

Inconclusa historia del asma

Unfinished, history of asthma

GUSTAVO ADOLFO GÓMEZ CORREA, MD¹

Resumen

En esta revisión se describen la etiología y la naturaleza del asma en el contexto histórico, la patología y fisiopatología en el tiempo y cómo se ha desarrollado el concepto de la terapia en el asma. Desde tiempos antiguos, el asma ha sido reconocida por muchas culturas, incluidas la china, la hebrea, la griega y la romana. Fue el médico griego Hipócrates (460-377 a. C.) de los primeros en describirla, aunque el término era usado para referirse a un síntoma y no a una enfermedad. La mayor contribución para el entendimiento del asma en el siglo XIX fue hecha por Henry Hyde Salter (1823-1871 d. C.), quien propuso una clasificación de asma *intrínseca* y *extrínseca* basado en el mecanismo y la naturaleza de varios estímulos. William Osler (1849-1919 d. C.) describió la relación entre los diferentes estímulos que causan disfunción paroxística de las vías aéreas en el asma.

Palabras claves: historia del asma, xantinas, anticolinérgicos, broncodilatadores adrenérgicos, corticosteroides, antileucotrienos, cromonas.

Abstract

This review describes the etiology and nature of asthma in the historical context, the pathology and pathophysiology in time, and how the asthma therapy concept has been developed. Since ancient times, asthma has been recognized by many cultures, including Chinese, Hebrew, Greek, and Roman. The Greek physician Hippocrates (460-377 BC) was one of the first to describe it, although the term was used to refer to a symptom and not to a disease. The major contribution to understanding asthma in the nineteenth century was made by Henry Hyde Salter (1823-1871). He proposed its subdivision into intrinsic and extrinsic asthma based on the mechanism and nature of various stimuli. William Osler (1849-1919) described the correlation between the various stimuli causing paroxysmal disorder of the airways in asthma.

Key words: History of asthma, Xantines, Anticholinergics, Adrenergic bronchodilators, Corticosteroids, Antileukotrienes, Chromones.

Etiología y naturaleza del asma

Desde tiempos antiguos, el asma ha sido reconocida por muchas culturas, incluidas la china, la hebrea, la griega y la romana. En los relatos homéricos (del siglo VIII a. C.), Héctor y Áyax sufren de asma: el primero, luego de un golpe en el cuello, y el segundo, luego de un gran esfuerzo físico (1, 2).

¹Internista y Neumólogo del Hospital Universitario San Vicente Fundación. Medellín, Colombia.

Autor de correspondencia

Gustavo Adolfo Gómez Correa. Calle 7 # 80-100, Medellín, Colombia. Correo electrónico: gusgoco@hotmail.com

Recibido: 24/02/18. **Aceptado:** 30/03/18.

La palabra asma se deriva de la raíz griega *asthmaino* (ασθμαινω), que significa “jadeo” o “respirar con dificultad” (3-5). Fue el médico griego Hipócrates (460-377 a. C.) de los primeros en describirla (6), aunque el término era usado para referirse a un síntoma y no a una enfermedad.

La primera conexión etiológica con el broncoespasmo fue hecha por Galeno (130-201 d. C.), quien también describió la asociación entre las vías aéreas superiores e inferiores (7-11).

A Areteo de Capadocia, médico griego que practicó en Roma hacia el segundo siglo d. C., se le debe dar crédito con la primera descripción exacta del asma como la conocemos hoy (12-15).

Maimónides (1135-1204 d. C.) sugirió tratar el asma con reposo, evitar el opio, tener un buen aseo personal e higiene ambiental y recalcó la importancia de los factores dietarios.

Como se mencionó con anterioridad, el término *asma* originalmente no definía la enfermedad como tal, sino que era empleado para denotar los síntomas respiratorios de un paciente con condiciones pulmonares y cardíacas (16). Con el tiempo, el significado se ajustó, y para principios del siglo XX, el asma era considerada una enfermedad única caracterizada por “aflicción espasmódica de los tubos bronquiales” (17).

En el siglo XVI, el médico alemán Georgius Agricola (1494-1555 d. C.) describió la asociación entre factores ambientales y síntomas respiratorios, y fue posiblemente el primer reporte de asma ocupacional. Él sugirió prevenir el asma en mineros con máscaras protectoras para evitar la inhalación de polvo (6).

John Floyer (1649-1734 d. C.), médico inglés que padeció la enfermedad, publicó en 1698 su *Treatise of the asthma*, donde consigna los hallazgos físicos y los signos de la enfermedad que actualmente conocemos. Él observó que el asma era intermitente y episódica, así como el hecho que su tratamiento consistía en terapia de rescate y controladora (**Figura 1**) (18,19).

La mayor contribución para el entendimiento del asma en el siglo XIX fue hecha por Henry Hyde Salter (1823-1871 d. C.), médico inglés que padecía la enfermedad y quien en 1860 publicó su obra *On asthma*,

its pathology and treatment, donde se hace una descripción de las más exactas sobre los síntomas de la enfermedad durante una crisis (20). Salter propone una clasificación en asma *intrínseca* y *extrínseca* basado en el mecanismo y la naturaleza de varios estímulos (extrínseca, donde el agente provocador operaba directamente en los pasajes aéreos, tales como el ejercicio, el aire frío, la emanación animal o vegetal o los irritantes; e intrínseca, donde no se reconocía un estímulo externo). También creía que la inflamación o la congestión de la superficie mucosa era el estímulo que excitaba a la pared muscular para contraerse (**Figura 2**) (21-24).



Figura 1. John Floyer y su obra publicada en 1698, punto de referencia para todas las discusiones modernas de la enfermedad. Modificada de: <https://goo.gl/uLJghW> y de <https://goo.gl/4njipy>.

William Osler (1849-1919 d. C.) describió la relación entre los diferentes estímulos que causan disfunción paroxística de las vías aéreas en el asma, lo que, ulteriormente, se reconocería como *hiperreactividad bronquial*. Él enseñó que tanto la estimulación directa como la estimulación psicogénica del sistema nervioso podían producir exacerbaciones, por lo que el asma llegó a ser considerada como una psiconeurosis. Osler asumió el asma como una enfermedad inflamatoria basado en los cambios patológicos que tenían lugar en las vías aéreas, tales como el edema, el moco gelatinoso y los cristales de Charcot-Leyden (“cristales del asma”) en el esputo (**Figura 3**) (25). La identificación de los cristales del asma como granulocitos de eosinófilos ocurrió cuando Paul Ehrlich (1854-1915 d. C.) descubrió la captación granular

de dichas células por la eosina. en 1879 (de ahí su nombre). Este mismo autor identificó los mastocitos y basófilos (26, 27). En 1882, Heinrich Curschmann (1846-1910 d. C.), médico alemán, describió las estructuras espirales en el esputo de pacientes asmáticos que llevarían su nombre (**Figura 4**) (25).

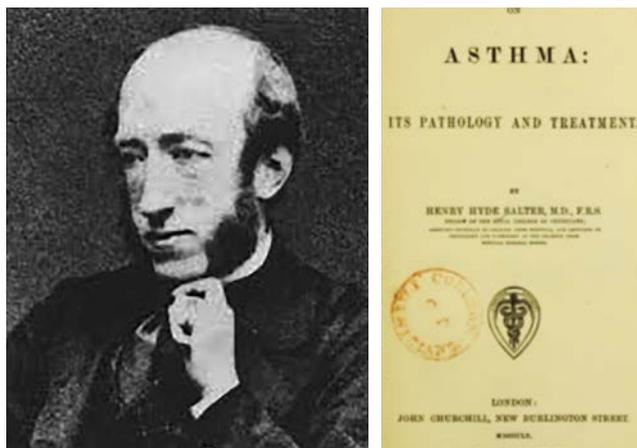


Figura 2. Henry Hyde Salter y su obra publicada en 1860, que está basada en la experiencia de cientos de casos y en su propia aflicción personal causada por la enfermedad. Modificada de: <https://goo.gl/gu2mVvk> y de <https://goo.gl/tGHVMh>.

Entre 1870 y 1910, la importancia de la influencia ambiental en la patogénesis del asma fue tomando nueva forma. En 1873, el inglés Charles Blackley (1820-1900 d. C.) demostraría que el polen era la causa de la fiebre del heno (hoy conocida como rinitis alérgica) y del “asma por el heno”. Blackley, quien sufría de ambas dolencias, ideó trampas para coleccionar el polen, el cual sistemáticamente aplicó en su piel, conjuntiva, nariz y vías aéreas y reprodujo sus síntomas. El término *alergia* se acuñó a partir del griego *allos* (otros) en 1902. Para 1906, los conceptos de *hipersensibilidad* y *anafilaxis* fueron promulgados (16, 28).

Dos norteamericanos, Isaac Chandler Walker (1883-1950 d. C.) y Francis Rackemann (1887-1973 d. C.), este último en el Hospital General de Massachusetts, experimentando con pruebas cutáneas impulsaron la idea de la sensibilización. Walker, en 1916, notó reacciones positivas en asmáticos a retos dérmicos con proteínas derivadas de animales, alimentos y bacterias

y sugirió una asociación causal basada en la “sensibilización a las proteínas”. Casi simultáneamente, Rackemann concluyó que el asma no podía siempre ser probada como de origen alérgico y así acuñó el término *asma intrínseca* (2, 6, 16).

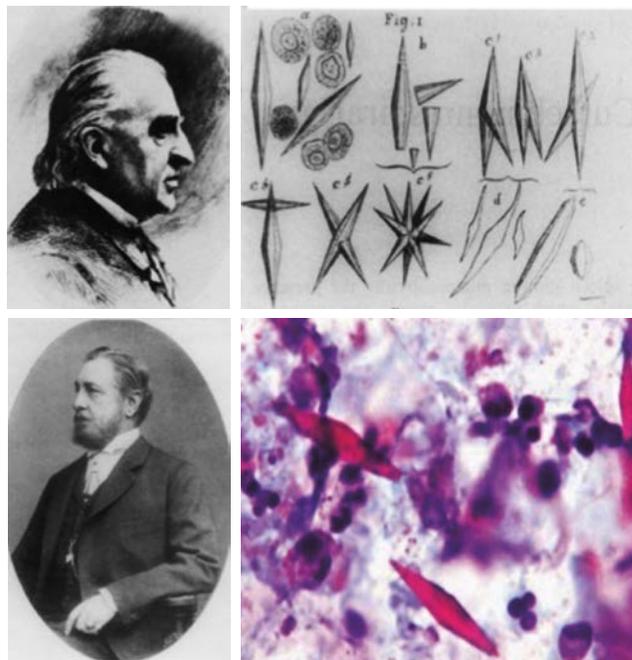


Figura 3. Jean-Martin Charcot (1825-1893 d. C.) y Ernst von Leyden (1832-1910 d. C.) describieron, cada uno por su parte, estos cristales hexagonales, el primero en 1853 y el segundo en 1871 (cristales de Charcon-Leyden). Modificada de la referencia 25 y de <https://goo.gl/QbesyF>.

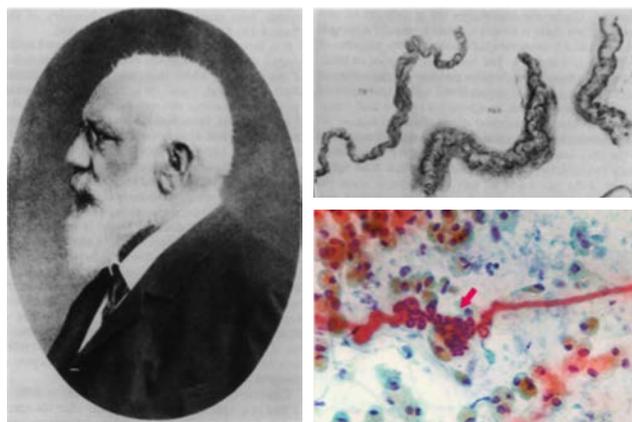


Figura 4. Heinrich Curschmann describió estas espirales en el esputo de pacientes asmáticos, en 1882. No obstante, se han encontrado reportes anteriores formulados por otros autores en 1834 y 1856. Modificada de la referencia (25) y de <https://goo.gl/cASVh1>.

Patología y fisiopatología del asma

Fowler y Godlee, en 1898, describieron el “edema inflamatorio o catarro agudo” de las membranas bronquiales (29) y Osler estableció que “en muchos casos el asma es una forma especial de inflamación de los bronquios más pequeños” (30). Estas descripciones fueron derivadas del examen microscópico del esputo, que mostraba epitelio descamado, moldes bronquiales, eosinófilos y “cristales del asma” (31).

Ellis realizó el primer examen sistemático de la anatomía mórbida del asma en 1908, después de revisar los 7 casos reportados en la literatura, y concluyó que no había hallazgos patognomónicos. En 1922, Huber y Koessler examinaron las características microscópicas de 15 muertes reportadas añadiendo 6 casos de su experiencia (32). Su trabajo describió las características clásicas de los pacientes que morían de asma, y Dunhill, en 1960, agregó otros hallazgos (16, 33).

Dale y Laidlaw, en 1911, demostraron la actividad fisiológica de la histamina y su papel en el choque anafiláctico (34). Aunque previamente reportada por Osler, la hiperreactividad bronquial como una característica principal del asma fue cuantificada por primera vez en 1946 por Curry, quien examinó los efectos de dosis incrementales de histamina inhalada en sujetos sanos y enfermos de asma (35).

Otros hitos importantes en la historia de la inmunobiología del asma fueron:

- En 1940, Kellaway y Trethewey descubrieron la “sustancia de reacción lenta de la anafilaxis” o SRS-A, un potente broncoconstrictor biológico y ahora considerado como una mezcla de lípidos ácidos, leucotrienos C₄, D₄ y E₄ (16).
- En 1953, Riley y West descubrieron la histamina en los mastocitos tisulares (36).
- En 1966, los esposos Ishizaka descubrieron la inmunoglobulina E (37).
- En 1967, Voorhorst y colaboradores confirmaron que los ácaros del polvo casero son la fuente de antigenicidad del polvo casero (38).

- El remodelamiento de la vía aérea, otra característica importante del asma, fue reportado por primera vez por Ellul-Micallef, en 1973 (39).
- Las características histológicas de las biopsias tomadas por broncoscopia fueron reportadas en 1985 por Laitinen y colaboradores (40).

Los avances tecnológicos clínicamente más importantes de la década de los 60 y los 70 fueron el uso del flujo pico para evaluar la obstrucción y la medida de la gasometría arterial durante las crisis. En la década del 50, los electrodos de oxígeno y dióxido de carbono estuvieron disponibles inicialmente para laboratorios de fisiología, y su introducción en la práctica clínica tardó mucho tiempo.

Bengt Samuelsson, médico sueco y nobel de medicina en 1982, fue pionero en su trabajo con los productos de transformación del ácido araquidónico, lo que condujo al descubrimiento de las prostaglandinas, los tromboxanos y los leucotrienos (41). Elías J. Corey, químico norteamericano, ganó el nobel de química en 1990 por su desarrollo de la teoría y metodología de la síntesis orgánica que permitiría la producción sintética de estos autacooides. Junto con Weiss y el grupo del Hospital “Peter Bent Brigham”, demostró que los cisteinil-leucotrienos tenían efectos profundos en la función pulmonar de los asmáticos (**Figura 5**) (42).

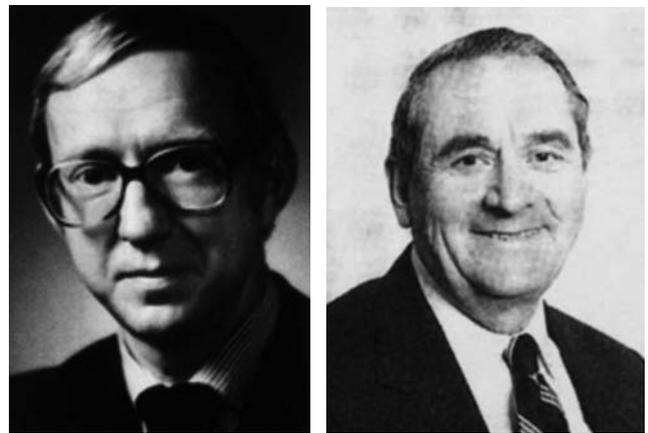


Figura 5. Bengt Samuelsson (1934-actualmente) y Elias J. Corey (1928-actualmente) ganaron el premio nobel en medicina (1982) y química (1990), respectivamente, por sus estudios sobre la vía del ácido araquidónico, el primero, y en la síntesis orgánica de autacooides, el segundo. Tomada de la referencia 16.

Evolución de la terapia

Un compendio detallado acerca del tratamiento del asma a principios del siglo XX fue escrito por Orville Brown, en 1917. Allí se describieron los métodos para mantener “el control” de la enfermedad, tales como dieta, descanso, ejercicios respiratorios, masajes con vibraciones en el tórax, vivir en el campo, evitar los desencadenantes conocidos, inmunizar o desensibilizar e hipnosis (43).

Hasta la introducción del primer atomizador médico en 1938, la única forma para generar un aerosol era quemar un polvo medicinal o papeles impregnados con este o inhalar el humo de los “cigarrillos para el asma” (Figura 6) (44, 45). Los ingredientes más comunes prescritos eran los yoduros, los nitritos orgánicos, el estramonio, la belladona, la atropina, el *hiosciamus*, el tabaco y el mentol. La morfina, la cocaína y el cloroformo cayeron rápidamente en desuso por sus mínimos efectos benéficos y por los problemas de adicción relacionados.

Hubo métodos no tradicionales, incluso “esotéricos”, como los “baños de luz eléctrica”, la aplicación de rayos Roentgen, la instilación directa en el árbol bronquial vía endoscópica de tinturas de yodo, nitrato de plata, adrenalina y atropina, y hasta “ajustes neurales” (16).

La medicina oriental trataba el asma con técnicas de acupuntura y moxibustión, esta última utilizada en los

mismos puntos que la acupuntura mediante la aplicación de calor producido al quemar la raíz llamada *moxa*.

Xantinas

Durante siglos, diferentes autores, incluso el mismo Henry Hyde Salter, recomendaron un fuerte café y té para el alivio de la disnea (22, 24). En la edición de 1914 de *Principles and Practice of Medicine* de Osler se recomendaba el café. Las xantinas no llamaron mucho la atención terapéutica hasta 1921, cuando Macht y Ting establecieron que ellas relajaban el músculo liso. Hirsch incurrió en el tratamiento de los pacientes con supositorios de teofilina en 1922. Subsecuentemente, la teofilina fue seguida por su derivado soluble, la aminofilina, en 1937, y llegó a ser el fármaco antiasmático más ampliamente prescrito por cerca de cuatro décadas (46, 47). El declive de su uso inició temprano, en los 80, cuando se mostró que eran menos eficaces que los simpaticomiméticos y por sus efectos secundarios.

Anticolinérgicos

En el libro de Stedman de 1896, *Twentieth Century Practice of Modern Medical Science*, Stewart and Gibson sugirieron el uso de alcaloides de belladona para el tratamiento de la crisis asmática: “...el uso de tabaco tiene un discreto beneficio, pero, cuando se le añade un poco de estramonio, es mucho mejor el resultado en el tratamiento de la crisis asmática...” (48).



Figura 6. Los cigarrillos para el asma usualmente contenían extractos de las hojas y flores de la planta *Datura stramonium*, que contiene alcaloides de belladona. Modificada de: <https://goo.gl/8dNbEc>, <https://goo.gl/tUKp6q> y de <https://goo.gl/5C97py>.

El término *belladonna* proviene del italiano y significa “mujer hermosa”. Deriva del uso doméstico que hacían de ella las damas romanas (*donnas bellas*) aplicando el jugo de su fruto en los ojos para dilatar las pupilas y conseguir así una mirada más hermosa.

El estramonio era extraído de las hojas y flores o del fruto de la planta *Datura stramonium*, cuyo principio activo es el alcaloide de belladona, que es conocido por sus efectos inhibitorios de la neurotransmisión colinérgica y, por tanto, de la broncoconstricción refleja (efectos anticolinérgicos).

En 1914, Osler, en la octava edición de su obra, señaló que las inyecciones hipodérmicas de pilocarpina pueden ser efectivas en el tratamiento del asma. Él también notó que los antiespasmódicos sedantes, como la belladona, “pueden ser dados en solución o usados en la forma de cigarrillos”. Para 1914, los anticolinérgicos inyectados o inhalados eran considerados como medicamentos de primera línea para el asma.

El tratamiento del asma con el bromuro de ipratropio, que ya hacía parte de la práctica médica des-

de 1975, fue introducido en los 80 y consistía en la administración de un anticolinérgico sintético estable similar a la atropina (49).

Broncodilatadores adrenérgicos

El uso de píldoras de “sustancia adrenal” en el asma data de 1900, en un reporte de Solis-Cohen para la revista JAMA (50-52). Debido a la poca biodisponibilidad de esta ruta de administración, hubo un efecto modesto. En consecuencia, la epinefrina fue administrada “hipodérmicamente” por Bullowa y Kaplan, en 1903, y como aerosol por Barger y Dale, en 1910, con pronta mejoría sintomática (16, 53-58). En un artículo de Lancet de 1910, Melland describió respuestas dramáticas a la adrenalina en pacientes con asma sin respuesta al tratamiento usual (59). En la séptima edición de 1947 del texto de medicina de Cecil, se recomendó el uso de la epinefrina a través de la inhalación (**Figura 7**). Aunque la efedrina fue descrita por Thomas en 1926, se sabe que este compuesto ha sido usado durante siglos en países como China (60, 61). El siguiente agente de esta clase, el isoproterenol (o isoprenalina), apareció en 1949 y fue descrito por Gay (62).



Figura 7. Los primeros inhaladores permitieron a los pacientes respirar aerosoles de adrenalina, como este de la década de 1930, hasta la invención del primer inhalador de dosis medida presurizado, el medihaler, que contenía isoproterenol o adrenalina. Modificada de la referencia 58 y de <https://goo.gl/oKgurD>.

A finales de 1930, el farmacólogo austriaco Konzett caracterizó la isoprenalina. Se dio cuenta de su potente efecto broncodilatador y estimulante cardíaco y de su poco efecto vasoconstrictor (63-65).

En la década de 1940, fueron descubiertas las subclases de los receptores adrenérgicos: α y β y, ulteriormente, las subclases β_1 y β_2 , por Ahlquist (66). La isoprenalina fue el primer agonista que interactuó con los receptores β , mientras que el salbutamol (o albuterol) y después la terbutalina fueron los primeros agonistas con una especificidad más alta por el receptor β_2 (67). Temprano, y luego de su desarrollo en 1968, el salbutamol rápidamente llegó a ser –y aún lo es– la terapia aliada de rápida acción más ampliamente usada para el asma. Rossing y colaboradores demostraron que la inhalación de agonistas selectivos β_2 fue igual, sino que más efectiva, que la inyección de epinefrina subcutánea en los ataques de asma aguda (68). Cerca de 11 agentes adrenérgicos hicieron su aparición en los siguientes 20-25 años, pero, en última instancia, prevalecieron el salbutamol y la terbutalina. Estos, a su vez, dieron origen a los compuestos de larga acción en los 80, como el salmeterol y el formoterol, por modificaciones en su cadena lateral (69, 70).

El primer inhalador de dosis medida, el medihaler, fue inventado en 1956 y a través de este dispositivo se dispensaba inicialmente epinefrina e isoproterenol (**Figura 7**). Hubo una epidemia de muertes por asma en la década de 1960, que ocurrió en Nueva Zelanda y Gran Bretaña. El análisis de los datos epidemiológicos sugirió que esta se asoció con el amplio uso del isoproterenol fuerte, una solución de isoproterenol de doble potencia. Los casos disminuyeron cuando el inhalador fue retirado del mercado y se lanzó una campaña de educación médica para asegurar que los pacientes fueran adecuadamente tratados. Dadas las acciones tomadas, es imposible conocer con confianza cuál fue el responsable de los mejores resultados (71, 72).

Corticosteroides

Los corticosteroides solo estuvieron disponibles para uso medicinal hasta finales de los 40. Temprano, en 1950, reportes anecdóticos como el de Schwartz

mostraban que el tratamiento con hormona corticotrópica adrenal o corticosteroides resultaba en mejoría del asma. Estas terapias se administraban vía intravenosa u oral (73); por ejemplo, McCombs, en 1952, reportó el éxito en 5 casos en los que no se hubiera obtenido tal desenlace con otros métodos de tratamiento conocidos (74). Para 1970, los corticosteroides sistémicos eran aceptados como el tratamiento de elección para el manejo y la prevención de las exacerbaciones del asma. La preocupación por su uso eran los efectos secundarios que esto conllevaba.

El desarrollo del primer corticosteroide aerosolizado tópicamente activo a principios de 1970, el dipropionato de beclometasona, fue el inicio de la solución del problema propuesto por Brown (75-78). Ulteriormente, un gran estudio organizado por la Sociedad Torácica Británica en 1975 mostró que los pacientes vírgenes al tratamiento con esteroides sistémicos podían ser controlados con este tratamiento (79). Aunque estos estudios fueron ampliamente confirmados por Davies y Wyatt (1, 79-81), los médicos y pacientes fueron lentos en adoptar su uso, quizá debido a que sus efectos en las vías aéreas eran lentos, comparado con los broncodilatadores, y a la falta de comprensión del asma como una enfermedad inflamatoria en ese entonces (82-85).

Antileucotrienos

Los antileucotrienos fueron desarrollados para bloquear el potente broncoconstrictor biológico previamente conocido como sustancia de reacción lenta de la anafilaxis o SRS-A. En la segunda mitad de 1990, el inhibidor de la síntesis de leucotrienos (el zileuton) y los antagonistas del receptor 1 de los cisteinil-leucotrienos (pranlukast, zafirlukast y montelukast) entraron en la práctica clínica.

Cromonas

Dado el papel que se pensaba de los mastocitos en la fisiopatología del asma, en 1970, estas células y sus productos proinflamatorios llegaron a ser foco de la farmacoterapia antiasmática (86). Tradicionalmente, las cromonas (cromoglicato sódico y nedocromil) han sido

llamadas “estabilizadores de mastocitos” (87, 88). El descubridor del cromoglicato fue el médico sirio Roger Altounyan (1922-1987 d. C.), quien padecía de asma y estaba convencido de las propiedades antiasmáticas de ciertos remedios folklóricos, algunos de ellos derivados de las semillas de la planta *Ammi visnaga*. Como investigador y empleado del laboratorio británico de investigación Benger, trabajó con químicos para extraer ingredientes potencialmente activos y evaluarlos administrándolos en sí mismo, antes de exponerse por inhalación al alérgeno identificado como causante de su asma, la caspa del cerdo de Guinea (**Figura 8**) (89).

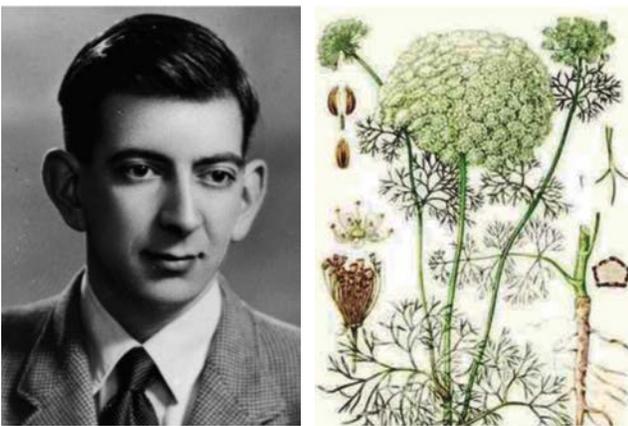


Figura 8. Roger Altounyan investigó en sí mismo el papel de las cromonas como agentes protectores de la broncoconstricción inducida por alérgenos. La primera cromona usada, la kelina, se extrajo de las semillas de la planta *Ammi visnaga*. Modificada de: <https://goo.gl/ecKH5E> y de <https://goo.gl/K3ygu>.

A finales de 1964, Altounyan sintetizó el cromoglicato de sodio y, el 11 de febrero de 1965, lo evaluó en su propio organismo. El primer estudio aleatorizado con esta molécula inhalada fue dirigido en 1965 y publicado en *Lancet* en 1967 por Howell y Altounyan (90). En 1980, iniciaron los ensayos con el nedocromil.

Altounyan estableció principios básicos de las pruebas de broncoprovocación: primero, que el grado de broncoconstricción producido por la inhalación del antígeno se relaciona con la dosis inhalada, y segundo, que el grado de protección provisto por cualquier fármaco bajo investigación es también dependiente de la dosis de antígeno.

El asma en Colombia

Al revisar el índice de la literatura médica colombiana que registra todas las publicaciones en revistas colombianas de 1890 a 1960 (91), se citan 15 artículos acerca del asma (92-106). En uno de ellos, Arbeláez, en 1926, describió su experiencia con los rayos ultravioleta en el asma infantil mostrándolos beneficiosos en 3 de 4 pacientes. Méndez, en 1917, en Bogotá, describió su observación en 3 casos en los que usó inyecciones de adrenalina. Adicionalmente, Valero hace una revisión en 1942 sobre el asma y sus tratamientos, en la que citó en primera fila la adrenalina y mencionó que Heckel fue quien primero creyó que el extracto de cápsulas suprarrenales era superior a la adrenalina pura, lo que más tarde confirmarían Richaud y Hazar, quienes dirían que “por los principios de la capa cortical y medular, la opoterapia suprarrenal es, ante todo, una medicación antitóxica y tonicardiaca, además de que la adrenalina en esta forma es más estable”. Agregó en su revisión que, junto con la adrenalina, es preciso mencionar el extracto del lóbulo posterior de la hipófisis o posthipófisis, el cual tiene la propiedad de sensibilizar las fibras musculares a la acción de la adrenalina, y por ello recomienda que ambas sustancias se asocien. Con tal, fin el laboratorio químico-biológico del Dr. Pages Maruny de Barcelona comercializó Asmalicida en Colombia bajo la forma de inyectable, con buenos resultados (**Figura 9**).

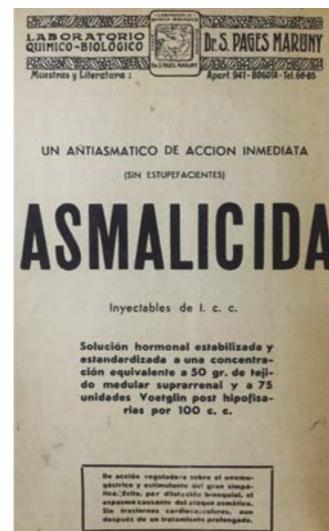


Figura 9. Aviso publicitario de Asmalicida en Colombia. Tomada de la referencia 106.

Conflictos de interés

El autor declara no tener conflictos de interés para la presente revisión.

Referencias

1. A controlled trial of inhaled corticosteroids in patients receiving Prednisone tablets for asthma. *Br J Dis Chest*. 1976;70(2):95-103.
2. Alexander HL. A historical account of death from asthma. *J Allergy*. 1963;34:305-22.
3. Jackson M. *Allergy: the history of a modern malady*. Londres: Reaktion Books Ltd.; 2006.
4. Jackson M. *Asthma: the biography*. Nueva York: Oxford University Press; 2009.
5. Bergmann KC. Asthma. *Chem Immunol Allergy*. 2014;100:69-80.
6. Diamant Z, Boot JD, Virchow JC. Summing up 100 years of asthma. *Respir Med*. 2007;101(3):378-88.
7. Cserhádi E. The history of bronchial asthma from the ancient times till the Middle Ages. *Acta Physiol Hung*. 2004;91(3-4):243-61.
8. Cserhádi E. The history of bronchial asthma from the Renaissance till the beginning of the twentieth century. *Acta Physiol Hung*. 2005;92(2):181-92.
9. Ellul-Micalle R. Asthma: a look at the past. *Br J Dis Chest*. 1976;70(2):112-6.
10. Falliers CJ. The origins of asthma and its clinical "cures". *J Asthma*. 1982;19(4):227-8.
11. Marketos SG, Ballas CN. Bronchial asthma in the medical literature of Greek antiquity. *J Asthma*. 1982;19(4):263-9.
12. Cohen SG. Asthma in antiquity, the Ebers Papyrus. *Allergy Proc*. 1992;13(3):147-54.
13. Cohen SG. Asthma and obesity: an archival addendum. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;123(1):265-6; author reply 266.
14. Cohen SG. Blocking asthmatic progression and chronicity in the pre-corticosteroid era. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;121(3):787-90.
15. Cohen SG. Asthma and athletics. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;122(2):435-9, 439.e1-3.
16. McFadden ER Jr. A century of asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;170(3):215-21.
17. Osler W. *Bronchial asthma. Principles and practice of medicine*. Nueva York: D. Appleton & Co.; 1892.
18. Chu EK, Drazen JM. Asthma: a one hundred years of treatment and onward. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;171(11):1202-8.
19. Floyer JS. *A treatise of the asthma. Divided into four parts printed for Richard Wilkin at St. Pauls' Churchyard, London. 1698*.
20. Murtagh P. Asma: ayer y hoy. *Arch Argent Pediatr*. 2009;107(2):146-51.
21. Neale AV. Some thoughts and experiments on respiration and on asthma, with special reference to Henry Hyde Salter. *Med Hist*. 1963;7:247-57.
22. Persson CGA. On the medical history of xanthines and other remedies for asthma: a tribute to HH Salter. *Thorax*. 1985;40(12):881-6.
23. Sakula A. Henry Hyde Salter (1823-71): a biographical sketch. *Thorax*. 1985;40(12):887-8.
24. Salter HH. *On asthma: its pathology and treatment*. Londres: John Churchill; 1860.
25. Sakula A. Charcot-Leyden crystals and Curschmann spirals in asthmatic sputum. *Thorax*. 1986;41(7):503-7.
26. Kay AB. The early history of the eosinophil. *Clin Exp Allergy*. 2015;45(3):575-82.
27. Schwartz RS. Paul Ehrlich's magic bullets. *N Engl J Med*. 2004;350(11):1079-80.
28. Ring J, Gutermuth J. 100 years of hyposensitization: history of allergen-specific immunotherapy (ASIT). *Allergy*. 2011;66(6):713-24.
29. Fowler JK, Godlee RJ. Asthma. En: *The diseases of the lungs*. Nueva York: Longmans, Green, and Company; 1898. p. 183-94.
30. Holgate ST. Lessons learnt from the epidemic of asthma. *QJM*. 2004;97(5):247-57.
31. Holgate ST. Asthma: a simple concept but in reality a complex disease. *Eur J Clin Invest*. 2011;41(12):1339-52.
32. Huber HL, Koessler KK. The pathology of bronchial asthma. *Arch Intern Med*. 1922;30(6): 689-760.
33. Dunnill MS. The pathology of asthma, with special reference to changes in the bronchial mucosa. *J Clin Pathol*. 1960;13:27-33.
34. Dale HH, Laidlaw PP. The physiological action of β -iminazolyethylamine. *J Physiol*. 1911;41(5):318-44.
35. Curry JJ. The action of histamine on the respiratory tract in normal and asthmatic subjects. *J Clin Invest*. 1946;25(6):785-91.
36. Riley J, West GB. Histamine and tissue mast cells. *J Physiol*. 1953;117(4):72P-73P.
37. Ishizaka K, Ishizaka T, Hornbrook MM. Physico-chemical properties of human reaginic antibody. IV. Presence of a unique immunoglobulin as a carrier of reaginic activity. *J Immunol*. 1966;97(1):75-85.
38. Voorhorst R, Spieksma F, Varekamp H, et al. The house-dust mite (*Dermatophagoides pteronyssinus*) and the allergens it produces. Identity with the house-dust allergen. *J Allergy*. 1967;39(6):325-39.
39. Ellul-Micallef R. Airway smooth muscle in health and in asthma. *Br J Dis Chest*. 1973;67(2):107-13.

40. Laitinen LA, Heino M, Laitinen A, Kava T. Damage of the airway epithelium and bronchial reactivity in patients with asthma. *Am Rev Respir Dis.* 1985;131(4):599-606.
41. Samuelsson B. Leukotrienes: mediators of immediate hypersensitivity reactions and inflammations. *Science.* 1983;220(4597):568-75.
42. Weiss JW, Drazen JM, Coles N, McFadden ER Jr, Weller PF, Corey EJ, et al. Bronchoconstrictor effects of leukotriene C in humans. *Science.* 1982;216(4542):196-8.
43. Brown OH. Treatment of asthma. En: Brown OH. *Asthma: presenting an exposition of the non-passive expiration theory.* St Louis: C.V. Mosby; 1917. p. 265-88.
44. Anderson PJ. History of aerosol therapy. Liquid nebulization to MDIs to DPIs. *Respir Care.* 2005;50(9):1139-50.
45. Jackson M. "Divine stramonium": the rise and fall of smoking for asthma. *Med Hist.* 2010;54(2):171-94.
46. Herrmann G, Aynesworth MB. Successful treatment of persistent extreme dyspnea "status asthmaticus": use of theophylline ethylene diamine (aminophylline, USP) intravenously. *J Lab Clin Med.* 1937;23:135-48.
47. Siegel SC. History of asthma deaths from antiquity. *J Allergy Clin Immunol.* 1987;80(3 Pt 2):458-62.
48. Stewart TG, Gibson GA. Asthma. En: Stedman TL (editor). *Twentieth century practice: an international encyclopedia of modern medical science by leading authorities of Europe and America.* Volumen VI. Nueva York: William Wood and Co; 1896. p. 585-617.
49. Gross MJ. Sch 1000: a new anticholinergic bronchodilator. *Am Rev Respir Dis.* 1975;112(6):823-8.
50. Sanders M. Inhalation therapy: an historical review. *Prim Care Respir J.* 2007;2(16):71-81.
51. Solis-Cohen S. The use of adrenal substance in the treatment of asthma. *JAMA* 1900;34:1164-6.
52. Solis-Cohen S. The use of adrenal substance in the treatment of asthma. 1900. *J Asthma.* 1990;27(6):401-6.
53. Barger G, Dale HH. Chemical structure and sympathomimetic action of amines. *J Physiol.* 1910;41(1-2):19-59.
54. Hui KK, Barolet-Garcia C. A patient with asthma seeks medical advice. *N Engl J Med.* 2012;366(18):1741-2; author reply 1742.
55. Kagouridis K. A patient with asthma seeks medical advice. *N Engl J Med.* 2012;366(18):1740; author reply 1742.
56. O'Sullivan BP, Zwerdling RG, Kremer T. A patient with asthma seeks medical advice. *N Engl J Med.* 2012;366(18):1740; author reply 1742.
57. Simons SM. A patient with asthma seeks medical advice. *N Engl J Med.* 2012;366(18):1741; author reply 1742.
58. von Mutius E, Drazen JM. A patient with asthma seeks medical advice in 1828, 1928, and 2012. *N Engl J Med.* 2012;366(9):827-34.
59. Melland B. The treatment of spasmodic asthma by the hypodermic injection of adrenalin. *Lancet.* 1910;i:1407-11.
60. Pérez-Martín J. Cronología de los medicamentos para el asma. *Rev Alerg Mex.* 1999;46(6):152-4.
61. National Library of Medicine. National Institutes of Health. U.S. Department of Health and Human Services. *Breathe of life.* Washington.
62. Gay LN, Long JW. Clinical evaluation of isopropyl-epinephrine in management of bronchial asthma. *J Am Med Assoc.* 1949;139(7):452-7.
63. Persson CG. In vivo veritas: the continuing importance of discoveries in complex biosystems. *Thorax.* 1996;51(4):441-3.
64. Persson CG. Astute observers discover anti-asthma drugs. *Pharmacol Toxicol.* 1995;77 Suppl 3:7-15.
65. Waldeck B. Beta-adrenoceptor agonists and asthma—100 years of development. *Eur J Pharmacol.* 2002;445(1-2):1-12.
66. Ahlquist RP. A study of the adrenotropic receptors. *Am J Physiol.* 1948;153(3):586-600.
67. Rau JL. Inhaled adrenergic bronchodilators: historical development and clinical application. *Respir Care.* 2000;45(7):854-63.
68. Rossing TH, Fanta CH, Goldstein DH, Snapper JR, McFadden ER Jr. Emergency therapy of asthma: comparison of the acute effects of parenteral and inhaled sympathomimetics and infused aminophylline. *Am Rev Respir Dis.* 1980;122(3):365-71.
69. Barnes PJ, Breckenridge A. David Jack (1924-2011) who revolutionised the treatment of asthma. *Thorax.* 2012;67(3):266-7.
70. Page C, Humphrey P. Sir David Jack: an extraordinary drug discoverer and developer. *Br J Clin Pharmacol.* 2012;75(5):1213-8.
71. Crompton G. A brief history of inhaled asthma therapy over the last fifty years. *Prim Care Respir J.* 2006;2(15):326-31.
72. Tattersfield AE. Current issues with beta2-adrenoceptor agonists: historical background. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2006;31(2-3):107-18.
73. Schwartz E. Oral cortisone therapy in intractable bronchial asthma. *J Am Med Assoc.* 1951;147(18):1734-7.
74. McCombs RP. Serial courses of corticotrophin or cortisone in chronic bronchial asthma. *N Engl J Med.* 1952;247(1):1-6.
75. Brown HM. How the first effective inhaled corticosteroid was almost discarded as useless. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2007;98(6):602-3.
76. Brown HM, Storey G, George WH. Beclomethasone dipropionate: a new steroid aerosol for the treatment of allergic asthma. *Br Med J.* 1972;1(5800):585-90.
77. Clark TJ. Effect of beclomethasone dipropionate delivered by aerosol in patients with asthma. *Lancet.* 1972;1(7765):1361-4.

78. Partridge MR. Asthma 1987-2007. What have we achieved and what are the persisting challenges? *Prim Care Respir J*. 2007;2(16):145-8.
79. Inhaled corticosteroids compared with oral prednisone in patients starting long-term corticosteroid therapy for asthma. A controlled trial by the British Thoracic and Tuberculosis Association. *Lancet*. 1975;2(7933):469-73.
80. Davies G, Thomas P, Broder I, Mintz S, Silverman F, Leznoff A, et al. Steroid-dependent asthma treated with inhaled beclomethasone dipropionate. *Ann Intern Med*. 1977;86:549-53.
81. Wyatt R, Waschek J, Weinberger M, Sherman B. Effects of inhaled beclomethasone dipropionate and alternate-day prednisone on pituitary adrenal function in children with chronic asthma. *N Engl J Med*. 1978;299(25):1387-92.
82. O'Byrne PM, Nair P, Sterk PJ. In memoriam: Frederick E Hargreave (1938-2011). *Thorax* 2011;66(12):1101-2.
83. Persson CG. Glucocorticoids for asthma--early contributions. *Pulm Pharmacol*. 1989;2(3):163-6.
84. Raji MA. The nervous system as potential targets for asthma treatments: lessons learned from a centennial history of asthma research. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2005;33(2):211.
85. Walter M. A Centennial History of Research on Asthma Pathogenesis. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2005;(32):483-9.
86. Orr TS. Mast cells and allergic asthma. *Br J Dis Chest*. 1973;67(2):87-106.
87. Edwards AM. Gleb von Anrep. *J R Soc Med*. 1998;91(6):345.
88. Yentis SM. Minds and hearts: themes in the life of Gleb von Anrep. *J R Soc Med*. 1998;91(4):209-12.
89. Edwards AM, Howell JB. The chromones: history, chemistry and clinical development. A tribute to the work of Dr R. E. C. Altounyan. *Clin Exp Allergy*. 2000;30(6):756-74.
90. Howell JB, Altounyan RE. A double-blind trial of disodium cromoglycate in the treatment of allergic bronchial asthma. *Lancet*. 1967;2(7515):539-42.
91. Cespedes B, Restrepo A, Restrepo B, Vieira T. Índice de la literatura médica colombiana 1890-1960. Bogotá: ASCOFAME; Ediciones Tercer Mundo; 1964.
92. Arango MS. Dos casos de asma tratados por autoterapia. *Rev Med Bogotá*. 1918;36(429/432):100-65.
93. Arbeláez H. El asma infantil y su tratamiento por los rayos ultravioleta. Medellín: Clínica Gil. Medellín; 1926. p. 373-376.
94. Barrios H. Estados asmáticos en el lactante. *Rev Med Cir Barranquilla*. 1949;16(10):13-8.
95. Camacho A. Asmas. Diagnóstico. Etiología, patogenia y tratamiento. Medicina. Bogotá. 1939;1(5):131-9.
96. Castro G. Algunas consideraciones sobre el asma bronquial. *Medicina y Ciencias Afines*. Bogotá. 1958;9(1):1-26.
97. Cuba TM. Asma no es ninguna entidad nosológica. Cartagena: Clínica Vargas; 1953. p. 36-41.
98. Jordán R. Estudio del cuajani y su aplicación en el asma esencial. Medellín: Labor; 1927. p. 121-7.
99. Meluk T. El asma bronquial; aspectos psicossomáticos. El Médico. Bogotá. 1958;2(10):9-16.
100. Méndez M. Algo sobre el tratamiento del asma esencial por las inyecciones de adrenalina. *Repertorio de Medicina y Cirugía*. Bogotá. 1917;8(12):554-8.
101. Restrepo JM. Síndrome asmático y factores psíquicos. *Antioquia Médica*. Medellín. 1957;7:487-95.
102. Restrepo N. Asma y asmáticos. *Revista Facultad de Medicina*. Bogotá. 1943;11(11):635-44.
103. Rodríguez E. Terapéutica etiopatológica del asma. *Orientaciones Médicas*. Medellín. 1954;3:263-5.
104. Ruiz G. La dieta del asmático. *Revista de Medicina y Cirugía*. Barranquilla. 1937;4(3):10-21.
105. Trujillo C. El determinismo de las crisis de asma anafiláctico y coloidoclásico. *Repertorio de Medicina y Cirugía*. Bogotá. 1924;15(10):529-36.
106. Valero C. El asma y sus tratamientos. *Medicina y Cirugía*. Bogotá. 1942;6(5):207-14.

Sitios web

- <http://www.inhalatorium.com/>
- <https://farmaciamuseodayanueva.wordpress.com/respiratorio/>
- <http://hardluckasthma.blogspot.com.co/p/asthma-history.html>