

Biopsia bronquial y lavado bronquioalveolar en el diagnóstico del asma persistente severa en niños

Dr. José Guadalupe Huerta López,* Dr. Horacio del Olmo Téllez,**
Dra. Sophia Ceballos Corro***

RESUMEN

La prevalencia de asma a nivel mundial se estima en 300 millones de individuos. América Latina es una región que se clasifica entre las de mayor incidencia, con un porcentaje mayor al 20% en los niños, fundamentalmente en menores de cuatro años. Hay muchos factores epidemiológicos en el desarrollo de esta enfermedad, entre ellos la falta de lactancia materna, la introducción temprana de fórmulas infantiles y de alimentos no lácteos, el tabaquismo pasivo, infecciones virales tempranas, la presencia de contaminantes ambientales y la exposición temprana a alérgenos como excrementos de cucaracha y ácaros del polvo casero. En este contexto, es importante desarrollar diagnósticos oportunos y certeros con base en la sintomatología para buscar el tratamiento más indicado para cada caso. La biopsia bronquial y el lavado bronquioalveolar son procedimientos directos para la obtención de muestras que nos revelan la activación y el aumento de células y mediadores inflamatorios en sujetos con asma, en comparación con sujetos que no la padecen. El agravamiento del asma se ha asociado con el aumento en el número y activación de los eosinófilos en la vía aérea, lo mismo leucotrienos, células T receptoras, células T asesinas, prostaglandinas, triptasa, moléculas de adhesión soluble y linfocitos. El uso de glucocorticoides inhalados en el tratamiento del asma severa ha demostrado ser eficiente, pero no en todos los casos; incluso algunos pacientes descontrolados, ante un aumento de la dosis no han mostrado mejoría, exacerbándose en cambio los efectos contraproducentes y sistémicos de los esteroides. Es importante profundizar en los estudios que nos ayuden a definir la sintomatología de esta entidad en sus niveles de mayor severidad, como también mejorar los tratamientos que, si bien no puedan erradicarla, ayuden a atenuar sus síntomas.

Palabras clave: Biopsia bronquial, lavado bronquioalveolar, células inflamatorias, linfocitos T, glucocorticoides

ABSTRACT

The prevalence of asthma worldwide is estimated at 300 million individuals. Latin America is a region that ranks among the highest incidence, with a percentages higher than 20% in children, mainly under four years old. There are many epidemiological factors in the development of this disease, including the lack of breastfeeding, early introduction of infant formula and dairy foods, passive smoking, early viral infections, environmental contaminants and early exposure to allergens as cockroach droppings and dust mites. In this context it is important to develop timely and accurate diagnoses based on

* Profesor titular del Curso de Alergia e Inmunología Clínica Pediátrica, Instituto Nacional de Pediatría.

** Alergólogo e Inmunólogo Pediatra INP.

*** Instituto Nacional de Pediatría.

symptoms to find the best treatment for each case. Bronchial biopsies and bronchoalveolar lavage are straightforward procedures for obtaining samples that reveal the activation and increased inflammatory cells and mediators in subjects with asthma, compared to subjects without the disease. Exacerbation of asthma is associated with an increase in the numbers and activation of eosinophils in the airway, as well as leukotrienes, recipient T cells, killer T cells, prostaglandins, tryptase, soluble adhesion molecules, and lymphocytes. The use of inhaled glucocorticoids in the treatment of severe asthma has proven to be efficient, but not in all cases, even some patients uncontrolled, with increased doses showed no improvement, in contrast exacerbating counterproductive effects of systemic steroids. It is important to deepen the studies to help us define the symptoms of this entity in its higher severity levels, as well as improving treatments that although can not eradicate it, will help to alleviate the symptoms.

Key words: *Bronchial biopsy, bronchoalveolar lavage, inflammatory cells, T lymphocytes, glucocorticoids.*

ANTECEDENTES

El asma es un desorden inflamatorio crónico de las vías aéreas, en el cual muchas células y elementos celulares juegan un papel. La inflamación crónica se asocia con hiperreactividad de las vías aéreas que lleva a episodios recurrentes de sibilancias, disnea, opresión del pecho y tos, particularmente durante la noche y por la mañana. Estos episodios se asocian usualmente con obstrucción del flujo del aire dentro del pulmón, la cual es frecuentemente reversible ya sea espontáneamente o con tratamiento.¹

EPIDEMIOLOGÍA

El asma es un problema mundial, con un estimado de 300 millones de individuos afectados; parece ser que la prevalencia global del asma varía del 1 al 18% de la población en distintos países.²

PREVALENCIA MUNDIAL

El mayor estudio de prevalencia mundial del asma se realizó entre junio de 1996 y noviembre de 1997. Se incluyeron 91 centros en 56 países y más de 6,000 pacientes. Los Centros se encontraban en Reino Unido, Europa, Asia, África y Latino América. Se establecieron dos grupos de edad: 6 a 7 años y 13 a 14 años.¹⁵

La prevalencia del asma en los pacientes de 13 y 14 años varió ampliamente entre los distintos países, encontrándose desde 2.1 a 4.4% en Albania, China, Grecia e Indonesia, y del 29.1 al 32.2% en Australia, Nueva Zelanda, Irlanda y el Reino Unido.¹⁵

Las regiones con prevalencia menor del 10% de los síntomas de asma por 12 meses fueron: Asia, África del Norte, Europa del Este, Norte América, América Latina y Oceanía, que tuvieron la incidencia más alta mayor al 20% de niños con síntomas asmáticos. La prevalencia entre los niños de 6 a 7 años osciló de 4.1% en India,

Indonesia, Irán, y Malasia a 32.1% en Australia, Brasil, Nueva Zelanda y Panamá.¹⁵

Se encontró menor prevalencia de todos los síntomas en el grupo de 13 a 14 años, con excepción de las molestias al dormir causadas por las sibilancias. Los niveles de prevalencia variaron ampliamente de país a país dentro del mismo continente. Los países con los niveles más bajos de prevalencia tendieron a estar en Asia y Europa del Este; esto indicó que dichas poblaciones tienen niveles más bajos de atopía, y una menor prevalencia del asma. Los países con bajos niveles de atopía tuvieron menor prevalencia de asma.¹⁵

En México, el Estudio Internacional de Asma y Alergia en Niños (SSAC, por sus siglas en inglés) fue aplicado en la ciudad de Cuernavaca (Romieu y cols.), reportando una prevalencia de 6.6%. En Hermosillo, Son Mendoza aplicó en el año 2000 este mismo estudio obteniendo una prevalencia del 9%; Vargas y cols. recopilaban en diversas instituciones información por un periodo de siete años (1987-1994) encontrando que en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias (INER) se han incrementado las consultas por asma, predominando en varones hasta los 15 años; de agosto a noviembre se incrementa la demanda de atención médica en casi todo el país, y disminuye la demanda conforme aumenta la altitud geográfica. Además, se han realizado encuestas en niños escolares de Villahermosa, Tabasco; Guadalajara, Jalisco, y Mérida, Yucatán, las cuales señalan que la prevalencia acumulativa en menores de 15 años es del 12%.¹⁴

En la información disponible en los anuarios estadísticos de morbilidad se observa que en México la incidencia de asma de 1996 fue de 239.7, mientras que para el 2003 fue de 298.1 por 100,000 habitantes, observándose un incremento de la incidencia del 19.6%. Al realizar una proyección hasta el 2007, se obtuvo una tasa de 308.2 por 100,000 habitantes con un incremento del 22.4%.¹⁴

Por entidad federativa, los estados que presentan las tasas más altas desde 1998 hasta 2003 son: Yucatán, Quintana Roo, Tabasco y Tamaulipas. El asma pa-

rece asociarse a factores ambientales, principalmente a la contaminación ambiental de los interiores pues se ha reportado una mayor incidencia en las ciudades con clima tropical, en las cuales las condiciones climatológicas favorecen la proliferación de ácaros en el interior de las casas.¹⁴

Por mes de ocurrencia, se observa que los meses con el mayor número de casos son de octubre a enero, situación que se relaciona con cambios climáticos hacia bajas temperaturas.¹⁴

Al comparar la frecuencia del asma con las restantes causas de morbilidad en México de 1998 al 2003, se observó que fluctúa entre la posición 10 y la 14 como causa de la enfermedad entre las 20 principales causas a nivel nacional. Los grupos de edad más afectados fueron los menores de 4 años y los mayores de 65 años para el 2003. Al hacer la comparación por género, las mujeres presentan el mayor número de casos con una diferencia del 16.5% para 2003 y 16.9% para el 2004 con respecto a los hombres.¹⁴

Se han reportado diversos factores epidemiológicos que de alguna manera influyen en la prevalencia del asma como edad de inicio, severidad inicial, falta de lactancia materna, introducción temprana de fórmulas infantiles, introducción temprana de alimentos no lácteos, tabaquismo pasivo, ciertas infecciones virales tempranas, mes de nacimiento, uso del aire acondicionado y de la calefacción. La presencia de contaminantes ambientales y la exposición temprana a alérgenos potentes como los excrementos de cucaracha, y el ácaro del polvo casero han mostrado una alta correlación con el desarrollo de asma.¹⁴

Estos factores pueden ser divididos en aquellos que causan el desarrollo de asma y aquellos que activan los síntomas del asma; algunos hacen ambas cosas. Los primeros incluyen los factores del huésped, como la disposición genética, la obesidad y el sexo; los segundos son los factores ambientales como los alérgenos, las infecciones (principalmente virales), el humo del tabaco, la dieta, la contaminación y los riesgos ocupacionales.¹ El sexo masculino es un factor para asma en niños menores de 14 años,³ dicha diferencia se va acortando al ir creciendo y al llegar a la edad adulta la prevalencia del asma es mayor en mujeres que en hombres.¹

MORTALIDAD

Las muertes asociadas con el asma son una ocurrencia rara, particularmente en menores de 15 años; los niveles de mortalidad aumentaron de manera estable de 1978 con una tasa de 0.8 por cada 100,000 habitantes a 2 por cada 100,000 habitantes en 1989 y a 2.1 por cada 100,000 habitantes en 1994; en 1998 las tasas eran 2.5% más altas que aquéllas de 1979. En el año 2000 las tasas disminuyeron a 1.6 por cada 100,000 habitantes.¹⁵

En nuestro país, un análisis de la información procesada por el Instituto Nacional de Estadística y Geografía

(INEGI) reveló que de 1960 a 1987 la tasa de mortalidad disminuyó de 140 a 20 por cada 100,000 habitantes, siendo los menores de cinco años el grupo de edad más afectado. De la información recabada del INEGI de 1998 al 2002 podemos observar que para 1998 tenemos una tasa de mortalidad de 2.4 por 100,000 habitantes y para el 2002 una tasa de 2.0 por 100,000 habitantes y de la información obtenida del Sistema Epidemiológico y Estadístico de las Defunciones (SEED), en el 2003 obtuvo una tasa de 1.8 por 100,000 habitantes; los grupos de edad más afectados son los menores de 1 año con una tasa de 2.9 y los mayores de 65 con una tasa de 22.6 por cada 100,000 habitantes.¹⁴

MECANISMOS DEL ASMA

Al ser una enfermedad inflamatoria, el asma incluye dentro de su fisiopatología múltiples células y mediadores inflamatorios. Se han observado distintos patrones celulares, el factor constante ha sido la inflamación de la vía aérea, la cual es persistente aun cuando los síntomas son episódicos, y la severidad entre el asma y la intensidad de los síntomas ha sido completamente establecida.¹

CÉLULAS INFLAMATORIAS

El patrón característico de la inflamación encontrado en las enfermedades alérgicas se encuentra en el asma, con activación de las células cebadas, aumento en el número de eosinófilos activados y un aumento de las células T receptoras, células T asesinas (Tk) y linfocitos T cooperadores 2 (Th2), que desencadenan la salida de mediadores que contribuyen a los síntomas.^{1,5,6}

CÉLULAS INFLAMATORIAS EN LA VÍA AÉREA ASMÁTICA

CÉLULAS CEBADAS

Las células cebadas activadas de la mucosa liberan mediadores de la broncoconstricción (histamina, cisteinleucotrienos y prostaglandinas D2), activados por alérgenos a través de receptores de alta afinidad para IgE, también los mastocitos son activados por estímulo osmótico (en asma inducida por ejercicio). El aumento en su concentración en el músculo liso de la vía aérea puede estar relacionado a la hiperreactividad de la vía aérea.⁵

EOSINÓFILOS

Están presentes en gran número en la vía aérea por la liberación de proteína básica que puede dañar las células epiteliales de la vía aérea. Pueden tener un papel

en la liberación de los factores de crecimiento y de la remodelación de la vía aérea.^{1,5,6}

LINFOCITOS T

Están presentes en un número elevado en la vía aérea provocando la salida de citocinas específicas incluyendo IL-4, IL-5, IL-9 e IL-13 que provoca la inflamación eosinofílica y la producción de IgE por parte de los linfocitos B6. Un aumento en la actividad de las células Th2 puede deberse en parte a la reducción en las células T reguladoras que normalmente las inhiben. Puede haber un aumento en las Cel TK que liberan grandes cantidades de citocinas Th1 y Th2.^{1,6-9}

LAS CÉLULAS DENDRÍTICAS

Captan los alérgenos de la superficie de la vía aérea y migran a los nódulos linfáticos regionales donde interactúan con las células reguladoras y estimulan finalmente la producción de las células Th2 a partir de células T madres.⁷⁻⁹

MACRÓFAGOS

Están aumentados en la vía aérea y pueden ser activados por los alérgenos a través de los receptores para IgE de baja afinidad, para liberar los mediadores inflamatorios y las citocinas que amplifican la respuesta inflamatoria.^{1,7-9}

NEUTRÓFILOS

Están presentes en gran cantidad en la vía aérea y el esputo de pacientes con asma severa y en asmáticos que fuman, pero su papel fisiopatológico es incierto y su aumento puede deberse a la terapia con glucocorticoides.^{7,9}

CÉLULAS ESTRUCTURALES DE LA VÍA AÉREA RELACIONADAS EN LA PATOGÉNESIS DEL ASMA

Las **células epiteliales de la vía aérea** detectan su ambiente mecánico y expresan múltiples proteínas inflamatorias en el asma y liberan citocinas, quimocinas y mediadores de los lípidos. Los virus y los agentes contaminantes ambientales del aire interactúan con las células epiteliales.^{1,13}

Las **células del músculo liso de la vía aérea** expresan proteínas inflamatorias similares a las células epiteliales.^{1,13}

Las **células endoteliales** de la circulación bronquial desempeñan un papel en el reclutamiento de las células inflamatorias de la circulación hacia la vía aérea.¹

Los **fibroblastos y los miofibroblastos** producen componentes del tejido conectivo como colágeno y pro-

teoglicanos, que están implicados en el remodelamiento de la vía aérea.^{1,13}

La **inervación de la vía aérea** también está relacionada. Los nervios colinérgicos se pueden activar por disparadores reflejos en las vías aéreas y causar broncoconstricción y secreción del moco. Los nervios sensoriales se pueden sensibilizar por estímulos inflamatorios, incluyendo neurotrofinas y causan los cambios reflejos y síntomas tales como la tos y opresión torácica, y pueden liberar neuropéptidos inflamatorios.¹

MEDIADORES INFLAMATORIOS

PRINCIPALES MEDIADORES QUÍMICOS DEL ASMA

CISTEIN-LEUCOTRIENOS

Son broncoconstrictores potentes derivados principalmente de las células cebadas y eosinófilos, su inhibición tiene cierta ventaja clínica en el asma; son el único mediador que su inhibición se ha asociado a una mejoría en la función respiratoria y los síntomas del asma.^{1,7,8}

CITOCINAS

Regulan la respuesta inflamatoria en asma y determinan su severidad. Las citocinas más importantes incluyen la IL-1 y TNF, que amplifican la respuesta inflamatoria y el GM-CSF que prolongan la supervivencia de los eosinófilos en la vía aérea. Las citocinas derivadas de Th2 incluyen IL-5 que es necesaria para la diferenciación y supervivencia de los eosinófilos, IL-4 es importante para la diferenciación de las células Th2 y la IL-13 necesaria para la formación de IgE.^{1,8}

La **histamina** es liberada por las células cebadas, contribuye a la broncoconstricción y a la respuesta inflamatoria.¹

El **óxido nítrico (NO)** es un potente vasodilatador que se produce principalmente por la acción del óxido nítrico sintetasa en células epiteliales de la vía aérea. El óxido nítrico exhalado se está utilizando cada vez más como una medida de monitoreo de la efectividad del tratamiento del asma debido a que su presencia se relaciona con la inflamación en el asma.⁷

La prostaglandina D2 es un broncoconstrictor derivado predominante de las células madres y está implicado en el reclutamiento de células Th2 en las vías aéreas.^{1,7}

CAMBIOS ESTRUCTURALES EN LAS VÍAS AÉREAS

Además de la respuesta inflamatoria, hay cambios estructurales característicos en la vía aérea de pacientes asmáticos, descritos como remodelación de la vía aérea.¹

CAMBIOS ESTRUCTURALES EN LA VÍA AÉREA DE LOS ASMÁTICOS

La **fibrosis subepitelial** resulta del depósito de fibras de colágeno y proteoglicanos por debajo de la membrana basal, se ve en todos los pacientes asmáticos incluyendo los niños, aun antes del inicio de los síntomas de asma y puede ser modificada con el tratamiento.^{1,5,6}

La **fibrosis** ocurre en otras capas de la pared de la vía aérea, con el depósito de colágeno y de proteoglicanos.^{5,6}

El **músculo liso de la vía aérea** aumenta debido a la hipertrofia (aumento en el tamaño de las células individuales) y la hiperplasia (división de célula) y contribuye al engrosamiento progresivo de la pared de la vía aérea.⁸ Este proceso puede relacionarse con la severidad de la enfermedad y es causado por los mediadores inflamatorios, tales como los factores de crecimiento.

Los **vasos sanguíneos** en las paredes de la vía aérea aumentan bajo la influencia de factores como el factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) y pueden contribuir al engrosamiento de la vía aérea.^{1,6}

FISIOPATOLOGÍA

La disminución del calibre de la vía aérea es el evento final común que conduce a los síntomas y a los cambios fisiológicos en el asma.

La contracción del **músculo liso de la vía aérea** como respuesta a los mediadores múltiples y a los neurotransmisores broncoconstrictores es el mecanismo predominante del estrechamiento de la vía aérea que se revierte con los broncodilatadores.^{1,5,9}

El **edema de la vía aérea** es debido al exudado microvascular en respuesta a mediadores inflamatorios. Esto puede ser particularmente importante durante las exacerbaciones agudas.^{1,5,9}

El **engrosamiento de las vías aéreas** es debido a cambios estructurales descritos como remodelamiento y pueden ser importantes en enfermedades más severas y no son del todo reversibles con la terapia actual.¹

La **hipersecreción de moco** puede conducir a la obstrucción del lumen («tapones de moco») y es producto del aumento en la secreción de moco y de exudados inflamatorios.¹

HIPERREACTIVIDAD DE LA VÍA AÉREA

La hiperreactividad de la vía aérea, es la alteración funcional característica del asma, provoca un estrechamiento de la vía aérea en respuesta a estímulos que serían inofensivos en personas normales. En consecuencia, este estrechamiento de la vía aérea provoca limitación variable al flujo del aire y síntomas intermitentes.¹

MECANISMOS DE LA HIPERREACTIVIDAD EN LA VÍA AÉREA

La contracción excesiva del músculo liso de la vía aérea puede resultar del aumento del volumen y/o de la contractilidad de las células del músculo liso de la vía aérea.⁹

El engrosamiento de la pared de la vía aérea por edema y los cambios estructurales amplifican el estrechamiento de la vía aérea debido a la contracción del músculo liso y por razones geométricas.¹¹

Los nervios sensoriales pueden ser sensibilizados por la inflamación y llevar a una broncoconstricción exagerada en respuesta a los estímulos sensoriales.¹

DIAGNÓSTICO Y CLASIFICACIÓN

El diagnóstico del asma usualmente se realiza a partir de la **sintomatología** y de la **historia clínica**; **siendo los principales síntomas**: tos que empeora en la noche, sibilancias recurrentes, dificultad respiratoria recurrente, opresión de pecho recurrente y tos nocturna durante los periodos agudos sin virosis asociada.

La evaluación del niño con síntomas respiratorios recurrentes debe incluir una buena historia familiar y ambiental, analizando la presencia de enfermedades atópicas, como la rinitis alérgica, alergias a alimentos, presencia de mascotas con pelo, tipo de ropa de cama, presencia de alfombras y animales de peluche, así como cucarachas, chimeneas y el uso de aire acondicionado o calentadores.

En el niño mayor, las pruebas de función pulmonar como el pico de flujo espiratorio, la espirometría de flujo y los volúmenes pulmonares pueden confirmar o descartar el diagnóstico del asma. La mayoría de estos estudios requiere que el paciente participe y coopere, por lo que se hacen impráctico para los niños pequeños (menores de 5 años).¹⁶

El realizar pruebas de función pulmonar nos provee información adecuada sobre la severidad, reversibilidad y variabilidad de la limitación al flujo del aire.

Espirometría es el método de preferencia para medir la limitación al flujo de aire y su reversibilidad para establecer el diagnóstico del asma.

• VOLUMEN ESPIRATORIO FORZADO (VEF1)

Es la cantidad de aire expulsado durante el primer segundo de la espiración máxima, realizada tras una inspiración máxima.

Consideramos un VEF1 como normal cuando se encuentra en o por encima del 80% del valor de referencia.

Un aumento de más del 12% en el VEF1, luego de la administración de un broncodilatador indica reversi-

lidad a la limitación al flujo del aire, lo cual correlaciona con asma.

PICO FLUJO ESPIRATORIO (PFE) Y FLUJO ESPIRATORIO MÁXIMO (FEM)

Es el máximo flujo de aire que se alcanza durante una maniobra de espiración forzada máxima, iniciada a partir de un nivel de insuflación pulmonar máximo.

Una mejoría en 60 L/min luego de utilizar un broncodilatador inhalado, o una variación diurna en el FEM de más de un 20% (lecturas con mejoría de > 10% dos veces al día), son sugestivas del diagnóstico del asma.

Cada paciente debe tener un registro de los valores obtenidos durante el tiempo con su propio medidor de pico flujo. Esto con el objetivo de poder comparar su evolución.

Tradicionalmente, el grado de sintomatología, la limitación al flujo de aire y la variabilidad en las pruebas de función pulmonar, han permitido que el asma se clasifique por su severidad.

• ASMA LEVE INTERMITENTE

Menos de dos episodios de síntomas leves por semana, asintomático entre los episodios de crisis, exacerbaciones leves y de corta duración, menos de dos episodios de síntomas nocturnos por mes, no hay alteración del crecimiento en los niños. Estudios de función pulmonar: VEF1 > 80%, variabilidad del flujo pico (VFP) < 20%.¹

• ASMA LEVE PERSISTENTE

Hasta dos episodios de síntomas por semana, exacerbaciones que pueden o no interferir con la actividad física, menos de dos episodios de síntomas nocturnos por mes, no hay alteración del crecimiento en los niños. Estudios de función pulmonar: VEF1 > 80%, VFP entre el 20 y 30%.¹

• ASMA MODERADA PERSISTENTE

Síntomas diarios, uso diario de agonista β_2 adrenérgico de acción corta, limitación de la actividad cotidiana durante las exacerbaciones, más de dos exacerbaciones por semana, más de un episodio de síntomas nocturnos por semana, no hay alteración del crecimiento en los niños. Estudios de función pulmonar: VEF1 entre el 60 y 80%, VFP > 30%.¹

• ASMA SEVERA PERSISTENTE

Síntomas continuos, actividad física y cotidiana limitada, exacerbaciones muy frecuentes, síntomas nocturnos muy frecuentes, puede haber alteración del crecimiento en los niños. Estudios de función pulmonar: VEF < 60%, VFP > 30%.¹

Existe una nueva clasificación, que se basa por el nivel del control de la sintomatología que presenta el paciente (*Cuadro I*).

LAVADO BRONQUIOALVEOLAR, BIOPSIA BRONQUIAL Y BRONCOSCOPIA

Los primeros reportes presentan en la literatura acerca de la experiencia con la broncoscopia y el lavado bronquioalveolar, con el propósito de obtener células respiratorias y secreciones para análisis *in vitro* de sujetos voluntarios a principios de 1970; sin embargo, no es sino hasta aproximadamente 10 años después que se realizó este tipo de estudios en sujetos con asma.¹²

Todas las estructuras del bronquio se encuentran involucradas en el asma, la inflamación y el proceso de remodelación ocurren tanto en las vías aéreas de gran calibre como en las de pequeño calibre. La inflamación de las vías aéreas se ha demostrado ampliamente en pacientes con asma crónica, y se correlaciona con la severidad clínica de la enfermedad, y aunque la localización exacta de la inflamación de la vía aérea en el

Cuadro I. Niveles de control del asma.

Característica	Controlado (Todas las siguientes)	Parcialmente controlado (Cualquier/semana)	No controlado
Síntomas diurnos	No (2 o menos/semana)	Más de 2 veces/sem	Tres o más características del asma
Limitación actividades	No	Alguna vez	parcialmente controlada presentes
Síntomas nocturnos/despertan paciente	No	Alguna vez	en cualquier semana
Necesidad medicamento rescate	No (2 o menos/sem)	Más de 2 veces/sem	
Función pulmonar (PEF/FEV1)	Normal	< 80% valor predictivo o mejor valor personal	
Exacerbaciones	No	Una o más/año	Una vez/sem

árbol bronquial es aún un aspecto de controversia, es aceptado que la inflamación abarca tanto las vías aéreas grandes como pequeñas.¹³

Los marcadores moleculares, celulares, bioquímicos o inmunológico de la inflamación de la vía aérea, pueden ser estudiados en muestras obtenidas de procedimientos directos o indirectos. El lavado bronquioalveolar, biopsias y esputo inducido, son procedimientos directos para la obtención de muestras, que han demostrado su utilidad para proveer información acerca de los mecanismos biológicos detrás del asma; sin embargo, los marcadores de inflamación también pueden ser medidos en sangre periférica y/o en orina, aunque son obtenidos de manera indirecta.

El lavado bronquioalveolar examina un segmento pobremente definido del pulmón, incluyendo los alvéolos y las vías aéreas pequeñas y grandes.

Algunos niños con diagnóstico de asma severa continúan presentando sintomatología importante a pesar de tratamiento a altas dosis de esteroides, aun después de grandes esfuerzos para diagnosticar y tratar desórdenes coexistentes, optimizar el apego al tratamiento y reducir el nivel de exposición a los factores agravantes. Las Guías del Manejo del Asma proponen el uso de dosis de esteroides orales de manera regular para el manejo del asma severa, si bien esto mejora el control del asma, aumenta el riesgo de efectos adversos particularmente falla al medro y supresión adrenal.¹⁸

Estudios de lavado bronquioalveolar (BAL) han revelado activación y aumento en el número de células inflamatorias, así como un aumento de mediadores inflamatorios en los sujetos con asma en comparación con sujetos que no la padecen. Personas asmáticas han mostrado un aumento de eosinófilos en el BAL; aun en enfermedad moderada y controlada, el aumento de la severidad del asma es asociado con un aumento en el número y activación de los eosinófilos en la vía aérea; sin embargo, la correlación entre los números de eosinófilos en la obstrucción de la vía aérea y la hiperreactividad es difícil de demostrar. La activación de macrófagos ha sido descrita en asma sintomática y exacerbaciones nocturnas. Se han detectado muchos mediadores y citocinas en el líquido de BAL en pacientes asmáticos, incluyendo interleucina 1 (IL1), IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, factor estimulante de colonias estimuladoras de granulocitos macrófagos (GM-CSF) y factor de necrosis tumoral (TNF α); otros estudios han demostrado niveles elevados de mRNA para varias citocinas en células de BAL, incluyendo TNF α GM-CSF, IL-1, IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6 y IL-13. Otros mediadores encontrados en el líquido de BAL incluyen leucotrienos, prostaglandinas, histamina, triptasa y moléculas de adhesión solubles. Este estudio ha ampliado el entendimiento de los mecanismos del asma y el papel específico de algunos mediadores inflamatorios en la misma.¹²

BIOPSIAS DE LA MUCOSA BRONQUIAL

Las primeras observaciones patológicas de pacientes que murieron de un ataque de asma severo se realizaron en el siglo XIX. Sin embargo, fue hasta 1980 que se realizaron estudios patológicos en pacientes vivos con asma. En la década de los 80, la broncoscopia de fibra óptica hizo más fácil el acceso a los bronquios, y técnicas como la microscopia electrónica y la inmunohistoquímica, han ampliado nuestros conocimientos. La biopsia bronquial ofrece varias ventajas, debido a que:

1. Los cambios patológicos que ocurren en la mucosa de los pacientes con asma pueden ser vistos directamente en el material obtenido.
2. El material de biopsia puede ser observado por muchos métodos, incluyendo microscopia electrónica, inmunohistoquímica y técnicas de biología molecular.
3. El estado de activación de las células y sus productos secretados pueden observarse.
4. La localización de la célula dentro de la submucosa y el epitelio puede ser analizada.¹³

Dentro de las desventajas que se presentan con la biopsia bronquial se encuentran:

1. Los especímenes pueden no ser adecuados para cuantificar la inflamación del asma, debido a que sólo demuestran anomalías en vías aéreas de buen calibre (del cuarto a la sexta generación de bronquiolos).
2. Los broncoscopios pediátricos permiten muestras más profundas dentro de la vía aérea, pero usualmente la muestra obtenida es insuficiente para realizar algún análisis.
3. Debido a que los especímenes son muy pequeños, no se puede analizar la heterogeneidad de las lesiones.
4. El edema de la mucosa (debido al asma o al procedimiento de biopsia) está presente frecuentemente.
5. Los especímenes, particularmente del epitelio, pueden alterarse por el procedimiento quirúrgico.¹³

Podemos establecer que juntos, tanto la biopsia bronquial como el lavado bronquioalveolar, han servido para definir al asma severa como una bronquitis eosinofílica provocada por una producción excesiva de citocinas y células mediadoras de la inflamación, que conllevan a su vez a cambios morfológicos y remodelación dentro de las vías aéreas. Estos estudios ayudan a valorar la respuesta al manejo esteroideo llevado por dichos pacientes y asimismo aportan información importante para establecer el diagnóstico; sin embargo, la mayoría de las ocasiones se realizan ambos estudios de manera rutinaria, sin llegar a establecer cuál de los dos es el de

mayor utilidad para la evaluación de la vía aérea y de los cambios a nivel celular y estructural que en ella ocurren en los pacientes con asma severa, o si es necesario que se realicen ambos estudios para mejor obtención de resultados.

LAVADO BRONQUIOALVEOLAR Y BIOPSIA BRONQUIAL COMO AUXILIARES DIAGNÓSTICOS EN LA HISTOPATOLOGÍA DEL ASMA SEVERA EN NIÑOS DE 5 A 18 AÑOS

A nivel mundial el asma está en aumento tanto en severidad como en prevalencia; los pacientes con asma severa representan solamente el 10% o menos de la población asmática; sin embargo, en ellos se utiliza del 60 al 70% del presupuesto de salud, siendo una patología de difícil control y con poca información fisiopatológica disponible para llegar a opciones de tratamiento.¹⁷

La información con la que se cuenta actualmente sugiere que la fisiopatología del asma severa es compleja, e incluye disfunción del músculo liso, inflamación aguda y crónica y cambios estructurales dentro de la vía aérea que se denominan remodelación de la vía aérea.¹⁸

Nuestros conocimientos acerca de la patología del asma han cambiado dramáticamente durante las últimas décadas; actualmente se manejan conceptos que varían desde un desorden completamente reversible, limitado a una disfunción del músculo liso, a un proceso dinámico y complejo que involucra efectos a largo plazo en la inflamación de la vía aérea. El manejo del asma ha cambiado la forma de manejar la enfermedad exclusivamente con broncodilatadores al énfasis que se aplica en el manejo de la inflamación subyacente.¹⁸

La inflamación no es el único mediador del asma, y aunque el manejo con glucocorticoides inhalados ha demostrado ser eficiente, la mayoría de las veces son insuficientes como monoterapia para mantener un adecuado control del asma en pacientes con asma de moderada a severa. En adición, se ha demostrado que doblando la dosis de glucocorticoides en pacientes descontrolados, falla en provocar mejoría significativa en la eficacia, mientras que aumenta el potencial para el desarrollo de efectos adversos y sistémicos. Esta falta de respuesta nos lleva a cuestionarnos si la inflamación es la única responsable de las manifestaciones sistémicas del asma y que debemos tomar en cuenta los mecanismos mediados por glucocorticoides.¹⁷⁻²⁰

Los niños con asma severa incluyen distintos fenotipos clínicos, funcionales y fisiopatológicos; dentro de estos pacientes, algunos tienen un VEF1 normal, mientras que otros muestran obstrucción bronquial persistente e irreversible a pesar de llevar un adecuado tratamiento. Se ha podido demostrar en niños con asma severa y obstrucción bronquial irreversible a pesar de un adecuado tratamiento, que la persistencia de eosinófilos y neutrófilos en el área intraepitelial del bronquio se asocia con persistencia de la sintomatología. Debido a que este patrón de obstrucción persistente no se relaciona simplemente con la persistencia de la inflamación, otra posibilidad puede ser la presencia de alteraciones estructurales en las paredes bronquiales.²⁰

CONTEO DE EOSINÓFILOS Y NEUTRÓFILOS EN LA MUCOSA BRONQUIAL

Tanto los pacientes asmáticos severos con obstrucción persistente de la vía aérea, como aquellos que no contaban con obstrucción persistente de la vía aérea presentaron predominio de neutrófilos en el área intraepitelial y la mucosa bronquial, y no presentaron diferencia significativa en el conteo de eosinófilos.¹⁷⁻²⁰

Los resultados del lavado bronquioalveolar demostraron que los pacientes asmáticos severos presentan concentraciones celulares más altas, existiendo una diferencia significativa dentro de la concentración de los eosinófilos, en comparación con los pacientes controles, encontrándose niveles de eosinófilos mayores en los pacientes con asma moderada en comparación con los controles normales, y 2 veces mayores en comparación con los asmáticos severos. También se encontró una diferencia significativa en la relación de los neutrófilos; en contraste con los eosinófilos, las concentraciones de neutrófilos de los pacientes con asma severa se reportaron 2 veces más altas en comparación con los asmáticos moderados y los controles sanos.¹⁷⁻²⁰

En cuanto a las biopsias bronquiales, a pesar de que existió una variabilidad considerable en el nivel y tipo de tejido inflamatorio en los asmáticos severos, un aumento de células inflamatorias estuvo presente en todos los pacientes a pesar de los esteroides recibidos. Los niveles de eosinófilos no presentaron diferencias significativas entre los pacientes asmáticos y los controles; los neutrófilos, en contraste, se encontraron persistentemente en niveles más elevados en las biopsias de los asmáticos moderados y los controles. Los macrófagos a su vez se encontraron más elevados en los asmáticos moderados. Los linfocitos no presentaron diferencias significativas.¹⁷

El hallazgo más consistente en los pacientes asmáticos severos consistió en números y porcentajes elevados de neutrófilos en el BAL y las biopsias endobronquiales. Estos cambios se estudiaron en conjunto con un número significativamente más bajo de eosinófilos en comparación con los asmáticos moderados tanto en el BAL y la biopsia.¹⁷⁻²⁰

Los estudios y reportes realizados hasta el momento sugieren que el manejo de los asmáticos severos con dosis altas de esteroides por lo menos por un año, aumenta dramáticamente el número de neutrófilos en las biopsias y lavados bronquioalveolares, mientras que al

mismo tiempo eliminan los eosinófilos. No se presentó mejoría en VEF1. Se puede deducir que los glucocorticoides reducen el proceso mediado por eosinófilos/linfocitos, mientras permiten o aumentan el proceso mediado por neutrófilos. Sin embargo, no es posible determinar si los neutrófilos se encuentran presentes por:

1. Una forma patológicamente distinta de asma.
2. Una respuesta directa a las altas dosis de glucocorticoides.
3. Una respuesta indirecta a un patrón alterado, quizás infeccioso en las vías aéreas.¹⁷

CONTEO DE GLÁNDULAS DE MOCO Y ESTRUCTURAS VASCULARES

El área de las glándulas productoras de moco no difirió entre los grupos estudiados; sin embargo, en contraste, el número de estructuras vasculares identificadas en la mucosa bronquial fue significativamente mayor en el grupo con patrón obstructivo.²⁰

Existen cambios vasculares importantes en el grosor de la pared de la vía aérea. Un aumento en el número de vasos sanguíneos y su diámetro ha sido reportado en pacientes asmáticos, presentando correlación con la severidad del asma. Se pudo revelar un incremento marcado en las estructuras de los vasos sanguíneos, y fue demostrada por la expresión de CD31 en los niños con obstrucción crónica, que se correlacionó negativamente con VEF1 y FEF 25-75% de los valores. Aún más: la adhesión de las células inflamatorias a los vasos sanguíneos de las paredes bronquiales es dependiente de la adhesión de moléculas, las cuales se expresan grandemente en las células endoteliales en el asma.²⁰

CORRELACIÓN ENTRE EL ASMA SEVERA Y LOS CAMBIOS ESTRUCTURALES DE LA VÍA AÉREA

Se demostró que los pacientes con asma severa descontrolada con patrón obstructivo persistente presentan significativamente un mayor número de cambios estructurales, una distancia disminuida entre el músculo liso y la membrana basal reticular, así como un número elevado de vasos en la mucosa bronquial, en comparación con los pacientes sin patrón obstructivo.¹⁷⁻²⁰

La remodelación aérea significativa ocurrió en los niños jóvenes de 6 años, a pesar del tratamiento agresivo y a largo plazo con glucocorticoides inhalados. Se sugiere que la inflamación de la vía aérea puede no ser el único mediador en la histopatología del asma, pudiendo intervenir también un número de factores independientes de la inflamación. Las muestras tomadas por biopsias demostraron remodelación aérea significativa en ausencia de inflamación; estos cambios estructurales ocurrieron a pesar de la administración a largo plazo de glucocor-

ticoides inhalados y sistémicos. Estas observaciones demuestran que la remodelación de la vía aérea extensa puede ocurrir en pacientes con asma severa a pesar de la terapia antiinflamatoria agresiva.¹⁸

En cuanto a los mediadores inflamatorios, a pesar de la dosis administrada de esteroide, los leucotrienos y tromboxanos permanecieron elevados, con los niveles de tromboxano significativamente más altos en pacientes con asma severa en comparación con los asmáticos moderados y los controles normales; los niveles de leucotrienos permanecieron sin cambios significativos entre los grupos estudiados.¹⁷

El segundo resultado del estudio fue la persistente liberación de eicosanoides en el fluido de BAL a pesar de las dosis altas de glucocorticoides. Se asume que los glucocorticoides inhiben efectivamente las fosfolipasas a través de la inducción de lipocortinas y de esta manera disminuyen la producción de leucotrienos.¹⁷

La información obtenida sugiere que un tipo de inflamación es persistente en la mayoría de los asmáticos severos con dosis altas de esteroides. En lo referente a esto, la inflamación en estos pacientes difiere de la inflamación vista en los asmáticos moderados. A pesar del hecho de que el asma ha sido referida generalmente como «un síndrome de limitación del flujo aéreo, reversible», los médicos tienden a tratar a todos los asmáticos de la misma manera. En contraste, las enfermedades pulmonares restrictivas son patológicamente subdivididas en una gran diversidad de diagnósticos específicos.¹⁷

Se sugiere que la inflamación se encuentra presente en los pulmones de estos individuos a pesar del tratamiento, pero que la inflamación en el asma severa puede ser distinta a la presentada en los pacientes con asma moderada.¹⁷

BIBLIOGRAFÍA

1. Global Strategy for Asthma Management and Prevention (update). 2008; 2-13. <http://www.ginasthma.org>
2. Cote J, Cartier A, Robichaud P et al. Influence on asthma morbidity of asthma education programs based on self management plans following treatment optimization. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155(5): 1509-14.
3. Horwood U, Fergusson DM, Shannon FT. Social and familial factors in the development of early childhood asthma. *Pediatrics* 1985; (5): 859-68.
4. Devereux G, Seaton A. Diet as a risk factor for atopy and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115(6): 1109-17.
5. Tattersfield AE, Knox AJ, Britton JR, Hall IP. Asthma. *Lancet* 2002; 360(9342): 1313-22.
6. Bousquet J, Jeffery PK, Busse WW, Johnson M, Vignola AM. Asthma from bronchoconstriction to airways inflammation and remodeling. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161(5): 1720-45.
7. Larche M, Robinson DS, Kay AB. The role of T lymphocytes in the pathogenesis of asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111(3): 450-63.

8. Miller AL, Lukacs NW. Chemokine receptors: understanding their role in asthmatic disease. *Immunol Allergy Clin North Am* 2004; 24(4): 667-83.
9. Vignola AM, Mirabella F, Costanzo G, Di Giorgi R, Gjomarkaj M, Bellia V et al. Airway remodeling in asthma. *Chest* 2003; 123(Suppl 3): 417S-22S.
10. McParland BE, Macklem PT, Pare PD. Airway wall remodeling: friend or foe? *J Appl Physiol* 2003; 95(1): 426-34.
11. Wang L, McParland BE, Pare PD. The functional consequences of structural changes in the airways: implications for airway hyperresponsiveness in asthma. *Chest* 2003; 123(Suppl 3): 356S-62S.
12. Nizar N, Jarjour S, Ratko D, William C. Investigative use of bronchoscopy in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 692-697.
13. Vignola A, Bousquet J, Chanez A et al. Assessment of airway inflammation in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 184S-187S.
14. Asma infantil. Guías para su Diagnóstico y Tratamiento http://mx.search.yahoo.com/search/mx?p=ASMA&cop=mss&fl=l&vl=lang_es&xargs=&fr=fp-tab-web-t&b=21
15. International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Steering Committee. Worldwide variation in prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis and atopic eczema: ISAAC. *Lancet* 1998; 351: 1228.
16. Stewart J, Lor A. Pediatric asthma. *Prim Care* 2008; 35(1): 25-40.
17. Sally E, Wenzel, Stanley JS et al. Bronchoscopic evaluation of severe asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156: 737-743.
18. Jenkins A, Cool A, Szeffler S et al. Histopathology of severe childhood asthma. *Chest* 2003; 124: 32-41.
19. Lex C, Ferreira F, Zacharasiewicz et al. Airway eosinophilia in children with severe asthma, predictive values of noninvasive test. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174: 1286-1291.
20. Tillie-Leblond J, de Blic, Jaubert F et al. Airway remodeling is correlated with obstruction in children with severe asthma. *Allergy* 2008; 63: 533-541.

Dirección para correspondencia:
Sociedad Mexicana de Alergia e
Inmunología Pediátrica, A.C.
Dr. José G Huerta López
Mérida 170 desp. 423-425
Col. Roma, 06700 México, D.F.