

REVISIONES

Recomendaciones actuales para el tratamiento farmacológico extrahospitalario del asma agudo y crónico

J. A. GÓMEZ CARRASCO, R. LÓPEZ ALONSO, y E. GARCÍA DE FRÍAS

RESUMEN: Recientemente se asume que la presencia de inflamación en la vía aérea es la principal causa de la hiperreactividad bronquial, característica del asma. El asma es hoy menos equivalente a broncoespasmo y más una enfermedad inflamatoria. Actualmente se hace un énfasis especial en el tratamiento con fármacos antiinflamatorios tales como el cromoglicato y los corticosteroides, para el buen control del asma. En las crisis agudas y el status asmático, son los beta-2 agonistas, la medicación de primera elección.

Las medicaciones en aerosol para el asma permiten una más rápida acción con una menor dosis y menos efectos sistémicos. Se dispone actualmente de simpaticomiméticos, cromoglicato y nedocromil sódicos y corticosteroides, en aerosol. Se revisa la utilización racional de dichos fármacos antiasmáticos. **PALABRAS CLAVE:** ASMA INFANTIL. HIPERREACTIVIDAD BRONQUIAL. TRATAMIENTO DEL ASMA. TERAPIA BRONCODILADORA. AEROSOL EN EL ASMA.

PRESENT GUIDELINES FOR AMBULATORY PHARMACOLOGICAL TREATMENT OF ACUTE AND CHRONIC ASTHMA. (SUMMARY): Recently it has been reconized that persisting inflammation in the airways is the cause of inespecific bronchial hyperresponsiveness, characteristic of asthma. Asthma is less equivalent to bronchospasm and more is a chronic inflammatory condition. The current emphasis for the control of asthma is placed on antiinflammatory agents, such as corticosteroids or cromolyn sodium. The acute asthma and status asthmaticus are events in a chronic disease. Beta-2 agonist are of choice for this relapses.

The aerosolized medications for asthma allows a rapid onset of drug action and, in addition, smaller drug doses required and systemic side effects are avoid or minimized. Three classes of drugs are available in aerosol form for asthma management: sympathomimetics, cromolin and nedocromil sodium, and corticosteroids. The rationale use of these medications is review. **KEY WORDS:** CHILDHOOD ASTHMA. BRONCHIAL HYPERRESPONSIVENESS. MANAGEMENT OF ASTHMA. BRONCHODILATOR THERAPY. AEROSOLS IN ASTHMA.

En los últimos años ha cambiado nuestra visión del asma. Desde una definición en la que el broncoespasmo ocupaba el centro del concepto asma, se ha pasado una definición en la que la hiperreactividad bronquial es la condición necesaria

subyacente, para que, sobre esa base, se sucedan episodios reversibles de estrechez bronquial (1, 2).

Que la hiperreactividad bronquial (HB) está en el substrato del asma es evidente por varias razones:

1. La HB está presente en todos los asmáticos, si bien no toda persona que presenta HB padecerá asma (1, 2, 3).

2. El grado de HB está muy relacionado con:

a) La presencia de respuesta «tardía», entre las 8 y 16 horas tras el estímulo (1, 4, 5).

b) La gravedad del asma (4, 5, 6).

c) La evolución a largo plazo de la enfermedad (6).

3. La desaparición de la HB significará la curación del asma (7).

4. Los medicamentos que reducen la HB son los más eficaces en el control del asma a largo plazo (3, 6, 8).

Por otra parte, ¿cuál es el sustrato fisiopatológico de la HB? Son múltiples las vías de investigación que se han seguido en el estudio de la mucosa bronquial del sujeto hiperreactivo y asmático, y que tratan de describir los eventos que acontecen en la misma. Actualmente la mayoría de estos estudios resaltan la presencia de infiltración celular de células inflamatorias (6, 8, 9, 10, 11), con capacidad de liberar mediadores que, actuando sobre los capilares, producirán vasodilatación e incremento de la permeabilidad de los mismos. Esto conducirá inevitablemente a la producción de edema en la mucosa, hecho que hoy se valora como de gran importancia en la patogenesis de la estrechez bronquial (5, 6, 9). Además algunos de los mediadores producidos por las células inflamatorias tienen efecto contractil sobre el músculo liso.

Estímulos alérgicos o no alérgicos (físicos, químicos o infecciosos) son los responsables originales de la afluencia de células inflamatorias a la mucosa respiratoria (1, 10, 12, 13). Una vez constituido el «estado inflamatorio» en la mucosa respiratoria, ésta se torna hipersensible, es de-

cir hiperreactiva, frente a diversos estímulos tales como los farmacológicos (histamina, metacolina), que sirven para medir clínicamente la HB, o de otra índole (ejemplo el ejercicio físico), siendo esto lo que conocemos conceptualmente como HB.

Resumiendo, cada vez más se insiste en la idea de que el asma es una enfermedad inflamatoria de la vía aérea (5, 6, 8, 11, 12). Por ello cada vez más el tratamiento de fondo del asma a largo plazo, persigue reducir la inflamación. En los últimos años los medicamentos que reducen la infiltración celular inflamatoria han cobrado auge. Los corticoides son los más representativos (4, 6, 8); son capaces de reducir la respuesta tardía y la HB a largo plazo (3, 5, 15). El cromoglicato disódico (CGDS) (6, 16, 17) y, más recientemente, el Nedocromil Sódico (18), aún sin un mecanismo de acción claramente establecido, poseen un notable efecto sobre la disminución de la reacción inflamatoria al impedir la liberación de mediadores desde los mastocitos de la mucosa. Logran de este modo, importantes beneficios en el asma crónico. Se ha comprobado que las teofilinas (19) y algunos antihistamínicos de nueva síntesis (20), pueden tener algún efecto antiinflamatorio en la mucosa bronquial del asmático, si bien su efectividad como reductores de la HB es dudosa.

El otro cambio conceptual importante en el tratamiento del asma, ha venido de la mano de las nuevas presentaciones farmacológicas de los medicamentos antiastmáticos, y que actualmente permiten la administración de corticoides, CGDS, nedocromil sódico y adrenérgicos, sobre la propia mucosa respiratoria. Es el lugar donde idealmente deben ser aplicados, ya que es ahí donde la eficacia va a ser máxima y los efectos secundarios menores (21, 22, 23). Junto a las nuevas presentaciones farmacológicas, los instrumentos que permiten una más cómoda y eficaz adminis-

tración de estos medicamentos, con la mínima colaboración por parte del niño, tales como las «cámaras de inhalación», permiten la aplicación directa en la vía respiratoria, a grupos de edad en los que hasta hace pocos años era impensable. Se puede conseguir, mediante las cámaras de inhalación, administrar eficazmente aerosoles a niños por encima de los 3 ó 4 años. Los preparados líquidos de CGDS permiten la aplicación tópica en vía respiratoria, a niños desde los primeros años de vida, cuando se utilizan nebulizadores eléctricos convencionales a domicilio u hospitalariamente.

Como conclusiones principales podemos extractar:

1. La medicación antiasmática debe administrarse en la vía aérea siempre que ello sea posible.
2. La medicación antiasmática más eficaz a largo plazo, es aquella que reduce

la respuesta inflamatoria en la vía aérea, ante cualquier estímulo.

A continuación se exponen en forma de tablas, los esquemas terapéuticos para el tratamiento extrahospitalario del asma agudo (7, 23, 24, 25) y para el manejo del asmático a largo plazo (6, 7, 26). Son los que hemos recomendado y adoptado en nuestro hospital y área de salud.

Así mismo se aporta un resumen del arsenal terapéutico actualmente disponible, con las dosis que se aconsejan. No se hace referencia a la medicación de aplicación broncodilatadora vía venosa, pues sería ya un tratamiento hospitalario. Para ser de utilidad práctica se han incluido los preparados actualmente registrados en el mercado, exceptuando aquellos con teofilinas o corticosteroides, por la gran cantidad comercializada de dichos fármacos. Tampoco han sido incluidos los preparados con más de un principio activo.

TABLA 1. SELECCIÓN DE MEDICAMENTOS PARA EL TRATAMIENTO DEL ASMA AGUDO

1. SI LA CRISIS ES MODERADA O LEVE:

* BETA-2 ADRENÉRGICOS (Salbutamol, Terbutalina) orales o inhalados mediante cámara espaciadora, si la edad del niño lo permite.

2. SI NO SE APRECIA MEJORÍA:

* Añadir Teofilina oral a dosis dependiente de la edad.

3. SI LA CRISIS ES SEVERA DESDE EL COMIENZO, O SIENDO MODERADA NO HA MEJORADO:

* Emplear BETA-2-ADRENÉRGICOS nebulizados, mediante nebulizador eléctrico. Posteriormente continuar como en el apartado 2.

* Alternativamente, se puede comenzar el tratamiento con una dosis de adrenérgico subcutánea, si es que no se dispone del nebulizador.

4. SI NO HAY MEJORÍA, O EN NIÑOS QUE HAN PRECISADO TRATAMIENTO CON ESTEROIDES RECIENTEMENTE O QUE VENÍAN HACIENDO TRATAMIENTO ESTEROIDEO DE MANTENIMIENTO:

* Pauta corta de corticoides: Prednisona 2 mg/Kg primera dosis, posteriormente seguir con 2 mg/Kg/día y descender luego a 1 mg/Kg/día. Duración total del ciclo: 5 días.

TABLA II. FÁRMACOS PARA EL TRATAMIENTO DEL ASMA AGUDO

Fármaco genérico	Fármaco registrado		Dosis	Cada:
SALBUTAMOL				
* Inhalador	Ventolín Inhal.	0,1 mg/dosis	1 ó 2 dosis	4 horas
* Solución Respirador	Ventolín Sol. Resp.	1 cc = 5 mg	0,03 cc/kg	4 horas
	Salbutamol Aldounión	1 cc = 5 mg	+ Salino hasta total de 3-5 cc	4 horas
* Comprimidos	Ventolín	compr 2 y 4 mg	0,125 mg/kg	6 horas
	Ventiloboi	compr 2 mg	0,125 mg/kg	6 horas
* Jarabe	Ventolín Jarabe	5 cc = 2 mg	0,125 mg/kg	6 horas
* Subcutánea	Ventolín inyectable	1 amp = 0,5 mg	0,04 cc/kg (máxim = 1 cc)	4 ó 6 h.
TERBUTALINA				
* Inhalador	Terbasmín inhalad.	0,25 mg/dosis	1 ó 2 dosis	6 u 8 h.
* Solución Nebuli	Terbasmín Soluc. para Nebulizar	1 cc = 10 mg	0,2-0,5 cc + Salino hasta total de 5 cc.	6 horas
* Jarabe	Terbasmín jarabe	5 cc = 1,5 mg	0,05 mg/kg	8 horas
	Tedipulmo	5 cc = 1,5 mg	0,05 mg/kg	8 horas
* Comprimidos	Terbasmín compr.	2,5 mg	0,05 mg/kg	8 horas
	Tedipulmo	2,5 mg	0,05 mg/kg	8 horas
* Subcutánea	Terbasmín inyect.	1 amp = 0,5 mg	0,01 cc/kg (máxim = 0,25cc)	6-8 horas
* Polvo para Inhalar	Terbasmín con Terbuhaler.	0,5 mg/dosis	1-2 dosis	6 horas
FENOTEROL				
* Cápsulas Inhalar	Berotec Inhaletas	1 cáps = 0,2 mg	1 cáps inhal.	8 ó 12 h.
* Jarabe	Berotec al 0,05 %	1 cc = 0,5 mg	0,02-0,04 mg/kg	6 horas
* Soluc. Nebulizar	Berotec al 0,5 %	1cc (20 got) = 5 mg	1-4 gotas + Salino hasta 5 cc.	6 horas
PROCATEROL				
* Aerosol	Onsukil Aerosol	0,01 mg/dosis	1 dosis	12 horas
* Jarabe	Onsukil sol oral	2,5cc = 1,2 mcg	1-2 mcg	12 horas
* Comprimidos	Onsukil compr.	25 y 50 mcg	1-2 mcg	12 horas
CENBUTEROL				
* Jarabe	Spiropent	5 cc = 0,01 mg	0,0006 mg/kg	12 horas
	Ventolase	5 cc = 0,01 mg	0,0006 mg/kg	12 horas
* Comprimidos	Spiropent	0,02 mg	0,0006 mg/kg	12 horas
	Ventolase	0,02 mg	0,0006 mg/kg	12 horas
ADRENALINA				
* Subcutánea	Adrenalina 1/1.000		0,01cc/kg (máx = 0,3 cc)	
TEOFILINAS				
* Compr. jarabes.	Múltiples preparados		5 mg/kg	6 horas.

TABLA III. SELECCIÓN DE MEDICAMENTOS PARA EL ASMA CRÓNICO

La selección de medicamentos se ha realizado según la capacidad de inhalar medicación en las diferentes edades. Siempre que ello sea posible, la medicación antiasmática se aplicará tópicamente en la vía aérea.

1. MENORES DE 3 AÑOS

a) * ASMA LEVE:

— Ketotifeno o limitarse al tratamiento de cada crisis.

b) * ASMA MODERADO:

— Cromoglicato Disódico (CGDS) nebulizado mediante nebulizador eléctrico.

— Asociar Teofilina de liberación sostenida (controlar niveles).

c) * ASMA GRAVE:

— CGDS nebulizado + Teofilina lib. sost. + Corticoides orales a dosis única a días alternos (si fuese posible).

2. NIÑOS DE 3 A 5 AÑOS: La inhalación de aerosoles precisa del concurso de las cámaras de inhalación, que permiten una administración eficaz sin necesidad de gran sincronización del paciente en la inspiración.

a) * CGDS de primera elección.

b) * CGDS + Teofilina de liberación sostenida.

c) * CGDS + Teofilina de lib. sost. + Corticosteroide (CCS) oral.

(Nota: el CGDS puede ser sustituido por CCS inhalado).

3. NIÑOS MAYORES DE 5 AÑOS: la inhalación suele empezar a ser correcta, pero aún así se recomienda la utilización de las cámaras de inhalación siempre que sea posible.

a) * CGDS

b) * CCS inhalado. No se recomienda asociar con CGDS inhalado simultáneo.

c) * CCS inhalado + Teofilina de lib. sost.

d) * Casos graves: como en a, b, o c. + CCS oral.

Nota: como puede observarse, las teofilinas de liberación sostenida, así como los esteroides sistemáticos, no se recomiendan como único tratamiento de mantenimiento en el asmático. Siempre son un tratamiento coadyuvante.

TABLA IV. FÁRMACOS PARA EL TRATAMIENTO DE MANTENIMIENTO DEL ASMA

Fármaco genérico	Fármaco registrado		Dosis	Cada:
CROMOGLICATO DISÓDICO				
* Polvo para inhal.	Intal. Frenal	Cápsulas 20 mg	1 cápsula inhal	6 horas
* Aerosol inhal.	Cromosoma	10 mg/dosis	1 ó 2 dosis	6 horas
* Nebulizado	Nebulcrom	2cc; 1 amp = 20 mg	1 ampolla	6 horas
NEDOCROMIL SÓDICO				
* Aerosoles	Tilad, Brionil. Ildor Cetimil.	2 mg/dosis	2 dosis	12 horas
BECLOMETASONA				
* Aerosoles	Beclasma Becotide	50 mcg/dosis 50 mcg/dosis	1 ó 2 dosis 1 ó 2 dosis	12-8 h. 12-8 h.
BUDESONIDA				
* Aerosoles	Pulmicort infantil Pulmicort	50 mcg/dosis 200 mcg/dosis	1-2 dosis 1 dosis	12-8 h. 12 horas
KETOTIFENO				
* Jarabe	Zastén, Ketasma	5 cc = 1 mg	< 3 años = 2,5 cc > 3 años = 5 cc	12 horas 12 horas
TEOFILINAS				
* Comprimidos.	Múltiples preparados		16 mg/kg/día ¡medir niveles!	12-8 h.

BIBLIOGRAFIA

1. COCKCROFT, D. W.: *Hiperreactividad bronquial en el asma*. Hosp. Practice (ed. esp.) 1990; 5: 51-62).
2. BOGGS, P. B.: *Asthma and Bronchitis*. J. Allergy Clin. Immunol. 1989; 84: 1.055-58.
3. STAFFORD, Ch.: *Nuevos conceptos en el asma crónico y su tratamiento*. Jano. 1989; 36: 73-78.
4. DOLOVICH, J.; HARGREAVE, F. E.; JORDANA, M.; DEMBURG, J.: *Late-phase airway reaction and inflammation*. J. Allergy Clin. Immunol. 1989; 83: 521-4.
5. HARGREAVE, F. E.: *Late-phase asthmatic responses and airway inflammation*. J. Allergy Clin. Immunol. 1989; 83: 525-7.
6. BARNES, P. J.: *A new approach to the treatment of asthma*. N. Engl. J. Med. 1989; 321: 1517-27.
7. ELLIS, E. F.: *Asma: terapéutica actual*. Clin. Ped. Nort. (ed. esp.). 1988; 5: 1.125-37.
8. BARNES, P. J.: *New concepts in the pathogenesis of bronchial hyperresponsiveness and asthma*. J. Allergy Clin. Immunol. 1989; 83: 1.013-26.
9. KALINER, M.: *Asthma and mast cell activation*. J. Allergy Clin. Immunol., 1989; 83: 510-20.
10. TSCHIRHART, E.; BERTRAND, C.; LANDRY, Y.: *L'épithélium bronchique et ses médiateurs*. Rev. Fr. Allergol. 1988; 28: 309-315.
11. RUBIO SOTÉS, M.: *Asma bronquial: una enfermedad inflamatoria*. Inflamación. 1990; 1: 298-305.
12. DE LA FUENTE PRIETO, R. M.: *Alergia e inflamación*. Dolor & Inflamación. 1989; 2: 247-258.
13. BUSSE, W. W.: *The relationship between viral infections and onset of allergic diseases and asthma*. Clin. Exp. Allergy. 1989; 19: 1-9.

14. TOOGOOD, J. H.: *High-dose inhaled steroid therapy for asthma*. J. Allergy Clin. Immunol. 1989; 83: 528-36.
15. GAY, A. L.; RICHARDSON, P. D. I.; HOWARTH, N. J.: *The influence of budesonide on patient's lifestyles in the management of asthma*. Clin. Trials J. 1989; 26: 175-180.
16. BERMAN, B. A.: *Cromoglicato disódico: pasado presente y futuro*. Clin. Ped. Nort. (ed. esp.). 1983; 5: 897-912.
17. BARNES, P. J.: *El asma como reflejo axónico*. Lancet (ed. esp.). 1986; 8: 30-5.
18. SVENDSEN, U. G.; FROLUND, L.; MADSEN, F.; NIELSEN, N. H.: *A comparison of the effects of nedocromil sodium and beclomethasone dipropionate on pulmonary function, symptoms, and bronchial responsiveness in patients with asthma*. J. Allergy Clin. Immunol. 1989; 84: 224-31.
19. PAUWELS, R. A.: *New aspects of the therapeutic potential of theophylline in asthma*. J. Allergy Clin. Immunol. 1989; 83: 548-53.
20. HOLGATE, S. T.; FINNERTY, J. P.: *Antihistamines in asthma*. J. Allergy Clin. Immunol. 1989; 83: 537-47.
21. GONZÁLEZ TRAPOTE, L.: *Terapéutica antiastmática por inhalación*. An. Esp. Pediatr. 1990; 33: 46-50.
22. LEE, H.; EVANS, H.: *Aerosol inhalation teaching device*. J. Pediatr. 1987; 110: 249-52.
23. CANNY, G.; LEVISON, H.: *Aerosols-therapeutic use and delivery in childhood asthma*. Ann Allergy. 1988; 60: 11-19.
24. MCFADDEN, E. R. Jr.: *Therapy of acute asthma*. J. Allergy Clin. Immunol. 1989; 84: 151-8.
25. DOLEN, W. K.; WEBER, R. W.: *Assessment and management of acute asthma*. An. Allergy. 1989; 63: 86-95.
26. EDITORIAL: *Fármacos para el tratamiento ambulatorio del asma*. The Medical Letter (ed. esp.). 1991; 13: 37-40.

Petición de Separatas:

JOSÉ ANGEL GÓMEZ CARRASACO
 Avila, 35
 28804 ALCALÁ DE HENARES MADRID