



Asma y alergia: la epidemia del siglo XXI

Manuel Alcántara Villar (Coordinador)

un
Universidad
Internacional
de Andalucía
A

Asma y alergia: la epidemia del siglo XXI. Manuel Alcántara Villar (Coordinador).

Sevilla: Universidad Internacional de Andalucía, 2012. ISBN 978-84-7998-227-5. Enlace: <http://hdl.handle.net/10334/3590>



CAPÍTULO XI

Grupos terapéuticos empleados en el tratamiento del Asma

José Damián López Sánchez

1. Introducción

El asma se define como un proceso inflamatorio que afecta de forma difusa al árbol bronquial, cursa con crisis de broncoespasmo reversible de forma espontánea o tras intervención médica, y que se caracteriza por una importante variabilidad en medidas objetivas de obstrucción bronquial (VEF1, o PFE), el bronquio es además hiperreactivo frente a sustancias que de forma directa o indirecta causan constricción.

De la definición podemos concluir que habrá dos grupos terapéuticos principales para intentar tratar esta enfermedad, los antiinflamatorios – drogas que van a disminuir el infiltrado inflamatorio en la pared del bronquio; y un grupo de medicamentos que provoquen relajación del músculo liso de la pared bronquial = broncodilatadores, o que impidan o disminuyan la contracción del mismo.

Los antiinflamatorios serían agentes controladores, o profilácticos, que estabilizarían el proceso a largo plazo, y los broncodilatadores serían agentes de alivio instantáneo o sintomático, veremos que esta división peca de simplista, y que un mismo fármaco puede actuar en los dos sentidos, mejorando el control futuro, y provocando alivio sintomático actual.

2. Fármacos empleados en el tratamiento del asma

Los medicamentos disponibles en el momento actual para uso terapéutico en asma son:

- 2.1 Corticosteroides
- 2.2 Cromonas
- 2.3 Betaagonistas
- 2.4. Antagonistas de los cisteinilleucotrienos
- 2.5. Xantinas – Inhibidores de las fosfodiesterasas
- 2.6. Anti IgE (omalizumab)

2.1. Corticosteroides

Son hormonas producidas por la corteza suprarrenal, y sus derivados sintéticos se utilizan en una amplia variedad de procesos dado su potencial antiinflamatorio, pueden causar también un gran número de efectos no deseados con lo que su uso terapéutico se ve comprometido.

Para intentar soslayar los efectos sistémicos de los corticoides, y una vez que se comprobó su eficacia al utilizarlos en procesos cutáneos, se propuso su uso vía intrabronquial para lo que se diseñaron dispositivos de administración tipo aerosol.

El primer corticosteroide disponible para uso tópico bronquial fue el dipropionato de beclometasona, se introdujo en Europa hace casi 50 años, y rápidamente cambio el comportamiento clínico del asma, disminuyendo en gran medida su severidad.

Existen diferentes familias de corticoides según grupo químico, y potencia biológica (Tabla 1)

Clase A	Clase B	Clase C	Clase D
Tipo.- Hidrocortisona	Triancinolona acetónido	Betametasona	Hidrocortisona butirato
Tixocortol pivalato Prednisolona Metilprednisolona Prednisona	Desonida Ancinonida Budesonida Fluocinolona acetónido Fluocinonida Halcinonida	Dexametasona Fluocortolona Fluocortina	Betametasona 17 valerato Prednicarbato Aclometasona 17 propionato Clobetasona 17 butirato Hidrocortisona 17 valerato Clobetasol 17 propionato Betametasona dipropionato

Tabla 1 – Clasificación de los glucocorticoides según grupo químico.

2.1.1. Mecanismo de acción

Son fármacos lipofílicos, y penetran libremente en las células, uniéndose en el citoplasma a un receptor específico (GRs), el receptor y la droga penetran en el núcleo celular en donde

activan la transcripción de genes que codifican moléculas con actividad antiinflamatoria, o bloquean la transcripción de genes proinflamatorios (Tabla 2).

Favorecen la transcripción de genes de.- Sustancias con acción antiinflamatoria Lipocortina, Vasocortina, Receptores B2, Antagonista del receptor de IL-1, Endonucleasas del eosinófilo, Endopeptidasa neutras, Uteroglobulina, Proteína inhibitoria del leucocito secretor
Dificultan la transcripción de.- Factores proinflamatorios Ciclooxigenasa 2, Endotelina 1, Fosfolipasa A2 inducible, Moléculas de adhesión – ICAM-1, VCAM-1, Sintetasa inducible del ácido nítrico, Citokinas.- IL-1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 11, 12, 13, 16, TNF-alfa, RANTES, GM-CSF, MIP-1, Eotaxina. Receptores de Taquinina

Tabla 2. Efectos de los corticosteroides sobre la transcripción de genes, tomado de referencia bibliográfica 1

En general se comportan como antiinflamatorios e inmunosupresores, aumentan lipocortina-1, que es un inhibidor de fosfolipasa A2, con lo que disminuye la síntesis de derivados del ácido araquidónico de acción proinflamatoria. Su efecto inmunosupresor lo es fundamentalmente sobre la inmunidad celular, estando la humoral relativamente respetada

2.1.2. Efectos antiinflamatorios en asma (Tabla 3)

Los siguientes efectos de los corticoides explicarían su actuación como antiinflamatorios en asma:

- 1 Disminuyen la proliferación de linfocitos, eosinófilos, mastocitos, basófilos, y fibroblastos.
- 2 Aumento de IFN-gamma, e IL-2
- 3 Inhibición de la acumulación de leucocitos en tejido pulmonar
- 4 Disminución directa e indirecta de la permeabilidad vascular
- 5 Inhibición de la respuesta inducida por neuropéptidos, posiblemente por acelerar su catabolismo, y por ejercer una actividad antagonista directa sobre el órgano diana
- 6 Aumenta la secreción de glucoconjugados y surfactante, con una mejoría inducida de la función pulmonar fundamentalmente a través de este último mecanismo
- 7 Potencian la respuesta frente a Betaestimulantes, teniendo un efecto sinérgico con ellos.

8 Disminuyen el nº de células inflamatorias activadas en la pared del bronquio, consiguiéndose de forma secundaria una disminución de la hipersensibilidad frente a histamina, aire frío, irritantes (suero hipertónico), etc, inhiben además la óxido nítrico sintasa con lo que disminuyen la concentración de este gas en el exhalado.

Sobre Linfocitos T	· proliferación de CD4 Inhibe activación Bloquea liberación de citoquinas
Basófilos/mastocitos	Disminución del número Inhibición de la actividad
Eosinófilos	Disminución de la quimiotaxis Bloquean liberación de mediadores IL-2, 3, 5, GM-CSF Facilitan apoptosis · de los eosinófilos de baja densidad · de los efectos de las citoquinas
Macrófagos	Bloqueo de la liberación de citoquinas y quimioquinas
Células endoteliales	· de la permeabilidad del capilar Inhibición de expresión de moléculas de adhesión
Células epiteliales	· de la expresión de NO sintetasa · de la transcripción de IL8, TNF, y GM-CSF
Células dendríticas	· de su número
Neutrófilos	· de la apoptosis

Tabla 3. Acciones de los glucocorticoides sobre células. Tomado de referencia bibliográfica 1.

2.1.3. Farmacocinética / Farmacodinámica

La eficacia del corticoide depende en gran medida de la cantidad que llegue al órgano diana, con los sistemas de inhalación que utilizamos en clínica en el mejor de los casos llega un 30-40% de la dosis al órgano final, perdiéndose la mayoría en el camino, (boca, farínge-esófago, dispositivos de inhalación).

El corticoide ideal debe ser poco soluble en agua para retrasar su paso a circulación sistémica. El efecto de primer paso hepático es importante, metabolizándose gran parte del medicamento que ha pasado a sangre.

La diferencia principal entre los diversos corticoides inhalados reside en su farmacocinética (Tabla 4)

Corticoide	Potencia	Lipofilia	Volumen distribución	Inactivación de primer paso	Vida media	Potencia sistémica
Budesonida	Media	Baja	Bajo	Alta	Corta	Baja
Beclometasona	Baja/media	Media/alta	Media	Media	Media	Media
Fluticasona	Alta	Alta	Alta	Amplia	Larga	Alta
Triamcinolona	Baja	Baja	Bajo	Media/alta	Corta	Baja
Ciclesonide	Alta	Alta	Bajo	Baja	Larga	Baja

Tabla 4. Farmacocinética de los glucocorticoides inhalados.

2.1.4. ¿Como debe ser el corticoide inhalado ideal?

Buscamos máxima efectividad pulmonar, con mínima actividad sistémica, nos interesa que el fármaco permanezca el mayor tiempo posible en pulmón; vías para conseguir esto son.- que difunda lentamente a sangre - fluticasona, o que forme conjugados con sustancias de naturaleza lipídica - budesonida, el ciclesonide exhibe estos dos comportamientos.

Para que el índice de efectos adversos sea mínimo el corticoide debe tener baja biodisponibilidad oral, alta afinidad por proteínas, y aclaramiento rápido. Los profármacos ciclesonide, y 17 monobeclometasona al no activarse hasta llegar a pulmón tienen menos efectos secundarios en orofaringe.

2.1.5. Uso clínico

El tratamiento continuado con corticoides inhalados está indicado para todo asma a partir del leve persistente, (solo excluiríamos el leve intermitente). La respuesta es variable, e influyen factores ambientales, y genéticos, existen polimorfismos que afectan tanto el aclaramiento del fármaco (grado de metabolización del mismo), como la sensibilidad de los receptores endógenos al medicamento, tanto en sentido positivo, como negativo.

La dosis de corticosteroide necesaria para controlar los síntomas es 2-4 veces menor que la que se precisaría para normalizar pruebas de función pulmonar, la mejoría en el VEF1 puede observarse hasta 8 semanas después de iniciar el tratamiento. Se ha observado

también que protegen del asma inducido por ejercicio, siempre que se estén tomando desde unas 4 semanas antes. La dosis debe individualizarse, y se intenta utilizar la menor posible que controle los síntomas, (ver criterios de control GEMA). La conducta actual es utilizar el corticoide a dosis bajas, o medias, y añadir un segundo fármaco controlador en lugar de utilizar solo corticoides a dosis alta. En general el esteroide se utiliza 2 veces/día, aunque en algunas circunstancias (agudización) se prescriben cada 8, o incluso cada 6 h; si el proceso está perfectamente controlado también a veces se intenta disminuir a una sola dosis/día. Son medicamentos muy eficaces en el control de la inflamación en la pared del bronquio, si se utilizan de forma continuada. Tras suspenderlos en asma moderado-severos se observa un aumento gradual en el nivel de síntomas, y del grado de hiperrespuesta bronquial.

2.1.6. Efectos secundarios

A las dosis que habitualmente se utilizan en clínica los efectos secundarios no son significativos, aunque existe una amplia gama de efectos adversos potenciales (Tabla 5). En general son medicamentos seguros que no causan problemas serios.

Efectos a corto plazo	Tos, disfonía, inhibición del cortisol basal, inhibición de ACTH, enlentecimiento de la formación ósea, inhibición de la secreción de hormonas sexuales.
Efectos a medio plazo	Supresión eje hipotálamo/hipofisario, reducción velocidad de crecimiento, Cushingización, aumento de peso, hipokaliemia, hiperglucemia, piel frágil, psicosis, glaucoma.
Efectos a largo plazo	Insuficiencia adrenal – mala adaptación al stress, supresión del crecimiento, osteoporosis, y fractura, cataratas.

Tabla 5. Efectos adversos potenciales de los corticoides inhalados.

La disfonía, y las molestias faríngeas serían los efectos adversos más frecuentemente observados, la disfonía se ha relacionado con una cierta miopatía laríngea, que es dosis dependiente, y que suele desaparecer al suspender el tratamiento. El malestar faríngeo se ha hecho corresponder con candidiasis a ese nivel, y mejora al extremar las medidas higiénicas tras el uso del aerosol.

2.2 Cromonas

Las cromonas se introdujeron en clínica como broncodilatadores, y vasodilatadores coronarios, pero a la dosis utilizada provocaban una frecuente irritación gastro-intestinal. Se observó que un derivado sintético, el cromoglicato disódico (CGDS) inhibió la respuesta broncoconstrictora inducida por antígeno en el asma alérgico, así que se propuso su uso como antiasmático. El nedocromil sódico es otro medicamento de este grupo que se introdujo posteriormente.

2.2.1. Mecanismo de acción (Tabla 6)

No está absolutamente claro como actúan CGDS y nedocromil, lo que quizá junto su moderada potencia como antiasmáticos haya contribuido a que en el momento actual no sean medicamentos muy utilizados.

Estabilización de la membrana del mastocito
Bloquea la liberación del factor quimiotáctico de los neutrófilos en la anafilaxia
Disminuye el número de células inflamatorias en pulmón
Inhibe protein-quinasa C
Inhibe la activación de céls inflamatorias
Disminuye hiperrrespuesta bronquial
Bloquea la reacción asmática inmediata, y tardía
Disminuye la permeabilidad de la vía aérea
Inhibe los reflejos neuronales en el pulmón
Previene la disminución en densidad de los B-receptores
Inhibe los efectos broncoconstrictores de las taquiquininas
Preserva el aparato mucociliar después de una broncoprovocación, o de un ataque asmático

Tabla 6. Mecanismos postulados para el CGDS.

2.2.2. Uso clínico

Hace aproximadamente 40 años el tratamiento del asma se basaba en broncodilatadores, y corticoides orales, por lo que el CGDS fue recibido con gran expectación dado su comportamiento como agente estabilizador de la membrana del mastocito, fueron medicamentos muy utilizados durante un tiempo, hasta que los

esteroides inhalados adoptaron su papel como antiinflamatorios princeps en el tratamiento del asma.

En el asma leve-moderado, posiblemente las cromonas pudieran jugar un importante papel, bien solas, o bien unidas a corticoides, y podrían ser medicamentos de primera elección, en niños y adolescentes, cuando queramos minimizar o evitar el uso de corticoides. En general estos medicamentos se utilizan mucho menos dado que la mayoría de trabajos demuestran un mejor perfil de eficacia para los corticoides. En una revisión Cochrane de 2006 se postuló la superioridad de los corticoides sobre CGDS, “Los CSI fueron superiores al CGS en las medidas de función pulmonar y el control del asma, tanto en los adultos como en los niños con asma crónica”.

Este tipo de medicamentos podría seguir desempeñando un papel terapéutico en niños, y adolescentes, cuando quiera obviarse o disminuir el uso de corticoides, son eficaces también en cuanto a prevención del broncoespasmo inducido por ejercicio físico. En el momento actual no se comercializa en España ningún preparado de CGDS, ni de nedocromil para uso inhalado bronquial.

2.3. Betaadrenérgicos

Medicamentos con esta acción se han utilizado para aliviar el broncoespasmo desde hace largo tiempo. Los β_2 agonistas son los broncodilatadores más efectivos de los que disponemos, y uno de los medicamentos universalmente más utilizados como antiasmáticos. Existen β_2 de acción corta, utilizados selectivamente para el tratamiento de las crisis, y β_2 de acción larga, cuyo uso se propugna como tratamiento de fondo, unidos a corticoides.

Como su nombre indica son estimulantes específicos del receptor adrenérgico β_2 , y tienen una acción fundamentalmente broncodilatadora, actuando directamente sobre músculo bronquial, pero exhiben también un cierto efecto antiinflamatorio inhibiendo la liberación de mediadores desde mastocitos, basófilos, y eosinófilos, mejoran el aclaramiento muco-ciliar, disminuyen la permeabilidad capilar, y dificultan la neurotransmisión colinérgica, que tendría un efecto broncoconstrictor.

De su efecto terapéutico se derivan efectos adversos como el temblor, que se debe a la estimulación de receptores β_2 existentes en el músculo esquelético, a este efecto suele aparecer “tolerancia”, y disminuye tras un tiempo de tratamiento; inducen también taquicardia, y “palpitaciones”, como respuesta a su efecto vasodilatador, o por estimulación de receptores β_2 en miocardio. Todos los β_2 agonistas alargan el intervalo QT, y pueden inducir arritmias en individuos susceptibles, los β_2 menos selectivos se relacionaron con muertes por asma, y sigue sin estar muy claro hasta que punto el uso de estos medicamentos pudo colaborar al desenlace fatal – ya que eran pacientes con un asma severo, que per se tiene un cierto grado de mortalidad.

El receptor adrenérgico pertenece a la superfamilia de receptores asociados a la proteína G, una vez que se le une el agonista, la proteína se activa ligando GTP, este GTP es hidrolizado a GDP ocurriendo simultáneamente la activación de adenilciclase, y aumentando el AMPc, este cataliza la activación de protein quinasa A, que fosforila proteínas reguladoras del tono muscular, provocando una entrada de Calcio al interior de la célula, y a su vez la relajación de la fibra muscular por desacoplamiento actina/miosina.

El receptor β_2 es capaz de “desensibilizarse”, bien separándose de adenilciclase, internalizándose dentro de la célula, o fosforilándose, este fenómeno se entiende como un mecanismo de defensa frente a la hiperestimulación β_2 .

Se reconocen varios polimorfismos en el receptor β_2 , y estos han querido relacionarse con características particulares de algunos tipos de asma, o con respuestas específicas frente al tratamiento continuado con β_2 , la relación de estos genotipos con las variaciones clínicas aún no está absolutamente establecida, pero probablemente en el futuro nos sirvan para individualizar más la terapéutica.

2.3.1. Agonistas β_2 de acción corta (BAAC=Beta agonistas de acción corta)

Salbutamol (albuterol de los anglosajones) es el más utilizado, está comercializado para su uso inhalado, oral, SC, o incluso iv, cuando

se usa inhalado se consigue una broncodilatación significativa en 15 minutos, con un máximo a los 60-90 minutos, y una duración de acción de 3-6 horas, puede repetirse por tanto cada 6-4 horas, lo tenemos tanto en dispositivo presurizado, como en polvo seco. Es el β_2 más utilizado para el tratamiento de las agudizaciones. En el momento actual no suele utilizarse por vía oral ya que se tolera mucho peor – aumentan los efectos adversos. No se utiliza iv salvo en unidades de críticos, y ocasionalmente como tratamiento para hiperkalemias tóxicas.

Terbutalina, equivalente al Salbutamol, comercializada en el momento actual solo en polvo seco.

2.3.2. Agonistas β_2 de acción prolongada (BAAL = Beta agonistas de acción larga)

Salmeterol, es similar al salbutamol, se añadió una cadena lateral para hacerlo más lipofílico, y conseguir que se ancle a la membrana celular, con lo que mantiene su acción durante aproximadamente 12 horas, su inicio de acción es relativamente lento (1-2 horas), y no se considera seguro utilizar más de 50 μ g/12 horas.

Formoterol, es menos lipofílico que salmeterol, con lo que existe suficiente fármaco en la fase acuosa que rodea la membrana celular, y puede unirse rápidamente al receptor, eso explica su inicio rápido de acción (1-3 minutos), y también su persistencia (12 horas), ya que se fija igualmente a la capa lipídica. Se considera seguro “aumentar” la dosis hasta un cierto nivel, y por ello puede utilizarse en terapia “SMART” (Symbicort Maintenance And Reliever Therapy) = tanto como tratamiento de la agudización, como tratamiento de fondo. Formoterol se considera igual de rápido, y no menos seguro que salbutamol/terbutalina.

Se ha descrito una cierta tolerancia al efecto broncodilatador de los BAAL, que interferiría además con el efecto broncodilatador de los BAAC, pero parece que no es clínicamente relevante, existirían genotipos del receptor que serían más sensibles a este efecto.

2.3.3. Terapia combinada

Se ha puesto de manifiesto que el uso de BAAL conjuntamente con corticoides como tratamiento de mantenimiento para el asma, es

netamente superior a su utilización como medicamentos aislados, por esto se comercializan juntos en el mismo dispositivo inhalador, en el momento actual existen varios preparados de salmeterol/fluticasona, formoterol/budesonida, y formoterol/beclometasona. Hoy día la terapia combinada se considera el estándar en el tratamiento del asma persistente moderada-grave.

Se acepta que los corticoides inhalados, y los BAAL utilizados conjuntamente tienen un efecto aditivo, y posiblemente sinérgico. Los BAAL potenciarían en cierta medida el efecto antiinflamatorio de los esteroides, y estos mantendrían la sensibilidad del receptor frente al efecto broncodilatador del Beta agonista.

2.4. Antagonistas de los cisteinilleucotrienos

Los leucotrienos (LT) son sustancias de naturaleza lipídica que provienen del metabolismo del ácido araquidónico de la membrana celular vía lipooxigenasa, se aislaron de leucocitos, y tienen tres dobles enlaces en su composición, de ahí su nombre. Los cisteinilleucotrienos (C4, D4, E4) contienen el aminoácido cisteína, tienen receptores específicos, y se han aislado 2 de ellos, el predominante en bronquio es el rCis-LT1, y se expresa fundamentalmente en macrófagos, y en células musculares lisas.

Los leucotrienos se implican en la fisiopatología del asma, disminuyen el aclaramiento mucociliar, aumentan la secreción de moco, favorecen la génesis de edema local, y atraen células inflamatorias, son un importante quimiotáctico para eosinófilos. Se ha demostrado que su poder broncoconstrictor es mil veces superior al de histamina, y el bronquio asmático es especialmente sensible a estos mediadores.

Hay dos grupos de fármacos para interferir con la acción de los leucotrienos, 1, medicamentos que inhiben la síntesis de los LT, y 2, agentes que bloquean el rCis-LT1, solo los segundos están disponibles en nuestro país para uso clínico. Los dos comercializados son el montelukast, y el zafirlukast, la experiencia de uso con el primero es netamente superior.

Se consideran medicamentos seguros, y eficaces para el tratamiento de mantenimiento del asma. Existen numerosos trabajos que demuestran que bloquean la respuesta tanto inmediata como tardía tras una broncoprovocación con antígeno, disminuyen el broncoespasmo inducido por ejercicio, y por aire frío, y disminuyen el broncoespasmo inducido por aspirina (en asmáticos con intolerancia a AINEs), si bien no lo inhiben totalmente.

Tienen un importante efecto antiinflamatorio que se suma, y complementa el de los corticoides. Son medicamentos globalmente muy seguros, y se están utilizando en niños desde la lactancia. Se ha descrito un amplio nº de efectos adversos potenciales que en la práctica no suponen un problema relevante. Se ha postulado que como no intervienen en procesos fisiológicos sino solo en patológicos, su inhibición no interfiere con ninguna función orgánica. Aparecieron algunas publicaciones que relacionaron el uso de montelukast con el desarrollo de Churg-Strauss, la teoría aceptada en el momento actual es que el tratamiento con montelukast mejoró el asma, lo que llevó a una disminución de los corticoides que facilitaron la aparición de la vasculitis que hasta ese momento estaba “larvada”, no se acepta una relación causa/efecto entre montelukast/Churg-Strauss.

Hay quien acepta su uso como medicamentos controladores de primera línea, incluso antes que los corticoides, sobre todo en niños, y está reconocido que en condiciones de práctica clínica real podrían ser tan eficaces como los corticoides inhalados a dosis bajas.

En asma de cierta severidad podrían utilizarse como medicamento ahorrador de esteroides, tienen además un efecto broncodilatador que se ha puesto de manifiesto en algunos trabajos, pueden utilizarse como medicamento coadyuvante para el tratamiento de la crisis, aunque está claro que su papel no es el tratamiento de las agudizaciones.

En los últimos años han aparecido numerosos trabajos, que demuestran que montelukast disminuye la aparición de sibilantes asociados a infecciones víricas en niños, lo que ha abierto un importante campo de uso en pediatría.

Algún caso de tos como equivalente asmático también ha respondido a estos medicamentos.

La respuesta ante los antagonistas del receptor de cisteinileucotrienos es heterogénea, y hay pacientes que no mejoran gran cosa, esto se quiere relacionar con factores genéticos, hay individuos cuyos leucocitos generarían una escasa cantidad de LT, con lo que este tipo de medicamentos no serían muy eficaces. Se propugna hacer un ensayo terapéutico, y retirarlos si no se objetiva respuesta.

Las ventajas teóricas de este tipo de medicamentos con respecto a los corticoides inhalados serían:

1. Uso oral, con posible mejor cumplimiento.
2. Uso en monoterapia.
3. Muy seguros, no taquifilaxia.
4. Eficaz en broncospasmo infantil asociado a infección viral

Las indicaciones de uso de este tipo de medicamentos por tanto podrían ser:

1. Primera línea en asma persistente leve, como escalón previo a corticoides.
2. Tratamiento preventivo en niños, solos o asociados a otros.
3. En asma infantil episódica frecuente, o inducida por ejercicio, cuando se considere un Tto. Profiláctico.
4. Tratamiento coadyuvante en asma persistente leve-moderada, que no se ha controlado con corticoides a dosis bajas, (serían una opción antes de subir la dosis de corticoides).
5. Tratamiento coadyuvante en asma persistente moderado-grave, cuando queramos disminuir corticoides inhalados.
6. Cuando tengamos un mal cumplimiento de corticoides inhalados.
7. Pacientes no bien controlados con corticoides inhalados, y o que toleren mal los BAAL.
8. Pacientes con intolerancia a AINEs, serían al menos en teoría los más respondedores a antileucotrienos (esto no ocurre siempre en la práctica).
9. Asma inducida por ejercicio, serían alternativa frente a B2, y a cromonas.
10. Asma con rinitis asociada.
11. Niño con agudizaciones de asma inducidas por infección viral.

2.5. Xantinas – Inhibidores de las fosfodiesterasas

Este tipo de medicamentos se han utilizado durante largo tiempo como antiasmáticos, actualmente no son fármacos de primera línea, debido a que disponemos de broncodilatadores mucho más eficaces tipo β_2 , y a que su manejo no era fácil por su estrecho margen terapéutico.

Ultimamente se están empezando a utilizar algo más porque se ha comunicado un cierto papel antiinflamatorio.

La aminofilina se utilizó durante años vía iv como tratamiento para la crisis, su equivalente teofilina era el medicamento utilizado por vía oral, en este momento está disponible en preparaciones retardadas que simplifican su manejo.

2.5.1. Acciones farmacológicas

La potencia broncodilatadora es baja, sobre todo si la comparamos con los β_2 . Se ha descrito un efecto antiinflamatorio, y el tratamiento crónico con este medicamento disminuye la hiperreactividad frente a broncoconstrictores directos e indirectos, y el broncoespasmo inducido por ejercicio, es capaz también de disminuir el infiltrado inflamatorio en la pared del bronquio. Estos efectos se consiguen a lo que antes se consideraban concentraciones “subterapéuticas”, por debajo de 10 microgr/mL, con lo que los efectos adversos son mínimos o inexistentes.

2.5.2 Mecanismos de acción

El mecanismo íntimo de acción no es bien conocido, se implican la inhibición no específica de isoenzimas de fosfodiesterasa, y el bloqueo de receptores de adenosina; la inhibición de fosfodiesterasa más que con efectos broncodilatadores se relaciona en el momento actual con los efectos tóxicos (náuseas, vómitos, arritmias) del medicamento. La teofilina parece tener un efecto sinérgico cuando se usa en combinación con corticoides, provocando una deacetilación de histonas, y haciendo más difícil la síntesis de factores proinflamatorios.

2.5.3. Uso actual de teofilina

Uso testimonial en el tratamiento de la crisis, solo en cuadros muy severos, que no han respondido al resto del tratamiento.

La indicación más aceptada ahora es su uso conjunto con corticoides en asma persistente que no se ha controlado con los esteroides solos, su efecto sería equivalente a agregar un β_2 de acción larga, y resultaría bastante más barato, esto no está generalmente aceptado, y hay trabajos que muestran mayor eficacia de la mezcla corticoide/ β_2 .

Este tipo de medicamentos podría ser una salida en pacientes incapaces de usar ningún inhalador.

2.5.4. Inhibidores de fosfodiesterasas

Se han descrito 9 tipos de fosfodiesterasa (PDE), el bloqueo de estas enzimas provoca un aumento de AMPc, y GMPc, que son los responsables del efecto terapéutico.

Se acepta que los inhibidores selectivos de PDE4 podrían tener un efecto antiinflamatorio en asma, y algunos como el roflumilast han superado la fase de investigación preclínica y se han comercializado – su uso estaría aprobado en el momento actual solo en EPOC.

2.6. Anti IgE (omalizumab)

El omalizumab es una IgG humanizada procedente de ratón, que tiene una alta afinidad por el fragmento Fc de la IgE humana, con lo que se une a la IgE circulante e impide que esta pueda depositarse en la superficie de mastocitos, basófilos, y otras células implicadas en respuesta inmune, finalmente lo que ocurre es que la respuesta de hipersensibilidad de tipo I queda inhibida o en gran medida interferida. Se dosifica según peso, y nivel de IgE total en el paciente en cuestión, y se administra cada 15 o 30 días vía SC.

Este tipo de tratamiento es eficaz en cualquier proceso en el que la IgE desempeñe un papel patogénico, y cada vez hay más evidencia bibliográfica en este sentido.

En el momento actual en nuestro país la única indicación autorizada por la Agencia Española de Medicamentos para uso de este fármaco es el asma alérgico persistente severo, con VEF1 menor del 80% del teórico, y que no haya respondido a todo el resto de medidas terapéuticas.

El inconveniente principal de este tipo de tratamiento (como todo el resto de monoclonales) es su precio, que hace que haya que seleccionar muy bien a que paciente se le va administrar.

Bibliografía

- 1) GARCÍA DUMPIERREZ, A., et al, (2005), «*Corticosteroides y cromonas*», en Quirce Gancedo, S., Carrillo Díaz, T., Olaguibel Rivera, J.M., (eds), Asma, Vol II, cap.16, Barcelona, MRA, pp. 273-292.
- 2) QUIRCE CANCEDO, S., (2005), «*Beta-agonistas, y terapia combinada*», en Quirce Gancedo, S., Carrillo Díaz, T., Olaguibel Rivera, J.M., (eds), Asma, Vol II, cap.17, Barcelona, MRA, pp. 293-308.
- 3) NIETO GARCÍA, A., et al, (2005), «*Antagonistas de los cisteinil leucotrienos*», en Quirce Gancedo, S., Carrillo Díaz, T., Olaguibel Rivera, J.M., (eds), Asma, Vol II, cap.18, Barcelona, MRA, pp. 309-330.
- 4) OLAGUIBEL RIVERA, J.M., (2005), «*Inhibidores de las fosofodiesterasas*», en Quirce Gancedo, S., Carrillo Díaz, T., Olaguibel Rivera, J.M., (eds), Asma, Vol II, cap.17, Barcelona, MRA, pp. 331-338.
- 5) Varios autores, (2007), «*Principios de farmacoterapia en las enfermedades alérgicas*», en Peláez A, Dávila IJ (eds.), *Tratado de Alergología*, Tomo I, cap. 13 a 16, Majadahonda, Ergón, pp. 261-328.
- 6) *Guía Española de Manejo del Asma – GEMA*. <http://www.gemasma.com/>
- 7) *Global Initiative for asthma*. <http://www.ginasthma.org/>
- 8) *British Guideline on the Management of Asthma. Quick Reference Guide*. <http://www.sign.ac.uk/pdf/qrg101.pdf>