

## 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>

# Hiperreactividad bronquial en el asma

\*Carmen Lisboa

La vía aérea del individuo normal responde con obstrucción leve a una serie de estímulos inespecíficos tales como irritantes, aire frío, infecciones virales, etc. (reactividad bronquial). Ella puede ser medida usando estímulos como la histamina o la metacolina. En el individuo asmático la reactividad bronquial se encuentra característicamente muy aumentada, siendo uno de sus elementos definitorios. En otras afecciones, como la limitación crónica del flujo aéreo y rinitis alérgica, se encuentra moderadamente aumentada.

En la figura 1 se muestra las curvas dosis respuesta a metacolina obtenidas en un sujeto normal y en 2 asmáticos. En el eje vertical se anota el porcentaje de caída del VEF<sub>1</sub> y en el horizontal, la dosis acumulativa de metacolina en escala logarítmica. Se puede observar que la curva del individuo normal tiene una forma sigmoide, iniciándose la obstrucción sólo con dosis muy altas; la magnitud de la obstrucción es leve y alcanza un máximo o plateau que no se modifica con dosis mayores.

La curva del asmático leve se encuentra desplazada hacia la izquierda, obstruyéndose con una dosis menor; la respuesta máxima es mayor que en el normal y se observa que también

existe un plateau. El asmático grave se obstruye con una dosis muy inferior de metacolina y en él no es posible medir una respuesta máxima, pues la gran caída del VEF<sub>1</sub> (60% o más del basal) hace peligroso continuar con el examen.

Los estímulos que espontáneamente desencadenan la obstrucción bronquial pueden ser:

- a) Específicos: aquellos que actúan en determinadas personas por la existencia de receptores y mecanismos de amplificación específicos como son la atopía, sensibilidad a antiinflamatorios, asma por diisocianato de tolueno, etc.
- b) Inespecíficos: actúan sobre todos los asmáticos con variable intensidad: ejercicio, frío, irritantes, infecciones virales, etc. La histamina y metacolina se consideran dentro de esta categoría.

## MECANISMOS DE HIPERREACTIVIDAD BRONQUIAL EN EL ASMA

El mecanismo intrínseco responsable de la hiperreactividad bronquial en el asma no ha sido hasta la fecha completamente aclarado. Existen diferentes teorías, basadas en observaciones clínicas y experimentales, pero ninguna de ellas explica por completo el fenómeno. Por este motivo, se ha planteado que la hiperreactividad es multifactorial lo que, a su vez, explicaría la gran variabilidad del cuadro clínico del

\*Departamento Enfermedades Respiratorias, Escuela de Medicina. Pontificia Universidad Católica de Chile.

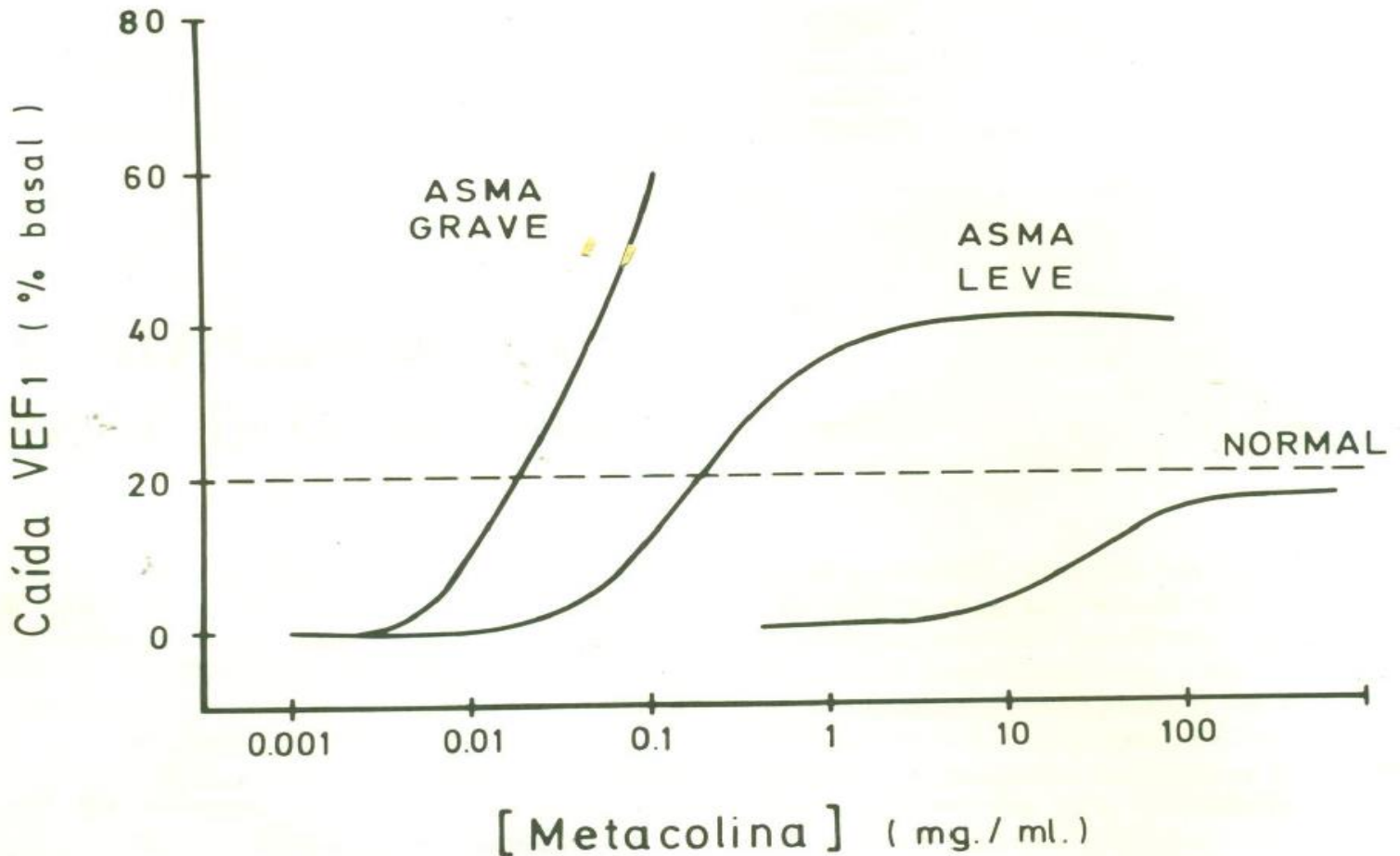


FIGURA 1: Curvas dosis respuesta a metacolina en un sujeto normal, en un paciente con asma leve y en otro con asma grave (ver texto).

asma. Los mecanismos más frecuentemente invocados son los siguientes:

a) *Alteración del músculo liso bronquial.* Esta hipótesis se basa en el hallazgo de hipertrofia e hiperplasia del músculo liso bronquial en material de necropsias y operaciones quirúrgicas de asmáticos. El músculo hipertrófico sería capaz de desarrollar mayor tensión y estrechar más la vía aérea. La causa de la hipertrofia no se conoce, pero se presume que sería secundaria a la estimulación repetida del músculo o a la acción de mediadores químicos liberados por la inflamación crónica del asma. No explicaría, por lo tanto, el aumento de la reactividad bronquial observada en sujetos que se mantienen asintomáticos y con pruebas funcionales normales durante largo tiempo.

b) *Alteraciones en el control nervioso autonómico de la vía aérea.* La activación del parasimpático y del sistema alfa-adrenérgico producen contracción del músculo liso, mientras que la estimulación beta-adrenérgica y del sistema inhibitorio no adrenérgico (purinérgico), producen relajación del músculo liso bronquial.

— *Alteración del sistema parasimpático.* Ella ha sido invocada frecuentemente como responsable de la hiperreactividad en el asma. La estimulación puede ocurrir tanto a nivel central como en la vía aferente. Esta teoría se ha basado en el efecto relajador bronquial de la atropina y en su capacidad para bloquear la broncoconstricción producida por estimulación mecánica de la vía aérea central y exposición a ozono y a

ácido cítrico. Sin embargo, este antagonista no inhibe en muchos pacientes el efecto broncoconstrictor de la histamina, del ejercicio físico o de la hiperventilación con aire frío.

— *Inhibición del sistema Beta-adrenérgico.* Esta teoría, basada en experimentación animal en otros órganos, tiene muchos reparos, especialmente, porque la inervación simpática en la vía aérea es muy escasa y porque el bloqueo beta con propanolol en sujetos normales no aumenta su respuesta broncoconstrictora. Dado que en la periferia del pulmón existen numerosos receptores beta, se ha planteado que el problema de los asmáticos se debe a una baja producción de catecolaminas circulantes en algunas situaciones como el ejercicio, ventilación con aire frío, etc.

- c) *Alteración del epitelio bronquial.* El daño del epitelio, secundario a un proceso inflamatorio viral, irritativo o inmunológico, es otro de los mecanismos invocados. Éste produciría una estimulación directa de los receptores epiteliales de irritación bronquial, o un aumento de la permeabilidad que permitiría el acceso de sustancias broncoconstrictoras hacia el músculo liso, o el contacto de antígenos con mastocitos sensibilizados en la submucosa.
- d) *Alteración de la mecánica de la vía aérea.* Recientemente se ha planteado que la magnitud del acortamiento del músculo liso de la vía aérea depende de un balance entre la fuerza generada por el músculo y las cargas que debe vencer durante el acortamiento. La hiperreactividad bronquial podría resultar de un desbalance debido a un aumento de las fuerzas (hipertrofia muscular, hiperplasia, aumento de la contractibilidad) o a una disminución de las cargas (desacoplamiento entre la tracción elástica del pulmón y las paredes bronquiales).

#### FACTORES QUE MODIFICAN LA RESPUESTA BRONQUIAL

La respuesta bronquial, tanto normal como

patológica, no es un fenómeno invariable y puede ser modificada por diversos factores:

- a) *Calibre previo de la vía aérea.* Se ha demostrado que si se mide la reactividad bronquial cuando el enfermo se encuentra obstruido, la respuesta broncoconstrictora subsecuente es mayor. De ahí la conveniencia de mantener al paciente asmático con la mayor broncodilatación posible.
- b) *Exposición a alérgenos.* En los individuos con asma atópica la exposición al alérgeno responsable puede aumentar la reactividad bronquial inespecífica, aunque no produzca obstrucción. En los asmáticos polínicos la respuesta bronquial es mayor en primavera que en invierno, posiblemente por inflamación y edema de la mucosa que amplifican el efecto de la contracción muscular.
- c) *Exposición a irritantes y polutantes ambientales.* Este factor aumenta la reactividad bronquial en asmáticos e, incluso, en normales.
- d) *Infecciones virales.* Las infecciones virales de la vía aérea superior aumentan también la respuesta a histamina y metacolina por períodos de 4 a 6 semanas en asmáticos y normales. Ello explica la agravación del asma que se observa frecuentemente en las infecciones virales y vacunación contra la influenza.
- e) *Medicamentos.* Las drogas broncodilatadores disminuyen la reactividad bronquial, al margen de su acción sobre el calibre bronquial y los bloqueadores beta la aumentan en asmáticos.
- f) *Inspiración forzada.* Algunos pacientes muy hiperreactivos presentan broncoconstricción con la inspiración forzada. En sujetos normales esta maniobra produce broncodilatación por estimulación de receptores vagales de adaptación lenta que relajan la vía aérea. Se ha planteado que los asmáticos tienen alterado este reflejo y que la inspiración o espiración forzadas estimularían más bien los receptores de irritación bronquiales que producen contracción del músculo liso bronquial. Este mecanismo explicaría por qué la risa provoca crisis de asma en algunos pacientes.

Se ha planteado que la hiperreactividad bronquial es una característica constitucional

de cada individuo, con un probable componente genético, pero existen evidencias de que puede adquirirse a lo largo de la vida. Este hecho se ve corroborado en algunos enfermos con asma ocupacional, en los cuales la reactividad aumenta por la exposición a inhalantes de su ambiente de trabajo (isocianato de tolueno en fábricas de espuma plástica, aserrín de cedro rojo, etc.).

### EVALUACIÓN DE LA REACTIVIDAD

La reactividad bronquial se puede medir mediante pruebas de provocación con agentes farmacológicos (histamina o metacolina), ejercicio físico o hiperventilación con aire frío y seco.

En las pruebas con drogas broncoconstrictoras éstas se administran por vía inhalatoria iniciándose el examen con concentraciones muy bajas (0,03 mg/ml) que se aumentan por duplicación hasta obtener una caída de un 20% del VEF<sub>1</sub> basal. Con los valores de VEF<sub>1</sub> después de cada inhalación y las concentraciones respectivas de histamina o metacolina, se construye una curva dosis respuesta. En ella se calcula la PC<sub>20</sub> o concentración de droga que produce un 20% de caída del VEF<sub>1</sub> (dosis umbral). También puede calcularse la pendiente de la curva de respuesta después de sobrepasada la dosis umbral (Fig. 2). Estudios realizados en gran número de asmáticos demuestran una amplia variación en la forma de las curvas de respuesta y de

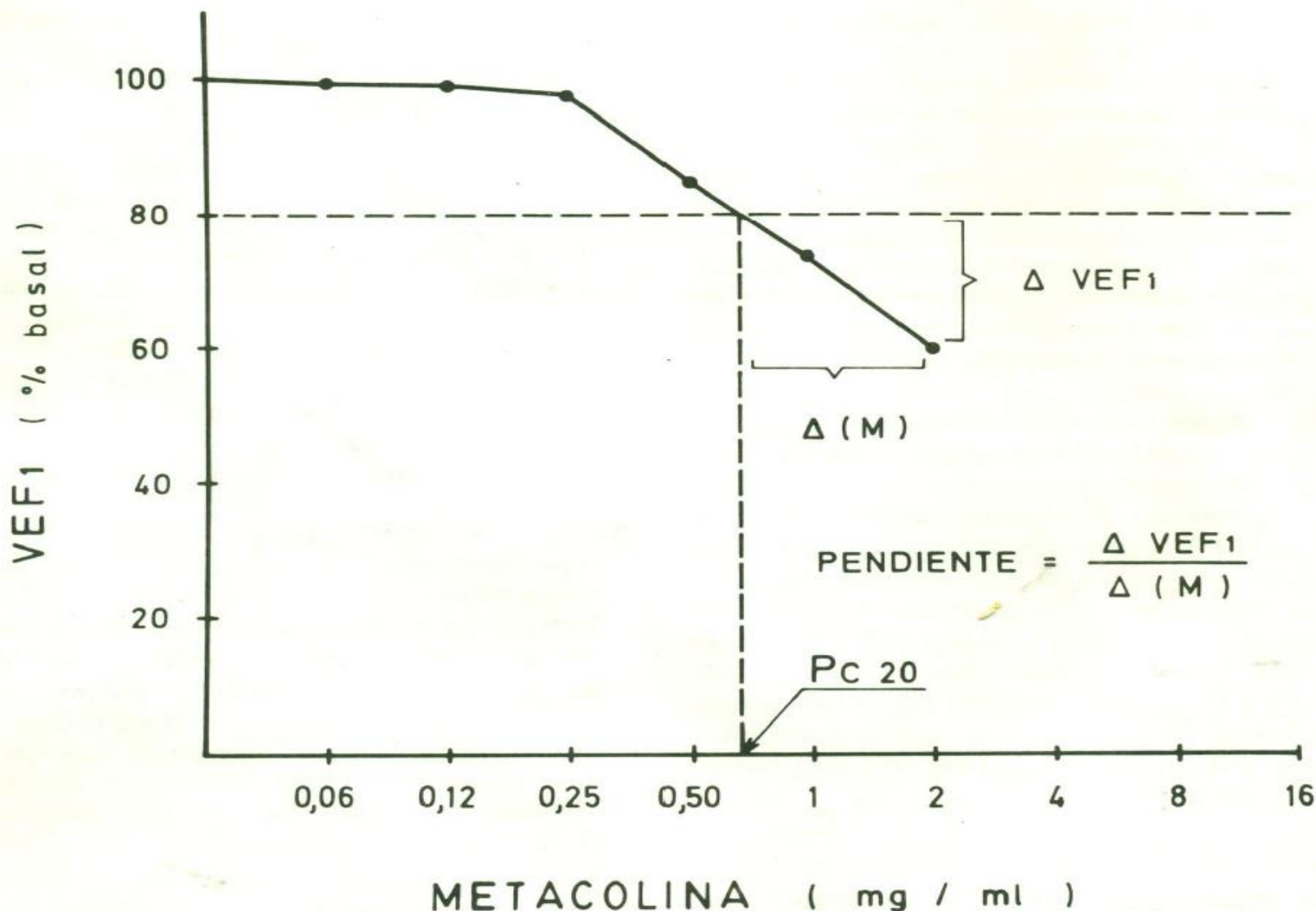


FIGURA 2: Curva dosis respuesta a metacolina. En ella se anota el VEF<sub>1</sub> en % del valor basal en el eje vertical y la concentración del agente broncoconstrictor en escala logarítmica en el eje horizontal. Se señala la concentración que produce un 20% de caída del VEF<sub>1</sub> (PC<sub>20</sub>) y la forma de calcular la pendiente de la curva.

los valores de PC<sub>20</sub>, en correspondencia con la gran variabilidad de los síntomas de estos enfermos.

Los criterios de calificación utilizados en nuestro laboratorio son los siguientes:

	PC <sub>20</sub> mg/ml	Pendiente de la curva % caída VEF <sub>1</sub> /mg/ml
Reactividad normal	> 8	< 0,6
Hiperreactividad leve	2 a 8	0,6 a 8,0
Hiperreactividad moderada	0,125 a 2	8 a 40
Hiperreactividad grave	< 0,125	> 40

Las pruebas de provocación bronquial con histamina y metacolina son positivas en aproximadamente el 95% de los asmáticos, quedando un 5% de sujetos en quienes pueden ser negativas.

La prueba de provocación bronquial con ejercicio ha sido ampliamente utilizada en niños con una sensibilidad diagnóstica de aproximadamente el 70%. La mayor positividad se observa con carrera libre por 6 a 8 minutos, especialmente si se hace en un ambiente frío. El VEF<sub>1</sub> o el flujo espiratorio máximo (PEF) se mide a los 5, 10, 15 y 20 minutos después de finalizado el ejercicio, considerándose positiva una caída del 10% del VEF<sub>1</sub> o de un 15% del PEF. La ventaja de la prueba de ejercicio es su simplicidad, pero tiene los inconvenientes de una sensibilidad relativamente baja, su gran variabilidad dependiente de la temperatura ambiental, el riesgo de provocar crisis intensas y el no poder ser utilizada en personas mayores. Una prueba positiva confirma el diagnóstico de asma, pero si es negativa no lo excluye.

La reactividad bronquial se puede valorar en forma indirecta, midiendo la respuesta a un broncodilatador administrado por vía aerosol. Se ha logrado establecer que los pacientes hiperreactivos responden con aumentos considerables del VEF<sub>1</sub> y no así los con reactividad menor. Además, se ha demostrado que los enfermos con una reactividad bronquial muy elevada presentan, a lo largo del día, fluctuaciones del PEF de gran magnitud.

Si bien en la gran mayoría de los asmáticos no es necesario medir la reactividad bronquial

inespecífica, esta prueba tiene las siguientes indicaciones: a) como método diagnóstico en casos dudosos de asma, b) en pacientes tosedores en quienes la tos puede ser un equivalente asmático, c) en estudios preocupacionales en labores con riesgo, d) en la evaluación de la gravedad del asma en pacientes cuya observación clínica no permite formarse una idea clara de la magnitud del problema. Estudios realizados en nuestro laboratorio nos han permitido establecer que los pacientes corticoide dependientes tienen siempre una reactividad bronquial muy aumentada por lo que su cuantificación constituye un elemento más para fundamentar el uso de corticoides.

Las pruebas de reactividad bronquial, especialmente la de metacolina realizada de acuerdo a las normas preestablecidas, carecen de riesgo, son bien toleradas y han permitido, en el último tiempo, avanzar importantemente en el conocimiento del asma. □

#### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Aguilar, S.; Lewisohn, D.; Moreno, R.; Lisboa, C. Pruebas de provocación bronquial con ejercicio y con histamina en niños asmáticos. *Rev. Chilena Pediat.* 56:12, 1985.  
□ *Se compara la sensibilidad diagnóstica de las pruebas de histamina y ejercicios en niños. Se demuestra el mayor rendimiento y las ventajas de la prueba de histamina.*
2. Boushey, H.; Holtzman, M.J.; Sheller, J.; Nadel, J. Bronchial hyperreactivity. *Am. Rev. Respir. Dis.* 121:389, 1980.  
□ *Revisión extensa y detallada sobre la hiperreactividad bronquial. Hay especial énfasis sobre los mecanismos responsables.*
3. Moreno, R.; Anabalón, H.; Cruz, E.; Contreras, G.; Lisboa, C. La curva de respuesta a la histamina en el diagnóstico y tratamiento del asma. *Rev. Méd. Chile* 110:426, 1982.  
□ *Artículo destinado a describir la prueba de reactividad bronquial a histamina y su relación con la gravedad del asma en un grupo de asmáticos conocidos.*
4. Moreno, R.H.; Hogg, J.C.; Paré, P.D. Mechanics of airway narrowing. *Am. Rev. Respir. Dis.* 133:1171, 1986.  
□ *Perspectiva teórica acerca de los posibles mecanismos que intervienen en la respuesta de la vía aérea.*

