



Fisiopatología del asma

Mario Humberto Vargas Becerra¹

RESUMEN. La alteración funcional más característica del asma es el aumento en la resistencia de las vías aéreas (Raw), particularmente de aquéllas situadas en la periferia (< 2 mm de diámetro). Los principales factores que originan la disminución de su luz son la contracción del músculo liso, la hipersecreción de moco y el engrosamiento de la pared por inflamación y/o remodelación. Sin embargo, existen otros dos factores que también favorecen el cierre de las vías aéreas en el asma: las alteraciones del surfactante producidas por el proceso inflamatorio y la disminución de la presión transpulmonar (PL), también llamada presión de retracción elástica. En condiciones normales, al final de una espiración pasiva hay un equilibrio entre la tendencia del pulmón a colapsarse y la de la caja torácica a expandirse. Durante una exacerbación asmática el pulmón pierde más elasticidad, es decir, se acentúa la disminución de la PL, haciendo que el punto de equilibrio entre el pulmón y la caja torácica se logre a volúmenes más altos (aumento de la capacidad funcional residual [FRC]), lo que implica que el paciente respire tal vez su mismo volumen corriente, pero con los pulmones más inflados. Durante una espiración forzada el cierre prematuro de las vías aéreas origina atrapamiento de aire, es decir, un aumento en el volumen residual. Si la exacerbación asmática es grave, las alteraciones regionales de la ventilación pueden quedar en desequilibrio con respecto a la perfusión sanguínea ocasionando hipoxemia; asimismo el aumento del trabajo respiratorio puede conducir a fatiga muscular, hipoventilación e hipercapnia.

Palabras clave: Exacerbación asmática, fisiopatología, función pulmonar, presión transpulmonar, resistencia de las vías aéreas, volumen corriente, volumen residual.

ABSTRACT. The most distinctive functional abnormality in asthma is increased airway resistance (Raw), especially in those airways located peripherally (< 2 mm diameter). Smooth muscle contraction, mucous hypersecretion and swelling of the airway wall due to inflammation and/or remodeling are major factors originating airway lumen diminution. However, two other factors also favoring airway closure in asthma are surfactant alterations produced by the inflammatory process and decrement of transpulmonary pressure (PL), also known as elastic recoil pressure. In normal conditions, at the end of a passive expiration there is equilibrium between the lung tendency to collapse and of the chest wall tendency to expansion. During an asthma exacerbation lungs loss elasticity, the already decreased PL is accentuated, making that equilibrium between lungs and chest wall is achieved at higher volumes (increment of functional residual capacity [FRC]), which implies that the patient breaths maybe the same tidal volume but with more inflated lungs. During a forceful expiration the premature airway closure originates air trapping (increased residual volume). If asthma exacerbation is severe enough, abnormal regional ventilation might be in disequilibrium with respect to blood perfusion and cause hypoxemia, and the enhanced respiratory work load might lead to respiratory muscle fatigue, hypoventilation and hypercapnia.

Key words: Asthma exacerbation, physiopathology, lung function, transpulmonary pressure, airway resistance, tidal volume, residual volume.

MECÁNICA PULMONAR NORMAL

La principal función del pulmón es el intercambio de gases y para que se lleve a cabo es necesario movilizar el aire desde el ambiente hasta los alvéolos y viceversa. Esta movilización durante la inspiración debe vencer dos resistencias: la resistencia elástica del pulmón que se opone a la distensión y la resistencia de la vía aérea (Raw*) que se opone al paso del aire.

Los pulmones y la caja torácica se encuentran en equilibrio; si ambos se independizaran, los pulmones tenderían a colapsarse y la caja torácica a expandirse. Esta

¹ Departamento de Investigación en Hiperreactividad Bronquial, Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias «Ismael Cosío Villegas», y Unidad de Investigación Médica en Enfermedades Respiratorias, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS, México, D.F.

Correspondencia y solicitud de sobretiros:

Dr. Mario Humberto Vargas Becerra

Tel. 5487-1700 Ext. 5113

E-mail: mhvargasb@yahoo.com.mx

Calzada de Tlalpan Núm. 4502 Col. Sección XVI,

Del. Tlalpan, 14080, México, D.F.

* Por congruencia con la notación internacional, todas las siglas de variables funcionales respiratorias derivan de su nombre en inglés.

tendencia pulmonar al colapso se denomina *presión de retracción elástica* (Pel), también llamada *presión transpulmonar* (PL) cuyo origen radica en la malla de fibras de elastina y colágena tipo I del tejido conjuntivo, así como en la tensión superficial de los alvéolos.^{1,2} Se ha postulado que el tono del músculo liso de la vía aérea periférica también podría contribuir a la retracción elástica.³ Al igual que una burbuja de jabón unida a su pajilla tiende a colapsarse si deja de insuflarse, cada uno de los aproximadamente 500 millones de alvéolos tiene una predisposición inherente a colapsarse debida a la tensión superficial. La capa lipídica de surfactante que los recubre disminuye esa tendencia, pero no la anula por completo. Esta capa, además, evita que la vía aérea periférica acumule líquido en su interior y se obstruya.⁴

Ambas tendencias, la del pulmón a colapsarse y la de la caja torácica a expandirse, se equilibran al final de una espiración tranquila, cuando los músculos respiratorios están relajados y no hay flujo de aire en la vía aérea. A este punto se le conoce como *capacidad funcional residual* (FRC).

Durante la inspiración, la contracción del diafragma y demás músculos inspiratorios aumentan el volumen de la caja torácica. La presión negativa intratorácica que se genera es transmitida a todo el tórax y son los pulmones los que sufren más cambios de tamaño por ser las estructuras más elásticas.

Debido a que los alvéolos y las vías aéreas intrapulmonares están rodeados de tejido conjuntivo, las paredes de la vía aérea son «jaladas» por esta presión transpulmo-

nar expansiva, de modo que su calibre aumenta en la inspiración, facilitando el flujo de aire como se ejemplifica en la *figura 1*.

Durante la espiración, el volumen de la caja torácica tiende a disminuir; en una espiración tranquila normal, el diafragma y los músculos inspiratorios se relajan y la elasticidad de la caja torácica tiende a regresar a su posición de reposo (FRC). Esto provoca compresión pasiva de los pulmones, que es favorecida por la propia retracción elástica pulmonar. Sin embargo, el flujo aéreo nuevamente debe vencer la resistencia de la vía aérea pero ahora la resistencia es mayor, ya que la compresión pulmonar disminuye el calibre de las vías aéreas e incluso, cuando el volumen pulmonar es muy bajo, tiende a cerrar por completo la vía aérea periférica, limitando el flujo espiratorio.

El calibre de las vías aéreas tiene una variabilidad circadiana normal, alcanzando su menor calibre en la madrugada y el mayor a media tarde. Estos cambios se demuestran por cambios progresivos en la Raw o los flujos pulmonares.

ALTERACIÓN DE LA MECÁNICA PULMONAR EN EL ASMA

En la *figura 2* se muestra la posible secuencia de eventos fisiopatológicos que originan las principales alteraciones funcionales respiratorias en el asma, así como algunos datos clínicos y estudios adicionales, como se describe a continuación.

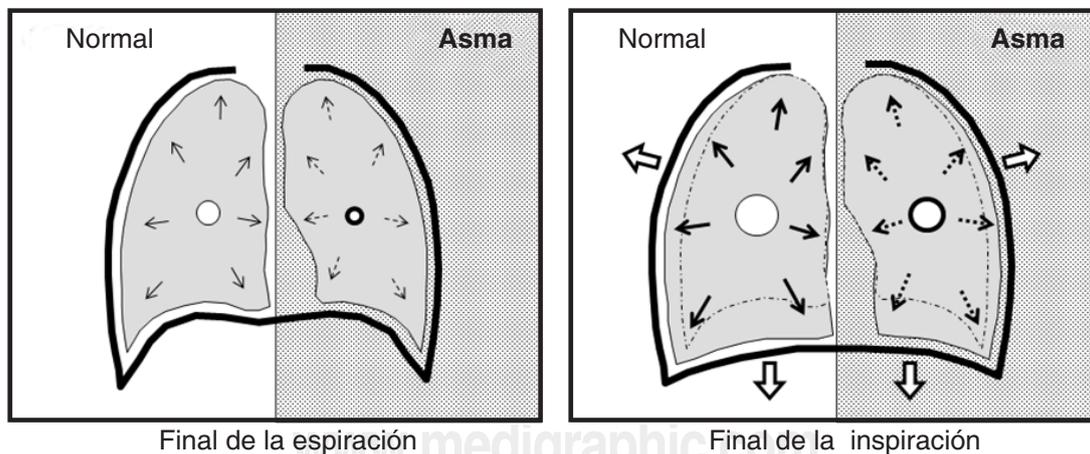


Figura 1. Representación esquemática de los cambios en la presión transpulmonar y el calibre de las vías aéreas durante el ciclo respiratorio. En condiciones normales, al final de una espiración tranquila (panel izquierdo) hay un equilibrio entre la presión transpulmonar (PL, flechas continuas) y la caja torácica. Esta presión se transmite por las paredes alveolares hasta las vías aéreas (círculo), favoreciendo su apertura. Durante la inspiración (panel derecho) la expansión pulmonar hace que se intensifique la PL, lo que aumenta el diámetro de las vías aéreas. En el paciente asmático hay una disminución de la PL (flechas discontinuas), por lo que las vías aéreas no son jaladas tan eficazmente y tienden a estar más cerradas en todo momento, o incluso a colapsarse prematuramente al final de la espiración.

Obstrucción de la vía aérea

La alteración funcional básica en el asma es la obstrucción del flujo aéreo causada por una disminución del calibre de la vía aérea, en especial durante la espiración. Esta obstrucción suele ser episódica (crisis o exacerbación asmática) y parcial o completamente reversible de forma espontánea o con el tratamiento apropiado. Aunque durante una exacerbación la obstrucción puede ocurrir en cualquier nivel del árbol traqueobronquial, la vía aérea periférica (menor a 2 mm de diámetro en un adulto) parece ser el principal sitio de obstrucción.⁵ En pacientes con asma grave la obstrucción puede estar presente de forma continua. A partir de esta alteración pueden surgir otras anormalidades funcionales, como aumento del trabajo respiratorio, alteración de la mecánica pulmonar y de los volúmenes pulmonares, desequilibrio de la relación ventilación/perfusión y compromiso del intercambio de gases.

La obstrucción de la vía aérea puede deberse a uno o varios de los siguientes componentes: 1) contracción del

músculo liso, también denominado broncoespasmo, 2) aumento de la secreción mucosa, que suele ser muy adherente y en casos de asma grave puede ocasionar taponamiento de la vía aérea, 3) engrosamiento de la pared traqueobronquial por inflamación y/o remodelación. La inflamación generalmente es de predominio eosinofílico, aunque también participan células T, neutrófilos, células cebadas, etc. En casos de asma casi fatal, de inicio súbito, la infiltración suele ser de predominio neutrofílico. La remodelación incluye hipertrofia e hiperplasia del músculo liso, hiperplasia de glándulas submucosas, neovascularización y fibrosis subepitelial. La contribución de cada uno de estos elementos puede variar de acuerdo al factor desencadenante de exacerbación y a la gravedad subyacente del asma.

La obstrucción de la vía aérea, aunque generalizada, puede no ser uniforme en todas las áreas del pulmón. Si persiste la circulación pulmonar en zonas poco ventiladas puede presentarse desequilibrio de la relación ventilación/perfusión, lo cual originaría hipoxemia y, en casos

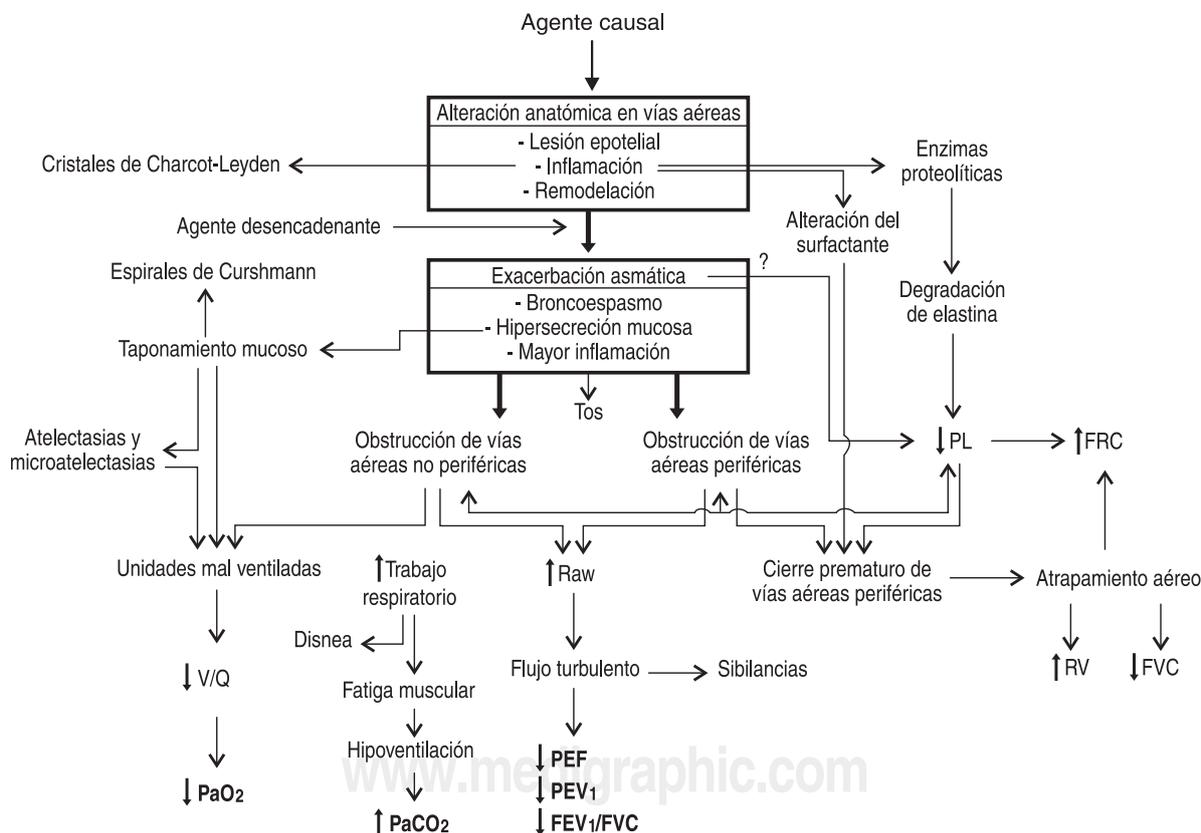


Figura 2. Mecanismos principales por los cuales se producen las alteraciones fisiopatológicas de la función pulmonar en el asma. Para detalles véase el texto. FEV₁ = flujo espiratorio forzado al primer segundo, FRC = capacidad residual funcional, FVC = capacidad vital forzada, PaCO₂ = presión arterial de bióxido de carbono, PaO₂ = presión arterial de oxígeno, PEF = flujo espiratorio máximo, PL = presión transpulmonar (presión de retracción elástica), Raw = resistencia de las vías aéreas, RV = volumen residual, V/Q = relación ventilación/perfusión.

graves, retención de bióxido de carbono favorecida por la fatiga muscular que conduce a hipoventilación.

La obstrucción de la vía aérea se puede detectar con diferentes pruebas de función respiratoria. Las más empleadas son las que evalúan el flujo aéreo durante una espiración forzada en alguno de sus diversos indicadores.

Flujometría

Es la prueba más sencilla y barata e incluso asequible para el control cotidiano del paciente con asma. El único parámetro que evalúa es el flujo espiratorio máximo (PEF), el cual se alcanza en los primeros instantes de la espiración forzada. La principal utilidad de la flujometría es el control cotidiano realizado por el paciente y vigilado periódicamente por el médico tratante.

Espirometría

Es de mayor costo y dificultad técnica que la flujometría, y en México suele estar disponible en consultorios especializados y laboratorios de análisis clínicos. Las principales sociedades de neumología han publicado recomendaciones para su estandarización e interpretación.^{6,7} Esta prueba analiza la totalidad de la espiración forzada durante mínimo seis segundos, por lo que puede proporcionar información sobre el flujo alcanzado en cualquier segmento de la espiración, ya sea el PEF o el flujo alcanzado al 25,

50 o 75% de la capacidad vital (FEF_{25} , FEF_{50} , FEF_{75} , respectivamente) o bien el flujo calculado entre el 25 y 75% (FEF_{25-75}). Otro parámetro directamente relacionado al flujo y útil para evaluar obstrucción es el volumen espiratorio forzado al primer segundo (FEV_1), así como su relación con la capacidad vital forzada (FEV_1/FVC) (Figura 3).

Pletismografía

Es más compleja que las pruebas anteriores y sólo se realiza en algunas unidades médicas de segundo o tercer nivel de atención médica. En este estudio el sujeto está sentado en el interior de una cabina hermética que continuamente mide los cambios de volumen y presión en su interior. El sujeto respira a través de una boquilla conectada a sensores que también cuantifican el volumen de aire inspirado/espirado y la presión cercana a la boca. Con estos elementos el equipo puede calcular las mismas variables que la espirometría, además de otras que esta última no puede evaluar, tales como el volumen residual (RV), la capacidad pulmonar total (TLC) y la Raw.

Otras pruebas de función pulmonar

Se han diseñado otras pruebas que miden parámetros pulmonares diferentes a los antes descritos. Por ejemplo, hay equipos que miden la resistencia de las vías

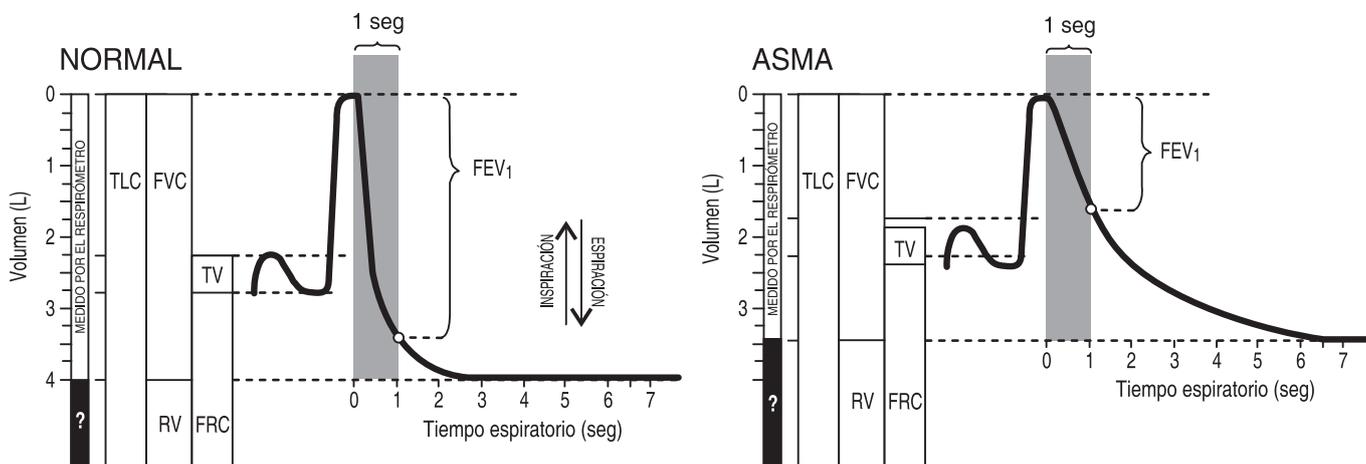


Figura 3. Representación de una espirometría en condiciones normales y en el asma. Durante una exacerbación asmática la obstrucción parcial de las vías aéreas provoca disminución del volumen espiratorio forzado al primer segundo (FEV_1), así como de otros flujos. La disminución de la presión transpulmonar (PL) hace que su equilibrio con la caja torácica se alcance a volúmenes más altos, provocando que las respiraciones tranquilas del volumen corriente (TV) ocurran a volúmenes pulmonares mayores y que aumente la capacidad funcional residual (FRC). El espirómetro no cuantifica el volumen que queda remanente en los pulmones después de la exhalación completa (volumen residual, RV). Sin embargo, mediante otras técnicas se sabe que la disminución de la PL favorece el cierre prematuro de las vías aéreas, originando atrapamiento de aire con aumento del RV y disminución de la capacidad vital forzada (FVC). La capacidad pulmonar total (TLC) se ve poco afectada.

aéreas a través de la técnica de oscilación forzada o de interrupción súbita y muy breve de la espiración.

DISMINUCIÓN DE LA RETRACCIÓN ELÁSTICA

Durante una exacerbación asmática hay disminución de la presión de retracción elástica o presión transpulmonar, que regresa a valores cercanos a lo normal una vez que se ha resuelto la crisis.⁸ Se desconoce la causa de esta modificación transitoria de la retracción elástica;⁹ sin embargo, en algunos pacientes, en especial aquéllos con asma moderada o grave, esta disminución persiste durante periodos asintomáticos y habiendo descartado enfisema.¹⁰ Se ha encontrado que la elastina, una de las principales proteínas intersticiales responsables de la retracción elástica, está disminuida o fragmentada en los tabiques alveolares peribronquiales de pacientes que murieron a causa de asma,¹¹ lo que podría ser una explicación. La disminución de la retracción elástica es importante porque al dejar de traccionar a las vías aéreas éstas tienden a cerrarse prematuramente al final de la espiración, causando atrapamiento de aire. Esta tendencia al colapso prematuro se ve favorecida por los cambios propios de la vía aérea en el asma (broncoespasmo, hipersecreción mucosa, inflamación y remodelación) y por la alteración del surfactante, ya que sus propiedades se ven alteradas por el exudado proteínico y además puede sufrir degradación por enzimas eosinofílicas.⁴ El atrapamiento de aire se manifiesta por aumento del volumen residual, a expensas de una disminución de la capacidad vital. La capacidad pulmonar total suele ser normal o ligeramente incrementada.

Puesto que la presión de retracción elástica es una fuerza que facilita la espiración, una disminución de esta

presión también trae como consecuencia una menor velocidad de expulsión del aire desde los pulmones.⁹

REFERENCIAS

1. West JB. Fisiología respiratoria. 8a. ed. Barcelona: Wolters Kluwer Lippincott Williams & Wilkins, 2009: 95-122.
2. West JB. Fisiología y fisiopatología pulmonar: estudio de casos. Barcelona: Wolters Kluwer Lippincott Williams & Wilkins, 2008: 63-78.
3. McCarthy DS, Sigurdson M. Lung elastic recoil and reduced airflow in clinically stable asthma. *Thorax* 1980; 35: 298-302.
4. Enhoring G. Surfactant in airway disease. *Chest* 2008; 133: 975-80.
5. Burgel PR, de Blic J, Chanez P, Delacourt C, Devillier P, Didier A, et al. Update on the roles of distal airways in asthma. *Eur Respir Rev* 2009; 18: 80-95.
6. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A et al; ATS/ERS Task Force. Standardization of spirometry. *Eur Respir J* 2005; 26: 319-38.
7. Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, Crapo RO, Burgos F, Casaburi R, et al. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur Respir J* 2005; 26: 948-68.
8. Mansell A, Dubrawsky C, Levison H, Bryan AC, Langer H, Collins-Williams C et al. Lung mechanics in antigen-induced asthma. *J Appl Physiol* 1974; 37: 297-301.
9. Gelb AF, Zamel N, Krishnan A. Physiologic similarities and differences between asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Curr Opin Pulm Med* 2008; 14: 24-30.
10. Gelb AF, Zamel N. Lung elastic recoil in acute and chronic asthma. *Curr Opin Pulm Med* 2002; 8: 50-3.
11. Mauad T, Silva LF, Santos MA, Grinberg L, Bernardi FD, Martins MA, et al. Abnormal alveolar attachments with decreased elastic fiber content in distal lung in fatal asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170:857-62.