

Asma: Prevención de las crisis por infecciones respiratorias

(Asthma: Prevention of the exacerbations triggering by respiratory tract infections)

Carlos Coronel Carvajal*

RESUMEN

Objetivo. Comparar la efectividad del cromoglicato disódico más salbutamol en la prevención de crisis de asma por infecciones respiratorias virales.

Material y métodos. Se trata de un estudio de casos y controles en 419 niños asmáticos menores de cinco años: 219 del grupo de casos, tratados con salbutamol y cromoglicato disódico, y 195 del grupo control que recibieron beclometasona.

Resultados. 70.6% de los niños del grupo de estudio y el 54.3% del grupo control tuvieron menos de tres crisis de asma al año. El promedio anual de crisis fue de 2.5 en los niños del grupo de casos y de 3.2 en los controles. La duración de las crisis en el grupo de casos fue de 50.7 horas y de 58.6 horas en los controles. Las crisis fueron leves en el 68.3% de los casos, con cromoglicato y salbutamol, y en 61.6% que recibieron beclometasona; 8.4% de los casos y 12.2% de los controles ingresaron al hospital. Las crisis ocurrieron cada 1.8% episodio de infección respiratoria en los casos y cada 1.3 en los controles.

Conclusiones. El cromoglicato disódico unido al salbutamol es buena opción para prevenir las crisis de asma desencadenadas por infecciones respiratorias agudas en los menores de cinco años.

Palabras clave: Asma bronquial, factores desencadenantes, beclometasona, cromoglicato disódico.

SUMMARY

Objective. To compare the effectiveness of the cromolyn sodium-salbutamol in the prevention of asthma crisis due to acute respiratory tract infections.

Material and methods. Case-control study in 410 asthmatic children below than five years age were divided in a group of cases (219) treated with salbutamol and cromolyn sodium and a control group (195) with beclomethasone.

Results. 70.6% of the cases group had 2.5/year crisis, while 54.3% of the control group had 3.2 crisis by year. The average duration of the crisis in the study group was of 50.7 hours and 58.6 hours in the control group. The asthma crisis were mild in 68.3% of children that received cromolyn sodium and salbutamol, and in 61.6% of the those treated with beclomethasone. The 8.4% of the children of the group study and 12.2 of the controls were admitted in the hospital. Asthma crisis was presented each 1.8 episode of respiratory tract infection in the children of the group of cases and each 1.3 those in the control group.

Conclusions. The cromolyn sodium-salbutamol seem to be a good option in the prevention of crisis of asthma exacerbation due to respiratory tract infections in the children below five years age.

Key words: Asthma, triggered factors, exacerbation, cromolyn sodium, beclomethasone.

En años recientes ha habido un ascenso alarmante de asma bronquial, se estima que alrededor del 10% de los niños padece esta enfermedad,¹ por eso el interés actual por prevenir las crisis de asma en la niñez mediante el

tratamiento intercrisis: pues se ha demostrado que el tratamiento antiasmático previene o revierte los cambios estructurales de la vía aérea en pacientes con asma persistente; a este respecto hay informes que sugieren que la severidad del asma es determinada en edades tempranas de la vida y la progresión de la enfermedad cesa después de la niñez.²

Se recomienda que el tratamiento intercrisis debe ser individualizado: según la edad, el agente desencadenante y la gravedad del asma, también se sugiere usar esque-

* Médico, Especialista II Grado Pediatría, Profesor de Pediatría. Hospital Universitario «Armando Cardoso» Carretera Central Oeste Guáimaro 72600. Camagüey, Cuba.

mas fáciles de cumplir para los pacientes con objeto de lograr una mayor adherencia al tratamiento.^{3,4}

Es frecuente que no se tengan en cuenta estas recomendaciones en el tratamiento farmacológico intercrisis, pues los esteroides inhalados se indican a cualquier edad, ante cualquier factor desencadenante y por tiempo prolongado, sin tener en cuenta que en los niños asmáticos menores de cinco años el factor desencadenante, en más del 80% de los casos, son las infecciones respiratorias virales, por lo que en estos casos los antiinflamatorios esteroides pueden ser perjudiciales debido a su efecto inmunodepresor, y a la inmadurez inmunológica característica de estas edades; a esto habría que agregar la poca adherencia al tratamiento.⁵

Aunque los esteroides inhalados han mostrado ser efectivos, es necesario emplearlos durante un largo periodo de tratamiento: factor que conspira contra la adherencia al tratamiento y puede ocasionar numerosas reacciones adversas tan graves como la propia enfermedad.⁶⁻⁹

El cromoglicato disódico produce escasas reacciones adversas, no causa depresión inmunológica y su efecto es inmediato cuando se administra en dosis adecuadas y en nebulizaciones; este medicamento es altamente efectivo y se le asignan también propiedades antivirales.¹⁰⁻¹⁵

Este fármaco previene la degranulación de los mastocitos y la liberación de sus mediadores, evita la respuesta asmática tardía, reduce la hiperreactividad de la vía respiratoria e inhibe la broncoconstricción producida por estímulos no inmunitarios y la estimulación de las fibras C mediadas por el vago y los neuropéptidos. También suprime la activación de las células responsables de la liberación de los mediadores químicos.¹⁶⁻²¹

El salbutamol es un beta 2 antagonista de acción corta que evita la permeabilidad vascular, mejora la actividad mucociliar que es afectada por la infección viral y facilita la expulsión del mucus que causa la obstrucción de la vía aérea y mantiene relajado el músculo liso bronquial para facilitar la entrada del cromoglicato a las partes distales de la vía aérea.^{3,16}

Por lo expuesto, y conociendo que la búsqueda de medicamentos con escasos efectos adversos es uno de los pilares del tratamiento del asma, en esta investigación se planteó como objetivo probar la efectividad del cromoglicato disódico unido al salbutamol, en la prevención de las crisis de asma desencadenadas por infecciones respiratorias virales en niños menores de cinco años.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se trata de un ensayo clínico aleatorizado de casos y controles, en el que se incluyeron 414 niños menores de cinco años: 219 casos y 195 controles con antecedentes de

padecer crisis de asma o ser asmáticos persistentes: definido el asma por episodios agudos de obstrucción del flujo aéreo con respiraciones cortas, aumento de tos, sibilancias y la frecuencia respiratoria, o cualquier combinación de éstas desencadenadas por infecciones respiratorias. La investigación se hizo entre enero 2002 y diciembre de 2005 con la autorización de los padres, previa información acerca del estudio-autorización. Niños menores de 5 años con historia personal de asma, crisis de asma, asmáticos persistentes y conformidad de los padres para incluir a su hijo en el estudio previa información detallada de éste.

Como criterios de exclusión se consideraron aquellos niños cuyos padres no desearon participar y como criterio de eliminación los que no cumplieron las indicaciones del tratamiento, por abandono o por la necesidad de cambios por evolución clínica desfavorable.

A los padres de los 219 niños del *grupo de casos* se les orientó para iniciar el tratamiento con salbutamol 0.5% (0.15 mg/kg de peso corporal/dosis; dosis mínima 2.5 mg y dosis máxima 5 mg), más cromoglicato disódico (20 mg), diluidos ambos en 2 mililitros de cloruro de sodio al 0.9% mediante nebulización, cada 12 horas, desde el inicio de los síntomas de la infección respiratoria y durante su evolución.

Los 195 niños del *grupo control* fueron tratados por el médico alergólogo con beclometasona inhalada, a los asmáticos persistentes a razón de 400 µg por día (dosis baja) y para los leves a dosis de 400-800 µg (dosis media) durante un año.

En la valoración clínica de los niños se consideraron los siguientes criterios conceptuales del asma en los niños:

Asma persistente:³

Leve: Los síntomas diurnos se presentaron menos de dos veces por semana, pero de menos de un día de duración, las exacerbaciones pueden afectar la actividad física y el sueño. Los síntomas nocturnos se presentan más de dos veces por mes.

Moderada: Síntomas diurnos dos veces por semana o más, de más de un día de duración, que responde a beta 2 agonistas inhalados, exacerbaciones afectan la actividad diaria y los síntomas nocturnos se presentaron más de una vez por semana.

Severa: Síntomas continuos, reagudizaciones y síntomas nocturnos frecuentes, actividad física limitada.

La crisis según la intensidad:³

Leve: La frecuencia respiratoria por arriba de 25% de lo normal, disnea al caminar, tolera estar acostado. Pro-

nuncia oraciones, sensorio normal, las retracciones en el tórax son discretas, a la auscultación hay sibilancias espiratorias y el murmullo vesicular es normal.

Moderada: La frecuencia respiratoria está entre 25-50% de lo normal, hay disnea al hablar, prefiere estar sentado, habla frases, habitualmente agitado con tiraje moderado y bajo; a la auscultación hay sibilancias espiratorias e inspiratorias y murmullo vesicular disminuido.

Severa: La frecuencia respiratoria está aumentada en más del 50% de lo normal, hay disnea en reposo, se mantiene inclinado, habla palabras. Se encuentra agitado u obnubilado, su tiraje es severo, alto y bajo, y a la auscultación se escuchan pocas sibilancias y el murmullo vesicular está muy disminuido.

Para recolectar la información se diseñó una encuesta que incluyó las siguientes variables: número de crisis por años, duración de las crisis, intensidad de las crisis, ingresos, episodios de infección respiratoria por año y reacciones adversas. Los niños fueron evaluados a intervalos de tres meses. Los datos se procesaron en una microcomputadora y se presentan en valores absolutos y relativos, usando como medidas de resumen porcentajes y promedios.

RESULTADOS

En el *cuadro 1* se presenta el número anual de crisis de asma que presentaron los niños; 70.6% del grupo de casos y 54.3% del grupo control presentaron menos de tres crisis de asma al año. El promedio de crisis al año fue de 2.5 en los niños del grupo de casos y de 3.2 en los del grupo control.

El *cuadro 2* muestra que la duración promedio de las crisis en los niños del grupo de casos fue de 50.7 horas y en los del otro grupo fue de 58.6 horas. Las crisis de asma fueron leves en el 68.3% de los niños que recibieron cromoglicato y salbutamol, y en 61.6% de los tratados con beclometasona, tal como puede apreciarse en el *cuadro 3*. En el *cuadro 4* se aprecia que 8.4% de los niños del grupo de casos (0.2 in-

Cuadro 1. Frecuencia anual de las crisis de asma durante el estudio de los niños: en los casos y en sus controles.

Crisis por año	Casos		Controles	
	n	%	n	%
Menos de 3	154	70.3	106	54.3
De 4 a 6	61	27.8	78	40.1
Más de 6	4	1.8	11	5.6
Total pacientes	219	100.0	195	100.0
Total de crisis	547		563	
Promedio crisis	2.5		2.9	

gresos por niño) y 12.2% de los controles fueron ingresados al hospital (0.3 ingresos por niño) y, en el *cuadro 5*, se aprecia que las crisis de asma se presentaron cada 1.8 episodios de infección respiratoria en los niños del grupo de casos en tanto que en el grupo control fue de 1.3.

Por otra parte, las reacciones adversas se presentan sólo en cinco pacientes del grupo de casos y en 18 del grupo control. El esquema de tratamiento indicado fue abandonado por 24 pacientes del grupo control.

DISCUSIÓN

Se sabe que la acción del cromoglicato disódico es inmediata, de tal manera que una vez administrado actúa rápidamente, esto permite que sea usado tan pronto

Cuadro 2. Duración de las crisis en los casos y en los controles.

Crisis por año (horas/días)	Casos		Controles	
	n	%	n	%
0-48	261	47.7	183	32.5
48-72	182	33.3	238	42.3
3-5 días	81	14.8	114	20.2
Más de 5 días	23	4.2	28	5.0
Total de crisis	547	100.0	563	100.0
Duración	50.7		58.6	

Cuadro 3. Intensidad de las crisis en los casos y en los controles.

Intensidad de las crisis	Casos		Controles	
	No.	%	No.	%
Leves	374	68.3	347	61.6
Moderadas	162	29.6	203	36.1
Severas	11	2.1	13	2.3
Total de crisis	547	100.0	563	100.0

Cuadro 4. Ingresos al hospital por crisis de asma en los casos y controles.

Ingresos	Casos		Controles	
	n	%	n	%
Sí	46	8.4	69	12.2
No	501	91.6	494	87.8
Total crisis	547	100.0	563	100.0
Promedio ingresos/paciente	0.2		0.3	

Cuadro 5. Distribución de las infecciones respiratorias y las crisis de asma en los casos y controles.

Grupo	Episodios de inf. resp.		Crisis de asma		Episodios de inf. resp. Crisis de asma
	Total	Promedio	Total	Promedio	
Casos	986	4.5	547	2.5	1.8/1
Control	799	4.1	563	2.9	1.4/1

comiencen las manifestaciones de la infección respiratoria, pues causa una respuesta asmática tardía.^{14,17,18} Sin embargo, la acción del salbutamol y el cromoglicato disódico es más rápida y efectiva cuando ambos se administran mediante nebulizadores: ya que éstos generan partículas con diámetro de 1 a 5 µm, tamaño apropiado para alcanzar altas concentraciones al depositarse en los pulmones y bronquiolos.^{10,13,22}

Otros equipos usados para la terapia mediante aerosoles son menos eficaces, pues emiten partículas con tamaño mayor a 10 µm que se depositan en la boca y en la bucofaringe, o menores de 0.5 µm que alcanzan a llegar a los alvéolos y más tarde pueden ser espiradas sin depositarse en los pulmones.²⁰

La efectividad del cromoglicato disódico (CDS) impide la obstrucción bronquial, pues mantiene el control nervioso de la vía respiratoria, inhibiendo el reflejo de broncoconstricción por inhibición de la transmisión de los impulsos neuronales a través de las fibras nerviosas aferentes mielinicas y por su capacidad para bloquear el transporte de calcio e inhibir la fosfodiesterasa.^{19,20}

También bloquea la broncoconstricción inducida por la estimulación de las fibras C mediadas por el vago y por neuropéptidos, tras la exposición de los receptores de las vías nerviosas del sistema no adrenérgico no colinérgico, causada por el daño epitelial de los mediadores químicos procedentes de los eosinófilos.^{1,16-21}

El cromoglicato evita la aparición del proceso inflamatorio, ya que se ejerce control sobre la degranulación de los mastocitos y la liberación de sus mediadores químicos que causan vasodilatación, aumento de la permeabilidad vascular, hipersecreción de moco y edema de la mucosa; esto favorece la formación del infiltrado inflamatorio que caracteriza la enfermedad. También inhibe la liberación de histamina y suprime la activación de los eosinófilos, neutrófilos y macrófagos, e inhibe la producción de interleucinas 5 (IL) que estimula la producción y activación de eosinófilos que liberan sus mediadores químicos (proteína básica mayor, proteína catiónica eosinofílica), y que dañan el epitelio y causan la pérdida del factor relajante del músculo liso.^{16-19,23-26}

Otra de las ventajas del uso del CDS, en la prevención de las crisis desencadenadas por las infecciones respiratorias, se relaciona con las propiedades antivirales recientemente encontradas que muestran su efecto sobre el virus de la influenza, tanto *in vivo* como *in vitro*, al inhibir la molécula de adhesión ICAM-1 que es uno de los receptores para los rinovirus humanos, inhibiendo también el efecto citopático de otros virus: por lo que puede ser de beneficio en el tratamiento de las infecciones respiratorias.^{15,24,25}

Otra razón que destaca la importancia de estos hallazgos se relaciona con la inmunodepresión; uno de los efectos adversos que aparece por el uso reiterado de antiinflamatorios esteroideos, que favorece que se desencadenen las crisis en los menores de cinco años.^{1,5} Así pues, la inmunodepresión por el empleo de esteroides puede facilitar las infecciones respiratorias que causan pérdidas excesivas de vitamina A, acentuando la inmunodeficiencia que conlleva a la recurrencia de éstas y a la aparición de crisis de asma, agravando el deterioro por la evolución desfavorable de la enfermedad.²⁷

En este estudio, los niños tratados con cromoglicato y salbutamol mostraron una mejor adherencia al tratamiento farmacológico (medida por el comportamiento de los niños respecto a tomar los medicamentos) que los tratados con esteroides inhalados ya que los esquemas indicados por largo tiempo generalmente no se cumplen cabalmente o éstos son abandonados: como ocurrió con 24 niños que no cumplieron el tratamiento indicado con esteroides inhalados en esta investigación.

Aunque en el estudio las reacciones adversas, definidas en términos de las respuestas no deseadas que ocurren con el uso de un medicamento a las dosis habituales empleadas en el ser humano para la profilaxis, diagnóstico o tratamiento de las enfermedades, fueron poco frecuentes; como es de todos conocido, las reacciones con el empleo de los esteroides suelen ser tan serias como la propia enfermedad y los dependientes del uso de esteroides inhalados que han sido mencionados con mayor frecuencia son: tos, disfonía y candidiasis oral; además, la supresión o insuficiencia adrenal, el engrosamiento de la piel, la osteoporosis, detención del crecimiento y alteraciones en el metabolismo de la glucosa.^{1,28,29}

El cromoglicato es un fármaco con escasos efectos adversos que desaparecen al cambiar la presentación del producto, los señalados con mayor frecuencia son la sequedad de la boca, la broncoconstricción transitoria, raramente urticaria, angioedema y eosinofilia pulmonar. No tiene contraindicaciones conocidas.^{16,20,21}

Cabe pues concluir señalando que el cromoglicato disódico unido al salbutamol constituyen una opción para el tratamiento preventivo de las crisis de asma desencade-

nadas por infecciones respiratorias en los menores de cinco años, en quienes la enfermedad es un fenómeno transitorio, tal vez favorecido por características propias de esta etapa de la vida, como la inmunodepresión y el desarrollo incompleto de la vía aérea.

Referencias

- Asociación Mexicana de Pediatría. Segundo Consenso Mexicano de Asma en Pediatría. *Acta Pediatr Mex* 2002; 23(Supl 1): 1-39.
- Irani AM. The challenge of mild persistent asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2005; 94(5): 517-27.
- Rojo M. Asma bronquial. En: De la Torre E, González JA, Gutiérrez JA, Jordán J, Pelayo EJ. *Neumología. Pediatría*. Editorial Ciencias Médicas: Ciudad de la Habana; 2005: 111-46.
- Kabra SK, Lodha R. Long-term management of asthma. *Indian J Pediatr* 2003; 70(1): 63-72.
- Coronel C. Crisis de asma según factores desencadenantes. *Rev Mex Pediatr* 2006; 73(3): 107-11.
- Levy J, Zalkinder I, Kuperman O, Skibin A, Apte R, Bearman J et al. Effect of prolonged use of inhaled steroids on the cellular immunity of children with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1995; 95(4): 806-12.
- Kannisto S, Korppi M, Remes K, Voutilainen R. Adrenal suppression evaluated by a low dose adrenocorticocortropin test, and growth in asthmatic children treated with inhaled steroids. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85(2): 652-7.
- Couturier J, Steele M, Hussey L, Pawliuk G. Steroid-induced mania in an adolescent: risk factors and management. *Can J Clin Pharmacol* 2001; 8(2): 109-12.
- Todd G. La crisis de insuficiencia suprarrenal asociada con la inhalación de corticoides. *Arch Dis Child* 2002; 87: 457-61.
- Kato Y, Muraki K, Fujitaka M, Sakuva N, Ueda K. Disodium cromoglycate use in children and adolescents with asthma: correlation between plasma concentrations and protective effects for various inhalation methods. *Ann Allergy Immunol* 1999; 83(6): 553-8.
- Kato Y, Muraki K, Fujitaka M, Sakura N, Ueda K. Plasma concentrations of disodium cromoglycate after various inhalations methods in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol* 1999; 48(2): 154-7.
- Nerbrink OL, Lindstrom M, Meurling L, Svartengren M. Inhalation and deposition of nebulized sodium cromoglycate in two different particle size distributions in children with asthma. *Pediatr Pulmonol* 2002; 34(5): 351-60.
- Yamaguchi H, Oosika E, Nakano H, Kaneko I, Nakayama T, Mitubayashi K, Siigai N, Okada F, Mitubayashi T, Sasaki N, Suzuki I, Akasaka T. The effect of particle size and amount of inhalation on the pulmonary function tests in asthmatic children. *Arerugi* 2004; 53(11): 1152-62.
- Anderson SD. Single-dose agents in the prevention of exercise-induced asthma: a descriptive review. *Treat Respir Med* 2004; 3(6): 365-79.
- Hidari KI, Tsujii E, Hiroi J, Mano E, Miyatake A, Miyamoto D, Suzuki T, Suzuki Y. *In vitro* and *in vivo* inhibitory effects of disodium cromoglycate on influenza virus infection. *Biol Pharm Bull* 2004; 27(6): 825-30.
- Sly M. Trastornos alérgicos. En: Behrman RE, Kliegman RM, Arvin AM. Nelson. *Tratado de Pediatría*. 15ª Ed. Ciudad de la Habana: Editorial de Ciencias Médicas; 1998: 765-802.
- Mencol E, Drovot M, Sabat A. Membrane stabilizers. *Allergy Immunol* 1999; 3(4): 103-5.
- Nabe T, Yamamoto M, Suga M, Kohno S. Intratracheal dosing with disodium cromoglycate inhibits late asthmatic response by attenuating eicosanoid production in Guinea pigs. *Eur J Pharmacol* 2004; 497(1): 97-104.
- Koyama H, Tokuyama K, Nishimura H, Mizuno T, Mayuzumi H, Ohki Y, Arakawa H, Mochizuki H, Morikawa A. Effect of disodium cromoglycate on airway mucus secretion during antigen-induced late asthmatic responses in a murine model of asthma. *Int Arch Allergy Immunol* 2005; 138(3): 189-96.
- Blake K, Kamada AK. Asthma. In: Herfindal ET, Gourley DR. *Textbook of therapeutics drugs and disease management*. Pennsylvania: Williams and Wilkins 1996: 651-84.
- Serafin WE. Fármacos utilizados para el tratamiento del asma. En: Hardman JG, Limbird LE, Goodman A. *Las bases farmacológicas de la terapéutica*. Goodman and Gilman. México: McGraw-Hill Interamericana; 1996: 707-31.
- Furukawa C, Atkinson D, Forster JJ, Nazario K, Simpson B, Uriniack T et al. Controlled trial of two formulations of cromoglycin sodium in the treatment of asthmatic patients. *Chest* 1999; 116(1): 65-72.
- Matsuo N, Shimoda T, Matsuse H, Obase Y, Asai S, Khono S. Effects of sodium cromoglycate on cytokine production following antigen stimulation of a passively sensitized human lung model. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2000; 84(1): 72-8.
- Jahnova E, Harvatova M, Gazdik F. Expression of adhesion molecules and effect of sodium cromoglycate treatment in asthmatics. *Physiol Resp* 1998; 47(6): 439-43.
- Harvatova M, Podivinsky F, Gazdik F, Jahnova E. Effect of disodium cromoglycate treatment on peripheral blood mononuclear cell adhesion to cultured endothelium in allergic, asthmatic. *Physiol Resp* 1998; 47(6): 445-51.
- Matsuse H, Matsuo N, Shimoda T, Obase Y, Asai S, Khono S et al. Sodium cromoglycate inhibits antigen induced cytokine production by peripheral blood mononuclear cells from atopic asthmatic *in vitro*. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1999; 83(6): 511-5.
- Cáceres A, Hernández M, Muñoz J, Rodríguez A. *Las vitaminas en la nutrición humana*. Las Palmas de Gran Canaria: Editorial Romero; 1999.
- Expert Panel Report 2: Guidelines for the diagnosis a management of asthma. Bethesda (MD): National Asthma Education and Prevention Program, National Institutes of Health; 1997. Report No.: NHI-97-4051 A.
- Morón FJ, Levy M. *Farmacología General*. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2002.

Correspondencia:
Carlos Coronel Carvajal
Calle primera: Edificio B, Apartamento 3.
Reparto: progreso.
Guáimaro 72600
Camagüey Cuba.