

FARMACOTERAPIA PARA LA PREVENCIÓN Y CONTROL DEL ASMA BRONQUIAL EN NIÑOS

JOSE ANTONIO GALAN GUEVARA*

RESUMEN

Se dispone en la actualidad de diversos agentes que utilizados en forma apropiada permiten el control clínico y funcional del asma en pediatría. Se impone un manejo individualizado de la farmacoterapia, atendiendo en especial las variables de frecuencia y severidad de la sintomatología. Los niños con asma leve se pueden manejar con adecuadamente con β_2 agonistas, idealmente inhalados, por períodos de 5 a 7 días. Para los casos en que los síntomas son más frecuentes, con tolerancia subóptima al ejercicio y compromiso del desempeño escolar se utiliza un programa regular de terapia antiasmática. De acuerdo con la severidad del cuadro se pueden emplear β_2 agonistas inhalados, solos o asociados a una teofilina de liberación prolongada. El cromoglicato es una alternativa para la prevención de los síntomas, más efectivo en los casos leves. Los corticoides, especialmente los inhalados, están indicados cuando los síntomas recurren a pesar de la terapia instaurada. Es importante considerar la farmacoterapia como parte de un manejo integral, el cual debe incluir además control ambiental, educación explícita sobre la farmacoterapia empleada a padres y pacientes, así como terapia respiratoria y actividad deportiva controlada.

PALABRAS CLAVE: Asma - Farmacoterapia - En niños Asma - Prevención y control - En niños

INTRODUCCION

Muchas revisiones han aparecido sobre este tema en los últimos años (1-4), en donde se expresan los resultados de investigación básica y experiencia clínica con diversos fármacos. De ahí que se requiera un cuidadoso análisis de estas publicaciones para establecer la validez de las recomendaciones terapéuticas dadas. Aspectos determinantes como tipo de estudio, definición de las características de los pacientes, severidad del cuadro clínico, otros fármacos empleados así como la dosificación ensayada, ruta y sistema de administración, deben tenerse en cuenta para el análisis, así como el sistema de evaluación clínica de los efectos farma-

cológicos buscados y la forma de seguimiento del paciente en estudios a largo plazo. La monitorización de los efectos secundarios inmediatos y mediatos permiten establecer la seguridad del fármaco. Estudios in vitro o experimentales en animales allegarán más información sobre mecanismos de acción y toxicidad.

MORBILIDAD, MORTALIDAD Y PRONOSTICO DEL ASMA EN PEDIATRIA

Es notoria la variabilidad en la prevalencia del asma bronquial, Jones en una revisión internacional encontró prevalencia del 0.5 al 14 por ciento. En Estados Unidos una investigación sobre 3700 niños entre 3 y 17 años mostró una prevalencia del 9.5%. En Cuba ésta es del 8.2%. En nuestro país estudios realizados en Cali mostraron cifras del 5.8% en niños y 3.2% en adultos (5).

* Residente Pediatría UIS

Correspondencia: Dr Galán, Departamento de Pediatría, Carrera 33 No. 28-126, Bucaramanga

BIBLIOTECA UIS

En muchos países incluyendo Nueva Zelanda, Inglaterra, Gales, Canadá y Estados Unidos se ha notado incremento en las tasas de hospitalización por asma, especialmente en niños. En Nueva Zelanda se reportó un incremento en la prevalencia de 7.1 a 13.5% en el período 1969-1982. En Canadá las admisiones por asma en niños se han duplicado entre 1974 y 1983. Burney reporta que en Inglaterra el incremento más grande por asma durante el período 1974 y 1983 ocurrió en niños menores de 5 años, con un incremento del 21% anual, comparado con un 14% de incremento entre los 5 y 14 años de edad y un 1% en el grupo de 15 a 44 años. En Estados Unidos las tasas de hospitalización por asma se han incrementado en 200 por ciento en niños en un período de 19 años de 1965 a 1983 (6).

La causa del incremento en las hospitalizaciones no es clara. Interesantes estudios se han hecho en el Children's Hospital of Pittsburgh con el intento de explorar factores potenciales tales como polución ambiental, donde se estudiaron las características del aire en varios sitios de la ciudad desde 1970 a 1985. Se midieron partículas aerotransportadas, dióxido de sulfuro, monóxido de carbono y ozono en muestras diarias. Durante este período no hubo incremento en ninguno de los elementos estudiados con sensible disminución en la contaminación de algunos. El traslado y cierre de fábricas del área urbana, mejor control de los vehículos y monóxido expelido fueron medidas aplicadas en la conservación de la calidad del aire (6). Queiros y Barreto encontraron relación causa-efecto cuando hay una larga exposición a bajos pero persistentes niveles de polución como humo negro y dióxido de sulfuro, que sin embargo, no son inductores directos de broncoespasmo (7). El incrementado de la conciencia de la enfermedad, tratamientos inapropiados, terapias inespecíficas, débil adherencia de los pacientes al programa de manejo y efectos indeseables de los fármacos quizás expliquen esta situación. Los cambios en las tasas de hospitalización puede ser reflejo de incrementado de la utilización del cuidado hospitalario por segmentos desatendidos de población. Sin embargo, y a diferencia de la infección respiratoria de la cual se tiene un buen conocimiento sobre los aspectos epidemiológicos intervinientes, al menos para nuestro medio es grande la ausencia de investigación epidemiológica en asma y otros trastornos alérgicos del tracto respiratorio.

La tasa de mortalidad es relativamente baja, 0.3 por

100.000; en los Estados Unidos durante los últimos 15 años ésta ha variado entre 0.75 y 1.6 por 100.000 en todos los grupos de edad. En el grupo de 5 a 34 años ha sido muy bajo, de 0.2 a 0.3 por 100.000. Se han registrado incrementos en la mortalidad en Suecia (de 4.2/100.000 en 1975 a 7.1 por 100.000 en 1980) y Dinamarca (de 1.8 por 100.000 en 1977 a 27/100.000 en 1981). Los factores determinantes de este incremento no son claros, ya que aspectos como la modificación en la historia natural de la enfermedad con incremento en la proporción de asma severa no se han establecido. La terapia farmacológica y su abuso se ha incriminado al igual que aspectos psicológicos, en especial en adolescentes. Además, el incremento en las hospitalizaciones se ha correlacionado con una mayor mortalidad en varios países. La prevención de muerte en asma se ha orientado entonces al control de aspectos como falta de conformidad y adhesión al tratamiento, y el uso inadecuado que incluye tanto abuso como subutilización de los medicamentos regulares, en especial con β agonistas y esteroides. Las fallas en apreciar la severidad de la condición en los servicios de urgencias determinan cuidados inadecuados de algunos pacientes de riesgo (5, 6).

En la definición del pronóstico, Rackerman y Edward siguieron 449 asmáticos estableciendo que al menos 1/3 van hacia la curación clínica antes de los 24 años, de los restantes sólo un 20% de los asmáticos atópicos se curan mientras en los no atópicos hasta un 63% van hacia la curación. El grado de hiperreactividad alcanzado y la edad de aparición en cuanto a un inicio antes de los dos años empobrece el pronóstico; la historia familiar de atopía, los niveles séricos de Ig E y la presencia de deformidad anatómica del tórax tienen relación directa con el pronóstico y debe estudiarse en todos los casos (5).

RESPUESTA TEMPRANA Y TARDIA DEL PACIENTE ASMÁTICO: IMPLICACIONES PARA EL MANEJO

El modelo de respuesta temprana y tardía se ha construido de observaciones sobre los efectos de la exposición a un antígeno durante pruebas de estímulo experimental. Tales exposiciones han demostrado la aparición de respuestas tardías en la piel, bronquios, mucosa nasal y trompas de Eustaquio. El reconocimiento que la respuesta alérgica tardía es una parte usual de la historia natural de las reacciones dependientes de Ig E ha

ayudado a enfocar la atención de investigadores y clínicos sobre el componente prolongado de las reacciones. Existe variabilidad persona a persona en cuanto al tipo de respuesta que desarrolla; algunos presentan solo respuesta temprana, otras respuesta tardía, y los demás ambos tipos de respuesta (8, 9).

Las características de ambos tipos de respuesta son:

Respuesta temprana

- Desencadenada por estímulo alérgico dependiente de Ig E
- Liberación de mediadores con acción broncoespástica
- Aparece 20 a 30 minutos siguientes al estímulo con recuperaciones espontáneas a los 60 a 120 minutos
- Broncodilatadores del tipo β_2 agonistas y xantinas son de elección en su control
- La respuesta es inhibida por β_2 agonistas, xantinas, cromoglicato de sodio y ketotifeno
- Un elevado porcentaje de los pacientes presentan respuesta temprana y generalmente no necesitan tratamiento prolongado

Respuesta tardía

- Aparecen cuatro a ocho horas posterior al estímulo y permanece por 12 a 24 horas con síntomas agudos
- Incrementa la hiperreactividad de la vía aérea hasta 10 veces por 3 a 4 semanas o incluso puede perennizarse ante la persistencia de los estímulos
- Hasta un 50% de los niños asmáticos tienen respuesta doble, temprana y tardía
- Fisiopatológicamente se caracteriza por una broncoobstrucción periférica y respuesta inflamatoria más que broncoespástica, los mediadores químicos proinflamatorios reclutan células que a su vez reclutan otras células inflamatorias, como neutrófilos, macrófagos, monocitos, plaquetas, linfocitos y eosinófilos.

- Los corticoides, el cromoglicato y, para algunos autores, el ketotifeno y las xantinas logran inhibir esta respuesta.

- Establecida ya, los corticoides son la droga de elección en su control.

Los pacientes con respuesta temprana se consideran como asmáticos de bajo riesgo, mientras que los pacientes con desarrollo de respuesta tardía se consideran de alto riesgo.

Los objetivos del tratamiento (control) que deberán incluir al menos:

- Ausencia de síntomas
- Funcionamiento normal de la persona
- Ataques no severos
- Prevención y reversión de la hiperreactividad
- No desarrollo de efectos secundarios con los medicamentos

FARMACOTERAPIA DE MANTENIMIENTO

La decisión de colocar en tratamiento diario a un niño para el asma no debe ser tomada a la ligera. Además de los potenciales efectos colaterales del medicamento, debe considerarse el costo. Es importante tener en cuenta los cambios en la vida del niño y su familia que conlleva la administración de medicación diaria. Tinkelman y cols (10) proponen los siguientes criterios para colocar un niño en terapia continua:

1. Un promedio de uno o más ataques por mes requiriendo el uso de varios medicamentos por varios días
2. Episodios de asma menos frecuente pero con suficiente severidad para requerir terapia en sala de emergencias y la admisión hospitalaria
3. Un patrón de asma que genera ausencias escolares, despertar nocturno y limitación de las actividades normales, tales como correr y jugar

Agentes beta adrenérgicos. Las drogas adrenérgicas son conocidas desde hace por lo menos cinco

mil años, usada por los chinos en la hierba Ma Huang (*Ephedra vulgaris*). En 1887 se obtuvo la síntesis de la efedrina para ingestión oral. La segunda en la larga línea de preparaciones con acción similar fue la epinefrina, la cual fue sintetizada en 1904 y demostró tener actividad broncodilatadora. Estos agentes a pesar de su débil potencia, duración corta en su acción y toxicidad sobre sistema cardiovascular y nervioso central permanecieron como la terapia básica del asma luego de su introducción al mundo occidental por Chen y Schmidt en 1924. Solo hasta 1961 se produjo la síntesis del metaproterenol, primer β_2 agonista con incrementada selectividad por los receptores β_2 .

El mecanismo de acción de los β_2 agonistas es la inducción de la relajación muscular bronquial por acción directa sobre los receptores β_2 . Esto activa la adenilciclase con incremento de AMPc que se traduce en mayor unión del calcio intracelular a la membrana celular y del retículo endoplasmático con menor disponibilidad de este y la consiguiente relajación del músculo liso. Otros efectos β_2 son disminución de la secreción glandular bronquial, la degranulación de los mastocitos, incremento en el movimiento ciliar y supresión de la permeabilidad celular. El desarrollo de tolerancia o taquifilaxia a la terapia prolongada con β_2 agonista es actualmente controversial. La estructura básica de los compuestos catecolamínicos tiene un anillo benceno y una cadena lateral etilamina. Modificaciones a este núcleo se han introducidos para dar una mayor selectividad β_2 , así como una absorción oral de acción más prolongada.

Los β_2 agonistas disponibles para tratamiento pueden ser dados por vía oral, parenteral o inhalatoria. Clínicamente el mejor método para administrarlos es la inhalación. El uso adecuado de inhaladores de dosis-medida (IDM) producen un rápido inicio de la acción con una reducción en el grado de absorción sistémica y subsecuentes efectos adversos. La duración de la broncodilatación se relaciona con el tipo de adrenérgico usado, la dosis y el estado fisiológico inicial. Numerosos estudios hay fallado en demostrar ventajas de la vía subcutánea a la inhalada (10, 12).

Para algunos autores es la droga de elección en el control del asma aguda tanto en niños como adultos. En la terapia de mantenimiento ha demostrado utilidad en asma crónica. Uno de los inconvenientes con las presentaciones actualmente disponibles

es su corta vida media, 4 a 6 horas. Se puede presentar perpetuación de la hiperreactividad bronquial cuando estos medicamentos se dan por tiempo prolongado, concepto controvertido (9, 12).

El uso de IDM requiere educación del paciente así como la utilización de espaciadores adicionados al IDM, hay mayor disponibilidad de la medicación. La máxima cantidad de medicación que alcanza los pulmones parece ser de 10-14% aún con los métodos más efectivos. En niños menores de 6 años quienes son incapaces de coordinar su respiración con la aplicación del IDM se puede usar la vía oral; sin embargo, con la utilización de los espaciadores se ha podido utilizar la IDM con eficacia en niños menores. Otro sistema disponible en otros países es en base a polvo seco (Rotahaler) contenido en sistema de cápsula.

La forma nebulizada puede utilizarse a cualquier edad incluidos neonatos. Las soluciones nebulizadas producen partículas entre 5 y 35 μm^3 que alcanzan hasta los bronquiolos (3). A causa de esto, la concentración de la droga usada en nebulizadores es cerca de 10 veces la concentración de la droga dada por IDM; la dosis de los β_2 agonistas en IDM es de 1 a 2 disparos cada 4 o 6 horas. No hay ventajas terapéuticas para el empleo del salbutamol o terbutalina, los β_2 agonistas de más amplio uso (10, 12).

El bitolterol y pirbuterol, usados en algunos adolescentes y adultos no muestran ventajas terapéuticas (3); igualmente en asma inducida por ejercicio. Corrias y cols compararon broxaterol, un nuevo β_2 , con salbutamol sin encontrar diferencias en eficacia terapéutica (13). Este mismo autor en otro estudio comparando estos dos medicamentos en broncoespasmo inducido por metacolina encuentra una mayor duración de la acción protectora del broxaterol (14).

Otro nuevo β_2 , salmeterol, se ha estudiado, mostrando en estudios preliminares una mayor eficacia que salbutamol en selectividad y duración del efecto (15, 16). Algunas de estas investigaciones presentan resultados contradictorias en cuanto a mayor eficacia con los fármacos tradicionales pero mayor tiempo de actividad clínica en los nuevos. Estudios más amplios y en población pediátrica permitirán establecer las ventajas de estos nuevos broncodilatadores.

Xantinas. Las xantinas han sido el tratamiento de elección en los Estados Unidos para el manejo de asma crónica por varias décadas. A pesar de su uso por largo tiempo y numerosos estudios, su mecanismo de acción permanece desconocido. Casi 10 años atrás se consideraba que la teofilina producía inhibición de la fosfodiesterasa, previniendo la degradación del AMPc. Esto sin embargo parece ser de muy limitada importancia en su efectividad broncodilatadora. Otras teorías están siendo investigadas incluido su efecto sobre los receptores de adenosina, alteración del calcio dentro de la matriz citoplásmica y su efecto sobre prostaglandinas (10, 17).

Recientes avances en el uso de la teofilina en asma incluyen el establecimiento de una relación entre niveles séricos, desarrollo de toxicidad y su eficacia; los métodos de titulación en sangre y saliva han permitido al médico evaluar su programa de manejo (19). Es de gran importancia la existencia de formulaciones que permiten medicaciones cada 6, 8, 12 y 24 horas (3, 19-21).

La teofilina es una de las varias xantinas broncodilatadoras y la única de importancia clínica para el asma. Se ha usado principalmente por su efecto broncodilatador agudo. Importantes estudios han demostrado su eficacia como terapia de mantenimiento en la prevención de síntomas asmáticos.

Aunque drogas nuevas para terapia de mantenimiento han demostrado ser efectivas, estudios comparativos continúan prebando el alto grado de eficacia de la teofilina para este propósito (17, 22, 23). Estudios multicéntricos comparativos de teofilina y cromoglicato han mostrado mayor frecuencia de días asintomáticos entre niños con asma crónica severa tratados con teofilina. Subsecuentes estudios en casos de asma leve mostraron poca diferencia en estos dos regímenes. En comparación con los β_2 agonistas, las xantinas han mostrado igualmente ventajas terapéuticas, incluso comparadas con las formas inhaladas, que son la ruta más adecuada de administración (10, 22). La explicación a esta diferencia en su efecto clínico era la rápida caída del efecto de los β_2 con incremento en los síntomas a períodos mayores de 4 horas. Se ha encontrado también una frecuencia de dos veces mayor en síntomas nocturnos asociados con terapia de mantenimiento durante el albuterol inhalado cuando se compara con el régimen de teofilina de liberación lenta (24).

Muy cuestionado está en la actualidad el uso de teofilina en asma aguda, en donde diversos estudios no muestran ventaja la adición de xantinas al manejo con β_2 agonistas y/o esteroides. Pocos cuestionan la utilidad de las teofilinas para reducir la hiperreactividad de las vías respiratorias. Algunos comparan la teofilina contra esteroides mas no contra placebo (25). Otros consideran la toxicidad aún a niveles subterapéuticos, así como efectos secundarios sobre el comportamiento y atención en los niños (26). Sobre esto la FDA es concluyente en que no hay datos confirmatorios al respecto (10, 17, 22).

Conviene precisar aspectos claves para una eficaz y segura utilización de la teofilina:

- Tanto la eficacia como broncodilatador y toxicidad están relacionadas con la concentración sérica
- El índice terapéutico es bajo: la concentración óptima (8-20 $\mu\text{g}/\text{mL}$) y valores cercanos (30-40 $\mu\text{g}/\text{mL}$) son considerados tóxicos
- La teofilina es eliminada principalmente por biotransformación en hígado y, por lo tanto, la edad, factores ambientales (dieta, otras drogas, cigarrillo) y enfermedades (cirrosis, ICC, enfermedad viral) pueden influir en las enzimas que metabolizan la teofilina
- Existe variación intersujeto sustancial en la tasa de eliminación tanto en niños como adultos, indicando la necesidad de individualizar la terapia.
- Las formulaciones de liberación sostenida están indicadas para minimizar fluctuaciones de concentración sérica en especial en pacientes con vida media sérica menor de 6 horas, la mayoría de la población pediátrica

Se sugiere iniciar con dosis de 50% de la dosis para la edad en incrementar a 75 y 100% cada 3 a 4 días de acuerdo a la evolución clínica y efectos secundarios. La titulación sérica se efectúa alcanzada esta dosis y a intervalos de 6 a 12 meses.

Cromoglicato sódico. El cromoglicato de sodio (CS) fue sintetizado en 1965 como un análogo de la kelina, una sustancia extraída de una planta del cercano oriente usada para tratar los cólicos. La administración de CS antes de un reto bronquial

con antígeno, directamente relaja el músculo liso bronquial además de reducir la subsecuente broncoconstricción. El CS atenúa la broncoconstricción resultante de la inhalación de metacolina, histamina, dióxido de sulfuro, ejercicio y enfriamiento de la vía aérea y, lo más importante, inhibe la respuesta dual al reto alérgico (10, 11, 22).

El CS es un potente y efectivo inhibidor de la degranulación de los mastocitos pulmonares en ratas. En mastocitos humanos, usando pulmón humano sensibilizado pasivamente, la actividad inhibitoria es parcial y variable. Un mecanismo de acción posible es la inhibición de la fosfodiesterasa del AMPc; el CS produce una proteína la cual parece actuar sobre los canales del calcio y el influjo detrás de la membrana que induce la degranulación. El efecto del CS sobre la broncoconstricción inducida por disparadores no alérgicos o irritantes aumenta la posibilidad de que la droga actúe sobre receptores colinérgicos o irritantes reduciendo la hiperreactividad bronquial no específica (3, 10).

Los estudios de farmacocinética muestran que CS es una sustancia única, ya que su estructura dibásica inhibe la absorción gastrointestinal y facilita su excreción. Un máximo de 8% de una dosis inhalada de CS alcanza el árbol bronquial, el resto es atrapado en hipofaringe y deglutido. El CS se absorbe poco en el pulmón, no sufre biotransformación alguna y es excretado intacto en pocos días (11).

El CS fue inicialmente promovido en forma equívoca para pacientes con asma severa esteroide dependiente. De ahí que fuera muy cuestionada su eficacia. Estudios subsecuentes y mayor experiencia clínica ha ubicado su principal indicación como un muy seguro medio para tratar aquellos pacientes con manifestaciones leves de asma crónica (11, 26, 27).

Múltiples estudios controlados han demostrado que cuando se usa a dosis adecuadas, el CS disminuye la frecuencia y severidad de las sibilancias diarias, la tos y el acortamiento de la respiración. El IDM suministra dos mg por disparo. Estudios comparativos han demostrado eficacia similar a teofilina para pacientes con asma leve a moderada. La utilización de CS en forma de IDM también permite reducción de otros fármacos de mayor

toxicidad. El CS no tiene efecto aditivo beneficioso en asmáticos dependientes de esteroides, ventaja clara que si presentan las xantinas (20, 22, 26-9).

El tiempo esperado para un efecto clínico óptimo ha sido debatido, parece sin embargo razonable abandonar la terapia si no hay respuesta evidente hasta 1 mes después de haberla iniciado. La necesidad de drogas de mantenimiento adicionales deben considerarse como falla para la discontinuación del CS (10, 22, 17).

Las potenciales ventajas terapéuticas del CS han sido objeto de revisión, en especial si se tiene en cuenta los efectos secundarios de las xantinas. Ciertos problemas permanecen en la terapia con CS que limitan su uso como droga de elección. No hay forma de predecir el 35 a 40% de pacientes que no responderán, lo que tarda 3 a 4 semanas determinarlo, haciéndolo menos atractivo como agente de primera línea (10). El costo mayor del CS limita en nuestro medio su amplia utilización. Publicaciones recientes (15) informan sobre un nuevo derivado, el nedocromil, como agente de mayor eficacia clínica.

Corticosteroides. Relativamente pocos niños continúan teniendo asma severa incapacitante después de un cuidadoso manejo alérgico, terapia broncodilatadora apropiada, y adecuado tratamiento de la rinitis alérgica y/o sinusitis crónica. Aquellos niños quienes a su pesar continúan presentando marcada limitación de la actividad incapacidad para mantener una vida normal, deben considerarse para la terapia de largo plazo con corticosteroides. La extraordinaria capacidad antiinflamatoria de los corticosteroides fue descubierta por Hench en 1948, quien reportó eficacia a corto plazo en artritis reumatoidea severa. Posteriormente se amplió su uso a otras enfermedades. Tanto el asma aguda como crónica responden bien a la cortisona. Los esteroides fueron reconocidos como los únicos antiasmáticos efectivos en pacientes que no responden a broncodilatadores. Fue una década más tarde que sus efectos colaterales se hicieron aparentes, incluyendo severo retardo del crecimiento lineal en niños (11).

Los corticosteroides parecen actuar en asma de muchas formas. Pueden restaurar la respuesta y actuar sinérgicamente con catecolaminas para incrementar el AMPc intracelular de mastocitos y músculo liso, así disminuyen la liberación de

mediadores y promueven la broncodilatación. Los esteroides disminuyen el edema posiblemente a través de la estabilización de lisozimas, suprimen la liberación de los productos del ácido araquidónico, PGF_2 y SRS-A (leucotrienos C, D y E), potentes sustancias broncoconstrictoras (10, 11).

La preocupación por los efectos adversos y los cuestionamientos acerca de su eficacia han hecho que la terapia con esteroides sea controvertida; la lista de efectos adversos incluye supresión de la función adrenal endógena, cambios cushinoides, supresión del crecimiento, cataratas, osteoporosis y necrosis aséptica de la cabeza femoral, todos al parecer relacionados con terapia diaria prolongada. Cursos cortos (entre 10 a 14 días) parecen asociarse con pocos más que algunos cambios en el humor acompañados de edema y eritema facial al final del ciclo; por otra parte, los beneficios de los ciclos cortos de dosis altas para las exacerbaciones agudas evitan hospitalizaciones y manejo en servicios de urgencia (31-3).

Mientras que la toxicidad no es importante para cursos cortos e infrecuentes usados en exacerbaciones, esta sí debe ser muy tenida en cuenta en la terapia diaria de mantenimiento. En la actualidad se dispone de dos alternativas terapéuticas: prednisona o metilprednisolona 20-40 mg día por medio en la mañana ó esteroide inhalado en dosis de 400-800 $\mu g/d$ de beclometasona (3, 10, 22, 17); a estas dosis se ha encontrado poca diferencia en la función adrenal o en el crecimiento. El cortisol sérico de la mañana, aunque transitoriamente disminuidos 24 horas después de una dosis de prednisona, es semejante antes de la siguiente dosis en niños que recibían esteroides inhalados. Hay potenciación en la supresión adrenal utilizando los dos regímenes (34). La eficacia de los regímenes es a menudo similar, aunque al menos observaciones no controladas sugieren que algunos pacientes que no responden a la prednisona interdiaria lo hacen al esteroide inhalado (22).

Además de la beclometasona se han introducido otros esteroides inhalatorios como dexametasona, triamcinolona y flunisolide. Excepto flunisolide, todos los otros son usados en una dosis de 3-4 veces al día iniciando con 2 a 3 inhalaciones cada vez. Se recomienda hacer reducciones en intervalos cada dos semanas obteniéndose en algunos pacientes adecuado control con 3 e incluso 2 dosis por día. La dexametasona y la triamcinolona tienen por vía

inhalatoria los mismos efectos secundarios que cuando se aplican por vía parenteral (3, 11).

Objeto de reciente e intensa investigación es el budesonide, otro agente esteroide inhalatorio, el cual se considera que virtualmente se metaboliza en su totalidad en su primer paso a través del hígado (27, 35, 36). Estudios sobre sus efectos en el metabolismo de carbohidratos y lípidos han demostrado que a dosis de 400 $\mu g/m^2$ es seguro y efectivo como terapia de mantenimiento (37). Su efecto sobre el crecimiento es controversial (38).

Si el paciente está en terapia esteroidea de día alterno o inhalado, se deben considerar cursos cortos de terapia diaria de esteroide en exacerbaciones agudas del asma, cirugía mayor, y enfermedad aguda severa en general. La toleandromicina, un antibiótico macrólido, presenta efecto ahorrador de esteroide; es exclusivo para terapia con metilprednisolona. Puede utilizarse cuando no es posible la terapia de día alterno o inhalada (11). Igual situación se han visto con metotrexate, el cual a dosis de 15 mg por semana permitió reducir en un 30% la dosis de esteroide sin complicaciones (39, 40).

Ketotifeno. Se ha hecho mucha investigación a fin de obtener un agente profiláctico oral del asma. El ketotifeno, es uno de éstos, droga inicialmente presentada como una sustancia con propiedades similares al cromoglicato de sodio, pero con acción vía oral. Parece ser uno de aquellos agentes nuevos apropiados para el tratamiento de niños asmáticos. Su modo de acción es multifactorial y su acción antianafiláctica no parece deberse a efectos antihistamínicos H_1 . Los primeros estudios detectaron la capacidad del ketotifeno para inhibir la SRL-A. En animales el ketotifeno es capaz de inhibir la acumulación de eosinófilos inducida por el PAF, así como la hiperreactividad bronquial, pero otras acciones del PAF a nivel vascular no se inhiben. El ketotifeno inhibe la hiperreactividad posterior a la exposición a alérgenos, citokinas y linfoquinas. También tiene acción de bloqueo sobre los canales del calcio; igualmente mejora la sensibilidad de la vía aérea a los β_2 agonistas (10, 41).

El metabolismo en niños es más rápido que en los adultos por lo que requieren igual dosis: 1 mg dos veces al día. Tiene un inicio lento de acción y su evaluación inicial para un máximo efecto profiláctico debe hacerse luego de 8-12 semanas (5, 10, 41). El

tratamiento a largo plazo con ketotifeno por 1 a 2 años mostró mejoría sin efectos secundarios importantes de los parámetros clínicos y respiratorios en niños con asma bronquial alérgica; además, permite la reducción en la dosis de broncodilatadores (41). Recientemente se ha demostrado que en niños de 1 a 3 años con asma, en quienes el manejo médico presenta dificultades, la administración a largo plazo es segura y conveniente y parece reducir la severidad de los síntomas. Como en el uso de otros agentes profilácticos en asma se requiere más experiencia para clarificar el papel del ketotifeno en modificar la enfermedad alérgica.

Agentes anticolinérgicos. Hay evidencia de aumento de la actividad vagal en el broncoespasmo, cuyo control tendría importancia en el manejo del asma. El uso de agentes colinérgicos y antimuscarínicos tiene sus raíces en la medicina del siglo XIX: hasta la mitad de este siglo se fumaron hojas de *Datura stramonium* para el control del asma (10).

La observación de que derivados quaternarios de la atropina como el bromuro de ipratropio poseían actividad anticolinérgica con escasa acción estimulante del SNC, constituyó un avance en la síntesis de nuevas sustancias. Este compuesto no afecta en forma significativa la producción, viscosidad o aclaramiento del moco, y no produce retención urinaria, aunque puede producir una miosis prolongada si es aplicada en el ojo. El ipratropio está disponible como IDM (10, 27).

La mayoría de investigadores consideran que la actividad broncodilatadora anticolinérgica la ejerce sobre las vías aéreas centrales y mayores. Como los agentes adrenérgicos producen efecto broncodilatador sobre las pequeñas vías, la inhalación de agentes adrenérgicos y anticolinérgicos podrían ser más efectivos que uno solo. Se considera que junto a β agonistas, teofilina o cromoglicato, el ipratropio produce mejores resultados que las drogas individualmente. En 25 niños con bronquiolitis aguda severa se encontró mejoría en seis utilizando dosis de 250 μ g; en otro estudio, Milner evaluó la obstrucción antes y 20 minutos después de 250 μ g de bromuro de ipratropio en niños asmáticos con edades entre 3 meses y 3 años, con tratamiento efectivo en el 40% de ellos, a diferencia del albuterol el cual raramente es efectivo como broncodilatador en menores de 18 meses. Spada y cols compararon la acción de albuterol, cromoglicato e

ipratropio en la protección contra el espasmo inducido por ejercicio. Se observó una eficacia de albuterol de 89%, cromoglicato de 81% e ipratropio de 62% (10).

Como con otros agentes profilácticos, es difícil predecir sobre una perspectiva clínica cual podría ser el mejor candidato para esta terapia. Parece útil en niños pequeños cuyos episodios sibilantes son el resultado de infección viral, cambios de clima o estímulos emocionales los cuales no responden bien a beta adrenérgicos. En niños mayores, podría considerarse en pacientes no controlados con medicación usual (β_2 agonistas, teofilina, cromoglicato o ketotifeno) o en aquellos con intolerancia a estos medicamentos (20).

Agentes de investigación. Durante los últimos años se han publicado numerosos estudios sobre los efectos de los bloqueadores de los canales del calcio en el asma inducida experimentalmente. Se conoce el papel del calcio como mensajero intracelular, el cual acopla la excitación de membrana a las respuestas celulares; el tejido muscular liso, los mastocitos, los neutrófilos, las células nerviosas vagales y las células secretantes de moco requieren movimiento de calcio desde el espacio extracelular al intracelular para producir excitación-contracción o acoplamiento estímulo-secreción. Aunque un estudio ha sugerido la utilidad de la nifedipina, los datos son insuficientes como para respaldar el uso de los calcio-antagonistas en el manejo clínico del asma. Futuros estudios o nuevos agentes con efecto más específico sobre el músculo liso bronquial podrían ofrecer mejor perspectiva (2, 10, 22).

Como sustituto o coadyuvante de los esteroides en pacientes dependientes se han ensayado las sales de oro. Estos agentes son efectivos en artritis reumatoidea y ya desde los años setenta hay estudios que indican mejoría de número de episodios de asma y disminución de la dosis de esteroides requerida, pero los efectos secundarios limitaron la extensión de su uso. Otro estudio en 20 pacientes con asma severa dependiente de esteroides después de 6 meses de tratamiento con auranofina, mostró también una mejoría global en la condición y reducción en la dosis de esteroides, donde los efectos secundarios fueron de tipo gastrointestinal en el 65% y urticaria recurrente en un 3.8%. Un estudio multicéntrico en Estados Unidos permitirá mejor conocimiento del espectro y eficacia de estos agentes (43).

Publicaciones procedentes de China presentan resultados de estudio sobre los efectos de un grupo de hierbas "vigorizantes". Un estudio con pacientes asmáticos crónicos mostró mejoría en el grupo tratado en los parámetros de espirometría evaluados demostrando la reversibilidad de la obstrucción, con posibilidad de extender su aplicación (44, 45).

SUMMARY

PHARMACOTHERAPY FOR PREVENTION AND CONTROL OF BRONCHIAL ASTHMA IN CHILDREN.

Different agents utilized in appropriate ways allow the functional and clinical control of asthma are available at the present time. A personalized management of therapy, taking into account such variables as frequency and severity of the disease are necessary. Children with mild asthma are well controlled with inhaled B-2 agonists, for 5 to 7 days periods. In those cases with more frequent symptoms, with poor tolerance to exercise and disruption of school activities a regular program of anti-asthmatic therapy is indicated. According to the severity of the clinical situation inhaled B-2 agonists, single or associated with long acting theophylline are used. Sodium cromoglycate is an alternative to prevent symptoms, more effective in the mild cases. Corticosteroids mainly inhaled, are indicated when symptoms recur despite the therapy. It is important to view pharmacotherapy as a part of an integral management which also includes environmental control, education on treatment to patients and parents as well as respiratory therapy and planned sport activities.

BIBLIOGRAFIA

1. Kemebijn KF. Paediatric asthma, prospects for control or cure. *Clin Exp Allergy*. 1991; 21:176-82
2. Konig P. Treatment consideration in children aged 0-5 years. *Lung* 1990; 168:243-5
3. Levin R. Advances in pediatric drug therapy of asthma. *Nurs Clin North Am* 1991:263-72
4. Lindemann H. Prevention of bronchial hiperreactivity in children. *Lung* 1990; 168:249-55
5. Reyes MA, Leal FJ, Aristizabal G. Manejo integral del paciente asmático. En: *Infección y alergia respiratoria del niño*. Cali, XYZ. 2 ed, 1991: 539-50
6. Driday G, Fireman P. Morbidity and mortality of asthma. *Pediatr Clin North Am* 1988; 35:1149-62
7. Valencia ML. Contaminación ambiental y tabaquismo - relación con asma e IRA. IV Simposio Nacional de Neumología Pediátrica. 1992:101-3.
8. Dolovich J, Buhno J, O'Byrne P, Hardgrave FA. Early/late response model: implications for control of asthma and chronic cough in children. *Pediatr Clin North Am* 1988; 35:969-78
9. Gama ME, Jiménez C, Posada E. Síndrome asmático. *Usuario Pediátrico*. Bogotá Corporación Científica de Médicos del HILVS. 5 ed, 1991:286-93
10. Tinkelman DG, Falliers CJ, Naspitz C. *Childhood Asthma*. New York, Decker, 1987:249-81
11. Chernick V, Kendig EL. *Disorders of the respiratory tract in children*. Philadelphia, W.B. Saunders. 5 ed, 1990:557-89
12. Wolter OD, Peddersen S. Growth of asthmatic children during treatment with budesonide: a double blind trial. *BMJ* 1991; 303:163-5
13. Corrias A, Persovi V, Corona GB, Minelli R, Peri M, Corda R. Efficacy of broxaterol (vs salbutamol) in asthma induced by physical exercise in children. *Pediatr Med Chir* 1989; 11:161-3.
14. Corrias A, Corona GB, Perosi V, Corda R. Effectiveness of a new beta-2 agonist (broxaterol) on bronchospasm induced by metacholine (blind study vs salbutamol). *Pediatr Med Chir* 1989; 11:61-3.
15. Góngora HC, Wisniewski AF, Tattersfield DE. A Single dose comparison of inhaled albuterol and two formulations of salmeterol on airway reactivity in asthmatic children. *Am Rev Respir Dis* 1991; 144:626-9
16. Kasten S, Chapman KR, Bruder I et al. A three month comparison of twice daily inhaled formoterol versus fourtimes daily inhaled albuterol in the management of stable asthma. *Am Rev Respir Dis* 1991; 144:622-5
17. Cala, LL. Uso de la teofilina. *Controversias*. VI Simposio Nacional de Neumología Pediátrica. 1992:1-6
18. Delacourt C, de Blinc J, le Burgeois M, Schinmann P, Paupe J. Beta-2 adrenergic and synthetic atropine drugs as inhalants in asthma in children. *Pediatrics* 1989; 44(7):545-50
19. Henry R, Landau L, Mellis C et al. Childhood asthma: application of the international view of management in Australia and New Zealand. *J Pediatr Child Health* 1990; 26:72-4
20. Schnabel D, Sybrech GW. Treatment of nocturnal bronchial asthma. *Pneumologie* 1984; 43:635-8

21. Vondra V, Spicak V, Trinska Z et al. Pharmacokinetics and chronotherapy of delayed action theophylline. *Cas Lek Cask* 1989; 128(9):595-8
22. Weinberger M. Antiasthmatic therapy in children. *Pediatr Clin North Am* 1989; 36:1251-1284
23. Ellie E. Asthma: Current therapeutic approach. *Pediatr Clin North Am* 1988; 35:1041-52
24. Kerregijn KF. Ketotifen for long-term control of asthma. *J Allerg Clin Immunol* 1990; 86:274-5
25. Busse, WW. Mecanismos de injuria crónica a las vías respiratorias. *Rev Colomb Inmunoalerg* 1992; 5:9-13
26. Randolph C. Cromolyn versus theophylline for treatment of asthma. *J Pediatr* 1990; 147:339-40
27. Winn SR. Alternatives approaches to asthma. *J Pediatr* 1989; 115:846-9
28. Tuchinda M, Vichyamond P, Visitsun TN, Habanundas N. The role of the disidium cromoglicatemethered dose inhaler in the treatment management of asthma in thai-children. *Asian Pac J Allergy Immunol* 1990; 8:117-21 (Medline 1990)
29. Sharts-Engel NC. Update on theophylline for asthma in children. *Am J Matern Child Nurs* 1991; 16:124
30. Furokawa CR. Cromolyn and nedocromil therapy of asmatic children. *Allergy Proc* 1989; 10:189-90
31. Priftis K, Everard ML, Millner AO. Un expectd side-effects of inhaled steroids: a case report. *Eur J Pediatr* 1991; 150:448-9
32. Mohs E, Chavarría F. Treatment of asmatic child. *Bull Pan Am Health Organ* 1990; 24:284-90
33. Bender BG, Lerner JA; Poland JE. Association between corticosteroids and psychologic chance in hospitalized asmatic children. *Ann Allergy* 1991; 66: 414-9
34. Zyhowickz C; Czubkowka I et al. Hormonal inhalation preparations in the treatment of bronchial asthma in children. *Wiad Lek* 1989; 42:229-33 (Medline 1990)
35. Wdalkens HS, Gerritse J et al. Budesonide and terbutaline or terbutaline alone in children with mild asthma: effects on bronchial hiperresponsiveness and diurnal variation in peak flow. *Thorax* 1991; 46:494-503
36. McCarthy TP. Rapid response to budesonide (Pulmicor) inhaled via nebulaher in asthmatic children. *Br J Clin Pract* 1990; 44(5):180-2
37. Jurpeinfun M, Sorva R, Luntene-Backman K, Changes M. Carbohidrate and metabolism in children with asthma inhaling budesonide. *J Allerg Clin Immunol* 1991; 88:384-9
38. Fuller R, Choudry NB, Erikson G. Action of the budesonide on asthmatic bronchial hiperresponsiveness. *Chest* 1991; 100:674-6
39. Dyer PD, Vaugham TER, Webfer RW. Metrotrexate in the treatment of steroid dependent asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1991; 88:208-12
40. Stenpel DA, Lambert J, Mullarkey MF. Use of methotrexate in the treatment of steroid-dependent adolescent asthmatic. *Ann Allergy* 1991; 63:346-8
41. Rackhman A. A Canadian multicenter study with zaditen (ketotifen) in the treatment of bronchial asthma in children aged 5-17 years. *J Allerg Clin Immunol* 1989; 84:286-296.
42. González R, Gmarai G. Terapia con ketotifen en lactantes con asma. *Bol Méd Hosp Infant Méx* 1989; 46:395-8
43. Bernstein L. Sales de oro en la terapia antiasmática. *Rev Colomb Inmunoalerg* 1992; 5:14-6
44. Liang H, Zhen ZB. Longdan Viechuan detection in the management of bronchial asthma. *Chung Hsi I Chieh Ho Tsa Chih* 1985; 9:22-3 (Medline 1989)
45. Fu JX. Measurement of MEFV in 66 cases of asthma in the convalescent stage and after treatment with chinese herbs. *Chung Hsi I Chieh Ho Tsa Chin* 1989; 9:635-8 (Medline 1989)