

ARCHIVO HISTÓRICO



El presente artículo corresponde a un archivo originalmente publicado en el **Boletín de la Escuela de Medicina**, actualmente incluido en el historial de **Ars Medica Revista de ciencias médicas**. El contenido del presente artículo, no necesariamente representa la actual línea editorial. Para mayor información visitar el siguiente

vínculo: <http://www.arsmedica.cl/index.php/MED/about/submissions#authorGuidelines>

LINEA DE INVESTIGACION

HIPERREACTIVIDAD BRONQUIAL

Dr. RODRIGO MORENO BOLTON*

La reactividad bronquial puede definirse como la respuesta obstructiva de las vías aéreas ante estímulos farmacológicos, como histamina y metacolina, que causan contracción del músculo liso de las vías aéreas. La manera más frecuente de medirla es administrar uno de estos fármacos por vía inhalatoria en dosis crecientes y evaluar la obstrucción bronquial resultante mediante un índice del calibre de las vías aéreas, como el volumen espiratorio forzado del primer segundo (VEF1), construyendo de esta manera una curva dosis-respuesta (CDR) (Figura 1). La reactividad bronquial también puede evaluarse con estímulos no farmacológicos, como ejercicio o aire seco y frío, así como con la administración controlada de alérgenos u otras sustancias a las cuales existe una sensibilidad específica.

El aumento de la reactividad bronquial es una de las alteraciones más características en la patogenia del asma bronquial, ya que prácticamente todos los asmáticos sintomáticos la presentan. No obstante, es necesario tener presente que este trastorno no es específico, ya que una hiperreactividad bronquial de menor magnitud puede observarse en individuos normales durante las infecciones respiratorias virales y en diferentes enfermedades, como LCFA, rinitis alérgica, tuberculosis pulmonar y otras.

La obstrucción bronquial que se observa durante una prueba de provocación se debe indudablemente a la contracción del músculo liso (ML), lo que explica por qué hasta hace pocos años se creía que la hiperreactividad bronquial (HRB) era causada por un acortamiento exagerado de éste, el cual era atribuido a alteraciones de su control autonómico (1). En 1984, Woolcock y cols hicieron notar que la CDR tiene forma sigmoidea en individuos no asmáticos, con una máxima respuesta limitada por un *plateau*, que se presenta con caídas del VEF1 de 20% en promedio (2). Esta cifra es sorprendentemente baja (3), ya que se sabe que el ML es capaz de contraerse hasta un 20% de su longitud inicial, lo cual bastaría para cerrar completamente el lumen de los bronquios y bronquiolos. Consecuentemente con las ideas en boga, el *plateau* de la CDR fue interpretado como debido a la

existencia de factores humorales que frenaban la contracción del ML y la HRB del asma, con ausencia de *plateau*, a una alteración de estos mecanismos (2).

El concepto de HRB recién descrito cambió radicalmente durante el último decenio, ya que actualmente se considera que el aumento de la respuesta de las vías aéreas puede deberse a varios mecanismos, además de una eventual alteración del control autonómico, lo que ha traído como consecuencia un cambio del manejo del asma bronquial. Por fortuna, me correspondió participar activamente en el cambio de estas ideas. El interés por este problema se había iniciado durante mis estudios de postgrado y nació principalmente por motivos clínicos, ya que la medición de la CDR aparecía como una herramienta de utilidad en la evaluación objetiva del asma. Los primeros trabajos efectuados fueron implementar y difundir las técnicas de medición en nuestro medio, así como obtener valores en grupos normales chilenos (4-6).

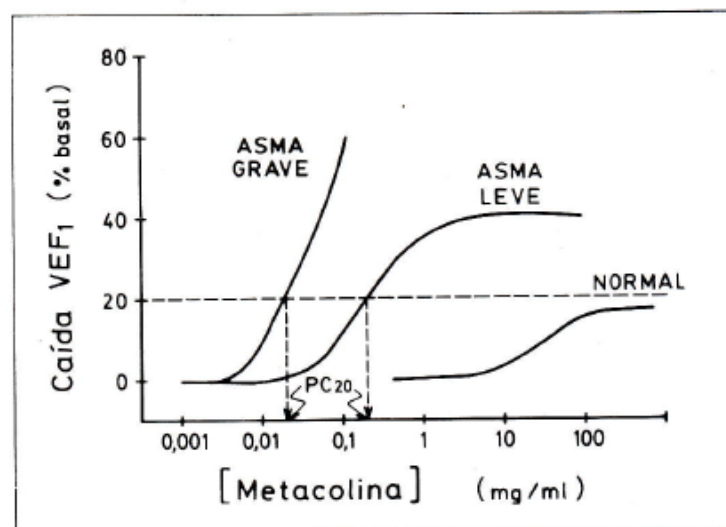


Figura 1. Curvas dosis respuesta de las vías aéreas a metacolina de un individuo normal y de asmáticos con enfermedad leve y grave.

* Profesor Adjunto de Medicina Departamento de Enfermedades Respiratorias

El interés por aspectos básicos de la HRB aumentó al iniciar una beca en el Laboratorio de Investigación Pulmonar del St Pauls Hospital de la Universidad de British Columbia, bajo la dirección de Peter Paré y James Hogg. Poco después de llegar comencé a colaborar en un proyecto en curso respecto al efecto del ablandamiento del cartílago de las vías aéreas sobre los flujos espiratorios máximos (7), en un modelo animal basado en un trabajo de Lewis Thomas de los años 50, quien había observado que la papaína administrada por vía endovenosa a conejos inmaduros era capaz de ablandar el cartílago de las orejas, costillas y vías aéreas (8). Como proyecto personal, inicié el estudio *in vitro* de las propiedades mecánicas de las tráqueas que obteníamos de los conejos tratados con papaína (9). Aunque el modelo del conejo tratado con papaína no tenía ninguna relación directa con el asma bronquial, el análisis de las propiedades mecánicas de la tráquea nos condujo a una reinterpretación del concepto de HRB.

Resumiendo una larga historia, encontramos que el grado de acortamiento del ML dependía de una serie de fenómenos mecánicos, además del grado de su activación. Stephens y cols habían demostrado que el acortamiento del ML traqueal aislado depende, durante una contracción isotónica, de la carga que este debe vencer (10). Nosotros efectuamos una serie de experimentos *in vitro* con tráqueas completas de animales, así como experimentos con CDR en conejos vivos (11-13), los cuales concordaron con los resultados de Stephens y demostraron que *in vivo* existen tres cargas significativas: las relacionadas con la diferencia de presión transmural de las vías aéreas, con la deformación del cartílago y con el estiramiento del tejido pulmonar que rodea las vías aéreas intrapulmonares. De acuerdo con estos resultados, propusimos que los mecanismos que limitan el acortamiento del ML y causan el plateau de la Figura 1 son factores mecánicos y no humorales. Casi simultáneamente, trabajos en humanos habían demostrado que intervenciones destinadas a inhibir los sistemas humorales de control de la contracción del ML no tienen influencia en el plateau de la CDR, lo que concordaba con nuestras conclusiones (14).

Para calcular el grado de acortamiento del ML traqueal en nuestros experimentos *in vitro*, desarrollamos un modelo matemático del comportamiento de una vía aérea aislada, mediante el cual logramos comprender la importancia de otros factores en el grado de estrechamiento de las vías aéreas. Dado que hasta la fecha no se había hecho un análisis acabado de los factores que influían en la CDR, publicamos un artículo teórico en el cual reinterpretamos muchos hallazgos de la fisiología y fisiopatología de la obstrucción bronquial (15). La Figura 2 es el esquema principal de ese trabajo, que muestra que la respuesta de las vías aéreas ante un estímulo puede deberse a:

- 1.- Características dosis respuesta del ML.
- 2.- Modulación del acortamiento del ML, ya sea por cambios en su contractilidad, en la cantidad de ML o de la carga que éste debe vencer durante la contracción.
- 3.- Cambios en la ventaja mecánica del ML para causar estrechamiento de las vías aéreas.

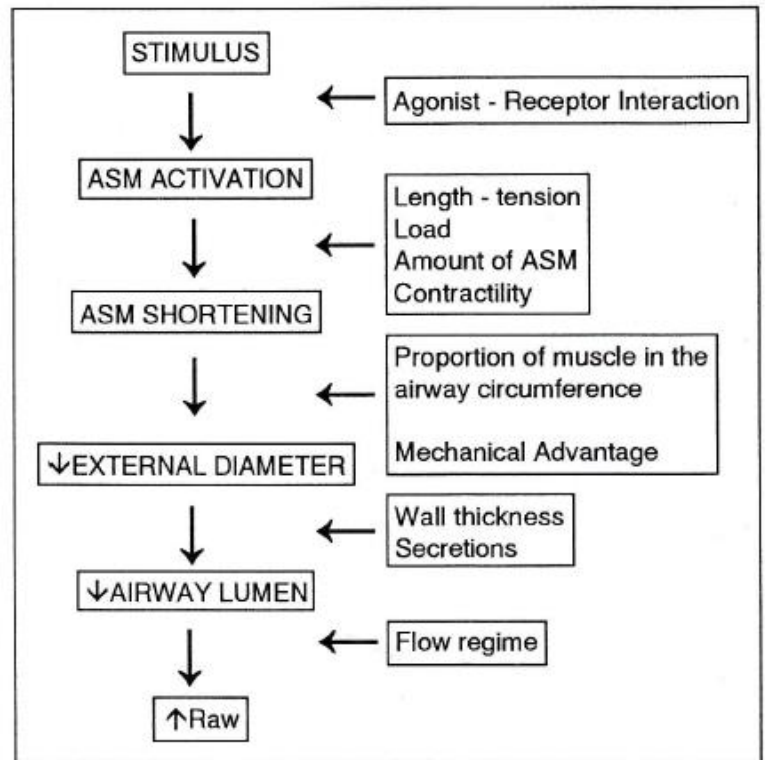


Figura 2. Mecanismos que explican el aumento de la resistencia de las vías aéreas durante una prueba de provocación con un fármaco broncoconstrictor. Tomado de la referencia 15.

4.- Cambios del efecto potenciador del estrechamiento de las vías aéreas que tiene el grosor de la pared bronquial o la presencia de secreciones en el lumen bronquial.

Este análisis hizo posible postular que era improbable que la HRB de los asmáticos se deba a trastornos del control autónomo del ML, sino más bien a otros fenómenos conocidos desde mucho tiempo: aumento en la cantidad de ML, engrosamiento inflamatorio de la pared de las vías aéreas y aumento en la cantidad de secreciones en el lumen. La consecuencia más trascendente de este análisis fue deducir que el proceso inflamatorio presente en las vías aéreas de los pacientes con asma era necesariamente de importancia fisiopatológica esencial. En especial, el engrosamiento de las vías aéreas debido al edema (16) y a la infiltración celular, junto a la presencia de secreciones en el lumen, actúan como un mecanismo amplificador de la contracción del ML (Figura 3). Este fenómeno había sido inicialmente descrito para explicar la hipertensión arterial (17) y también aplicado a las vías aéreas, sin que se le otorgara gran importancia.

Para analizar mejor nuestras hipótesis, desarrollamos un modelo computacional de la CDR, basada en la aplicación de la ecuación mencionada previamente al modelo morfológico de las vías aéreas de Weibel (18). Este modelo computacional se comportó de manera similar a las CDR reales y permitió evaluar el efecto de la modificación aislada de cada factor en la CDR, lo cual es imposible lograr en trabajos experimentales

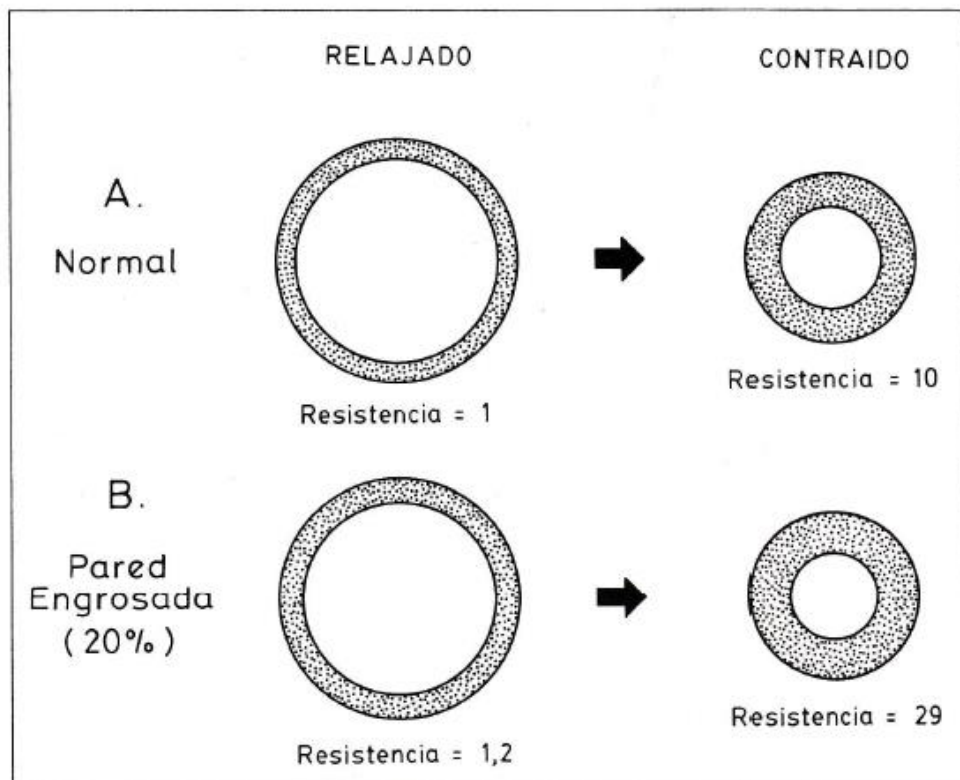


Figura 3. Amplificación de la broncoconstricción por engrosamiento de la pared bronquial. La pared gruesa aumenta levemente la resistencia basal (1,2 vs 1) y potencia en mucho mayor medida la resistencia cuando existe broncoconstricción (29 vs 10).

(19). Aunque este modelo no permite descartar que estén presentes otros mecanismos que causan aumento de la respuesta de las vías aéreas, al introducir a este modelo cifras provenientes de estudios morfométricos de pulmones de pacientes con asma (20), se observó que gran parte del comportamiento de la CDR puede ser explicada por el engrosamiento inflamatorio de la pared de las vías aéreas.

Los conceptos vertidos en el análisis teórico sobre la mecánica de las vías aéreas (15) han tenido gran aceptación en la comunidad neumológica, como lo prueba el hecho que hasta mediados del año 1994 este trabajo hubiera sido citado más de 250 veces. Nuestros estudios coincidieron con muchos otros que demostraban que el proceso inflamatorio está presente en todos los asmáticos, incluso en periodos sin síntomas, así como también con una explosión de trabajos que decibían con progresivo mayor detalle las células implicadas en la inflamación del asma y los mediadores involucrados. El conjunto de estos hechos causó un cambio en el paradigma de asma bronquial desde una alteración del control autonómico hacia un fenómeno inflamatorio crónico, que causa una serie de alteraciones en el comportamiento mecánico de las vías aéreas que explican la HRB y el comportamiento clínico de los asmáticos. El reconocimiento de la capital importancia que tiene la inflamación en la patogenia del asma ha traído como consecuencia una reevaluación de su tratamiento, la

cual ha llevado a múltiples trabajos que demuestran que la enfermedad puede ser controlada con antiinflamatorios y, consecuentemente, a consensos internacionales que consideran los corticoides inhalatorios como la base del tratamiento antiasmático (21,22).

Es curioso que una observación casual, como la del efecto de la papaína sobre las orejas de los conejos por Lewis Thomas en los años 50, haya servido de base para que 30 años después, nuevamente por azar, se explorara las propiedades mecánicas de las vías aéreas y sirviera para reformular teorías respecto a la patogenia del asma bronquial y de otras enfermedades con HRB. La influencia de la casualidad en los progresos científicos y tecnológicos es un fenómeno reconocido (23), al cual se le ha denominado serendipia (*serendipity* en inglés). Ejemplos muy conocidos de serendipia son los descubrimientos de la penicilina y del continente americano, aunque el azar también ha jugado un papel en muchos otros menos conocidos, como en el descubrimiento de la insulina, la alergia, las sulfas y las cefalosporinas. Este hecho nos debe hacer reflexionar acerca de la importancia de comunicar todas las observaciones bien efectuadas, especialmente en las ciencias básicas, sin consi-

derar la importancia que uno pueda atribuirles, ya que ellas pueden servir de base para futuras aplicaciones no sospechadas inicialmente.

Otras contribuciones en el tema de la HRB que ha efectuado el Departamento de Enfermedades Respiratorias son las siguientes:

Efecto de las infecciones virales sobre la reactividad bronquial. Las infecciones virales causan un aumento transitorio de la reactividad bronquial tanto en individuos no asmáticos como en los pacientes con asma, lo cual causa la mayor parte de sus agravaciones. Dado que en nuestro trabajo anterior concluimos que los cambios en la forma y posición de la curva tienen significados fisiopatológicos diferentes, evaluamos la CDR en individuos normales durante un episodio de infección. Observamos un aumento de la respuesta máxima de 18% a 24% del VEF1 basal, sin cambios en la posición, resultados que se contraponen a los hallazgos previos, en los cuales no se evaluó la forma de la curva. Concluimos que el aumento de la reactividad bronquial en las infecciones virales tiene probablemente relación con un mayor engrosamiento inflamatorio de la pared bronquial (24).

Efecto de los cambios de posición sobre los flujos máximos en asmáticos. De acuerdo a nuestra hipótesis, una de las cargas que debe vencer el ML es la elasticidad del pulmón que rodea las vías aéreas. Considerando que la fuerza elásti-

ca pulmonar disminuye con el decúbito supino, propusimos que esta posición debe causar mayor obstrucción en los asmáticos, lo que fue demostrado con una disminución del flujo espiratorio máximo al 50% de la capacidad vital en asmáticos desde 2,28 a 1,93 L/s (25). Por otra parte, Ding y cols demostraron que la modificación de la carga elástica por cambios voluntarios en el volumen pulmonar produce profundos cambios en la respuesta de las vías aéreas a metacolina, lo que demuestra también la importancia de los factores mecánicos en la limitación del acortamiento del ML en seres humanos (26).

Forma y posición de la CDR en hijos de asmáticos. Estudiamos un grupo de niños no asmáticos, hijos de padres asmáticos, los cuales tienen una alta probabilidad de desarrollar asma en el futuro. No encontramos diferencias en la forma y posición de la CDR, lo que sugiere que la HRB se adquiere por la influencia de factores ambientales sobre un terreno predispuesto (27).

Efecto del crecimiento y desarrollo sobre la forma y posición de la CDR. Corroboramos estudios anteriores que mostraban que la reactividad bronquial es mayor en niños que en adultos y pudimos precisar que la diferencia principal está en un aumento de la respuesta máxima de las vías aéreas, con pocos cambios en la posición de la curva (28,29). Estos resultados sugieren que la mayor reactividad bronquial en niños se debe a un mayor grosor relativo de la pared de las vías aéreas o a una menor elasticidad pulmonar.

Normalización de la medición de la reactividad bronquial. En nuestra práctica clínica nos pudimos dar cuenta de que era difícil comparar resultados de mediciones de reactividad bronquial efectuadas en diferentes laboratorios de nuestro país, debido a diferencias metodológicas. Para solucionar este problema, junto con la Dra Patricia Ancic desarrollamos normas que fueron adoptadas por la Sociedad Chilena de Enfermedades Respiratorias (30).

Efecto de diferentes fármacos sobre la reactividad bronquial. Nuestro grupo ha efectuado una serie de trabajos acerca del efecto de drogas, como bromuro de ipratropio, teofilina y ketotifeno, sobre la reactividad bronquial, los cuales han aportado algunas ideas respecto al mecanismo de acción de ellas (31-33).

Prevalencia de asma en Chile. En un estudio respecto a valores espirométricos normales efectuado en conjunto con la Asociación Chilena de Seguridad, se efectuó un cuestionario de salud en una muestra poblacional aleatoria del Gran Santiago (34). Los resultados preliminares muestran que la prevalencia de asma actual diagnosticada por médico en mayores de 15 años es de 2,48%, mientras que la acumulada es de 4,51%, lo que pone a esta enfermedad crónica entre las frecuentes en Chile. La misma encuesta fue aplicada en una muestra aleatoria de habitantes de Isla de Pascua en un estudio efectuado por ayudantes alumnos del Departamento de Enfermedades Respiratorias, encontrándose prevalencias de asma diagnosticada por médico actual y acumulada de 10% y 15% respectivamente (35).

Efecto de la contaminación laboral sobre la reactividad bronquial. Se estudiaron 23 trabajadores en cuyo ambiente

laboral existen altas concentraciones de SO₂, sin encontrar diferencias respecto a un grupo control (36).

Proyectos en ejecución. Actualmente está en desarrollo un proyecto de investigación que involucra la comparación de la reactividad bronquial de individuos normales chilenos y canadienses, ya que existen observaciones preliminares que sugieren que existe una menor reactividad bronquial en nuestro país. La confirmación de estos resultados preliminares sugeriría que existen diferencias étnicas en la reactividad bronquial, fenómeno que no ha sido descrito.

Otro proyecto de investigación en el cual está involucrado nuestro Departamento es un trabajo en conjunto con otro grupo canadiense en que se planea medir la reactividad bronquial y tomar muestras de sangre para análisis genético en habitantes de Isla de Pascua, en los cuales la frecuencia de asma es mayor que la observada en el continente.

Finalmente, dado que existen consensos internacionales sobre el manejo del asma bronquial, existen las condiciones para crear normas sobre la atención de pacientes asmáticos. Nuestro Departamento de Enfermedades Respiratorias está poniendo en marcha un Programa de Asma Bronquial y algunos de sus miembros están participando activamente en el desarrollo de un consenso chileno a nivel de la Sociedad Chilena de Enfermedades Respiratorias. De este modo pensamos influir, junto al resto de los especialistas en enfermedades respiratorias, en la creación de un programa nacional de asma que haga posible que los avances en el manejo de esta enfermedad lleguen a la mayoría de los chilenos, de manera similar a lo que se logró para la tuberculosis.

REFERENCIAS

- 1.- Boushey HA, Holtzman MJ, Sheller JR and Nadel JA. Bronchial hyperreactivity. State of the art. Am Rev Respir Dis 1980; 121: 389-413.
- 2.- Woolcock AJ, Salome CM and Yan K. The shape of the dose response curve to histamine in asthmatic and normal subjects. Am Rev Respir Dis 1984; 130: 71-75.
- 3.- Macklem PT. Bronchial hyporesponsiveness. Chest 1985; 87: 158S-159S.
- 4.- Moreno R, Anabalón H, Cruz E, Contreras G y Lisboa C. La curva dosis respuesta a la histamina en el diagnóstico y tratamiento del asma. Rev Med Chile 1982; 110: 426.
- 5.- Aguilar S, Lewinsohn D, Moreno R y Lisboa C. Pruebas de provocación con ejercicio y con histamina en niños asmáticos. Rev Chilena Ped 1985; 56: 12.
- 6.- Serrano S, Pertuzé J, Lisboa C y Moreno R. Prueba de provocación con ejercicio respirando aire frío y seco en el diagnóstico de asma bronquial en niños. Rev Chilena Ped 1986; 57: 313.
- 7.- Mc Cormack GS, Moreno RH, Hogg JC and Paré PD. Lung mechanics in papain treated rabbits. J Appl Physiol 1986; 60: 242.
- 8.- Thomas L. Reversible collapse of rabbit ears after intravenous papain and recovery by cortisone. J Exp Med 1956; 104: 245-261.
- 9.- Moreno RH, Mc Cormack GS, Mullen BM, Hogg JC, Bert J and Paré PD. Effect of intravenous papain on tracheal pressure volume curves in rabbits. J Appl Physiol 1986; 60: 247.

- 10.- Stephens NL, Van Niekerk W. Isometric and isotonic contraction in airway smooth muscle. *Can J Physiol* 1977; 55: 833-838.
- 11.- Moreno RH, JC Hogg, TM McLean, PD Paré. Isovolumetric and isobaric rabbit tracheal contraction in vitro. *J Appl Physiol* 1987; 62: 82.
- 12.- James AL, PD Paré, RH Moreno, JC Hogg. Quantitative measurement of smooth muscle shortening in isolated pig trachea. *J Appl Physiol* 1988; 64: 913-919.
- 13.- Moreno RH, C. Lisboa, JC Hogg, PD Paré. Limitation of airway smooth muscle shortening by cartilage stiffness and lung elastic recoil in rabbits. *J. Appl. Physiol.* 1993; 75: 738-744.
- 14.- Sterk PJ, Daniel EE, Zamel N and Hargreave FE. Limited maximal airway narrowing in nonasthmatic subjects. Role of neural control and prostaglandin release. *Am Rev Respir Dis* 1985; 132: 865-870.
- 15.- Moreno RH, Hogg JC and Paré PD. Mechanics of airway narrowing. Perspectives. *Am Rev Respir Dis* 1986; 133: 1171-1180.
- 16.- Hogg JC, Peter D Paré, R. Moreno. The effect of submucosal edema on airway resistance. *Am Rev Respir Dis* 1987; 135: 54S.
- 17.- Folkow B. The haemodynamic consequences of adaptative structural changes of the resistance vessels in hypertension. *Clin Sci* 1971; 41: 1-12.
- 18.- Weibel ER. Morphometry of the human lung. New York 1963, Academic Press, p 139.
- 19.- Wiggs BR, R Moreno, JC Hogg, C Hilliam, PD Paré. A model of the mechanics of airway narrowing. *J Appl Physiol* 1990; 69(3): 849-860.
- 20.- Wiggs B, Moreno R, James A, Hogg JC and Paré PD. A model of the mechanics of airway narrowing in asthma. En: *Asthma, its Pathology and Treatment*. Editores: Kaliner MA, Barnes JJ and Persson CGA. Marcel Dekker Inc New York, 1991.
- 21.- International Consensus Report on diagnosis and treatment of asthma. National Institutes of Health. National Heart, Lung and Blood Institute. Publication 92-3091. June 1992.
- 22.- Global initiative for asthma. Global strategy for asthma management and prevention. NHLBI/WHO workshop report. National Institutes of Health. National Heart, Lung and Blood Institute. Publication 95-3659. January 1995.
- 23.- Roberts, RM. Serendipia. Descubrimientos accidentales en la ciencia. Editorial Alianza, Madrid, 1992.
- 24.- Moreno R, Gutiérrez M, Beroiza T, Alvarez C, Acevedo V y Lisboa C. Forma y posición de la curva dosis-respuesta a metacolina en las infecciones virales de vía aérea superior. *Enferm Respir Cir Torac* 1989; 5: 190-196.
- 25.- Beroiza T, Sostín C, Assadi C y Moreno R. El decúbito supino causa obstrucción en asmáticos. *Enf Respir Cir Torac* 1990; 6: 12-18.
- 26.- Ding DJ, Martin JG and Macklen PT. Effect of lung volume on maximal methacholine induced bronchoconstriction in normal humans. *J Appl Physiol* 1987; 63: 1324-1330.
- 27.- Moreno R, Leiva A, Corrales R. Curva dosis-respuesta a metacolina en niños normales hijos de asmáticos. *Rev Chil Enf Resp* 1992; 8: 87-93.
- 28.- Sánchez I, Moreno R, Leiva A y Corrales R. Forma y posición de la curva dosis-respuesta de la vía aérea a metacolina en niños. *Enferm Resp Cir Torac* 1988; 4: 46S
- 29.- Corrales R, Leiva A y Moreno R. Influencia del crecimiento y desarrollo en la respuesta bronquial a metacolina. *Enferm Resp Cir Torac* 1990; 6: 41S.
- 30.- Ancic P y Moreno R. Recomendaciones para las pruebas de provocación bronquial farmacológicas. *Rev Chil Enf Respir* 1991; 7: 132-141.
- 31.- Gutiérrez M, Contreras G, Pinto E, Cruz E, Moreno R y Lisboa C. Efecto de la teofilina oral sobre la reactividad bronquial a adenosina e histamina en pacientes asmáticos. *Enferm Resp Cir Torac* 1987; 3: 170.
- 32.- Lisboa C, Moreno R, Cruz E, Barja S, Sánchez I, Morán J and Ferretti R. Acute effect of ketotifen on the dose response curve to histamine and methacholine in asthma. *Br J Dis Chest* 1985; 79: 235.
- 33.- Lisboa C, Cruz E, Moreno R, Barja S, Flores R y Guzmán M. Componente vagal en la broncoconstricción producida por histamina. Efecto del bromuro de ipratropio. *Rev Med Chile* 1985; 113: 1059.
- 34.- Marambio, JA, Moreno R, Valenzuela P, Sandoval H, Galaz H, Donoso H. Estimación de la prevalencia de asma en población general adulta del Gran Santiago. *Enferm Resp Cir Torac* 1994; 10: 285.
- 35.- Lisboa C, Moreno R, Martínez H, Gómez G, Meneses C y Espinoza M. Prevalencia de asma en Isla de Pascua. *Enferm Resp Cir Torac* 1993; 9: 219.
- 36.- Muñoz V, Leiva A, Domenech A, Cruz E y Lisboa C. Respuesta bronquial a metacolina en trabajadores expuestos crónicamente a anhídrido sulfuroso. *Enferm Resp Cir Torac* 1993; 9: 149-155.