



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
SECRETARÍA DE SALUD**

INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

**HISTORIA DEL ASMA
REVISIÓN SISTEMÁTICA**

**T E S I S
QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE:
ESPECIALISTA EN PEDIATRÍA**

**P R E S E N T A:
DRA. ALMA GURROLA SILVA**

**TUTOR DE TESIS:
DR. JOSE GUADALUPE HUERTA LÓPEZ
JEFE DEL SERVICIO DE ALERGIA DEL INSTITUTO NACIONAL DE
PEDIATRIA
PROFESOR DE POSGRADO EN ALERGIA E INMUNOLOGIA PEDIATRICA
UNAM**

MEXICO, D.F. ABRIL 2012.





Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

INDICE

Introducción.....	3
Definición.....	3
La antigua Grecia.....	4
El papiro de Ebers.....	5
Fisiopatología.....	9
Tratamiento.....	10
Inhaladores.....	11
Broncodilatadores.....	14
Identificación del alérgeno.....	17
Farmacoterapia.....	18
Broncodilatadores anticolinérgicos.....	18
Broncodilatadores no anticolinérgicos.....	19
Broncodilatadores adrenérgicos.....	20
Corticoesteroides	22
Tratamiento específico del asma.....	23
El futuro en el tratamiento del paciente asmático.....	24
Anticuerpos monoclonales.....	24
Inmunoterapia alérgeno específica.....	25
Conclusiones.....	28
Bibliografía.....	29

HISTORIA DEL ASMA

Aunque se pretende resumir los últimos cien años de la historia del asma, es necesario viajar a tiempos más remotos en la historia del hombre y mencionar en principio los orígenes de la palabra. Del verbo griego *aazein*, cuyo significado es el de exhalar con la boca abierta o jadear, se derivan las primeras acepciones del término; aunque no fue la cultura griega quien hizo las primeras menciones de la enfermedad. (1,2)

La descripción de los signos y síntomas de la enfermedad han sido identificados en diferentes culturas a través de la narración histórica, de la herencia lingüística que pasa de generación en generación, por lo tanto es difícil encontrar evidencia escrita, y si se obtiene, se corre el riesgo de que haya sido modificada al ser traducida de una lengua a otra.

«A él [Héctor], luego, según se retiraba, el gran Ayante, hijo de Telamón, con una piedra de las que rodaban junto a los pies de los que combatían, en gran número, pues eran usadas como calzos de las rápidas naves, de esas mismas, precisamente, una levantando, le acertó en el pecho, por encima del borde del escudo cerca del cuello, y, al alcanzarle, lo impulsaba con fuerte sacudida como a una peonza y por doquier en derredor dio vueltas.» (409-413). (2)

Como consecuencia de tan tremendo golpe aparece en el canto XV «Héctor tendido en la llanura, y a ambos lados de él se encontraban sus compañeros; y él era atacado por un penoso ahogo [ἀσθμα ἄσθμα], y sin sentido estaba dentro de su corazón y vomitando sangre, toda vez que el tiro no se lo había soltado el más

débil de todos los aqueos» (2). Sólo muchos versos después y con intervención divina Héctor se va recomponiendo «ya en el suelo no estaba tendido y estaba, hacía poco, recobrando su hálito vital y a entrambos lados de sí a sus compañeros iba reconociendo; a la vez su sofoco (âsthma ἄσθμα) y sudor iban cesando, pues la mente de Zeus, portador de la égida le iba despertando.» (2,3,5)

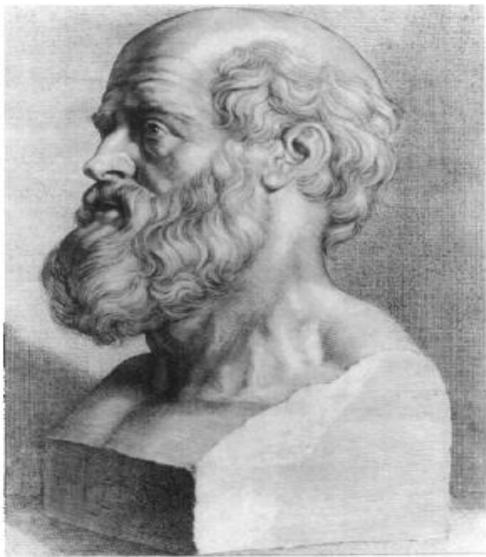
Poco después es el propio Áyax el que sufre el mismo mal que antes él había provocado a Héctor cuando soporta el acoso ininterrumpido de muchos troyanos contra él: «Pero era preso de un penoso jadeo (âsthma ἄσθμα) continuado, y un sudor abundante le corría por doquier de sus miembros para abajo y no podía de modo ninguno recobrar el aliento» (XVI.109-111).

Son dos pues las circunstancias en las que los héroes homéricos sufren de asma; por un lado tras soportar un fuerte golpe en el cuello y por otro, en un momento de enorme desgaste físico. En ambos casos, el asma se acompaña de sudor y consiste en incapacidad para respirar.

En lo que refiere a la medicina oriental, las primeras aseveraciones sobre el asma datan del 460 – 375 AC, contenidas en el *corpus Hippocraticum*, aunque el término era usado para describir un síntoma, el jadeo, y no una enfermedad. Fue hasta el año 25 DC que los conceptos hipocráticos fueron modificados por Cornelius Celsus, introduciendo una clasificación de acuerdo al trabajo respiratorio, en donde se menciona también la palabra disnea, refiriéndose a la dificultad para respirar moderada, el siguiente nivel de dificultad respiratoria incluía al paciente

que no puede respirar sin hacer un sonido con la garganta, cuando era necesario que el paciente se mantuviera con el cuello rígido para respirar se denominaba *orthopnea*.

Es Galeno en el 130 -200 quien modifica la definición inicial de Hipócrates y sugiere que el asma es una enfermedad que se caracteriza por presentar una respiración acelerada, corta y ruidosa, es decir dificultad respiratoria pero sin la presencia de fiebre. (2,5)



Hipócrates (460 – 375 AC)



Galeno (130 – 200 DC)

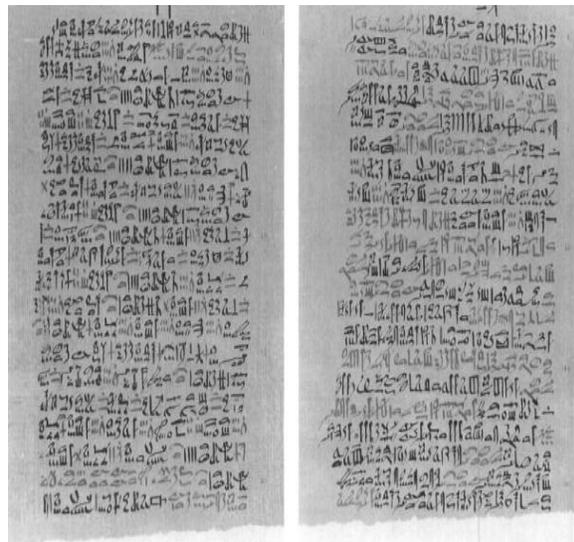
El papiro de Ebers:

Fue en 1873 cuando George Moritz Ebers, abogado y arqueólogo alemán, durante un viaje a Egipto compra el antiguo papiro, descubierto once años antes en la ciudad de Tebas.

Con información que data del 1550 AC aparentemente se trata de un manual para médicos encontrando hasta mil procedimientos y recetas para diversas enfermedades tales como la hepatitis, erisipela, gonorrea, epilepsia, hemorroides y por supuesto síntomas respiratorios como tos, expectoración y sibilancias. Puesto que el equilibrio entre el aire y agua contenido en la sangre transportada hacia los órganos era el fundamento para la salud, la sobrecarga o falta de alguno de ellos significaba la enfermedad. Resinas como la francinence, derivada de arboles africanos de la especie Borinella, ocre amarillo, uvas, cerveza y sal hacían la función de diuréticos o anti diuréticos para mantener el mencionado equilibrio.



George M. Ebers, (1837-1898),
Egiptólogo, arqueólogo y novelista alemán.



Fragmento del Papiro de Ebers
encontrado en Egipto, 873 a.C.

Es hasta 1552 cuando se traduce al latín una de las primeras descripciones clínicas del asma como enfermedad, adjudicada a Arateus de Capadocia, donde se hace énfasis en las sibilancias, tos seca, no productiva y la imposibilidad de dormir en decúbito dorsal. Así mismo describe la respiración ruidosa y agitada del asmático, mencionando la ansiedad y miedo que esto provoca. (2,3,5,)

A mediados del siglo XVII dos médicos ingleses, Willis y Floyers escriben un tratado sobre el asma, donde hacen diferencia entre el “asma convulsiva” refiriéndose a los ataques agudos del “asma neumónica” situación crónica asociada a la obstrucción de los bronquios por “humores espesos”.

Henry Hyde Salter , en 1860n publica el tratado “Orasthma, on pathology and treatment”, libro donde se hace una descripción de las mas exactas sobre los síntomas de la enfermedad durante una crisis asmática: —Elasma es una enfermedad no solamente rara, sino que provoca uno de los sufrimientos mas espantosos. Los horrores del paroxismo asmático superan en mucho a cualquier otro dolor corporal agudo. La sensación de ahogo inminente, el forcejeo agonizante por el halito vital son tan terribles que no es posible explicarlos sin compartirlos con quien los sufre. Una facies, expresión de la ansiedad mas intensa, incapaz de moverse, de hablar, e incluso de hacer señas, un tórax distendido e inmóvil, la cabeza inclinada hacia atrás entre los hombros elevados, los músculos respiratorios rígidos y tirantes como cuerdas, tensándose y estirándose en cada movimiento respiratorio. La piel pálida o lívida, fría y sudorosa. Tales son los

signos a través de los cuales se expresa esta tremenda dolencia. E incluso durante los intervalos sanos los sufrimientos del asmático no cesan...” (2,4)

Durante el siglo XX se describen la mayoría de los hallazgos fisiopatológicos del asma, acuñando el termino de alergia a partir del griego —*allos*” (otros) en 1902. Se determina el papel fundamental de las histaminas y de la hipertrofia de la capa muscular bronquial.

Es en el año de 1911 cuando se realizan las primeras pruebas cutáneas e inician los esfuerzos por lograr tratamientos desensibilizantes.

Una vez definida la base alérgica del asma se llevan a cabo investigaciones sobre los posibles alérgenos tales como pólenes, polvos, agentes químicos y en 1928 la aspirina. (6)



Henry Hyde Salter (1823–1871),|

Fisiopatología del asma

Hablar de la historia de una enfermedad implica hablar de todos los aspectos que la conforman, desde la fisiopatología, cuadro clínico, tratamientos y prevención. Es por ello que haremos énfasis en los tópicos de mayor importancia sobre el asma.

A partir de la creación de la American Thoracic Society han quedado más claros o se han desmentido algunos de los conceptos previos sobre la fisiopatología de la enfermedad, reconociéndose la estrecha relación con los antecedentes familiares, así como el origen inflamatorio de la misma. Es Osler quien a finales del siglo XIX describe la inflamación de los pequeños bronquios a partir del examen microscópico del esputo de pacientes asmáticos en donde observo células epiteliales bronquiales descamadas, eosinófilos y —“cristales de asma”. Es en 1922 cuando Huber y Kostler publican los hallazgos patológicos encontrados en quince casos de pacientes con asma, describiendo las características clásicas como impactación mucosa y engrosamiento de las paredes bronquiales, hipertofia del músculo liso, edema de la submucosa e infiltrado tanto de eosinófilos, linfocitos y neutrófilos. (7,8,9)

La hiperreactividad bronquial fue descrita por primera vez en 1946 por Curry quien estudio el efecto de grandes cantidades de histamina en los enfermos y no enfermos.

A partir de 1970 fueron descubiertos eventos patognomónicos desencadenantes de bronco constricción tales como el ejercicio, antígenos, infecciones virales y contaminantes del aire. Samuelson menciona el importante papel del ácido araquidónico y la producción de prostaglandinas y leucotrienos a partir del mismo.

A propósito de la celebración del aniversario número 100 de la American Thoracic Society se realizó una revisión sistemática sobre los paradigmas de la fisiopatología del asma, en donde se desglosan los siguientes:

El paradigma de la broncoconstricción, en primer lugar ya que desde el comienzo del siglo XX se describe el estrechamiento de la vía aérea como resultado de la contracción del músculo liso bronquial y sigue siendo un componente tan importante de la enfermedad que es parte fundamental en los consensos de asma. Estudios recientes han demostrado diferencias en el epitelio bronquial en modelos tanto animales como humanos con asma. Un ejemplo son los niveles elevados de la cadena ligera de miosina del músculo liso bronquial y niveles disminuidos de CCAAT un factor de transcripción implicado en el control de la proliferación del músculo liso. Esto demuestra que diferencias inherentes a la composición del músculo liso en diferentes individuos con asma pueden contribuir a un mayor o menor grado de broncoconstricción. (10,11)

SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

Desde finales del siglo XVII, Thomas Willis propuso que la alteración de las fibras nerviosas pulmonares eran la causa de la broncoconstricción, aunque estas teorías fueron poco aceptadas, hasta un siglo después cuando el Dr. Henry Hyde Salter sugirió que la función nerviosa inadecuada era sin duda parte importante de la fisiopatología de la broncoconstricción. Más adelante el campo de la neurobiología determinaría que los pulmones son inervados por el sistema

simpático, parasimpático, noradrenérgico y norcolinérgico y que el desequilibrio entre los efectos excitatorios e inhibitorios es determinante en la patogénesis de la enfermedad. (11)

TRATAMIENTO

Uno de los mas grandes compendios acerca del tratamiento del asma es el de Orville Brown a principios del siglo XX, donde se describen los métodos sugeridos para mantener —econtrol” la enfermedad, tales como dieta, descanso, ejercicios de respiración, masajes a base de vibraciones en el tórax, vivir en el campo y evitar los agentes desencadenantes ya conocidos, desensibilización, inmunización e hipnosis (1)

Con la introducción de los inhaladores en 1938, aumento el consumo de algunos medicamentos populares y más comúnmente recetados como la belladona, nitritos orgánicos, estramonio y atropina. Otros métodos utilizados como la inyección directa de morfina, cocaína y cloroformo cayeron rápidamente en desuso por ser mínimos los efectos beneficios observados y por el aumento en la adicción a la cocaína.

Otros de los métodos nada ortodoxos e incluso llamados —esotéricos” son los baños de luz eléctrica, la aplicación del rayo de Roentgen, instilación directa a la traquea de tinturas de yodo, nitrato de plata, adrenalina y atropina por vía endoscópica así como los —ajustes neurales”.

Dos ejemplos de tratamientos absurdos son los siguientes: ...” verter un galón de agua helada sobre la espalda del paciente desde la altura de tres metros...” así

como —aplicar corriente de alto voltaje sobre los nervios vago, espinal accesorio, frénico y simpatético a través de un electrodo colocado en el cuello del paciente o introduciéndolo en la nariz”...

La medicina oriental trataba el asma con técnicas de acupuntura, y moxibustión, técnica utilizada en los mismos puntos que la acupuntura mediante la aplicación de calor producido al quemar la raíz llamada moxa. En el —Tratado de terapéutica y materia médica de Armand Trousseau y H. Pidoux” de 1857 se establecía el uso de numerosos compuestos para el tratamiento del asma, por ejemplo: Acido cianhídrico, Arsénico, Café, electricidad, siendo el tabaco paradójicamente uno de los mas recomendados para evitar el espasmo y los síntomas de los paroxismos, entre otros compuestos, cuyo uso en este momento se antoja ridículo.

De cierta forma, el inicio de la era farmacológica moderna en el tratamiento del asma empieza en el trascurso de los años 20. Hirsh incursiona en el tratamiento de los pacientes con supositorios de teofilina, apareciendo posteriormente la aminofilina en 1937, cuyo uso fue limitado por los efectos adversos y el potencial toxico con niveles mínimos en sangre.

Entre los años 50 y 70 se desarrollarían mas de 11 agentes adrenérgicos, entre ellos el albuterol y terbutalina siendo estos los tratamientos de elección en la obstrucción aguda. (12,13,14)

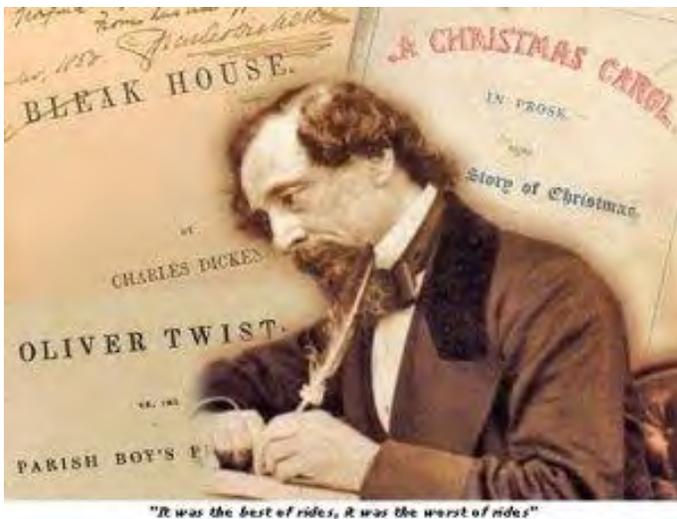
Posteriormente la tendencia cambio a hacer combinaciones de medicamentos, especialmente con esteroides inhalados. Para muchos, la prioridad era el tratamiento del broncoespasmo agudo, aunque con el advenimiento de nuevas investigaciones y el conocimiento de la fisiopatología del asma, en la actualidad se

prefieren medicamentos que prevengan el problema principal: la inflamación crónica. Inicialmente los esteroides fueron prescritos de manera sistémica por lo que pronto se dejaron ver los efectos adversos de estos. Es en 1970 que se introduce el uso de betametasona y becloemtasona en presentación inhalada y de larga duración. Eventualmente y a finales del siglo XX el tratamiento del asma ha dejado atrás su naturaleza empírica y es ahora que consensos y guías nacionales e internaciones se encargan del correcto manejo de los pacientes con asma.



“Cigarrillos para asmáticos”

En 1989 cuando se edita por primera el manual Merck, se indica que en casos de asma leve o moderada era benéfico el uso de tabaco y en los casos más severos, recomendaba el uso de marihuana. Podían encontrarse aceites con alcohol y opio para el tratamiento del asma y otras afecciones espasmódicas, un usuario asiduo a este tipo de remedios fue Charles Dickens quien utilizaba este tipo de terapéutica para el alivio de sus crisis asmáticas.



La historia del tratamiento broncodilatador en el asma se remonta al 1900, con el uso de un extracto de glándulas suprarrenales. A pesar de ser conocida por los chinos desde más de 5000 años atrás no es sino hasta los inicios del siglo XX que entra en la medicina occidental la efedrina, utilizándose como broncodilatador. Desde comienzos de 1900 la teofilina fue uno de los broncodilatadores más utilizados entre los pacientes asmáticos, dicho compuesto es una metilxantina con estructura semejante a la cafeína o a la teobromina. Su utilización en el tratamiento del asma nace como recomendación de William Withering que a finales del siglo XVIII recomienda café fuerte como remedio para los síntomas asmáticos. (15)

Tiempo después en 1870 el doctor Henry Hyde Slater, que era asmático, afirma también que el café fuerte es el mejor remedio disponible para el asma. Es hasta 1900, a partir de la década del 30, el laboratorio Boheringer comienza a sintetizar teofilina, utilizada ampliamente hasta principios del siglo XXI para el tratamiento de esta patología, sin embargo después de años y millones de usuarios el

mecanismo de acción en el asma está en duda. Se sabe que funciona a través de la inhibición de algunas fosfodiesterasas, el antagonismo de adenosina, estimulación de la liberación de catecolaminas, inhibición de la liberación de mediadores involucrados en la inflamación bronquial e inhibición de la liberación de calcio intracelular.

La teofilina es un inhibidor no selectivo de las fosfodiesterasas responsables de la de la degradación de nucleótidos cíclicos celulares y aumento en la concentración de AMP y GMP cíclico. Sin embargo el grado de inhibición es bajo a concentraciones terapéuticas tolerables de teofilina, lo que ha llevado a la realización de estudios para el desarrollo de inhibidores selectivos y más potentes para ser empleados en el tratamiento del asma.

Posteriormente se han desarrollado broncodilatadores más potentes y con menor toxicidad los agonistas adrenérgicos, desplazando a la teofilina y dejándola en la última línea de tratamiento, utilizado únicamente cuando el asma es de difícil control o cuando no se cuenta con otros recursos. Es en 1948 Ahlquist clasifica a los receptores adrenérgicos en alfa y beta, reconociendo en éstos últimos la cualidad de la broncodilatación, por lo que se comienza a buscar fármacos que actúen selectivamente sobre estos receptores, posteriormente (1967) los receptores beta se subclasifican en beta 1 (acción estimulante cardiaca) y beta 2 (broncodilatadores). En los años 70 se reconoce en el asma la principal característica, la inflamación, lo que lleva a realizar modificaciones sustanciales en el tratamiento de la misma agregando fármacos antiinflamatorios,

especialmente con el uso del medicamento pilar en el tratamiento de estos pacientes: los corticosteroides. (15,16)

Es en este momento cuando se deja de lado el uso de los fármacos broncodilatadores para el control de las crisis asmáticas, inicialmente compuestos de acción corta, hasta el desarrollo de broncodilatadores de acción prolongada. El uso temprano de corticosteroides inhalados sería un modificador de la historia natural de la enfermedad.

Con la asociación de beta dos de acción prolongada y corticosteroides inhalados teóricamente debería conseguirse la remisión de la enfermedad, sin embargo en la práctica únicamente se puede observar una remodelación bronquial, por lo que el concepto actual de remisión ya no cuenta como la ausencia de la enfermedad sino a la ausencia de síntomas. Con el surgimiento de fármacos antiinflamatorios como los inhibidores de los leucotrienos y los inhibidores de las fosfodiesterasas se agregarían ventajas como el uso por la vía oral y la de no poseer los efectos secundarios de los corticoides. (16,17)

Es en 1883 cuando se demuestran los efectos broncodilatadores de la atropina que mas adelante darán origen a los broncodilatadores de uso actual como el bromuro de ipatropio. El aislamiento de la adrenalina a partir de la medula suprarrenal a finales del siglo XIX y posteriormente el uso de alfa y beta adrenérgicos a mitad del siglo XX señalan el inicio de una nueva era en el tratamiento de las crisis asmáticas, así como a partir de 1955 los glucocorticoides marcarían toda una nueva tendencia en el manejo de la inflamación crónica.

En cuanto a la historia de la terapéutica empleada en los pacientes asmáticos podemos encontrar una gran variedad de sustancias, ya sea naturales o sintéticas cuyos objetivos principales son básicamente los mismos: disminuir el bronco espasmo durante los paroxismos, identificar el alérgeno causante del espasmo bronquial y evitar secuelas y complicaciones a largo plazo.

Identificación del alérgeno

Desde el comienzo del siglo XVIII en el libro de Stedman , Stewart y Gibson ya se mencionaba la importancia de mantener al paciente alejado de los alérgenos encontrados en el ambiente, ya fuera eliminando alimentos que se sospechara fueran causa del espasmo, polen de flores, polvo u otros irritantes. Así mismo se sugería la —corrección” de patologías gástricas o la remoción de pólipos nasales. En este momento de la historia la única manera de identificar el alérgeno desencadenante del espasmo era a través de una minuciosa historia clínica.

Es solo hasta hace al menos treinta años que se conocen las técnicas diseñadas para identificar IgE específica para un alérgeno. Diversos estudios se han realizado en vista de la controversia en este punto del tratamiento, puesto que algunos de ellos demuestran que el uso de cubiertas contra polvo en la ropa de cama no mejoró la función pulmonar, sin embargo otros más muestran que cuando al llevarse a cabo más de una intervención, como evitar el humo de tabaco en casa, filtros de aire de alta potencia así como la eliminación de desechos de roedores y cucarachas disminuye la frecuencia de paroxismos.

FARMACOTERAPIA

En los últimos cien años de la historia del asma se han desarrollado medicamentos encaminados a disminuir los efectos fisiopatológicos secundarios al proceso inflamatorio que se presenta en esta enfermedad. Cuatro de estos fármacos son: 1) anticolinérgicos, 2) broncodilatadores no anticolinérgicos, 3) corticoesteroides y el uso de tratamiento específico o dirigido, ya sean cromonas, antileucotrienos y anti IgE.

ANTICOLINERGICOS

Es en 1896 cuando Stewart y Gibson sugieren el uso de alcaloides de belladona en el tratamiento de crisis asmática proponen que —.. el uso de tabaco tiene un discreto beneficio, pero cuando se le añade un poco de estramonio al tabaco o al cigarrillo es mucho mejor el resultado en el tratamiento de los paroxismos del asma...”

El estramonio era extraído entonces de la flor o el fruto de la planta *Datura Stramonium*, cuyo principio activo es el alcaloide de belladona, que tiene como función la inhibición de los neurotransmisores colinérgicos y como resultado evitar la broncoconstricción refleja. (15)

A principios del siglo XX ya se señalaba a la pilocarpina como un tratamiento efectivo del asma, pudiendo encontrar publicaciones con dichas recomendaciones en publicaciones como *Principles and Practice of Medicine*, octava edición. Para

1914 los anticolinérgicos inyectados eran considerados como medicamentos de primera línea en el tratamiento del asma.



Los cigarrillos para asmáticos contenían alcaloides de belladona, con propiedades broncodilatadoras.

Es hasta 1980 cuando se introduce el bromuro de ipatropio, un compuesto estable similar a la atropina, medicamento utilizado como tratamiento —de escape” en pacientes con asma moderada intermitente, en vista de que algunos pacientes presentaban reacciones adversas a los broncodilatadores adrenérgicos.

BRONCODILADORES NO ANTICOLINERGICOS

En la quinta edición del Cecil's Textbook of medicine de Rackemann se menciona el uso de teofilina en forma intravenosa, desde entonces el uso de las metilxantinas, en especial la aminofilina en el tratamiento del asma. Ciertamente los mecanismos de acción de este compuesto no han sido bien establecidos, se ha estipulado que consiste en la inhibición de la fosfodiesterasa y por lo tanto la

ruptura del AMP cíclico. La teofilina sigue siendo un medicamento poco costoso y efectivo, sin embargo tienen un bajo potencial terapéutico y efectos adversos que incluso pueden llegar a la intoxicación, por lo que su uso se ve limitado a una monitorización estricta de las dosis recomendadas para asegurar que el paciente recibe los beneficios de dicho medicamento sin los efectos adversos, por dicha situación, la teofilina poco a poco ha dejado de ser un medicamento considerado de primera línea en el tratamiento del asma. (18, 19,20)

BRONCODILADORES ADRENERGICOS

Son introducidos en el campo de la medicina occidental para el tratamiento de las crisis asmáticas a principio del siglo XX. Publicaciones como The Lancet describían reportes de caso con el uso de adrenalina en pacientes que no habían presentado respuesta alguna a los tratamientos convencionales, todos ellos con resultados muy favorables posterior a su administración.

La epinefrina fue descrita en 1926 por Thomas, sin embargo se sabe que el uso de este compuesto ha sido cotidiano en países como China por siglos. En libros de texto como Cecil's Textbook of medicine se describe la dilución del medicamento para su uso ya sea inyectado o inhalado. Para mediados de los 50's los dispositivos de dosis medida ya estaban disponibles tanto para epinefrina como isoproterenol, cuyo uso sigue vigente hasta nuestros días, a pesar de ser medicamentos que no están exentos de presentar efectos adversos.

En la década de los 60's se introduce al mercado el uso de agonistas adrenérgicos en inhaladores, medicamentos como salbutamol, metaproterenol,

terbutalina cuyo auge se alcanza en poco tiempo debido a su rápido inicio de acción y duración del efecto hasta seis horas, convirtiéndose rápidamente en los broncodilatadores —de elección” por su eficacia, incluso comparada con el uso de epinefrina subcutánea. (18,19)

Medicamentos como los broncodilatadores de larga duración como el formoterol y el salmeterol se introdujeron de manera mundial en el tratamiento de los síntomas de asma, sin embargo estudios demostraron que no era posible el uso de estos como monoterapia pero que si deberían incluirse en el tratamiento farmacológico del paciente en conjunto con esteroides inhalados o antagonistas de leucotrienos.

CORTICOESTEROIDES

Es hasta principios de los años 50's cuando empiezan a reportarse casos de pacientes a los que se les administro hormona corticotrópica o corticoesteroides, presentando una mejoría dramática. Es McCombs quien dice lo siguiente: —..no hay duda de que en los cinco casos en los que se emplearon corticotropina y cortisona se produjeron cambios que no se habrían podido obtener con otros métodos o tratamientos...”

En el año de 1970 el uso de corticoesteroides sistémicos había sido aceptado como el tratamiento de elección para evitar la exacerbación del asma.

En los pacientes con asma severa, la administración de una dosis del corticoesteroide vía oral se considero como el estado del arte en esta enfermedad.

Una de las preocupaciones en cuanto al tratamiento de los pacientes con asma moderada era la administración diaria de esteroide, sin arriesgarlos a los efectos secundarios que esto conlleva, sin embargo el desarrollo de las formas inhaladas de dichos medicamentos fueron la solución al problema. En el estudio de la British

Thoracic Society se demostró que los pacientes vírgenes al tratamiento con esteroides sistémicos podían ser controlados con la aplicación inhalada, presentando la misma eficacia y control a largo plazo de los síntomas, sin embargo el cambio fue lento debido a la incredulidad de algunos médicos y pacientes. (20)

El estudio mas importante para demostrar la eficacia de los esteroides inhalados fue el de Haahtela y colaboradores, en este estudio se incluyeron pacientes con asma de reciente diagnostico que fueron aleatoriamente asignados a una modalidad de tratamiento inhalado, ya sea con corticoesteroides o Beta 2 agonistas como tratamiento primario por una lapso de dos años. Se demostró al final del estudio que los pacientes con que fueron tratados con corticoesteroides presentaban una menor respuesta bronquial en comparación con aquellos que fueron tratados con terbutalina. En el seguimiento, los pacientes inicialmente tratados con terbutalina fueron asignados al uso de corticoesteroides, presentando una mínima mejoría, lo que demostró que la eficacia del tratamiento radicaba en el inicio temprano de corticoesteroides y no en una etapa tardía del asma.

A pesar de todas las ventajas de los esteroides inhalados no están exentos de presentar efectos adversos, sobre todo después del uso crónico. Se ha observado que utilizarlos por largos periodos trae como consecuencia talla baja, disminución en la mineralización ósea, incluso glaucoma y cataratas. Los corticoesteroides son medicamentos de uso relativamente reciente, que han demostrado ser efectivos en el control de la enfermedad sin embargo no modifican el curso de la misma.

TRATAMIENTOS ESPECIFICOS DEL ASMA

Existen medicamentos relativamente nuevos que han basado su mecanismo de acción dependiendo de la fisiopatología de la enfermedad, uno de ellos, el cromoglicato de sodio tiene una historia particular, descubierto por Roger Altounyan, asmático y dueño de una pequeña compañía farmacéutica, se dedicó a investigar los compuestos de ciertos remedios caseros, administrando pequeñas dosis de estos antes de exponerse al alérgeno que claramente era responsable de sus síntomas: el puerco de Guinea. A pesar de que medicamentos como el cromoglicato de sodio son considerados en el tratamiento del asma, no es bien conocido su mecanismo de acción. En contraste medicamentos como los antileucotrienos fueron desarrollados para bloquear leucotrienos, sustancias liberadas por mastocitos durante una reacción anafiláctica con gran acción broncodilatadora. Sin embargo estudios comparativos no han demostrado su superioridad frente a los corticoesteroides inhalados en el control de la enfermedad.

Los medicamentos específicos, denominados anti IgE, son el resultado del desarrollo de un anticuerpo monoclonal dirigido a la IgE libre, cuyo objetivo es precisamente disminuir la cantidad de IgE libre y con ello la magnitud de respuesta clínica en pacientes expuestos a alérgenos específicos. Algunos estudios han demostrado que el uso de estos medicamentos ha permitido disminuir la dosis de esteroide sistémico en pacientes con asma severa.

EL FUTURO EN EL TRATAMIENTO DEL PACIENTE ASMÁTICO

ANTICUERPOS MONOCLONALES

Muchos de los pacientes asmáticos son atópicos y presentan anticuerpos IgE específicos a alérgenos, responsables de la inflamación de la vía aérea, a pesar de que evitar la exposición al alérgeno conocido sigue siendo un pilar fundamental del tratamiento, esta estrategia raramente es efectiva. Debido al papel central que juega el IgE en las enfermedades atópicas, la inhibición de los eventos mediados por IgE representa una nueva opción de tratamiento en el afán de disminuir la severidad del asma. Medicamentos como Omalizumab, un anticuerpo monoclonal, inhibe la unión de IgE a los mastocitos a través de la unión con la IgE libre que se encuentra en la circulación. Ya que solo se une a la IgE libre, no presenta los efectos adversos que se desencadenan cuando hay unión de IgE con mastocitos, evitando la degranulación y liberación de mediadores de inflamación. Remueve la IgE libre de la circulación lo que da como resultado la regulación de receptores IgE reduciendo así el potencial de activación de mastocitos y basófilos por IgE. (19,20,21)

El tratamiento con este tipo de medicamentos tiene como objetivo prevenir el inicio de la respuesta inflamatoria en lugar de tratar de detenerla una vez iniciada.

Estudios realizados con dichos anticuerpos monoclonales sugieren que su utilización disminuye paulatinamente la dosis de esteroide sistémico y finalmente su eliminación en el tratamiento farmacológico del paciente, así como la disminución en las dosis de los broncodilatadores de rescate, las exacerbaciones, mejorado la función pulmonar. Disminuir las visitas a las salas de urgencia e incluso las hospitalizaciones son promesas de dicho medicamento. Sin

embargo no se encuentra exento de efectos adversos, incluidas las reacciones anafilácticas. En presencia de infecciones parasitarias hay un aumento significativo de IgE, por lo que es necesario continuar la investigación de la eficacia de los anticuerpos monoclonales en situaciones específicas como las infecciones parasitarias. Los pacientes con asma moderada y severa que se encuentran con un control sub óptimo siguen siendo un reto para la comunidad científica puesto que dichos pacientes contribuyen a la gran demanda de atención médica y muchas de las veces los complejos esquemas de tratamiento a seguir promueven el desapego y por lo tanto el fracaso en el tratamiento.

INMUNOTERAPIA ALERGENO ESPECÍFICA

Aunque se reconoce al año 1911 como el año del nacimiento de la inmunoterapia, debemos remontarnos al año 112 a.C. para hablar de Mítríades, *El Grande o El León del Ponto*, acérrimo enemigo de Roma, conocido por su despotismo y extraña obsesión por morir envenenado, obsesión que lo llevó a tomar pequeñas dosis diarias de veneno al que llamó "*mitridato*", compuesto de 54 sustancias diferentes, que según aseguraba su médico lo salvaría de cualquier intento de envenenamiento, lo que ocurrió en tres ocasiones, la última de ellas llevada a cabo durante la traición de su propio hijo, quien al ver que no surtía efecto el veneno, lo obligo a acabar con su vida recurriendo a una espada. Sin duda nos encontramos ante uno de los precursores más antiguos de las vacunas.

En la Grecia clásica el padre de la medicina, Hipócrates, exponía perfectamente los síntomas de la alergia aunque sin llamarla por este nombre. En 1552 Cardano

ya había observado la relación existente entre almohadas de plumas y la presencia de dificultad respiratoria.

En el siglo XVII, Ramazzini detalló las reacciones que sufrían panaderos, cuidadores de animales o personas que trabajaban con vegetales al entrar en contacto con las sustancias que manipulaban. (22)

Es Edward Jenner quien durante el siglo XVIII introduce de manera eficaz la vacuna contra la viruela, siendo su aplicación obligatoria por primera vez en 1807, en Bavaria.

Alexandre Besredka, científico francés, en el afán de conseguir la cura contra la fiebre del heno introdujo diluciones de soluciones preparadas a base diversos alérgenos, incrementando progresivamente las dosis, con lo que inducía tolerancia a dichas sustancias, proceso al que llamo —~~an~~ anafilaxia”. Otros intentos en diversos países se llevaban a cabo de manera similar, sin embargo con poco éxito, debido a los frecuentes eventos de anafilaxia. El doctor Clemens Von Pirquet experimentó y reportó trabajos sobre él mismo, asegurando que tras la inoculación en piel de suero de escarlatina y difteria a intervalos de entre 6 y 10 días las lesiones provocadas eran cada vez menores, se le atribuye también el término *alergia*, apócope de las palabras griegas *allos* (diferente) y *ergon* (reacción) acuñado en 1906.

En 1910 se reporta la muerte de un paciente por choque anafiláctico, secundario a la administración de suero de caballo.

Es en 1911 cuando Leonard Noon realiza por primera vez la inoculación de diversas diluciones con polen como pruebas en piel, para después inocular una

sustancia derivada de polen de hierba en dosis progresivamente mayores en pacientes con la enfermedad del heno, midiendo inicialmente la respuesta a través de la reacción inflamatoria provocada por él mismo en las conjuntivas del paciente, tras la administración de una gota de la dilución. Tras la muerte de Noon, sus trabajos fueron retomados por John Freeman, publicando en la revista *The Lancet*, ese mismo año —“Further observations in the treatment of hay fever by hypodermic inoculation of pollen vaccine”, marcando así el inicio de la inmunoterapia en todo el mundo.

En 1913 Weil introduce el término desensibilización. En 1922 Cook Introduce el término hiposensibilización. En 1971 Norman y Lichtenstein sustituyen dichos términos por el de *Inmunoterapia específica*. Desde entonces se han multiplicado los estudios sobre la seguridad y eficacia de las vacunas, encontrando cada vez más información sobre la fisiopatología de los fenómenos alérgicos y por lo tanto herramientas para combatirlos. (22, 23)

En el artículo de opinión de la OMS de 1998, titulado “Inmunoterapia con alérgenos: Vacunas terapéuticas para las enfermedades alérgicas” se encuentra la siguiente aseveración: “La inmunoterapia es el único tratamiento que puede alterar el curso natural de las enfermedades alérgicas y también puede impedir el desarrollo de asma en los pacientes con rinitis alérgica”. (24)

CONCLUSIONES

El paciente asmático ha sido a través de la historia y seguirá siendo objeto de interés e investigación, representa una importante barrera clínica y económica en la sociedad. Remedios caseros, combinaciones de compuestos, cigarrillos, vapores medicinales y algunas otras medidas que en estos días nos resultan insólitas son solo algunos de los intentos del hombre por enfrentar la enfermedad, logrando hasta el momento únicamente el control, pero no la cura.

Es por ello que cada paciente, cada estudio clínico, cada nuevo medicamento por probar, seguirá siendo parte de la hasta ahora inconclusa, historia del asma.

BIBLIOGRAFIA

1. Murtagh P. Asma: ayer y hoy, Arch Argent Pediatr 2009;107(2):146-151
2. Cohen S. Asthma in Antiquity, the Ebers Papyrus, Allergy Proc. 1992, Vol 13(3); 147 – 154
3. Ebbell B.*The Papyrus Ebers, The Greatest Egyptian Medical Document. Copenhagen: Levin and Munksgaard,1937.
4. Estes JW. The Medical Skills of Ancient Egypt. Canton, MA: Science History Publishers, 1989, pp. 92-118, 139-157.
5. Crompton G, A brief history of inhaled asthma therapy over the last fifty years. Primary care respiratory journal 2006 (15)2: 326- 331
6. Walter M. A Centennial History of Research on Asthma Pathogenesis. American Journal of respiratory cell and molecular biology. 2005 (32) 483 – 489.
7. Reed CE. The pathogenesis of asthma. *Med Clin North Am* 1974;58: 55–63.
8. Persson CG. On the medical history of xanthines and other remedies for asthma: a tribute to HH Salter. *Thorax* 1985;40:881–886
9. Partridge M., Asthma 1987 – 2007. What have we achieved and what are the persisting challenges? Primary care respiratory journal 2007 (16)2: 145-14
10. Expert Panel Report 3 Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma, full report 2007.
11. McFadden, A century of asthma, American Journal of respiratory and critical care medicine Vol 171, 2005; 215 – 221

12. Chu E., Asthma a hundred years of treatment and onward, *American Journal of respiratory and critical care medicine* Vol 171 2005; 1202 – 1208
13. Sanders, M. Inhalation therapy, an historical review. *Primary care respiratory journal* 2007 (16)2: 71- 81
14. M. Fitzgerald et al, The global strategy for asthma management and prevention, update 2010.
15. Anderson P. History of aerosol therapy. Liquid nebulizations to MDIs to DPIs *Respiratory care*. September 2005 Vol 50 No 9, 1139 – 1150.
16. Persson C. On the medical history of xanthines and other remedies for asthma: a tribute to HH Salter. *Thorax* 1985;40:881-886
17. Levy M. The UK general practice airway group, its formation, development and influence on the management of asthma and other respiratory diseases over the last twenty years. *Primary care respiratory journal*, 2007, 16 (3) 132 – 139.
18. Hart L, Lim S, Adcock I, Barnes PJ, Chung KF. Effects of inhaled corticosteroid therapy on expression and DNA-binding activity of nuclear factor- κ B in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:224 – 231.
19. Castro M, Bloch SR, Jenkerson MV, DeMartino S, Hamilos DL, Cochran RB, Zhang XE, Wang H, Bradley JP, Schechtman KB, *et al*. Asthma exacerbations after glucocorticoid withdrawal reflects T cell recruitment to the airway. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;169:842–849.
20. Mosmann TR, Cherwinski H, Bond MW, Giedlin MA, Coffman RL. Two types of murine helper T cell clone: I. Definition according to profiles of

lymphokine activities and secreted proteins. *J Immunol* 1986;136:2348–2357.

21. Rossenwasser L. Incorporating Omalizumab into asthma treatment guidelines: Consensus panel recommendations. *P&T*. Junio 2003 (28) 6: 400- 413.
22. Ring J, Gutermuth J. 100 years of hyposensitization history of allergen-specific immunotherapy (ASIT). *Allergy* 2011; 66: 713–724
23. Gozde K. et al, Specific immunotherapy improves asthma related quality of life in childhood, *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2011;39(2):68—72.
24. Pérez E. y cols., Informe de la O.M.S, Inmunoterapia con alergenos: Vacunas terapéuticas para las enfermedades alérgicas, 1999; 1 – 48.