aeroalergenos. Sus efectos secundarios locales incluyen glositis, ardor faríngeo, ronquera, disfonía y candidiasis oral. La última complicación ocurre en cinco a 15 por ciento de los pacientes que inhalan esteroides, y la incidencia puede reducirse al enjuagar la boca con agua después de cada uso. A pesar de la inhalación crónica de estas preparaciones, no ocurren cambios histológicos en la mucosa bronquial ni alteraciones en la flora orofaríngea. Otros efectos adversos sistémicos posibles en los adultos, que ocurren por lo general solo si se administran dosis altas, incluyen atrofia cutánea,¹⁰⁶ reducción en la densidad ósea y supresión del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal.¹⁰⁷

El cromoglicato de sodio es único en su género entre los medicamentos antiasmáticos. No es un broncodilatador, no antagoniza la acción de los mediadores inflamatorios y no interviene en forma directa la inflamación ya establecida. Parece ser que actúa como inhibidor de la inflamación al evitar la liberación de mediadores químicos de las células cebadas, a pesar de que existan anticuerpos IgE unidos a las células y antígenos apropiados. Se ha considerado a este efecto como estabilizador de la membrana externa de las células cebadas. Se desconocen las vías celulares responsables de este efecto, las hipótesis incluyen una acción inhibidora en el mecanismo de compuerta que regula la entrada de calcio a la célula y la inhibición de la fosfodiesterasa.

El cromoglicato de sodio se absorbe mal en el aparato digestivo. Durante muchos años sólo estuvo disponible como un inhalante en forma de polvo que se obtenía de una cápsula de gelatina. Con mucha frecuencia el polvo tenía un efecto irritante, y menos del 10 por ciento del medicamento se depositaba en realidad en las vías respiratorias intrapulmonares. En la actualidad se encuentran disponibles sistemas de administración más eficaces: una solución de cromoglicato de sodio para nebulización y un aerosol en envase de presión con dosis preestablecidas.

Los estudios controlados demuestran el beneficio del cromoglicato de sodio en pacientes asmáticos atópicos durante la estación de alergias (se prefiere iniciar el medicamento una semana antes de la exposición al alérgeno), en pacientes con asma inducida por ejercicio (el medicamento se usa de 10 a 20 minutos antes del ejercicio), en pacientes con asma inducida por exposición a animales, y en los que tienen ciertas formas de asma ocupacional. En forma semejante a los esteroides inhalados, el cromoglicato de sodio también puede ser eficaz para reducir el requerimiento de esteroides sistémicos en algunos pacientes y para disminuir el uso de múltiples broncodilatadores en pacientes que requieren del uso frecuente de estos medicamentos. Las reacciones adversas ocurren con poca frecuencia e incluyen erupción cutánea, miositis, cefalea y malestar gastrointestinal. Como regla, los esteroides inhalados tienen mayor efecto ahorrador de esteroide que el cromoglicato de sodio. Además, son mucho menos costosos.

El nedocromil es un nuevo agente que tiene también actividad antiinflamatoria en el asma.¹⁰⁸ Este fármaco, que actúa como un antiinflamatorio no esteroide, tiene eficacia semejante al cromoglicato de sodio^{109,110} y puede ser útil en casos resistentes a esteroides.¹¹¹

Otros agentes antiinflamatorios

Algunos pacientes con asma son resistentes al tratamiento con esteroides o requieren dosis persistentemente altas para un control adecuado. Los estudios sugieren que estos pacientes tienen alteraciones de los mecanismos intracelulares de acción de los esteroides, algunos de los cuales pueden ser los efectos de las citocinas¹¹² y pueden ser reversibles con las dosis altas de esteroides.¹¹³ Sin embargo, algunos de estos pacientes requieren de otros tipos de agentes antiinflamatorios.

La administración de metotrexate a bajas dosis una vez por semana parece tener un efecto ahorrador de esteroides en pacientes asmáticos que dependen de la administración diaria de esteroides sistémicos para el control de los síntomas. Los datos de los estudios disponibles son controversiales.^{114,115} De hecho, el asma de muchos pacientes referidos a los especialistas para tratamiento con metotrexate puede controlarse con dosis más altas de esteroides inhalados, niveles terapéuticos de teofilina y anticolinérgicos inhalados, junto con la eliminación de otros problemas precipitantes como la enfermedad rinosinusal y el reflujo gastroesofágicos agregados. Se requiere más experiencia con este tratamiento potencialmente tóxico antes de que se use, excepto como último recurso en los pacientes con asma crónica muy incapacitante.

Un estudio encontró que el auranofin, una preparación de oro oral, tiene efectos ahorradores de esteroides en los asmáticos.¹¹⁶ La ciclosporina, un inhibidor de la activación de las células T, ha demostrado ser eficaz en un pequeño grupo de pacientes con asma severa.¹¹⁷ Varios otros agentes con efectos inhibitorios sobre la producción o acción de los leucotrienos se evalúan en la actualidad, pero aún no están disponibles en los Estados Unidos.¹¹⁸

ESTRATEGIAS DE TRATAMIENTO

Los estudios realizados en pacientes hospitalizados por exacerbaciones del asma han demostrado diversas deficiencias en la atención que los pacientes han recibido antes de su ingreso, lo que sugiere que los lineamientos publicados no son empleados por los médicos de atención primaria.¹¹⁹ La educación del paciente es un aspecto clave del manejo, con frecuencia subutilizado,¹²⁰ y que tiene gran potencial para mejorar la evolución.¹²¹ La autovigilancia con el uso de flujómetros económicos puede mejorar la capacidad del paciente para juzgar la gravedad de la enfermedad y disminuir la morbilidad.¹²²

Atención ambulatoria

La atención del paciente asmático comienza con medidas preventivas. Al realizar la historia clínica deben buscarse los factores precipitantes de obstrucción de las vías respiratorias que pueden evitarse y, cuando sea posible, estos precipitantes deben ser eliminados del ambiente.¹²³ Entre los alérgenos e irritantes importantes en el hogar a menudo se encuentran los animales con mucho pelo, el humo de cigarrillos, las habitaciones con polvo o con moho, las almohadas de plumas, los cobertores y las alfombras lanudas. En general, los pacientes con antecedentes de asma pueden identificar a los alérgenos con facilidad con base en sus experiencias pasadas, por lo que las pruebas cutáneas en contra de numerosos antígenos potenciales rara vez demuestran ser necesarias o útiles. Las pruebas cutáneas pueden ser útiles para demostrar la hipersensibilidad a un alérgeno cuando la historia es sugestiva pero no concluyente. Además, debe recordarse que la exposición a alérgenos no siempre causa síntomas inmediatos, sino que puede inducir un estado de hiperreactividad bronquial a muchos estímulos inespecíficos. En este último caso, la relación entre la exposición a los alérgenos y el empeoramiento del asma puede no ser muy evidente para el paciente o el médico.

Durante los periodos de contaminación importantes del aire exterior puede ser útil un filtro de aire o el aire acondicionado. Puede determinarse sensibilidad a sulfitos y a ácido acetilsalicílico por medio de preguntas apropiadas. Deben evitarse los medicamentos beta bloqueadores, incluso en soluciones oftálmicas; si es muy necesario, debe utilizarse un agente bloqueador-beta₁ selectivo a la dosis más baja posible. El tratamiento del escurrimiento nasal posterior o del reflujo esofágico de ácido gástrico¹²⁴ puede disminuir los síntomas en algunos pacientes que padecen estos trastornos.

Existe controversia en relación al uso de la inmunoterapia para el asma crónica.¹²⁵ En teoría, la

administración intradérmica repetida de un alérgeno identificado en cantidades que van en aumento gradual podría provocar desensibilización a ese antígeno, al parecer por inducción de anticuerpos IgG que bloquean la unión antígeno-IgE. Los estudios sugieren que la inmunoterapia puede ser eficaz en algunos pacientes con tipos específicos de asma alérgica, pero la utilidad de la inmunoterapia en la mayoría de los enfermos no se ha demostrado del todo.

Los datos resumidos antes sugieren que la inflamación de las vías respiratorias es el problema principal en el asma y que la hiperrespuesta de las vías aéreas, el broncoespasmo y la hipersecreción de moco son manifestaciones secundarias. Como resultado de este concepto, el tratamiento principal del asma ha cambiado de broncodilatador a antiinflamatorio,¹²⁶ en especial a base de esteroides inhalados. Un estudio de pacientes con asma demostró un menor deterioro de la función pulmonar después de la adición de esteroides inhalados a un esquema de broncodilatadores inhalados.¹²⁷

Muchos pacientes con asma sólo necesitan tratamiento broncodilatador intermitente para síntomas ocasionales. En estos pacientes se prefieren los agonistas beta adrenérgicos que se administran por medio de un inhalador de dosis preestablecidas, debido a que tienen un inicio rápido de acción, un efecto broncodilatador potente y efectos secundarios mínimos. Los esteroides inhalados, si se emplean en forma regular, podrían aliviar el problema, pero su costo y dificultad de uso hace que los agonistas beta empleados por razón necesaria constituyan una opción más atractiva.

El mayor inconveniente del tratamiento inhalado es la dificultad que tienen algunos pacientes para la autoadministración del sistema de aerosol en dosis preestablecidas, ya sea por falta de coordinación o por algún impedimento físico. Los dispositivos espaciadores o las bolsas de depósito (en los que se rocía el medicamento del envase y de los cuales el paciente luego inhala) pueden ayudar mucho a los pacientes que tienen mala coordinación; existe un adaptador para pacientes con manos artríticas.

El uso regular de esteroides es apropiado en pacientes con síntomas diarios y obstrucción persistente de la circulación del aire. Los agonistas beta adrenérgicos se usan en estos pacientes por razón necesaria, probablemente con más frecuencia. Algunos médicos y pacientes prefieren las preparaciones orales de teofilina como medicamentos de primera elección. Las ventajas de la teofilina son la conveniencia del horario de administración una o dos veces al día, la solución de los problemas de administración del medicamento que se encuentran con los agentes inhalados, y la larga duración de acción que proporcionan las preparaciones de liberación lenta, que proveen actividad broncodilatadora durante el sueño. Las principales desventajas son los efectos secundarios nocivos frecuentes y el hecho de que a menudo deben medirse las concentraciones sanguíneas de teofilina, debido a que no es posible determinar en forma exacta las concentraciones basándose solo en la dosis y en el peso corporal.

Cuando ni los esteroides inhalados más un agonista beta adrenérgico inhalado o teofilina controlan los síntomas de un individuo en forma adecuada, suelen prescribirse los dos broncodilatadores juntos, casi siempre usando el agonista beta adrenérgico en forma regular antes de cada dosis de esteroide inhalado. La combinación de un agonista beta adrenérgico y de teofilina provee un efecto broncodilatador aditivo.

Los beta agonistas que se administran por vía oral a menudo causan efectos secundarios desagradables (v.gr., agitación, temblores y taquicardia) por estimulación simpática excesiva y, por lo tanto, deben reservarse para los pacientes que no pueden tolerar los agonistas beta adrenérgicos inhalados o la teofilina. El bromuro de ipratropio inhalado, si se administra a pacientes con asma, está indicado en personas que necesitan broncodilatación adicional a la que proporcionan los beta agonistas y la teofilina y, debido a que el medicamento tiene mínimos efectos estimulantes cardiacos, en pacientes con angina de pecho o arritmias cardiacas concomitantes.

En pacientes que continúan con síntomas a pesar del tratamiento con esteroides inhalados y la combinación de un agonista beta adrenérgico inhalado y teofilina, quizá con adición de bromuro de ipratropio, pueden seguirse dos caminos terapéuticos. Los síntomas más leves o crónicos pueden tratarse aumentando la dosis de esteroides inhalados o agregando cromoglicato de sodio inhalado o nedocromil. Los síntomas más severos y agudos suelen justificar un curso corto de esteroides orales. Con frecuencia los pacientes muestran mejoría notable con los esteroides orales, pero tienen recidiva de los síntomas poco tiempo después de suspender el medicamento. Las recidivas se tratan reiniciando los esteroides y cambiando en forma gradual a días alternos hasta la dosis mínima necesaria para mantener los síntomas del paciente a un nivel aceptable. Los pacientes que no pueden manejarse de esta manera pueden requerir medicamentos antiinflamatorios.

El asma nocturna y la interrupción asociada del sueño implican morbilidad importante en algunos pacientes con asma. Los intentos por aliviar este problema se dirigen a eliminar los posibles estímulos agresores del ambiente y a administrar broncodilatadores de acción prolongada lo más tarde posible para no interferir con la capacidad del paciente para quedarse dormido.¹²⁸ El salmeterol, cuya actividad persiste por 10 a 12 horas, puede ser útil para este objetivo. Un estudio sugiere que la administración de prednisona a las 3:00 P.M. aumenta los efectos de los esteroides orales sobre los síntomas nocturnos. En raras ocasiones será necesario despertar al paciente a determinada hora durante la noche para que reciba medicamentos y expectore secreciones antes de que se presente una exacerbación. Por lo general, si se abate la actividad global del paciente con asma, se resolverán los síntomas nocturnos.

El asma inducido por ejercicio también puede ser muy limitante en los pacientes asmáticos, en especial en los que realizan actividad física. Los agonistas beta adrenérgicos inhalados y el cromoglicato de sodio actúan como terapéuticos y profilácticos, y los segundos tienen efecto terapéutico una vez iniciado el ataque. Como en el asma nocturna, el tratamiento de la actividad global del asma mejorará el componente inducido por ejercicio.

Tratamiento de urgencia

Se necesita tratamiento de urgencia para el paciente con insuficiencia respiratoria debida a una agudización severa del asma. El tratamiento más eficaz consiste en la administración repetida de un agonista beta adrenérgico de acción corta, ya sea como solución en aerosol (v.gr., isoproterenol o isoetarina) o como inyección subcutánea (v.gr., epinefrina o terbutalina).¹²⁹ La administración sistémica

de los beta agonistas no ofrece ventajas, y se prefiere la vía inhalada como primera opción, incluso en exacerbaciones severas. El beta agonista se administra con un inhalador de dosis fijas, y su eficacia es la misma que si se administra por nebulización, método que requiere de la participación de un inhaloterapeuta, lo que influye en la relación costo-eficacia. En pacientes menores de 45 años estos medicamentos pueden administrarse cada 15 o 20 minutos hasta tres o cuatro dosis sin consecuencias hemodinámicas adversas, aunque los efectos secundarios desagradables de la sobrestimulación adrenérgica son universales. Se ha encontrado que la aminofilina intravenosa es sólo un broncodilatador débil en esta situación y añade poco o nada a este régimen máximo de simpaticomiméticos. Los dispositivos para respiración con presión positiva intermitente (PPI), que eran populares hace más de 10 años para la administración de medicamentos broncodilatadores, han sido abandonados debido a su alto costo, su inconveniencia y el posible riesgo de complicaciones cuando se comparan con los nebulizadores manuales y los inhaladores con dosis preestablecidas, los cuales son más económicos, fáciles de usar y cómodos. Los pacientes que están suficientemente enfermos como para requerir atención urgente deben recibir una dosis intravenosa de esteroides al principio del tratamiento porque los esteroides no tendrán efecto sino hasta 12 horas después. Las dosis altas no son más eficaces que las dosis de rutina de hidrocortisona o metilprednisolona.¹³⁰

La medición de la función pulmonar por espirometría o determinación del flujo espiratorio máximo es un método útil para determinar la severidad de la crisis asmática y la respuesta al tratamiento. Los pacientes cuyo VEF₁ o flujo espiratorio máximo está disminuido a 25 por ciento del normal o más bajo tienen riesgo de hipercapnia y ameritan medición de los gases arteriales. Es probable que los sujetos que tienen hipercapnia a pesar del tratamiento broncodilatador inicial deban recibir cuidados posteriores en una unidad de cuidados intensivos. La hipercapnia indica obstrucción severa y potencialmente grave de las vías respiratorias, y por fortuna la mayoría de los asmáticos hipercápnicos puede tratarse con la ayuda de intubación y ventilación mecánica.¹³¹

Algunos pacientes responden en forma rápida a un régimen broncodilatador intensivo y pueden egresar del hospital muy pronto. Debido a que en estos pacientes suele permanecer cierto grado de obstrucción persistente de la circulación del aire a pesar de la desaparición de la disnea y de las sibilancias, la mayoría de los pacientes deben ser enviados a casa bajo un programa de tratamiento intensivo, que a menudo incluye un curso breve de esteroides. Además, se ha encontrado que el uso habitual de esteroides orales durante una semana después del alta del servicio de urgencias reduce la frecuencia de recaídas en pacientes tratados por exacerbación aguda del asma.¹³² Otros pacientes sólo tienen mejoría leve y gradual a pesar de la administración repetida de broncodilatadores potentes. Es más probable que la obstrucción a la circulación del aire sea causada en forma predominante por edema e infiltración de las vías respiratorias y por secreciones intraluminales, más que por constricción del músculo liso traqueobronquial estricta. Los pacientes que no mejoran en forma importante a pesar del tratamiento vigoroso en la sala de urgencias se encuentran en estado asmático.

Tratamiento intrahospitalario

El tratamiento intrahospitalario del estado asmático representa en gran medida una simple continuación de las acciones iniciadas durante la fase de tratamiento en la sala de urgencias, con observación continua y estrecha de signos de insuficiencia respiratoria.¹³³ Los broncodilatadores inhalados siguen siendo la base del tratamiento broncodilatador. En crisis severas, que ponen en peligro la vida, pueden administrarse agonistas beta adrenérgicos de acción corta en aerosol, tan frecuente como cada hora o dos horas en caso necesario. Al mejorar la obstrucción a la circulación del aire puede ser preferible la administración menos frecuente. La utilidad de la aminofilina en el manejo hospitalario del asma aguda es motivo de controversia.¹³⁴ Un estudio reciente ha sugerido que existe mejoría de la función pulmonar cuando se agrega aminofilina al tratamiento con un agonista beta adrenérgico inhalado y esteroides intravenosos.¹³⁵

Los corticosteroides están indicados en casi todos los pacientes que ingresan por asma grave y persistente. Dos esquemas que se emplean con frecuencia para el tratamiento de estos pacientes son (1) hidrocortisona, 2 mg/kg en bolo I.V., seguido de 0.5 mg/kg/h en infusión continua, y (2) metilprednisolona, 60 a 125 mg en bolo I.V. cada seis horas. La dosis y vía de administración óptimas de los esteroides siguen siendo inciertas.

Muchos pacientes mejoran con el tratamiento, aunque la mejoría puede ser lenta y tardan varios días. Las determinaciones seriadas de la función pulmonar son útiles para vigilar la respuesta al tratamiento. Cuando el VEF₁ llega a 50 o 60 por ciento de lo normal, los pacientes suelen tener síntomas mínimos o no tenerlos, y desaparecen las amplias fluctuaciones en la circulación del aire que a menudo caracterizan al curso inicial de un paciente. Puede entonces disminuirse la frecuencia e intensidad del esquema broncodilatador, los medicamentos intravenosos pueden cambiarse a preparaciones orales y se iniciará un programa de tratamiento que podrá continuarse después del alta.

En ocasiones el paciente empeora a pesar del tratamiento apropiado. En este caso es necesario vigilar de cerca los gases arteriales. La intubación y la ventilación mecánica asistida son necesarias en casos con hipercapnia progresiva o acidosis respiratoria importante. Las medidas extremas, como la administración intravenosa de isoproterenol, el lavado bronquial para extraer los tapones mucosos y la anestesia general, pueden ser peligrosas y están indicadas en muy raras ocasiones.

Las medidas auxiliares consisten en oxígeno suplementario para los pacientes con desaturación de oxígeno arterial (saturación de O₂ <90 por ciento) y tratamiento empírico con antibióticos de amplio espectro (v.gr., ampicilina, tetraciclina, eritromicina o trimetoprim-sulfametoxazol) para los pacientes con fiebre y esputo purulento que no se debe a eosinófilos. Otras intervenciones que pueden proporcionar, cuando mucho, sólo un beneficio mínimo, son la hidratación vigorosa, la inhalación de vapores salinos, el tratamiento mucolítico (v.gr., acetilcisteína) y la fisioterapia torácica.

Bibliografía

1. Centers for Disease Control and Prevention: Asthma-United States, 1982-1992. JAMA 273:451, 1995
2. Dodge RR, Burrows B: The prevalence and incidence of asthma and asthma-like symptoms in a general population sample. Am Rev Respir Dis 122:567, 1980
3. Weitzman M, Gortmaker SL, Sobol AM, et al: Recent trends in the prevalence and severity of childhood asthma. JAMA 268:2673, 1992
4. Doull IJ, Lawrence S, Watson M, et al: Allelic association of gene markers on chromosomes 5q and 11q with atopy and bronchial hyperresponsiveness. Am J Respir Crit Care Med 153:1280, 1996
5. Weiss ST, Tager IB, Weiss JW, et al: Airways responsiveness in a population sample of adults and children. Am Rev Respir Dis 129:898, 1984
6. Sears MR, Jones DT, Holdaway MD, et al: Prevalence of bronchial reactivity to inhaled methacholine in New Zealand children. Thorax 41:283, 1986
7. Hopp RJ, Townley RG, Biven RE, et al: The presence of airway reactivity before the development of asthma. Am Rev Respir Dis 141:2, 1990
8. Van Schayck CP, Dompeling E, Van Herwaarden CLA, et al: Interacting effects of atopy and bronchial hyperresponsiveness on the annual decline in lung function and the exacerbation rate in asthma. Am Rev Respir Dis 144:1297, 1991
9. Bronnimann S, Burrows B: Natural history of asthma. Chest 87 (suppl):214S, 1985
10. Burrows B, Barbee RA, Cline MG, et al: Characteristics of asthma among elderly adults in a sample of the general population. Chest 100:935, 1991

11. Braman SS, Kaemmerlen JT, Davis SM: Asthma in the elderly: a comparison between patients with recently acquired and long-standing disease. *Am Rev Respir Dis* 143:336, 1991
12. Benatar SR: Fatal asthma. *N Engl J Med* 314:423, 1986
13. Lang DM, Polansky M: Patterns of asthma mortality in Philadelphia from 1969 to 1991. *N Engl J Med* 331:1542, 1994
14. Ulrik CS, Frederiksen J: Mortality and markers of risk of asthma death among 1,075 outpatients with asthma. *Chest* 108:10, 1995
15. Kallenbach JM, Frankel AH, Lapinsky SE, et al: Determinants of near fatality in acute severe asthma. *Am J Med* 95:265, 1993
16. Drislane FW, Samuels MA, Kozakewich H, et al: Myocardial contraction band lesions in patients with fatal asthma: possible neurocardiologic mechanisms. *Am Rev Respir Dis* 135:498, 1987
17. Richards GN, Kolbe J, Fenwick J, et al: Demographic characteristics of patients with severe life threatening asthma: comparison with asthma deaths. *Thorax* 48:1105, 1993
18. Connolly MJ, Crowley JJ, Charan NB, et al: Reduced subjective awareness of bronchoconstriction provoked by methacholine in elderly asthmatic and normal subjects as measured on a simple awareness scale. *Thorax* 47:410, 1992
19. Beasley R, Burgess C, Crane J, et al: Pathology of asthma and its clinical implications. *J Allergy Clin Immunol* 92:148, 1993
20. Saetta M, Di Stefano A, Rosina C, et al: Quantitative structural analysis of peripheral airways and arteries in sudden fatal asthma. *Am Rev Respir Dis* 143:138, 1991

21. Laitinen LA, Heino M, Laitinen A, et al: Damage of the airway epithelium and bronchial reactivity in patients with asthma. *Am Rev Respir Dis* 131:599, 1985
22. Metzger WJ, Richerson HB, Worden K, et al: Bronchoalveolar lavage of allergic asthmatic patients following allergen bronchoprovocation. *Chest* 89:477, 1986
23. Bousquet J, Chanez P, Lacoste JY, et al: Eosinophilic inflammation in asthma. *N Engl J Med* 323:1033, 1990
24. Poston RN, Chanez P, Lacoste JY, et al: Immunohistochemical characterization of the cellular infiltration in asthmatic bronchi. *Am Rev Respir Dis* 145:918, 1992
25. Busse WW, Coffman RL, Gelfand EW, et al: Mechanisms of persistent airway inflammation in asthma: a role for T cells and T-cell products. *Am J Respir Crit Care Med* 152:388, 1995
26. Bradding P, Roberts JA, Britten KM, et al: Interleukin-4, -5, and -6 and tumor necrosis factor- α in normal and asthmatic airways: evidence for the human mast cell as a source of these cytokines. *Am J Respir Cell Mol Biol* 10:471, 1994
27. Serafin WE, Austen KF: Mediators of immediate hypersensitivity reactions. *N Engl J Med* 317:30, 1987
28. Aalbers R, de Monchy JGR, Kauffman HF, et al: Dynamics of eosinophil infiltration in the bronchial mucosa before and after the late asthmatic reaction. *Eur Respir J* 6:840, 1993
29. Frigas E, Gleich GJ: The eosinophil and the pathophysiology of asthma. *J Allergy Clin Immunol* 77:527, 1986
30. Cuss FM, Dixon CMS, Barnes PJ: Effects of inhaled platelet activating factor on pulmonary function and bronchial responsiveness in man. *Lancet* 2:189, 1986
31. Hozawa S, Haruta Y, Ishioka S, et al: Effects of a PAF antagonist, Y-24180, on bronchial hyperresponsiveness in patients with asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 152:1198, 1995

32. Moreno RH, Hogg JC, Paré PD: Mechanics of airway narrowing. *Am Rev Respir Dis* 133:1171, 1986
33. de Jongste JC, Jongejan RC, Kerrebijn KF: Control of airway caliber by autonomic nerves in asthma and in chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 143:1421, 1991
34. Hall IP, Wheatley A, Wilding P, et al: Association of Glu 27 (2-adrenoceptor polymorphism with lower airway reactivity in asthmatic subjects. *Lancet* 345:1213, 1995
35. Henderson WR, Shelhamer JH, Reingold DB, et al: Alpha-adrenergic hyper-responsiveness in asthma. *N Engl J Med* 300:642, 1979
36. Richardson J, Beland J: Nonadrenergic inhibitory nervous system in human airways. *J Appl Physiol* 41:764, 1976
37. Barnes PJ: Is asthma a nervous disease? The Parker B. Francis Lectureship. *Chest* 107:119S, 1995
38. Schellenberg RR, Foster A: In vitro responses of human asthmatic airway and pulmonary vascular smooth muscle. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 75:237, 1984
39. Flavahan NA, Aarhus LL, Rimele TJ, et al: Respiratory epithelium inhibits bronchial smooth muscle tone. *J Appl Physiol* 58:834, 1985
40. Martin J, Powell E, Shore S, et al: The role of respiratory muscles in the hyperinflation of bronchial asthma. *Am Rev Respir Dis* 121:441, 1980
41. Blackie SP, al-Majed S, Staples CA, et al: Changes in total lung capacity during acute spontaneous asthma. *Am Rev Respir Dis* 142:79, 1990
42. Collard P, Njinou B, Nejadnik B, et al: Single breath diffusing capacity for carbon monoxide in stable asthma. *Chest* 105:1426, 1994

43. Ferrer A, Roca J, Wagner PD, et al: Airway obstruction and ventilation-perfusion relationships in acute severe asthma. *Am Rev Respir Dis* 147:579, 1993
44. Mountain RD, Heffner JE, Brackett NC Jr, et al: Acid-base disturbances in acute asthma. *Chest* 98:651, 1990
45. McFadden ER Jr: Exertional dyspnea and cough as preludes to acute attacks of bronchial asthma. *N Engl Med* 292:555, 1975
46. Harding SM, Richter JE, Guzzo MR, et al: Asthma and gastroesophageal reflux: acid suppressive therapy improves asthma outcome. *Am J Med* 100:395, 1996
47. Watson WTA, Becker AB, Simons FER: Treatment of allergic rhinitis with intranasal corticosteroids in patients with mild asthma: effect on lower airway responsiveness. *J Allergy Clin Immunol* 91:97, 1993
48. Lunde H, Hedner T, Samuelsson O, et al: Dyspnoea, asthma, and bronchospasm in relation to treatment with angiotensin converting enzyme inhibitors. *BMJ* 308:18, 1994
49. Shimoda T, Kohno S, Takao A, et al: Investigation of the mechanism of alcohol-induced bronchial asthma. *J Allergy Clin Immunol* 97:74, 1996
50. Menon P, Rando RJ, Stankus RP, et al: Passive cigarette smoke-challenge studies: increase in bronchial hyperreactivity. *J Allergy Clin Immunol* 89:560, 1992
51. Ulrik CS, Backer V, Dirksen A: A 10 year follow up of 180 adults with bronchial asthma: factors important for the decline in lung function. *Thorax* 47:14, 1992
52. Pratter MR, Bartter T, Akers S, et al: An algorithmic approach to chronic cough. *Ann Intern Med* 119:977, 1993

53. Zieverink SE, Harper AP, Holden RW, et al: Emergency room radiography of asthma: an efficacy study. *Radiology* 145:27, 1982
54. Cardiac asthma. *Lancet* 335:693, 1990
55. McFadden ER Jr, Gilbert IA: Exercise-induced asthma. *N Engl J Med* 330:1362, 1994
56. Mackay TW, Wallace WA, Howie SE, et al: Role of inflammation in nocturnal asthma. *Thorax* 49:257, 1994
57. Bonnet R, Jörres R, Heitmann U, et al: Circadian rhythm in airway responsiveness and airway tone in patients with mild asthma. *J Appl Physiol* 71:1598, 1991
58. Miller TP, Greenberger PA, Patterson R: The diagnosis of potentially fatal asthma in hospitalized adults: patient characteristics and increased severity of asthma. *Chest* 102:515, 1992
59. Marquette CH, Saulnier F, Leroy O, et al: Long-term prognosis of near-fatal asthma: a 6-year follow-up study of 145 asthmatic patients who underwent mechanical ventilation for a near-fatal attack of asthma. *Am Rev Respir Dis* 146:76, 1992
60. Kikuchi Y, Okabe S, Tamura G, et al: Chemosensitivity and perception of dyspnea in patients with a history of near-fatal asthma. *N Engl J Med* 330:1329, 1994
61. Sur S, Crotty TB, Kephart GM, et al: Sudden-onset fatal asthma: a distinct entity with few eosinophils and relatively more neutrophils in the airway submucosa? *Am Rev Respir Dis* 148:713, 1993
62. Carroll N, Elliot J, Morton A, et al: The structure of large and small airways in nonfatal and fatal asthma. *Am Rev Respir Dis* 147:405, 1993
63. Bai TR: Abnormalities in airway smooth muscle in fatal asthma: a comparison between trachea and bronchus. *Am Rev Respir Dis* 143:441, 1991

64. Molfino NA, Nannini LJ, Martelli AN, et al: Respiratory arrest in nearfatal asthma. *N Engl J Med* 324:285, 1991
65. Pleskow WW , Stevenson DD, Mathison DA, et al: Aspirin-sensitive rhinosinusitis/ asthma: spectrum of adverse reactions to aspirin. *J Allergy Clin Immunol* 71:574, 1983
66. Sladek K, Szczeklik A: Cysteinyl leukotrienes overproduction and mast cell activation in aspirin-provoked bronchospasm in asthma. *Eur Respir J* 6:391, 1993
67. Christie PE, Smith CM, Lee TH: The potent and selective sulfidopeptide leukotriene antagonist, SK&F 104353, inhibits aspirin-induced asthma. *Am Rev Respir Dis* 144:957, 1991
68. Settipane RA, Schrank PL Simon RA, et al: Prevalence of cross-sensitivity with acetaminophen in aspirin-sensitive asthmatic subjects. *J Allergy Clin Immunol* 96:480, 1995
69. Stevenson DD, Simon RA: Sensitivity to ingested metabisulfites in asthmatic subjects. *J Allergy Clin Immunol* 68:26, 1981
70. Stevenson DD, Simon RA, Lumry WR, et al: Adverse reactions to tartrazine. *J Allergy Clin Immunol* 78:182, 1986
71. Chan-Yeung M, Malo J-L: Occupational asthma. *N Engl J Med* 333:107, 1995
72. Bignon JS, Aron Y, Ju LY, et al: HLA class II alleles in isocyanate-induced asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 149:71, 1994
73. Frew AL Chan H, Lam S, et al: Bronchial inflammation in occupational asthma due to western red cedar. *Am J Respir Crit Care Med* 151:340, 1995
74. Antó JM, Sunyer L Reed CE, et al: Preventing asthma epidemics due to soybeans by dust-control measures. *N Engl J Med* 329:1760, 1993

75. Grammer LC, Shaughnessy MA, Henderson J et al: A clinical and immunologic study of workers with trimellitic-anhydride-induced immunologic lung disease after transfer to low exposure jobs. *Am Rev Respir Dis* 148:54, 1993
76. Gratziau C, Carroll M, Montefort S, et al: Inflammatory and T-cell profile of asthmatic airways 6 hours after local allergen provocation. *Am J Respir Crit Care Med* 153:515, 1996
77. Kauffman HF, Tomee JFC, van der Werf TS, et al: Review of fungus-induced asthmatic reactions. *Am J Respir Crit Care Med* 151:2109, 1995
78. Denning DW, Van Wye JE, Lewiston NJ, et al: Adjunctive therapy of allergic bronchopulmonary aspergillosis with itraconazole. *Chest* 100:813, 1991
79. Imbeault B, Cormier Y: Usefulness of inhaled high-dose corticosteroids in allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Chest* 103:1614, 1993
80. Weinberger M, Hendeles L: Theophylline in asthma. *N Engl J Med* 334:1380, 1996
81. Feoktistov I, Biaggioni I: Adenosine A_{2b} receptors evoke interleukin-8 secretion in human mast cells: an enprofylline-sensitive mechanism with implications for asthma. *J Clin Invest* 96:1979, 1995
82. Banner KH, Page CP: Theophylline and selective phosphodiesterase inhibitors as anti-inflammatory drugs in the treatment of bronchial asthma. *Eur Respir J* 8:996, 1995
83. Twentyman OP, Finnerty JP, Holgate ST: The inhibitory effect of nebulized albuterol on the early and late asthmatic reactions and increase in airway responsiveness provoked by inhaled allergen in asthma. *Am Rev Respir Dis* 144:782, 1991
84. Pearlman DS, Chervinsky P, LaForce C, et al: A comparison of salmeterol with albuterol in the treatment of mild-to-moderate asthma. *N Engl J Med* 327:1420, 1992

85. D'Alonzo GE, Nathan RA, Henochowicz S, et al: Salmeterol xinafoate as maintenance therapy compared with albuterol in patients with asthma. *JAMA* 271:1412, 1994
86. Juniper EF, Johnston PR, Borkhoff CM, et al: Quality of life in asthma clinical trials: comparison of salmeterol and salbutamol. *Am J Respir Crit Care Med* 151:66, 1995
87. Grove A, Lipworth BJ: Bronchodilator subsensitivity to salbutamol after twice daily salmeterol in asthmatic patients. *Lancet* 346:201, 1995
88. Bhagat R, Swystun VA, Cockcroft DW: Salbutamol-induced increased airway responsiveness to allergen and reduced protection versus methacholine: dose response. *J Allergy Clin Immunol* 97:47, 1996
89. Inman MD, O'Byrne PM: The effect of regular inhaled albuterol on exercise-induced bronchoconstriction. *Am J Respir Crit Care Med* 153:65, 1996
90. de Jong JW, van der Mark TW, Koëter GH, et al: Rebound airway obstruction and responsiveness after cessation of terbutaline: effects of budesonide. *Am J Respir Crit Care Med* 153:70, 1996
91. Crane J, Pearce N, Flatt A, et al: Prescribed fenoterol and death from asthma in New Zealand, 1981-83: case control study. *Lancet* 1:917, 1989
92. Mullen M, Mullen B, Carey M: The association between β_2 -agonist use and death from asthma: a meta-analytic integration of case-control studies. *JAMA* 270:1842, 1993
93. Cockcroft DW, McParland CP, Britto SA, et al: Regular inhaled salbutamol and airway responsiveness to allergen. *Lancet* 342:833, 1993,
94. Wanner A: Is the routine use of inhaled β_2 -adrenergic agonists appropriate in asthma treatment? Yes [editorial]. *Am J Respir Crit Care Med* 151:597, 1995

95. Sears MR: Is the routine use of inhaled β -adrenergic agonists appropriate in asthma treatment? No [editorial]. *Am J Respir Crit Care Med* 151:600, 1995
96. Haahtela T, Järvinen M, Kava T, et al: Comparison of a β_2 -agonist, terbutaline, with an inhaled corticosteroid, budesonide, in newly detected asthma. *N Engl J Med* 325:388, 1991
97. Bentley AM, Hamid Q, Robinson DS, et al: Prednisolone treatment in asthma. Reduction in the numbers of eosinophils, T cells, tryptase-only positive mast cells, and modulation of IL4, IL-5, and interferon- γ cytokine gene expression within the bronchial mucosa. *Am J Respir Crit Care Med* 153:551, 1996
98. Barnes PJ : Molecular mechanisms of steroid action in asthma. *J Allergy Clin Immunol* 97:159, 1996
99. Bowler SD, Mitchell CA, Armstrong JG: Corticosteroids in acute severe asthma: effectiveness of low doses. *Thorax* 47:584, 1992
100. O'Driscoll BR, Kalra S, Wilson M, et al: Double-blind trial of steroid tapering in acute asthma. *Lancet* 341:324, 1993
101. Barnes PJ: Inhaled glucocorticoids for asthma. *N Engl J Med* 332:868, 1995
102. Paggiaro PL, Dente FL, Morelli MC, et al: Postallergen inhaled budesonide reduces late asthmatic response and inhibits the associated increase of airway responsiveness to methacholine in asthmatics. *Am J Respir Crit Care Med* 149:1447, 1994
103. Trigg q, Manolitsas ND, Wang J, et al: Placebo-controlled immunopathologic study of four months of inhaled corticosteroids in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 150:17, 1994
104. Pincus DJ, Szeffler SJ, Ackerson LM, et al: Chronotherapy of asthma with inhaled steroids: the effect of dosage timing on drug efficacy. *J Allergy Clin Immunol* 95:1172, 1995

105. Noonan M, Chervinsky P, Busse WW , et al: Fluticasone propionate reduces oral prednisone use while it improves asthma control and quality of life. *Am J Respir Crit Care Med* 152:1467, 1995
106. Autio P, Karjalainen J, Risteli L, et al: Effects of an inhaled steroid (budesonide) on skin collagen synthesis of asthma patients in vivo. *Am J Respir Crit Care Med* 153:1172, 1996
107. Hanania NA, Chapman KR, Sturtridge WC, et al: Dose-related decrease in bone density among asthmatic patients treated with inhaled corticosteroids. *J Allergy Clin Immunol* 96:571, 1995
108. Pelikan Z, Kottnerus I: Inhibition of the late asthmatic response by nedocromil sodium administered more than two hours after allergen challenge. *J Allergy Clin Immunol* 92:19, 1993
109. Lal S, Dorow PD, Venho KK, et al: Nedocromil sodium is more effective than cromolyn sodium for the treatment of chronic reversible obstructive airway disease. *Chest* 104:438, 1993
110. Schwartz HJ, Blumenthal M, Brady R, et al: A comparative study of the clinical efficacy of nedocromil sodium and placebo. How does cromolyn sodium compare as an active control treatment? *Chest* 109:945, 1996
111. Marin JM, Carrizo SJ, Garcia R, et al: Effects of nedocromil sodium in steroid-resistant asthma: a randomized controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 97:602, 1996
112. Barnes PJ, Greening AP, Crompton GK: Glucocorticoid resistance in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 152:S125, 1995
113. Spahn JD, Leung DY, Surs W, et al: Reduced glucocorticoid binding affinity in asthma is related to ongoing allergic inflammation. *Am J Respir Crit Care Med* 151:1709, 1995
114. Stewart GE II, Diaz JD, Lockey RF, et al: Comparison of oral pulse methotrexate with placebo in the treatment of severe glucocorticosteroid-dependent asthma. *J Allergy Clin Immunol* 94:482, 1994

115. Coffey MJ, Sanders G, Eschenbacher WL, et al: The role of methotrexate in the management of steroid-dependent asthma. *Chest* 105:117, 1994
116. Nierop G, Gijzel WP, Bel EH, et al: Auranofin in the treatment of steroid dependent asthma: a double blind study. *Thorax* 47:349, 1992
117. Lock SH, Kay AB, Barnes NC: Double-blind, placebo-controlled study of cyclosporin A as a corticosteroid-sparing agent in corticosteroid-dependent asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 153:509, 1996
118. Chung KF: Leukotriene receptor antagonists and biosynthesis inhibitors: potential breakthrough in asthma therapy. *Eur Respir J* 8:1203, 1995
119. Hartert TV, Windom HH, Peebles RS Jr, et al: Inadequate outpatient medical therapy for patients with asthma admitted to two urban hospitals. *Am J Med* 100:386, 1996
120. Bone RC: Goals of asthma management: a step-care approach. *Chest* 109:1056, 1996
121. Wilson SR, Scamagas P, German DF, et al: A controlled trial of two forms of self-management education for adults with asthma. *Am J Med* 94:564, 1993
122. Ignacio-Garcia JM, Gonzalez-Santos P: Asthma self-management education program by home monitoring of peak expiratory flow. *Am J Respir Crit Care Med* 151:353, 1995
123. Hoover GE, Platts-Mills TA: What the pulmonologist needs to know about allergy. *Clin Chest Med* 16:603, 1995
124. Simpson WG: Gastroesophageal reflux disease and asthma: diagnosis and management. *Arch Intern Med* 155:798, 1995

125. Abramson MJ, Puy RM, Weiner JM: Is allergen immunotherapy effective in asthma? A meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Respir Crit Care Med* 151:969, 1995
126. Cockcroft DW, Hargreave FE: Outpatient management of bronchial asthma. *Med Clin North Am* 74:797, 1990
127. Dompeling E, van Schayck CP, van Grunsven PM, et al: Slowing the deterioration of asthma and chronic obstructive pulmonary disease observed during bronchodilator therapy by adding inhaled corticosteroids: a 4-year prospective study. *Ann Intern Med* 118:770, 1993
128. Martin RJ: Nocturnal asthma: circadian rhythms and therapeutic interventions. *Am Rev Respir Dis* 147:S25, 1993
129. Rossing TH, Fanta CH, Goldstein DH, et al: Emergency therapy of asthma: comparison of the acute effects of parenteral and inhaled sympathomimetics and infused aminophylline. *Am Rev Respir Dis* 122:365, 1980
130. Emerman CL, Cydulka RK: A randomized comparison of 100-mg vs 500mg dose of methylprednisolone in the treatment of acute asthma. *Chest* 107:1559, 1995
131. Mountain RD, Sahn SA: Clinical features and outcome in patients with acute asthma presenting with hypercapnia. *Am Rev Respir Dis* 138:535, 1988
132. Chapman KR, Verbeek PR, White JG, et al: Effect of a short course of prednisone in the prevention of early relapse after the emergency room treatment of acute asthma. *N Engl J Med* 324:788, 1991
133. Manthous CA: Management of severe exacerbations of asthma. *Am J Med* 99:298, 1995
134. Rodrigo C, Rodrigo G: Treatment of acute asthma: lack of therapeutic benefit and increase of the toxicity from aminophylline given in addition to high doses of salbutamol delivered by metered-dose inhaler with a spacer. *Chest* 106:1071, 1994.
135. Huang D, O'Brien RG, Harman E, et al: Does aminophylline benefit adults admitted to the hospital for an acute exacerbation of asthma? *Ann Intern Med* 119:1155, 1993

Figuras

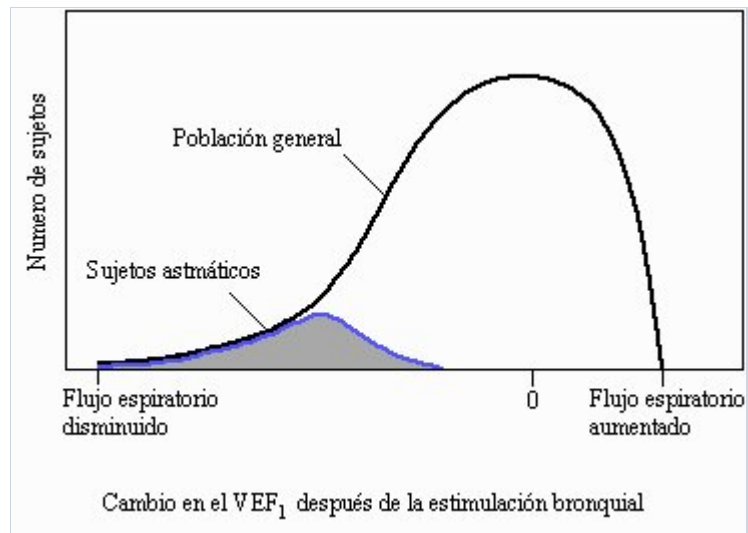


Figura 1 Flujo espiratorio después de un broncoprovocador Se muestran los cambios en el flujo espiratorio, medidos por el VEF₁, después de la administración de una concentración determinada de un estimulador bronquial agonista, en la población general. Un aumento mayor en el flujo espiratorio implica una reactividad bronquial mayor. La reactividad bronquial se distribuye en forma normal, con un curso oblicuo hacia la reactividad aumentada. La figura indica que los sujetos asmáticos tienen grados variables de hiperreactividad bronquial y que algunas personas con respuesta bronquial aumentada no presentan datos clínicos de asma.

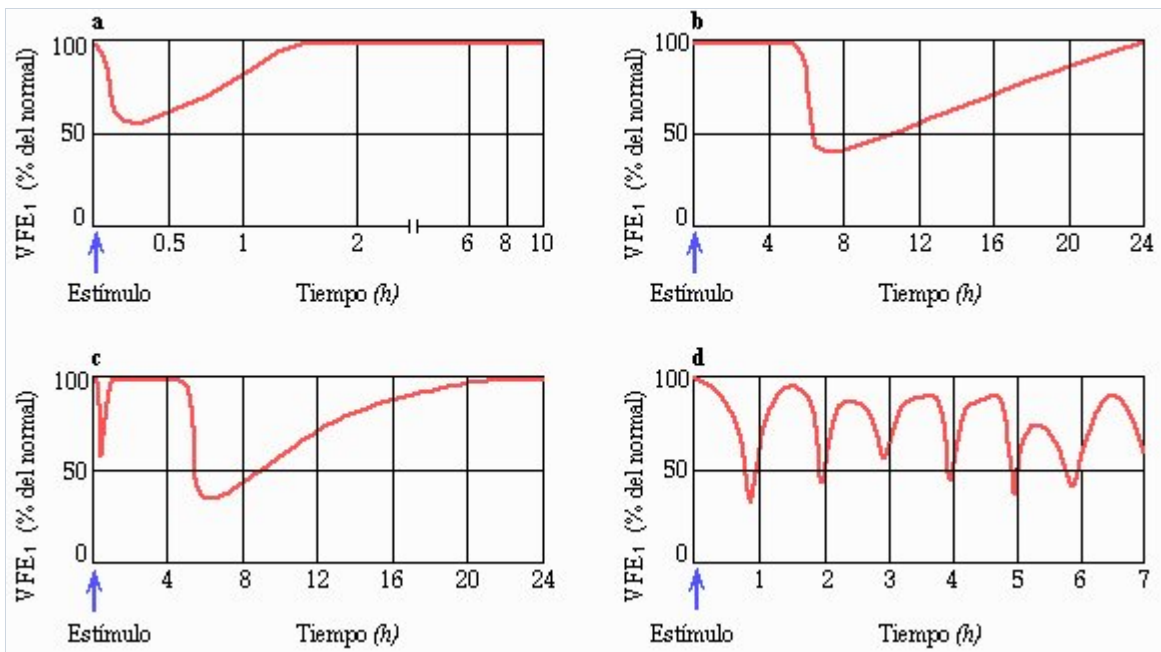


Figura 2 Respuesta bronquial a un antígeno inhalado Se muestran cuatro patrones de respuestas bronquiales a un antígeno inhalado. (a) La respuesta temprana ocurre pocos minutos después de la administración del estímulo y desaparece sin tratamiento durante los 30 a 60 minutos siguientes. (b) La respuesta tardía aparece varias horas después de la estimulación bronquial y desaparece en forma gradual durante las 12 a 24 horas siguientes. (c) La respuesta doble combina aspectos de la reacción temprana y de la tardía. (d) En ocasiones las disminuciones en el flujo espiratorio recidivan durante varias noches después de una sola prueba de estimulación . Nótese que se utilizan varias escalas de tiempo.

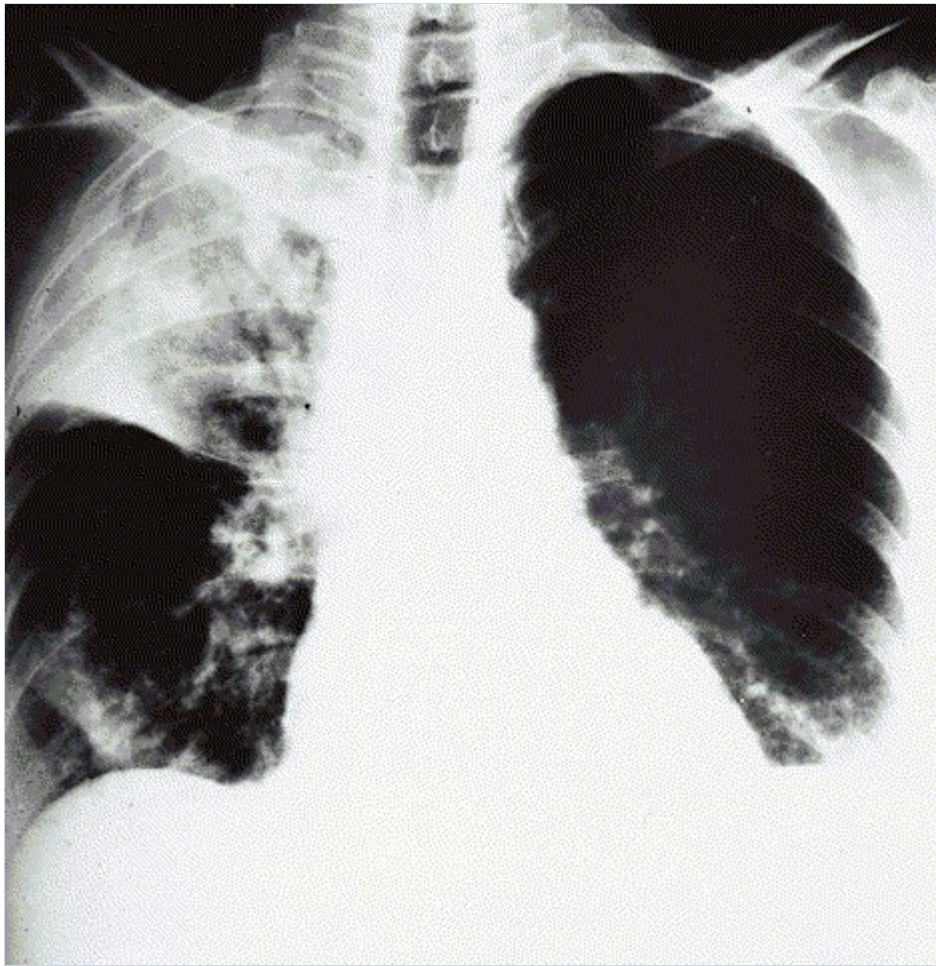


Figura 3 Aspergilosis alérgica Esta radiografía de tórax en posición posteroanterior pertenece a un paciente asmático con aspergilosis broncopulmonar alérgica. Los signos radiográficos característicos son la naturaleza migratoria de los infiltrados, la afección predominante del lóbulo superior y la atelectasia que los acompaña. La cisura menor forma el límite inferior del infiltrado del lóbulo superior derecho; la cisura menor está desplazada en dirección cefálica, lo que indica pérdida de volumen en el lóbulo superior derecho.