

## CORRELACIÓN FISIOPATOLÓGICA DE LA CLÍNICA Y ESTRATEGIAS TERAPÉUTICAS EN EL MANEJO DEL ASMA BRONQUIAL

### Pathophysiological correlation of clinical and therapeutic strategies in the management of asthma

Ariel Alberto Figueroa Zelaya<sup>1</sup>, Daniel Alberto Figueroa Zelaya<sup>2</sup>

#### RESUMEN

El asma es una enfermedad pulmonar crónica caracterizada por dificultad respiratoria recurrente, acompañada con disnea, sibilancias, opresión torácica y tos. Durante la respiración normal el aire fluye libremente hacia y desde los pulmones, pero cuando el asma no está bajo control las vías aéreas pulmonares son gruesas y están inflamadas. Las vías aéreas se vuelven sensibles a los cambios ambientales y un ataque de asma puede suceder fácilmente. La prevalencia e incidencia de asma es alta en el mundo occidental; hay una amplia preocupación por el aumento de su prevalencia en países desarrollados, pero las repercusiones económicas y humanas del asma son probablemente mayores en países en vías de desarrollo, donde la prevalencia también va en aumento. Estrategias de prevención primaria para combatir el asma son buscadas urgentemente, pero estas deben estar basadas en el entendimiento de varios determinantes en su aparición como: hiperreactividad de vías aéreas, atopia, infecciones respiratorias, fármacos, contaminación ambiental, estilo de vida y ejercicio, con el propósito de proveer una visión de la naturaleza compleja de esta enfermedad.

**Palabras clave:** Asma, asma/fisiopatología, quimioterapia, factores epidemiológicos, factores desencadenantes

#### ABSTRACT

Asthma is a chronic lung disease characterized by recurrent breathing difficulty accompanied with shortness of breath, wheezing, chest tightness, and cough. During normal breathing, air flows to and from the lungs, but when asthma is not under control airway lung are thick and swollen. The airways become sensitive to environmental changes and an asthma episodes can easily happen. The prevalence and incidence of asthma is very high in the Western world. There is a wide concern about the increase prevalence of asthma in developed countries, but the economic and human impact of asthma are probably greater in countries developing, where the prevalence is also on rise. Primary prevention strategies to fight asthma are urgently sought, but they must be based on the understanding of several determinants in the appearance of asthma such as: airways hyperreactivity, atopy, respiratory infections, drugs, pollution, lifestyle and exercise, looking for an insight into the complex nature of this disease.

**Keywords:** Asthma, asthma/physiopathology, drug therapy, epidemiologic factors, precipitating factors.

#### INTRODUCCIÓN

El asma es un síndrome caracterizado por obstrucción de las vías respiratorias, que varía considerablemente de manera espontánea y con tratamiento. En los asmáticos se observa un tipo especial de inflamación crónica en el que intervienen numerosas células y elementos celulares, en particular los mastocitos, eosinófilos, linfocitos T y células epiteliales; lo que hace más reactivas las vías respiratorias a diversos elementos

1 Doctor en Medicina y Cirugía, Médico Residente 1er año Medicina Interna, HEU. UNAH.

2 Doctor en Medicina y Cirugía Facultad de Ciencias Médicas, UNAH.

Dirección de correspondencia: danielzelaya\_3386@hotmail.com

Recibido: 03/02/2015 Aceptado: 10/08/2015

desencadenantes que ocasionan reducción excesiva de la luz y disminución de la corriente de aire, produciendo aparición de sibilancias y disnea sintomática. La reducción de la luz de las vías respiratorias por lo regular es reversible, pero en algunas personas con asma crónica la obstrucción es irreversible.<sup>(1)</sup>

El objetivo de la presente revisión es plantear los mecanismos fisiopatológicos que subyacen y a la vez determinan el inicio, evolución y características clínicas del asma bronquial con especial énfasis en cómo interactúan. La mejor comprensión de los mecanismos de la enfermedad permite trazar pautas terapéuticas farmacológicas y no farmacológicas encaminadas a la interrupción de estos procesos, para así obtener mejoría y/o remisión en el cuadro clínico y finalmente lograr una mejor calidad de vida para el paciente. La obtención de la información se hizo a través de Google Académico, la base de datos del National Center for Biotechnology y el programa HINARI de la OMS. Se usó también libros de textos recientes y actualizados en la materia. Se seleccionaron un total de 36 artículos entre revisiones bibliográficas, artículos originales y metanálisis que discutían el tema; algunos en adultos y otros enfocados en pacientes pediátricos. El contenido científico de la literatura seleccionada era pertinente y relevante a la situación de la patología en cuestión en el ámbito nacional.

## DESARROLLO Y DISCUSIÓN

### Epidemiología

La Organización Mundial de la Salud (OMS) calcula que aproximadamente 235 millones de personas padecen de asma a nivel mundial, siendo esta la enfermedad infantil crónica más frecuente. El asma es una enfermedad que presenta un aumento en su prevalencia tanto en países industrializados como no industrializados, con un crecimiento en la prevalencia en población pediátrica de los Estados Unidos del 2.2% entre 1980 y 2003, según el Centro para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC por sus siglas en inglés).<sup>(2)</sup>

Estudios de asma en población pediátrica se han realizado en Honduras, donde se ha establecido la temprana edad de la aparición de los síntomas en la mayoría de los afectados por esta patología, la que presenta un leve predominio del sexo masculino (relación H: M 1.3:1); predominancia que disminuye en la pubertad.<sup>(3)</sup> Este

mismo estudio concuerda con la literatura internacional que sostiene, que el asma bronquial es una enfermedad de origen multifactorial, siendo el factor desencadenante más frecuente las infecciones respiratorias agudas. En Honduras los principales factores de riesgo son la exposición a alérgenos de origen animal, seguidos por el humo de cigarrillo, leña y gas. El antecedente familiar de asma bronquial fue detectado 75.9 % de los pacientes estudiados.<sup>(3)</sup>

### Patogenia

No se ha determinado con exactitud la causa específica del asma; en su lugar estudios actuales señalan una combinación de exposiciones ambientales, vulnerabilidades biológicas y genéticas. Estos factores determinantes del asma pueden clasificarse como intrínsecos, que hacen referencia a las características biológicas del individuo y los determinantes extrínsecos que hacen alusión a factores ajenos a la composición humana y que se encuentran en el ambiente.<sup>(1)</sup>

### Determinantes Intrínsecos

En esta categoría se encuentran dos componentes: Hiperreactividad de las vías aéreas y atopia.

- a) Hiperreactividad de las vías aéreas: es el estrechamiento exagerado de las vías aéreas posterior a la inhalación de varios estímulos, que no ocurriría en individuos normales, es la característica clave del asma.
- b) Atopia: es la predisposición genética a presentar reacciones de hipersensibilidad tipo I (inmediata), puede ser detectada por niveles séricos aumentados de Inmunoglobulina tipo E (IgE) o por pruebas de sensibilidad cutánea positivas a alérgenos ambientales. El asma y la atopia pueden ocurrir tanto de forma independiente o conjunta.<sup>(1)</sup>

### Determinantes Extrínsecos

Muchos factores se han propuesto para señalar el aumento en la prevalencia de asma. (Figura No 1) También se ha consensado que los cambios genéticos en las poblaciones serían muy lentos para ocasionar

cambios rápidos en la prevalencia, lo cual apuntaría a que hay otros factores implicados en el aumento de casos de asma.

Cambiar las exposiciones ambientales podría no modificar la prevalencia de forma inmediata; si las exposiciones ejercieran sus efectos in útero o temprano en la vida, los cambios en la prevalencia podrían tomar más de una generación en volverse aparentes.

**Figura N° 1. Efecto de las interacciones entre distintos tipos de exposiciones ambientales y ocupacionales**



Fuente: autor

a) Determinante ambiental: algunas exposiciones ambientales han mostrado consistentemente ejercer influencia en la incidencia del asma, la asociación más consistente es la exposición pasiva o activa al humo de tabaco. Algunos metanálisis han concluido que el tabaquismo de los progenitores está relacionado a enfermedad aguda del tracto respiratorio inferior en la infancia y de sibilancias en la niñez y la adolescencia. Estudios han determinado que la asociación es mayor si ambos progenitores usan derivados del tabaco.<sup>(4)</sup> Otros estudios han demostrado también que el tabaquismo activo se asocia con el inicio de asma en adolescentes y adultos. Hay evidencia suficiente que sugiere que los contaminantes del aire, tales como el ozono y materias particuladas disminuyen la función pulmonar, desencadenen exacerbaciones de asma e incrementen los

índices de hospitalización. Todavía no está claro si la contaminación ambiental junto a variantes genéticas específicas contribuye al desarrollo inicial de asma.<sup>(5)</sup> Estudios han demostrado que los niños que viven a una distancia de 100-400 metros de autopistas o entre 50-90 metros de carreteras están en riesgo de presentar sibilancias pero no hiperreactividad de las vías respiratorias. Sin embargo la proporción de niños con asma que viven en tales áreas de alto riesgo es mínima, por lo cual la evidencia de que la exposición a la contaminación de humo de motores es factor de riesgo para el desarrollo de asma es relativamente débil.<sup>(2)</sup> El aire frío y la hiperventilación pueden desencadenar el asma por los mismos mecanismos que el ejercicio. Muchos individuos señalan que su asma empeora en el clima cálido y cuando cambia la temperatura. Algunos asmáticos se sienten peor cuando están expuestos a olores o perfumes intensos, pero no se ha dilucidado el mecanismo de tal respuesta.

b) Exposición a alérgenos: la exposición a alérgenos ambientales ha sido analizada en numerosos estudios en las pasadas décadas. Parece posible que el nivel de exposición a alérgenos tales como partículas de polvo en el hogar o caspa de gato, determina el riesgo del individuo para el desarrollo de anticuerpos IgE contra estos alérgenos.<sup>(6)</sup> Esta exposición a alérgenos en el hogar puede contribuir a la persistencia de síntomas en niños con asma alérgica.

c) Dieta y obesidad: existe actualmente una creciente evidencia que relaciona el índice de masa corporal con la prevalencia e incidencia de asma, tanto en niños como en adultos. El aumento ponderal puede predecir el desarrollo de asma. La pérdida de peso en pacientes con asma tiende a mejorar la función pulmonar.<sup>(7)</sup> Las explicaciones potenciales entre la asociación de obesidad y asma se basan en que ambas condiciones son determinadas en la vida temprana, que factores mecánicos promueven los síntomas de asma o que el reflujo gastroesofágico resultante de la obesidad puede inducir asma. Cabe aclarar que ciertos estudios describen que la obesidad no es más prevalente en pacientes asmáticos, pero por el contrario el asma es más prevalente en pacientes obesos.<sup>(8)</sup>

- d) Ejercicio: la actividad física puede aumentar temporalmente la resistencia de la vía aérea. La hiperventilación, la temperatura y la humedad afectan el nivel de estrés al que esta es sometida. Este efecto es mayor con el aire frío y seco de invierno comparado con el aire húmedo y tibio del verano.
- e) Exposición a infecciones: durante la década pasada la llamada “Hipótesis de la Higiene” ha recibido mucha atención, de acuerdo a esta hipótesis el desarrollo del asma se debe en parte a la falta de exposición a infecciones y productos microbianos en la vida temprana, que provoquen una expresión inmunológica de tipo TH1 que confiere resistencia al desarrollo de asma.<sup>(9)</sup> Los virus son desencadenantes frecuentes de exacerbaciones de asma tanto en niños como en adultos. En cerca del 80% de los niños en edad escolar con episodios de sibilancias es demostrable la presencia del rinovirus así como en alrededor de la mitad o dos terceras partes de los adultos con episodios similares.<sup>(10)</sup> La exposición a microorganismos puede ocurrir en ausencia de una infección declarada, los gérmenes viables y las porciones no viables de microorganismos se encuentran en concentraciones variables en la mayoría de los ambientes abiertos y cerrados. La exposición a ambientes ricos en estas sustancias, tales como los establos, graneros y granjas lecheras han demostrado de manera consistente reducir el riesgo de asma y atopía.<sup>(2)</sup>
- f) Fármacos: de todos los desencadenantes conocidos del asma, los fármacos comprenden una minoría. Los medicamentos ocasionan sensibilización y posteriormente generan síntomas de asma con el potencial de ocasionar enfermedad que puede tener graves consecuencias. Estos medicamentos incluyen Antiinflamatorios No Esteroideos (AINES), bloqueadores beta, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, agonistas colinérgicos, diuréticos, agente quimioterapéuticos, antibióticos, medios de contraste y agentes anestésicos.<sup>(11)</sup>
- g) Emociones: el estado emocional puede influenciar los síntomas y la terapia del asma. Se ha conocido de manera anecdótica por muchos años que el estrés puede precipitar o exacerbar un episodio agudo de asma. Muchas vías pueden contribuir a relacionar el asma y trastornos psiquiátricos como la depresión.<sup>(12)</sup>

### Fisiopatología

Como se mencionó anteriormente el asma cuenta con un componente de reacción inflamatoria, esta evidencia inicialmente se derivó de hallazgos en autopsias de pacientes con asma fatal, las cuales mostraron infiltración en las vías aéreas de neutrófilos, eosinófilos, mastocitos desgranulados, engrosamiento de la membrana basal, pérdida de integridad celular a nivel epitelial y oclusión del lumen bronquial por moco; también se encontraban presentes hiperplasia e hipertrofia del músculo liso bronquial y de las células caliciformes de la mucosa bronquial. Estos hallazgos fueron erróneamente considerados característicos del asma fatal pero no necesariamente de otras formas de esta enfermedad.

Estudios recientes han demostrado inflamación sustancial en muestras de biopsias bronquiales de pacientes incluso con asma leve, estos cambios inflamatorios pueden ocurrir desde la vía aérea central hasta la periférica y a menudo varían con la severidad de la enfermedad. El patrón de la inflamación en el asma es igual al de las enfermedades alérgicas, donde aparecen células inflamatorias similares a las observadas en la mucosa nasal de pacientes que padecen rinitis. Previo al desencadenamiento de una exacerbación asmática debe de ocurrir un periodo de sensibilización al alérgeno responsable de dicha reacción.<sup>(13, 14)</sup>

### Sensibilización

Observaciones epidemiológicas y clínicas han ligado los anticuerpos IgE a la severidad de asma y a las respuestas iniciales y tardías a los alérgenos de la vía aérea. Para iniciar la síntesis de inmunoglobulina E (sensibilización) los alérgenos inhalados deben encontrar células dendríticas presentes en la vía aérea, estas células dendríticas migran a los nódulos linfáticos regionales donde presentan antígenos procesados a linfocitos T y linfocitos B.<sup>(15)</sup> Las interacciones entre estas células provocan respuestas que son influenciadas por citocinas y la presencia o ausencia de moléculas co-estimuladoras.

La producción de un iso tipo particular de inmunoglobulina (IgA, IgD, IgE, IgG, IgM) por los linfocitos B requiere dos señales. Para la producción de IgE, la primer señal debe ser mediada por Interleucina (IL) 4 o IL-13 cuando estas se unen al receptor de célula B, la segunda señal es mediada cuando el CD40 en la célula B se une a su ligando en los linfocitos

T, lo anterior monta una respuesta de tipo TH2. Una vez sintetizada y liberada por los linfocitos B, las inmunoglobulinas E circulan brevemente en la sangre antes de unirse a receptores de IgE de alta afinidad en la superficie de mastocitos tisulares o basófilos circulantes en sangre y receptores de baja afinidad en la superficie de linfocitos, eosinófilos, plaquetas y macrófagos.

Los puentes moleculares que se forman entre receptores de alta afinidad de IgE, como ocurre cuando un alérgeno interactúa con las moléculas de IgE unidas a receptores, causan activación de las células y la liberación de mediadores preformados y neoformados. Cuando la persona sensibilizada se expone de nuevo al alérgeno la reacción subsiguiente mediada por IgE provoca la respuesta de fase temprana o aguda y la respuesta de fase tardía.<sup>(14)</sup>

### **Respuesta Temprana o de Fase Aguda**

Lleva a la broncoconstricción inmediata ante la exposición a un antígeno o irritante inhalado. Los síntomas de la respuesta aguda, que generalmente se manifiestan en 10 a 20 minutos son producidos por la liberación de mediadores químicos por los mastocitos cubiertos de IgE. En el caso de antígenos aerotransportados, la reacción tiene lugar cuando el antígeno se une al mastocito sensibilizado en la superficie mucosa de las vías aéreas.

La liberación del mediador causa la abertura de las uniones intercelulares de la mucosa y el aumento del movimiento del antígeno hacia los mastocitos submucosos más numerosos. Además hay broncoconstricción por estimulación de receptores parasimpáticos, edema de la mucosa por aumento de la permeabilidad vascular y aumento de la secreción de moco. Las crisis asmáticas que se instauran en periodos cortos cursan con una mayor extravasación proteica bronquial y en consecuencia más edema de la mucosa de la vía aérea que las que se instauran más lentamente o de forma progresiva.<sup>(16)</sup>

### **Respuesta de Fase Tardía**

Se observa de 4 a 8 horas después de la exposición al desencadenante asmático; consiste en la inflamación y el aumento de la sensibilidad de la vía aérea que

prolonga el ataque de asma y pone en movimiento un círculo vicioso de exacerbaciones. Típicamente la respuesta alcanza su máximo en unas pocas horas y puede durar días e incluso semanas.

Un desencadenante inicial en la respuesta de fase tardía determina la liberación de mediadores inflamatorios por los mastocitos, los macrófagos y las células epiteliales. Estas sustancias inducen la migración y activación de otras células inflamatorias (basófilos, eosinófilos, neutrófilos), que luego ocasionan daño epitelial y edema, cambios en la función mucociliar, eliminación deficiente de las secreciones del tracto respiratorio y mayor sensibilidad de la vía aérea.<sup>(16)</sup> Una vez los eosinófilos entran en la matriz de la vía aérea, la estimulación a partir de quimiocinas de otras células inflamatorias potencia y prolonga su vida y de esta manera contribuyen a la persistencia de la inflamación de la vía aérea.

El grado severidad de estos procesos determina el desenlace del episodio asmático que puede incluso concluir con la muerte del paciente. El asma fatal se caracteriza por la acumulación patológica de moco en la luz bronquial, engrosamiento de todos los compartimientos de la pared, infiltración de eosinófilos, neutrófilos y broncoconstricción, este episodio fatal puede darse en un período corto o prolongado de tiempo, relacionado con broncoconstricción severa o acumulación de secreciones mucosas respectivamente.<sup>(17)</sup>

### **Remodelación de las Vías Aéreas**

La inflamación crónica puede conducir al remodelado de la vía aérea, caso en el cual las limitaciones en el flujo aéreo pueden ser solo parcialmente reversibles.<sup>(18)</sup> El índice de disminución en la función respiratoria con la edad es mayor en adultos con asma que en aquellos sin ella y la capacidad de revertir la alteración en la función pulmonar en muchos pacientes con asma depende del reconocimiento temprano de esta condición. El remodelamiento conlleva a engrosar paredes de las vías aéreas con incrementos en el tejido submucoso, la adventicia y el músculo liso; estas características diferencian al asma de la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC), asma atópica de la no atópica y sus distintos grados de severidad.

Los datos histológicos característicos de la remodelación de las vías aéreas comprenden: a) engrosamiento de

la membrana basal del epitelio bronquial, b) edema e infiltrado inflamatorio de la pared bronquial con predominancia de eosinófilos y mastocitos, c) aumento de tamaño de las glándulas submucosas y d) hipertrofia e hiperplasia del músculo liso de la pared bronquial.<sup>(14)</sup>

### Desencadenantes del Asma

Desencadenar un episodio asmático implica la compleja interacción entre factores genéticos (atopia) y ambientales. Los factores que pueden favorecer el desarrollo del ataque asmático son variados, a continuación se hace una breve revisión de los principales:

- a) Alérgenos; la exposición es importante para la sensibilización así como un precipitante común de los síntomas asmáticos en niños y adultos. La formación de IgE específicos para antígenos no ocurre usualmente sino hasta los 2 a 3 años de vida. Los alérgenos más comunes que desencadenan el asma comprenden a miembros de la especie *Dermatophagoides* y el contacto con alérgenos perennes provenientes de los gatos, otras mascotas domésticas y cucarachas. Otros alérgenos son estacionales, como el polen del césped, ambrosía, polen de árboles y esporas de hongos. Los pólenes por lo común originan rinitis alérgica y no asma, pero durante las tormentas los granos de polen se modifican y son lanzados a grandes distancias; las partículas liberadas pueden desencadenar exacerbaciones graves de la enfermedad (asma por tormentas).<sup>(1)</sup>
- b) Infecciones víricas; las del tercio superior del aparato respiratorio como las causadas por rinovirus, virus sincitial respiratorio y coronavirus son los factores desencadenantes más comunes de las exacerbaciones agudas y graves. No se conoce con detalle el mecanismo por el cual dichas infecciones originan las exacerbaciones, pero se acentúa la inflamación de las vías respiratorias.<sup>(18)</sup>
- c) Fármacos; varios de ellos desencadenan el asma. Los bloqueadores adrenérgicos beta suelen empeorarlo y su empleo puede ser letal, los mecanismos se desconocen, pero son mediados por la broncoconstricción colinérgica exagerada. En teoría, los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina también son nocivos puesto que inhiben la degradación de las cininas que son broncoconstrictoras; sin embargo, rara vez empeoran el asma y la tos característica no es más frecuente en asmáticos que en no asmáticos. El ácido acetilsalicílico empeora el asma en algunas personas, fue reportado por primera vez hace casi cien años en un individuo en el que se desencadenaba un episodio asmático seguido de la ingestión de aspirina. Se propone que la inhibición de Ciclooxygenasa-1 (COX-1) por la aspirina disminuye la producción de Prostaglandina E2 (PGE2), la que sirve de límite a la producción exagerada de leucotriños cisteinílicos.<sup>(19)</sup>
- d) Ejercicio; es un factor que suele desencadenar asma, particularmente en los niños. El mecanismo se basa en la hiperventilación, que incrementa la osmolalidad de los líquidos que revisten las vías respiratorias e incita la liberación de mediadores de células cebadas con lo cual aparece broncoconstricción. El asma inducido por ejercicio comienza típicamente al terminar la actividad y el paciente se recupera de modo espontáneo en unos 30 minutos; empeora en los climas fríos y secos más que en los húmedos y calientes. Por lo tanto, es más frecuente en ciertos deportes como la carrera a campo traviesa en clima frío, el esquí de campo traviesa y el hockey sobre hielo, que en la natación.<sup>(20)</sup>
- e) Alimentos; son pocas las pruebas de las reacciones alérgicas a un alimento que acentúan los síntomas de asma, a pesar que muchos pacientes creen que sus molestias son desencadenadas por los componentes de cierto alimento. La dieta de exclusión no suele tener buenos resultados en cuanto a disminuir la frecuencia de los episodios.<sup>(1)</sup>
- f) Contaminación ambiental; la concentración elevada de dióxido de azufre, ozono y óxido de nitrógeno en el ambiente se han vinculado con la acentuación de los síntomas asmáticos. El daño producido en la mucosa bronquial y la interferencia con la depuración ciliar inducida por los contaminantes atmosféricos, pueden facilitar la penetración y el acceso de los alérgenos inhalados a las células del sistema inmunológico y promover la sensibilización de las vías aéreas.<sup>(21)</sup>
- g) Factores ocupacionales; el origen ocupacional puede explicar del 10 al 15% de todos los casos

de asma bronquial en países desarrollados, siendo en el ámbito laboral la enfermedad más frecuente asociada a alrededor de 325 sustancias. Algunas sustancias presentes en el sitio de trabajo actúan como elementos sensibilizantes, pero también pueden desencadenar algunos síntomas asmáticos. El asma laboral se acompaña típicamente de síntomas en el sitio de trabajo que desaparecen los fines de semana o en vacaciones.<sup>(22)</sup>

- h) Factores hormonales; en algunas mujeres el asma empeora justo antes de la menstruación. No se conocen con detalle los mecanismos que participan en este problema, pero dependen del descenso de la progesterona y los casos graves mejoran con dosis elevadas de esta hormona o factores de liberación de gonadotropina. La tirotoxicosis y el hipotiroidismo empeoran el asma por mecanismos aún no identificados.<sup>(23)</sup>
- i) Reflujo gastroesofágico; es frecuente en los asmáticos y se acentúa con los broncodilatadores. El reflujo ácido quizá desencadena broncoconstricción refleja, pero rara vez ocasiona síntomas de asma y con los fármacos antirreflujo no disminuyen tales manifestaciones en muchos asmáticos.<sup>(18)</sup>
- j) Estrés; muchos asmáticos indican que sus síntomas empeoran con el estrés. Es indudable que ciertos factores psíquicos inducen broncoconstricción a través de vías reflejas colinérgicas, el estrés ocasiona la activación del eje Hipotálamo – Hipófisis - Adrenal, que en situaciones de estrés prolongado ocasiona liberación sostenida de corticosteroides.<sup>(12, 24)</sup> Estos corticosteroides circulantes ocasionan resistencia de los receptores a sus ligandos, dicho fenómeno tiene como efecto una alteración de las respuestas antiinflamatorias en la vía aérea, volviéndola más propensa a la inflamación, hiperreactividad y remodelación.

### Manifestaciones Clínicas

Las personas con asma tienen un amplio espectro de signos y síntomas, pero clínicamente se hace referencia de forma clásica a la triada diagnóstica del asma que consta de tos, disnea y sibilancias. Los ataques de asma difieren de un individuo a otro y entre episodios en el mismo individuo, tienen un amplio espectro de variación que va desde sibilancias episódicas y sensación de opresión torácica hasta un ataque agudo

inmovilizante. El asma con frecuencia empeora por las noches como consecuencia de una respuesta tardía a los alérgenos inhalados durante la tarde y por las variaciones circadianas de la reactividad bronquial.

Durante el ataque asmático la vía aérea se estrecha por lo que como resultado la espiración se prolonga, el Volumen de Aire Que Puede Ser Espirado Energéticamente en un Segundo (VEF1) y el Flujo Espiratorio Máximo (FEM) disminuyen. (Cuadro No.1) En el curso de un ataque prolongado el aire queda atrapado detrás de las vías aéreas estrechas y ocasiona hiperinsuflación de los pulmones, en consecuencia se requiere más energía para superar la tensión ya presente en los pulmones y son utilizados músculos accesorios para mantener la ventilación y el intercambio gaseoso, esto causa disnea y fatiga.

**Cuadro No 1. Clasificación del Asma Bronquial según el Global Initiative for Asthma (GINA) de acuerdo al nivel de control**

Características	Controlada (Todas las siguientes)	Parcialmente Controlada (Cualquier componente presente)	No Controlada
Síntomas Diurnos	Ninguno (Dos o menos a la semana)	Más de dos veces por semana	Tres o más características del asma parcialmente controlada
Limitación de las Actividades	Ninguna	Cualquiera	
Síntomas Nocturnos	Ninguno	Cualquiera	
Necesidad de drogas de alivio rápido o de rescate	Ninguno	Cualquiera	
Función Pulmonar (VEP o VEF1)*	Normal	< 80% del valor previsto o valor personal (si se conoce)	

\* Sin administración de broncodilatador, esta prueba no es fiable en niños menores de 5 años

\* VEP: Volumen espiratorio pico

\* VEF1: Volumen espiratorio forzado en el primer segundo

† Adaptado de Global Initiative for Asthma. Pocket Guide for Asthma Management and Prevention. Global Initiative for Asthma; 2010

La tos puede acompañar a las sibilancias, con el progreso de la enfermedad el paciente experimenta fatiga, la piel se torna húmeda; la ansiedad y aprensión se vuelven obvias. Previo al ataque a veces surgen algunos síntomas prodrómicos como prurito debajo de la mandíbula, molestias interescapulares o un miedo inexplicable (sensación de muerte inminente).<sup>(1)</sup>

### Terapia Farmacológica

Tradicionalmente los fármacos utilizados para tratar el asma fueron categorizados de acuerdo a su efecto predominante: broncodilatadores que relajan el músculo liso bronquial y antiinflamatorios que suprimen la inflamación en la vía aérea.<sup>(25,26)</sup> Los nuevos medicamentos y combinaciones de drogas tienen efectos duales resistiéndose a tal dicotomización tradicional, actualmente los medicamentos para el tratamiento del asma se clasifican de acuerdo a su papel en el manejo global del asma como drogas de alivio rápido y drogas de control a largo plazo.

### Drogas de Alivio Rápido

Son administrados por inhalación y son la terapia más efectiva para revertir rápidamente la obstrucción del flujo aéreo y promover el alivio de los síntomas asmáticos. Incluyen los agonistas  $\beta_2$  de acción corta entre los que figuran el albuterol (salbutamol), levalbuterol, pirbuterol, metaproterenol y terbutalina. El mecanismo de acción antiasmática de los agonistas  $\beta$  adrenérgicos está indudablemente ligado a la relajación del músculo liso de la vía aérea y la consecuente broncodilatación, la estimulación de estos receptores activa la vía de proteína Gs-adenilato ciclasa-AMPC con la consecuente reducción del tono del músculo liso bronquial. Además aumenta la conductancia de los canales de  $K^+$  sensibles al  $Ca^{2+}$  lo que conlleva la hiperpolarización y relajación de las células del músculo liso bronquial. En la actualidad se ha propuesto que los agonistas  $\beta_2$  también tiene la capacidad de controlar el crecimiento aberrante de las células de músculo liso y fibroblastos de la vía aérea por mecanismos antimitogénicos relacionados con Proteína Cinasa A (PKA).<sup>(27)</sup>

### Drogas de Control a Largo Plazo

Lograr un buen control del asma a largo plazo requiere un abordaje multifacético; evitar estímulos ambientales que desencadenen broncoconstricción e inflamación aguda o crónica de la vía aérea, monitorear los cambios en la dinámica de la enfermedad y farmacoterapia.<sup>(28)</sup> El uso de medicamentos controladores debe ser intensificado hasta que se alcance un buen control del asma, esto incluye una reducción del número de ataques asmáticos que requieren corticosteroides sistémicos máximo por un año. Esta categoría incluye agonistas  $\beta_2$  de acción prolongada, anticolinérgicos, metilxantinas, cromonas, corticosteroides (orales e inhalados), modificadores de leucotrienos y agentes anti-IgE.

Agonistas  $\beta_2$  de acción prolongada; estos incluyen el salmeterol y formoterol, los que tienen una alta selectividad por el receptor  $\beta_2$  adrenérgico. La inhalación de salmeterol provee una broncodilatación persistente por 12 horas, lo cual se debe a su alta lipofilia. El mecanismo de acción de estos fármacos es el mismo que el mencionado para los agonistas  $\beta_2$  de acción corta. Estos medicamentos al igual que los agonistas  $\beta_2$  de acción corta, cuando son usados de manera prolongada provocan taquifilaxia a su máximo efecto broncodilatador y a la duración de este efecto.<sup>(27)</sup>

Anticolinérgicos; en esta categoría se encuentra el bromuro de ipratropio, un antagonista no selectivo de receptores muscarínicos. Su mecanismo de acción se debe a la actividad antagonista en el receptor colinérgico responsable de la contracción del músculo liso bronquial (receptor  $M_3$ ), aunque el ipratropio bloquea los 5 subtipos de receptores muscarínicos el antagonismo del receptor  $M_3$  es suficiente para lograr el efecto broncodilatador. El uso del bromuro de ipratropio como broncodilatador inicial en la crisis asmática se ha mostrado inferior a los betas agonistas, el uso de ambas clases de broncodilatadores, ya sea en secuencia o simultáneamente, ha producido resultados contradictorios. Sin embargo ensayos aleatorizados de niños y adolescentes asmáticos en crisis tratados con beta agonistas más anticolinérgicos o placebo, mostró un incremento significativo en la función pulmonar en el grupo con tratamiento combinado; los protocolos que incluyeron dosis múltiples, especialmente en pacientes con exacerbaciones severas disminuyeron el riesgo de hospitalización en 30%.<sup>(29)</sup>



Metilxantinas; su uso no es común por el advenimiento de los glucocorticoides, agonistas  $\beta$ -adrenérgicos y drogas modificadoras de leucotrienos. Su mecanismo de acción se basa en la inhibición de las fosfodiesterasas (PDE's) de nucleótidos cíclicos evitando así la degradación del Adenosin Monofosfato Cíclico (AMPC) y Guanosin Monofosfato Cíclico (GMPc) a 5'-AMP y 5'-GMP respectivamente. Los nucleótidos cíclicos d31e AMP y GMP actúan sobre PKA y Proteína Cinasa G (PKG) en el músculo liso de las vías aéreas, donde median una relajación o disminución del tono muscular interviniendo en la movilización de calcio desde depósitos intracelulares, disminuyendo la entrada de calcio extracelular y aumentando la salida de calcio de la célula.<sup>(27)</sup> Asimismo el AMPC puede inhibir directamente la acción de las proteínas contráctiles; las metilxantinas tienen también un efecto antiinflamatorio. El AMPC actúa sobre las células inflamatorias como un mensajero inhibitorio de la producción y liberación de los mediadores inflamatorios, además de inhibir otras funciones que incluyen quimiotaxis, citotoxicidad y agregación celular. El fármaco más utilizado y conocido de esta categoría es la teofilina.

Cromonas; estas incluyen al cromoglicato (cromolin) y nedocromilo, su mecanismo de acción es muy variado: inhiben la liberación de mediadores por los mastocitos, suprimen los efectos activadores de péptidos quimiotácticos de eosinófilos y monocitos, inhiben reflejos parasimpáticos y tusígenos e inhiben el tráfico leucocitario en las vías aéreas. El uso del cromoglicato disódico ha disminuido desde 1990, a la vez que aumenta el uso de los corticosteroides inhalados. Un metanálisis de 23 ensayos concluye que no se justifica recomendar el cromoglicato disódico como tratamiento de mantenimiento de primera línea para el asma infantil. La disponibilidad de otras alternativas de efectividad comprobada, como los corticosteroides inhalados, ofrece aún más ventajas que el cromoglicato como terapia de mantenimiento.<sup>(29-31)</sup>

Corticosteroides sistémicos; son fármacos con potente actividad antiinflamatoria, estos cruzan fácilmente a la membrana plasmática para luego unirse a sus receptores citoplasmáticos.<sup>(32)</sup> Habitualmente estos receptores se encuentran unidos a proteínas chaperonas como la proteína de shock térmico90 (hsp90), que previenen su unión a componentes del núcleo celular, ya que cubren los sitios necesarios para el transporte a través de la membrana nuclear. Una vez ocurrida la

unión entre el corticosteroide (ligando) con su receptor, ocasiona un cambio en la conformación de este último que permite la disociación de la proteína chaperona, con la consiguiente exposición de las señales de localización nuclear, lo que desencadena un rápido transporte del complejo receptor-ligando al núcleo. En el núcleo este complejo se une a secuencias específicas del ADN conocidas como elementos de respuesta a glucocorticoides que determinan el aumento en la transcripción de genes; muchos de los cuales codifican para productos relacionadas con respuestas antiinflamatorias.<sup>(32)</sup>

En el caso específico de los corticosteroides sistémicos, estos son utilizados para las exacerbaciones agudas del asma y para el asma severa crónica, se recurre a un ciclo de corticoesteroides orales (por lo común prednisona o prednisolona una vez al día durante 5 a 10 días) para combatir las exacerbaciones agudas de la enfermedad. Los efectos adversos a nivel general constituyen un problema importante, como obesidad troncal, formación fácil de equimosis, osteoporosis, diabetes, hipertensión, úlceras gástricas, miopatía proximal, depresión y cataratas.<sup>(32)</sup>

Corticosteroides Inhalados (ICS); han probado ser efectivos en el tratamiento del asma, así como en muchas otras enfermedades inflamatorias por sus múltiples actividades. Debido a que el tratamiento con glucocorticoides sistémicos tiene el costo de efectos adversos considerables a nivel sistémico, un gran avance en la terapia del asma fue el desarrollo de glucocorticoides inhalados dirigidos directamente al sitio de la inflamación. Actualmente son 5 los glucocorticoides administrados o disponibles para la terapia de inhalación: beclometasona, triamcinolona, flunisolide, budesonida y fluticasona. El uso de glucocorticoides inhalados es profiláctico, su fin es controlar el asma en lugar de revertir los síntomas asmáticos agudos.<sup>(27)</sup>

Modificadores de leucotrienos: Los leucotrienos son derivados lineales del ácido araquidónico que durante la inflamación de la vía aérea producen una potente constricción del músculo liso bronquial, aumentan la permeabilidad vascular, aumentan la producción mucosa y potencian el influjo de eosinófilos y basófilos en las vías aéreas.<sup>(33,34)</sup> Estos fármacos incluyen a los antagonistas de receptores de leucotrienos y los inhibidores de la síntesis de leucotrienos.

El primer grupo de fármacos comprende a los antagonistas de receptores de leucotrienos que incluyen el zafirlukast, montelukast y pranlukast. Estos fármacos antagonizan el receptor cys-LT1; receptor propio de los leucotrienos cisteínicos (LTC<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub> y LTE<sub>4</sub>), el segundo grupo comprende el zileutón, que interviene en la vía de formación de leucotrienos inhibiendo a la enzima 5-lipoxigenasa necesaria para la síntesis de leucotrienos.

Agentes anti-IgE; incluye el omalizumab, que es el primer fármaco biológico para el tratamiento del asma. Es un anticuerpo monoclonal recombinante humanizado de tipo IgG dirigido contra la IgE. Es un anticuerpo anti-anticuerpo, se une a la región Fc de la IgE que es la porción que se une a los receptores de alta afinidad en los mastocitos y demás células mencionadas anteriormente. Se compone de 95% de IgG1 humana y 5% IgG murino. El uso de omalizumab está influenciado por el costo del medicamento y algunos efectos adversos, incluida la posibilidad poco frecuente de anafilaxia. Además de reducir las exacerbaciones asmáticas, tiene actividad moderada de esteroide y por lo tanto, puede disminuir los efectos adversos en algunos pacientes tratados con glucocorticoides a dosis altas.<sup>(35)</sup>

### Otras terapias en investigación

En la actualidad se han estudiado otras alternativas para el tratamiento del asma. En un estudio publicado en 2007, se probó que la suplementación dietética de ácido ascórbico (Vitamina C) a 1500 mg al día por 2 semanas, disminuyó en un 56% la caída del Volumen Espiratorio Forzado (VEF1) en pacientes con broncoconstricción inducida por el ejercicio. Los hallazgos de este estudio también demuestran una supresión significativa de los eicosanoides urinarios LTC<sub>4</sub>, LTE<sub>4</sub> y PGF<sub>2α</sub>. La medición urinaria de estos mediadores inflamatorios ha sido utilizada ampliamente en monitorización de estudios y en la clínica de pacientes asmáticos.<sup>(36)</sup>

Algunos investigadores consideran que el edema de la vía aérea reportado en el asma podría ser aliviado con diuréticos como la furosemida, ayudando a aliviar los síntomas alterando la permeabilidad del epitelio de la vía aérea. Estudios han realizado hallazgos sobre el beneficio de terapia combinada de furosemida y salbutamol inhalado. Estos estudios son escasos y en su

mayoría con pocos sujetos, pero una terapia adyuvante y de bajo costo justifican que se sigan realizando estudios en el futuro.<sup>(37)</sup>

### Conclusión

El asma es una entidad clínica resultado de la interacción de factores propios del individuo con factores del ambiente donde este se desenvuelve; la compleja interacción entre ellos determina el inicio y características de la enfermedad. El tomar en cuenta estos elementos al momento del estudio y abordaje de los pacientes asmáticos permite una mejor comprensión de la fisiopatología de esta enfermedad y lograr un enfoque terapéutico acertado de acuerdo a las individualidades de cada paciente. Con el descubrimiento y mayor entendimiento de los mecanismos subyacentes de esta enfermedad junto con el desarrollo de nuevos fármacos con objetivos en los mecanismos fisiológicos alterados, se han alcanzado niveles de calidad de vida que permiten al individuo una mayor integración a la sociedad, así como también un mayor estado de bienestar y lograr el desarrollo de todas sus potencialidades.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Barnes JP. Asma. En: Longo DL, Kasper DL, Jameson JL, Fauci AS, Hauser SI, Loscalzo J. Harrison, Principios de Medicina Interna. 18ª. ed. México: McGraw Hill, 2012.p.1596-11607.
2. Eder W, Ege MJ, von Mutius E. The asthma epidemic. *N Engl J Med.* 2006; 355: 2226-32.
3. Ponce OA, Lozano Z, Pineda JL, Nazar D. Factores epidemiológicos y clínicos del asma bronquial. *Rev Med Hondur.* 1989; 57 (2): 114-8.
4. Gonzalez-Barcala FJ, Pertega S, Sampedro M, Lastres JS, Gonzalez MA, Bamonde L, et al. Impact of parental smoking on childhood asthma. *J Pediatr (Rio J).* 2013; 89(3): 294-9.
5. Huang S, Zhang Q, Qiu Z, Chung K. Mechanistic impact of outdoor air pollution on asthma and allergic diseases. *J Thorac Dis.* 2015;7(1):23-33.

6. Baxi SN, Phipatanakul W. The role of allergen exposure and avoidance in asthma. *Adolesc Med State Art Rev.* 2010; 21(1): 57–71.
7. Dixon AE, Holguin F, Sood A, Salome CM, Pratley RE, Beuther DA, et al. An official American Thoracic Society Workshop report: obesity and asthma. *Proc Am Thorac Soc.* 2010; 7(5):325-35.
8. Boulet LP, Des Cormiers A. The link between obesity and asthma: a Canadian perspective. *Can Respir J.* 2007; 14(4): 217-20.
9. Brooks C, Pearce N, Douwes J. The hygiene hypothesis in allergy and asthma: an update. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2013; 13(1):70-7.
10. Jackson DJ, Johnston SL. The role of viruses in acute exacerbations of asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2010; 125 (6): 1178-87.
11. Covar RA, Macomber BA, Szeffler SJ. Medications as asthma triggers. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2005;25(1):169-190.
12. Van-Lieshout RJ, MacQueen G. Psychological factors in asthma. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2008;4(1): 12–28.
13. Porth CM. Fisiopatología: salud enfermedad, un enfoque conceptual. 7ª. ed. España: Panamericana; 2006.
14. Husain AN, Kumar V. El Pulmón. En: Kumar V, Abbas AK, Fausto N. Patología estructural y funcional. 7ª.ed. España: Elsevier, 2005. p. 727-31.
15. Busse WW, Lemanske RF. Advances in Immunology: Asthma. *N Engl J Med.* 2001;344 (5):350-62.
16. Bellido-Casado J, Plaza V, Belda J, Martínez-Brú C, Torrejón M, Sanchis J. Edema de la mucosa bronquial y rapidez de instauración de la crisis de asma. *Med Clin (Barc).* 2006; 127 (12):451-3.
17. James AL, Elliot JG, Abramson MJ, Walters EH. Time to death, airway wall inflammation and remodelling in fatal asthma. *Eur Respir J.* 2005;26:429-34.
18. Lemanske RF, Busse W. Asthma: clinical expression and molecular mechanisms. *J Allergy Clin Immunol.* 2010; 125(2 Suppl 2):S95-S102.
19. Varghese M, Lockey RF. Aspirin-exacerbated asthma. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2008;4(2):75-83.
20. Anderson SD, Kippelen P. Stimulus and mechanisms of exercise-induced bronchoconstriction: Educational aims. *Breathe.* 2010;7(1):25-33.
21. Oyarzún G. Factores ambientales relacionados con la gravedad del asma. *Rev chil enferm respir.* 2004;20(1):25-9.
22. Quirce S, Sastre J. Asma Ocupacional. *Cienc trab.* 2007; 9(23):13-7.
23. Chandler M, Schuldheisz S, Phillips B, Muse K. Premenstrual asthma: the effect of estrogen on symptoms, pulmonary function, and beta 2-receptors. *Pharmacotherapy.* 1997;17(2):224-34.
24. Haczku A, Panettieri R. Social stress and asthma: the role of corticosteroid in sensitivity. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;125(3):550-8.
25. Global Initiative for Asthma. Pocket guide for asthma management and prevention: for adults and children older than 5 years. Global Initiative for Asthma; 2010.
26. Fanta CH. Drug Therapy: asma. *N Engl J Med.* 2009;360(10):1002-14.
27. Brunton LL, Lazo JS, Parker KL. Farmacología Pulmonar. En: Goodman y Gilman's las bases farmacológicas de la terapéutica. México: McGraw Hill; 2012. 1031-66.
28. Yan H, Deshpande DA, Misior AM, Miles MC, Saxena H, Riemer E, et al. Anti-mitogenic effects of beta-agonists and PGE2 on airway smooth muscle are PKA dependent. *FASEB J.* 2011; 25(1): 389-97.
29. Rodrigo G, Rodrigo C. Tratamiento inhalatorio en la crisis asmática severa. *Rev med Urug.* 2003;19(1):14-26.

30. Cortijo Gimeno J. Nuevos fármacos antiastmáticos: inhibición selectiva de isoenzimas de la fosfodiesterasa. *An Real Acad Farm.* 2000; 66(1): 1-23.
31. Van der Wouden JC, Uijen JH, Bernsen RM, Tasche MJ, de Jongste JC, Ducharme F. Inhaled sodium cromoglycate for asthma in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;(4):CD002173
32. Diaz C. Mecanismos de Acción de los fármacos Inmunosupresores *Rev. chil. Reumatol.* 2008; 4(2):73-88.
33. McKee T, McKee JR. *Bioquímica: La base molecular de la vida.* 3a. ed. Madrid: McGraw Hill; 2003.
34. Drazen JM, Israel E, O'Byrne PM. Treatment of asthma with drugs modifying the leukotriene pathway. *N Engl J Med.* 1999; 340(3): 197-206.
35. Miller C, Krishnaswamy N, Johnston C, Krishnaswamy G. Severe asthma and the omalizumab option. *Clin Mol Allergy* 2008;6: 4.
36. Tecklenburg S, Mickleborough T, Fly AD, Bai Y, Stager J. Ascorbic acid supplementation attenuates exercise-induced bronchoconstriction in patients with asthma. *Respir Med.* 2007;101 (8):1770-8.
37. Bhure UN, Bhure SU, Bhatt BM, Mistry S, Pednekar SI, Chari VV, et al. Lung epithelial permeability and inhaled furosemide: added dimensions in asthmatics. *Ann Nucl Med.* 2009;23(6):549-57.