

## ARTÍCULO DE REVISIÓN

# La drepanocitosis y el asma bronquial

## Sickle cell disease and bronchial asthma

**Dra.Adys Idalia Gutiérrez-Díaz, Dr.Alberto Arencibia-Núñez, Dr.Luis Gabriel Ramón-Rodríguez, Prof.Dra.Cs. Eva-Svarch , Juan Carlos Jaime-Fagundo, Sergio Machín-García, Andrea Menendez-Veitía, Ainel Anoceto-Martínez, Tamara Delgado-Vargas, Jesús Serrano-Mirabal, Francisco Valdés Cabrera, Alejandro González-Otero.**

Instituto de Hematología e Inmunología.

---

### RESUMEN

El diagnóstico del asma en niños y adultos con drepanocitosis se ha asociado a un aumento de las crisis de dolor y del síndrome torácico agudo, así como a un mayor riesgo de muerte y una menor expectativa de vida. No está bien definido el mecanismo por el cual el asma influye en la drepanocitosis y su prevalencia en esta entidad es muy variable. Ambas son enfermedades inflamatorias y sus mediadores, así como las alteraciones en la vía del óxido nítrico contribuyen a su fisiopatología. La hipovitaminosis D que ocurre en la drepanocitosis se relaciona con la severidad del asma, con una respuesta disminuida a los esteroides y pudiera contribuir a la elevada morbilidad en estos pacientes. La hiperreactividad de las vías aéreas es frecuente en la drepanocitosis, así como las alteraciones de las pruebas funcionales respiratorias. El patrón obstructivo pulmonar está asociado con un mayor número de hospitalizaciones por síndrome torácico agudo y crisis vasoclusivas dolorosas, y a un mayor riesgo de muerte. Por otra parte, el acetaminofén se asocia a un aumento del riesgo de asma y se utiliza con frecuencia en los episodios dolorosos en la drepanocitosis, por lo tanto debe investigarse si existe alguna relación entre su uso en la drepanocitosis y la prevalencia del asma. El diagnóstico y tratamiento adecuado del asma puede disminuir su impacto en la drepanocitosis.

**Palabras clave:** drepanocitosis, asma, leucotrienos, óxido nítrico, síndrome torácico agudo, crisis vasoclusiva dolorosa.

---

## ABSTRACT

The diagnosis of asthma in children and adults with sickle cell disease has been associated with increased painful crises and acute chest syndrome, as well as an increased risk of death and a lower life expectancy. The mechanism by which asthma affects patients with sickle cell disease is not well defined and its prevalence in this condition is highly variable. Both are inflammatory diseases and their mediators and alterations in the nitric oxide pathway contribute to its pathophysiology.

Hypovitaminosis D occurs in sickle cell disease and is related to the severity of asthma with a diminished response to steroids and may contribute to the high morbidity in these patients. The airway hyperresponsiveness and the abnormalities of lung function tests are common in sickle cell disease. The pulmonary obstructive pattern is associated to an increased risk of death and hospitalizations for acute chest syndrome and painful vaso-occlusive crises. On the other hand, acetaminophen is associated to an increased risk of asthma and is frequently used in painful episodes in sickle cell disease; therefore, it should be investigated whether there is any relationship between its use in sickle cell disease and asthma prevalence. An adequate diagnosis and treatment of asthma can reduce its impact on sickle cell disease.

**Keywords:** sickle cell disease, asthma, leukotrienes, nitric oxide, acute chest syndrome, vaso-occlusive painful crises.

---

## INTRODUCCIÓN

El asma bronquial es una enfermedad inflamatoria crónica frecuente de las vías respiratorias que provoca una obstrucción episódica del flujo aéreo. La inflamación produce una hiperreactividad bronquial y provoca alteraciones anatomopatológicas de las vías respiratorias.<sup>1</sup> El asma es una comorbilidad frecuente en la drepanocitosis,<sup>2</sup> son enfermedades que se relacionan, aunque no está claro si el asma en la drepanocitosis es resultante de la fisiopatología de esta última o si es causada por los factores genéticos y ambientales propios de la primera.<sup>3</sup>

El asma aumenta la morbilidad y la mortalidad en pacientes con drepanocitosis.<sup>3,4-9</sup> El mecanismo por el cual el asma influye en esta enfermedad no está bien definido, sin embargo el diagnóstico y el tratamiento adecuado de la misma pueden disminuir las complicaciones en la drepanocitosis. Las manifestaciones clínicas sugestivas de asma, pueden estar relacionadas con manifestaciones pulmonares de la drepanocitosis y representar un cuadro fisiopatológico diferente del asma.<sup>2</sup>

En 1983 Perin y colaboradores <sup>10</sup> describieron por primera vez la asociación de ambas enfermedades en una niña de 6 años que ingresó con exacerbación del asma bronquial y desarrolló posteriormente episodios de dolor. Desde entonces varios autores han documentado la asociación de la drepanocitosis con el asma.<sup>4-9,11,12</sup>

## **PREVALENCIA DEL ASMA EN LA DREPANOCITOSIS**

El índice de prevalencia de asma en la población general en nuestro país es de 9,1 %.<sup>13</sup> En la población infantil de Estados Unidos de América (EUA) es de aproximadamente 12 %.<sup>14</sup> En este país afecta con mayor frecuencia a niños afro-americanos por razones no conocidas, con una prevalencia de alrededor del 20 % <sup>15</sup>. La prevalencia del asma en niños con drepanocitosis es muy variable y los reportes oscilan entre un 2-50 %.<sup>4,5,9,12,15-19</sup>

Un modelo estadístico del patrón de herencia del asma en familiares de primera línea de niños con drepanocitosis y asma demostró un mayor efecto del gen para la transmisión del asma en estas familias. En 104 familias identificadas de niños con asma y drepanocitosis, el 20 % de los padres y el 30 % de los hermanos refirieron diagnóstico de asma.<sup>20</sup> Esta es una de las razones por la que muchos apoyan el criterio de que el asma es probablemente una condición comórbida y no una enfermedad resultante de la drepanocitosis.<sup>2,3,20</sup>

## **RELACIÓN DE LA PATOGÉNESIS DEL ASMA Y DE LA DREPANOCITOSIS**

Existen suficientes evidencias que sugieren que el asma modifica la severidad de la drepanocitosis. Ambas son enfermedades inflamatorias y se conoce que los marcadores de la inflamación están relacionados con la severidad de la drepanocitosis.<sup>2</sup> En el asma la inflamación está limitada a las vías respiratorias, sin embargo, si la inflamación de las vías aéreas potencializa la inflamación vascular o viceversa, el resultado puede aumentar la oclusión vascular, que junto a las alteraciones de la relación ventilación-perfusión, aumenta la proporción de crisis vasoclusivas dolorosas (CVOD) o de síndrome torácico agudo (STA).<sup>2, 21</sup> Los niños con exacerbación del asma presentan hipoxia regional y acidosis, lo que induce una desviación de la curva de oxigenación de la hemoglobina hacia la derecha, por lo tanto aumentan la falciformación y la oclusión vascular.<sup>2,9</sup>

Los aspectos inflamatorios implicados en la patogénesis del asma y el dolor sugieren que existe un mecanismo común entre el asma y la drepanocitosis, pues los mediadores inflamatorios en ambas enfermedades están aumentados.<sup>2</sup> Los leucotrienos, interleucinas, moléculas de adhesión vascular solubles y la proteína C reactiva están elevados y se considera que contribuyen a su fisiopatología.<sup>3</sup>

A partir de la fosfolipasa A2 citosólica se libera el ácido araquidónico de la membrana celular, el cual es derivado a la producción de leucotrieno A<sub>4</sub> (LTA<sub>4</sub>). A partir del LTA<sub>4</sub> se generan dos clases de leucotrienos: leucotrieno B<sub>4</sub> (LTB<sub>4</sub>) y cisteinil-leucotrienos (CisLTs).<sup>22</sup> El LTB<sub>4</sub> estimula la activación y la quimiotaxis de los neutrófilos, mientras que los CisLTs actúan en el pulmón y en la vasculatura. En los pulmones sus efectos incluyen la broncoconstricción, la proliferación del músculo liso,

la producción de mucus y el edema de las vías aéreas. Por otra parte, en la vasculatura, estimulan la vasoconstricción, la fuga capilar y la sobre-expresión de las moléculas de adhesión. Los CisLTs son importantes en la patogénesis del asma y sus niveles se correlacionan con su severidad, las exacerbaciones y el asma inducida por el ejercicio.<sup>2</sup>

Los niveles de LTB<sub>4</sub> y de CisLTs están aumentados en pacientes con drepanocitosis en estado basal y durante los eventos vasoclusivos. Aunque los niveles de LTB<sub>4</sub> juegan un papel menor en el proceso del asma, sus acciones en la activación, la migración y la adhesión de neutrófilos al endotelio sugieren que pueden contribuir al proceso de vasoclusión. En los pacientes con drepanocitosis, están aumentados los niveles de LTB<sub>4</sub> comparados con los casos controles, y durante la CVOD o el STA, los valores aumentan con respecto a sus valores basales.<sup>2</sup>

Existen evidencias que relacionan los niveles de CisLTs con la patogénesis del dolor. Se ha determinado tanto en niños como en adultos que el nivel basal de CisLTs está significativamente elevado en pacientes con drepanocitosis comparado con los casos controles.<sup>23, 24</sup> En niños con drepanocitosis y asma, los niveles de CisLTs fueron mayores que en los niños con drepanocitosis sin asma, estos niveles se determinaron en todos estos pacientes durante las CVOD y estaban aumentados con respecto a sus niveles basales.<sup>25</sup> Aunque los niveles aumentados de CisLTs pueden relacionarse con el diagnóstico de asma en algunos pacientes, pueden estar elevados en pacientes con drepanocitosis sin historia de asma. Estos datos sugieren que los leucotrienos contribuyen al proceso de vasoclusión.<sup>2</sup>

El mecanismo por el cual los valores de CisLTs basales están elevados en niños y adultos con drepanocitosis no se ha esclarecido totalmente. Se ha encontrado que la vía de los leucotrienos está más expresada en pacientes con drepanocitosis, a través del aumento de la fosfolipasa A2 y de la proteína 5-lipoxigenasa activada, esta última es una de las enzimas que participa en el metabolismo del ácido araquidónico y en la formación de leucotrienos.<sup>2, 3</sup> En estudios recientes se encontró que la proteína 5-lipoxigenasa activada se encuentra elevada en las células mononucleares de la sangre periférica de pacientes con drepanocitosis. Los niveles aumentados se correlacionaron con la severidad de la drepanocitosis y su mayor expresión estuvo mediada por el factor de crecimiento placentario que es un factor de crecimiento angiogénico.<sup>3, 26</sup> Las cifras de la fosfolipasa A2 secretora circulante están aumentadas en muchos pacientes con drepanocitosis lo que se relaciona con episodios de STA, sin embargo no se ha esclarecido cómo se relacionan los niveles de fosfolipasa A2 secretora en el plasma con los niveles intracelulares, lugar donde se generan los leucotrienos.<sup>2</sup>

Los medicamentos utilizados en el tratamiento del asma bronquial son muy variados y se dividen en medicamentos para el control a largo plazo y medicamentos para un control rápido. Dentro de los primeros se incluyen los modificadores de los leucotrienos y, aunque se conoce que estos contribuyen al control del asma, no se han estudiado en la drepanocitosis. Estos medicamentos actúan por una inhibición de la 5-lipoxigenasa o como antagonistas de los receptores de los leucotrienos, por lo que se considera que pueden ser efectivos en el tratamiento de pacientes con drepanocitosis y asma.<sup>3</sup> La investigación de la vía de los leucotrienos para determinar la génesis de su elevación

en pacientes con drepanocitosis, pudiera revelar nuevas dianas terapéuticas para el tratamiento o la prevención del dolor.<sup>2</sup>

## **PAPEL DEL ÓXIDO NÍTRICO EN LA DREPANOCITOSIS Y EN EL ASMA**

Las alteraciones en la vía del óxido nítrico (ON), contribuyen a la fisiopatología tanto del asma como de la drepanocitosis.<sup>3</sup> En condiciones normales la L-arginina es sustrato de las enzimas arginasa y óxido nítrico sintetasa (ONS). La L-arginina metabolizada por la arginasa da lugar a la formación de ornitina y subsecuentemente de poliaminas y prolina, que intervienen en la contracción del músculo liso, en la formación de colágeno y en la proliferación celular responsables de la remodelación vascular.<sup>3, 14, 27</sup> El aumento de la actividad de la arginasa es uno de los mecanismos involucrados en la patogénesis de la remodelación estructural del pulmón que se observa en la hipertensión pulmonar (HTP), en el asma y en la fibrosis pulmonar que se desarrolla comúnmente en la drepanocitosis. El asma se asocia a un proceso inflamatorio mediado por el aumento de la actividad de la arginasa y a una deficiencia de ON. La HTP de diferentes etiologías y el STA se asocian además, con una disminución de la biodisponibilidad de la L-arginina, un aumento de la actividad de la arginasa y una deficiencia de ON.<sup>14</sup>

La L-arginina metabolizada por la ONS produce ON, cuya principal función es mantener la homeostasis vascular. Las funciones del ON son múltiples, es el principal regulador del tono vascular al producir vasodilatación mediante la relajación del músculo liso (mediada por el GMPc) y por la disminución de la expresión de endotelina 1, que es el más potente vasoconstrictor endotelial, y su receptor. Además, el ON tiene un efecto antiproliferativo y antiadhesivo, al inhibir la expresión de moléculas de adhesión como la molécula de adhesión de las células vasculares 1 (VCAM-1) y otras selectinas, lo que disminuye el reclutamiento de leucocitos en los sitios de inflamación vascular y la interacción reticulocito-endotelio.<sup>27, 28</sup> El ON tiene efecto antitrombótico mediante la inhibición de la adhesión y la agregación plaquetaria y, posiblemente, la expresión del factor tisular a nivel endotelial y la generación de trombina.<sup>29</sup> Por otro lado, se describen efectos antioxidativos ya que forma compuestos estables con los metales, lo que impide que éstos reaccionen con el peróxido de hidrógeno, limitando el estrés oxidativo.<sup>30</sup>

Durante la hemólisis en la drepanocitosis, se libera hemoglobina (Hb) y arginasa, por lo cual aumenta la producción de ornitina y se reduce la biodisponibilidad del ON en la vasculatura por la disminución de la capacidad de su producción; y por su captación por el exceso de Hb libre en el plasma.<sup>31</sup> La Hb libre dimeriza y se une a la haptoglobina, formándose un complejo que es degradado en el hígado. Cuando la capacidad de eliminación de la Hb libre se satura, sus niveles aumentan en el plasma y en la orina. El exceso de esta Hb libre tiene efectos tóxicos tanto directos (pro-oxidante, inflamatorio y citotóxico) como indirectos, mediados por su capacidad de inhibir el ON. Esta disminución del ON juega un papel importante en la fisiopatología de la drepanocitosis, produce vasoconstricción, activación plaquetaria, aumenta la expresión de moléculas de adhesión y la generación de radicales libres de oxígeno.<sup>30,32</sup>

Los pacientes con aumento de la hemólisis y la correspondiente disminución del ON, tienen una mayor incidencia de priapismo, úlceras maleolares y se relaciona con un aumento de la velocidad de regurgitación tricuspídea (VRT). Este último dato se asocia con un mayor riesgo de muerte en los pacientes, pero con menos eventos de CVOD y de episodios de STA.<sup>2, 31, 33, 34</sup> Esta observación condujo a la clasificación de los pacientes con drepanocitosis, desde el punto de vista clínico, en dos subfenotipos: uno que depende de la hemólisis y de la disfunción endotelial, que da lugar a una vasculopatía proliferativa caracterizado por HTP, priapismo, úlceras maleolares y accidente vascular encefálico; y el otro determinado fundamentalmente por la oclusión vascular y caracterizado por frecuentes CVOD, STA y mayor incidencia de osteonecrosis.<sup>31,35</sup>

La vía del ON en el epitelio y el fluido que recubre las vías aéreas también se implica en la patogénesis del asma. De manera similar a la drepanocitosis, los pacientes con asma tienen un aumento de la actividad de la arginasa y una disminución de los niveles de la L-arginina en el plasma.<sup>2</sup> A pesar de las alteraciones del ON en la patogénesis del asma y la drepanocitosis, el asma no se ha relacionado con la elevación de la VRT,<sup>2, 36, 37</sup> por lo que se sugiere que la elevación de la VRT en la drepanocitosis depende más del estado de hipercoagulabilidad y de eventos de infartos pulmonares que de la depleción del ON.<sup>32</sup> La elevación de la VRT se asocia con la función pulmonar, sin embargo existen evidencias que la relacionan con una capacidad vital forzada baja, como consecuencia de un ligero defecto restrictivo.<sup>36, 38</sup> Hasta el momento no hay estudios que relacionen la enfermedad pulmonar obstructiva a la hemólisis o al aumento de la VRT. Por lo tanto, no se ha podido implicar a la vía del ON en la patogénesis del asma en pacientes con drepanocitosis.<sup>2</sup>

El ON espirado se utiliza como biomarcador de la inflamación de las vías aéreas y respuesta al tratamiento antiinflamatorio.<sup>3</sup> El aumento del ON espirado sugiere el diagnóstico de asma y puede predecir la respuesta a los esteroides orales o inhalados. No está claro si el ON espirado contribuye al fenotipo del asma o si es solamente un marcador del asma. En los pacientes con drepanocitosis, varios estudios reportaron una disminución de los niveles del ON espirado, aunque no hay investigaciones que evalúen este aspecto en pacientes con drepanocitosis y asma. Niveles bajos de ON espirado se relacionan con el curso de los eventos de dolor, episodios de STA y enfermedad pulmonar crónica. El papel del ON en el diagnóstico y tratamiento del asma en pacientes con drepanocitosis no se ha evaluado, aunque existen datos que sugieren que el ON disminuido en el plasma o una enfermedad pulmonar previa, puede limitar la utilidad de la evaluación del ON espirado en esta población de pacientes. Por las evidencias limitadas que implican la vía del ON en el proceso del asma en los pacientes con drepanocitosis, no se han podido obtener conclusiones, por lo tanto, los estudios futuros deben examinar la relación entre la hemólisis y las características del asma.<sup>2</sup>

## **ASOCIACIÓN DE ASMA Y SÍNDROME TORÁCICO AGUDO**

El STA se define como un nuevo infiltrado pulmonar en la radiografía de tórax, acompañado casi siempre de fiebre, manifestaciones respiratorias y/o dolor torácico. Dentro de las manifestaciones respiratorias pueden estar presentes la tos seca y la

sibilancia espiratoria, lo que puede hacer difícil distinguir una exacerbación del asma en una paciente con un STA de las manifestaciones propias del STA, donde puede estar presente un componente obstructivo bronquial en un paciente sin asma.<sup>2</sup>

Existe una importante relación entre el asma y el riesgo de desarrollar un STA.<sup>3</sup> El diagnóstico de asma por lo general precede al primer episodio de STA aproximadamente entre 0,5 a 7 años, lo que ha sugerido que la presencia del asma puede predisponer a los niños a desarrollar un STA.<sup>39</sup> El mayor estudio prospectivo de asma bronquial y anemia drepanocítica fue realizado en EUA por el Grupo de Estudio Cooperativo de la Drepanocitosis (CSSCD por sus siglas en inglés), en 291 niños seguidos durante una media de 11 años. El 16,8 % presentaron asma bronquial y aproximadamente dos veces más episodios de STA que los pacientes sin asma bronquial (0,39 episodios por paciente-años v/s 0,20 episodios por paciente-años respectivamente;  $p < 0,001$ ). También se ha relacionado la edad con el riesgo de desarrollar STA en asmáticos. Es mayor el riesgo de STA en niños asmáticos con edades comprendidas entre los 2 a 4 años, aunque el riesgo es elevado hasta los 12 años de edad.<sup>8</sup>

Se determinó que los niños asmáticos con drepanocitosis admitidos en el hospital por dolor, tienen 4 veces más riesgo de desarrollar un STA que los pacientes sin asma.<sup>11</sup> Los niños con dolor y antecedentes de asma tienen 4,9 veces más probabilidades de presentar síntomas respiratorios dentro de las primeras 96 horas del evento de dolor, comparados con niños sin asma.<sup>21</sup> En otro estudio se demostró una mayor proporción de niños con episodios de STA que estaban tomando medicamentos para el asma, cuando se comparó con aquellos que no lo tomaban.<sup>39</sup> Por lo tanto, el asma no se asocia solamente con un aumento de la proporción de STA en niños con drepanocitosis, sino también con un aumento de la incidencia de este evento en pacientes hospitalizados por dolor y con síntomas respiratorios dentro de las primeras 96 horas. Estos resultados han hecho plantear que la recurrencia de STA en niños con drepanocitosis puede hacer sospechar el diagnóstico de asma bronquial.<sup>2</sup>

La inflamación es esencial en la patogenia de las complicaciones pulmonares de la drepanocitosis y el STA representa el mayor estado inflamatorio de las vías aéreas, es por esto que el tratamiento con antiinflamatorios pudiera ser beneficioso en el STA. Un grado menor de inflamación puede estar presente en muchos pacientes con drepanocitosis en estado basal.<sup>2</sup>

Las mayores evidencias de la relación entre el asma y la drepanocitosis se ha encontrado en los niños con anemia drepanocítica, sin embargo otras investigaciones incluyen otros fenotipos como hemoglobinopatía SC y  $S\alpha^+$  talasemia.<sup>5, 6, 21</sup> La relación entre el asma y la drepanocitosis en pacientes adultos no ha sido bien establecida. En la segunda y tercera décadas de la vida los síntomas de asma a menudo mejoran y muchos adultos diagnosticados durante la infancia como asmáticos están asintomáticos, por otra parte la incidencia del STA es menor. Se requieren más estudios para determinar la verdadera relación de estas dos enfermedades en los adultos.<sup>2</sup>

## **ASOCIACIÓN DE ASMA BRONQUIAL Y CRISIS VASOCLUSIVAS DOLOROSAS**

Las CVOD son la causa más común de morbilidad en la drepanocitosis.<sup>40</sup> En el estudio del CSSCD antes mencionado, en un seguimiento de 291 niños con drepanocitosis durante 11 años, el asma estuvo asociada con un aumento de la proporción de las CVOD cuando se comparó con los niños sin asma.<sup>8</sup> Sin embargo, en un estudio retrospectivo francés realizado en 297 niños con drepanocitosis, no se encontró aumento de la proporción del dolor en los pacientes con asma.<sup>12</sup> Sin embargo, se debe considerar la posibilidad de la asociación de asma y CVOD, hasta que haya nuevas evidencias.<sup>2</sup>

Los antecedentes familiares de asma se han relacionado con un aumento de la proporción de las CVOD. En un estudio de 211 niños con anemia drepanocítica, la incidencia de CVOD y de STA fue dos veces mayor en los pacientes con historia familiar de asma comparado con los pacientes sin este antecedente.<sup>41</sup> Por todo lo anterior se sugirió que los genes inflamatorios y sus correspondientes mediadores que participan en la patogénesis del asma, pueden contribuir a la inflamación vascular en pacientes con familiares asmáticos.<sup>2</sup> A pesar de que todavía no está bien definida la asociación entre la drepanocitosis y el asma se debe considerar esa posibilidad hasta que existan nuevos resultados que lo corroboren.

## **HIPOVITAMINOSIS D EN PACIENTES ASMÁTICOS CON DREPANOCITOSIS**

Existe relación entre el asma y la hipovitaminosis D (insuficiencia <20-30 ng/mL o deficiencia <10-12 ng/mL)<sup>3</sup> y su prevalencia entre los afroamericanos jóvenes es mayor en los asmáticos (86 %) comparado con los no asmáticos (19 %).<sup>42</sup> Estudios epidemiológicos también reportan una relación inversa entre las madres que consumen vitamina D y el riesgo de asma y dificultad respiratoria en sus hijos.<sup>43</sup> En el 28 % de niños asmáticos de Costa Rica se comunica una insuficiencia de vitamina D.<sup>44</sup>

La hipovitaminosis D se relaciona con la severidad del asma y con una respuesta disminuida a los esteroides. Por otro lado, niveles elevados de vitamina D tienen una relación inversa con los niveles de Ig E, de eosinófilos y la sensibilidad de las vías aéreas a los estímulos. El aumento de los niveles de vitamina D se asocia con una reducción de la hospitalización y del uso de esteroides inhalados. En adultos con asma, valores altos de vitamina D se relacionan con una mayor función pulmonar, mientras que la hipovitaminosis D se asocia con hiperreactividad de las vías aéreas y con una menor respuesta a los corticoesteroides.<sup>45</sup>

En la drepanocitosis es frecuente la deficiencia de vitamina D. Esta deficiencia se encuentra en un 33 - 76 % de los niños y adultos con drepanocitosis, mientras que de un 65 - 98 % de los casos tienen insuficiencia de la misma.<sup>46-50</sup> Es posible que la hipovitaminosis D en los pacientes asmáticos con drepanocitosis pueda contribuir a la elevada morbilidad observada en estos casos comparados con los enfermos no asmáticos, aunque no existen reportes de la prevalencia de valores bajos de esta vitamina en pacientes asmáticos con drepanocitosis.<sup>3</sup>

## **HIPERREACTIVIDAD DE VÍAS AÉREAS COMO PARTE DEL CUADRO CLÍNICO DE LA DREPANOCITOSIS**



La hiperreactividad de vías aéreas y las alteraciones de la función pulmonar son más frecuentes en los pacientes con drepanocitosis que en la población general.<sup>4, 9, 17-19, 51-54</sup> Por otra parte, el grado de hiperreactividad bronquial a los estímulos refleja la inflamación de las vías aéreas y aporta evidencias para el diagnóstico del asma <sup>18</sup>, aunque puede ocurrir en su ausencia.<sup>3</sup>

La prevalencia de la hiperreactividad bronquial en niños y adultos con drepanocitosis oscila en un rango de 40 a 77 %. <sup>4, 9, 17-19, 51</sup> en contraste con el 18 % reportado en la población general. <sup>55</sup> Esta alteración de la actividad bronquial refleja una inflamación no específica de las vías aéreas que puede estar relacionada con la drepanocitosis, <sup>2</sup> sin embargo pudiera ser resultado del asma que no fue diagnosticada.<sup>3</sup> La presencia de esta afectación bronquial en pacientes con drepanocitosis no se asocia necesariamente con el diagnóstico de asma.<sup>17,56</sup>

En pacientes con drepanocitosis es común un patrón funcional de obstrucción bronquial, lo cual no se explica por la presencia de asma. Se ha observado que un 35 % de los niños con drepanocitosis muestra un defecto obstructivo en las pruebas funcionales respiratorias, la mitad de ellos con características mixtas (patrón obstructivo y restrictivo). <sup>18, 57</sup> La presencia de cambios obstructivos en las pruebas funcionales respiratorias y el diagnóstico clínico de asma está asociado con un mayor número de hospitalizaciones por STA y CVOD, así como 2.36 veces mayor riesgo de muerte cuando se compara con niños sin estos hallazgos. <sup>3, 54, 58-60</sup> Estos estudios sugieren que existe relación entre la severidad de la drepanocitosis y estas alteraciones de la función respiratoria. Son pocas las investigaciones que demuestran que el asma tiene un papel importante en muchos casos de drepanocitosis con enfermedad obstructiva bronquial.<sup>2</sup> Algunos elementos de la hiperreactividad de las vías aéreas y el asma, que incluyen la elevación de mediadores inflamatorios (leucotrienos, interleucinas, y moléculas de adhesión vascular solubles), hipoxia transitoria, alteraciones de la ventilación-perfusión y la injuria de re-perfusión; pueden contribuir al desarrollo de la vasculopatía y al daño pulmonar crónico.<sup>3,58</sup>

## **RELEVANCIA DEL ACETAMINOFÉN EN EL ASMA**

Varios estudios relacionan el uso del acetaminofén con un aumento del riesgo de asma en niños y adolescentes.<sup>3</sup> La formación de un metabolito altamente reactivo de este medicamento, la N-acetil-p-benzoquinonaimina, puede disminuir el glutatión, enzima antioxidante que elimina los radicales libres que producen daño tisular, broncoconstricción y estimulan los mediadores inflamatorios. Los niveles del glutatión en el fluido alveolar en los pacientes con asma se asocian con el grado de reactividad bronquial. Un polimorfismo funcional genético en el gen de la glutatión S transferasa P1 es más común en hispanos y afroamericanos, y se asocia a una mayor susceptibilidad de desarrollar asma, y a la aparición de la misma con el uso del acetaminofén. <sup>61, 62</sup>

Este analgésico se utiliza con frecuencia en los episodios de dolor en los pacientes con drepanocitosis a lo largo de su vida, incluso desde edades tempranas. Sería importante investigar si su empleo se relaciona con el aumento de la prevalencia del asma o la hiperreactividad bronquial en estos pacientes. <sup>3</sup>

## **ASMA ASOCIADA A LA MORTALIDAD EN LA ANEMIA DREPANOCÍTICA**

En un estudio realizado en 1963 niños y adultos con anemia drepanocítica seguidos durante 10 años, el asma se asoció con una tasa de mortalidad 2 veces superior. La expectativa de vida para los pacientes con asma bronquial y drepanocitosis fue de 52,5 años comparada con 64,3 años para los pacientes sin asma.<sup>7</sup> La causa de muerte en los pacientes con asma no se documentó, pero no se relacionó con el aumento de la VRT, factor que se ha asociado con un alto riesgo de muerte en adultos con drepanocitosis.<sup>7,33</sup>

## **CONCLUSIONES**

Teniendo en cuenta la prevalencia del asma en niños, un número importante de pacientes pediátricos con drepanocitosis pueden tener asma, y las evidencias clínicas sugieren que esta enfermedad aumenta la severidad de la drepanocitosis. No están bien definidas las características clínicas y de laboratorio que puedan ayudar al médico a diagnosticar el asma bronquial en el paciente con drepanocitosis, debido a que ambas son enfermedades inflamatorias en las que se imbrican su patogenia y las alteraciones en la vía del ON. El asma aumenta el riesgo de STA y la proporción de CVOD. También la hipovitaminosis D descrita en los pacientes asmáticos con drepanocitosis pudiera contribuir a la elevada morbilidad en estos pacientes. Las complicaciones pulmonares son frecuentes en los pacientes con drepanocitosis y la correlación entre el asma, el STA y las alteraciones de la función respiratoria es compleja. Se debe investigar si existe alguna relación entre el uso del acetaminofén en la drepanocitosis y la prevalencia del asma o la hiperreactividad bronquial en estos pacientes. Es por lo tanto muy importante realizar una evaluación exhaustiva de todos los pacientes con drepanocitosis, para diagnosticar y tratar el asma bronquial para disminuir el impacto de esta enfermedad en la drepanocitosis.

## **REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS**

1. Liu AH, Spahn JD, Leung DY. Asma en la infancia. En: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB eds. Nelson Tratado de Pediatría. 17ª ed. Madrid: Elsevier; 2004.p.760-74.
2. Field JJ, DeBaun MR. Asthma and sickle cell disease: two distinct diseases or part of the same process. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2009:45-53.
3. Blake K, Lima J. Asthma in sickle cell disease: implications for treatment. Anemia. 2011;2011:740235.
4. Sylvester KP, Patey RA, Rafferty GF, Rees D, Thein SL, Greenough A. Airway hyperresponsiveness and acute chest syndrome in children with sickle cell anemia. Pediatr Pulmonol. 2007;42(3):272-6.

5. Bryant R. Asthma in the pediatric sickle cell patient with acute chest syndrome. *J Pediatr Health Care*. 2005;19(3):157-62.
6. Nordness ME, Lynn J, Zacharisen MC, Scott PJ, Kelly KJ. Asthma is a risk factor for acute chest syndrome and cerebral vascular accidents in children with sickle cell disease. *Clin Mol Allergy*. 2005 Jan 21;3(1):2.
7. Boyd JH, Macklin EA, Strunk RC, DeBaun MR. Asthma is associated with increased mortality in individuals with sickle cell anemia. *Haematologica*. 2007 Aug;92(8):1115-8.
8. Boyd JH, Macklin EA, Strunk RC, DeBaun MR. Asthma is associated with acute chest syndrome and pain in children with sickle cell anemia. *Blood*. 2006 Nov;108(9):2923-7.
9. Knight-Madden JM, Forrester TS, Lewis NA, Greenough A. Asthma in children with sickle cell disease and its association with acute chest syndrome. *Thorax*. 2005;60(3):206-10.
10. Perin RJ, McGeady SJ, Travis SF, Mansmann HC Jr. Sickle cell disease and bronchial asthma. *Ann Allergy*. 1983 May;50(5):320-2.
11. Boyd JH, Moinuddin A, Strunk RC, DeBaun MR. Asthma and acute chest in sickle-cell disease. *Pediatr Pulmonol*. 2004 Sep;38(3):229-32.
12. Bernaudin F, Strunk RC, Kamdem A, Arnaud C, An P, Torres M, et al. Asthma is associated with acute chest syndrome, but not with an increased rate of hospitalization for pain among children in France with sickle cell anemia: a retrospective cohort study. *Haematologica*. 2008 Dec;93(12):1917-8.
13. Dirección Nacional de Registros Médicos y Estadística. Anuario Estadístico de Salud Pública 2011. Ministerio de Salud Pública: Ciudad de La Habana, 2012. Disponible en: <http://files.sld.cu/dne/files/2012/04/anuario-2011-e.pdf>
14. Morris CR. Asthma management: reinventing the Wheel in sickle cell disease. *Am J Hematol*. 2009 Apr;84(4):234-41.
15. Webber MP, Carpiello KE, Oruwariye T, Appel DK. Prevalence of asthma and asthma-like symptoms in inner-city elementary schoolchildren. *Pediatr Pulmonol*. 2002 Aug;34(2):105-11.
16. Vichinsky EP, Neumayr LD, Earles AN, Williams R, Lennette ET, Dean D, et al. Causes and outcomes of the acute chest syndrome in sickle cell disease. *N Engl J Med*. 2000 Jun 22;342(25):1855-65.
17. Leong MA, Dampier C, Varlotta L, Allen JL. Airway hyperreactivity in children with sickle cell disease. *J Pediatr*. 1997;131(2):278-83.

18. Koumbourlis AC, Zar HJ, Hurler-Jensen A, Goldberg MR. Prevalence and reversibility of lower airway obstruction in children with sickle cell disease. *J Pediatr*. 2001;138(2):188-92.
19. Ozbek OY, Malbora B, Sen N, Yazici AC, Ozyurek E, Ozbek N. Airway hyperreactivity detected by methacholine challenge in children with sickle cell disease. *Pediatr Pulmonol*. 2007 Dec;42(12):1187-92.
20. Phillips KL, An P, Boyd JH, Strunk RC, Casella JF, Barton BA, et al. Major gene effect and additive familial pattern of inheritance of asthma exist among families of probands with sickle cell anemia and asthma. *Am J Hum Biol*. 2008 Mar-Apr;20(2):149-53.
21. Glassberg J, Spivey JF, Strunk R, Boslaugh S, DeBaun MR. Painful episodes in children with sickle cell disease and asthma are temporally associated with respiratory symptoms. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2006 Aug;28(8):481-5.
22. Peters-Golden M, Henderson WR, Jr. Leukotrienes. *N Engl J Med*. 2007 Nov 1;357(18):1841-54.
23. Jennings JE, Ramkumar T, Mao J, Boyd J, Castro M, Field JJ, et al. Elevated urinary leukotriene E4 levels are associated with hospitalization for pain in children with sickle cell disease. *Am J Hematol*. 2008 Aug;83(8):640-3.
24. Field JJ, Krings J, White NL, Yan Y, Blinder MA, Strunk RC, et al. Urinary cysteinyl leukotriene E4 is associated with increased risk for pain and acute chest syndrome in adults with sickle cell disease. *Am J Hematol*. 2009 Mar;84(3):158-60.
25. Field JJ, Strunk RC, Knight-Perry JE, Blinder MA, Townsend RR, DeBaun MR. Urinary cysteinyl leukotriene E4 significantly increases during pain in children and adults with sickle cell disease. *Am J Hematol*. 2009 Apr;84(4):231-3.
26. Patel N, Gonsalves CS, Yang M, Malik P, Kalra VK. Placenta growth factor induces 5-lipoxygenase-activating protein to increase leukotriene formation in sickle cell disease. *Blood*. 2009 Jan 29;113(5):1129-38.
27. Hagar W, Vichinsky E. Advances in clinical research in sickle cell disease. *Br J Haematol*. 2008 May;141(3):346-56.
28. Akinsheye I, Klings ES. Sickle cell anemia and vascular dysfunction: the nitric oxide connection. *J Cell Physiol*. 2010 Sep;224(3):620-5.
29. Morris CR. Vascular risk assessment in patients with sickle cell disease. *Haematologica*. 2011 Jan;96(1):1-5.
30. Roldán V, Ferrer F, Vicente V. Hipercoagulabilidad en la anemia falciforme. *Haematologica* 2011;96:96-100.

31. Kato GJ, Gladwin MT, Steinberg MH. Deconstructing sickle cell disease: reappraisal of the role of hemolysis in the development of clinical subphenotypes. *Blood Rev.* 2007 Jan;21(1):37-47.
32. Bunn HF, Nathan DG, Dover GJ, Hebbel RP, Platt OS, Rosse WF, et al. Pulmonary hypertension and nitric oxide depletion in sickle cell disease. *Blood.* 2010 Aug 5;116(5):687-92.
33. Gladwin MT, Sachdev V, Jison ML, Shizukuda Y, Plehn JF, Minter K, et al. Pulmonary hypertension as a risk factor for death in patients with sickle cell disease. *N Engl J Med.* 2004 Feb 26;350(9):886-95.
34. Hassell KL. Pulmonary hypertension, tricuspid regurgitant velocity screening, and the nitric oxide pathway. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2011;2011:419-26.
35. Svarch E, Marcheco B, Machín S, Menéndez A, Nordet I, Arencibia A, et al. La drepanocitosis en Cuba. Estudio en niños. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter* [revista en la Internet]. 2011 Mar [citado 2011 Sep 19]; 27(1) Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0864-02892011000100005&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892011000100005&lng=es)
36. Liem RI, Nevin MA, Prestridge A, Young LT, Thompson AA. Tricuspid regurgitant jet velocity elevation and its relationship to lung function in pediatric sickle cell disease. *Pediatr Pulmonol.* 2009 Mar;44(3):281-9.
37. Minniti CP, Sable C, Campbell A, Rana S, Ensing G, Dham N, et al.. Elevated tricuspid regurgitant jet velocity in children and adolescents with sickle cell disease: association with hemolysis and hemoglobin oxygen desaturation. *Haematologica.* 2009 Mar;94(3):340-7.
38. Anthi A, Machado RF, Jison ML, Taveira-Dasilva AM, Rubin LJ, Hunter L, et al. Hemodynamic and functional assessment of patients with sickle cell disease and pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007 Jun 15;175(12):1272-9.
39. Sylvester KP, Patey RA, Broughton S, Rafferty GF, Rees D, Thein SL, et al. Temporal relationship of asthma to acute chest syndrome in sickle cell disease. *Pediatr Pulmonol.* 2007 Feb;42(2):103-6.
40. Niscola P, Sorrentino F, Scaramucci L, de Fabritiis P, Cianciulli P. Pain syndromes in sickle cell disease: an update. *Pain Med.* 2009 Apr;10(3):470-80.
41. Field JJ, Macklin EA, Yan Y, Strunk RC, DeBaun MR. Sibling history of asthma is a risk factor for pain in children with sickle cell anemia. *Am J Hematol.* 2008 Nov;83(11):855-7.
42. Freishtat RJ, Iqbal SF, Pillai DK, Klein CJ, Ryan LM, Benton AS, et al. High prevalence of vitamin D deficiency among inner-city African American youth with asthma in Washington, DC. *J Pediatr.* 2010 Jun;156(6):948-52.

43. Camargo CA Jr, Rifas-Shiman SL, Litonjua AA, Rich-Edwards JW, Weiss ST, Gold DR, et al. Maternal intake of vitamin D during pregnancy and risk of recurrent wheeze in children at 3 y of age. *Am J Clin Nutr.* 2007 Mar; 85(3): 788-95.
44. Brehm JM, Celedón JC, Soto-Quiros ME, Avila L, Hunninghake GM, Forno E, et al. Serum vitamin D levels and markers of severity of childhood asthma in Costa Rica. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009 May 1; 179(9): 765-71.
45. Sutherland ER, Goleva E, Jackson LP, Stevens AD, Leung DY. Vitamin D levels, lung function, and steroid response in adult asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010 Apr 1; 181(7): 699-704.
46. Goodman BM, Artz N, Radford B, Chen IA. Prevalence of vitamin D deficiency in adults with sickle cell disease. *J Natl Med Assoc.* 2010 Apr; 102(4): 332-5.
47. Chapelon E, Garabedian M, Brousse V, Souberbielle JC, Bresson JL, de Montalembert M. Osteopenia and vitamin D deficiency in children with sickle cell disease. *Eur J Haematol.* 2009 Dec 1; 83(6): 572-8.
48. Rovner AJ, Stallings VA, Kawchak DA, Schall JI, Ohene-Frempong K, Zemel BS. High risk of vitamin D deficiency in children with sickle cell disease. *J Am Diet Assoc.* 2008 Sep; 108(9): 1512-6.
49. Adewoye AH, Chen TC, Ma Q, McMahon L, Mathieu J, Malabanan A, et al. Sickle cell bone disease: response to vitamin D and calcium. *Am J Hematol.* 2008 Apr; 83(4): 271-4.
50. Lal A, Fung EB, Pakbaz Z, Hackney-Stephens E, Vichinsky EP. Bone mineral density in children with sickle cell anemia. *Pediatr Blood Cancer.* 2006 Dec; 47(7): 901-6.
51. Strunk RC, Brown MS, Boyd JH, Bates P, Field JJ, DeBaun MR. Methacholine challenge in children with sickle cell disease: a case series. *Pediatr Pulmonol.* 2008 Sep; 43(9): 924-9.
52. Sen N, Kozanoglu I, Karatasli M, Ermis H, Boga C, Eyuboglu FO. Pulmonary function and airway hyperresponsiveness in adults with sickle cell disease. *Lung.* 2009 May-Jun; 187(3): 195-200.
53. Vendramini EC, Vianna EO, De Lucena Angulo I, De Castro FB, Martinez JA, Terra-Filho J. Lung function and airway hyperresponsiveness in adult patients with sickle cell disease. *Am J Med Sci.* 2006 Aug; 332(2): 68-72.
54. Klings ES, Wyszynski DF, Nolan VG, Steinberg MH. Abnormal pulmonary function in adults with sickle cell anemia. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006 Jun 1; 173(11): 1264-9.
55. Salome CM, Peat JK, Britton WJ, Woolcock AJ. Bronchial hyperresponsiveness in two populations of Australian schoolchildren. I. Relation to respiratory symptoms and diagnosed asthma. *Clin Allergy.* 1987 Jul; 17(4): 271-81.

56. Field JJ, Stocks J, Kirkham FJ, Rosen CL, Dietzen DJ, Semon T, et al. Airway hyperresponsiveness in children with sickle cell anemia. *Chest*. 2011 Mar;139(3):563-8.
57. Gladwin MT, Vichinsky E. Pulmonary complications of sickle cell disease. *N Engl J Med*. 2008 Nov 20;359(21):2254-65.
58. Shilo NR, Lands LC. Asthma and chronic sickle lung disease: a dynamic relationship. *Paediatr Respir Rev*. 2011 Mar;12(1):78-82.
59. Sylvester KP, Patey RA, Milligan P, Rafferty GF, Broughton S, Rees D, et al. Impact of acute chest syndrome on lung function of children with sickle cell disease. *J Pediatr*. 2006 Jul;149(1):17-22.
60. Boyd JH, DeBaun MR, Morgan WJ, Mao J, Strunk RC. Lower airway obstruction is associated with increased morbidity in children with sickle cell disease. *Pediatr Pulmonol*. 2009 Mar;44(3):290-6.
61. Persky VW. Acetaminophen and Asthma. *Thorax*. 2010 Feb;65(2):99-100.
62. Farquhar H, Stewart A, Mitchell E, Crane J, Evers S, Weatherall M, et al. The role of paracetamol in the pathogenesis of asthma. *Clin Exp Allergy*. 2010 Jan;40(1):32-41.

Recibido: 13 de octubre de 2012.

Aprobado: 2 de noviembre de 2012.

**Dra. Adys Idalia Gutiérrez Díaz.** E Mail: [adysg@infomed.sld.cu](mailto:adysg@infomed.sld.cu)