

El control de los desencadenantes inhalables disminuye el requerimiento prolongado de farmacoterapia en pacientes asmáticos.

Manuel Hernández¹, Siham Salmen¹, Lisbeth Berrueta¹, Maritza Navas¹, Betty Sánchez¹, José Muñoz¹, Rosa Delgado², Edilio Romano² y Antonio Rangel¹.

¹Instituto de Inmunología Clínica, Facultad de Medicina, Universidad de Los Andes, Mérida, Venezuela, E-mail: sihamsa@hotmail.com y

²Post-grado de Pediatría Hospital Universitario de Los Andes, Mérida-Venezuela.

Palabras clave: Asma atópica, control de antígenos inhalables, IgE, farmacoterapia.

Resumen. Los conocimientos adquiridos durante la última década de investigación sobre la inmunopatogenia del asma han demostrado que el proceso inflamatorio es un factor preponderante de la enfermedad. Además de la herencia, la presencia de desencadenantes inhalables son los elementos predisponentes más importantes. El presente trabajo constituye un estudio clínico terapéutico longitudinal, diseñado para valorar el efecto de la combinación del uso de farmacoterapia y control medio-ambiental, en 45 pacientes asmáticos pediátricos procedentes de la consulta de Inmunología Clínica. Los pacientes admitidos en el estudio, presentaron por lo menos dos crisis asmáticas mensuales durante los últimos cuatro meses. Al ingresar en nuestra consulta, los pacientes recibieron tratamiento farmacológico único con teofilina (grupo A), beclometasona (grupo B) o salbutamol (grupo C), durante las dos primeras semanas, combinado con medidas específicas de control de desencadenantes inhalables. Después de un período de observación de 6 meses, se evidenció mejoría clínica estable, asociado a una modificación favorable del FEV1, CVF y PEF, disminución significativa de los niveles séricos de IgE en los tres grupos ($p < 0,02$; 0,005 y 0,02 respectivamente) independientemente del fármaco utilizado. Durante el estudio se monitoreo la cantidad de ácaros, presentes en muestras tomadas de las viviendas, observándose una disminución de los mismos, asociado con la

mejoría clínica de los pacientes. Sólo en aquellos pacientes en quienes persistieron los síntomas (grupo A 31%, grupo B 29% y grupo C 9%) se comprobó que las medidas de control de desencadenantes ambientales no se cumplieron cabalmente. Estos pacientes mejoraron notoriamente al sistematizar la aplicación de las medidas higiénicas sin requerir nuevamente de farmacoterapia. Estos resultados nos permiten sugerir que la disminución de los desencadenantes inhalables es fundamental para el control de los pacientes asmáticos, en combinación con una farmacoterapia racional.

Control of inhalable triggering factors decrease pharmacotherapy requirement in patients with asthma.

Invest Clín 2000; 41(1): 3-18.

Key words: Atopic asthma, inhaled triggering factors, IgE, pharmacotherapy.

Abstract. The past decade of research has led to a greater understanding of the pathogenesis of asthma and, in particular, the pivotal role of the underlying inflammatory process. Along with inheritance in atopic patients, the presence of inhaled triggering allergens are considered the predominant predisponent factors in the development of the disease. We have conducted a longitudinal clinical therapeutic study, which included 45 pediatrics patients with asthma, in order to evaluate whether the removal of any potential inhaled triggering factor, could decrease the requirement of drug based anti-inflammatory therapy. Patients admitted in this study presented at least, two monthly asthma attacks during the last four months. A single treatment with theophyllin (group A), beclomethasone (group B) or salbutamol (group C), was prescribed during the first 2 weeks, along with specific instructions to avoid inhaled allergens. Regardless of the drug used, patients showed impressive and prolonged clinical improvement during 6 months, reduction of total IgE serum levels in the three groups ($p < 0.02$; 0.005 and 0.02 respectively) and favorable modification of force expiratory volume at the first second, forced vital capacity and flow expiratory peak. During the observation period a constant monitory of mites allergens concentrations was performed, showing a decrease of these antigens, associated with clinical improvement, and only in those patients who remained symptomatic (group A 31%, group B 29% and group C 9%), failures performing the measures designed to reduce their exposure to environmental allergens, was demonstrated. These results suggest that reduction of inhaled triggering factors may decrease the requirement of anti-inflammatory drug therapy to control the symptoms in patients with asthma.

Recibido: 6-7-99. Aceptado: 9-2-2000.

INTRODUCCIÓN

La comprensión del conocimiento sobre la patogenia del asma ha variado en los años recientes al establecerse que intervienen en forma preponderante diferentes mecanismos de inflamación mediados por células y por productos solubles del sistema inmunológico (1-3). Como consecuencia ha ocurrido una reorientación de las estrategias terapéuticas hacia el control de la inflamación (4) como elemento fundamental para disminuir las consecuencias derivadas en el tejido bronquial. Los hallazgos histopatológicos y los contajes celulares han demostrado que los mecanismos de inflamación aun cuando pueden variar en cuantía y en velocidad de respuesta, parecen ser cualitativamente indistinguibles y en algunos aspectos idénticos en asmáticos atópicos y no atópicos (5-7) siendo posible inducir la migración de células inflamatorias en un segmento pulmonar en sujetos no atópicos mediante la instilación de antígenos de ambrosía (8).

La terapia farmacológica moderna para los pacientes asmáticos se ha unificado alrededor del empleo de esteroides inhalados, broncodilatadores, teofilinas y anti-leukotrienos, con la intención de prolongar los periodos intercrisis y mejorar su calidad de vida (9,10). Sin embargo, preocupa el volumen de publicaciones sobre reacciones adversas ocasionadas por los medicamentos. Los esteroides inhalados administrados prolongadamente se han asociado

con retardo en la velocidad de crecimiento (10-12). El salbutamol (2 agonista) ocasiona efectos en la liberación de la hormona de crecimiento (13) además de los efectos colaterales imputables a este grupo de medicamentos (14). La teofilina aceptada como broncodilatadora para la fase crónica ocasiona náuseas, cefalea, arritmias cardíacas, hiperglicemia e hipokalemia (15) como efectos adversos.

Además de ácaros del género *Dermatophagoides* (16), entre los antígenos inhalables se han identificado algunos hongos saprofitos, cristales de piretrina (17), granos de polen de algunas plantas (18), escamas de animales domésticos (19) y cucarachas (20). La relación entre asma alérgica y sensibilización a antígenos de *Dermatophagoides* es un hecho conocido, de hecho ciertos componentes de los ácaros tienen la capacidad de modular la respuesta inmunológica hacia un patrón de citokinas T helper 2 (21). Al hospedar los pacientes en ambientes con baja densidad de *Dermatophagoides* se logra un estado de mejoría clínica y de los indicadores de la función respiratoria (22,23).

El objetivo central del presente estudio fue demostrar el efecto benéfico sumatorio de combinar un medicamento, salbutamol, beclometasona inhalada o teofilina durante dos semanas, con medidas sistematizadas para la disminución de los desencadenantes inhalables en pacientes asmáticos que se encontraban en período intercrisis. Pudo concluirse que la disminución de los

desencadenantes inhalables permite administrar el tratamiento farmacológico durante menor tiempo que el habitualmente recomendado.

MATERIALES Y MÉTODOS

Criterios de inclusión y exclusión

Se consideraron las siguientes definiciones operacionales: a) asmático, a todo paciente entre 5 y 14 años, con episodios periódicos de tos, sibilancias y disnea paroxística reversibles mediante medicación broncodilatadora (24), conocidos del Servicio de Emergencias Pediátricas por padecer crisis asmáticas con frecuencia no menor de dos episodios mensuales durante los cuatro meses anteriores a su ingreso en el estudio; b) se excluyeron del mismo aquellos pacientes con infección aguda o crónica de las vías respiratorias, o que padeciesen enfermedad cardiovascular responsable de la disfunción respiratoria y c) se denominó asintomático a todo paciente asmático que durante un mes de observación se hubiese mantenido sin tos, sibilancias, disnea o limitación alguna proveniente de disfunción respiratoria.

Diseño

El presente trabajo constituye un estudio terapéutico longitudinal descriptivo que combina el tratamiento farmacológico, sólo en las fases iniciales (dos semanas), con la aplicación metódica de procedimientos para disminuir la concentración de desencadenantes inhalables en la habitación. Los pacientes se encon-

traban en períodos entre una y otra crisis. El tratamiento de los episodios agudos fue realizado de acuerdo con las pautas establecidas en el Servicio de Emergencias Pediátricas del Hospital Universitario de Los Andes y no fue parte del presente trabajo. Al ingresar al estudio fueron adscritos a uno de los tres esquemas terapéuticos farmacológicos establecidos, para el manejo de los pacientes crónicos. Se realizó una valoración clínica integral, se ofreció instrucción específica sobre el asma y su control profiláctico, y se dió inicio a un programa de visitas domiciliarias para completar la instrucción, vigilar el cumplimiento de las normas impartidas y mantener la necesaria comunicación con la familia, además de tomar muestra de polvo en la habitación para monitorear la densidad de *Dermatophagoides sp.* Los pacientes ingresaron al estudio entre los meses de septiembre de 1994 a diciembre de 1995, provenientes de la ciudad de Mérida, Venezuela, situada en una región montañosa del noroeste del país a 1600 m sobre el nivel del mar, con medias mensuales de temperatura entre 19,73 y 20,02°C y 76,6 a 77,9% de humedad relativa durante los 16 meses de observación.

Estadísticamente fue concebido como un estudio autocontrolado en el que los pacientes se constituyeron en su propio control al comparar la media aritmética de los valores de los síntomas y su frecuencia cuantificados, como se explicará más adelante, en los cuatro meses precedentes al ingreso, con la media de los

mismos índices clínicos durante cada uno de los seis meses de tratamiento y evaluación clínica continuada. En el momento del ingreso se explicó detalladamente al paciente y a su tutor la estructura del estudio, los objetivos perseguidos y la cooperación esperada. De todos se obtuvo autorización escrita para ser incluidos en el programa.

Clasificación clínica

Los requisitos clínicos para ingresar en el estudio y la valoración de la evolución mensual de manera retrospectiva, se midieron al asignar valores numéricos a los síntomas presentados durante un mes como unidad de tiempo. La clasificación empleada cuantifica la intensidad y la frecuencia de los síntomas, presentados por el paciente durante un mes (tos, sibilancias, disnea, *status asthmaticus* e insuficiencia respiratoria), mediante dos aproximaciones: a) al síntoma o manifestación clínica mayor (grado clínico: GC) percibido por el paciente o su tutor, valorado en escala de 0 a 5. Así a los pacientes especificados como asintomáticos durante un mes, se les asignó el valor GC= 0; aquellos con solo tos seca o productiva, sin sibilancias ni disnea, se les asignó GC= 1; con o sin tos pero con sibilancias, se les asignó GC= 2; disnea franca o crisis clásica de asma GC= 3; *status asthmaticus* GC= 4; insuficiencia respiratoria aguda definida mediante mediciones de gases en sangre arterial GC= 5. Al final de cada mes, se contabilizó el GC máximo presentado como expresión de la intensidad del

asma. b) La frecuencia de los síntomas (índice de frecuencia: IF) se cuantificó de acuerdo con la periodicidad del GC. Así: IF= 0 si el paciente se mantuvo asintomático; IF= 0,5 puntos si durante uno o más días de cada semana se presentaron manifestaciones de GC= 1 o GC= 2. Al GC= 3 se le asignaron dos puntos por cada vez que se presentase. Los GC= 4 y GC= 5 se contabilizaron con diez puntos por cada ocurrencia. Al finalizar el mes de observación se realizó la sumatoria de los IF ocurridos. En esta forma, la valoración del paciente incluyó el GC (intensidad de los síntomas) seguido del IF (periodicidad de los síntomas) en el mes precedente para dar una idea global, expresada numéricamente, sobre la gravedad del asma. La ventaja que a nuestro criterio ofrece esta escala numérica en la descripción clínica de cada paciente es el poder realizar mediciones estadísticas que permitan unificar los criterios clínicos. En la Tabla I se presentan algunos ejemplos sobre el manejo de esta clasificación.

Selección de pacientes

Se admitieron en el estudio 45 pacientes asmáticos con edades comprendidas entre 5 y 14 años, referidos del Servicio de Emergencias después de haber sido tratados por crisis asmática aguda. Fueron admitidos aquellos pacientes que presentaron GC mayor ó igual a 3 e IF no menor de 4, como promedios, en los 4 meses precedentes al estudio. A su ingreso les fue elaborada una historia clínica y se impartie-

TABLA I
EJEMPLOS SOBRE LA CUANTIFICACIÓN E INTERPRETACIÓN
DE LAS MANIFESTACIONES CLÍNICAS DEL ASMA DE ACUERDO
CON LA SEVERIDAD Y FRECUENCIA CON QUE SE PRESENTAN LOS SÍNTOMAS

CLASIFICACIÓN	MANIFESTACIONES CLÍNICAS
GC 4, IF 12	Un <i>status asthmaticus</i> en el mes (10 puntos) y un episodio de asma (2 puntos) durante el mismo período.
GC 3, IF 4	Un episodio de asma en el mes (2 puntos) y sibilancias o tos durante cuatro semanas (2 puntos) en el mismo período.
GC 2, IF 1,5	Sibilancias o tos durante tres semanas (1.5 puntos) en el mes de observación.
GC 1, IF 0,5	Tos durante cuatro días o durante una sola semana en el mes de observación.

ron, individualmente, las instrucciones detalladas sobre el programa de tratamiento.

Control de desencadenantes inhalables (tratamiento profiláctico)

Se centró la atención en la instrucción teórica y práctica sobre los procedimientos de limpieza del dormitorio del paciente, para inducir disminución de la densidad de desencadenantes inhalables. Se recomendó fundamentalmente lo siguiente: a) detectar y corregir humedad o filtraciones de agua que hubiese, en paredes, pisos y *closets* de la habitación; b) disminuir al mínimo posible los objetos contenidos dentro de la habitación, especialmente libros, papeles y cajas de cartón, así como adornos y juguetes felpudos. Esta previsión incluía los objetos no indispensables que estuviesen almacenados en los *closets*; c) evitar el empleo de las aspiradoras convencionales porque agitan el polvo incrementando la posibilidad

de su inhalación. En su lugar se recomendó el uso de aspiradoras dotadas de filtro de agua, las cuales aun sin ser las idealmente recomendadas por la AAAAI (las aspiradoras que utilizan el sistema de filtros con alta eficiencia para partículas-HEPA), eran las disponibles por algunos pacientes, mientras que en otros se sugirió evitar el uso de escobas y cepillos para la limpieza del piso de la habitación. En sustitución se recomendó utilizar paños húmedos para tal fin e incluir muebles y paredes en la limpieza semanal; d) cada dos semanas realizar, fuera de la habitación, limpieza estricta del colchón o colchones, almohadas y cobijas contenidos en la misma. Estos procedimientos incluían la exposición al sol de los colchones durante una hora y la ejecución de maniobras para la eliminación del polvo mediante aspiración o con el recurso alternativo de sacudirlo repetidamente con una vara. Adicionalmente se recomendó que las co-

bijas y almohadas fuesen limpiadas en secadora eléctrica a 90°C durante 20 minutos semanalmente; e) como medida adicional, con la intención de promover la expectoración, se indicó someter al paciente a un ambiente saturado con vapor de agua durante 30 minutos diariamente, preferiblemente antes de acostarse, en el momento de tomar el baño diario. Se insistió en la necesidad de evitar el uso de vaporizadores dentro del dormitorio del paciente para evitar el aumento de la humedad relativa que pudiera favorecer el crecimiento de las poblaciones de *Dermatophagoides sp* y otros desencadenantes.

Tratamiento farmacológico

Al finalizar el tratamiento ambulatorio indicado en la Emergencia Pediátrica, se asignaron 15 pacientes en cada uno de los siguientes grupos de tratamiento farmacológico mantenido durante dos semanas: grupo A: teofilinato de colina por vía oral, a dosis inicial de 5 mg/kg de peso y por dosis, cada ocho horas (25). Grupo B: beclometasona inhalada a dosis de tres inhalaciones diarias (100 µg por inhalación) (26). Grupo C: salbutamol por vía oral, tres dosis diarias de 0,10 mg por kg de peso corporal (27). Finalizado el lapso de inducción terapéutica de dos semanas, se omitió la administración de fármacos a todos los pacientes y se mantuvieron, exclusivamente, las medidas de control de desencadenantes inhalables durante el tiempo de observación (seis meses). Dependiendo de la gravedad de los síntomas, los pacientes y

sus familiares habían recibido instrucción precisa para reiniciar el uso de los medicamentos mencionados a las mismas dosis en caso de presentar síntomas menores de asma (GC=1), mientras que en aquellos con $GC \geq 2$, se les indicó recurrir al Servicio de Emergencia Pediátrica. Todos los pacientes fueron valorados mensualmente por uno de los médicos del equipo de trabajo para constatar la evolución clínica, el cumplimiento del esquema terapéutico y estimular la observación de las medidas de control de desencadenantes inhalables.

Visitas a domicilio

Cada uno de los pacientes recibió una visita a domicilio inmediatamente después del ingreso y mensualmente durante el período del estudio, sin anuncio previo. Se persiguieron los siguientes objetivos: a) tomar muestras de polvo de la habitación y del colchón; b) instruir, vigilar y estimular el cumplimiento de las normas de limpieza de la habitación; c) constatar la evolución clínica de los pacientes.

Toma de muestras de polvo y conteo de *Dermatophagoides sp*

Se tomaron muestras de polvo en las habitaciones para establecer la concentración relativa de *Dermatophagoides sp.*, como indicador del estado de limpieza de la habitación antes y después de realizar los procedimientos descritos anteriormente. La presencia de ácaros microscópicos se indagó mediante cepillado de toda la superficie del col-

chón del paciente y el de los acompañantes si los hubiese, para la obtención de polvo. El material recolectado fue colocado en una placa de Petri estéril que se mantuvo a 4°C hasta el momento de su procesamiento. La cuantificación de los ácaros se realizó según el procedimiento de flotación descrito (28). La muestra obtenida, filtrada en cernidor de acero, pesada en balanza analítica fue suspendida en solución saturada de cloruro de sodio con 0.5 mL de SDS al 4% a concentración uniforme de 100 mg de polvo por mL de solución. Después de mezclar adecuadamente se dejó sedimentar por cinco minutos y en el sobrenadante se efectuó el conteo de ácaros mediante microscopía estereoscópica (Wild Heerbrugg) como número de ácaros por 100 mg de polvo. Este procedimiento fue realizado al ingreso y cada dos meses, como control, o cuando el GC y el IF obligaban al paciente a reiniciar el tratamiento farmacológico o a consultar al Servicio de Emergencias.

Exploración de la función pulmonar

A todos los pacientes les fueron practicadas exploraciones de la función pulmonar mediante espirómetro Spiro Analyzer ST90 (Fukuda Sangyo), al ingreso, a los tres y a los seis meses del estudio. Se hicieron mediciones de VEF1, CVF y PEF. El equipo de exploración fue calibrado periódicamente para procurar resultados reproducibles; los valores de referencia se adaptaron a la edad y talla del paciente.

Determinación del porcentaje de eosinófilos en sangre e IgE sérica

Se tomaron muestras de sangre venosa periférica al ingreso, a los tres y a los seis meses del seguimiento a cada uno de los pacientes. Una alícuota fue colectada en EDTA para el conteo microscópico de eosinófilos y otra sin anticoagulante, para la determinación de los niveles totales de IgE, mediante procedimiento inmunoenzimático (Pharmacia Phadezym IgE Prist) (29).

Análisis estadístico

La comparación entre los grupos se realizó mediante la aplicación de la *t de student* pareada y se consideró estadísticamente significativo cuando el valor de *p* fue menor de 0,05.

RESULTADOS

Se evaluaron 45 niños con edades comprendidas entre 5,1 y 13,4 años de edad ($8,4 \pm 2,75$ años), 17 eran del sexo femenino y 28 del sexo masculino, conocidos como asmáticos con crisis periódicas. El 95% de los pacientes fueron clasificados en los niveles socioeconómicos II, III y IV de la clasificación modificada de Graffar (30). Durante las entrevistas personales y las visitas domiciliarias pudo apreciarse buena motivación y cooperación hacia el programa de control de desencadenantes inhalables, independiente del grado de instrucción de los padres (datos numéricos no expresados). El ingreso y el seguimiento de los pacientes se cumplió a lo largo de 16 meses de

donde puede inferirse que las fluctuaciones de humedad relativa se distribuyó en forma no sesgada entre todos los sujetos.

Clasificación clínica

La clasificación clínica mensual empleada para valorar la evolución permitió relacionar los dos elementos constitutivos de la morbilidad del asma, intensidad de los síntomas y frecuencia con que se presentan, con la eficacia de las medidas terapéuticas empleadas. Al ingreso, la media del GC de los 45 pacientes fue de 3,12 y el IF para los asignados al grupo A de 15,6; 9,2 para los del grupo B y 15,5 para los pacientes del grupo C. No se encontraron diferencias estadísticas significativas entre los tres grupos para el GC ni para el IF en el momento de ingresar al estudio ($p= 0,25$).

La Tabla II muestra el resumen de la evolución de los 45 pacientes desde el momento del ingreso y durante los seis meses de observación. Puede apreciarse que desde el primer mes de tratamiento se indujo un GC e IF de cero en 31 pacientes (68,9%) y que en los meses subsiguientes se mantuvieron en condición de asintomáticos entre 32 y 41 pacientes por mes (entre 71,1 y 91,1%).

Grupos terapéuticos

En la Tabla III se muestra la evolución clínica de acuerdo con los grupos terapéuticos farmacológicos, al ingreso, a los tres y a los seis meses de tratamiento. Aún cuando en el grupo B el IF inicial fue inferior a los dos restantes, pudo observarse que la mejoría clínica y de los parámetros utilizados para medir la función pulmonar de los pacientes, fue

TABLA II
 EVOLUCIÓN CLÍNICA DE LOS PACIENTES ASMÁTICOS.
 COMPARACIÓN DEL GRADO CLÍNICO E ÍNDICE DE FRECUENCIA
 AL INGRESO Y DURANTE EL TIEMPO DE OBSERVACIÓN

	MESES DE OBSERVACIÓN						
	INGRESO	1	2	3	4	5	6
GC ¹	3,12 (0,36)	1,85 (0,83)	1,87 (0,87)	2,29 (0,50)	2,40 (0,57)	1,57 (1,91)	1,15 (0,89)
IF ²	6,45 (8,63)	1,84 (3,21)	0,77 (0,82)	1,66 (1,40)	1,79 (0,85)	0,82 (1,22)	0,77 (1,30)
n ³	45 (100%)	14 (31)	10 (22)	13 (18)	4 (8,8)	4 (8,8)	6 (13)
<i>p</i>		0,03	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01

¹ Indica media del valor de Grado clínico al ingreso y en los seis meses de tratamiento. Entre paréntesis la desviación estándar. ² Indica media del valor del índice de frecuencia al ingreso y en los seis meses de tratamiento. Entre paréntesis la desviación estándar. ³ Número de pacientes con síntomas durante cada lapso de observación. Entre paréntesis el porcentaje de pacientes que presentaron algún síntoma.

TABLA III
EVOLUCIÓN DE LOS PACIENTES ASMÁTICOS SEGÚN EL GRUPO TERAPÉUTICO
DE ACUERDO CON EL GRADO CLÍNICO Y EL ÍNDICE DE FRECUENCIA
AL INGRESO, A LOS 3 Y A LOS 6 MESES DE TRATAMIENTO

	GRUPO A		GRUPO B		GRUPO C	
	GC	IF	GC	IF	GC	IF
Ingreso	3,28 (0,48)	15,6 (10)	3,16 (0,40)	9,2 (4,70)	3,16 (0,40)	15,5 (4,10)
3 Meses	2,14** (0,89)	2,8* (1,78)	1,66* (1,36)	1,66* (0,98)	1,88** (0,98)	1,66** (0,98)
6 Meses	0	0	0,66 (1,21)	0,80 (1,78)	1,00 (1,54)	0,66 (1,03)

Las cifras entre paréntesis corresponden a la desviación estándar. * $p < 0,05$. ** $p < 0,01$.

independiente del medicamento recibido. Al finalizar el estudio el porcentaje de meses/paciente en condición asintomática (GC=0 e IF=0) para el grupo A fue del 83% del tiempo de observación, para el grupo B de 78% y para el grupo C de 73%. No hubo diferencias estadísticas significativas inter grupos ($p > 0,1$; datos numéricos no incluidos). Sólo en aquellos pacientes en quienes persistieron los síntomas (grupo A 31%, grupo B 29% y grupo C 9%) se comprobó que las medidas de control de desencadenantes ambientales no se cumplieron cabalmente. Estos pacientes mejoraron notoriamente al sistematizar la aplicación de las medidas higiénicas.

Exploración de la función pulmonar

Se observó una mejoría significativa en la media de los porcentajes del FEV1, CVF y PEF al comparar los valores del ingreso con la media de los apreciados al egreso. Así, para el grupo A la significancia esta-

dística fue $p < 0,03$, 0,0004 y 0,03 respectivamente, para el grupo B fue $p < 0,004$, 0,005 y 0,0008 respectivamente y para el grupo C fue $p < 0,03$, 0,006 y 0,009 respectivamente (Tabla IV).

Contaje de eosinófilos y determinación de IgE sérica

Los niveles de eosinófilos en sangre periférica al ingreso del estudio fueron 11, 12 y 10% para los tres grupos respectivamente y al finalizar el estudio fueron 9,5, 7 y 8 ($p = 0,36$, 0,03 y 0,2 respectivamente). Sólo se apreció diferencia significativa en los contajes de eosinófilos en los pacientes que recibieron esteroides inhalados.

La media de los niveles de IgE total al finalizar el estudio para los tres grupos se redujo significativamente para el grupo A ($p < 0,02$), para el grupo B ($p < 0,005$) y para el grupo C ($p < 0,02$) (Tabla V). No se demostró diferencia en la disminución de los niveles de IgE entre los tres grupos terapéuticos.

TABLA IV
COMPARACIÓN DE LOS VALORES DE LA FUNCIÓN PULMONAR
DE 45 PACIENTES ASMÁTICOS AL INGRESAR Y AL FINALIZAR
EL ESTUDIO SEGÚN LOS GRUPOS TERAPÉUTICOS

	VEF1(%)		CVF(%)		PEF(%)	
	Ingreso	Egreso	Ingreso	Egreso	Ingreso	Egreso
Grupo A	67	89*	65	95**	54.4	96**
Grupo B	70	91**	65	90**	59	85**
Grupo C	73	89*	67	89**	64.5	88**

* $p < 0,05$. ** $p < 0,01$.

TABLA V
NIVELES SÉRICOS DE IgE TOTAL EN 45 PACIENTES ASMÁTICOS CRÓNICOS
AL INGRESAR Y AL FINALIZAR EL ESTUDIO SEGÚN LOS GRUPOS
TERAPÉUTICOS

GRUPOS TERAPÉUTICOS	IgE (UI/ml)	
	INGRESO	EGRESO
A	1871	683*
B	1076	505**
C	1268	543*

* $p < 0,05$. ** $p < 0,01$.

Desencadenantes inhalables en la habitación de los pacientes

La presencia de ácaros en el colchón y las habitaciones al ingreso fue corroborada en el 84,4% (8 ácaros/100 mg de polvo) de los pacientes pertenecientes al grupo A, 90% (8.1 ácaros/100 mg de polvo) de los pacientes del grupo B y 88 % (9,3 ácaros/100 mg de polvo) de los pacientes del grupo C. Al finalizar el estudio, la media de ácaros para el grupo A, fue de 0,8/ 100 mg de polvo ($p < 0,002$), con un 30 % (5/15) de viviendas positivas. Para el grupo B fue de 0,9/100 mg de polvo ($p < 0,0001$), con 25% (4/15) de viviendas positivas para ácaros y para

el grupo C 1,1/100 mg de polvo ($p < 0,0003$), con 30% (5/15) de viviendas positivas para ácaros.

DISCUSIÓN

Utilizando la clasificación clínica descrita en materiales y métodos, se realizó la selección de pacientes asmáticos que hubiesen presentado asma clínicamente no menor de GC3 e IF4 como promedio en los cuatro últimos meses, esto permitió reclutar un grupo homogéneo de pacientes para valorar si las modificaciones podían ser imputadas al tratamiento empleando a cada paciente como su propio control. En la Ta-

bla II se muestra la disminución sustancial de los índices clínicos desde el primer mes de tratamiento y que el número de pacientes con algún síntoma disminuyó progresivamente durante el tiempo de observación, así como los valores de la media del GC y del IF en proporciones estadísticamente significativas.

Las medidas empleadas universalmente para el control de la densidad de los desencadenantes inhalables se fundamentan en dos generalizaciones conceptuales: a) asumen, como ya se ha demostrado, que los procedimientos empleados para la limpieza afectan los desencadenantes ambientales por igual y hacen caso omiso del antígeno específico que pudiera ser el sensibilizante en cada paciente y b) emplean como índice del grado de disminución de agentes sensibilizantes al *Dermatophagoides sp* inductor de IgE específica hasta en el 95% de pacientes asmáticos (31). En nuestro caso las medidas de limpieza se centraron en el mantenimiento del dormitorio del paciente, de acuerdo con el conocimiento de que la mayor densidad de ácaros se localiza en la cama y en la lencería de la habitación en comparación con los demás ambientes de la vivienda (28) y que la exposición directa a la luz solar resulta acaricida, virtualmente para el 100% de los *Dermatophagoides* expuestos (32). El método para cuantificar el número de ácaros aislados pudiera presentar limitaciones por defecto, es decir, detectar falsos negativos o estimar una densidad menor de la real. Sin embargo, la pro-

porción de viviendas en las que logró demostrarse la presencia de *Dermatophagoides sp* al inicio del programa y la disminución de los contagios a los 6 meses de evolución, son consistentes con la mejoría según los síntomas.

Como consecuencia de la demostración de los mecanismos inmunopatogénicos del asma, la farmacoterapia se ha orientado hacia el control de la inflamación como elemento central de la atención médica del paciente (1,4). Debe aceptarse paralelamente, que además de la condición hereditaria del asma atópica, el factor común determinante de la enfermedad es la presencia de desencadenantes inhalables. El efecto de los medicamentos empleados en el presente estudio pudo verse potenciado al disminuir la densidad de desencadenantes de la reacción inflamatoria bronquial. Con esta hipótesis central se condujo el tratamiento, caracterizado por la administración de medicamentos según un esquema de horario fijo, por un lapso menor del utilizado corrientemente. La respuesta al esquema terapéutico instaurado no demostró diferencias significativas dependientes del medicamento empleado, excepto para el contagio de eosinófilos. Los valores promedio de los índices clínicos (GC e IF) demostraron una mejoría sustancial que se mantuvo en forma estable durante los seis meses de observación.

La mejoría clínica se correlacionó positivamente con la de los índices de medición de la función respiratoria. Es bien conocido el hecho

de la persistencia de las alteraciones de la función pulmonar a pesar de un estado clínico asintomático aún en individuos en quienes no se presentan manifestaciones de asma durante años (33). Es posible que ésta sea la situación de los pacientes del presente estudio. En la Tabla IV puede apreciarse que si bien los valores esperados para la edad mejoraron significativamente, no se logró la recuperación de la función respiratoria al 100%. Sin embargo, es de hacer notar que para el momento de la medición de egreso, los pacientes se encontraban sin tratamiento farmacológico. Es decir, que ese nivel de recuperación de la función respiratoria se corresponde con las modificaciones introducidas por las medidas para disminuir la densidad de desencadenantes en la habitación. Se hace necesario abordar con mayor precisión la exploración de este aspecto específico en estudios ulteriores.

La disminución significativa de los niveles de IgE sérica total en este estudio puede indicar disminución de la reactividad contra desencadenantes inhalatorios, como había sido demostrado previamente al trasladar pacientes asmáticos atópicos a ambientes con menor densidad de alérgenos domésticos (22,23). Uno de estos estudios (23) pudo comprobar además, la disminución de IgE específica contra *Dermatophagoides* y de la hiperreactividad bronquial provocada con histamina, metacolina y con antígeno de *Dermatophagoides*. De acuerdo con estos conocimientos es posible que las variaciones de los

niveles séricos de IgE total encontradas en el presente estudio estén relacionadas con la disminución de la densidad de desencadenantes inducida por las medidas de limpieza de las habitaciones.

Debe advertirse que a diferencia del estudio de Evans y col (34), en el que el conteo de eosinófilos se encontró significativamente disminuido a las pocas horas de suministrado el medicamento, u otros estudios más recientes en donde se reporta la efectividad de los corticosteroides inhalados en la disminución de la viabilidad de los eosinófilos en las vías aéreas (35,36), el presente estudio confirma el hallazgo a cinco meses y medio de haber utilizado el esteroide. Por no conocer la eventualidad de la helmintiasis como causa de eosinofilia en la totalidad de estos pacientes, debe aceptarse que el conteo de eosinófilos no es específico de reacción alérgica respiratoria e igualmente, que en ausencia de tratamiento antiparasitario la disminución de estas células en sangre periférica difícilmente puede relacionarse con la administración de beclometasona inhalada en el caso de que la eosinofilia fuese manifestación de helmintiasis intestinal. Paralelamente, los pacientes que recibieron el -agonista y la metilxantina no demostraron modificación alguna en los conteos de eosinófilos al finalizar el estudio.

En este estudio hemos seguido la evolución clínica de 45 pacientes asmáticos durante 6 meses, en quienes se analizó los efectos de la combinación de farmacoterapia por

cortos períodos de tiempo y medidas de control ambiental, dirigidas a disminuir la densidad de desencadenantes inhalables, permitiéndonos comprobar la hipótesis de que los requerimientos de medicación farmacológica y la duración de la misma pueden ser disminuidos significativamente sin perjuicio de su eficacia, cuando se realiza simultáneamente la reducción eficaz de la densidad de los alérgenos en la habitación del paciente.

AGRADECIMIENTOS

Los autores expresan su agradecimiento al técnico Alí Calderón por su valiosa ayuda en la exploración funcional respiratoria de los pacientes. Este trabajo fue financiado por el CDCHT-ULA, Proyecto M 461-94-07-A.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. KAY A.B.: Asthma and inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 1991; 87: 893-910.
2. MARONE G.: Asthma: recent advances. *Immunol Today* 1998; 19:5-9.
3. POLITO A.J., PROUD D.: Epithelia cells as regulators of airway inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 102:714-718.
4. COCKCROFT D.W.: Therapy for airway inflammation in asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1991; 87:914-919.
5. BENTLEY A.M., MENZ G., STORZ C., ROBINSON D.S., BRADLEY B., JEFFERY P.K., DURHAM S.R., KAY A.B.: Identification of T lymphocytes, macrophages, and activated eosinophils in the bronchial mucosa in intrinsic asthma. *Am Rev Resp Dis* 1992; 146: 500-506.
6. MARIANI M., AVONI E., HOLLEMBORG J., MATTOLI S.: Cytokine mRNA profile and cell activation in bronchoalveolar lavage fluid from nonatopic patients with symptomatic asthma. *Chest* 1992; 102:661-669.
7. HUMBERT M., MENZ G., YING S., CORRIGAN C.J., ROBINSON D.S., DURHAM S.R., KAY A.B.: The immunopathology of extrinsic (atopic) and intrinsic (non-atopic) asthma: more similarities than differences. *Immunol Today* 1999; 20:528-533.
8. DUPUIS R., COLLINS D.S., KOH Y.Y., POLLICE M., ALBERTINE K.H., FISH J.E., PETERS S.P.: Effect of antigen dose on the recruitment of inflammatory cells to the lung by segmental antigen challenge. *J Allergy Clin Immunol* 1992; 89:850- 857.
9. KERSTJENS H.A., BRAND P.L., HUGHES M.D., ROBINSON N.J., POSTMA D.S., SLUITER H.J., BLEECKER E.R., DEKHUIJZEN P.N., DE JONG P.M., MENGELERS H.J.: A comparison of bronchodilator therapy with or without inhaled corticosteroid therapy for obstructive airways disease. *N Engl J Med* 1992; 327:1413-1419.

10. LIPWORTH B.J.: Modern drug treatment of chronic asthma. *BMJ* 1999; 318:380-384.
11. GROWLEY S., HINDMARSH P.C., MATTHEWS D.R., BROOK C.G.: Growth and the growth hormone axis in prepuberal children with asthma. *J Pediatr* 1995; 126:297-303.
12. POWELL C.V.E., EVERARD M.L.: Treatment of children asthma. Options and rationale for inhaled therapy. *Drugs* 1998; 55:237-254.
13. LANES R., DURAN Z., AGUIRRE J., ESPINA L., ALVAREZ W., VILLAROEEL O., ZDANOWICZ M.: Short and long term effect of oral salbutamol on growth hormone secretion in prepubertal asthmatic children. *Metabolism* 1995; 44:149-151.
14. NICKLAS R.A.: Paradoxical bronchospasm associated with the use of inhaled beta agonists. *J Allergy Clin Immunol* 1990; 85:959-964.
15. ELLIS E.F. : Theophylline toxicity. *J Allergy Clin Immunol* 1985; 76:297-301.
16. KORSGAARD J.: Preventive measures in house dust allergy. *Am Rev Resp Dis* 1982; 125:80-84.
17. DUFF A.L., PLATTS-MILLS T.A.: Allergens and asthma. *Pediatr Clin North Am* 1992; 36:1277-1291.
18. POLLART S.M., REID M.J., FLING J.A., CHAPMAN M.D., PLATTS-MILLS T.A.: Epidemiology of emergency room asthma in northern California: Association with IgE antibody to ryegrass pollen. *J Allergy Clin Immunol* 1988; 82:224-230.
19. DE GROOT H., GOEI H., VAN SWICTER P., AALBERSE R.: Affinity purification of a major and minor allergen from dog extract: Serologic activity of affinity Can fI and Can fIII depleted extract. *J Allergy Clin Immunol* 1991; 87:1056-1065.
20. PORETTA E., O'NEIL C., STARBUCKUS R.: Important sources of cockroach allergens in atopic disease. *J Allergy Clin Immunol* 1986; 77:206-210.
21. SHAKIB F., SCHULZ O., SEWELL H.: A mite subversive: cleavage of CD23 and CD25 by Der p 1 enhances allergenicity. *Immunol Today* 1998; 19:313-316.
22. PLATTS-MILLS T.A., MITCHELL E.B., NOCK P., TOVEY E., MOSZORO H., WILKINS S.R.: Reduction of bronchial hyperactivity during prolonged allergen avoidance. *Lancet* 1982; 25:675-678.
23. PERONI D.G., BONER A.L., VALLONE G., ANTOLINI Y., WARNER J.O.: Effective allergen avoidance at high altitude reduces allergen-induced bronchial hyperresponsiveness. *Am J Resp Crit Care Med* 1994; 149:1442-1446.
24. McFADDEN E.R.: Asthma en: Isselbacher K.J., Braunwald E., Wilson J.D., Martin J.B., Fauci A.S., Kasper D.L. Eds. *Principles of Internal Medicine*. New York: McGraw-Hill, Inc. 1994. p. 1167.

25. RALL T.W.: Estimulantes del Sistema Nervioso Central. Las Xantinas. En: Goodman A, Goodman LS, Gilman A (eds). Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica. México: Editorial Panamericana, 1982, 596.
26. FAHY J.V., BOUSHEY H.A.: Effect of low-dose beclomethasone on asthma control and airway inflammation. Eur Respir J 1998; 11:1240-1247.
27. PRICE A.H., CLISSOLD S.P.: Salbutamol in the 80s. A reappraisal of its clinical efficacy. Drugs 1989; 38:77-122.
28. TOVEY E.R., CHAPMAN M.D., WELLS C.W., PLATTS-MILL T.A.E.: The distribution of dust mite allergen in the houses of patients with asthma. Am Rev Resp Dis 1981; 124:630-635.
29. ZETTERSTROM O., JOHANSSON S.G.: IgE concentrations measured by PRIST in serum of healthy adults and in patients with respiratory allergy. A diagnostic approach. Allergy 1981; 36:537-547.
30. LAXAQUE G., NOGUERA G., MÉNDEZ H.: Investigación de las variables utilizadas en el método de Graffar modificado. Arch Ven Puer Ped 1986; 48:94-105.
31. SHIBASAKI M., ISOYAMA S., TAKITA H.: Influence of age on IgE responsiveness to *Dermatophagoides farinae*: an immunoblot study. Int Arch Allergy Immunol 1994; 103: 53-58.
32. TOVEY E.R., WOOLCOCK A.J.: Direct exposure of carpets to sun light can kill all mites. J Allergy Clin Immunol 1994; 93:1072-1074.
33. HANSEN K.K., LAURSEN E.M., BACKER V., BACH-MORTENSEN N., PRAHL P., KOCH C.: Bronchial responsiveness in children and adolescents: a comparison between previously asthmatic, current asthmatic, and normal subjects. J Asthma 1994; 31:99-107.
34. EVANS P.M., O'CONNOR B.J., FULLER R.W., BARNES P.J., CHUNG K.F.: Effect of inhaled corticosteroids on peripheral blood eosinophil counts and density profiles in asthma. J Allergy Clin Immunol 1993; 91: 643-650.
35. STELLATO C, ASTUTA J, BICKEL CA, SCHLEIMER RP.: An in vitro comparison of commonly used topical glucocorticoid preparations. J. Allergy Clin Immunol 1999; 104: 623-629.
36. WOOD L.J., SEHMI R., GAUVREAU G.M., WATSON R.M., FOLEY R., DENBURG J.A., O'BYRNE P.M.: An inhaled corticosteroid, budesonide, reduces baseline but not allergen-induced increases in bone marrow inflammatory cell progenitors in asthmatic subjects. Am J Respir Crit Care Med 1999; 159:1457-1463.