

Asma: del síntoma al remodelamiento

N. Cobos Barroso

Unidad de Neumología Pediátrica y Fibrosis Quística. Hospital Universitario Vall d'Hebron. Barcelona. España.

INTRODUCCIÓN

A lo largo de muchos años, se consideró que las alteraciones fundamentales en el asma las constituían el broncoespasmo, el edema y el moco. Actualmente, nuestros conocimientos apoyan la idea de que el asma es una enfermedad inflamatoria de las vías aéreas, en la que intervienen gran número de células entre las que destacan los eosinófilos, los mastocitos y los linfocitos T.

La evolución de la enfermedad asmática, se ha podido estudiar perfectamente usando como modelo la inhalación de un alérgeno. Se inicia en forma de una inflamación aguda con una reacción inmediata que se desarrolla tras la rápida activación de los mastocitos y los macrófagos que liberan mediadores proinflamatorios como la histamina, los eicosanoides y especies reactivas de oxígeno que producen una contracción del músculo liso, secreción mucosa y vasodilatación con exudación de plasma en el interior de la vía aérea. La consecuencia es una obstrucción aguda al flujo aéreo.

Pasadas unas 6-9 h de la inhalación se produce la denominada reacción tardía que comprende el reclutamiento y activación de eosinófilos, linfocitos Th, basófilos, neutrófilos y macrófagos, que a su vez liberan nuevos mediadores proinflamatorios y citocinas que participan activamente en el mantenimiento de estos fenómenos inflamatorios¹. La broncoconstricción secundaria a este proceso generalmente es de corta duración y no suele durar más de 1 o 2 días. El tratamiento se basa en el empleo de broncodilatadores.

La cronicidad del asma se sustenta en la cronicidad de estos fenómenos inflamatorios presentes en todas las formas de asma y en sus distintas fases. Participan todas las células de las vías aéreas, tales como los linfocitos T, los eosinófilos, los mastocitos, los macrófagos, las células epiteliales, los fibroblastos e incluso las células del músculo liso.

El perfil de las células inflamatorias y la expresión genética de sus citocinas, es similar en las diferentes formas de asma, alérgica, no alérgica, ocupacional e inducida por aspirina. Esta inflamación crónica puede ser inducida o exacerbada or la exposición a los alérgenos, agentes ocupacionales, polucionantes atmosféricos o infecciones respiratorias².

Como veremos luego, este tipo de inflamación se detecta ya en los inicios de la enfermedad, en el asma leve intermitente, en las fases de remisión y desde luego en el

asma persistente, y la gravedad del asma se correlaciona con muchos de estos índices inflamatorios. En esta fase, el tratamiento fundamental es el antiinflamatorio.

REMODELAMIENTO DE LA VÍA AÉREA

La respuesta de los tejidos frente a fenómenos lesivos es la inflamación del lesionado tejido. Sin embargo, como ya hemos dicho, el asma representa una enfermedad inflamatoria crónica de las vías aéreas. En este caso, el proceso de curación da como resultado unos cambios estructurales en la pared bronquial que se agrupan bajo el término "remodelamiento de la vía aérea", que comportan un engrosamiento de la misma con una disminución permanente de su calibre o dicho de otra forma, con una limitación irreversible al flujo aéreo, poniendo en evidencia una vez más la imperfección de la definición de asma.

Lesión epitelial

Uno de los hallazgos más característicos del asma es la lesión que se observa en el epitelio bronquial, que se caracteriza por la fragilidad, y desprendimiento de las células epiteliales, y cuanto más extensa es ésta, mayor reactividad de la vía aérea se demuestra, lo que parece indicar su relación con la gravedad del asma³.

Las células epiteliales pueden ser activadas por mecanismos IgE dependientes, virus, polucionantes atmosféricos, o mediadores proinflamatorios tales como la histamina. Una vez activadas, liberan una gran cantidad de mediadores tales como citocinas, eicosanoides, eotaxina, factores de crecimiento, proteínas de matriz extracelular, fibronectina, endotelina, ON-sintetasa etc., que promueven la obstrucción bronquial, perpetúan la inflamación⁴ y colaboran en el remodelamiento bronquial⁵. Entre las células epiteliales aparecen numerosas células inflamatorias entre las que se incluyen eosinófilos, linfocitos, macrófagos activados y mastocitos parcialmente degranulados.

Engrosamiento de la membrana basal reticular

La membrana basal donde descansa el epitelio, se compone de dos capas: la lámina basal propiamente dicha, y la lámina reticular. El engrosamiento de la lámina reticular es un hallazgo temprano y típico en los bronquios de los asmáticos. Se debe a una depositación de colágeno I y III y fibronectina, pero no de colágeno tipo V y VII ni de la-

minina, propio de otras enfermedades. Es la denominada "fibrosis subepitelial". La fuente de estas moléculas se debe a la activación de los miofibroblastos subepiteliales⁶. No se ha podido establecer con claridad la relación entre este hallazgo con la gravedad, duración y orígenes del asma.

Vasos sanguíneos

Por debajo de la membrana basal existe una rica red de capilares que va desde las vías aéreas centrales hasta los bronquiolos periféricos. Terminan anastomosándose con los capilares pulmonares y drenando por las venas pulmonares. Las biopsias bronquiales de los asmáticos muestran un gran aumento de esta red capilar que contribuye también al engrosamiento de la pared bronquial⁷. Diversos factores de crecimiento endotelial son los responsables de esta angiogénesis inducida, que produce unos vasos hiperpermeables que favorecen la extravasación y el edema.

Infiltrado celular inflamatorio

Las células inflamatorias que se acumulan en la pared bronquial, regulan el proceso inflamatorio propio del asma, e inician el fenómeno del remodelamiento, liberando citocinas y factores de crecimiento.

Eosinófilos. Aunque la infiltración eosinofílica es característica del asma, no es específica de esta enfermedad. La gran mayoría de los asmáticos alérgicos y no alérgicos muestran eosinofilia bronquial, y la gravedad del asma se correlaciona con el grado de activación de los eosinófilos. Las propiedades biológicas de los eosinófilos activados incluyen la liberación de productos altamente tóxicos, como la proteína básica mayor (PBM), la proteína catiónica eosinofílica (PCE), la neurotoxina derivada del eosinófilo y radicales libres de oxígeno, eicosanoides, citocinas con patrón Th2 y factores de crecimiento, que inducen el desprendimiento de las células epiteliales, la hiperrespuesta bronquial, el aumento de la permeabilidad vascular, y la contracción del músculo liso bronquial.

Los eosinófilos desempeñan también un importante papel en el proceso del remodelamiento mediante la liberación de factores de crecimiento, elastasa y metaloproteasas que estimulan a los fibroblastos⁸.

Linfocitos. Es propio de la mucosa bronquial de los asmáticos la infiltración por parte de los linfocitos CD4+ que al parecer tienen un importante papel en el control de la inflamación asmática alérgica y no alérgica mediante la liberación de citocinas Th2. así por ejemplo, la interleucina-5 (IL-5) estimula la producción de eosinófilos por parte de la médula ósea, y constituye un factor fundamental en su reclutamiento. Sus citocinas actúan sobre las células B y desencadenan la producción de inmunoglobulina E (IgE).

Mastocitos. Como todos sabemos representan las células diana en la crisis aguda de asma ya que al unirse a los alérgenos mediante sus receptores de IgE específica de membrana, liberan histamina, eicosanoides y prostaglandina D₂

(PGD₂) sobre todo provocando la broncoconstricción, edema y secreción mucosa. Son capaces también de liberar factores quimiotácticos y de proliferación de los fibroblastos⁹. También son capaces de liberar componentes de la membrana basal tales como laminina y colágeno IV, así como factores angiogénicos¹⁰.

Macrófagos alveolares. Actúan también el fenómeno del remodelamiento bronquial segregando factores de crecimiento profibroblastos y otras citocinas y factores de crecimiento involucrados en el mencionado proceso.

Fibroblastos y miofibroblastos. Son los responsables de la producción de colágeno, fibras reticulares y elásticas. Parecen contribuir al remodelamiento mediante la liberación de componentes de la matriz extracelular tales como la elastina, la fibronectina y la laminina¹¹.

Hipertrofia e hiperplasia del músculo liso

La masa muscular de las vías aéreas de los asmáticos se hallan aumentadas de 3 a 4 veces con respecto a los sujetos no asmáticos. Afecta tanto a los grandes bronquios como a los pequeños. En algunos casos, el músculo llega a ocupar más del 20% del grosor de la pared bronquial. Este aumento de la masa muscular puede ser secundario a la acción de determinados mediadores inflamatorios y factores de crecimiento, pero también al "exceso funcional" que representan los repetidos episodios de broncoespasmo.

La consecuencia funcional de esta hipertrofia muscular se manifiesta en que a igual grado de contracción muscular, en la vía aérea cuya pared se halla engrosada, la reducción del calibre bronquial es mucho mayor que en la vía aérea normal¹².

Las glándulas mucosas

Normalmente, las glándulas mucosas se localizan en las vías aéreas cartilagosas, pero en los asmáticos alcanzan las vías más periféricas. Además, la masa glandular submucosa se hipertrofia. Todo ello hace que se produzca una hipersecreción de moco anormalmente viscoso, que contribuye de manera evidente a la obstrucción bronquial. Más del 50% de las vías aéreas pueden obstruirse por los tapones de moco. Todo ello condiciona un aumento de grosor de la pared bronquial que contribuye al remodelamiento.

La matriz extracelular

El espacio extracelular de la pared bronquial está formado por una bien trenzada red de macromoléculas segregadas por las células del tejido conjuntivo denominada matriz conjuntiva extracelular. Dichas moléculas están formadas por proteínas fibrosas (colágeno y elastina), proteínas estructurales o adhesivas (fibronectina y laminina), que se hallan inmersas en un gel bien hidratado formando un conjunto viscoelástico que facilita la migración y proliferación celular durante las fases de lesión-reparación. En los asmáticos se demuestra un aumento de te-

nascina en forma de una banda en la membrana basal reticular subepitelial¹³. Las fibras elásticas subepiteliales que confieren las características elásticas a los tejidos, se hallan fragmentadas, aunque la cantidad total de las mismas parece conservada.

CONSECUENCIAS DEL REMODELADO BRONQUIAL

Durante muchos años, en la definición de asma se ha incluido el concepto de reversibilidad de la obstrucción al flujo ya sea de manera espontánea o tras el tratamiento. Sin embargo, es evidente que muchos asmáticos tanto niños como adultos en fases completamente asintomáticas, e incluso de remisión presentan una limitación al flujo¹⁴, que es más evidente en los pacientes más graves, y que persiste a pesar de tratamientos antiinflamatorios agresivos. Así pues, a pesar de las múltiples lagunas y controversias que se manifiestan en la literatura, se considera que el remodelamiento bronquial determina este componente irreversible de la obstrucción de las vías aéreas. Además, la hiperplasia muscular de la pared bronquial, la excesiva producción de moco, la fibrosis subepitelial, y la inflamación persistente condicionan probablemente mayor gravedad a los ataques de asma, mayor frecuencia en las exacerbaciones y persistencia de la hiperrespuesta bronquial inespecífica.

Actualmente se relaciona la inflamación de la vía aérea con el fenómeno del remodelamiento bronquial.

LA INFLAMACIÓN COMO CAUSA DEL REMODELAMIENTO

Como ya hemos indicado antes el proceso inflamatorio y de remodelamiento que presentan algunos asmáticos es el resultado de una compleja interrelación entre múltiples células y sus mediadores. Tras la estimulación alérgica o viral se desencadena la respuesta aguda en la que se produce básicamente edema, producción de moco, destrucción parcial de la capa epitelial y broncoconstricción. Los mastocitos tienen aquí un papel fundamental. Pasada esta primera fase, entran inmediatamente en juego otras células inflamatorias tales como los eosinófilos, linfocitos activados, macrófagos, etc., que tienden a perpetuar la inflamación. A partir de aquí citocinas, quemoquinas y factores de crecimiento, células mesenquimales y epiteliales, etc., provocan cambios estructurales de la vía aérea como un engrosamiento de la membrana basal, un aumento de la deposición de colágeno, cambios en la microcirculación bronquial y hipertrofia e hiperplasia del músculo liso. El resultado final de esta remodelación es un engrosamiento de la pared bronquial y una reducción del calibre de la vía aérea.

Inflamación en el asma de diagnóstico reciente

Los estudios efectuados para investigar los fenómenos inflamatorios propios del asma, utilizan generalmente la biopsia bronquial o el lavado broncoalveolar (LBA). Los exámenes histopatológicos casi siempre se realizan en las

etapas terminales de la enfermedad, o en pacientes con asma crónica de larga evolución. Los estudios realizados mediante el LBA puede ser que no reflejen los fenómenos celulares que se producen en la pared de la vía aérea, sobre todo en las fases estables de la enfermedad. Laitinen et al¹⁵ efectuó biopsias bronquiales a 14 pacientes afectados de asma de diagnóstico reciente, menos de un año, que nunca habían recibido corticoides, ni cromonas, ni teofilina. También se efectuaron biopsias a 4 sujetos control. La edad de los enfermos oscilaba entre 18 y 65 años, y la gravedad del asma en relación con la sintomatología y la función pulmonar fue considerada leve. Los resultados obtenidos muestran que en el epitelio de los asmáticos, comparándolos con los controles, el número de eosinófilos ($p < 0,05$), de mastocitos ($p < 0,001$), de linfocitos ($p < 0,05$) y macrófagos ($p < 0,001$) era significativamente mayor. Lo mismo sucedía en la lámina propia. En definitiva los autores concluyen que los componentes celulares en las vías aéreas de los pacientes afectados de asma leve de diagnóstico reciente, y sin tratamiento antiinflamatorio previo de ningún tipo, son similares a los que se encuentran en pacientes con asma crónica de muy larga evolución.

Inflamación en el asma leve intermitente

Vignola et al¹⁶ demostraron la importancia de la inflamación no sólo en el asma persistente sino también en el asma leve intermitente. Compararon diferentes marcadores de inflamación en biopsias de mucosa bronquial y en muestras de LBA de 12 sujetos control, de 24 pacientes afectados de asma leve intermitente, y de 18 pacientes afectados de asma persistente leve-moderada. El número de eosinófilos en el LBA fue significativamente mayor en los pacientes asmáticos que en los controles, pero sin diferencias entre los dos grupos de asmáticos. Con respecto al número de macrófagos activados sucedía exactamente lo mismo. Los niveles de PCE estaban elevados en ocho de los sujetos con asma leve intermitente, y en todos aquellos afectados de asma persistente. La concentración de ácido hialurónico segregado por los fibroblastos, debe de considerarse como un marcador inicial del remodelamiento de la matriz extracelular en relación con la lesión tisular. Se cree que puede contribuir al proceso de reparación facilitando la migración celular y estimulando la producción de colágeno. Los niveles detectados fueron similares en los controles que en los asmáticos intermitentes, pero aumentaban significativamente desde el asma intermitente a la persistente.

En la biopsia bronquial, la destrucción epitelial era evidente en el asma intermitente y muy acusada en la persistente. El engrosamiento de la membrana basal fue similar en ambos grupos de asmáticos y significativamente mayor que en los sujetos control.

Es importante destacar en este trabajo que el grosor de la membrana basal estaba significativamente aumentado en los pacientes con asma intermitente y persistente en com-

paración con los sujetos control. Estos datos indican que el remodelamiento de las vías aéreas se produce ya en las fases más tempranas de la inflamación asmática, por lo que de nuevo parece reafirmarse la importancia de la intervención precoz en el tratamiento del asma.

Inflamación en el asma persistente

Estudios efectuados en asmáticos de edad avanzada demuestran que contra más grave y más años hace que padecen la enfermedad, más bajo es el volumen espiratorio máximo en el primer segundo (FEV₁). Esta realidad clínica se ha demostrado también histopatológicamente¹⁷. No hay duda de que existe una estrecha relación entre el grado de inflamación de la vía aérea y la gravedad del asma.

Renaud Louis et al¹⁸ estudian 74 asmáticos adultos afectados de asma intermitente, y persistente leve-moderada y severa, y los compara con un grupo control de 22 sujetos. Como índices de inflamación de la vía aérea estudian en el esputo inducido, la citología y las concentraciones de PCE, mieloperoxidasa y triptasa para determinar el grado de activación de los eosinófilos, neutrófilos y mastocitos, respectivamente. También se determinó la concentración de albúmina como indicador de exudación plasmática.

En este estudio se demuestra una vez más que la inflamación eosinofílica es un factor importante que determina la gravedad clínica del asma, y que la asociación de eosinofilia y neutrofilia, caracteriza la enfermedad grave. En lo que respecta al uso de corticoides demuestra la preocupante evidencia de que la acumulación de eosinófilos y su activación persiste incluso a pesar del tratamiento con CIS a dosis altas y con corticoides orales. Parece pues evidente que el tratamiento precoz en un intento de evitar la progresión de la enfermedad, puede resultar fundamental.

Inflamación en las fases de remisión

Como ya hemos indicado antes, en la mayoría de los casos el asma atópica se inicia en la infancia, y con mucha frecuencia desaparece en la pubertad. Sin embargo, esta remisión es transicional y en muchos casos la enfermedad reaparece de nuevo en épocas más avanzadas de la vida. Es muy posible que se hayan producido ya cambios estructurales en las vías aéreas desde el inicio de la enfermedad, cambios que ya hemos descrito con el nombre de remodelamiento.

Una pregunta básica en estas circunstancias sería... ¿durante las fases de remisión, siguen existiendo fenómenos inflamatorios?

Van den Toorn et al¹⁹ publican un estudio con el objeto de investigar si asmáticos atópicos en fase de remisión presentan signos de inflamación bronquial y/o remodelamiento de la vía aérea. Para ello practican biopsias bronquiales a 18 sujetos de 18 a 25 años afectados de asma atópica en fase de remisión (tiempo medio de remisión

5 años), 19 asmáticos atópicos sintomáticos y 17 sujetos sanos. Tanto en la mucosa como en la submucosa de la vía aérea de los sujetos en remisión, se detectó una densidad significativamente más elevada de la PBM, de los niveles de triptasa y de IL-5 en los sujetos en remisión que en los sujetos sanos. Con respecto a los índices de remodelamiento, el grosor de la membrana basal reticular (MBR) era significativamente mayor en los sujetos en remisión ($10,9 \pm 1,3$ y $7,9 \pm 1,0$ μm , respectivamente; $p < 0,001$) que en los sujetos control. Así pues, este estudio demuestra que en los jóvenes en fase de remisión clínica de asma atópica, persiste la inflamación y el remodelamiento de la vía aérea.

CONSECUENCIAS DE LA INFLAMACIÓN PERSISTENTE

No existen demasiados datos sobre la evolución de la función pulmonar a lo largo de los años en los niños asmáticos. Uno de los más nombrados en estos últimos años, es el del grupo de Tucson, Arizona²⁰, donde demuestran que aquellos niños que empezaron a presentar sibilancias después de los 3 años, o antes de los 3 años pero que seguían con sibilancias a los seis, tenían una función pulmonar disminuida con respecto al grupo control, sugiriendo que esta pérdida de función pulmonar era secundaria al remodelamiento causado por la inflamación crónica a lo largo de los años.

Zeiger, Dawson y Weiss en representación del Childhood Asthma Management Program (CAMP) publican un trabajo²¹ que incluye 1.041 niños procedentes de ocho centros de Estados Unidos y Canadá, de 5 a 12 años de edad afectados de asma leve a moderada. La duración del asma desde el momento del diagnóstico era de 5 años de media. Los resultados demostraron que la duración del asma se asociaba a una función pulmonar menor ($p < 0,001$), a una respuesta a la metacolina mayor, más sintomatología, y más necesidades de medicación.

Esta inversa correlación entre la duración del asma y la función pulmonar y la hiperrespuesta bronquial apoya la idea de que la cronicidad de la inflamación, incluso en el asma leve y moderada puede condicionar una obstrucción bronquial sólo parcialmente reversible.

En este sentido Peter Lange et al²² efectúan un estudio epidemiológico longitudinal en la ciudad de Copenhague (Dinamarca) para analizar los cambios en el FEV₁ a lo largo de los años en adultos con asma y sin asma. El estudio se realizó entre los años 1976 y 1994. A lo largo de un período de 15 años a cada sujeto se le estudió la función pulmonar en tres ocasiones. La muestra final comprendía a 17.506 sujetos de los cuales 1.095 eran asmáticos.

Entre los sujetos que participaron en las tres determinaciones de la función pulmonar la declinación de los sujetos asmáticos que fue de 38 ml por año comparado con los 22 ml por año de los sujetos control. Para ambos sexos, los niveles de FEV₁ eran mayores y la declinación más hori-

zontal entre los sujetos sin asma que entre los sujetos asmáticos. La diferencia promedio entre ambos grupos aumentaba con la edad. La diferencia entre los valores medios del FEV₁ entre asmáticos fumadores y no fumadores fue sustancial. Entre los sujetos asmáticos y los no asmáticos, las curvas difieren significativamente ($p < 0,001$) para ambos sexos y tanto si son fumadores como no fumadores. Los autores especulan con la idea de que siendo fundamental mantener la función pulmonar en su nivel más alto en los sujetos asmáticos, es básico dirigir nuestros estudios hacia la valoración de si un tratamiento a largo plazo precoz en el tiempo y en la gravedad del asma puede prevenir esta declinación.

RAZONES PARA LA INTERVENCIÓN PRECOZ CON CORTICOIDES INHALADOS

En relación con todo lo que acabamos de comentar se deduce que la inflamación está ya presente en las fases más precoces de la enfermedad asmática, que la gravedad del asma se relaciona con el grado de inflamación, que la inflamación crónica conduce a una pérdida de la función pulmonar, y que en algunos pacientes esta pérdida de la función pulmonar es irreversible debido a que se ha producido un remodelamiento de la vía aérea que condiciona una disminución de su calibre y en consecuencia una limitación al flujo aéreo insensible al efecto de los broncodilatadores. Se comprende pues la sugerencia de que un tratamiento antiinflamatorio precoz pueda influenciar sobre la evolución natural de la enfermedad. Así se habla de una "ventana de oportunidad" en el tratamiento del asma, pasada la cual los cambios estructurales que se han producido en la vía aérea son irreversibles. Sin embargo, no está bien establecido todavía el significado de "intervención precoz". ¿Precoz en cuanto a la edad? ¿Precoz en cuanto se diagnostica el asma incluso leve intermitente? ¿Precoz en cuanto se diagnostica el asma persistente?

Aun cuando hace más de 100 años que se sabe que la inflamación forma parte de las vías aéreas de los asmáticos, hace muy pocos años que dicha inflamación se ha convertido en el objetivo diana del tratamiento.

Hasta el día de hoy los corticoides son los únicos fármacos que han demostrado ser capaces de mejorar la inflamación de la vía aérea y sus consecuencias, es decir, la hiperrespuesta bronquial, la obstrucción al flujo y los síntomas propios de la enfermedad, o sea, todo lo que entendemos por "asma bajo control".

Este control del asma hemos de intentar conseguirlo con nuestros pacientes desde el primer día de la visita, y por consiguiente se comprende que el término "intervención precoz" implique posiblemente la utilización de los CIS como fármaco de primera línea en cuanto se establece el diagnóstico de asma tal como propuso ya en 1994 el programa nacional de asma en Finlandia²³, incluso en los casos de asma leve intermitente, puesto que los CIS han demostrado ser los medicamentos más eficaces para controlar

el asma, han demostrado que su utilización a largo plazo previene la declinación de la función pulmonar, y han demostrado su seguridad.

Eficacia y tolerancia del tratamiento precoz con corticoides inhalados

A los pacientes con asma leve intermitente los consensos internacionales recomiendan que se les trate con β -agonistas exclusivamente²⁴, a pesar de que ha quedado demostrado que incluso en el asma leve y reciente se detectan ya signos iniciales de remodelamiento¹⁶.

La eficacia de los CIS en el control clínico del asma no ofrece dudas, pero el aspecto que nos interesa resaltar en este momento es su posible eficacia sobre la inflamación subyacente y mejor todavía con respecto a los parámetros propios del remodelamiento de la vía aérea en sus fases más tempranas.

En este sentido el trabajo de Olivieri et al²⁵ es muy demostrativo. Publican un estudio aleatorizado, doble ciego y placebo controlado con dos grupos de pacientes de 18 a 50 años, afectados de asma leve que seguían tratamiento con β 2-agonistas exclusivamente. Un grupo de 9 pacientes recibió tratamiento con fluticasona propionato (FP) a la dosis de 250 μ g 2 veces al día, y el otro grupo de 8 pacientes recibió placebo. El tratamiento duró 6 semanas. Al inicio del estudio se les practicó una espirometría, un test de provocación con metacolina y una fibrobroncoscopia con LBA y biopsia bronquial. A las 3 semanas se repitió la espirometría y el test de provocación y al término del tratamiento nuevamente espirometría, test de provocación y fibrobroncoscopia con LBA y biopsia. Los resultados mostraron una disminución significativa en la respuesta bronquial frente a la metacolina ($p < 0,05$) y una disminución de los niveles de triptasa en el LBA ($p < 0,001$) en el grupo tratado con FP. En la biopsia bronquial, el número de eosinófilos y mastocitos en la lámina propia también fue significativamente menor en el grupo FP, y lo que es más importante, el grosor de la MBR había disminuido significativamente cuando se comparaba con el grupo placebo ($p < 0,05$).

Así pues este estudio demuestra que un tratamiento a corto plazo con FP puede reducir parcialmente el grosor de la MBR incluso en el asma leve, al mismo tiempo que reduce el número de células inflamatorias. De acuerdo con estos resultados nos preguntamos una vez sobre la importancia de establecer un tratamiento precoz con CIS.

Laitinen et al²⁶ en un estudio aleatorizado, doble ciego y en dos grupos paralelos, comparan el efecto de la budesonida (BUD) frente a la terbutalina en 14 pacientes adultos con asma de diagnóstico reciente, en cuanto a la sintomatología, función pulmonar e inflamación de la vía aérea mediante biopsias bronquiales, tras 3 meses de tratamiento. Los resultados demostraron que a diferencia del grupo que se trató con terbutalina, el grupo tratado con BUD mejoró su función pulmonar y el grado de hiperrespuesta

bronquial, así como los signos anatomopatológicos propios de la inflamación bronquial asmática.

Dos años más tarde²⁷ el mismo grupo publica los resultados obtenidos de un trabajo que intenta responder a las siguientes preguntas. ¿Se mantendrán los efectos del tratamiento con BUD si se reduce la dosis de 1.200 µg/día a 400 µg/día? ¿Cuánto tiempo durarán los efectos beneficiosos de los CIS si se suspende su administración?

¿Qué nivel de eficacia terapéutica se puede obtener cuando el tratamiento con CIS se inicia con retraso, es decir 2 años después de tratamiento solamente sintomático con terbutalina?

De los 37 pacientes tratados con BUD inhalada durante 2 años a la dosis de 1.200 µg/día, fueron asignados de manera aleatoria y doble ciego, a tratarse con 400 µg/día (19 pacientes) o con placebo (18 pacientes). Otros 37 pacientes que habían recibido terbutalina durante 2 años se les cruzó para ser tratados con 1.200 µg/día de BUD durante el tercer año.

Las respuestas a las preguntas planteadas fueron las siguientes: se controló el asma durante los 3 años de tratamiento con CIS instaurados precozmente. El control de los pacientes pudo mantenerse en la mayoría de los casos con dosis más bajas de CIS que las que se precisaron para normalizar la función pulmonar. Si el tratamiento se suspende, la función pulmonar decae en la mayoría de los casos. Cuando se compara el grupo que inició el tratamiento con CIS precozmente con el que los inició tras 2 años de efectuar exclusivamente tratamiento sintomático, se aprecia una mejoría en todas las medidas de función pulmonar, una mejoría en los síntomas y en el uso de tratamiento suplementario con broncodilatadores.

La mayoría de los trabajos publicados se refieren a pacientes adultos. Los resultados no están ampliamente aceptados para los niños por miedo a los efectos secundarios de los CIS, sobre todo con respecto al crecimiento. Incluso guías terapéuticas específicas para los niños²⁸ recomiendan tratamiento con broncodilatadores o cromoglicato sódico en el asma leve y moderada. Desde principios de 1990 esta estrategia ha ido cambiando progresivamente y los CIS se han ido introduciendo cada vez de manera más precoz, avalados por los resultados de los trabajos publicados.

En 1994 Agertoft y Pedersen publican un trabajo²⁹ prospectivo con 216 niños de 3 a 11 años tratados con CIS durante un período de 3 a 6 años y un grupo control de 62 niños tratados con cromonas o broncodilatadores exclusivamente. Al inicio del estudio, ambos grupos tenían una función pulmonar similar. Tras 3 años de tratamiento con BUD, el FEV₁ era inferior en los niños que habían iniciado el tratamiento después de 5 años de haber empezado su asma, que en aquellos niños que habían empezado el tratamiento 1-2 años después del inicio de su enfermedad ($p < 0,05$).

Parece pues que el tratamiento precoz con CIS puede prevenir el desarrollo en el niño, de una obstrucción bron-

quial irreversible que se va produciendo a lo largo del tiempo secundaria a una fibrosis subepitelial.

Esta misma observación sobre la relación que existe entre la mejoría en la función pulmonar y el tiempo de evolución previa de la enfermedad cuando se inicia el tratamiento con CIS, queda también perfectamente reflejado en el trabajo de Olof Selroos³⁰ en pacientes adultos afectados de asma leve o moderada con un tiempo de evolución de su asma entre 6 meses y 10 años antes del inicio del tratamiento con CIS. Se les estudia la función pulmonar a lo largo de 2 años de tratamiento. Los resultados demuestran que en los pacientes cuya duración previa de los síntomas era inferior a 2 años, la media de su FEV₁ y de su pico espiratorio máximo era significativamente mayor en todo momento que su basal, y mayor también que la de los pacientes con una duración previa mayor de sus síntomas. No se encontró ninguna correlación entre la edad de los pacientes, o el momento en que habían iniciado tratamiento regular con broncodilatadores y la mejoría de la función pulmonar.

El Childhood Asthma Management Program (CAMP)³¹ incluye niños de 8 centros de Estados Unidos y Canadá de 5 a 12 años de edad con asma leve-moderada para valorar a largo plazo distintos aspectos del asma infantil. En este caso³² estudia los efectos sobre la función pulmonar con el tratamiento a largo plazo, con BUD inhalada o nedocromil, comparándolo con tratamiento sintomático con albuterol exclusivamente. La variable principal fue el cambio en el FEV₁, expresado como porcentaje sobre el valor de predicción tras la administración de un broncodilatador. Se incluyeron 1.041 niños de 5 a 12 años de edad con asma leve a moderada, de manera aleatoria, para recibir 200 µg de BUD (311 niños), 8 mg de nedocromil (312 niños) o placebo (418 niños) 2 veces al día. El tratamiento se controló durante un período de 4 años al cabo de los cuales no se detectaron beneficios terapéuticos en la función pulmonar en los grupos tratados con respecto al grupo placebo. Sí se demostró un mejor control del asma en el grupo tratado con BUD con respecto al grupo tratado con nedocromil y con el grupo placebo.

En cuanto al crecimiento, al final del período de tratamiento, el promedio de aumento en la talla fue de 1,1 cm menor en el grupo tratado con BUD que en el grupo placebo (22,7 cm frente a 23,8 cm, $p = 0,005$). no hubo diferencias entre el grupo placebo y el grupo tratado con nedocromil. La diferencia en cuanto a la velocidad de crecimiento fue muy evidente durante el primer año de tratamiento, pero a los 4 años todos los grupos tenían la misma velocidad de crecimiento, y la talla prevista en la edad adulta se consideró similar para los tres grupos.

Estos resultados con respecto a la talla, coinciden con los publicados por Agertoft y Pedersen³³, que demuestran que el tratamiento con BUD inhalada en un grupo de 211 niños que fueron tratados durante una media de 9,2 años con una dosis promedio de 412 µg/día, no produjo ningún

retraso en el crecimiento y alcanzaron la talla normal en la edad adulta.

De todo lo que acabamos de exponer se pueden resumir las siguientes conclusiones:

La inflamación de la vía aérea se halla presente en todos los asmáticos sea cual sea su gravedad, incluso en el asma leve de diagnóstico reciente.

El remodelamiento de la vía aérea también se inicia en las fases tempranas de la enfermedad, y a determinados pacientes les puede condicionar una obstrucción irreversible al flujo aéreo.

Las propiedades antiinflamatorias de los corticoides inhalados se hallan ampliamente demostradas, pero no está tan claramente demostrada ni su eficacia preventiva ni su eficacia curativa sobre el indicado remodelamiento.

No existen evidencias suficientes que demuestren que el tratamiento precoz con CIS ya sea precoz en cuanto al inicio de la enfermedad, o precoz en cuanto a su gravedad modifique la historia natural de la enfermedad o modifique la declinación de la función pulmonar propia de muchos de estos enfermos.

Sin embargo, a la luz de los trabajos publicados, parece evidente que la mayoría de los autores se inclinan por la introducción cada vez más precoz tanto en el tiempo como en la gravedad, de los CIS en el tratamiento del asma tanto en los niños³⁴ como en los adultos.

Es posible que el estudio START (Steroid Treatment As Regular Therapy)³⁵ prospectivo, multicéntrico, placebo controlado, de 5 años de duración, con más de 6.000 pacientes adultos y niños, afectados de asma leve, de diagnóstico reciente, comparando el tratamiento precoz o retrasado con CIS pueda ayudarnos a resolver este problema.

BIBLIOGRAFÍA

1. Jarjour N, Calhoun W, Becky-Wells E, Gleich G, Schwartz L, Busse W. The immediate and late-phase allergic response to segmental bronchopulmonary provocation in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155:1515-21.
2. Walker C, Virchow J, Bruijnzeel PL, Blaser K. T cell subsets and their soluble products regulate eosinophilia in allergic and nonallergic asthma. *J Immunol* 1991;146:1829-35.
3. Laitinen LA, Heino M, Laitinen A, et al. Damage of the airway epithelium and bronchial reactivity in patients with asthma. *Am Rev Respir Dis* 1985;131:599-606.
4. Levine SJ. Bronchial epithelial cell-cytokine interactions in airway inflammation. *J Investig Med* 1995;43:241-9.
5. Nakamura Y, Tate L, Ertl RF, Kawamoto M, Mio T, Adachi Y. Bronchial epithelial cells regulate fibroblast proliferation. *Am J Physiol* 1995;269:L377-87.
6. Brewster CE, Howarth PH, Djukanovic R, et al. Myofibroblasts and subepithelial fibrosis in bronchial asthma. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1990;3:507-11.
7. Li X, Wilson JW. Increased vascularity of the bronchial mucosa in mild asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156:229-33.
8. Weller PF. The immunobiology of eosinophils. *N Engl J Med* 1991;324:1110-8.
9. Welle M. Development, significance and heterogeneity of mast cells with particular regard to the mast cell-specific proteases chymase and tryptase. *J Leukoc Biol* 1997;61:233-45.
10. Meininger CJ, Zetter BR. Mast cells and angiogenesis. *Semin Cancer Biol* 1992;3:73-9.
11. Leslie KO, Mitchell J, Low R. Lung myofibroblasts. *Cell Motil Cytoskeleton* 1992;22:92-8.
12. Wiggs BR, Moreno R, Hogg JC, Hilliam C, Pare PD. A model of the mechanics of airway narrowing. *J Appl Physiol* 1990;69:849-60.
13. Laitinen A, Altraja A, Kampe M, Linden M, Virtanen I, Laitinen LA. Tenascin is increased in airway basement membrane of asthmatics and decreased by an inhaled steroid. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156:951-8.
14. Boulet LP, Turcotte H, Brochu A. Persistence of airway obstruction and hyperresponsiveness in subjects with asthma remission. *Chest* 1994;105:1024-31.
15. Laitinen LA, Laitinen A, Haahtela T. Airway mucosal inflammation even in patients with newly diagnosed asthma. *Am Rev Respir Dis* 1993;147:697-704.
16. Vignola AM, Chanez P, Campbell AM, Souques F, Lebel B, Enander I, Bousquet J. Airway inflammation in mild intermittent and in persistent asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:403-9.
17. Bai TR, Cooper J, Koelmeyer T, Pare PD, Weir TD. The effect of age and duration of disease on airway structure in fatal asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:663-9.
18. Renaud L, Lau LC, Bron AO, Roldaan AC, Radermecker M, Djukanovic R. The relationship between airways inflammation and asthma severity. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;16:9-16.
19. Leon M, Van Den Toorn, Overbeek SE, De Jongste JC, Leman K, Hoogsteden HC, Prins JB. Airway inflammation is present during clinical remission of atopic asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:2107-13.
20. Martínez FD, Wright AL, Taussig LM, Holberg CJ, Halonen M, Morgan WJ, and the Group Health Medical Associates. Asthma and wheezing in the first six years of life. *N Engl J Med* 1995;332:133-8.
21. Zeiger RS, Dawson C, Weiss S, for the Childhood Asthma Management Program (CAMP) Research Group. Relationships between duration of asthma and asthma severity among children in the Childhood Asthma Management Program (CAMP). *J Allergy Clin Immunol* 1999;103:376-87.
22. Lange P, Parner J, Vestro J, Schnohr P, Jensen G. A 15 year follow-up study of ventilatory function in adults with asthma. *N Engl J Med* 1998;339:1194-200.
23. Asthma programme in Finland 1994-2004. *Clin Exp Allergy* 1996;26(Suppl):1-24.
24. National Institutes of Health/National Heart, Lung, and Blood Institute. Global initiative for asthma. Global strategy for asthma management and prevention. GINA, 2002.
25. Olivieri D, Chetta A, Donno M, Bertorelli G, Casalini A, Pesci A, et al. Effect of short-term treatment with low-dose inhaled fluticasone propionate on airway inflammation and remodeling in mild asthma: A placebo controlled study. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155:1864-71.
26. Laitinen LA, Laitinen A, Haahtela T. A comparative study of the effects of an inhaled corticosteroid, budesonida, and β_2 -agonist, terbutalina, on airway inflammation in newly diagnosed asthma: A randomized, double-blind, parallel-group controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 1992;90:32-42.
27. Haahtela T, Jarvinen M, Kava T, Kiviranta K, Koskinen S, Lehtonen K, et al. Effects of reducing or discontinuing inhaled budesonide in patients with mild asthma. *N Engl J Med* 1994;331:700-5.

28. Warner JO, Götz M, Landau LL, Levison H, Milner AD, Pedersen S, et al. Management of asthma: A consensus statement. *Arch Dis Child* 1989;64:1065-79.
29. Agertoft L, Pedersen S. Effects of long-treatment with an inhaled corticosteroid on growth and pulmonary function in asthmatic children. *Respir Med* 1994;88:373-81.
30. Selroos O, Pietinalho A, Löfroos AB, Riska H. Effect of early versus late intervention with inhaled corticosteroids in asthma. *Chest* 1995;108:228-34.
31. CAMP corporate paper. The childhood asthma management program. (CAMP): Design, rationale, and methods. *Control Clin Trials* 1999;20:91-120.
32. The childhood asthma management program research group. Long-term effects of budesonide or nedocromil in children with asthma. *N Engl J Med* 2000;343:1054-63.
33. Agertoft L, Pedersen S. Effect of long-term treatment with inhaled budesonide on adult height in children with asthma. *N Engl J Med* 2000;343:1064-9.
34. Bisgaard H. Use of inhaled corticosteroids in pediatric asthma. *Pediatr Pulmonol* 1997;(Suppl 15):27-33.
35. Pauwels RA, Busse WW, O'Byrne PM, Pedersen S, Tan WC, Chen YZ, et al. The inhaled steroid treatment as regular therapy in early asthma (START) Study: Rationale and design. *Control Clin Trials* 2001;22:405-19.