



aguda severa, pues tiene menor riesgo de efectos secundarios que la vía endovenosa, aunque sería menos eficaz si la obstrucción es mayor. *Indicaciones:* 1) asma (desde las formas leves episódicas a las crónicas severas; 2) asma nocturna; 3) asma inducida por el esfuerzo; 4) asma aguda grave.

Anticolinérgicos, teofilinas e incluso antihistamínicos H₁ (Ancic P et al; *Enferm Respir Cir Torac* 1986; 2:6-8): Tienen un efecto inhibitorio, aunque inferior al del salbutamol en aerosol. El efecto broncodilatador de los anestésicos inhalatorios se ha utilizado en pacientes con *status asmaticus* sometidos a ventilación mecánica. Se ha observado una broncodilatación significativa aunque transitoria con el enflurane en pacientes asmáticos graves en estado vigil, sin alteración del nivel de conciencia (Ancic P et al, Congreso Soc Chilena Tórax, 1987).

Xantinas: Son agentes de segunda elección, indicados en pacientes que no pueden controlar su asma con otras medidas. La teofilina es una xantina metilada, cuyo mecanismo de acción (aumento del nivel del 4,5-AMP cíclico por inhibición de las fosfodiesterasa) ha sido cuestionado. Otras alternativas bajo investigación incluyen: 1) antagonismo a la adenosina; 2) liberación de catecolaminas; 3) acción antagonista del calcio en la contracción del músculo liso e inhibición del efecto de prostaglandinas; 4) acción antiinflamatoria por reducción de la filtración del plasma proteico del endotelio de la vénula post-capilar (Persson CGA, *J Allergy Immunol* 1988; 81:615-617). Como el efecto broncodilatador y sus efectos tóxicos aumentan linealmente con la concentración plasmática, ésta debe mantenerse entre 10 y 20 µg/ml, dentro de la cual se alcanza una broncodilatación adecuada con baja incidencia de efectos colaterales. *Indicaciones.* Como tratamiento adicional: 1) en el asma crónica; 2) en el asma aguda severa, por vía endovenosa; 3) en el asma nocturna, como dosis única, en preparados de liberación sostenida administrada en la porción nocturna del ciclo circadiano (Martin RJ et al, *Am Rev Respir Dis* 1989; 139:475-478).

Medicamentos anticolinérgicos. Administrados en aerosol (bromuro de ipratropio) ofrecen un tratamiento alternativo en la obstrucción bronquial, especialmente en la bronquitis crónica y enfisema, y asociados a adrenérgicos beta-2 en el asmático estable (Ancic P et al. *Rev Méd Chile* 1981; 109:1.157-1.162).

CORTICOESTEROIDES

C. PICADO

Servei de Pneumologia, Hospital Clínic, Barcelona.

Aunque los mecanismos responsables del asma bronquial aun no son bien conocidos, no cabe duda de que la inflamación de las vías aéreas juega un papel importante en el proceso. Este hecho seguramente explica la eficacia del tratamiento glucocorticoideo (GC) en esta enfermedad. Los GC pueden adminis-

trarse por vía oral, intravenosa, intramuscular y aerosólica. Las tres primeras ocasionan efectos sistémicos indeseables (osteoporosis y cataratas fundamentalmente), mientras que los aerosoles están desprovistos de estos inconvenientes. La administración intramuscular endovenosa se utiliza habitualmente en las agudizaciones graves del asma, aunque sus efectos terapéuticos no son superiores a los conseguidos por la vía oral. Se recomienda utilizar corticoides inhalados en el tratamiento del asma persistente; es decir, cuando la sintomatología del paciente (tos, disnea, agudizaciones broncoespásticas) obligan a un tratamiento continuado con broncodilatadores, sin lograr obtener con ello una estabilización de la enfermedad. Los dos GC inhalados presentes en el mercado español son la beclometasona (BC) y la budesonida (BD). Con los cartuchos presurizados de inhalación actualmente disponibles, cada vez que se activa el aerosolizador de BC se administran 50 µg de producto, mientras que con la BD cada inhalación proporciona 200 µg del medicamento. La dosis mínima diaria recomendable es de 400 µg, la cual puede repartirse en dos tomas (200 µg mañana y 200 µg noche) lo que facilita el seguimiento del tratamiento. No obstante, la administración del producto en 3 o 4 tomas mejora los efectos terapéuticos; por ello es recomendable recurrir a esta última modalidad cuando la primera se muestra insuficiente para controlar los síntomas del paciente. La dosis de los corticoides inhalados puede doblarse (800 µg) o triplicarse (1.200 µg) sin que a pesar de ello se produzcan efectos secundarios sistémicos. Es recomendable aumentar la dosis cuando no se consigue la estabilización clínica del paciente, sobre todo si ello obliga al tratamiento con GC orales en tandas cortas o de forma continuada.

Aunque los efectos sobre el eje hipofiso-talámico parecen descartados a la dosis recomendadas, en ocasiones, los pacientes aquejan aumento de peso, petequias y fragilidad capilar lo que hace sospechar que, a pesar de su buena tolerancia, los GC inhalados puedan desarrollar algún efecto indeseable sistémico a largo plazo. Más frecuentes son los efectos secundarios locales en forma de faringitis, glositis por candidiasis y afonía o disfonía. Esta última es más frecuente en los pacientes que están obligados a hablar de forma forzada (maestros, vendedores) y se ha atribuido a una miopatía de las cuerdas vocales. Rara vez estos problemas obligan a suspender el tratamiento. En algunos enfermos puede ser necesario tratar la candidiasis mediante antifúngicos.

Es importante cuando se prescriben GC inhalados *informar* a los pacientes que se trata de un tratamiento profiláctico, *adiestrarlos* en el manejo de los cartuchos de aerosolización y *evaluar* periódicamente la correcta utilización de los mismos. En caso de que el paciente sea incapaz de utilizar de forma correcta los inhaladores manuales, debe recurrirse al empleo de *espaciadores*. Estos aparatos son también útiles para disminuir los efectos secundarios locales (glositis y disfonía). Los GC orales pueden ser administrados en *pautas cortas* o en *tratamientos prolongados*. Las pri-



meras están indicadas cuando se observa un empeoramiento del asma que no responde al tratamiento broncodilatador habitual. Las tandas cortas se pueden iniciar con 30 a 40 mg de prednisona o prednisolona (dosis única matinal) durante 2 a 4 días, para luego ir descendiendo la dosis de forma progresiva (5 mg cada 2 o 3 días) hasta su finalización. La administración prolongada de GC orales está indicada cuando el tratamiento combinado de GC inhalados a dosis de 1.200 ug y broncodilatadores no es capaz de evitar la persistencia de un asma inestable que ocasiona una calidad de vida pobre y coloca al paciente en una situación de riesgo, que incluye la posibilidad de morir en el curso de una agudización grave. La dosis de GC orales debe ser la mínima necesaria para conseguir una situación clínica de relativa estabilidad. Habitualmente los asmáticos requieren entre 5 y 15 mg de prednisona al día. Cuando un paciente requiere dosis más altas deben descartarse las siguientes causas: 1) insuficiencia cardíaca izquierda. 2) obstrucción de la vía aérea superior, 3) ansiedad excesiva e 4) hipertiroidismo.

OTROS ANTIINFLAMATORIOS

P. FERRER

Unité de Pharmacologie Cellulaire, Institut Pasteur. Paris.

Diferentes células inflamatorias pulmonares y extrapulmonares se encuentran implicadas en el asma bronquial. Los mecanismos fisiopatológicos de su activación nos pueden dar una idea de cómo inhibir dichas células. Tres son los mecanismos principales que nos indican la activación de cualquier célula: la producción de radicales libres de oxígeno, la degranulación celular y la activación de la cascada del ácido araquidónico. Los niveles principales de acción de la terapéutica antiinflamatoria en el asma son dos: la estabilización celular (y como consecuencia, la inhibición de cualquier tipo de activación celular) y la acción directa sobre los diferentes mediadores de la inflamación (lo que representa siempre una inhibición muy parcial de la actividad celular). Los principales representantes actuales del primer grupo terapéutico son las cromonas. Tanto el cromoglicato disódico como el nedocromil sódico han mostrado en diferentes estudios su capacidad antiinflamatoria asmática. Ambos son capaces de inhibir tanto la fase precoz como la fase tardía de la hiperreactividad bronquial (HRB) específica (antigénica y aspirina) e inespecífica (inducida por diferentes mecanismos, como pueden ser ejercicio, hiperventilación o adenosina). La acción terapéutica de ambos fármacos en el asma es incuestionable. Si bien durante muchos años se han utilizado como agentes profilácticos en adultos, y sobre todo en niños, diversos estudios apuntan actualmente hacia una acción importante de ambos fármacos en el tratamiento crónico del asma en el adulto. Por otra parte, el nedocromil sódico es utilizado frecuentemente como alternativa terapéutica al tratamiento corti-

coideo en el asma. Dentro del primer grupo existen otros antiinflamatorios más o menos conocidos, pero de los que necesitamos estudios suplementarios o mejor controlados para conocer su valor real en el asma. En este grupo se pueden incluir el metotrexate, las sales de oro o la furosemida. A más largo plazo, se puede hablar de inhibidores de fosfodiesterasa más específicos (fosfodiesterasa IV), fármacos broncodilatadores pero con potente acción antiinflamatoria. Sin embargo, estos fármacos se encuentran todavía en proceso de experimentación. En el segundo grupo terapéutico se encuentra un gran número de fármacos todavía no comercializados, pero de los que se posee abundante información. Todos ellos son sólo parcialmente activos en el asma, en el que se liberan gran cantidad de mediadores. En este sentido, el único grupo que ha demostrado una eficacia clínica real en las situaciones de predominio alérgico son los antihistamínicos, sobre todo los de la nueva generación (terfenadina, astemizol, ebastina, loratadina, cetirizina o azelastina). Sin embargo, su acción en el asma es muy parcial, si se exceptúa la cetirizina y sobre todo la azelastina, de las que se poseen datos de eficacia real. Dichos datos deben ser corroborados por otros estudios. Dentro de la cascada del ácido araquidónico, los inhibidores de la ciclooxigenasa no parecen tener un papel terapéutico importante. Los inhibidores de la lipooxigenasa parecen tener un papel algo mayor, aunque los estudios actuales no muestran que dichos antileucotrienos pueden ser el tratamiento fundamental del asma. Mención aparte merecen los antagonistas del factor de activación plaquetaria (anti-PAF). Según su estructura, han sido clasificados como antagonistas afines del PAF (CV 3988, Ro 19-3704 o SRI 63-072) o antagonistas no afines del PAF, entre los que se encuentran los derivados naturales o terpenos (BN 52021 o BN 52063) y los productos sintéticos o triazolobenzodiazepinas (WEB 2086). Si bien la acción de todos ellos ha sido más que demostrada *in vitro*, los estudios *in vivo* no han sido tan concluyentes. Así, sólo el BN 52063 y el WEB 2086 han demostrado su eficacia (parcial en aquel y completa en éste) en la hiperreactividad bronquial inducida por PAF.

ESTRATEGIA TERAPÉUTICA

R. MORENO

Departamento de Enfermedades Respiratorias. Pontificia Universidad Católica. Santiago de Chile.

El punto cardinal para el manejo racional del asma es, a nuestro juicio, comprender la naturaleza inflamatoria crónica de la enfermedad, que persiste entre los episodios agudos aún cuando la función sea normal, como lo demuestran los estudios anatomopatológicos efectuados en asmáticos en remisión. Como corolario de lo anterior debe incluirse que el objetivo ideal del tratamiento del asma debería ser reducir al