



Asma bronquial infantil. Tratamiento

Dr. José G. Huerta López*

INTRODUCCIÓN

México es un país de 97.5 millones de habitantes donde el 60% es menor de 18 años por lo que alergia e infecciones respiratorias representan las primeras causas de morbilidad en nuestro país.

EPIDEMIOLOGÍA

Asma bronquial y rinitis alérgica son las causas más frecuentes de enfermedad crónica en la infancia. En la consulta externa del Instituto Nacional de Pediatría de México DF, alergia respiratoria y crisis convulsivas representan las primeras causas de demanda de servicio.

En una Revisión de 3,500 niños con neumopatías crónicas realizadas en un periodo de 10 años, alergia respiratoria fue la causa más frecuente 83%, el resto se encontró asociada a: Infecciones respiratorias, enfermedad por reflujo, congénitos, inmunodeficiencias, cardiovasculares, neumonitis, bilateral difusa etc. (Pedroza).

El concepto de asma ha variado de acuerdo a las épocas lo que dificulta en ocasiones realizar estudios epidemiológicos. Diversos intentos se han realizado para definir el asma bronquial, el más reciente NHLBI/NIH (1993, 1995, 1997).

Asma: es una enfermedad crónica inflamatoria en la que participan diversas células: Células cebadas, eosinófilos y linfocitos T. En individuos susceptibles la inflamación causa episodios recurrentes de disnea estertorosa audible a distancia con sensación de opresión de tórax, acompañado de tos y expectoración fundamentalmente matutina. Estos síntomas están asociados a limitación de la función pulmonar con obstrucción de las vías aéreas, parcialmente reversible en forma espontánea o con tratamiento. La inflamación produce un aumento de la hiperreactividad de las vías aéreas a diversos estímulos. Otros consensos que han intentado definir al asma son:

ATS 1962, CIBA 1959, OMS 1975, ATS 1987, NHLBI/NIH 1991 y diversos más en todos los países y por diversas sociedades médicas de alergia e inmunología y neumología.

El asma bronquial se ha incrementado en todo el mundo de un 10 a un 40% en el último congreso Mundial de Alergia e Inmunología organizado por la IAAACI y la reciente WAO (Organización Mundial de Alergia). Se presentó por el Dr. Johansson (congreso ICACI Australia), un incremento del 10 al 40% de asma en todo el mundo. Son los niños menores de 5 años los más afectados por lo que es el pediatra quien debe conocer los factores de riesgo para indicar medidas de prevención en la morbilidad, severidad y mortalidad del asma (Weiss y col. 1993, Huerta 2001)

FACTORES DE RIESGO

Atopia, número de hermanos.
Tabaquismo pasivo y activo.
Contaminación ambiental.
Guarderías, condiciones de vivienda.
Infecciones respiratorias virales frecuentes por VSR.
Falta de lactancia materna?
Alimentación temprana con alimentos alergénicos.
Dieta en la madre embarazada.
Incremento de alérgenos intradomiciliarios

TERAPÉUTICA

No existe un medicamento, una medida terapéutica, o una vacuna o un solo médico que aislado sea suficiente. El tratamiento debe ser integral.

El tratamiento del asma se ha modificado a través de los siglos

1700-1900 medicina herbaria

1900-2000 síntesis de nuevos medicamentos buscando el máximo efecto terapéutico con el mínimo efecto indeseable al menor costo posible.

* Prof. de posgrado Alergia e Inmunología Clínica. UNAM.
Jefe del Servicio de Alergia. Instituto Nacional de Pediatría
México DF.



Inmunomodulación de células, mediadores químicos antagonistas de receptores específicos, anticuerpos de interleucinas pro-inflamatorias.

2000-2010: inmunofarmacología, inmunogenética, farmacogenética. Prevención de las enfermedades alérgicas. Mejor conocimiento del control genético de la respuesta inmune.

En los últimos 10 años el empleo de los esteroides inhalados ha revolucionado el tratamiento del asma infantil. Con reducción de la morbilidad y mortalidad en forma importante. Más recientemente los medicamentos antileucotrienos son un excelente complemento antiinflamatorio sobre todo en aquellos niños que requieren aumento de esteroides para su mejor control. En nuestra experiencia en asma infantil leve y moderada los medicamentos se dividen en preventivos y sintomáticos.

Tratamiento sintomático

Broncodilatadores β_2 de corta acción.

Teofilinas de corta y larga acción, oral y endovenosa.

Anticolinérgicos.

Esteroides orales.

Expectorantes

Antibióticos (en caso de infección asociada)

Tratamiento preventivo

Cromoglicato disódico nedocromil.

Ketotifeno.

Esteroides inhalados.

Antileukotrienos.

Inmunomoduladores.

En el Instituto Nacional de Pediatría hemos tenido amplia experiencia con cada uno de los medicamentos mencionados y publicado nuestras experiencias. En estudios doble ciego placebo controlado, retrospectivos analíticos y transversales.

Un buen esquema de tratamiento debe ser complementado con un buen control ambiental, educación para el paciente y una buena relación médico-paciente; valorando cada niño, su medio ambiente, los factores de riesgo, los factores que exacerban la crisis de asma y los que la desencadenan... y como comenta el Dr. Mendoza de los Ángeles California: Si estamos tratando un paciente asmático y éste es hospitalizado quiere decir que no lo estamos tratando bien.

Control ambiental

Existen evidencias de que un buen control ambiental puede llegar a ser en algunos casos suficiente para el control de los síntomas. Uno de los más importantes es evitar el tabaquismo pasivo en los niños ya que por sí solo incrementa la susceptibilidad a infecciones. Es un poderoso alérgeno, inductor de respuesta inmune por

IgE; y por otro lado reduce el efecto antiinflamatorio de los esteroides inhalados.

El control ambiental de ácaros es en ocasiones muy difícil pero indispensable, existen algunos acaricidas muy útiles pero no siempre disponibles en el mercado. Asolear el colchón una vez por semana, limpieza de muebles, cortinas y libreros con trapo húmedo son tan sólo algunas de las recomendaciones básicas. Evitar cambios bruscos de temperatura, proporcionar al niño la habitación más soleada y con menos humedad, procurar cuando esto sea posible que duerma solo. Muy importantes son las mascotas intradomiciliarias, gatos, perros, pájaros, palomas etc. Las guarderías en época de invierno son un factor de riesgo muy importante, y la paradoja es que en muchas familias las mamás trabajan para mejorar la economía familiar y todo lo gastan en medicinas, médicos y personal adicional. Y lo que es peor, con frecuencia tienen que faltar al trabajo porque su niño se encuentra enfermo.

β_2 agonistas de corta acción

Con mucho han sido tradicionalmente los medicamentos de elección para el tratamiento sintomático del asma. Su mecanismo de acción selectiva sobre receptores β_1 de los bronquios, producen relajación del músculo liso, también inhiben la liberación de mediadores químicos de las células cebadas del bronquio. Son muy efectivos para prevenir el asma infantil inducida por alérgenos y el asma por ejercicio. Sin embargo, no suprimen la inflamación crónica de las vías aéreas, ni tampoco reducen la hiperreactividad bronquial. Los efectos indeseables más frecuentes son la taquicardia, en menor proporción la vía inhalada que con la vía oral y la IV. Existe preocupación universal del empleo excesivo de β_2 agonistas y muerte por asma, pero al parecer se debe fundamentalmente al empleo por sobredosis y falta de supervisión médica, sobre todo a su empleo excesivo en pacientes con asma severa de difícil control. También hay preocupación por empleo de β_2 en forma continua y la inducción de tolerancias por lo que se recomienda sólo PRN. Es decir, solamente por razón necesario y es preferible en estos casos el empleo de β_2 de acción prolongada.

β_2 Agonistas de larga acción

Salmeterol y formoterol producen excelentes efectos de bronco-protección y bronco-dilatación por lo menos durante 12 horas. Por lo que la administración cada 12 horas es muy cómoda y permite un mejor control de los síntomas. Pero al igual que los β_2 de acción corta, no tienen ningún efecto anti-inflamatorio por lo que se recomienda emplearlos en asociación con los esteroides inhalados. Salmeterol y formoterol tienen efectos farmacológicos similares pero también algunas diferencias, en cuanto inicio de acción el formoterol actúa en menor tiempo y el



efecto del salmeterol es más prolongado. Existe también un nuevo b_2 de acción prolongada que es el bambuterol con mejor efecto broncodilatador que los anteriores pero también con mayores efectos indeseables.

Anticolinérgicos

Los anticolinérgicos inhalados son menos efectivos que los b_2 agonistas como broncodilatadores. Pero pueden potenciar el efecto de las b_2 cuando se emplean asociados. El más común es el bromuro de ipratropium y más recientemente el bromuro de oxitropium.

Teofilinas

Las teofilinas han sido empleadas por más de 50 años en la terapéutica en el asma pero su empleo se ha reducido desde la aparición de los b_2 agonistas, tienen un excelente efecto broncodilatador pero a dosis elevadas tienen muchos efectos indeseables: Como náuseas, cefalea, palpitaciones y elevación de la TA a la dosis 5 a 10 m tienen un buen efecto y permiten reducir las dosis de los corticoides.

Esteroides inhalados

Los esteroides inhalados por el momento son los mejores medicamentos anti-inflamatorios para el tratamiento del asma a todas las edades, su acción fundamental radica en reducir el infiltrado crónico de eosinófilos de las vías aéreas. Los esteroides inhalados, reducen las exacerbaciones de asma, previenen cuadros agudos, y han reducido la mortalidad por asma. Cada día surgen nuevos esteroides. Los primeros fueron la beclometasona y triamcinolona las cuales se absorben por el tracto gastrointestinal por lo que en el niño se recomiendan la fluticasona, el budesonide y más recientemente la mometasona.

Los efectos colaterales a dosis moderadas y por periodos no prolongados de 6 a 12 semanas como máximo no tienen efectos indeseables. Que es la preocupación de la mayoría de los padres de familia y pediatras. Cuando se requiera dosis elevadas es mejor combinarlos con b_2 de acción prolongada, antileucotrienos, teofilinas de acción prolongada o ketotifeno y cuando se encuentra asociada a rinitis alérgica o dermatitis atópica es mejor asociarlos a antihistamínicos de segunda generación y ketotifeno.

Antileucotrienos

Después de 70 años del descubrimientos por Kellaway y Tretheway de la SRS-A (Sustancia de reacción lenta en la anafilaxia) y por Broklehurst su participación en el Asma. Samuelsson el descubridor de las prostaglandinas y su participación en el asma crónica no había habido medicamentos nuevos para el tratamiento del asma.

Los antagonistas de los receptores Cisteynil: Zafirlukast Montelukast y Pranlukast, así como los inhibi-

dores de la 5 lipo-oxigenasa Zileuton, han sido ampliamente utilizados en la terapéutica del asma solos o en combinación con los esteroides inhalados. Han demostrado ser efectivos en el asma inducida por alérgenos, asma por ejercicio, asma por aire frío y asma por aspirina.

Su principal acción es que son potentes inhibidores de LTE 4, los cuales a su vez estimulan el flujo de eosinófilos al área inflamatoria.

Esteroides orales

Los corticoesteroides desde su descubrimiento por Hench 1948 y colaboradores, han pasado por 3 etapas. "Corticoeuforia" 1960-1970- "Corticofobia" 1970-1990 y actualmente "Corticoestabilización" 1990-2001. Las dosis, vía administración, el tiempo de administración, su indicación debe ser valorada en cada paciente y en el mismo paciente en cada cuadro agudo de asma. Hoy sabemos que por periodos menores de una semana no afecta el eje corticosuprarrenal. En niños se reducen los efectos indeseables. Y por el contrario tienen un efecto muy importante anti-inflamatorio, reducen el flujo de eosinófilos y facilitan las acción de los b_2 adrenérgicos. Se recomienda la hidrocortisona y prednisolona por vía parenteral en las etapas agudas y la prednisona y prednisolona betametasona por periodos cortos de tiempo. El deflozacort es un excelente corticoide para empleo pediátrico, una gota por kilo de peso, en mi experiencia de 20 años de su empleo no he observado un solo caso de síndrome de Cushing u otro efecto indeseable. El futuro será encontrar nuevos esteroides con buen efecto anti-inflamatorio con el mínimo de efectos indeseables.

El ciclosonide es un nuevo corticoide no halogenado muy potente con la ventaja que actúa a nivel local lo que permite reducir los efectos colaterales sin los efectos sistémicos. A la dosis de 800 m reduce la acción inflamatoria inducida por alérgenos y reduce la eosinofilia de las vías aéreas.

Inmunoterapia

"La inmunoterapia específica con alérgenos" ha sido empleada desde hace 90 años. Existen muchas evidencias que la IEA tiene bases científicas en la medida que modifica la función de células. Diversas modalidades también han surgido con el objeto de modificar la regulación de la respuesta inmune TH2. Hoy se sabe que la IEA modifica la respuesta TH2 A respuesta TH1, lo que se llama "desviación inmune", la cual produce inducción de tolerancia, anergia o hiporrespuesta o estimulación de células con actividad supresora. Existe gran interés en encontrar también esta misma respuesta con péptidos modificados, incorporación de péptidos a los alérgenos o adyuvantes, terapia génica o inmunoregulación no específica TH2 empleando factores de transcripción empleando el STAT6 o bien utilizando anticuerpos mono-



clonales anti-IL-4, IL-5 o bien anticuerpos monoclonales humanizados no anafilácticos.

Otras posibilidades incluyen medicamentos inmuno-reguladores e inmuno-supresores, anticuerpos anti-células T. Métodos para inhibir la acción de moléculas de adhesión.

1950-1970. El descubrimiento por la IgE en 1966 por Ishizaka K, Ishizaka T, Johansson SGO, permitió el avance importante en el estudio de las enfermedades alérgicas.

La inmunoterapia fue primero empleada por Noon y Freeman 1910 en el hospital de St. Mary en Londres y desde entonces ha sido empleada en todo el mundo. Recientemente ha sido aceptada por la Organización Mundial de la Salud, OMS. "Allergen Immunotherapy: Therapeutic Vaccines for allergic diseases." "WHO position, paper. Allergy 1998; 54(suppl. 53).

Hoy se sabe también que la IEA reduce el número de eosinófilos, células cebadas y liberación de mediadores químicos. Así como también la proteína catiónica del eosinófilo, producción de anticuerpos IgE específicos. Podemos resumir los mecanismos de la inmunoterapia en el siguiente cuadro.

Respuesta a anticuerpos

1. Aumento de IgE específica en los 3 primeros meses y después disminución en los siguientes 2 años.
2. Aumento de IgG específica.

Células efectoras

1. Reducción de células cebadas en piel y mucosa respiratoria.
2. Disminución de mediadores químicos de células cebadas y basófilos.
3. Disminución del número de eosinófilos del lavado broncoalveolar. Después de la exposición de alérgenos.
4. Reducción de la proteína catiónica del eosinófilo de los lavados broncoalveolares.

Respuesta a linfocitos

1. Disminución respuesta TH2
2. Aumento de respuesta TH1.
3. Aumento en la producción de interferón gama.
4. Disminución de la síntesis de IL-4.
5. Incremento en la producción de IL-10

Eficacia de la inmunoterapia

El objetivo de la inmunoterapia específica es alcanzar las dosis máximas en el menor tiempo posible sin producir síntomas. Dosis muy bajas pueden producir anticuerpos reagénicos y dosis muy elevadas producen reacciones adversas.

Dos aspectos fundamentales deben tomarse en cuenta: *Eficacia y seguridad.*

El esquema que el autor utiliza es una vez por semana hasta alcanzar la dosis máxima de mantenimiento, después cada 15 días, cada mes, cada 3 meses y cada 6 meses. Durante un mínimo de 3 años. Es preferible no mezclar alérgenos, y recomendando el empleo de antihistamínicos dos horas antes. Para evaluar la inmunoterapia se recomienda la evaluación de síntomas, intensidad, frecuencia y sobre todo necesidad de medicamentos broncodilatadores. Calidad de vida es un objetivo fundamental en el tratamiento integral de los niños con asma.

Abramson, Puy, Winer 1995, publicaron un trabajo reciente empleando el método de meta-análisis seleccionando los trabajos en donde se demuestra la eficacia de la inmunoterapia. Se requieren por lo menos 32 trabajos doble ciego donde se demuestre que la IEA no es efectiva. En esta publicación Abramson y su grupo encontró 2.7 mayor respuesta clínica que con el empleo de fármacos y 4.7 menor empleo de medicamentos.

Futuro:

Tratamiento farmacológico

presente y futuro

1. Broncodilatadores: Isómeros β_2 agonistas (lelbuterol), nuevos anticolinérgicos (tiotropium), urodilatina.
2. Reguladores del tono muscular y fibras nerviosas (abridores de canales de potasio).
3. Nuevos corticoides: Ciclosonide, esteroides asociados y no asociados, metabolitos de estradiol.
4. Antileucotrienos: Inhibidores LTB4 y 5 lipo-oxigenasa.
5. Inhibidores de mediadores químicos nuevos anti-H1, H3. Antagonistas de receptores de cininas.
6. Antagonistas del endotelio y prevención de remodelación.
7. Antagonistas taquicinas.
8. Antioxidantes.
9. Inhibidores selectivos del NOS.
10. Inhibidores de la regulación de las secreciones.

Futuro

Inmunomoduladores

1. Alérgenos recombinantes.
2. Vacunas empleando epítopes de células T.
3. Vacunas DNA.
4. Vacunas con partículas similares a virus.
5. Inmunosupresores como el tacrolimus (FK 506), leflunomide, micofenolato.
6. Monoclonales anti-CD4, anti-IL-4, IL-5, IL-10. Anti-IgE.
7. Inhibidores de moléculas de co-estimulación.
8. Inhibidores de la migración de eosinófilos.
9. Inhibidores de receptores CCR4 Y CCR8.



CONCLUSIONES

1. El asma es un problema de salud pública en la medida que afecta cada día a un mayor número de pacientes en todo el mundo y altera la dinámica familiar y la economía de las familias.
2. El asma se ha incrementado en todo el mundo y actualmente se estudian cada vez mejor los factores de riesgo. Y mucho de los esfuerzos a nivel mundial es prevenir la severidad, los cuadros agudos y disminuir la hospitalización y la mortalidad.
3. Para entender el asma como síndrome debemos entender la respuesta del ser humano frente a su medio ambiente "supranet-work" en donde se relaciona el sistema inmune, el sistema endocrino y el

SN C4. La relación médico-paciente cada día debe ser más humanista y el médico debe colaborar con los padres de familia y maestros para crear niños sanos, fuertes, seguros de sí mismos y que no tengan miedo a las crisis severas de asma.

Futuro de la alergia e inmunología clínica

Cero hospitalización por asma, cero muerte.
Y de acuerdo con BELA SHICK 1922.

Primero es el paciente, segundo es el paciente, tercero es el paciente, cuarto es el paciente, quinto es el paciente, sexto es el paciente, séptimo es el paciente. Que la ciencia es el resultado de una buena clínica.