

## SOBRE EL ASMA: DEFINICIÓN, MECANISMOS Y NÚCLEO DEL ASMA

J. López Mejías.

Para mí el asma es una enfermedad intelectualmente enojosa. No tendría nada de particular que desconociéramos muchas cosas y no supiéramos comprender bien una enfermedad rara, por ejemplo la linfangioleiomiomatosis, que ha sido descrito hace relativamente poco tiempo, de la que cada uno de nosotros ha visto pocos o ningún caso y cuya literatura científica es muy escasa. Ante el asma sucede todo lo contrario: es una enfermedad que se conoce desde hace 2.500 años, al menos desde que Hipócrates acuñó el término, el número de casos que ve cada neumólogo representa alrededor de un 30% de sus historias clínicas (y no digamos nada de los alergólogos, en los que casi me atrevería a decir que el asma representa el 90% de su clientela) y la cantidad de trabajos de investigación publicados es casi infinito y desde luego inabarcable. Y, sin embargo, en el asma, como se ha dicho en 1981 <sup>(1)</sup> «una definición precisa de asma es todavía elusiva» es decir, resbaladiza, difícil de atrapar o de concretar.

**¿Quién está conforme con cualquiera de las definiciones que se han hecho del asma?** En 1917 Osler <sup>(2)</sup>, escribe que aunque asma es un término aplicado a varias afecciones, su uso debería limitarse a la afección conocida como asma bronquial o espasmódico. En 1959 una conferencia <sup>(3)</sup> no pudo llegar a un acuerdo sobre una definición adecuada. Posteriormente <sup>(4)</sup> se llegó a una definición basada en la reversibilidad o labilidad bronquial: "Llamamos asma bronquial a un estado en el que se producen variaciones amplias de las resistencias bronquiales bien de forma espontánea o inducidas por la medicación". Más tarde se vio que ese carácter no permitía distinguir el asma de otras afecciones y se propuso otra basada en la hiperexcitabilidad bronquial <sup>(5)</sup>: <el asma es un síndrome clínico caracterizado por un aumento de reactividad del árbol traqueobronquial a diferentes estímulos>. Lo característico del asma sería la extremada sensibilidad del bronquio a la acción de algunos productos (histamina, acetilcolina, metacolina, ejercicio, aire frío, etc.) que producirían una broncoconstricción. Esta peculiaridad parecía debida a una especial alteración de los músculos lisos bronquiales.

Este punto de vista perdió fuerza cuando quedaron claros tres tipos de hechos:

1. En enfermos de muy diverso tipo podía encontrarse una hiperexcitabilidad bronquial. El que la forma de la curva en el asma tuviese características distintas a las que se encuentran en estos otros procesos es algo difícil de precisar en la práctica <sup>(6)</sup>.
2. Diversos autores encontraron que al medir la hiperexcitabilidad de los músculos lisos bronquiales, comparando la que se encontraban in vivo (o en el bronquio aislado completo) con la que se hallaba en preparados de músculo aislado, no aparecía una correspondencia: el músculo liso no tenía hiperexcitabilidad, más que cuando el bronquio estaba completo. Es decir, que el músculo liso aislado no tiene la hiperexcitabilidad que muestra in vivo en el bronquio completo <sup>(7-9)</sup>.
3. Algunos autores, fundamentalmente de la escuela de Vancouver, han mostrado que la broncoconstricción en el asma se produce por la acción sinérgica del engrosamiento de la mucosa y

la contracción del músculo liso y que para que se dé una broncoconstricción, la contracción de la musculatura bronquial no necesita ser muy intensa <sup>(10)</sup>.

Desde, 1989, viene aceptándose a la inflamación de dichas vías como una característica del asma. En 1995 el National Institute of Health (Iniciativa global 1995) define el asma como una alteración inflamatoria crónica de las vías aéreas en la que participan varias células, especialmente mastocitos, eosinófilos y linfocitos T <sup>(11)</sup>. Con esto volvemos a considerar, como Osler <sup>(2)</sup> que el asma es una enfermedad inflamatoria crónica de las vías aéreas. Este punto de vista ha significado una modificación de nuestra actitud terapéutica hacia la enfermedad que en la actualidad se basa en tratamientos antiinflamatorios (corticoides, fundamentalmente inhalados), lo que ha supuesto un mejor dominio de la enfermedad. Pero hablar de inflamación, simplemente, sigue sin ser enteramente satisfactorio. Hay muchas inflamaciones con orígenes muy distintos: por ejemplo, la tuberculosis es una inflamación en cuyo origen están implicados, además de los bacilos Koch, un gran número de elementos celulares, fundamentalmente macrófagos y linfocitos T. y, desde luego, un buen número de mediadores.

Sería decisivo que llegásemos a definir tres cosas: el trastorno inicial, su localización y la causa de este trastorno inicial. Como homenaje a D. Carlos Jiménez Díaz, me gustaría recordar que hablaba de <el desconocido núcleo del asma> <sup>(12)</sup>, término con el que quería indicar, a mi juicio, el factor que inicia y mantiene el asma y, probablemente también la localización del objetivo diana que este factor inicial ataca.

### ¿A qué puntos debe responder una definición?

Como dice Scadding <sup>(4)</sup> hay varios tipos de definición en Medicina: 1. Combinación de signos y síntomas en (síndrome). 2. Alteración anatómica específica (carcinoma, etc.). 3. Alteración funcional específica. Y 4. Causa (etiología). Hasta ahora ninguna de las definiciones de asma va más allá de una mezcla de la combinación de signos y síntomas y de una alteración presuntamente específica, que va variando de una definición a otra, y ninguna de ellas parece satisfactoria.

Una definición adecuada puede allanarnos el camino para la identificación de la enfermedad y para comprender el mecanismo por el que se producen los síntomas y signos que se dan en ella. Pienso que una definición del asma debería llevarnos a identificar como asmáticos a enfermos que tienen manifestaciones muy diversas, es decir, a englobar dentro del asma no solo a enfermos que presentan ataques de asma fácilmente diagnosticables como tales, sino que deberían considerarse como asmáticos a enfermos que presentan otras manifestaciones <sup>(13)</sup>. A estos enfermos se les ha denominado <Asma-variante> por algunos autores <sup>(14-17)</sup>.

**Formas de manifestarse el asma.** Es posible enumerar las siguientes formas de manifestarse el asma:

- a) El ataque asmático clásico.
- b) La obstrucción permanente. A este estado se llega en muchos casos por <envejecimiento> del asma. Sin embargo, en la práctica encontramos casos en los que la consulta inicial del enfermo es de disnea de esfuerzo y la espirografía demuestra que se trata de una obstrucción bronquial que cede rápidamente con el tratamiento adecuado, lo que sugiere que se trata de un asma.

- c) La tos como equivalente o variante asmática ha sido señalada por muchos autores como una manifestación precursora de un brote de asma <sup>(15)</sup> y también como manifestación aislada (16, 17), tanto en niños como en adultos.
- d) La participación de vías respiratorias altas: nasal: rinitis, sinusitis, poliposis nasal, anosmia, etc. Es habitual, si no constante, que los asmáticos tengan participación rinosinusal manifestada de formas diversas. En algunas ocasiones los síntomas nasales son los predominantes, como sucede en los casos con poliposis nasal y anosmia. Finalmente hay asmáticos que, en ocasiones, sólo manifiestan síntomas y signos de vías respiratorias altas, como sucede a menudo con los asmáticos estacionales por polen. Por estas y otras razones, expuestas por Prieto y Morales <sup>(18)</sup>, hay un número creciente de autores que piensan que la rinitis alérgica y el asma son manifestaciones clínicas de un mismo proceso.
- e) El asma latente. Es indudable que en la evolución del asma hay fases en las que los enfermos dejan de tener síntomas, como sucede con muchos asmáticos infantiles al llegar a la adolescencia. Sin embargo, una exploración detenida lleva a la convicción de que siguen existiendo alteraciones en la función pulmonar concretadas, por ejemplo, en una reducción del flujo mesoespiratorio <sup>(19)</sup>. Incluso se han podido encontrar alteraciones histológicas en biopsias pulmonares de niños asmáticos sintomáticos. <sup>(20)</sup>.

Me parece que este es un punto crucial: o nos decidimos por aceptar que todas estas manifestaciones deben ser consideradas como asmáticas, es decir, como aspectos diversos que puede presentar clínicamente la actividad del <núcleo del asma> o restringimos el término a la definición que se acepta por algunos: por ejemplo por las Recomendaciones para la atención del paciente con asma <sup>(21)</sup>:

El asma es una enfermedad respiratoria crónica caracterizada por una inflamación de las vías aéreas, hiperrespuesta frente a una amplia variedad de estímulos y obstrucción bronquial reversible. En otras palabras, hay que decidir si se acepta o no, que las <variantes> del asma son, ciertamente, casos de asma o si deben ser consideradas una enfermedad distinta del asma.

Es posible que si aceptamos la primera propuesta perdamos precisión, o si se quiere especificidad, para hacer un diagnóstico de asma, pero en cambio diagnosticaremos como asmáticos a una serie de procesos, las <variantes> del asma, que no pueden ser aceptados como tales si nos atenemos a una definición rígida, lo que dicho en otras palabras, significaría que ganaríamos en sensibilidad.

Una definición aceptable debería permitir la comprensión de los mecanismos que aparecen relacionados con el asma, que en la actualidad resultan difíciles de encajar en las definiciones actualmente más usadas y que serían:

1. La relación entre el asma y la alergia. Esta relación es indudable pero no fácil de entender. Es cierto que hay muchos asmáticos que muestran signos de atopia, es decir, que presentan positividad a las pruebas dérmicas ante algunos alérgenos y que en bastantes de ellos hay una clara relación entre los síntomas y el contacto con dichos alérgenos. También es cierto que en muchos asmáticos se encuentran datos que hablan a favor de la existencia de una atopia (IgE total elevada, RAST o prick positivos a una batería de alérgenos) o incluso de la relación de determinados alérgenos con la producción de su enfermedad (pruebas de provocación). Sin embargo, tampoco puede negarse que hay muchos asmáticos en los que no aparecen pruebas de la existencia de atopia, tanto en asmáticos mayores de 30 años como en niños asmáticos. Ojeda <sup>(22)</sup> ha señalado que una mayoría de los niños asmáticos de 0 a 2 años no tienen

caracteres de atopía, por lo que pueden calificarse de intrínsecos, pero que a medida que la edad aumenta el número de asmáticos atópicos también lo hace, de forma que a los 7 años, el 84% de los niños asmáticos pueden calificarse de extrínsecos y mi experiencia abona en este sentido. Es decir, que, por lo menos en los niños, el asma puede aparecer antes que la atopía. Heyman <sup>(23)</sup> señala que incluso los hijos de padres alérgicos no desarrollan anticuerpos IgE a los aeroalergenos habitualmente durante los dos primeros años. En los adultos el número de asmáticos en los que no aparece relación con la atopía es mucho más elevado, lo que resulta difícil de explicar. Es difícil, por no decir imposible, explicar en numerosos casos las recaídas de los asmáticos adultos por un mayor contacto con alérgenos ni incluso cuando presenten caracteres atópicos claros.

2. El factor que inicia y el factor que mantiene crónicamente el asma. Este punto, crucial a mi juicio, se suele soslayar. No solemos plantearnos cómo ni cuando se inicia el asma y es difícil explicar por qué se hace crónico. se han dado algunas explicaciones para la persistencia del asma, como la indicada por Cockcroft <sup>(24)</sup> quien piensa en la existencia de un círculo vicioso en el que la fase tardía de la respuesta alérgica induce una hiperreactividad bronquial a estímulos muy diversos que son los que mantienen los síntomas y la inflamación bronquial entre las sucesivas exposiciones a los alérgenos. A mi juicio, no hay explicación convincente de cómo se inicia el asma ni de las razones por las que se mantiene crónicamente.

3. La participación en el asma de las vías aéreas finas y las vías gruesas. Los asmáticos tienen lesiones bronquiales tanto en los bronquios gruesos como en los finos, como lo demuestran tanto las necropsias como las biopsias. Woolcock <sup>(25)</sup> señala recientemente, que diversos estudios han demostrado que hay tanta inflamación en las pequeñas vías aéreas de los asmáticos como en las mayores. En la actualidad no resulta fácil explicar esta participación tan extensa, teniendo en cuenta que muchos de los alérgenos a los que se considera causales en el asma no pueden, por su tamaño (por ejemplo la mayor parte de los pólenes) llegar más que a la tráquea y las vías aéreas gruesas.

4. Factor hereditario. Resulta indudable que hay un factor hereditario en la determinación del asma de forma que resulta ocioso extenderse aquí sobre su mecanismo. La mayor parte de las aportaciones tratan más que del factor hereditario en el asma en sí, de la importancia de la herencia en la determinación de la alergia. Concretamente Cockcroft <sup>(24)</sup> indica que la relación más probable entre ambas entidades es que la alergia induzca o determine la presencia de asma y menciona la contraria, la de que el asma induzca a la atopía simplemente para <completar> el cuadro de posibilidades.

## UNA HIPÓTESIS

Hay razones para pensar que la catarata de mecanismos que se traducen en la aparición de los síntomas del asma típico o de sus variantes debe iniciarse en el epitelio de las vías respiratorias. Esto no es nuevo y se ha dicho hace ya algún tiempo: Lilker <sup>(26)</sup> en 1982 lanzó la teoría de que el asma puede ser una enfermedad epitelial, cuyo origen estaría en alteraciones, en buena parte hereditarias, de la permeabilidad de la membrana epitelial respiratoria. En 1986 Hogg y Egglestone, en un editorial <sup>(27)</sup> reiteran esta misma hipótesis con aproximadamente la misma argumentación. Estas propuestas no parecen que hayan tenido continuadores hasta ahora. Sin embargo, creo que hay razones para pensar que la alteración del epitelio respiratorio puede estar en la base de los trastornos que conducen al conjunto de signos y síntomas que agrupamos bajo el nombre de asma. En otras palabras, pienso que es probable que en el epitelio radique el <desconocido núcleo del asma> del que hablaba Jiménez Díaz. En este sentido hay una serie de hechos a considerar:

El epitelio que recubre las vías aéreas es, esencialmente, el mismo, desde las fosas nasales y los senos paranasales a los bronquios finos. Es lógico que los factores que producen su alteración en una zona sean los mismos que la que producen en las demás: ambos epitelios están en relación con los contaminantes de todo tipo del aire que respiramos.

La misión del epitelio es la de aislar el medio externo del medio interno, produciendo, como es el caso de la piel, cierta impermeabilidad para las sustancias que habitualmente contiene el medio externo, de forma que no lleguen a ponerse en contacto con el medio interno.

La lesión que se encuentra con más constancia en los asmáticos, tanto en autopsias como en biopsias de enfermos con asma leve es el desprendimiento del epitelio de la mucosa respiratoria. La extensión de este desprendimiento, incluso en asma poco intensos es sorprendentemente grande <sup>(28)</sup>. Para algunos está en relación con la hiperreactividad, aunque hay quien no ha encontrado relación entre la intensidad del asma y la cuantía del desprendimiento epitelial <sup>(29)</sup>. Es cierto que se han manejado dos tipos de origen de este desprendimiento: la acción nociva de los eosinófilos y el edema de la mucosa. Pienso que no se ha caído en la cuenta de que la lesión del epitelio puede ser primitiva, inicial.

Hay una serie de factores nocivos que tienen como blanco, específico, el epitelio respiratorio y que producen cuadros que o son asma y se asemejan mucho a esta enfermedad:

### **a) Gases inhalados.**

Ozono. Es un gas que se presenta en concentraciones lesivas en ciertos momentos y circunstancias <sup>(30)</sup> y cuya acción lesiva sobre el epitelio respiratorio se llega a utilizar como medio lesional experimental.

Cloro, amoníaco, etc.

Isocianatos: que producen cuadros asmáticos de duración más o menos prolongada de mecanismo no inmunológico sino lesional.

**b) Gases irritantes inhalados.-** Una gran cantidad de gases irritantes que han sido estudiados recientemente por Books <sup>(31, 32)</sup> producen cuadros que inicialmente denominó Síndrome de Disfunción Reactiva de las vías aéreas <sup>(31)</sup> y posteriormente Asma inducido por irritantes <sup>(32)</sup>. La Lista de tales gases es muy extensa. Quizá no esté de más señalar que el humo del cigarrillo es un factor que produce un aumento de la permeabilidad de la mucosa respiratoria, de forma que determinados alérgenos pueden tener libre paso hasta el medio interno, es decir, la submucosa. Debo añadir que al contrario de lo que se pensaba al

principio no parece que la exposición que inicia el cuadro deba ser necesariamente masiva sino que puede ser menos intensa aunque reiterada <sup>(32)</sup>.

**c) Virus y gérmenes.** Una serie de virus que atacan específicamente al epitelio respiratorio, como el virus sincitial respiratorio, los de la gripe A y B, el virus parainfluenza y los adenovirus, producen en la infancia y aún más tarde cuadros agudos de bronquitis obstructiva, difícilmente diferenciales del asma. No se sabe cómo estos virus llegan a producir hiperreactividad bronquial, aunque se mencionan diversas posibilidades <sup>(33)</sup>, una de las cuales es la producción de neuropéptidos. La mayor parte de los niños afectados se recuperan; otros sufren recaídas con las diversas reinfecciones mientras que otros desarrollan cuadros asmáticos crónicos. No se sabe bien por qué unos casos evolucionan de una forma y otros de otra manera.

Por otra parte todos estos virus y quizá el *Mycoplasma pneumoniae* se consideran responsables de muchas de las reagudizaciones asmáticas, tanto en niños como en adultos. Utilizando PCR con transcripción inversa Johnson en 1995 (citado por Folklerst<sup>(33)</sup>) encuentra positividad a rinovirus en el 80-85% de las reagudizaciones asmáticas de los niños con sibilancia y Nicholson en 1993 (citado por Folklerst<sup>(33)</sup>) con la misma técnica encuentra lo mismo en el 50% de las exacerbaciones asmáticas en los adultos. Por tanto existen cuadros, difícilmente separables del asma, desencadenados por agentes perfectamente identificables que comparten la característica de que el punto de actuación, el blanco principal de su agente provocador, es el epitelio respiratorio. La única diferencia con el asma bronquial es que su comienzo se conoce en buen número de casos y que aunque puedan perdurar muchos años tienen tendencia a ir desapareciendo, a medida que va desapareciendo el agente causal.

**d) Nuevos datos sobre la participación de virus y gérmenes** en el origen de la cronicidad del asma. Una de las incógnitas del asma es la forma de mantener su cronicidad. En una intervención a una comunicación de Hogg <sup>(34)</sup> de 1992 sobre el posible papel de la persistencia de virus (adenovirus) en el asma, Nadel <sup>(34)</sup> llama la atención sobre la necesidad de que en el asma, que muestra una inflamación crónica, exista una «señal muy prolongada, que evidentemente no es inmunológica». Esta señal podría ser un virus residente, de forma crónica, en el epitelio respiratorio. Desde finales de los años 80 se han emprendido bastantes investigaciones sobre la persistencia de un virus o incluso de un *Mycoplasma* en los bronquios de los asmáticos y en otras afecciones (bronquios de los asmáticos y en otras afecciones (fronquiectasias foliculares, BOOP y EPOC) como mecanismo patogénico, mediante la utilización de la hibridación in situ primero y más tarde añadiendo a esta técnica, como paso previo, la multiplicación del genoma por la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) <sup>(35-37)</sup> con su resultados diversos.

Hogg <sup>(34)</sup> señala que el adenovirus puede encontrarse en las vías respiratorias de forma persistente (con niveles bajos de replicación) o latente (presencia del genoma viral sin replicación del virus completo). Incluso últimamente utilizando esta técnica se ha estudiado la existencia de *Mycoplasma pneumoniae* en las vías respiratorias de asmáticos.

Macek <sup>(38)</sup> ha estudiado, mediante el uso de anticuerpos monoclonales en lavados broncoalveolares, a 34 niños que habían tenido una bronquiolitis aguda entre uno y doce años antes y mostraban síntomas de asma. Encontraron que había proteína de la capsida de adenovirus en 31 de los 34 casos. Se hicieron seis cultivos del virus a partir del lavado broncoalveolar y los seis resultaron positivos.

En este último año Kraft y cols <sup>(39)</sup> han encontrado, mediante este procedimiento que 10 de 18 asmáticos tenían *Mycoplasma pneumoniae* en vías respiratorias mientras que solo uno de 10 no asmáticos mostraban el mismo hallazgo. Otros autores añaden a estos gérmenes la *Chlamydia pneumoniae* como

responsable de la iniciación y persistencia del asma y proponen un tratamiento, al menos de prueba, con macrólidos. <sup>(40)</sup>.

Es aún pronto para pensar que este es, con seguridad, el mecanismo por el que el asma persiste y se cronifica pero la idea es muy sugestiva. Podríamos pensar, y esta es la posibilidad que intento presentar, y que viene a sintetizar la figura 1, que:

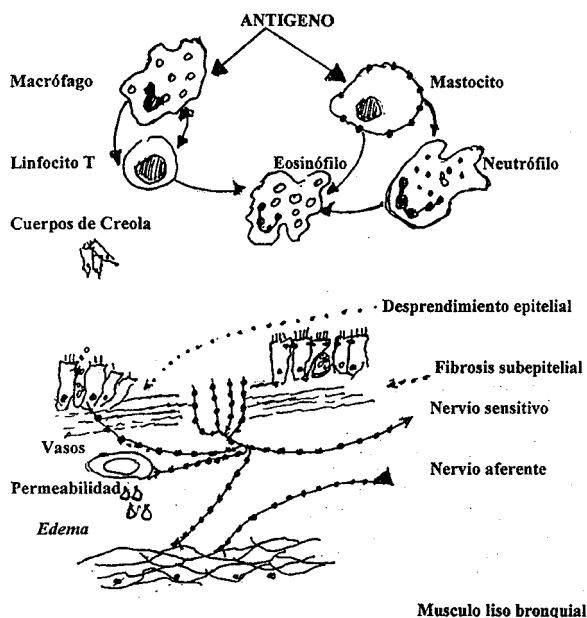


Fig. 1. Imitado y modificado de ASTHMA. Barnes, Left, Grustein, Woolcock. Leppinco77-Raven 1997.

1) El hecho inicial es la destrucción de una parte del epitelio respiratorio, en buena parte de su extensión, por diversos agentes: gases irritantes inhalados, virus y algunos gérmenes. La duración de este daño epitelial puede variar, dependiendo, en los gases e irritantes, de la intensidad o de la reiteración de su inhalación <sup>(30-31)</sup> y en los virus y gérmenes de su apetencia por el epitelio respiratorio y de su capacidad para persistir en él, además de la efectividad de las defensas inmunológicas.

2) Es posible que no todas las personas presenten la misma resistencia a estas agresiones: unas personas tendrían epitelios respiratorios más «frágiles» que otras, o poseerían medios de defensa más adecuados, o incluso serían capaces de regenerar el epitelio dañado con más facilidad que otras.

3) El efecto de esta destrucción epitelial es el de deteriorar en mayor o menor grado el aislamiento del medio interno (la submucosa) del medio externo (el aire inhalado). La zona bronquial denudada quedaría, por así decirlo, "en carne viva" Esto tiene dos tipos de consecuencias:

En primer lugar, pone en contacto o saca a la luz a las terminaciones nerviosas sensitivas de la mucosa bronquial. La irritación de estas terminaciones puede conducir a la inflamación de la mucosa, el edema, la contracción de

los músculos bronquiales y la hipersecreción de las glándulas bronquiales<sup>(41)</sup>, incluso a distancia de la zona irritada, mediante la liberación, por reflejos axónicos, de neuroquininas y otros neuropéptidos, sin descartar las reacciones reflejas que pasan por los núcleos vagales.

En segundo lugar, la desaparición del confinamiento de los linfocitos T y mastocitos al interior de la submucosa o los espacios perivascuales, con lo que, al desplazarse hacia la luz bronquial pueden ponerse en contacto con los alérgenos vehiculados por el aire inhalado y desarrollar un mecanismo inflamatorio bronquial de tipo alérgico que condicionará, en buena parte, la evolución de la enfermedad (agudizaciones, pruebas de provocación etc.). Esto significa que, contrariamente a lo que Cockroft<sup>(24)</sup> supone la atopia del asmático puede estar inducida por el asma, o más bien por el daño epitelial que inicia el asma.

La conclusión, tal vez sorprendente, podría ser que el asma más que una enfermedad es una forma de reaccionar el sistema respiratorio tras la agresión a su epitelio por diversos estímulos: unos transitorios y

otros persistentes. Son estos últimos los que darían lugar a la serie de manifestaciones que, en la actualidad, consideramos como asmáticas. Esta forma de ver el asma permite explicar algunos problemas, aunque deja inexplicados otros:

Los puntos que parecen recibir una explicación son los siguientes: 1) La unidad esencial entre los asma llamados intrínsecos y extrínsecos. 2) La unidad de los cuadros de asma por irritantes, con el asma crónico habitual. 3) La participación nasal en los asmáticos. 4) Los cuadros nasales aislados. 5) Las «variantes» asmáticas. 6) El fracaso muy frecuente de la inmunoterapia. 7) Las exacerbaciones tanto de los asmáticos infantiles como las de los adultos. 8) La extensión de las lesiones inflamatorias a los bronquios gruesos y finos.

Los puntos que esta posibilidad no aclara son los siguientes: 1) La eosinofilia prácticamente constante en la mucosa respiratoria de los asmáticos. 2) La escasez de sensibilización a los antígenos ambientales, en los asma tardíos. 3) ¿Cuál es el papel de los neuropéptidos?. Se supone que puede ser fundamental pero la investigación sobre estos compuestos es más fácil en los animales que en el hombre. Barnes<sup>(41)</sup> llega a la conclusión de que no sabemos, con certeza si los neuropéptidos intervienen o no en el asma. 4) Si aceptamos este punto de vista diagnosticaremos más enfermos de asma pero estaremos menos seguros de que estemos ante asmáticos verdaderos. No tenemos ninguna «seña de identidad» del asma.

## POSIBILIDADES

Finalmente, si las cosas son así, el enfoque racional del asma tendría cuatro caminos a seguir:

1. Terapia antiinflamatoria bronqui al o nasal, aparte de broncodilatadores.
2. Tratamiento de los virus o gérmenes existentes en el epitelio respiratorio, previa detección y confirmación de su existencia en cada enfermo.
3. Supresión exquisita del contacto con los irritantes inhalados o gases que hayan iniciado el cuadro.
4. Estimulo de la regeneración del epitelio respiratorio.

Por ahora nos vemos restringidos a utilizar los puntos primero y tercero. No tenemos apenas nada respecto a los puntos segundo y cuarto.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Nadel JA, Busse WW. Asthma. Am J Respir Crit Care Med 1998; 157: S130-S138.
2. Osler W The Principles and Practice of Medicine. D. Appleton and Co. New York and London 1917.
3. Ciba Foundation Study Group N° 38. Identification of Asthma. Churchill, Livingstone London 1959.
4. Scadding JG. Definición y categorización del asma. En Asma Bronquial. Ed per Weiss EB, Segal MS, Stein M. Itnesa 1985 Madrid-Barcelona.
5. American Thoracic Society. Committee on Diagnostic Standards. Definition and Classification of Chronic Bronchitis, Asthma and Pulmonary Emphysema. Am Rev Respir Dis 1962; 85:762.
6. American Thoracic Society. Standards for the Diagnosis and Care of Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) and Asthma. Am Rev Respir Dis 1987; 136:225-244.
7. Vincenc KS, Black SL, Yan K, Armour CL, Donnelly PD, Woolcock A. Comparison of in vivo and in vitro responsiveness to histamine in humans airways. Am Rev Respir Dis 1983; 128:875-879.



8. Roberts JA, Raeburn D, Rodger IW, Thompson NC. Comparison of in vivo responsiveness and in vitro smooth muscle sensitivity to metacholine in man. *Thorax* 1984; 39:837-843.
9. Thompson NC. In Vivo versus in Vitro Human Airway Responsiveness to Different Pharmacologic Stimuli. *Am Rev Respir Dis* 1987; 138:S58-S73.
10. Moreno RH, Hogg JC, Paré PD. Mechanism of airway narrowing. *Am Rev Respir Dis* 1986; 133:1171-1180.
11. Recomendaciones Separ. Diagnóstico y tratamiento del asma aguda y crónica. Edit Doyma Barcelona 1998.
12. Jiménez Díaz C. El asma y otras enfermedades alérgicas. Ed. Paz Montalvo 1954.
- 13 Irwin RS and cols. Chronic Persistent Cough in the Adult. The Spectrum and Frequencies of Causes and Successful Treatment Outcome of specific Therapy. *Am Rev Respir Dis* 1981; 123:413-417.
14. Glauser FL Variant Asthma. *Ann Allergy* 1972;30:457- 459 (tomado de Ramsdale EH, Cough as a Manifestation of Asthma. - En *Asthma as an Inflammatory Disease*- Ed. by Paul O'Byrne Marcel Dekker New York and Basel 1990)
15. Mcfadden ER. Exertional Dyspnea and Cough as Preludes to Acute Attacks of Bronchial Asthma. *N Engl J Med* 1975; 292:555-559
16. Irwin RS and alls. Chronic Cough as the Sole Presentating Manifestation of Gastroesophageal Reflux. *Am Rev Respir Dis* 1990; 140:1294-1300
17. Orejas Macias C, Pascual Pascual A, Alzuela Alvarez et al.. Tos como equivalente asmático. Características clínicas y funcionales: estudio de 63 casos. *Arch Bronconeumol* 1998; 34:232-236.
18. Prieto L, Morales C. La rinitis alérgica y el asma como probables manifestaciones clínicas de un mismo proceso. *Arch Bronconeumol* 1998; 34:277-280.
19. Lopez Mejias J, Ramis Bisellach P. El flujo espiratorio medio (MMEF) en los asmáticos. *Arch Bronconeumol* 1975; 11; 104-107.
20. Cutz E, Levison H, Cooper DM: Ultrastructure of airways in children with asthma. *Histopathology* 1978; 2:407-421
21. Sociedad Española De Neumología y Cirugia Torácica y Sociedad Española De Medicina. Recomendaciones para la atención del paciente con asma. *Arch Bronconeumol* 1998; 34:394-399.
22. Ojeda JA. Asma infantil Ediciones CEA 1986 (p 105).
23. Heymann P. Allergy. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: S22-S23.
24. Cockroft DW. Atopy and Asthma. En *Asthma as in Inflammatory Disease*. Ed by Paul O'Byrne . Marcel Dekker. New York Basel 1990.
25. Woolcock AL Effects of Drugs on Small Airways. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157:S203-S207.
26. Lilker. Asthma is a Disease. Anew theory of pathogenesis (Editorial). *Chest* 1982; 82:263-265.
27. Hogg JC, Heggleston PA. Is Asthma an Epithelial Disease? Editorial. *Am Rev Respir. Dis* 1984; 129:207-209.
28. Laitinen A, Heino M, Laitinen A, Kava T, Haantela T. Damage of the Airway Epithelium and Bronchial Reactivity in Patients with Asthma. *Am Rev Respir Dis* 1985; 131:599606.
29. Jeffery PK. Comparative Morphology of the Airways in Asthma and Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150:S6-S13.
30. Gong H. Health Effect of Air Pollution. *Clin Chest Med* 1992;23:201-214.
31. Brooks SM, Albert M. Reactive Airways Dysfunction Syndrome. *Pulmonary Perspectives* 1992;1: 1-4.

32. Brooks SM, Hammad Y et al. The Spectrum of Irritant Induced Asthma. *Chest* 1992; 102:1104-1109.
33. Folklerst G, Busse WM, Nijkamp FP et al. Virus-Induced Airway Hiperresponsiveness and Asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157:1708-1720.
34. Hogg X. Persistent and latent Viral Infections in the Pathology of Asthma. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145 (part 2): S7-S9.
35. Hogg JC, Irwing WL, Porter H et al. In situ hybridization studies of adenoviral infections of die lung and their relationship to follicular bronchiectasis. *Am Rev Respir Dis* 1989; 139:1531-1535.
36. Kuwano K, Hayashi S, Mackencie A, Hogg X. Detection of adenovirus DNA in paraffin embedded lung tissues from patients with bronchiolitis obliterans and organizing pneumonitis using in vitro hybridization. *Am Rev Respir Dis* 1990; 141( 4 supl 2) A31.
37. Matsuse T, Hayashi S, Kuwano K et al. Latent Adenoviral Infection and the Pathogenesis of Chronic Airway Obstruction. *Am Rev Respir Dis* 1992; 146:177-184.
38. Macek V, Sorli J, Kopriva S, Marin J. Persistent adenoviral infection in chronic airway obstruction in children. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150:7-10.
39. Kraft M, Cassell GH, Henson JE et al. Detection of Mycoplasma Pneumoniae in the Airways of Adults with Chronic Asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158:998-1001.
40. Halm DL. Treatment of clamydia pneumoniae infection in adult asthma: a before-after trial. *J Fam Pract* 1995; 41:345-351.
41. Barnes PJ. Neuropéptides and die Asthma. *Am Rev Respir Dis* 1991; 143:528-532.