ISSN 0001-6002 /98/40/1/5-10
Acta Médica Costarricense, ©1998
Colegio de Médicos y Cirujanos

REVISIÓN

Enfoque Actual del Tratamiento Crónico del Asma Bronquial

Ronald A. Chacón Chaves, Marlene Jiménez Carro

1. Antecedentes

En los últimos años se han producido grandes avances en el entendimiento de la fisiopatología del asma bronquial, y esto a su vez ha causado cambios significativos en el enfoque del tratamiento crónico del paciente asmático.

En este artículo presentamos una revisión del enfoque actual de tratamiento y, basados en este, presentamos recomendaciones de lo que nosotros consideramos debe ser el manejo crónico del paciente asmático. Consideramos que estas recomendaciones son aplicables a niños mayores de 6 años y a adultos. Debido a que las recomendaciones para niños menores de 6 años varían un poco, y por encontrarse fuera del espectro de la práctica clínica de los autores, estas no serán cubiertas en este artículo.

Para la elaboración de las normas hemos tomado en cuenta las más recientes recomendaciones publicadas para el tratamiento del asma, de la Sociedad Británica de Tórax (BTS)[1], la Organización Mundial de la Salud y los Institutos Nacionales de Salud de los Estados Unidos[2-4].

Una revisión profunda del conocimiento actual de los mecanismos fisiopatólogicos del asma bronquial está fuera del contexto de este artículo, pero con el fin de comprender el nuevo enfoque de tratamiento del asma, cabe mencionar que los más recientes conocimientos han resaltado el papel primordial que tiene la INFLAMACION como evento central en la fisiopatología del asma[5]. Ahora existe evidencia basada en mediciones de mediadores químicos, autacoides, enzimas proteolíticas y proteínas que evidencian el papel primordial que tienen los mastocitos y eosinófilos en la obstrucción de la vías aéreas y los síntomas asmáticos. Contrario a planteamientos previos en que se consideraba el broncoespasmo y la hiperreactividad bronquial como eventos iniciales, se comprende ahora que estos son secundarios al proceso inflamatorio.

Servicio de Neumología, Hospital R. A. Calderón Guardia
Dirección: Dr Ronald A. Chacón Chaves
Apartado 1253-1007

Descriptores: Asma bronquial, tratamiento, lineamientos

Abreviaturas: FEV_1, volumen espiratorio forzado en el primer segundo; FEP, flujo espiratorio pico; CV, capacidad vital; PRN, en caso necesario; Teofilina AP, teofilina de acción prolongada.

Por lo tanto a la luz de los conocimientos actuales el asma bronquial se define como un transtorno inflamatorio crónico de las vías aéreas[2]. En individuos susceptibles esta inflamación causa episodios recurrentes de tos, sibilancias, apretazón de pecho, y disnea. La inflamación hace que las vías aéreas sean reactivas a estímulos tales como alérgenos, irritantes químicos, humo de cigarrillo, aire frío y ejercicio. Cuando las vías aéreas se exponen a éstos estímulos, se edematizan, presentan broncoconstricción, se llenan de moco y se vuelven hiperreactivas a los estímulos. Como resultado de estos cambios morfológicos, se produce obstrucción al flujo aéreo, que es usualmente reversible en forma espontánea o con tratamiento.

Desde esta perspectiva es que se establece el nuevo enfoque de tratamiento del paciente asmático y ahora comprendemos que la mejor manera de mantener a estos pacientes bajo control es mediante tratamiento preventivo antiinflamatorio.

Asociado a este cambio, se ha introducido el concepto del uso de los broncodilatadores, en particular $ß_2$ agonistas como alivio sintomático "sólo en caso necesario" (PRN), y no en forma regular, ya que su uso regular no parece ofrecer ventajas y si se usan a altas dosis podría existir el riesgo potencial de toxicidad en ciertos pacientes[6-11] y desarrollo de tolerancia[12].

2. Diagnóstico

Dado que el diagnóstico del asma puede no ser fácil, mencionaremos algunas recomendaciones para este. Un diagnóstico preciso es esencial y en particular es fundamental poder diferenciarlo de la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC); aunque esto puede ser particularmente difícil en algunos pacientes, ya que ambas patologías pueden coexistir.

2.1 Historia clínica: La historia clínica continúa siendo imprescindible. Los síntomas pueden ser muy variados e ir desde tos leve de predominio nocturno hasta cuadros recurrentes más floridos con tos, expectoración, disnea y sibilancias. Estos síntomas pueden presentarse principalmente en la noche o empeorar en las primeras horas de la mañana; además pueden exacerbarse con infecciones virales, ejercicio, contacto con animales, humo de cigarrillo, polen, cambios de temperatura, emociones, etc. Aunque la

prevalencia del asma es mayor en la niñez, los síntomas pueden iniciarse a cualquier edad. En este sentido es importante señalar que el asma bronquial probablemente es subdiagnosticada en los adultos mayores, ya que ellos se quejan menos de sus síntomas, o estos se atribuyen a alguna otra patología o al proceso de envejecimiento[13]. Finalmente, mencionaremos que con mucha frecuencia los síntomas asmáticos pueden ser interpretados por los pacientes como cuadros gripales a repetición, cuando en realidad estos "resfríos" corresponden a síntomas asmáticos. Debe sospecharse asma bronquial en aquellos pacientes a los cuales los resfríos "se les van al pecho" o éstos le toman más de 10 días en resolverse.

2.2 Examen físico: Al examen físico durante las crisis podemos encontrar datos de obstrucción de las vías aéreas tales como taquipnea, sobredistensión pulmonar, sibilancias, uso de músculos accesorios de la respiración. Es más probable encontrar estos signos cuando el paciente presenta una descompensación y pueden estar ausentes cuando el paciente se encuentra fuera de crisis.
Sin embargo es importante mencionar que el grado de severidad de los hallazgos al exámen físico, en especial de las sibilancias, puede no ser un buen indicador de la severidad de la obstrucción de las vías aéreas; por ejemplo un paciente con una obstrucción leve a moderada puede tener sibilancias fácilmente audibles a la auscultación mientras que un paciente con una obstruccion severa puede estar ventilando con volúmenes tan bajos que no se auscultan sibilancias. Por este motivo es importante incluir medidas objetivas del grado de obstrucción de las vías aéreas como explicaremos en puntos 2.3 y 2.4.

2.3 Pruebas de función pulmonar: Espirometría Las pruebas de función pulmonar, en particular la espirometría, nos pueden ayudar a cuantificar el grado de obstrucción de las vías aéreas. Con la espirometría se mide la Capacidad Vital y el Volumen Espiratorio Forzado en el primer segundo (FEV_1), el cual es el mejor indicador de obstrucción al flujo en las vías aéreas. En pacientes asmáticos y dependiendo de la severidad de la obstrucción, la espirometría puede mostrar un patrón obstructivo (disminución de la relación FEV_1/VC), debiéndose además cuantificar la respuesta al uso de broncodilatador inhalado, que en pacientes asmáticos suele ser significativa (mejoría >15% en el FEV_1).
Es importante recordar que la espirometría puede ser completamente normal en pacientes asmáticos que se encuentran asintomáticos, de modo que una espirometría normal no excluye el diagnóstico de asma bronquial. Desafortunadamente los espirómetros son caros, por lo que no están disponibles en muchos hospitales o clínicas.

2.4 Flujo Espiratorio Pico: Otra medida objetiva que nos puede ayudar en la evaluación del paciente asmático es la medición del flujo espiratorio pico o máximo (FEP) que es el flujo máximo al cual una persona puede espirar el aire durante una espiración forzada. Los medidores de flujo pico tienen la ventaja de ser baratos y portátiles, por lo tanto son fácilmente accesibles y pueden usarse en hospitales, clínicas, lugares de trabajo y en el domicilio del paciente.
Cuando obtenemos el FEP de un paciente, lo primero que hacemos es compararlo con el valor "ideal ó predicho" para ese paciente con el fin de determinar si está o no reducido. También podemos medir el cambio en el FEP en un paciente 15 minutos después de la aplicación de una dosis aguda de Salbutamol inhalado que suele ser mayor del 15% en pacientes asmáticos.
Otra manera de utilizarlo es obtener mediciones frecuentes de FEP lo que nos ayuda tanto a hacer el diagnóstico como en el seguimiento de estos pacientes. Los pacientes con asma tienen una variabilidad circadiana del valor de FEP mayor que la de las personas sin asma (>10-15%). Por lo tanto, cuantificaciones del flujo pico dos o tres veces al día por un período de algunas semanas nos pueden ayudar en el diagnóstico del asma. También, una vez establecido el diagnóstico, las mediciones regulares del FEP pueden contribuir a cuantificar la respuesta al tratamiento y, por lo tanto, ayudar a decidir posibles modificaciones en el mismo.

2.5 Ocasionalmente se puede recurrir a la valoración del aumento del FEV_1 y el FEP, después de un ciclo corto de esteroides orales (prednisona 25-30 mg./día por 10 días), que suele ser significativo en pacientes con asma.

2.6 Evaluación del estado alérgico: Aunque no nos ayuda en el diagnóstico propiamente, en algunos pacientes, sobre todo aquellos con síntomas persistentes a pesar del tratamiento, se debe considerar la posibilidad de realizar pruebas cutáneas de sensibilidad con el fin de determinar si existe algún factor atópico significativo que puede ser tratado con medidas apropiadas.

2.7 Diagnóstico diferencial con la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC): Dada que tanto la EPOC como el asma bronquial son transtornos pulmonares obstructivos, a menudo se genera confusión en el diagnóstico diferencial de las mismas. Es importante aclarar que se trata de dos entidades con procesos fisiopatológicos diferentes, y etiologías diferentes. Asma, siendo un transtorno principalmente inflamatorio con un componente genético-ambiental mientras que la EPOC es un proceso destructivo, relacionado principalmente al tabaquismo. Desde el punto de vista de pruebas de función pulmonar, la diferencia se establece por el hecho de que la EPOC es un transtorno obstructivo irreversible, sin los cambios significativos en las pruebas de función pulmonar luego del uso de broncodilatadores que ocurren en los asmáticos.

3. Tratamiento

En esta revisión nos referiremos al tratamiento crónico del paciente asmático. Para una revisión actualizada del tratamiento de la crisis asmática aguda, recomendamos al lector tres revisiones recientes[14-16].

Los objetivos principales del tratamiento crónico del paciente asmático son: obtener adecuado control de los síntomas, controlar los síntomas nocturnos, disminuir la frecuencia de las exacerbaciones (crisis de asma), reducir la frecuencia de uso de broncodilatadores, y lograr la menor limitación posible en las actividades diarias. Debemos tratar de lograr estos objetivos con un mínimo de efectos secundarios producidos por la medicación. Un adecuado control nos va a ayudar a prevenir la mortalidad y probablemente a largo plazo, a prevenir el desarrollo de obstrucción irreversible en las vías aéreas[1].
Podemos dividir el manejo crónico del paciente asmático en tratamiento farmacológico y no farmacológico.

3.1 Tratamiento no farmacológico

3.1.1 El primer punto a considerar en el tratamiento del asma, son aquellas medidas que nos pueden ayudar a que el asma no se desarrolle. El asma bronquial es una enfermedad que se desarrolla en individuos que tienen un componente genético apropiado, como resultado de una combinación con factores ambientales. Es decir, es la exposición de un individuo genéticamente susceptible a factores causantes de asma lo que determina que una persona se vuelva asmática. De ahí la importancia de tratar de prevenir sobre todo en niños la exposición a factores causales[17-19], de los cuales el mejor documentado ha sido el humo del cigarrillo.

3.1.2 Una vez que el individuo ha desarrollado asma, se deben identificar y evitar aquellos factores que pueden desencadenar crisis tales como: humo del cigarrillo, cambios bruscos de temperatura, alérgenos, ciertos alimentos, mascotas, polvo casero, y algunos medicamentos tales como los Beta bloqueadores.

3.1.3 Al ser el asma una enfermedad crónica, uno de los factores primordiales para lograr el éxito en su manejo y control es involucrar directamente al paciente y educarlo en cuanto a su enfermedad y la manera correcta de usar el tratamiento. La educación de los pacientes debe incluir generalidades acerca del asma, cómo evitar los factores desencadenantes, reconocer los signos de empeoramiento de la enfermedad y las acciones por tomar, uso correcto de los medicamentos (en particular de los inhaladores), e información acerca del uso de los medidores de flujo pico[2] y espaciadores.

3.1.4 Uso de inmunizaciones: Al igual que en el resto de los pacientes con neumopatías crónicas, el uso de inmunizaciones contra virus influenza y Streptococcus pneumoniae es recomendado en pacientes asmáticos[20-23].

3.2 Tratamiento farmacológico

Debido a que asma es una enfermedad muy variable, el tratamiento debe individualizarse y ajustarse a la frecuencia y severidad de los síntomas de cada paciente y a la respuesta que se obtenga una vez instaurado el tratamiento.

3.2.1. Establecer severidad
Con el fin de individualizar el tratamiento de los pacientes asmáticos es de utilidad emplear una clasificación de acuerdo la severidad de la enfermedad del paciente. Una vez clasificada la severidad, las recomendaciones en el nivel internacional son las de establecer un abordaje en pasos,[2,24] es decir, conforme aumenta la severidad de los síntomas, así se aumenta el tratamiento.
La clasificación más aceptada de asma bronquial de acuerdo a severidad es la siguiente:

1. Asma leve intermitente
2. Asma persistente leve
3. Asma persistente moderada
4. Asma persistente severa

Para clasificar a los pacientes dentro de estas categorías se debe tomar en cuenta tanto medidas objetivas (FEV_1 y FEP) así como datos clínicos, tales como:

- Presencia y frecuencia de síntomas tales como disnea, sibilancias, tos y expectoración, durante las actividades diarias (es importante cuantificar objetivamente el ejercicio y actividades que puede realizar el paciente, por ej.: distancia que logra caminar, actividades que alcanza a realizar).
- Frecuencia con que necesita usar broncodilatadores inhalados para el alivio de síntomas.
- Presencia de síntomas nocturnos. Es importante cuantificar el número de noches por semana en que el paciente es despertado por el asma.
- Frecuencia de consultas al servicio de emergencias o a la clínica, por exacerbaciones.

Una vez que hemos obtenido todos estos datos podemos categorizar a nuestros pacientes dentro de la clasificación como se explica en tabla 1.

TABLA 1
Clasificación del asma por grados de severidad, utilizando parámetros clínicos, FEV1 y/o FEP. Adaptado de referencia 3.

	Síntomas	FEP o FEV_1
Asma Intermitente Leve	Síntomas intermitentes < 1 vez por semana. Crisis leves. Síntomas asmáticos nocturnos ≤ 2 veces al mes. Asintomático con función pulmonar normal intercrisis.	FEP o FEV_1 ≥ 80% de lo ideal. Variabilidad del FEP < 20%.
Asma Persistente Leve	Síntomas ≥ 1 vez por semana pero < 1 vez al día. Crisis afectan las actividades diarias y el sueño. Síntomas nocturnos > 2 veces al mes.	FEP o FEV_1 ≥ 80% de lo ideal. Variabilidad del FEP 20-30%.
Asma Persistente Moderada	Síntomas diarios. Crisis afectan actividades diarias y el sueño. Síntomas asmáticos nocturnos > 1 vez por semana. Uso diario de agonistas β_2	FEP o FEV_1 60-80% de lo ideal. Variabilidad del FEP > 30%.
Asma Persistente Severa	Síntomas continuos. Crisis frecuentes. Síntomas asmáticos nocturnos frecuentes. Actividad física limitada por síntomas asmáticos.	FEP o FEV_1 ≤ 60% de lo ideal. Variabilidad del FEP > 30%.

3.2.2. Abordaje escalonado.

Una vez clasificado el paciente podemos establecer un manejo en forma escalonada. Con tal fin se ha establecido un abordaje en pasos. La escala va desde el Paso 1 que es para aquellos pacientes que tienen síntomas muy infrecuentes (Asma intermitente leve), por lo que requieren tratamiento muy ocasional, hasta el Paso 4, que es para los pacientes con síntomas persistentes, a pesar del tratamiento convencional, y que requieren el uso de altas dosis de esteroides inhalados o esteroides orales (Asma persistente severa).

El tratamiento de cada paciente debe iniciarse en el 'paso' que se considere más apropiado según la severidad y de acuerdo con el control de los síntomas; se puede mantener en ese paso o modificarse cuando se considere necesario. Conviene que antes de "ascender" a un paciente dentro de la escala, nos aseguremos de que está cumpliendo con el tratamiento, utilizando la técnica adecuada, y evitando los desencadenantes específicos.

Una vez que se ha establecido un adecuado control de los síntomas del paciente en un determinado "paso", se debe mantener éste con el mismo tratamiento por un tiempo prudencial (3-6 meses), y luego revisar el tratamiento y considerar disminuirlo.

Debemos explicar al paciente que el tratamiento preventivo (con esteroides inhalados) empezará a mostrar su efecto en aproximadamente una o dos semanas después de iniciado. En caso de que el paciente esté muy sintomático, un ciclo corto de prednisona oral (25 mg./día por 7-10 días) ayuda a que tenga resolución rápida de sus síntomas (esto puede ser necesario en cualquier "paso" para rápidamente establecer control de los síntomas).

El uso de inhaladores para que el paciente reciba el tratamiento para el asma ofrece muchas ventajas. Debido a que por medio de los inhaladores el medicamento se deposita en el sitio donde tiene que ejercer su acción, las dosis de medicamento que utilizan los inhaladores son menores que las de los tratamientos orales (jarabes o tabletas) y parenterales, por lo tanto, su uso se acompaña de mínimos efectos secundarios. Por esta misma razón, su efectividad depende en gran parte de que los pacientes usen los inhaladores en forma adecuada, y es en este punto en donde el papel del profesional en salud cobra mucha importancia. Para aquellos pacientes que presentan dificultad para utilizar los inhaladores, en especial niños y pacientes con poca coordinación se debe recomendar el uso de espaciadores al usar los inhaladores. Los espaciadores no solo aumentan la eficacia de los inhaladores sino que reducen efectos colaterales locales (tos y candidiasis oral) y permiten la administración de altas dosis de medicamentos[2].

A continuación presentamos una explicación de cada uno de los pasos y en Tabla 2 una representación esquemática de los mismos.

Paso 1: Tratamiento para Asma Intermitente Leve
Uso ocasional de broncodilatadores "en caso necesario": agonista β_2 de acción rápida (Salbutamol)

TABLA 2
Tratamiento sugerido para los diferentes grados de severidad, como en tabla 1. Modificado de Referencia 3.

	Tratamiento Preventivo a largo Plazo	Tratamiento Alivio Rápido
Asma Intermitente Leve	No es necesario	Agonista β_2 de acción rápida: Salbutamol 2 inhalaciones (200 ugr.) PRN
Asma Persistente Leve	*1.* Agente antiinflamatorio Beclometasona inhalado 200-500 ugr/día o Cromoglicato o Nedocromilo. *2.* Otras opciones: Teofilina AP. Inhibidores de leucotrienos.	Agonista β_2 de acción rápida: Salbutamol 2 inhalaciones (200 ugr.) PRN
Asma Persistente Moderada	*1.* Moderada dosis de esteroide inhalado (preferible con espaciador): Beclometasona 500-1200 ugr/día En caso necesario agregar: *2.* Broncodilatador larga acción: Teofilina AP, Formoterol, Salmeterol	Agonista β_2 de acción rápida: Salbutamol 2 inhalaciones (200 ugr.) PRN
Asma Persistente Severa	*1.* Alta dosis de esteroide inhalado: Beclometasona 1200-2000 ugr/día (espaciador). *2.* Broncodilatador larga acción: Teofilina AP, Formoterol, Salmeterol. *3.* Considerar β_2 agonista altas dosis (Salbutamol oral) *4.* Considerar asociar otro antiinflamatorio: Cromoglicato o nedocromilo. *5.* Considerar uso crónico de esteroides orales (Prednisona)	Agonista β_2 de acción rápida: Salbutamol 2 inhalaciones (200 ugr.) PRN

Se debe iniciar con este paso en aquellos pacientes que presentan síntomas poco frecuentes y síntomas nocturnos muy ocasionales (dos o menos veces al mes). Es preciso indicar al paciente que use el medicamento "en caso necesario". Si los síntomas lo obligan a usar los inhaladores más de dos veces por semana, se debe pasar al Paso 2.

Paso 2: Tratamiento para Asma Persistente Leve
Uso de agonista β_2 "en caso necesario"
+
Uso regular de agente anti-inflamatorio inhalado

El uso frecuente de broncodilatadores para el alivio de los síntomas nos indica que el paciente debe recibir tratamiento antiinflamatorio en forma profiláctica.

Se le debe señalar que continúe usando el agonista β_2 en caso necesario, pero además debemos indicar para uso regular:

- tratamiento profiláctico con esteroides inhalados (Beclometasona inhalado 200-500 mgr diarios)
- otras alternativas son cromoglicato sódico 4-16mg al día (4-16 inhalaciones) o nedocromilo sódico 8-16 mg./día (4-8 inhalaciones), pero si el control no se logra con estos, debe usarse un esteroide inhalado (Beclometasona).

En este paso, la aplicación del tratamiento a base de

inhaladores es la primera elección, aunque existen algunos pacientes en que los cuales su uso no es posible, ya sea porque el paciente no desea usar inhaladores o porque no logra usar los inhaladores en forma adecuada, se puede prescribir tratamiento oral con Teofilina de acción prolongada.

Las recomendaciones más actuales en el nivel internacional es que los nuevos medicamentos inhibidores de leucotrienos podrían probarse en este paso[3], aunque el papel de estos medicamentos en el manejo del asma está en estudio. En nuestro país no están aun disponibles comercialmente al momento de escribir este artículo.

Paso 3. Tratamiento para Asma Persistente Moderada
Uso de agonista ß$_2$ "en caso necesario"
+
Moderada dosis de esteroide inhalado o
Baja dosis de esteroide inhalado dosis más un broncodilatador larga acción.

Si en el paso 2 no se logra el control de la enfermedad y el paciente persiste con síntomas:

Se le debe indicar que continúe usando el agonista ß$_2$ de corta acción "en caso necesario" más alguna de las siguientes opciones:

- Aumentar la dosis de los esteroides inhalados, Beclometasona 500-1200 ugr/día, para lo cual se debe recomendar el uso de un espaciador o
- Se puede mantener la dosis del esteroide inhalado (200 - 500 ugr./día) y
  asociar tratamiento con teofilina de acción prolongada oral o
  usar un agonista ß$_2$ de larga acción (formoterol, salmeterol)

Paso 4: Tratamiento para Asma Persistente Severa
Uso de agonista ß2 "en caso necesario"
+
Alta dosis de esteroide inhalado
+
Uso regular de broncodilatador

En este paso se continúa el uso de agonista ß$_2$ de corta acción, en caso necesario; más altas dosis del esteroide inhalado, y en caso necesario se debe tratar alguna de las siguientes opciones, sola o combinada:

- teofilina oral de acción prolongada oral
- agonista ß$_2$ de larga acción (formoterol, salmeterol)
- cromoglicato o nedocromilo sódico
- uso de agonista ß$_2$, a dosis mayores: salbutamol en tabletas

Si con estas medidas, en forma aislada o combinada no se logra un adecuado control de los sintomas del paciente se puede considerar el uso crónico de esteroides orales (Prednisona), los cuales se deben usar a la menor dosis posible con la cual se logre el control de la enfermedad.

Algunas notas acerca de tratamientos alternativos

1. Uso de nebulizadores: Aunque el empleo de nebulizadores es de mucha importancia en el manejo de las crisis asmáticas, este debe hacerse en un medio hospitalario y bajo supervisón médica. Problemas potenciales con su uso indiscriminado son la sobredosificación con agonistas ß$_2$, y el exceso de confianza que el paciente puede desarrollar al tener un nebulizador en la casa; por lo tanto es posible que retarde la consulta en un centro de atención médica durante crisis severas, de modo que no recomendamos su uso en forma generalizada e indiscriminada. Consideramos que el uso de nebulizadores es una opción para aquellos pacientes con crisis frecuentes, los cuales deben ser muy bien instruidos acerca de su empleo y limitaciones; en particular, debemos establecer normas claras acerca de cuándo consultar en el centro médico, si los síntomas no disminuyen después de unas pocas nebulizaciones.

2. Inmunoterapia: Su uso es limitado y controversial. Puede ser considerada una terapia adicional al resto del tratamiento en casos bien estudiados y seleccionados de asma. Puede ser usada en pacientes seleccionados cuando los síntomas son atribuibles a un alérgeno inhalado predominante. Debido al riesgo de reacciones sistémicas, debe administrarse en lugares en donde exista la facilidad de tratar dichas reacciones en forma inmediata[25-27].

3. Uso de teofilina como inmunomodulador: Debido a que se ha observado que el efecto broncodilatador de la teofilina es pobre dentro del rango terapéutico, se ha tratado de buscar otras posibles explicaciones de la mejoría que experimentan los pacientes con su uso, dentro de estas, se ha explorado su posible papel como inmunomodulador, pero la información disponible es limitada[28].

4. Bloqueadores de leucotrienos: Esta es probablemente la terapia más novedosa que se está introduciendo como tratamiento preventivo del asma bronquial[29-35]. Por tratarse de medicamentos nuevos, la experiencia con ellos es limitada y su futuro papel en el manejo del asma se establecerá con el tiempo. Estarán disponible en nuestro país en un futuro cercano, y las recomendaciones internacionales los recomiendan que podrían usarse desde el paso 2, aún así por tratarse de medicamentos nuevos con limitada experiencia el papel que van a jugar en el control del asma aun no esta definido

5. Uso de citotóxicos: En pacientes con asma bronquial muy severa y que requieren altas dosis de esteroides se han tratado diferentes terapias alternativas, incluyendo tratamiento con citotóxicos, en algunos casos como terapia adjunta, con el fin de tratar de reducir las dosis de esteroides. Este tipo de tratamientos se asocia frecuentemente con efectos secundarios serios y potencialmente letales, por lo que su uso debe reservarse al especialista[36-37].

6. Esteroides de larga acción (de depósito): Por sus efectos secundarios no se recomienda su uso crónico.

Referencias:

1. British Thoracic Society, The National Asthma Campaign, The Royal College of Physicians of London, et al. The British guidelines on asthma management, 1995 review and position statement. Thorax. 1997; 52,Suppl. 1:S1-S21.
2. National Heart, Lung and Blood Institute/World Health Organization. Global strategy for asthma management and prevention. 1995. Workshop Report Publication No. 3659.
3. National Institutes of Health; National Heart, Lung and Blood Institute. Guidelines for the diagnosis and management of asthma. Expert Panel Report

II. Bethesda Md. April 1997. (NIH Publication No. 97-4051)
4. Sly, RM. New guidelines for diagnosis and management of asthma. Ann Allergy Asthma Immunol. 1997; 78:427-437.
5. Holgate ST. The cellular and mediator basis of asthma in relation to natural history. Lancet. 1997; 350(suppl II):5-9.
6. Van Schayck CP, Cloosterman SGM, Hofland ID, Van Herwaarden CLA. How detrimental is chronic use of bronchodilators in asthma and chronic obstructive pulmonary disease?. Am J Respir Crit Care Med. 1995; 151:1317-1319.
7. Suissa S, Hemmelgarn B, Blais L, Ernst P. Bronchodilators and acute cardiac death. Am J Respir Crit Care Med. 1996; 154:1598-1602.
8. Leff AR. Identifying patients at risk from the use of Beta-adrenergic agonists. Am J Respir Crit Care Med. 1996; 154:1593. (editorial)
9. Spitzer WO, Suissa, Ernst P, Horwitz RI, Habbick B, Cockcroft D, Boivin JF, McNutt M, Buist AS, Rebuck AS. The use of ß-agonists and the risk of death and near death from asthma. N Eng J Med. 1992; 326:501-506.
10. Crane J, Pearce N, Burgess C, Beasley R. Asthma and the ß agonist debate. Thorax. 1995; 50(Suppl 1):S5-S10.
11. Taylor DR, Sears MR, Cockcroft DW. The Beta-agonist controversy. The Medical Clinics of North America. 1996; 80:719-748.
12. Cockcroft DW, y Swystun VA. Functional antagonism: tolerance produced by inhaled $ß_2$ agonists. Thorax. 1996; 51:1051-1056.
13. Connolly MJ, Crowley JJ, Charan NB, Nielson CP, Vestel RE. Reduced subjective awareness of bronchoconstriction provoked by metacholine in elderly asthmatic and normal subjects as measured on a simple awareness scale. Thorax. 1992; 47:410-413.
14. Corbridge TC, y Hall JB. The assessment and management of adults with status asthmaticus. Am J Respir Crit Care Med. 1995; 151:1296-1316.
15. Abou-Shala N, MacIntyre N. Emergent management of acute asthma. The Medical Clinics of North America. 1996; 80:677-699.
16. Lipworth BJ. Treatment of acute asthma. Lancet. 1997; 350(suppl II):18-23.
17. Sporik R, Holgate S, Platts-Mill TAAE, Cogswell J. Exposure to house dust mite allergen (Der p I) and the development of asthma in childhood. N Eng J Med. 1990; 323:502-507.
18. Arshad SH, Mathews S, Grant C, Hide DW. Effect of allergen avoidance on the development of allergic disorders in infancy. Lancet. 1992; 339:1493-1497.
19. Wardlaw A. The role of air pollution in asthma. Clin Exp Allergy. 1993; 23:81-96.
20. Wilson R. Influenza vaccination. Thorax. 1994; 49:1079-1080. editorial.
21. Watson JM, Cordier JF, Nicholson KG. Does influenza immunisation cause exacerbations of chronic airflow obstruction or asthma?. Thorax. 1997; 52: 190-194.
22. Becklake MR, Ernst P. Asthma: Environmental factors. Lancet. 1997; 350(Suppl II):10-13.
23. von Mutius E. Asthma: Towards prevention. Lancet. 1997; 350(Suppl II):14-17.
24. Bone RC. Goals of asthma management. A step-care approach. Chest. 1996; 109:1056-1065.
25. Norman PS, Barnes PJ. Is there a role for immunotherapy in the treatment of asthma. Am J Respir Crit Care Med. 1996; 154:1225-1228.
26. Douglass JA, Thien FCK, O'Hehir RE. Immunotherapy in asthma. Thorax. 1997; 52(suppl 3):S22-S29.
27. Creticos PS, Reed CE, Norman PS, Khoury J, Adkinson NF, Buncher CR, et al. Ragweed Immunotherapy in asthma. N Engl J Med. 1996; 334:501-506.
28. Kidney J, Dominguez M, Taylor PM, Rose M, Chung KF, Barnes PJ. Immunomodulation by theophylline in asthma. Demonstration by withdrawal of therapy. Am J Respir Crit Care Med. 1995; 151:1907-1914.
29. Christie PE, NC Barnes. Leukotriene B4 and asthma. Thorax. 1996; 51:1171-1173.
30. Taylor IK. Cysteinyl leukotrienes in asthma: current state of therapeutic evaluation.. Thorax. 1995; 50:1005-1010.
31. Pauwels et al. Advances in the treatment of asthma: focus on Zafirlukast. Drugs. 1996; 52:suppl.6.
32. Robuschi M, Riva E, Succella L, Vida E, Barnave R, Rosi M, et al. Prevention of exercise induced bronchoconstriction by a new leukotriene antagonist (SK & F 104353): a double blind study versus disodium cromoglycate and placebo. Am Rev Respir Dis. 1992; 145:1285-1288.
33. Kidney JC, Ridge SM, Chung KF, Barnes PJ. Inhibition of platelet activating factor-induced bronchoconstriction by the leukotriene D4 receptor antagonist ICI 204219. Am Rev Respir Dis. 1993; 147:215-217.
34. Yamamoto H, Nagata M, Kwamitsu K, Tabe K, Kiuchi H, Sakamoto Y, et al. Inhibition of analgesic-induced asthma by leukotriene receptor antagonist ONO-1078. Am J Respir Crit Care Med. 1994; 150:254-257.
35. Spector SL, Smith LJ, Glass M. Effects of six weeks of therapy with oral doses of ICI 204219, a leukotriene D4 receptor antagonist, in subjects with bronchial asthma. Am J Respir Crit Care Med. 1994; 150:618-623.
36. Hill JM, y Tattertsfield AE. Corticosteroid sparing agents in asthma. Thorax. 1995; 50: 577-582.
37. Lynch JP, McCune WJ. Immunosuppressive and cytotoxic pharmacotherapy. Am J Respir Crit Care. 1997; 155:395-420