



ACADEMIA
NACIONAL DE
MEDICINA

**COMITÉ DE
EVALUACIÓN
CLÍNICA
TERAPÉUTICA**

Coordinador:

Luciano Domínguez Soto

José Luis Arredondo García
Jorge Alberto Castañón González
Luciano Domínguez Soto
Emilio García Procel
Julio Granados Arriola
Gerardo Guinto Balanzar
Gerardo Heinze Martín
Mariano Hernández Goribar
Enrique Hong Chong
Carlos Ibarra Pérez
Carlos Lavalle Montalvo
Alberto Lifshitz Guinzberg
Armando Mansilla Olivares
Roberto Medina Santillán
Nahum Méndez Sánchez
Manuel Morales Polanco
Jorge Moreno Aranda
Adalberto Mosqueda Taylor
Ricardo Plancarte Sánchez
Ma. Eugenia Ponce de León
Miguel Ángel Rodríguez Weber
Juan José Luis Sienna Monge
Manuel Sigfrido Rangel
Manuel Torres Zamora
Juan Urrusti Sanz
Juan Verdejo Paris

Boletín de Información Clínica Terapéutica®

VOL. XIX, NÚMERO 5 SEPTIEMBRE - OCTUBRE 2010

Contenido

Glucotoxicidad	1
Intolerancia por reacciones adversas a medicamentos	2
Impacto socioeconómico del manejo del asma	5

GLUCOTOXICIDAD

La hiperglucemia es el marcador más conspicuo de la diabetes, al grado que algunos legos los manejan como sinónimos (en lugar de decir que tienen diabetes dicen que tienen azúcar). Obviamente esta idea es equivocada en el sentido tanto de que hay personas con hiperglucemia transitoria que no son diabéticos, como otras que están perfectamente controladas, con glucemia normal tanto en ayunas como postprandial que no por ello dejan de ser diabéticos.

A pesar de esta asociación incuestionable entre diabetes e hiperglucemia, por mucho tiempo se ha dudado de si es la glucosa la que causa los terribles daños tisulares que caracterizan a la enfermedad avanzada, o si es ésta tan sólo un epifenómeno que si bien marca los riesgos de complicaciones éstas no son un efecto directo de la glucosa. En otras palabras, si basta mantener la glucosa dentro de las metas terapéuticas para cumplir con el tratamiento o se requieren medidas adicionales. Hoy por hoy se habla del tratamiento “integral” de la diabetes, que exige además el control de la hipertensión, dislipidemia, las alteraciones endoteliales, el uso de antioxidantes, etc., con lo que se obtienen mejores resultados que si la meta se fija tan sólo en la glucemia. En todo caso, hay suficientes argumentos (estudios DCCT y UKPDS) para sostener que lo que

se llama “control estricto” reduce la frecuencia de complicaciones y secuelas. Este control estricto no siempre es fácil de lograr pues implica mantener los niveles de glucosa en sangre iguales a los de un individuo no diabético, tanto en ayunas como después de comer y en todas las circunstancias del día.

Sin embargo, recurrentemente se plantea el cuestionamiento de si la glucosa misma es tóxica, sobre todo considerando que no es más que un nutriente, tal vez el más importante de los alimentos. Muchas hipótesis han surgido alrededor de los riesgos de ingerir carbohidratos en exceso y, fuera de las caries, el sobrepeso y acaso algunas molestias digestivas, otros no se han podido fundamentar científicamente, como es el caso de la hiperactividad de los niños y la llamada adicción a los carbohidratos. También se ha dicho que los carbohidratos inducen ansiedad por comer y que alteran la calidad del sueño. Este escrito se limitará a exponer los argumentos sobre los efectos dañinos de la glucosa en los individuos diabéticos, con énfasis en el concepto llamado glucotoxicidad.

La glucosa es tal vez el mejor estimulante de la secreción de insulina en uno de los muchos servomecanismos con que cuenta el organismo, pues la insulina tiene el efecto de reducir la concentración de

glucosa en la sangre al propiciar su entrada en las células para sacar provecho de la energía que contiene. Desde luego que hay otros estimulantes de la secreción de insulina, incluyendo los hipoglucemiantes orales que se denominan genéricamente secretagogos (sulfonilureas, glinidas), pero el prototipo de secretagogo es la glucosa misma. No obstante, las cantidades suprafisiológicas de glucosa tienen un efecto paradójico sobre las células beta, pues reducen la secreción de insulina en proporción a su magnitud. A niveles comparables de hiperglucemia, la secreción de insulina en respuesta a aminoácidos y a otros secretagogos no nutritivos también disminuye en la diabetes tipo 2. Más aún, la hiperglucemia crónica puede inducir apoptosis y disminución de la masa de células beta. Este efecto contribuye a la patogenia de la diabetes tipo 2, de tal manera que se suma a otros mecanismos patogénicos produciendo un daño secundario. Se dice que al momento en que se hace el diagnóstico, ya la mitad de las células beta han sufrido apoptosis y que se va perdiendo 1.6% de la reserva pancreática por año, desde luego en proporción a la magnitud de la hiperglucemia. Aún hiperglucemias modestas tienen efectos deletéreos sobre la función de la célula beta. Aunque todos caben bajo la denominación de glucotoxicidad, se distinguen tres efectos: la desensibilización, el agotamiento y la glucotoxicidad propiamente dicha. La desensibilización se define como un “estado fisiológico temporal de refractariedad de las células beta a la estimulación de glucosa por la exposición crónica a concentraciones suprafisiológicas de glucosa”. El agotamiento, “exhaustion”, se refiere a la depleción de los depósitos de insulina en las células beta por una estimulación crónica prolongada por secretagogos, de modo que aunque se sensibilice la célula ya no hay respuesta en la secreción de insulina. En este caso, si no se ha establecido un defecto en la síntesis de insulina, la secreción puede restablecerse si la célula descansa. La glucotoxicidad, por su parte, refiere al daño potencialmente reversible sobre las células beta causado por la exposición crónica a concentraciones suprafisiológicas de glucosa. Estos efectos glucotóxicos explican porqué durante un tiempo muchos diabéticos recién diagnosticados se

muestran difíciles de controlar y requieren a veces el empleo simultáneo de varios fármacos, incluida la insulina, y después ya se pueden manejar a veces sólo con alimentación apropiada, precisamente cuando se supera este efecto glucotóxico. También esto justifica un tratamiento intensivo en muchos diabéticos, pues una vez que se rompe el efecto glucotóxico puede ya ser más fácil el control y ayuda a entender el deterioro que va ocurriendo en el transcurso del tiempo. El florizen, un fármaco experimental que reduce la glucosa sanguínea induciendo glucosuria, es capaz de mejorar la secreción pancreática de insulina. Los mecanismos por los cuales se ejerce la glucotoxicidad parecen estar relacionados con estrés oxidativo representado por un imbalance entre radicales libres y antioxidantes. También los ácidos grasos libres, frecuentemente aumentados en la diabetes, tienen efectos tóxicos sobre la célula beta (lipotoxicidad), pero éstos dependen de que exista hiperglucemia, de modo que más que lipotoxicidad se habla de glucolipotoxicidad.

Hay otros mecanismos de daño tisular producidos por la glucosa, pero el término glucotoxicidad suele reservarse a su efecto sobre la célula beta y particularmente sobre la secreción de insulina. Otro mecanismo de daño producido por la glucosa se relaciona con la producción de ciertos derivados conocidos como productos de glucosilación (o más correctamente de glicación). La glucosa, como otros azúcares reductores, es capaz de reaccionar de manera no enzimática con los grupos amino de los aminoácidos para formar productos de glicación, entre ellos la hemoglobina glucosilada (o glicada) que hoy por hoy es el indicador más confiable de control de la diabetes. Estos productos tienen efectos adversos sobre las células y se piensa que participan en la producción de complicaciones crónicas o secuelas, particularmente de la microangiopatía. Hay otros mecanismos que pueden explicar los efectos deletéreos de la hiperglucemia (activación de la vía del sorbitol, autoxidación, disminución de la capacidad de las enzimas antioxidantes, formación de enediol), pero los más importantes parecen relacionarse con los productos finales de glicación y con los efectos sobre la secreción de insulina.

IATROGENIA POR REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS

Todos los medicamentos se utilizan habitualmente por algún efecto terapéutico, sin embargo, es frecuente que además de tal efecto, también produzcan otras acciones que al no ser buscadas por el médico, son consideradas como reacciones adversas. En algunos casos, la producción de dichas reacciones adversas es sumamente frecuente, por ejemplo, en el caso de los antihistamínicos H1 de primera generación, que su efecto terapéutico en contra de las alergias es prácticamente inseparable de la sedación o somnolencia que producen. Dicho grupo de fármacos,

como la difenhidramina, tiene gran facilidad para cruzar las membranas biológicas, incluyendo a la barrera hematoencefálica. Ya se han introducido en la terapéutica otros medicamentos que al no penetrar bien la barrera hematoencefálica, no producen somnolencia como reacción adversa. La definición de reacción adversa sería cualquier respuesta a un fármaco que sea perjudicial e involuntaria y que se presente a las dosis utilizadas en el hombre en la profilaxis, diagnóstico o tratamiento, excluyendo la no consecución del propósito deseado. La

mayoría de las reacciones adversas se detectan durante los estudios de Fase II o Fase III de la farmacología clínica, sin embargo, hay efectos adversos que tienen una incidencia baja, por lo que en esos casos, la detección solo se logra cuando el fármaco es utilizado en forma masiva en la terapéutica (Fase IV).

Modificación de la respuesta a un fármaco debida al estado fisiopatológico de los pacientes.

El estado fisiopatológico de cada paciente debe de ser considerado antes de realizar cada prescripción, ya que en ocasiones puede modificar la respuesta a algunos medicamentos. La alteración de la disposición biológica en cada paciente puede modificar sensiblemente la farmacocinética y, consecuentemente, modificar el efecto farmacológico de los medicamentos. Por ejemplo, si un fármaco se excreta principalmente por el riñón, en los pacientes con disfunción renal, habrá que tener especial cuidado con fármacos como la vancomicina, antibióticos aminoglicósidos y digoxina, ya que en estos pacientes los niveles plasmáticos pueden estar muy elevados, lo cual daría lugar a la aparición de reacciones adversas; esto puede disminuirse utilizando dosis menores o aumentando los intervalos entre las dosis. En algunos casos los metabolitos de los fármacos pueden acumularse cuando la función renal está impedida, como ocurre con la meperidina, la cual es metabolizada a normeperidina y cuando se acumula puede dar lugar a excitación, irritabilidad, contracturas y convulsiones, lo que puede ocurrir si se administran dosis repetidas del fármaco en pacientes con disfunción o daño renal.

Disminución del metabolismo hepático.

El efecto de una enfermedad hepática sobre la biotransformación de los fármacos no puede predecirse por ninguna prueba funcional hepática, por ello la única forma de poder precisar la dosis adecuada en casos de enfermedades hepáticas, como hepatitis o cirrosis hepática, es ajustar la dosis de los medicamentos que son biotransformados en el hígado en función de determinaciones plasmáticas del fármaco, (especialmente los que sufren metabolismo de primer paso cuando son administrados por vía oral); por ejemplo, las concentraciones de morfina, meperidina, midazolam y nifedipina son casi el doble en pacientes con función hepática deficiente. Una anastomosis porto-cava puede disminuir el efecto de primer paso y reducir el riesgo de niveles plasmáticos tóxicos de medicamentos que son biotransformados en el hígado y excretados posteriormente en forma de metabolitos.

Insuficiencia circulatoria debida a falla cardiaca o choque.

En caso de falla circulatoria, las compensaciones neuroendocrinas pueden reducir el flujo renal y hepático sustancialmente, por lo tanto, la eliminación de muchos fármacos se reduce; se afecta particularmente la excreción de fármacos con gran extracción hepática, como la lidocaina, cuya depuración es una función del flujo

hepático. En estos casos, se debe infundir solo la mitad de la dosis que habitualmente se requiere para obtener niveles plasmáticos terapéuticos.

Alteración de la unión a proteínas plasmáticas.

Cuando un fármaco se une en un porcentaje alto a las proteínas del plasma, su liberación hacia el compartimento vascular depende principalmente del fármaco libre no ligado a proteínas. La hipoalbuminemia debida a insuficiencia renal, enfermedad hepática u otras causas que reducen la magnitud del fármaco unido a proteínas plasmáticas puede dar lugar a concentraciones mayores de fármaco libre en el compartimento vascular y por lo tanto producir un mayor efecto farmacológico. En vista de que un cambio menor del fármaco en la unión a proteínas puede dar lugar a un gran cambio en las concentraciones de fármaco libre, deberá de tenerse especial cuidado con fármacos que se unen en más del 90 % a proteínas plasmáticas. La fenitoina es un ejemplo de este tipo de fármacos, por lo que la medición de la fenitoina libre es utilizada como guía para dosificarla en pacientes con falla renal u otras condiciones que reducen la unión a proteínas.

Determinantes genéticos de la respuesta a fármacos.

Las variaciones alélicas en los genes que codifican a las enzimas metabolizadoras de fármacos, transportadores de fármacos y receptores, pueden ser responsables de importantes diferencias en la actividad farmacológica. A una variación en la secuencia del DNA que ocurre con una frecuencia mayor del 1 % se le denomina polimorfismo. El polimorfismo en las enzimas responsables de la disposición de los fármacos puede producir alteraciones mayores en la entrega de un fármaco, o de su metabolito activo, en el sitio útil para el efecto farmacológico. El inhibidor de la bomba de protones omeprazol se metaboliza casi por completo por el CYP2C9 (las letras CYP significan una isoforma del citocromo P-450 y la clave siguiente corresponde a la identificación de c/u de las isoformas). Un polimorfismo de esta isoforma determina la velocidad de la eliminación del omeprazol. Los alelos homocigóticos para el polimorfismo que confieren la velocidad más alta de eliminación (metabolizadores extensos) tienen niveles del fármaco que son muy bajos para inhibir la secreción ácida gástrica, mientras que los que son homocigóticos para el polimorfismo de los metabolizadores pobres, responden con una supresión de la secreción ácida. Predeciblemente, la eficacia del omeprazol en la erradicación de la infección de *Helicobacter pylori* se reduce marcadamente en el paciente con fenotipo metabolizador extenso.

La actividad de la isoforma del CYP2D6 se encuentra polimórficamente distribuida entre la población y hay entre un 8 a 10 % de caucásicos que tienen una deficiencia de la enzima (metabolizadores pobres). El CYP2D6 es el principal camino para el metabolismo de muchos fármacos, incluyendo algunos inhibidores de la recaptación de serotonina, como la fluoxetina y la paroxetina, antidepresores tricíclicos como la nortriptilina, desipramina, imipramina y clorimipramina, así como también algunos opiáceos como la codeína y el

dextrometorfan. El efecto analgésico de la codeína depende de su metabolismo a morfina por el CYP2D6, por lo tanto los pacientes que son pobres metabolizadores responden muy mal al efecto analgésico de la codeína. En el otro extremo, los pacientes que tienen una duplicación del gene del CYP2D6 muestran una respuesta exagerada a la codeína. Así, los metabolizadores pobres y los extensos difieren sustancialmente en sus respuestas terapéuticas y en sus reacciones adversas a muchos de los sustratos de los CYP2D6; como consecuencia, en los programas de desarrollo de fármacos se intenta evitar aquellos productos que tienen moléculas dependientes del CYP2D6 para su metabolismo.

El CYP2C9 cataliza la mayor parte del metabolismo de la warfarina y la fenitoina. Ciertas variantes alélicas del CYP2C9 están desprovistas de la función catalítica, por lo tanto las dosis que se requieren de warfarina y de fenitoina son mucho más reducidas en esos pacientes. El inicio de la terapia con la dosis usual de warfarina en los pacientes con deficiencia del CYP2C9 los pone en riesgo de sangrados.

Las respuestas alteradas a algunos fármacos se han asociado con variantes alélicas de genes que codifican para receptores de fármacos o proteínas clave en el sistema fisiopatológico afectado por el fármaco. Por ejemplo, el efecto de los antagonistas β adrenérgicos sobre la presión arterial está asociado con un polimorfismo del receptor adrenérgico β_1 , mientras que la acción de los agonistas de los receptores adrenérgicos β en el asma se ha relacionado con variantes en los genes de los receptores β_2 . Con la asequibilidad de las bases de datos del genoma humano y con la identificación de los múltiples polimorfismos de nucleótidos únicos (SNIPs), las asociaciones entre los efectos de los fármacos y los polimorfismos genéticos incrementarán importantemente su reporte. Los períodos iniciales sin duda alguna mostrarán un número de asociaciones falsas positivas y se requerirá su confirmación en estudios prospectivos. Aún si la asociación entre un polimorfismo y la respuesta al fármaco se confirma, esto puede reflejar un efecto haplotipo o unión del polimorfismo con otro determinante genético, por lo que debemos de mostrar cautela antes de aprobar totalmente tales asociaciones.

Tipos de reacciones adversas.

Las reacciones adversas se han clasificado en dos grupos: las de tipo A, cuando lo que se observa es un efecto farmacológico que posee el medicamento, pero aumentado, tal sería el caso del efecto anticolinérgico de los antidepressivos tricíclicos o el dolor de cabeza inducido por la vasodilatación que produce la nifedipina. Las reacciones de tipo B, aquellas donde se produce un efecto bizarro o distinto de los efectos farmacológicos habituales del medicamento; generalmente se las refiere como idiosincrasia, significando que la reacción adversa resulta de la interacción del fármaco con factores únicos en el paciente y que no ocurren en toda la población. Tal sería el caso de la pancitopenia inducida por el cloramfenicol, el angioedema de los inhibidores de la enzima convertidora de

la angiotensina, o la anafilaxia inducida por la penicilina. Las investigaciones de reacciones idiosincrásicas frecuentemente han identificado bases genéticas o ambientales para los factores únicos del huésped que llevan a los efectos inusuales. Las reacciones adversas más frecuentes son, sin lugar a dudas, las de tipo A, mientras que las de tipo B son mucho menos frecuentes. Por ejemplo, la incidencia de anemia aplásica inducida por el cloramfenicol es de 1/6000, la ictericia producida por el halotano, la trombosis venosa profunda y el infarto del miocardio inducido por los anticonceptivos orales, tienen una incidencia de 1/10,000, en cambio, la pancitopenia que produce el cloramfenicol es de 1/400,000,

Incidencia de reacciones adversas.

El número de pacientes que hay que tratar para detectar reacciones adversas, en términos generales no corresponde a la incidencia esperada de reacciones adversas, sino que casi siempre se requiere tratar a un mayor número de pacientes para encontrar los casos de reacciones adversas. Por ejemplo, se calcula que si una reacción adversa ocurre en 1/100 pacientes, hay que tratar a 300 para observar un caso, a 480 para observar 2 y a 650 para encontrar tres casos de reacciones adversas.

La magnitud del problema de reacciones adversas inducidas por medicamentos aceptados para utilizarse en la terapéutica es difícil de cuantificar y en cierta forma corresponde a casos de iatrogenia. Se ha estimado que 3-5 % de todas las hospitalizaciones pueden atribuirse a reacciones adversas a medicamentos, resultando en 300,000 hospitalizaciones anuales en los Estados Unidos de Norteamérica.

Comunicación de las reacciones adversas.

El método más comúnmente utilizado para el reporte de las reacciones adversas es la comunicación espontánea, que frecuentemente es informada por el médico tratante, aunque también puede ocurrir por parte del mismo paciente, familiares o personal de enfermería.

El reporte de las reacciones adversas como una actividad establecida y cotidiana se contempla en muchos países desarrollados desde hace muchos años. En el caso de México, la Oficina de reacciones adversas se estableció hace apenas 15 años en la Dirección General de Medicamentos de la Secretaría de Salubridad y Asistencia; actualmente está localizada en COFEPRIS. Aunque los formatos están asequibles a los médicos que lo requieran, hace falta mayor difusión no solo entre la población médica, sino en toda la población en general, así como se requiere la existencia de una oficina en donde se pueden reportar las reacciones adversas que ocurran con los medicamentos para juzgar, en primer lugar, si la reacción reportada corresponde en realidad a la administración de un medicamento, o si puede ser atribuida a otra situación coincidente con la administración del medicamento. En caso de que se juzgue que la reacción adversa es en efecto atribuible al medicamento, es necesario investigar si es conocida o corresponde a una reacción nueva, en cuyo caso

hay que poner atención especial en el futuro para calcular cual es la incidencia de esa reacción adversa para alertar a la población médica y de enfermería. Con el objeto de evaluar la factibilidad de que una reacción adversa pueda ser atribuida a un medicamento, se recomienda utilizar una escala de 0 a 10, en donde en un extremo se considera una explicación alternativa y en el otro a la medicación como la causa de la reacción adversa. Si hay varias personas juzgando dicha reacción, el usar números para aceptar o negar la causalidad de la reacción puede hacer más objetivo el juicio.

Cadena de información de reacciones adversas.

El paciente es quién habitualmente informa al médico tratante acerca de la reacción adversa y este a su vez informa al médico de la industria farmacéutica, quién recoge la información, investiga en el ámbito local y turna el asunto al Departamento de Farmacovigilancia, quién consulta tanto al banco de datos de la casa matriz, como a la Oficina Mundial de Reacciones Adversas que está en Suiza. Después de esto, el encargado de las reacciones adversas de la empresa farmacéutica evalúa e informa a las autoridades

sanitarias, quienes regulan, elaboran una ficha técnica e informan al médico tratante, quién a su vez pasa la información al paciente en forma sencilla para que pueda entender adecuadamente la explicación, además de hacerle una recomendación para el futuro acerca del fármaco involucrado.

Perspectivas.

Es posible que cuando los fármacos resultantes de los estudios de biología molecular sean más precisos en cuanto a su mecanismo de acción y no produzcan varios efectos como lo hacen los fármacos actuales, se puedan disminuir o incluso desaparecer las reacciones adversas, pero ese futuro desgraciadamente se encuentra algo lejano todavía, por lo cual lo mejor que podemos hacer en la actualidad es estudiar sus causas cuando estas se presenten, con el objeto de intentar disminuir su aparición al máximo. Una posibilidad, no tan remota, puede ser el estudio genómico de cada paciente, lo que nos puede sugerir los medicamentos, las dosis y los intervalos entre ellas en forma individualizada para cada paciente. Quizás esto pueda ser una realidad entre 5 y 10 años.

IMPACTO SOCIOECONOMICO DEL MANEJO DEL ASMA

El asma, enfermedad de alta prevalencia en la población joven, uno de los principales motivos de atención médica en la infancia, se acompaña de un gran deterioro de la calidad de vida, limitaciones físicas y funcionales, bajo desempeño académico, fallas en las relaciones interpersonales; sujeta a tratamientos largos y complicados, conlleva a sufrir altos costos sociales, familiares y económicos.

Se define como una enfermedad inflamatoria crónica de la vía aérea, donde participan diversas células y productos celulares que condicionan incremento en la respuesta de la vía aérea, reflejada por episodios recurrentes de obstrucción al flujo aéreo, generalmente reversible, evidenciado por sibilancias, dificultad para respirar, tiro intercostal, tos y opresión torácica, condicionada por hiperreactividad bronquial (HRB); tiene su mayor expresión durante la noche y temprano en la mañana.

Su prevalencia varía de acuerdo a la zona geográfica, clima, estilo de vida y desarrollo económico; hace poco más de 15 años la prevalencia se incrementó de manera importante, principalmente en población joven del sexo femenino.

Existen diversos factores de riesgo que aumentan su prevalencia, como el vivir en zonas urbanas, estilo de vida, alimentación, contacto con contaminantes, (causan más inflamación). Recientemente la obesidad se ha relacionado estrechamente con la presencia y agravamiento del cuadro asmático, entre otros.

El diagnóstico se basa en la historia clínica, (antecedentes heredofamiliares, entorno social y ambiental), examen físico y cuando es posible pruebas de función pulmonar, con apoyo en estudios de laboratorio y gabinete.

El cuadro clínico característico se presenta con tos, sibilancias, secreciones bronquiales y dificultad respiratoria variable (disnea). Es de carácter episódico, con exacerbaciones que ceden espontáneamente o mediante tratamiento farmacológico. En los periodos entre las crisis el paciente puede estar asintomático y la exploración física suele ser normal. El cuadro agudo generalmente es de presentación súbita y requiere del uso oportuno de medicamentos broncodilatadores y antiinflamatorios sistémicos, ya que puede poner en riesgo la vida, mientras que crónicamente, el paciente suele referir tos intermitente, exacerbada por aire frío, irritantes y contaminantes como el humo del cigarro, ejercicio físico y exposición a aeroalergenos; ocasionalmente los síntomas son constantes, con exacerbaciones esporádicas que nos expresan lo grave y descontrolado que está el padecimiento; lo anterior conlleva a la necesidad de utilizar mayor cantidad de medicamentos y a realizar más exámenes y procedimientos.

El curso crónico inflamatorio, base de la enfermedad, hace que la piedra angular del tratamiento sea la terapia antiinflamatoria temprana, más que la sintomática, pero es indispensable evitar los factores de riesgo. En el cuadro I se presentan los objetivos del tratamiento.

Cuadro I. Objetivos del tratamiento del asma

- Mejoría de los síntomas crónicos con medicamentos mínimos.
- Prevención o disminución de las exacerbaciones agudas y de la intervención médica de urgencias.
- Optimización de la función pulmonar.
- Minimización de trastornos del sueño desencadenados por los síntomas.
- Normalización de actividades diarias y de atención escolar.
- Minimización de efectos secundarios de fármacos, particularmente en el crecimiento, apariencia y desarrollo escolar.
- Participación en actividades deportivas.
- Educación e involucro tanto del paciente como de los miembros de la familia en el manejo.

Para que la intervención terapéutica sea efectiva, se debe tener un buen control ambiental, un programa de educación al paciente, sus familiares y médicos de la comunidad, manejo farmacológico y, en casos seleccionados, donde el factor alérgico es relevante, inmunoterapia específica por alergólogos certificados.

Hay que evitar la exposición a los aeroalergenos más importantes (ácaros del polvo, mohos, pólenes, etc.) y contaminantes como humo de tabaco, sustancias químicas, (perfumes, pinturas, solventes, gasolina etc.), para ello se han recomendado algunos puntos básicos, como la limpieza intensiva del cuarto del paciente, lo que evita el acúmulo de polvo casero, cubrir el colchón y su base, no usar almohadas de plumas ni muñecos de peluche. Las mascotas deben permanecer fuera de casa.

Hay que recordar que la eficacia del manejo farmacológico depende en gran medida de la adherencia al tratamiento, es por ello que se debe buscar un plan terapéutico sencillo y claro.

Los medicamentos para el cuadro agudo son llamados de rescate, mientras que para el crónico se les denomina de control, objetivo principal de la intervención médica.

Los de rescate son principalmente los broncodilatadores Beta2 agonistas de acción rápida, (SABA), revierten de forma casi inmediata y por tiempo limitado el espasmo del músculo liso bronquial. Su mecanismo de acción está relacionado por la interacción con el receptor β_2 agonista que se encuentra en la membrana celular y al acoplarse impide la entrada de calcio intracelular, lo que condiciona broncodilatación. El salbutamol es el más representativo de ellos, su inicio de acción es rápido, tiene su efecto máximo a los 15 minutos y su vida media es de 4 a 6 horas. Puede administrarse solo o combinado con anticolinérgicos, ya sea en aerosol dosis medida (IDM) o por nebulización.

Los β_2 agonistas de acción prolongada (LABA) son útiles para ayudar al control a largo plazo cuando no hay buena respuesta a los tratamientos habituales, ya que previenen los síntomas nocturnos y el asma inducido por ejercicio. Su

vida media es de 12 horas, por sus probables efectos deletéreos de la función pulmonar e incremento en el riesgo de asma fatal, no se recomienda usarlos solos, por lo que siempre deben asociarse a un esteroide inhalado; hay presentaciones combinadas en IDM y en polvo seco para inhalar.

Los corticosteroides son los agentes antiinflamatorios más potentes de que se dispone por vía sistémica, tanto oral, intramuscular o intravenosa se emplean durante las exacerbaciones a dosis equivalentes a 1 miligramo de prednisona por kilo de peso al día, en cursos cortos de 5 a 7 días, o bien para el control de pacientes graves que no logran la remisión total de los síntomas, ajustando la dosis a la menor cantidad de medicamento posible dados su efectos secundarios. Su mecanismo de acción en el asma estará dirigido a inhibir la respuesta inflamatoria, evitando la liberación de fosfolipasa A2 y de citocinas inflamatorias. Disminuyen la HRB, previenen la respuesta alérgica tardía y mejoran la función pulmonar. Los preparados para usarse tópicamente en la vía aérea son la principal arma terapéutica para el control a largo plazo; existen diversas sales, como la Fluticasona, Mometasona, Budesonide, Ciclesonide, entre otras, cuya eficacia y seguridad en niños y adultos está demostrada; están disponibles en IDM, polvo seco para inhalar y solución para nebulizar.

Otro grupo de antiinflamatorios son los antagonistas de los receptores de leucotrienos, que bloquean la formación de cisteinil leucotrienos (LTC₄, LTD₄ y LTE₄) y tienen efecto broncoconstrictor, proinflamatorio y mucorreico; han demostrado ser efectivos para mejorar los síntomas, disminuir el uso de beta-agonistas y esteroides sistémicos en niños desde los 6 meses de edad con asma leve persistente o intermitente.

Comparados con los esteroides inhalados son igual de efectivos para disminuir los síntomas clínicos, pero no en la disminución del grado de inflamación, el número de recaídas, ni días de hospitalización.

Tanto el manejo agudo como a largo plazo representan un alto costo y genera gastos excesivos, requiere de tiempo y

esfuerzo, implica grandes limitaciones al grupo familiar, lo que favorece que el apego sea inadecuado, genere un mayor número de crisis por año, con de síntomas persistentes y mala calidad de vida.

Se estima que más de 3 millones de familias incurren en gastos catastróficos (gastos en salud superiores al 30% de la capacidad de pago, descontando el gasto en alimentación), o empobrecedores (gastos de cualquier índole que llevan a la familia a la pobreza). Muchas veces el asma y sus complicaciones caen en estos rubros, ya que generan costos que afectan la economía familiar, tanto en forma directa, que incluye principalmente hospitalizaciones, visitas médicas, medicamentos, e indirectos, como pérdida de días de trabajo o escuela, por acudir a urgencias o al consultorio en citas no programadas, uso de transporte, alimentos y hospedaje necesario para obtener la atención.

La mayoría de los estudios sobre los costos del asma indican que los directos superan por mucho a los indirectos, por las hospitalizaciones y el uso de medicamentos. Si se tiene un buen control, la cantidad de pacientes hospitalizados o que acuden a urgencias es muy inferior a los que asisten al consultorio médico.

Para el tratamiento crónico en algunas ocasiones se destina

entre 40 y 70%, del gasto, mientras que las exacerbaciones, suponen 30% y el resto es para hospitalización. Las visitas médicas generan un costo relativamente menor a los anteriores y es muy similar, tanto si el paciente es valorado en el hospital o en el consultorio del médico; algunas series han determinado que puede llegar a representar hasta el 50% del costo directo.

Se ha identificado que el gasto se incrementa entre dos a cinco veces más al tratar un cuadro grave persistente que uno leve. Lo mismo ocurre cuando se tratan las exacerbaciones.

Cuando los pacientes con asma generan un gasto elevado a los servicios de salud estatal se considera que no están siendo bien diagnosticados o tratados.

Para corregir estas deficiencias se ha recomendado seguir los lineamientos que marcan las diferentes guías de diagnóstico y manejo e insistir en capacitar a los médicos de primer contacto para diagnosticar correctamente al paciente e instituir el tratamiento adecuado de acuerdo a su intensidad. En el cuadro II se presentan los tratamientos sugeridos por las Guías de la Estrategia Global de Prevención y Manejo del Asma (GINA por sus siglas en ingles), para lograr el control de acuerdo a su intensidad.

Cuadro II. Clasificación y tratamiento del asma.

Reducir	Controlar		Aumentar	
Pasos del tratamiento de acuerdo al control de la enfermedad				
Educación				
Control ambiental				
Broncodilatador de acción rápida por razón necesaria (SABA)				
	Seleccionar uno		Agregar a lo anterior uno o más	
Puede no requerir tratamiento de control a largo plazo	CSI a dosis bajas o ALT	CSI a dosis baja mas ALT o LABA (mayores de 5 años) o TAP o aumentar la dosis de CS	CSI dosis alta y LABA o ALT o TAP	Esteroides orales o Anticuerpos monoclonales anti IgE, (mayores 12 años)
Intermitente	Leve persistente	Moderada persistente	Grave persistente	Grave persistente no controlada

CSI.- Corticoides inhalados. LABA.- Broncodilatador beta dos de larga acción. ALT.- Antileucotrienos. TAP.- Teofilina acción prolongada.

Modificado de GINA 2009.

La adecuada combinación de medicamentos es uno de los principales objetivos a cubrir para tener éxito en el control. Los medicamentos más efectivos para las crisis son los agonistas B2 de corta acción, mientras que para la inflamación los esteroides sistémicos (cuadro agudo) y para el control a largo plazo los inhalados; los antileucotrienos son imprescindibles para restablecer la capacidad respiratoria, evitar recaídas y mayor daño pulmonar.

Además se requiere cooperación estrecha entre el paciente, sus padres, el pediatra que proporciona la atención primaria y el especialista en asma para poder alcanzar los objetivos del tratamiento.

Se ha demostrado que la participación activa de un especialista se traduce en disminución de la morbilidad, incluyendo menos visitas a urgencias y hospitalizaciones, reducción de la estancia hospitalaria, del ausentismo escolar y del costo total de los gastos por la atención de la enfermedad.

Existen varias razones para recomendar la valoración del paciente por un especialista, algunas son más obvias que otras, pero todas son importantes, por ejemplo, en el cuadro III presentamos algunas recomendaciones e indicaciones para referir al paciente con un especialista en asma, (neumólogo o alergólogo).

Cuadro III. ¿Cuándo referir al paciente con el especialista?

1. Asma inestable que requiere ajustes frecuentes de los medicamentos.
2. Respuesta al tratamiento incompleta, limitada o muy lenta que interfiere con la calidad de vida del paciente.
3. Uso excesivo de broncodilatadores β2-agonistas a pesar del empleo de antiinflamatorios.
4. Identificación de alérgenos o de otros factores ambientales que puedan ser la causa de la enfermedad.
5. Valoración alérgica.
6. Educar al paciente o a los padres sobre el papel de los alérgenos y de otros factores ambientales.
7. Necesidad de administración de inmunoterapia con alérgenos.
8. Alteración de la dinámica familiar.
9. Tos crónica que no responde al tratamiento habitual.
10. Cuando existe otra enfermedad que complica el tratamiento del asma.
11. Ausentismo escolar de repetición.
12. Episodios continuos de asma nocturna.
13. Incapacidad del paciente para participar en las actividades diarias normales y el ejercicio a pesar del empleo de β2-agonistas.
14. Empleo de múltiples medicamentos a largo plazo.
15. Uso frecuente de corticosteroides.
16. Labilidad excesiva en la función pulmonar.
17. Cuando existe duda en el diagnóstico.
18. Para aclarar los efectos colaterales que han ocurrido o que pueden presentarse con el tratamiento.
19. Establecer medidas de prevención en los lactantes de alto riesgo.
20. Crisis de asma grave, con pérdida de la conciencia, crisis convulsiva, paro respiratorio o respiración asistida que han puesto en peligro la vida del paciente.
21. Cuando se requieren visitas a urgencias u hospitalizaciones para poder controlar el asma.
22. Cuando el paciente solicita la valoración.



**Mesa Directiva
2009 - 2010**

Dr. Manuel H Ruiz de Chávez *Presidente*
 Dr. Armando Mansilla Olivares *Secretario General*
 Dr. David Kershenobich *Vicepresidente*
 Dr. Javier Mancilla Ramírez *Tesorero*
 Dr. Pablo A. Kuri Morales *Secretario Adjunto*

Editor
Dr. Juan Urrusti Sanz

Diseño y Formación
Luis Roberto Vidal Gómez

Impresión y Difusión
Germán Herrera Plata
R.04-2007-062510263000-106

**Boletín
I.C.T.
2010
Vol. XIX
No. 5**