

# ASMA. PATOGENIA Y TRATAMIENTO

Dr. G.M. Cochrane  
Guy's Hospital. London. Inglaterra

## Introducción

La definición del asma como una enfermedad asociada a una obstrucción del flujo aéreo reversible a lo largo del tiempo o con medicación<sup>1</sup>, ha dejado de ser plenamente aceptada. El empleo de un control domiciliario del flujo máximo para diagnosticar y controlar la respuesta al tratamiento, en vez de basarse en pruebas de exposición y en la hiperreactividad bronquial, está ganando también mayor aceptación, incluso fuera del Reino Unido. Sin embargo, es importante recordar que el asma no siempre se manifiesta en su forma clásica, en especial en los niños pequeños en que se produce una tos a última hora de la tarde que altera a los padres, o en los episodios de "bronquitis" repetidos en adultos jóvenes, en que estos episodios se asocian a una atopia y responden al tratamiento antiasmático más que a los supresores de la tos<sup>2</sup>.

## Patogenia

Actualmente no se considera que una hiperrespuesta bronquial o unas "vías aéreas contráctiles" se asocien únicamente al asma, y estas características no explican por sí solas la anatomía patológica del asma, con sus signos típicos de respuesta inflamatoria que se encuentran no sólo en los asmáticos que fallecen, sino también en las biopsias endobronquiales de pacientes con un asma leve. Sin embargo, la atopia es una característica común en el asma y hay algunos indicios de una predisposición genética<sup>3</sup>, tanto de estudios de gemelos como de investigaciones de biología molecular. Se considera que el gen de la atopia está situado en el cromosoma 11Q y probablemente son necesarias otras características genéticas adicionales, así como una elevada exposición a antígenos (generalmente los ácaros del polvo de las casas), para la expresión del asma como enfermedad clínica. Sin embargo, los estímulos que generan la inflamación de las vías aéreas no son solo alérgenos, sino que incluyen también el

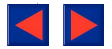
ejercicio, las infecciones víricas de las vías respiratorias altas y los agentes sensibilizantes laborales. El mecanismo patogénico que explica las manifestaciones clínicas del asma, en la que una única exposición a un alérgeno dará lugar a una respuesta asmática, tanto inmediata como tardía, se basa en la liberación de mediadores. Los mecanismos para la liberación de mediadores son complejos, pero tanto los mediadores preformados como los de nueva formación se metabolizan principalmente a partir del ácido araquidónico siguiendo las vías de la ciclooxigenasa o de la lipooxigenasa, como las prostaglandinas y los leucotrienos, respectivamente. Estas sustancias proceden de la degradación de la membrana fosfolipídica por la acción de la enzima fosfolipasa A2<sup>4</sup>.

## Cumplimiento del tratamiento por el paciente. ¿Una posible causa de la morbilidad y mortalidad persistentes?

A pesar de la introducción de sustancias profilácticas eficaces hace casi dos décadas, la mortalidad no ha disminuido y parece estar aumentando en algunas partes del mundo<sup>5</sup>. Es una enfermedad que requiere un tratamiento a largo plazo, así como pautas terapéuticas diferentes y más intensas durante las exacerbaciones agudas. Apenas es de extrañar pues que a los pacientes les resulte difícil cumplir los tratamientos prescritos. Lo que sí resulta sorprendente es la escasa investigación realizada sobre la amplitud del mal cumplimiento del tratamiento en los pacientes con asma, en comparación con el mayor número de estudios existentes en la diabetes y la hipertensión. El cumplimiento se define como el grado en que la conducta de un paciente coincide con la recomendación médica. Tal definición supone que un médico ha diagnosticado el trastorno correctamente y ha prescrito un tratamiento adecuado. Ello puede no ser siempre así en los pacientes con asma, en especial si se tiene en cuenta que la enfermedad varía en su gravedad e intensidad a lo largo de toda la vida del paciente. De hecho, éste puede ser mucho más propenso a adaptar el tratamiento al nivel que proporcione el mejor equilibrio entre los inconvenientes de tomar la medica-

Conferencia pronunciada en la Reunión del Grupo de Trabajo Asma e Hiperreactividad bronquial. Toledo 1991.

*Arch Bronconeumol* 1991; 27:295-297



ción y las manifestaciones aceptables mínimas. Un reciente estudio ha sugerido que pueda haber una morbilidad considerablemente superior a lo que se pensaba, al aceptar los asmáticos como normales unas restricciones muy intensas en su estilo de vida y no solicitar pues o recibir la prescripción de un tratamiento apropiado<sup>6,7</sup>.

### Valoración del cumplimiento

El cumplimiento pleno se produce cuando el paciente sigue meticulosamente las recomendaciones que se le han dado; el cumplimiento parcial implica que el paciente ha tomado el tratamiento prescrito o bien con menos frecuencia diariamente pero durante todo el período de tiempo prescrito, o bien que con la frecuencia prescrita pero sin completar todo el período de tratamiento. Biológicamente, los efectos del cumplimiento parcial son diversos. En pacientes con asma, estas variaciones en el cumplimiento parcial pueden implicar el empleo regular de un fármaco broncodilatador pero con un abandono completo del tratamiento profiláctico. La valoración del cumplimiento del tratamiento por parte de un paciente puede hacerse con métodos directos o indirectos. Los primeros son preferibles, pero tienen algunos inconvenientes<sup>8</sup>.

### Métodos directos de valoración del cumplimiento

A la mayoría de pacientes asmáticos se les prescriben fármacos por inhalación a dosis pequeñas que se absorben rápidamente y son prácticamente indetectables en las concentraciones sanguíneas, pero estos ensayos son técnicamente difíciles y caros y sólo un pequeño porcentaje de pacientes reciben este tratamiento. Sin embargo, las estimaciones de la teofilina sérica son fácilmente accesibles, baratas y aportan un buen indicio respecto a si un paciente toma o no la medicación. Por desgracia, la farmacocinética variable, el tabaquismo y otras interacciones farmacológicas hacen que las concentraciones plasmáticas aporten sólo una información de si el paciente toma demasiado o no toma nada en absoluto. El advertir al paciente con antelación de que se va a valorar el cumplimiento del tratamiento, conduce a una mejoría de dicho cumplimiento a corto plazo, lo que dificulta la valoración del mismo a largo plazo<sup>9</sup>.

### Concentraciones en orina

Algunos fármacos que no pueden detectarse con facilidad en la sangre, pueden determinarse en la orina gracias a su excreción renal. El salbutamol por inhalación es uno de estos fármacos y puede obtenerse cierta información sobre el uso insuficiente o excesivo (contrario a la recomendación médica) de este fármaco con el empleo de esta técnica. Por desgracia, esta determinación es compleja y cara. El ensayo de un líquido biológico tiene el inconveniente de que valora el cumplimiento tan solo en el día en que se obtiene la

muestra, y por consiguiente sólo es posible afirmar con seguridad si el paciente ha tomado o no el medicamento ese día<sup>10</sup>.

### Métodos indirectos de valoración del cumplimiento

El interrogatorio directo de los pacientes respecto al cumplimiento del tratamiento produce resultados variables. Algunos estudios ponen de manifiesto una notable coincidencia entre lo afirmado por el paciente y las determinaciones directas en sangre u orina. Sin embargo, en determinados estudios del asma, hay una discordancia hasta del 35 % entre lo indicado por el paciente y la determinación directa, en especial en los pacientes tratados con teofilinas por vía oral<sup>11</sup>.

El recuento de los comprimidos suele tener menos interés en los pacientes asmáticos, pero en la actualidad se están realizando estudios en que se examina el cumplimiento con rotacápsulas de salbutamol. Los estudios de recuento de comprimidos han sugerido que sólo un 75 % de los pacientes cumplen parcialmente, pero al igual que las determinaciones indirectas del cumplimiento, el recuento de comprimidos está sujeto a dudas, en especial porque el cumplimiento puede verse afectado al indicar al paciente que devuelva los recipientes utilizados o al hacerle participar en un ensayo clínico. Se ha utilizado el pesaje de los recipientes, pero por desgracia resulta poco preciso para examinar la broncodilatación utilizada, ya que la mayoría de los pacientes emplean al mismo tiempo varios recipientes de broncodilatador<sup>12</sup>.

La introducción de un dispositivo de registro electrónico incorporado al inhalador ha sugerido que el cumplimiento real puede ser inferior a lo que inicialmente se pensaba, llegando a situarse en tan solo un 50 % en los pacientes que toman un fármaco profiláctico cuatro veces al día.

### Resultados terapéuticos

La respuesta terapéutica sigue siendo la forma más frecuente de valoración del cumplimiento, utilizando gráficas diarias con sistemas de puntuación para la tos, la respiración sibilante y la disnea nocturna, además del control domiciliario del flujo máximo. La utilización de los resultados terapéuticos como índice del cumplimiento supone una eficacia del fármaco y no es válida por tanto en los ensayos prospectivos de nuevos fármacos. Incluso con tratamientos ya establecidos, no todos los pacientes responden necesariamente a la medicación administrada. Cuando se compara la valoración del médico con los métodos directos e indirectos, la primera no da buenos resultados en la determinación de qué pacientes están cumpliendo o no el tratamiento. Los porcentajes globales de cumplimiento obtenidos con el empleo de los resultados terapéuticos sugieren una cifra entre el 70 y el 80 %. Serán necesarios estudios a más largo plazo, y los que actualmente existen sugieren que el cumplimiento es inferior a estas cifras en los asmáticos a lo largo del tiempo. En un estudio realizado a lo largo de un



período de 9 meses, 72 de 162 pacientes no completaron el estudio, por lo que por definición tenían un mal cumplimiento, mientras que en los demás el nivel de cumplimiento estuvo entre el 60 y el 90 %, siendo muy inferior con los corticoides por inhalación que con los agonistas beta <sup>13, 14</sup>.

### Factores que afectan al cumplimiento y métodos de mejora

Hay tres factores básicos que se han considerado importantes: las características asociadas a la enfermedad, los aspectos de la pauta terapéutica y las características relacionadas con pacientes individuales. Las pautas terapéuticas pueden afectar ciertamente al cumplimiento. Una frecuencia de dosificación superior tiene gran importancia, con un gradiente que va de más del 80 % para una pauta de una vez al día, a un 22 % para un tratamiento de cuatro veces al día. El empleo de corticosteroides por inhalación dos veces al día, en vez de cuatro veces al día (como se hacía antes), excepto en los pacientes más graves, puede ser un factor que mejore el cumplimiento de la medicación en los asmáticos<sup>15</sup>.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Terminology definitions classification of chronic pulmonary emphysema related conditions. A report of the conclusions. Ciba Guest Symposium. Thorax 1959; 14:286-299.

2. Speight ANP, Lee DA, Hey EN. Underdiagnosis and undertreatment of asthma in childhood. *Brit Med J* 1983; 286:1.253-1.256.
3. Hopkins JM. Genetics of atopy. *J Clinical Experiment Allergy* 1989; 19:263-265.
4. Barnes PJ. Our changing understanding of asthma. *Respiratory Medicine* 1989; 83 (suppl A):17-22.
5. Burney PGJ. Asthma mortality in England and Wales, evidence for further increase. *Lancet* 1986; 2:323-326.
6. Horn CR, Cochrane GM. Management of asthma in general practice. *Respiratory Medicine* 1988; 83:67-70.
7. Horn CR, Cochrane GM. An audit of morbidity associated with chronic asthma in general practice. *Respiratory Medicine* 1989; 83:71-75.
8. Haynes RB. Determinants of compliance the disease and mechanics of treatment. En: Haynes RB, Taylor DW, Secker DL. Compliance with therapeutic regimes. Baltimore: Johns Hopkins University Press, 1979.
9. Reiser J, Warner JO. The value of participating in asthma trials. *Lancet* 1985; 1:206-208.
10. Horn CR, Essex E, Hill P, Cochrane GM. Does urinary salbutamol reflect compliance with aerosol regimens in patients with asthma? *Respiratory Medicine* 1989; 83:15-18.
11. Mushlin AI, Appel SA. Diagnosing patient non-compliance. *Arch Intern Med* 1977; 137:318-323.
12. Spector SL. Is your asthmatic really compliant. *Ann Allergy* 1985; 55:552-558.
13. Horn CR, Clark TJH, Cochrane GM. Can the morbidity of asthma be reduced by high dose inhaled therapy? A prospective trial. *Respiratory Medicine* 1990; 84:61-66.
14. Horn CR, Cochrane GM. Compliance with inhaled therapy and morbidity of asthma. *Respiratory Medicine* 1990; 84:67-70.
15. Toogood JH, Baskerville J, Jennings B, Lefcoe NM, Johansson SA. The influence of dose frequency of schedule on the response of asthmatics in the aerosol Budesonide. *J Allergy Immunol* 1982; 70:288-298.