

ARTÍCULO DE REVISIÓN

# LA REACCIÓN TARDÍA EN ASMA BRONQUIAL

DRA. IRINA GUIDO MENA\*  
DR. ALCIBEY ALVARADO GONZÁLEZ\*\*

## RESUMEN

*Se realiza una revisión de la reacción tardía en la patogénesis del asma bronquial, haciendo énfasis en los cambios, que con el tiempo ha sufrido ésta en cuanto a su interpretación.*

*La discusión permite afirmar que dicha reacción es generada por inflamación de las vías aéreas y de que la inflamación correlaciona con los síntomas, la hiperreactividad bronquial y la necesidad de tratamiento.*

*También se discute como este concepto inflamatorio ha variado la definición, la clasificación y el abordaje terapéutico, haciendo especial énfasis en el uso de los esteroides inhalados.*

**Palabras clave: Asma, hiperreactividad**

## SUMMARY

*Asthma is characterized clinically by reversible airways obstruction and airways hyperreactivity to a variety of stimulus. Whereas hyperreactivity in the nonasthmatic population is unusual, its found virtually all asthmatic patient, and correlates with the severity of disease. Hence, although many aspects of the underlying pathophysiology of asthma are unclear, this nonspecific airways reactivity is thought to be a central feature of the disease. There is now accumulating evidence that inflammation may lead to an increase in airway reactivity.*

*We will discuss the different types of airway responses in asthmatic patients and will stress the importance of the late asthmatic response and its association with increases in airways reactivity.*

*The pathology of asthma and the association between airways inflammation and increases in airway reactivity will be reviewed in light of recent information.*

*The effect of this evolving information on therapeutic decisions in caring for asthmatic patients will be summarized.*

**Key words: Bronchial asthma - Airways hyperreactivity  
- Late asthmatic reaction**

\* Médico y cirujano general. Residente de Medicina Interna Hospital San Juan de Dios.

\*\* Especialista en Medicina Interna y Neumología Laboratorio de Fisiopatología Hospital San Juan de Dios

## INTRODUCCIÓN

La hiperreactividad bronquial es una de las características del asma que correlaciona con la necesidad de tratamiento y la gravedad de la misma (1). Existe cada vez más evidencia acumulativa de que la inflamación es la responsable de la reactividad bronquial incrementada y que por tanto, puede jugar un papel básico en la fisiopatología del asma (2).

Se discuten los diversos tipos de respuesta de las vías aéreas en pacientes asmáticos, haciendo hincapié en la importancia de la reacción tardía y su asociación con la incrementada reactividad de las vías aéreas. La patología del asma y la asociación entre la inflamación y la hiperreactividad bronquial se revisa a la luz de la información reciente derivada de estudios clínicos y experimentales. También se discute la injerencia que esta información tiene en la definición, la patogénesis y el tratamiento del asma bronquial.

## HISTORIA

En 1971 McCarthy y Pepys describieron una reacción inmediata y una reacción tardía a un extracto inhalado de *Aspergillus fumigatus* (3). Posteriormente se demostró que esta reacción asmática bifásica ocurría después de exposición a polvo, polen, extractos de cedro rojo y otros alérgenos (estímulos específicos), así como estímulos inespecíficos (ejercicio, el aire frío, partículas ultrasónicas, dióxido de sulfuro y otros) (4,5,6). También se ha descrito dicha reacción en respuesta a estímulos farmacológicos tales como pilocarpina, serotonina, bradikinina, prostaglandina F<sub>2</sub>-alfa y prostaglandina D<sub>2</sub>. (7) Ello ha permitido incluso la manipulación farmacológica con metacolina e histamina para investigar la

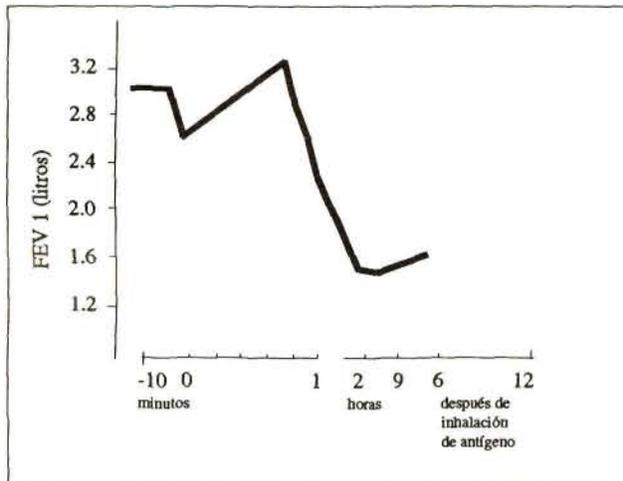
hiperreactividad bronquial por medio de estudios de provocación bronquial (8).

Si bien es cierto existe una reconocida asociación entre la infección viral y la hiperreactividad bronquial (9) es recientemente en que se ha reconocido la elevación de la IgE en respuesta a exposición respiratoria a virus antigénicos (10) así como la interacción que tienen con el sistema de inmunidad celular (10,11).

## DEFINICIÓN

Los estudios clínicos han definido dos patrones de obstrucción bronquial que ocurren después de la exposición de un paciente sensible a un antígeno. (2)

- a) La reacción asmática inmediata: se inicia en los primeros cinco a treinta minutos de la exposición y se resuelve espontáneamente en una o dos horas. (7)
- b) La reacción asmática tardía: se inicia entre dos a cuatro horas después de la exposición, alcanza un máximo de obstrucción bronquial entre cinco y doce horas y puede causar síntomas por varios días; produciendo una hiperreactividad bronquial a estímulos específicos y no específicos, y lleva a un círculo vicioso, que es probablemente el responsable del asma crónica severa (2,12,13). La reacción tardía ocurre en aproximadamente un 50% de los pacientes que tienen una reacción inmediata (12,14), y las reacciones inmediatas usualmente preceden a las tardías, pero no siempre (2) (Fig. 1).



**Figura 1**

Se muestra una reacción dual: una inmediata que aparece en pocos minutos y una reacción tardía que aparece varias horas después de la exposición al antígeno de *Aspergillus fumigatus*.

## CARACTERÍSTICAS

La reacción inmediata ocurre agudamente con una corta duración siendo muy evidente desde el punto de vista clínico tanto objetiva como subjetivamente. Cursa con opresión torácica, disnea y broncoespasmo, habitualmente sin cambios sistémicos y con poca o ninguna leucocitosis y eosinofilia. La reacción tardía, además de su lento desarrollo, generalmente no es obvia clínicamente hasta que se desarrolla al máximo, que es cuando hacen su aparición la disnea y el espasmo bronquial. Puede cursar con mialgias, malestar general y fiebre, así como leucocitosis y eosinofilia. (15) También existe una diferencia fundamental entre estas dos reacciones al tratamiento farmacológico. La inmediata responde fácil y es casi o completamente reversible con beta-2 agonistas inhalados. La respuesta de la reacción tardía a estos medicamentos es usualmente muy pobre. (13) Ambas reacciones pueden ser bloqueadas eficazmente por el cromoglicato disódico. (16,17) Los esteroides sistémicos bloquean la reacción tardía pero tienen muy poco efecto en la inmediata. Clásicamente se conside-

raba, que los esteroides inhalados no bloqueaban la reacción inmediata (13,15) pero trabajos recientes parecieran sostener la idea de que los corticoides tópicos a nivel nasal y bronquial pueden bloquear ambas reacciones. (5,9)

### a) Concepto clásico:

Los trabajos iniciales de McCarthy y Pepys permitieron definir un modelo inmunológico para explicar ambas reacciones. La inmediata se identificó como una reacción alérgica tipo I. (15) El anticuerpo responsable es la IgE o anticuerpo reagínico, el cual se produce en respuesta a la exposición a alérgenos comunes del ambiente. Este mecanismo alérgico le confirió el carácter atópico a este tipo de asma (3,18,19). La reacción tardía, se asoció con una reacción inmunológica tipo III, debido a su lenta aparición, al hecho de tardar varias horas en desarrollarse y a la larga duración. (15)

Pepys fue muy claro al afirmar que la reacción era mediada por anticuerpos precipitantes que forman complejos inmunes (15), e involucrar a la Ig-C como el anticuerpo que media la reacción tardía, es decir, un fenómeno de Arthus siguiendo a una respuesta inicial tipo I. (17)

El asma desencadenada por un alérgeno fue etiquetada como extrínseca, llamándosele a la reacción inmediata mediada por Ig-E como el anticuerpo que media la reacción tardía, es decir, un fenómeno de Arthus siguiendo a una respuesta inicial tipo I. (17)

El asma desencadenada por un alérgeno fue etiquetada como extrínseca, llamándosele a la reacción inmediata mediada

por Ig-E Asma Extrínseca Inmediata Atópica. (15) La reacción tardía, con sus diversos patrones (13), se le llama Asma Extrínseca Tardía No-Atópica, ya que supuestamente no era dependiente de Ig-E (15); pero sí se le dió el carácter de extrínseca pues supuestamente era desencadenada por alérgenos, mediada por IgG y que fija complemento. (7) Aquella asma en que no parece mediar un mecanismo alérgico se llamó Asma Intrínseca.

**b) Concepto actual:**

Es justo decir que el concepto de que la reacción tardía es secuela de la inmediata por un alérgeno fue descrito por primera vez en 1917 por I.C. Walkery y luego en 1922 por R.A. Cooke, pero la importancia de sus observaciones fue ignorada durante 30 años. (7) Posteriormente, como ya lo hemos indicado, Pepys interpretó la reacción tardía como un fenómeno de Arthus siguiendo a una respuesta inicial tipo I. Desde entonces los trabajos de investigación alrededor del mundo han ido creciendo y sustentando el concepto de que la reacción tardía es una consecuencia de la inmediata, mediada básicamente por inflamación y en la que no juega ningún papel el fenómeno inmunológico tipo III. (20) También se ha podido definir que existe una dependencia de ambas reacciones del anticuerpo IgE específico para un alérgeno. (21,12)

Actualmente se acepta que tanto la reacción inmediata como la tardía son iniciadas por activación y degranulación de mastocitos (Fig. 2) (6). Estos se encuentran detrás de la membrana basal de las vías aéreas, cerca de los vasos sanguíneos de la submucosa, adyacentes a las glándulas submucosas, esparcidos a través de

los haces musculares, en la septa interalveolar y el lumen bronquial. La IgE se une a los mastocitos por su fracción Fc y al antígeno específico por su fracción F (ab)<sup>2</sup>. Cuando los mastocitos sensibilizados a dicho anticuerpo se vuelven a exponer al antígeno ocurren dos fenómenos: secreción de gránulos y alteración de los fosfolípidos de membrana. (7)

Existen tres grupos de mediadores derivados de los mastocitos y que pueden participar en la génesis de las reacciones alérgicas: 1) los mediadores preformados (histamina, factor quimiotáctico del neutrófilo, factor quimiotáctico del eosinófilo); 2) los mediadores que son formados secundariamente durante la reacción y que no estaban preformados de previo (leucotrienos, prostaglandinas, tromboxanos y factor agregador plaquetario) y 3) mediadores preformados, derivados de la matriz de los gránulos, y que permanecen como macromoléculas asociadas después de ser liberados de los mastocitos (heparina, quimotripsina/tripsina y factores quimiotácticos de anafilaxis).

Un hecho importante como se verá posteriormente es que también los basófilos pueden liberar histamina y factor quimiotáctico de neutrófilos y eosinófilos. (7)

Las actividades de los tres grupos de mediadores ocurre de una manera secuencial en el tiempo y correlacionan con la evolución clínica e histológica de la reacción tardía. (Fig. 3)

La liberación de histamina y otros mediadores produce contracción del músculo liso, aumento de la permeabilidad vascular e hipersecreción de moco y otros hallazgos de la reacción inmediata.

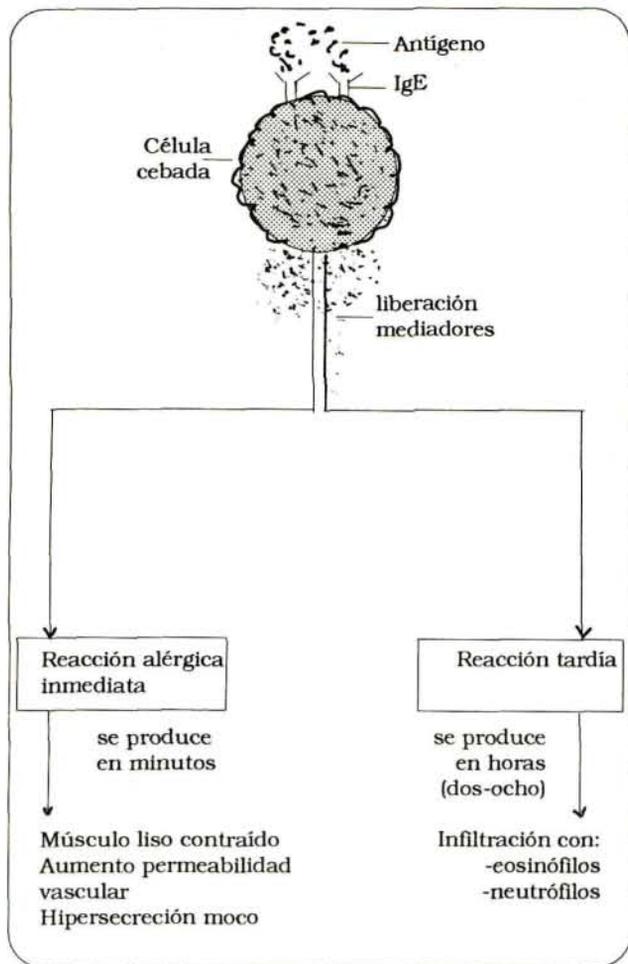


Figura 2

El esquema enfatiza el papel central de los mastocitos (células cebadas) en la génesis tanto de la reacción inmediata como la tardía. El antígeno se une a la Ig-E en la superficie celular iniciando la degranulación con la consecuente liberación de histamina, así como produciendo cambios en los fosfolípidos de membrana con la generación de leucotrienos y prostaglandinas-tromboxanos. Los productos de las células cebadas desencadenan por lo tanto, la reacción de hipersensibilidad inmediata y la reacción tardía.

La activación de mastocitos (después de haber liberado los gránulos preformados) produce varios mediadores secundarios por la liberación del ácido araquidónico a partir de los fosfolípidos de membrana (Fig. 4). Uno de ellos el factor agregador plaquetario (P.A.F.) es sintetizado de un precursor, el Lyso-PAF, el cual proviene a su vez de un fosfolípido de membrana: el 1-Kyl-acyl-glicerofosfolocolina (1-Kyl-acyl-GPC). La generación del Lyso-PAF ocurre cuando el ácido araquidónico es removido de la posición sn-2 del 1-Kyl-acyl-GPC(10). El ácido araquidónico es luego metabolizado a prostaglandinas y leucotrienos (antes conocidos como sustancia de reacción lenta de anafilaxis) (Fig. 4). La desacilación del 1-Kyl-acyl-GPC es mediada por fosfolipasa A-2 para producir Lyso-PAF y la acetilación por acetiltransferasas para generar PAF. (20, 22)

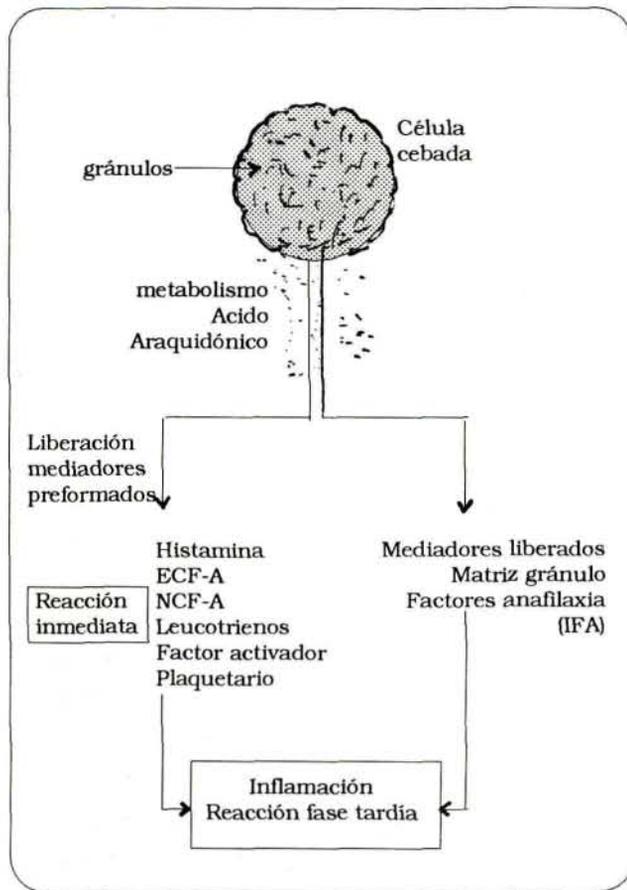


Figura 3

Los mediadores liberados o generados por las células cebadas tienen diversas actividades biológicas que pueden contribuir a la reacción de fase tardía así como a la respuesta inmediata. Entre los factores producidos inmediatamente, la histamina y los leucotrienos son responsables de muchos de los síntomas y signos tempranos de las reacciones alérgicas. Los factores quimiotácticos del eosinófilo y del neutrófilo de anafilaxis (ECF-A y NCF-A) los cuales son liberados inmediatamente, atraen células inflamatorias (neutrófilos y eosinófilos). El factor inflamatorio de anafilaxis (IF-A) es quimiotáctico para células inflamatorias y puede propagar o amplificar la respuesta inflamatoria.

dónico es removido de la posición sn-2 del 1-Kyl-acyl-GPC(10). El ácido araquidónico es luego metabolizado a prostaglandinas y leucotrienos (antes conocidos como sustancia de reacción lenta de anafilaxis) (Fig. 4). La desacilación del 1-Kyl-acyl-GPC es mediada por fosfolipasa A-2 para producir Lyso-PAF y la acetilación por acetiltransferasas para generar PAF. (20, 22)

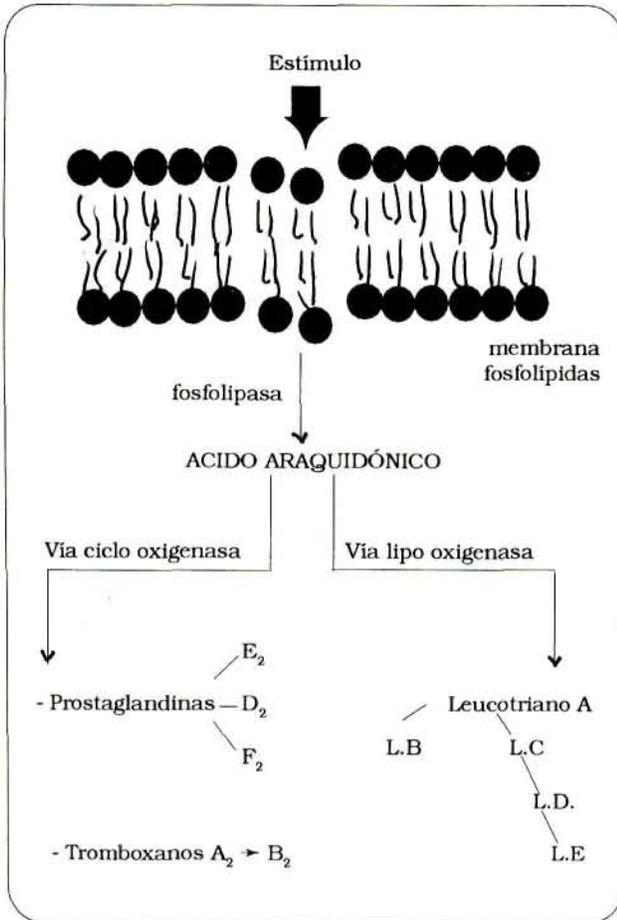


Figura 4

Cualquier estímulo que active las células cebadas puede generar mediadores inflamatorios por iniciar dos vías metabólicas del ácido araquidónico— la vía de la ciclo-oxigenasa, llevando a la síntesis de prostaglandinas y tromboxanos, y la vía de lipo-oxigenasa la síntesis de leucotrienos.

Es evidente por lo tanto de que existe una asociación del PAF, prostaglandinas, tromboxanos y leucotrienos implicados en el proceso inflamatorio.

El PAF es un mediador 1000 veces más potente que la histamina (20) y es importante broncoconstrictor en humanos. El nombre proviene de la observación inicial de que el mediador agrega plaquetas de conejos in vitro, pero además de ser producido por las mismas plaquetas también lo producen las células endoteliales y varias poblaciones de leucocitos (monocitos, macrófagos, neu-

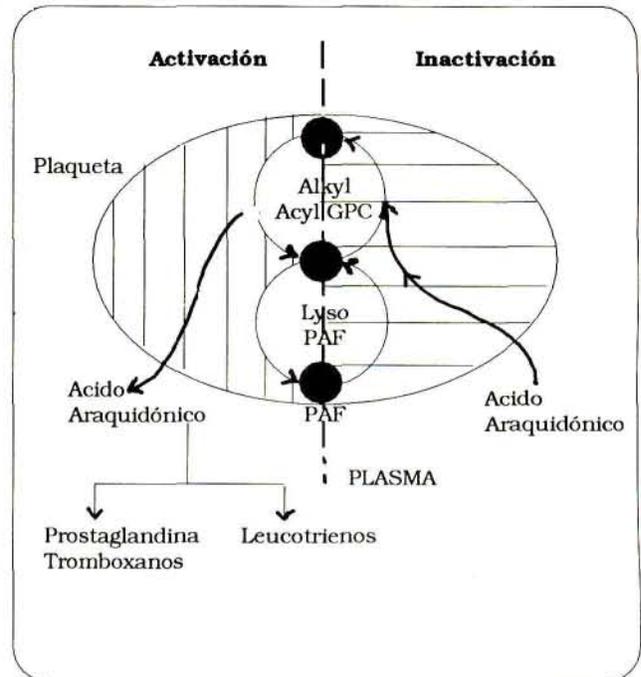


Figura 5

Cuando el alkyl-acyl-GCP es desacilado en la síntesis del PAF, tanto lyso-PAF como ácidos grasos son liberados. Uno de ellos es el ácido araquidónico, el sustrato del cual los leucotrienos, prostaglandinas y los tromboxanos son sintetizados. Al igual que el PAF estas moléculas están implicadas en el proceso inflamatorio. Cuando el lyso-PAF es re-acilado durante el catabolismo del PAF, se une de nuevo con el ácido araquidónico y otros ácidos grasos para reconstruir el alkyl-acyl-GPC.

trófilos y eosinófilos) además de mastocélulas y basófilos.

Otros dos aspectos acerca del PAF merecen especial consideración: 1) que es el más potente y selectivo factor quimiotáctico de los eosinófilos que se ha podido identificar y que además de atraer eosinófilos puede activarlos. 2) Que si bien es cierto se asume que el PAF es un mediador vital en asma bronquial, esta afirmación no ha sido demostrada. (20)

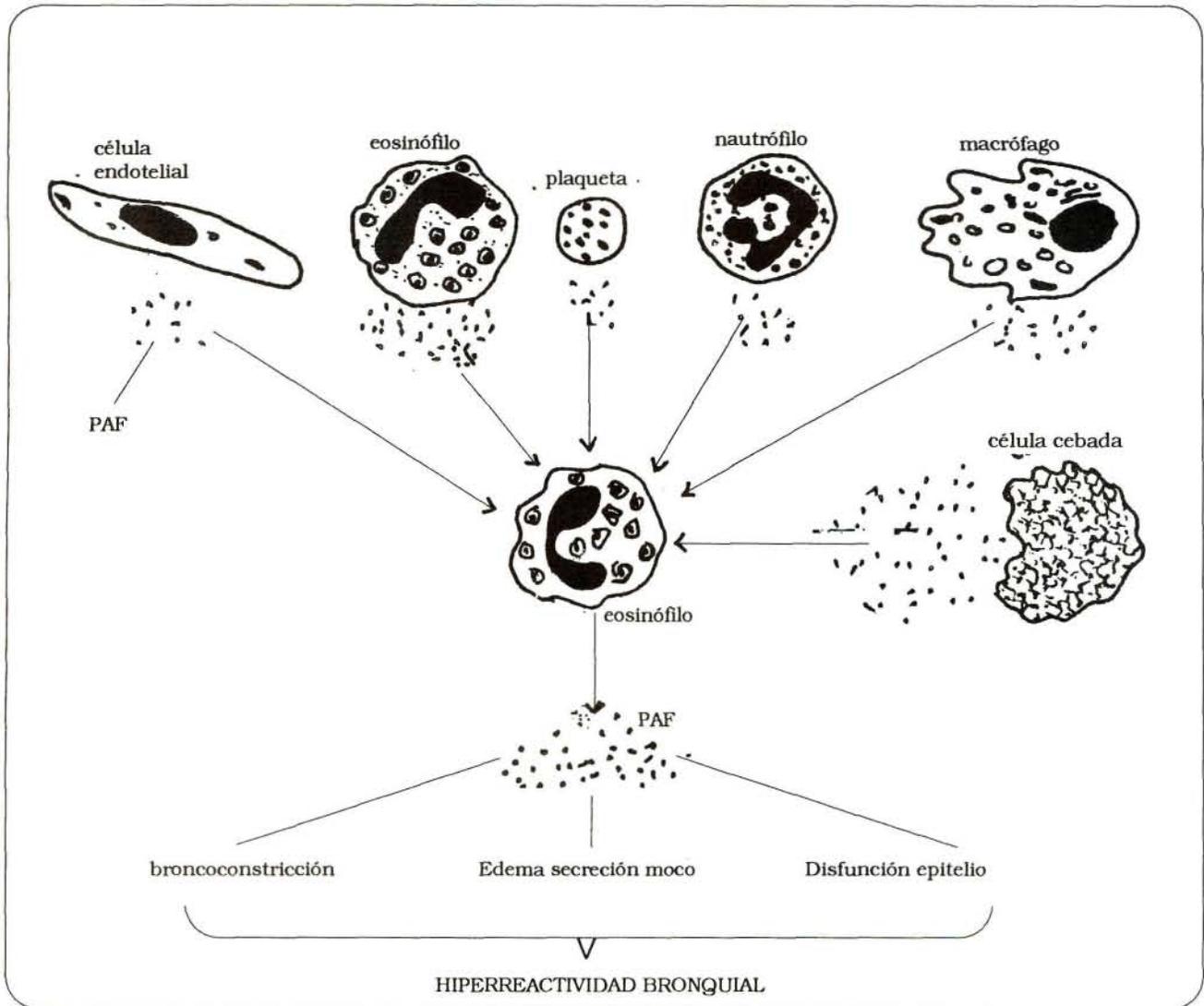


Figura 6

El PAF puede ser la conexión molecular de varias células que participan en el asma bronquial, particularmente eosinófilos, los cuales son potencialmente atraídos y activados por PAF. Macrófagos humanos, neutrófilos, plaquetas, células endoteliales, y eosinófilos, todas liberan PAF. La masto-célula no libera PAF pero sí otros quimiotácticos del eosinófilo incluyendo factor quimiotáctico eosinofílico de anafilaxis (ECF-A) y leucotrieno B4 (LTB4). El PAF derivado del eosinófilo puede perpetuar la quimiotaxis del eosinófilo, la activación y la producción de más PAF. Se ha demostrado que el PAF induce broncoconstricción, edema bronquial e hipersecreción de moco, y disfunción del epitelio bronquial, y por lo tanto llevar a hiperactividad bronquial.

### EL PAPEL DEL EOSINÓFILO

Cuando los eosinófilos fueron identificados al final del siglo pasado, la única idea acerca de ellos era que estaban asociados con infección y enfermedades alérgicas y fue considerado una célula inflamatoria. En 1934 Gorden demostró que la inyección de nódulos linfoides de pacientes con

enfermedad de Hodgkin inducían un síndrome neurotóxico en animales de experimentación. Esta fue la primera manifestación de su potencial patológico.

Una segunda faceta de la función eosinofílica vió la luz alrededor de 1975. Dos estudios paralelos mostraron que podían considerarse como

células protectoras. Ello es cierto no sólo porque pueden regular reacciones de hipersensibilidad sino también porque son citotóxicos a parásitos en la presencia de anticuerpos. (24)

Un tercer aspecto de los eosinófilos fue revelado en 1979 cuando se demostró que los mismos mediadores de los eosinófilos que son citotóxicos a parásitos, también lo son a células mamíferas normales (23, 24, 25). Recientemente han sido definidos otros hechos: se encuentran en una relación 100:1 en tejidos con respecto a sangre (29), y poseen numerosos gránulos que están dotados de un arsenal de enzimas con variados efectos. La proteína mayor básica (MBP), la proteína catiónica del eosinófilo (ECA), la neurotoxina derivada del eosinófilo (EDN) y la peroxidasa del eosinófilo (EPO), son proteínas bien estudiadas, con características fisicoquímicas bien definidas y con efectos variados a nivel de parásitos, células y tejidos. (26) Por ejemplo, la MBP causa daño celular y disfunción orgánica en enfermedades hipersensitivas (particularmente asma). (26) Dicha proteína es tóxica al epitelio respiratorio, altera el latido ciliar y causa exfoliación. Los pacientes con asma bronquial tiene aumentada concentración de MBP y ECA en el esputo. (27)

Tomando todos estos datos en conjunto es válido pensar que el eosinófilo es una célula efectora que produce daño tisular en asma bronquial, y que es probable que MBP y ECP (al menos) sean los mediadores primarios del daño tisular (25, 27). Además parecen tener un potencial inflamatorio aumentado (probablemente mediado por radicales tóxicos de oxígeno) y su aumento se correlaciona con la severidad de la obstrucción bronquial (25, 27, 28, 29).

Además de los gránulos citoplásmicos, que tienen gran afinidad por la eosina (30), los eosinófilos tienen una membrana externa de fosfolipasa que constituye los cristales de Charcot-Leyden que se pueden observar en el esputo de los pacientes asmáticos. (25)

Parece claro entonces que la inflamación eosinofílica de las vías aéreas correlaciona con la severidad del asma y que estas células parecen jugar un papel prominente en esta enfermedad. (27, 31)

### EL PAPEL DE LOS VIRUS

La patogénesis mediante la cual los virus causan exacerbación del asma bronquial no ha sido completamente definida pero existen varios mecanismos probables. Uno probado es la sensibilización que los virus inducen en los receptores de las vías aéreas a irritantes inhalados, produciendo broncoconstricción refleja, mediada por el nervio vago. (9) Es importante anotar que pueden detectarse signos de broncoespasmo en pacientes no asmáticos, especialmente niños, durante una infección viral respiratoria aguda. Utilizando pruebas de provocación con aire frío, ejercicio e histamina, puede detectarse obstrucción bronquial hasta 3 y 4 semanas después del inicio de una infección viral respiratoria.

Otro mecanismo involucrado en la hiperreactividad bronquial inducida por virus es la reducción en la respuesta Beta-adrenérgica del músculo liso bronquial. (9)

Otro mecanismo recientemente descrito que genera hiperreactividad bronquial es la inducción que hacen los virus en los leucocitos para que generen interferón, el cual a su vez incrementa la liberación de histamina de basófilos, media-

da por alérgenos a Ig-E. El interferón pareciera capitalizar la reacción entre alérgenos e Ig-E específica. (9)

También se ha descrito muy recientemente que los virus pueden generar Ig-E e incluso Ig-G4 específicas para antígenos virales. Ello ha sido particularmente estudiado en niños con infección por virus Sincicial Respiratorio y virus de Parainfluenza. (10)

Las células "naturales asesinas"(células N.K.) es una población celular con reconocida capacidad para inactivar células tumorales y células infectadas por virus. En un estudio cooperativo realizado por el Inciensa y el Hospital San Juan de Dios, Frajman y colaboradores (11) pudieron demostrar que pacientes atópicos, incluyendo asmáticos, tenían una reducida actividad de las N.K., comparado con individuos normales. Este es otro mecanismo que puede explicar la vulnerabilidad de los pacientes atópicos a las infecciones virales.

Otras células implicadas en el proceso inflamatorio y la reacción tardía son los leucocitos polimorfonucleares, que generan radicales de oxígeno que son sustancias tóxicas al tejido pulmonar y pueden producir lesión bronquial. Es posible que los virus respiratorios aumenten la función inflamatoria de los polimorfonucleares afectando también la función de las vías aéreas (32); y es posible que en un futuro se definan otros mecanismos de hiperreactividad bronquial generada por rinovirus, ya que el mayor receptor celular para este tipo de virus en humanos que se ha podido identificar es el Icam-1 (intercelular adhesion molecule). Es una molécula de adhesión intercelular que intercambia información entre células. (32) Siendo casualmente el receptor celular principal para rinovirus, podría aumentar la respuesta inmune e inflamatoria a

dichos virus y favorecer la replicación del mismo, aumentando la diseminación de la infección.

Otra relación significativa entre el proceso inflamatorio y asma es la siguiente: además del sistema adrenérgico y colinérgico que mantienen el tono del músculo liso de las vías aéreas, existe un tercer sistema conocido como el sistema inhibitor (mantiene los bronquios dilatados), no adrenérgico y no colinérgico. Los mediadores de este sistema son el péptido intestinal vasoactivo (V.I.P.) y el péptido histidina-metionina que son broncodilatadores. (33) En los pacientes asmáticos, son rápidamente metabolizados por enzimas derivadas de células inflamatorias, contribuyendo a la exagerada respuesta bronquial. (34)

Con respecto a infección bacteriana, Rackemann sugirió hace muchos años que el asma "intrínseca" representaba una reacción alérgica a las bacterias en el tracto respiratorio. Aunque en algunas ocasiones se ha demostrado la presencia de Ig-E específica contra neumococo no existe evidencia de que la alergia a bacterias en las vías aéreas tenga alguna importancia en la patogénesis del asma. (21) Estudios realizados en adultos y niños con asma soportan la conclusión de que la infección bacteriana no es un precipitante significativo de las exacerbaciones en asma (9) y de que el uso de antibióticos orales de rutina para pacientes con exacerbaciones asmáticas no parece ser apropiado (9, 35), salvo que exista evidencia objetiva de infección bacteriana como en el caso de sinusitis aguda o infección del tracto respiratorio producida por *Mycoplasma pneumoniae*. (9, 36)

## EL PAPEL DEL EJERCICIO

El ejercicio es uno de los muchos estímulos no inmunológicos y no farmacológicos que pueden producir episodios de obstrucción bronquial en pacientes asmáticos. (37) Los cambios clínicos del asma por esfuerzo son característicos. El paciente puede completar el ejercicio, pero una vez que éste termina, se inicia progresivamente la obstrucción bronquial llegando al máximo entre 5-10 minutos y recuperándose entre los 30 y 90 minutos después. En la mayoría de los casos la obstrucción es moderada y no compromete la vida. (37) La característica clásica es la remisión espontánea, supuestamente sin episodios recurrentes de asma en los días subsecuentes. La pérdida de calor de la vía aérea parece ser el mecanismo subyacente. (37) A pesar de estas características ha habido reportes de reacciones tardías secundarias al esfuerzo, con una prevalencia incierta pero que podría llegar hasta un 20% de los pacientes que tienen asma de esfuerzo. La reacción tardía post-esfuerzo se define como una caída en el índice de "Pico espirado" o en el "Volumen espirado forzado en un segundo" de un 10% del valor basal, apareciendo 3 a 12 horas después del esfuerzo. (5) Algunos trabajos sostienen que esta reacción es infrecuente o no existe (4) interpretándola como un epifenómeno debido a una caída de la función pulmonar por suspensión de medicamentos y a cambios cíclicos en la función pulmonar y en la hiperreactividad bronquial, más que una reacción tardía verdadera. (4) Otros trabajos sostienen que existe la reacción tardía y que no es un epifenómeno (5) y que se debe a inflamación inducida por la combinación de pérdida de agua de las vías aéreas, enfriamiento de las mismas y un inicio lento de liberación de adrenalina posterior al esfuerzo. (5, 14)

## UNA IDEA DE CONJUNTO

¿Cómo puede uno resumir de manera clara, nítida y concisa este "popurrí" de mediadores y de células inflamatorias implicadas en el asma bronquial?

Existe suficiente evidencia para proponer que las sustancias liberadas o generadas por la degranulación de mastocélulas (y posiblemente basófilos) durante la reacción de hipersensibilidad inmediata es mediada por Ig-E. Estas sustancias incluyen histamina, bradikina, leucotrienos C-4, prostaglandinas D-2, factores quimiotácticos, factor agregador plaquetario, Tame (Tosyl-1-arginina methyl esterasa) y posiblemente otros factores no identificados. Todos ellos generan vasodilatación, aumento de la permeabilidad vascular y broncoconstricción, es decir, los eventos iniciales. Algunos de estos mediadores atraen leucocitos (neutrófilos y eosinófilos) los cuales a su vez atraen más células mononucleares que inician la reacción inflamatoria crónica de la fase tardía (7-20).

El reconocimiento de que la fase tardía es una secuela inflamatoria de la fase inmediata permite explicar una serie de observaciones clínicas como la persistencia de síntomas alérgicos en algunos pacientes, la recurrencia de los síntomas en ausencia de una exposición obvia a un alérgeno y la hiperrespuesta a cambios alérgicos subsecuentes.

Los clínicos han reconocido que una vez que un individuo ha experimentado una reacción alérgica, se desarrolla una hiperreactividad a estímulos alérgicos así como a estímulos no alérgicos o inespecíficos. Ahora sabemos que la reacción tardía sensibiliza a los afectados, y posteriormente, se necesitan menos estímulos para provocar una reacción inmediata. La hiperreac-

tividad bronquial inespecífica es la característica cardinal del asma. (7)

### **IMPLICACIONES PRÁCTICAS DE LA REACCIÓN TARDÍA**

#### **a) La definición:**

Clásicamente el asma se ha definido como una enfermedad de las vías aéreas, caracterizadas por una hiperreactividad a estímulos específicos e inespecíficos y que es reversible con o sin tratamiento. (15) Posteriormente la definición se cambió sutilmente, diciendo que dicha hiperreactividad cambiaba con el tiempo. Esto se debió al reconocimiento de que había un subgrupo de pacientes asmáticos con asma crónica en que la inflamación podía llevar a obstrucción irreversible del flujo aéreo. (38)

En un reciente simposio pediátrico en Londres el informe cambió la definición por un diagnóstico eminentemente de exclusión: "silbido episódico y/o tos en un marco clínico donde el asma es probable y otras condiciones más raras han sido excluidas". (35)

En otro trabajo aún más reciente, (39) los británicos describen el asma como una condición inflamatoria crónica y común de causa no completamente entendida y como consecuencia de dicha inflamación, se genera una hiperreactividad bronquial y una fácil obstrucción de las vías aéreas en respuesta a estímulos muy variados.

También los franceses definen que la característica más importante del asma es la inflamación, que lleva a hiperreactividad bronquial inespecífica. (27)

Es evidente analizando la evolución cronológica de la definición que ésta ha cambiado para incorporar el componente inflamatorio y como la hiperreactividad bronquial, factor "sine qua non" para el diagnóstico de asma (7) ha sido definido como secundario al fenómeno inflamatorio.

#### **b) La clasificación:**

Clásicamente el asma se ha dividido en asma extrínseca e intrínseca. (15) Esta clasificación no es válida a la luz de la información reciente. Por ejemplo, los pacientes asmáticos tienen una correlación clínica con los niveles de Ig-E sean o no atópicos y pueden permanecer elevados independientemente del grado de atopia. (21) Los estudios demuestran que la diferencia en la evolución entre asmáticos adultos y pacientes jóvenes depende de muchos factores no relacionados con los orígenes alérgicos de la enfermedad. (21) Los pacientes asmáticos "extrínsecos e intrínsecos" tienen niveles altos de eosinófilos (26) y trabajos recientes demuestran que el cromoglicato disódico, que se suponía era eficaz en pacientes asmáticos atópicos jóvenes, es efectivo en adultos asmáticos no atópicos. (17)

Es clásico el ejemplo clínico del paciente que desarrolla alergia a los antígenos presentes en las heces de los ácaros del polvo doméstico llevando a una respuesta inflamatoria, y si la exposición continúa el proceso inflamatorio se cronifica llevando a hiperreactividad crónica inespecífica y en la medida en que ésta persista ocurren episodios de obstrucción de las vías aéreas desencadenados por una variedad de estímulos como ejercicio, emoción, aire frío, tabaco y contaminación ambiental. (40)

**c) El tratamiento:**

Este aspecto práctico posiblemente es el que ha sido más modificado por el concepto de que la inflamación genera la reacción tardía y la hiperreactividad bronquial. Es lógico pensar que el control de la inflamación es básico en el manejo del asma (12) y algunos autores han propuesto que aún en pacientes con asma leve es importante el tratamiento anti-inflamatorio (27, 35, 38, 39, 41).

El cromoglicato disódico es un agente profiláctico cuyo mecanismo de acción no es completamente comprendido (17, 34). Probablemente actúe estabilizando las mastocélulas; inhibiendo la degranulación de las mismas a través de un bloqueo indirecto del ingreso de calcio. (16, 42)

El uso de cápsulas inhaladas (20 mgrs, por cápsula) o en inhalador convencional (1-2 mgr. por atomización) 4 veces al día reduce la hiperreactividad bronquial. Se requiere al menos de 12 semanas de tratamiento continuo para obtener este efecto. (17) Es importante recalcar el hecho de que el tratamiento con cromoglicato es fundamentalmente profiláctico, pero no tiene efecto antihistamínico, no es relajante muscular ni broncodilatador (42), y no tiene ninguna indicación en la crisis asmática (7, 16, 41). Su alta eficacia, bajo riesgo de toxicidad, ausencia de propiedades neoplásicas y teratogénicas y a su acción limitada a pulmón hacen del cromoglicato una droga de primera línea en asma bronquial crónica de leve a moderada. (16)

Los esteroides inhalados son la droga de elección en asma (43, 38). El candidato es

todo aquel paciente que necesite inhalar un broncodilatador más de una vez al día o que tenga síntomas nocturnos. (44, 38)

La dosis de mantenimiento de dipropionato de beclometasona es de 100-400 microgramos dos veces al día. Si a pesar de esta dosis los síntomas persisten (sobre todo nocturnos), o requieren broncodilatadores inhalados más frecuentemente que lo habitual o el índice de "pico de flujo" es subóptimo, es necesario aumentar la dosis y la frecuencia del medicamento para obtener un adecuado control. Una vez que los síntomas han mejorado o desaparecido y el "pico de flujo" ha aumentado, se reduce la dosis y la frecuencia al mínimo necesario para mantener el control. Una buena práctica es duplicar la dosis durante una semana si se inicia una infección del tracto respiratorio superior. Si con este esquema no se obtiene un adecuado control del asma debe revisarse si el paciente hace el tratamiento como fue prescrito, revisar la técnica de la inhalación (45) o incluso utilizar un espaciador. Si estos pasos se cumplen y no se obtiene un adecuado control, la dosis de esteroides puede aumentarse hasta dos miligramos al día. (38)

Si bien es cierto Pepys fue muy tajante al afirmar que los esteroides inhalados no inhibían la reacción inmediata (13, 15) y trabajos aún recientes sostienen esta afirmación (7), se ha demostrado en estudios de investigación clínica que los esteroides inhalados utilizados por un período variable pero prolongado pueden inhibir la reacción inmediata (a diferencia de los esteroides orales o parenterales que no la inhiben) tanto a nivel nasal (6, 46) como a

nivel bronquial (18, 47, 1) además de inhibir la tardía. (48)

Los esteroides inhalados son el tratamiento probablemente más efectivo disponible para la terapia a largo plazo del asma y son capaces de prevenir y reducir la hiperreactividad bronquial. Presumiblemente ello se debe a que suprimen el componente inflamatorio. Los mecanismos conocidos para lograr este objetivo son variables. El uso regular de esteroides reduce sustancialmente el número de mastocélulas en la mucosa (6); inhiben la liberación de mediadores de estas células (y probablemente de basófilos) (49); inhiben la liberación de mediadores de parte de los eosinófilos, y no sólo reducen la inflamación eosinofílica de las vías aéreas (27) sino también el número de eosinófilos periféricos en asma. (1)

Los corticosteroides también pueden inhibir a la fosfolipasa A-2, al inducir una proteína llamada lipocortina. (7) Ello inhibiría la formación de mediadores lipídicos como prostaglandinas, tromboxanos, leucotrienos y PAF.

Es probable que estos medicamentos incrementen la respuesta de los adrenorreceptores a los B-2 agonistas.

Otro aspecto importante es la efectividad que estos medicamentos puedan mantener en el tiempo. Tanto autores canadienses (43), norteamericanos (50) así como británicos (51) son claros en afirmar que la mejoría inicial, que generalmente es mayor durante los tres primeros meses, tiende a mantenerse en el tiempo. Ello ha llevado incluso a algunos investigadores a

afirmar que deben usarse como medicamentos de primera línea en todos los pacientes sintomáticos (24), aún en asma mínima. (27)

Pareciera existir poca duda sobre la efectividad de los esteroides inhalados, sin embargo algunos autores se preocupan por los efectos adversos potenciales. Obviamente la decisión de usarlos o no debe basarse en una valoración juiciosa del riesgo vs. beneficio. ¿Cuál es el riesgo? Con respecto a los efectos sistémicos la información de la literatura permite concluir que en pacientes adultos el uso de 400 microgramos al día de beclometasona tiene muy poco efecto o no tiene efecto en la función adrenal. (43) La mejor prueba de la ausencia significativa de supresión suprarrenal es que la transferencia de pacientes de esteroides orales a esteroides inhalados permite la recuperación de la función del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal, aunque esta recuperación puede ser lenta, tardando de 1 a 3 años. (50-52)

La razón fundamental para la ausencia de efectos sistémicos clínicamente significativos de los esteroides inhalados, a dosis habituales, es que la fracción absorbida (a través del tracto gastrointestinal) es convertida en el hígado en metabolitos farmacológicamente inactivos. (52)

Dada su alta efectividad tópica con respecto a su baja actividad sistémica, la vía inhalada es la elección (no debe usarse esteroides inhalados durante la crisis asmática). (38)

Tabla I  
**PATRONES DE REACCIONES DE LAS VÍAS AÉREAS**

**REACCIONES INMEDIATAS**

Caída rápida en el VEF 1  
 Muy evidente clínicamente tanto objetiva  
 como subjetivamente

**REACCIONES TARDÍAS**

Desarrollo lento, progresiva y severa  
 Generalmente no es obvia en el ejercicio o  
 hasta su máximo desarrollo cuando apa-  
 rece la disnea y el espasmo bronquial

Opresión torácica, disnea y broncoespa-  
 mo

**INICIO DE LA REACCIÓN**

5-30 minutos      2-4 horas

**MÁXIMA CAÍDA EN EL VEF 1**

10-20 minutos      5-12 horas

**DURACIÓN**

1-2 horas      24-96 horas

**REACCIÓN SISTÉMICA**

Usualmente ninguna      Generalmente fiebre, mialgia y  
 leucocitosis

**EOSINOFILIA**

0 a +0++      +++0++++

**GLÓBULOS BLANCOS**

Poco o ningún cambio      Leucocitosis particularmente cuan-  
 do hay reacción sistémica

**REVERSIBILIDAD CON B-2 AGONISTAS**

Reversibilidad completa      Usualmente muy pobre  
 o casi completa

**PREVENCIÓN CON CROMOGLICATO**

Si (+)      Si

**INHIBICIÓN POR CORTICOIDES ORALES O PARENTERALES**

No      Si

**INHIBICIÓN POR CORTICOIDES INHALADOS**

Si (++)      Si

+: La reacción inmediata que es mediada por IG-G4 no es inhibida por cromoglicato

++: Para que el esteroide inhalado inhiba la reacción inmediata se requieren alrededor de una semana a nivel nasal y de 4-6 semanas a nivel bronquial

Tabla II  
**TRATAMIENTO CON CURSOS CORTOS  
DE ESTEROIDES ORALES:**

Cursos cortos de esteroides orales pueden ser necesarios en cualquier momento para controlar las exacerbaciones del asma. Las indicaciones son:

- 1) Síntomas y "pico de flujo" que van empeorando cada día en forma progresiva
- 2) "Pico espirado" de flujo que cae a un 60% del predicho
- 3) Asma nocturna
- 4) Síntomas matutinos que persisten hasta el mediodía
- 5) Cuando el tratamiento está al máximo (sin incluir esteroides orales) y el paciente no mejora
- 6) Cuando se necesita nebulizar o inyectar de emergencia el broncodilatador

Debe citarse también el hecho de que algunos estudios han demostrado cambios bioquímicos sutiles, aún con dosis habituales, pero no tienen repercusión clínica. La dosis óptima de beclometasona es comparable farmacológicamente con 10 - 15 miligramos de prednisona dada por vía oral diaria. (12) Ahora bien, si se aumenta la dosis de corticoides inhalados, particularmente arriba de 1 miligramo por día, aumenta el grado y frecuencia de la supresión suprarrenal. (51, 52, 53, 54, 55)

Aunque existen reportes anecdóticos de síndromes de Cushing con esteroides inhalados, ningún estudio de un número

significativo de pacientes asmáticos adultos usando dichos medicamentos ha logrado documentar hiperglicemia, ni obesidad centripeta, así como tampoco osteoporosis, aplastamiento vertebral, necrosis aséptica de la cabeza del fémur, desórdenes psiquiátricos ni reactivación de tuberculosis. (50, 43, 51, 53, 54, 55) Con respecto al crecimiento no se ha logrado documentar que sea afectado por los esteroides inhalados. (55) No existe duda que los niños asmáticos tienen (hasta un 45% de ellos en algunas series) un retraso en el crecimiento y en el inicio de la pubertad, aunque no utilizan esteroides inhalados. Ello ha sido achacado a la hipoxia crónica y a la hiporexia propias del asma, más que a los esteroides inhalados. (35)

El uso de un espaciador puede reducir la absorción sistémica cuando se utilicen dosis que excedan los 800 microgramos al día. (41) (Se dispone de ellos en Costa Rica).

Los efectos tópicos de los esteroides inhalados son fundamentalmente dos. La candidiasis orofaríngea aparece en un 5% de los casos, (54) generalmente es mínima, salvo que el paciente esté tomando esteroides orales concomitantemente, (50) responde a la terapia antifúngica y suspensión transitoria del esteroide inhalado, y no aumenta el riesgo de candidiasis debajo de la laringe. (54)

La otra complicación tópica es la disfonía, la cual es habitualmente trivial, puede ocurrir con o sin candidiasis orofaríngea concomitante (54) y aparece hasta en una tercera parte de los pacientes en algún momento. (50) Generalmente remi-

te al suspender el glucocorticoide inhalado y a veces espontáneamente. El síntoma se debe a paresia del músculo de las cuerdas vocales representando una miopatía local esteroidea. El uso de un espaciador (52) y los gargarismos orofaríngeos con agua parecen reducir ambos efectos. (52) Las infecciones bacterianas y/o virales no son más frecuentes en los pacientes que usan esteroides inhalados (50) ni hay evidencia de que su uso crónico dañe el epitelio traqueo-bronquial. (52)

Cursos cortos de esteroides orales pueden ser necesarios para controlar las exacerbaciones asmáticas. Las indicaciones pueden verse en la tabla N°2. (56) La dosis de esteroides orales varía de 30 a 60 miligramos de prednisolona o prednisona diarios (60 miligramos son preferidos si el paciente estaba usando esteroides orales de previo). Deberá darse hasta dos días después de que ha ocurrido la recuperación completa y debe prescribirse como una dosis única en la mañana. Generalmente dos o tres semanas son suficientes y no es, habitualmente, necesario hacer un desacostumbramiento progresivo sino que pueden suspenderse de inmediato. (47)

Un último aspecto que debe recalcar es la técnica de la inhalación, la cual es válida no solo para los esteroides inhalados sino también para los B-2 inhalados. Para obtener la máxima eficacia se sugiere descargar el medicamento con la boca abierta, sosteniendo el inhalador a 3-4 cms. de los labios. La medicación debe descargarse con el inicio de una inspiración normal o sea desde capacidad funcional residual y no desde el volumen

residual. La inspiración debe ser lenta (al menos 5 segundos) y la respiración debe sostenerse en inspiración máxima, alrededor de 10 segundos, para que las partículas se depositen en la mucosa. (50) Este método puede entregar aparentemente, el doble de medicación a las vías aéreas inferiores que el método tradicional de introducirse el inhalador en la boca. Desafortunadamente muchos pacientes no usan apropiadamente el inhalador y ésta es la principal causa de la ineficiencia de los aerosoles. Si el paciente tiene una inadecuada coordinación "mano-pulmón", o tiene candidiasis orofaríngea o requiere de dosis altas de esteroides puede usarse un espaciador. (50)

#### BIBLIOGRAFÍA

1. Barnes, P.J., Effect of Corticosteroide on Airway Hyperresponsiveness. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1990; 141:570-576.
2. Wilson, M.C.; Levin, Ch.; Larsen, G.L. Inflammation and asthma. *Sem. Respir. Med.* 1987; 8:279-286
3. McCarthy, D.S.; Pepys, J. Allergic broncho-pulmonary aspergillosis: clinical immunology. (2) Skin, nasal and bronchial tests. *Clin. Allergy.* 1971; 1:415-32
4. Rubinstein, L. et al.: Immediate and delayed bronchocstriction after exercise in patients with asthma. *N. Engl. J. Med.* 1987; 317:482-485
5. Verhoeff, N.P.L.G.; Speelberg, B.; van der Berg N.J.; Oosthoek, C.H.A.; Stijner, T. Real and pseudo late asthmatic reactions after submaximal exercise Challenge. *Chest.* 1990; 98:1194-1199
6. Lichtenstein, L.M. The nasal late-phase response- an in vivo model. *Hosp. Pract.* 1988; 23:119-142
7. Kaliner, M.A. The late-phase reaction and its clinical implication. *Hosp. Pract.* 1987; 22:73-83
8. Spector, L.S.; Farr, R.S. Bronchial provocation tests. In: Weiss, B.E.; and Segal, S.M. (eds.): *Bronchial asthma* (1st ed.). Boston, Little Brown and Company. 1976; pp:639-647.
9. Cook, J.L. Infection in Asthma. *Sem. Respir. Med.* 1987; 8:259-263

10. Eelliver R.C. Role of virus. Specific immunoglobulin E antibody responses in obstructive airway disease. *Sem. Respir. Med.* 1990; 11:330-335
11. Frajman, M.; González, L.; Alvarado, A. Yock, J. Cellular immunity and Ig-E levels in atopic patients. *Allergy.* 1987; 42:81-84
12. Coyle, A.J.; Page, C.P.; Atkinson, L.; Flanagan, R.; Metzger, J. The requirement for platelets in allergen-induced late asthmatic airway obstruction. Eosinophil infiltration and heightened airway responsiveness in allergic rabbits. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1990; 142:587-593
13. Pepys, J. A state of the art in bronchial asthma. In: "Interasma México 84" XI World Congress of Astmology. Cortes (Ed) Glaxo, México. 1984. pp:1-6
14. Mohiuddin, S.A.; Martin, R.J. Circadian basis of the late asthmatic response. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1990; 142:1153-1157
15. Pepys, J. Non immediate asthmatic reactions in: "Weiss, B. E.; and Segal, S.M. (eds.); *Bronchial asthma* (1st ed). Boston, Little, Brown and Company. 1976; pp:231-256
16. Atkins, F.M. Use of cromolyn in asthma. *Sem. Respir. Med.* 1987;8:381-386
17. Hoag, J.E.; McFadden, E.R. Long term effect of cromolyn sodium on nonspecific bronchial hyperresponsiveness: a review. *Ann Allergy.* 1991; 66:53-63
18. Pipkorn, U. et al. Inhibition of mediator release in allergic rhinitis by pretreatment with topical glucocorticosteroids. *N. Engl. J. Med.* 1987; 1506-1510
19. Parish, W.E. Short-term anaphylactic Ig-C antibodies in human sera. *Lancet.* 1970; 2:591
20. Burrows, B.B., Martínez, D.F.; Halonen, M.; Barbee, A.R.; Cline M.G. Association of asthma with serum IgE levels and skintest reactivity to allergens. *N. Engl. J. Med.* 1989; 320:271-277
21. Wasserman, S.L. Platelet-activating factor as a mediator of bronchial asthma. *Hosp. Pract.* 1988; 23:49-58
22. Hutson, P.A.; Varleym G.J.; Sanjar, S. Kings, M.; Holgate, S. T.; Chupch. M.K. Evidence that neutrophils do not participate in the late-phase airway response provoked by ovalbumin inhalation in conscious, sensitized Guinea pigs. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1990; 141:535-539
23. Capron, M. In vitro activity of cetirizine on platelets. *Heal. Scien. Rev.* 1988; 3:5-8
24. Dorsch, W. Cetirizine suppresses late-phase reaction in human skin after reverse anaphylaxis. *Heal Scien Rev.* 1988; 3:18-20
25. Cavwenberge, P.V. Clinical efficacy of cetirizine in seasonal rhinitis. *Heal Scien Rev.* 1988; 3:26-28
26. Gleich, G.J. Current understanding of eosinophil. *Function.* *Hosp. Pract.* 1988; 23:137-160
27. Bousquet, J.; Chanaz, P.; Lacoste, J.Y.; Barneón, G.; Ghavanian, N.; Enander, L.; et al. Eosinophilic inflammation in asthma. *N. Engl. J. Med.* 1990; 323:1033-1039
28. Sedgwick, J.B.; Geiger, K.M.; Busse, W.W. Superoxide generation by hypodense eosinophils from patients with asthma. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1990; 142:120-125
29. Weller, P.F. The immunobiology of eosinophils. *N. Engl. J. Med.* 1991; 324: 1110-1118
30. Martí, I.F. Vuelo y surco de Paul Ehrlich (1854-1915). El mundo y el pensamiento del padre de la quimioterapia. Un tributo centenario. *Rev. Med. Costa Rica.* 1954; tomo XIII:73-87
31. Frew, A.J.; Moabel, R.; Azzawi, M.; Hartnell, A.; Barkans, J.; Jeffery, P.K.; et al. Lymphocytes and eosinophils in allergen-induced late-phase asthmatic reactions in the Guinea pig. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1990; 141:407-413
32. Warpinski; J.R.; Busse, W.W. Effect of Viral Respiratory infections on airway responsiveness and late-phase asthmatic reactions in huimans. *Sem. Respir. Med.* 1990; 336-344.
33. Polipeptido intestinal vasoactivo y asma. Anónimo. *Editorial Mundo Médico.* 1990; 7:1-2
34. Barnes, P.J. Airway neuropeptides and asthma. *TIPS.* 1987; 81:24-27
35. Warner, J.O.; Gotz, M.; Landau, L.I.; Levison, H.; Milner, A. S.; Pederson, S.; Silverman, M. Treatment of asthma. *Arch. Dis. Childhood.* 1989; 64:1065-1079
36. Elizondo, J.A.; Jacobs, E.; Campos, E. Bolaños, H. Sánchez, L.M. El papel del *Mycoplasma pneumoniae* en las exacerbaciones del asma bronquial y enfermedad pulmonar obstructiva crónica del adulto. *Rev. Cost. Méd.* 1988; 9:108-111.
37. McFadden, E.R. Jr. Exercise and asthma. *N. Engl. J. Med.* 1987; 317:502-504
38. Brewis, G. Guidelines for the management of asthma in adults I. chronics asthma. *Br. Med. J.* 1990;301:651-653
39. Rees, P.J. Guidelines for the management of asthma in adults an excellent first effort. *Br. Med. J.* 1990; 301:771-772
40. Platts-Mills, J.A.E.; Mitchell, E.B. Chapman, M.D.; Heymann, P.W. Dust mite allergy its clinical significance. *Hosp. Pract.* 1987;22:91-100
41. Brewis, G. Guidelines for the management of asthma in adults. II. Actue severe asthma. *Br. Med.* 1990; 301:797-800
42. Cox, J.S.G. Disodium cromoglycate (cromolyn sodium) in bronchial asthma (1st ed) Boston, Little, Brown and Company. 1976; pp:805-836
43. Juniper, E.F.; Kline, P.A. Vanzieleghem, M.A.; Ramsdale, E.H. O Byrne, P.M. Hargreave, F.E. Effect of long-term

- treatment with an inhalatid corticosteroids (budesonide) on airway hyperresponsiveness and clinical asthma in non steroid dependent asthmatic. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1990; 142:832-836
44. Douglas, N.J.; Flenley, D.C. Breathing during sleep in patients with obstructive lung disease. *Am. Rev. Respir. Dis* 1990; 141:1055-1070
45. Newman, S.P. The correct use of inhalers in: Steroids in asthma. A reappraisal in the light of inhalation therapy. 1983. 1rst ed. Edited by T.J.H. Clark. Avckland. ADIS Press. pp 210-226
46. Lieberman, P. Rhinitis allergic and nonallergic. *Hosp. Pract.* 1988; 23:117-145
47. Chernlack, R.M. Continuity of care in asthma management. *Hosp. Pract.* 1987; 22:119-143
48. Turner, C.R.; Spannhake, E.W.M. Acute topical steroid administration blocks maste cell increase and the late asthmatic response of the canine peripheral airways. *Am Rev. Respir. Dis.* 1990; 141:421-427
49. Kerrebijn, K.F. Use of topical corticosteroids in the treatment of childhood asthma. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1990; 141:577-581
50. Reed, Ch. Aerosol glucocorticoids treatment of asthma. *Am. Rev. Resp. Dis.* 1990;141:582-588
51. Brogden R.N. Inhaled steroids: Pharmacology and toxicology. In: Steroids in asthma.. A reappraisal in the light of inhalation therapy. 1983; 1rst Ed. Edited by T.J.H. Clask. Auckland. A Dis. Press. pp. 121-134.
52. Brogden, R.N. Factors which affect the response to inhaled steroids; Side effects. In: Steroids in asthma. Areappraisal in the light of inhalation therapy. 1983 1rsted. Edited by T.J.H. Clark. Auckland. ADIS Press. pp:154-165
53. Brogden R.W. Inhaled steroids: studies in adults and childhood asthma. In: Steroids in asthma. A reappraisal in the light of inhalation therapy. 1983. 1rst. edited by T.J.H. Clark Auckland. ADIS Press pp:135-153
54. Compton G.K. The use of inhaled steroids in the management of asthma, A reappraisal in the light of inhalation therapy. 1983. 1rst Ed. Edited by T.J.H. Clark Auckland. ADIS. Press. pp:166-192
55. Smith, J.M. Inhaled steroids in the management of childhood asthma: including data from a longterm follow-up a large, personal series. In: Steroids in asthma. A reappraisal in the light of inhalation therapy. 1983. 1rst Ed. Edited by T.J.H. Clark. Auckland. ADIS Press. pp:193-209