



ASPECTOS BIOQUÍMICOS DEL ASMA BRONQUIAL

*Daniel Pacheco Leal**
*Rafael Campos Rodríguez***

RESUMEN

En el proceso fisiopatogénico del asma bronquial están involucrados tanto células que participan en la inflamación: macrófagos, eosinófilos, mastocitos, linfocitos, células epiteliales, músculo liso entre otras, como los mediadores de la inflamación que comprenden histamina, eicosanoides (prostaglandinas, tromboxanos, sustancia reactiva lenta), factor activador plaquetario, citocinas, interleucinas, bradicinas, taquicininas y péptido intestinal vasoactivo. El conocimiento de la interacción mediada por estos compuestos permitirá el diagnóstico y tratamiento racionales de esta enfermedad.

El asma bronquial es un padecimiento crónico del árbol bronquial, que involucra varios tipos celulares, mediadores y neurotransmisores, con múltiples efectos en diferentes células del aparato respiratorio. Mucho se ha avanzado en el conocimiento de los mecanismos bioquímicos implicados en la transducción de síntesis en células inflamatorias, síntesis y liberación de mediadores, contracción y relajación del músculo liso bronquial y en los mecanismos nerviosos. Esto ha llevado a terapias más efectivas, específicas y racionales de esta enfermedad común y compleja.

Son diversas las células involucradas en el asma bronquial (Fig. 1). Las células que participan primariamente en la reacción alérgica son

aquellas que tienen receptores Fc para la IgE en su superficie. La célula cebada, al igual que el basófilo, tiene en su superficie entre 50,000 y 500,000 receptores Fc de alta afinidad para IgE. Una vez que la IgE se une a los receptores para Fc de la célula previamente sensibilizada con un antígeno (alergeno) se desencadena el proceso de desgranulación por entrecruzamiento de la IgE con el receptor Fc y el antígeno, lo que provoca aumento en la concentración intracelular de Ca^{++} y activación de la proteincinasa vía AMPc. La proteincinasa produce fosforilación de una proteína de membrana y la movilización de calcio intracelular y es imprescindible para el proceso de liberación de mediadores (Fig. 2).

El influjo de iones calcio tiene dos resultados principales, en primer lugar hay exocitosis del contenido de los gránulos con liberación de mediadores preformados, el principal es la histamina, y en segundo lugar hay inducción de síntesis de mediadores formados de novo como consecuencia de alteraciones de membrana que dan lugar a activación de fosfolipasa A_2 y con ellos la liberación de ácido araquidónico, pre-

* Profesor titular de Bioquímica Aplicada, Escuela Superior de Medicina, Instituto Politécnico Nacional. Becario al desempeño académico.

** Jefe del Departamento de Bioquímica, Escuela Superior de Medicina, Instituto Politécnico Nacional. Miembro del Sistema Nacional de Investigadores, becario al desempeño académico y de la COFAA.

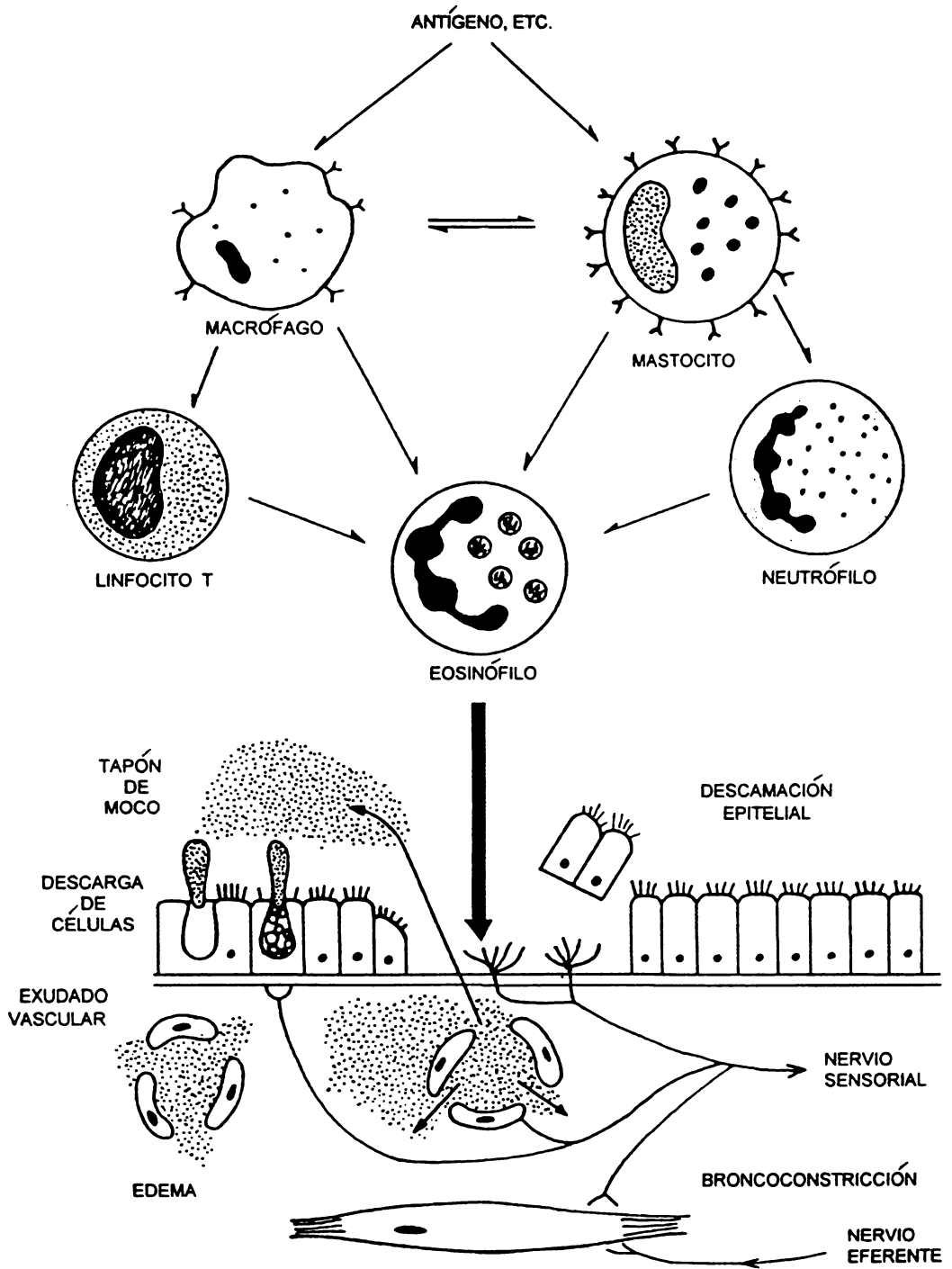


Fig. 1. Células de la inflamación que interaccionan entre sí y liberan mediadores que actúan sobre células blanco del tracto respiratorio. De Barnes, P. J. TIBS 16, 365-9, 1991.

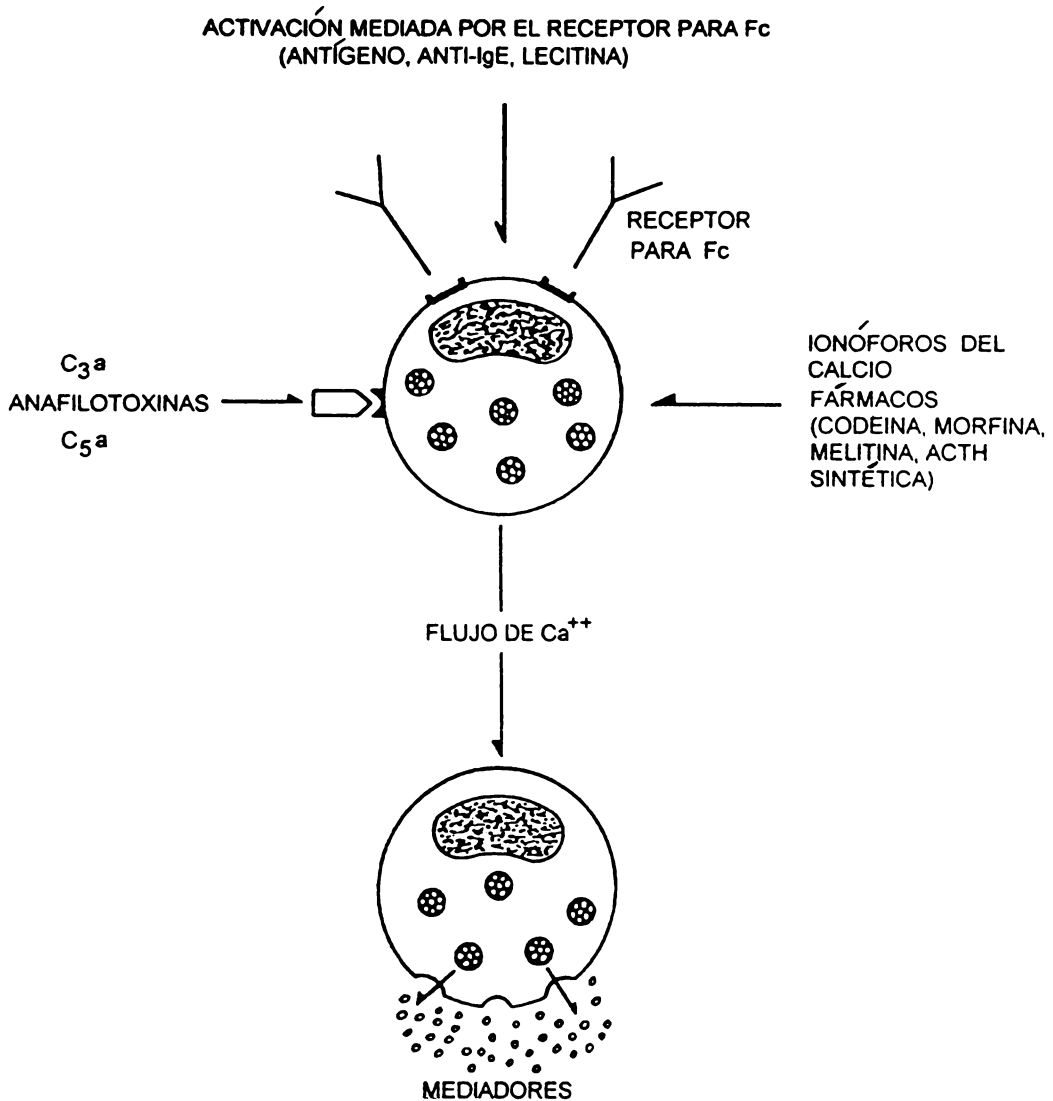


Fig. 2. Activación del mastocito. Tomado de Roitt, I. M., Brostoff, J. y Male, D. K. *Inmunología*. MEDSI Ed. pág. 19.9, 1986.

cursor de prostaglandina D_2 (PGD_2) y leucotrienos C_4 (LTC_4) (Fig. 3).

Los macrófagos se encuentran en vías aéreas y también son activados por alérgenos mediante un receptor Fc de IgE de baja afinidad que induce la liberación de una variedad de mediadores (tromboxanos, LTB_4) y citocinas (interleucinas: IL-1, IL-6, IL-8, interferón gama y otras) que juegan papel importante en iniciar y perpetuar la respuesta inflamatoria crónica.

La infiltración de eosinófilos en el tracto respiratorio es muy característica del asma bronquial. La infiltración de esta estirpe celular comprende varias etapas que incluyen adhesión de eosinófilos circulantes a células endoteliales mediada por la molécula de adhesión intercelular (ICAM-1) que se expresa en células endoteliales. La expresión de esta molécula parece estar regulada por citocinas y ciertos mediadores, como el factor activador de plaquetas (PAF). El

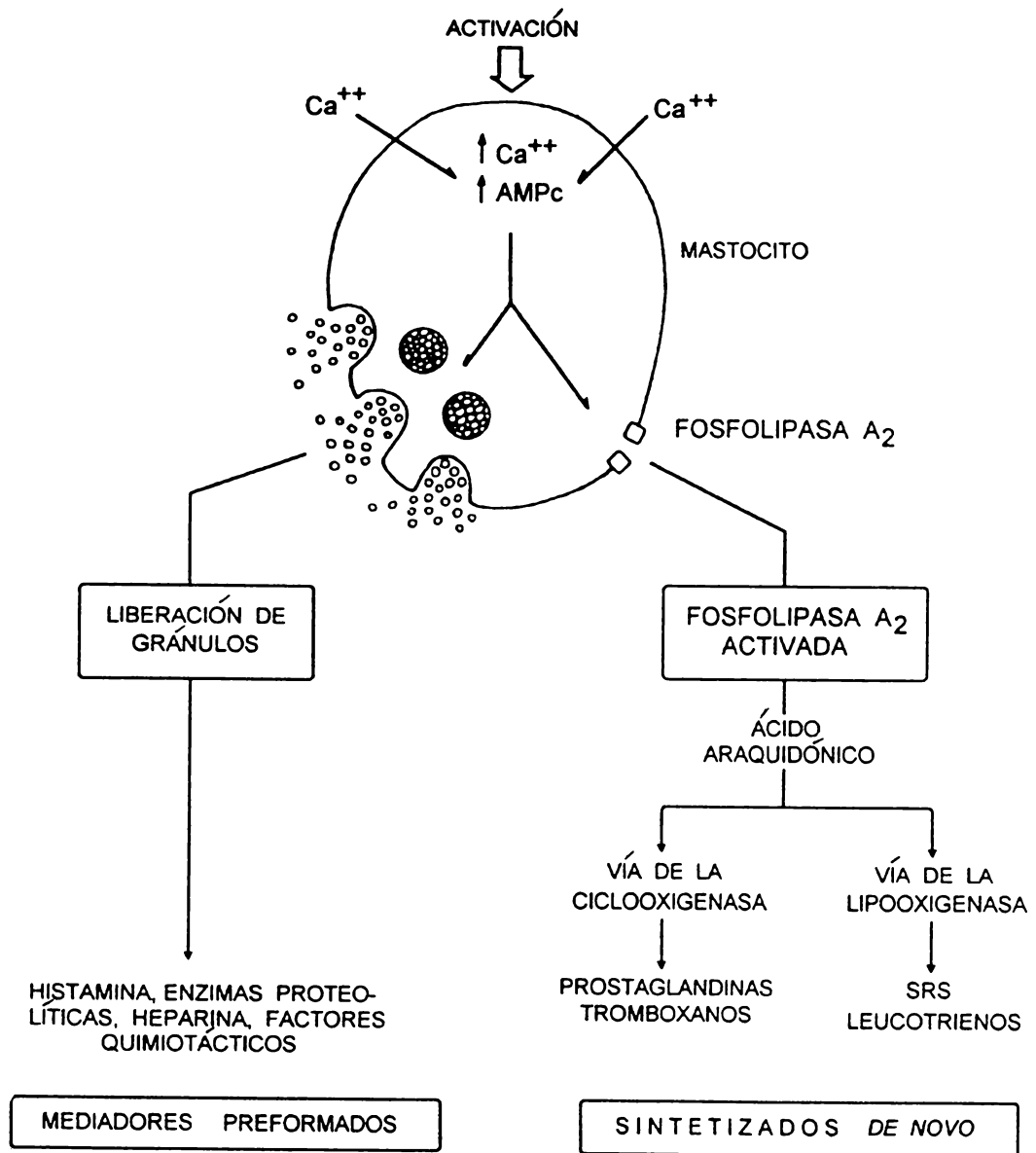


Fig. 3. Liberación de mediadores. Tomada de Roitt, I. M. y cols. *Inmunología*, MEDSI, Ed. 1986.

PAF y las citocinas (en particular IL-5) regulan migración y activación de eosinófilos vía influjo de calcio.

Los linfocitos T se activan en el tracto respiratorio y liberan una variedad de citocinas. Un subgrupo de linfocitos T ($CD4^+$) produce las interleucinas: IL-3, importante para la supervivencia de mastocitos; IL-4, necesaria para inducir linfocitos B a producir IgE, e IL-5, para infil-

tración y activación de eosinófilos. Ésta es un área de intensa investigación ya que puede tener relevancia en el modo de acción de corticosteroides en el asma bronquial.

Las células epiteliales pueden liberar mediadores lipídicos (productos de la ciclooxigenasa y lipooxigenasa), pero también pueden secretar una sustancia broncodilatadora llamada factor relajante derivado del epitelio (EpDRF) que no ha

sido identificada y que no es producto del ácido araquidónico ni óxido nítrico.

Las células epiteliales también producen enzimas que degradan mediadores inflamatorios y actúan así como barrera metabólica en condiciones normales. Estas células también liberan linfocinas y pueden ser sitio importante para la amplificación de la respuesta inmune y blanco para la terapia farmacológica.

Actualmente se conocen con detalle los cambios bioquímicos que ocurren durante la contracción del músculo liso bronquial. Espasmógenos como acetilcolina, histamina y leucotrienos sulfidopéptidos activan receptores de superficie que están ligados a fosfolipasa C mediante la proteína G. Esta fosfolipasa hidroliza al fosfatidilinositol-4,5-difosfato para formar inositol-1,4,5-trifosfato (Ino 1,4,5-P₃) y 1,2-diacilglicerol. El Ino-1,4,5-P₃ (IP₃) interactúa con sitios de unión específicos del retículo endoplásmico y libera Ca⁺⁺ que se une a calmodulina. La calmodulina convierte la miosina cinasa a su forma activa, la que a su vez fosforila un residuo serina de la cadena ligera de miosina con activación de la miosina ATPasa por actina; todo esto conduce a la formación de un enlace cruzado y con ello la contracción. El inicio de la contracción depende casi por completo de liberación de iones calcio de los depósitos intracelulares vía hidrólisis de fosfatidilinositol.

No existe anomalía básica entre la contracción del músculo liso normal y la del asmático que explique la respuesta aumentada del músculo bronquial en el asma.

Mediadores de la inflamación

Muchos de ellos actúan sobre receptores de células blanco dando como resultado la típica fisiopatología del asma. Su papel en la fisiopatología del asma se investiga actualmente mediante el uso de antagonistas específicos o con inhibidores de la síntesis de mediadores. Las vías biosintéticas de algunos mediadores están bien definidas en la actualidad, pero los mecanismos de activación y regulación son menos conocidos.

Mediadores lipídicos

Estos mediadores derivan de ácidos grasos po-

liinsaturados de 20 carbonos (eicosanoides). La mayor parte de estos ácidos está representado por el ácido araquidónico, del que deriva el grueso de los eicosanoides sintetizados en el hombre y otros animales terrestres. El ácido araquidónico se almacena en los fosfolípidos de membrana celular, principalmente como fosfoglicéridos de colina. Cuando las células reciben el estímulo alérgico, se activan las fosfolipasas A₂ y C que hidrolizan dichos fosfolípidos de membrana. El ácido araquidónico así liberado es oxidado mediante dos principales vías metabólicas: la ciclooxigenasa y la 5-lipooxigenasa (Fig. 4).

La ciclooxigenasa microsomal genera primero los endoperóxidos inestables PGG₂ y PGH₂ que son metabolizados por enzimas específicas a prostaglandinas PGD_{2a}, PGE₂, PGI₂ o a tromboxano TXA₂, lo que depende del tipo de célula inflamatoria. Los efectos de estas prostaglandinas son mediados por unión a subtipos de receptores (por ejemplo, EP, TP, DP) que varían en su selectividad por determinada prostaglandina. En músculo de vías respiratorias, receptores del subtipo TP median la respuesta broncoconstrictora a diferentes prostaglandinas (PGD₂, TXA₂ y PGF_{2a}). PGE₂ y PGI₂ producen broncodilatación discreta y aumento de la permeabilidad vascular.

Una propiedad muy interesante de la ciclooxigenasa es la de autoinactivarse después de funcionar entre 15 y 30 segundos.

Muchas de las acciones de las prostaglandinas están mediadas por el sistema adenilato ciclasa-AMP cíclico-proteincinasa A. No obstante, una misma prostaglandina puede tener efectos contrarios en células diferentes. Por ejemplo, la PGE₁ activa la adenilato ciclasa en muchos tejidos, pero la inhibe en otros.

El papel de los productos de la ciclooxigenasa en el asma no es aún muy claro, ya que inhibidores de esta enzima, como la indometacina, no proporcionan mayor beneficio clínico.

En cambio, productos de la 5-lipooxigenasa parecen ser más importantes en el asma bronquial. El ácido araquidónico es metabolizado al intermediario inestable ácido 5-hidroperoxieicosatetraenoico (5-HEPE), luego a leucotrieno B₄ o a leucotrienos sulfidopéptidos, conocidos como sustancia reactiva lenta (*slow reacting substance* = SRS).

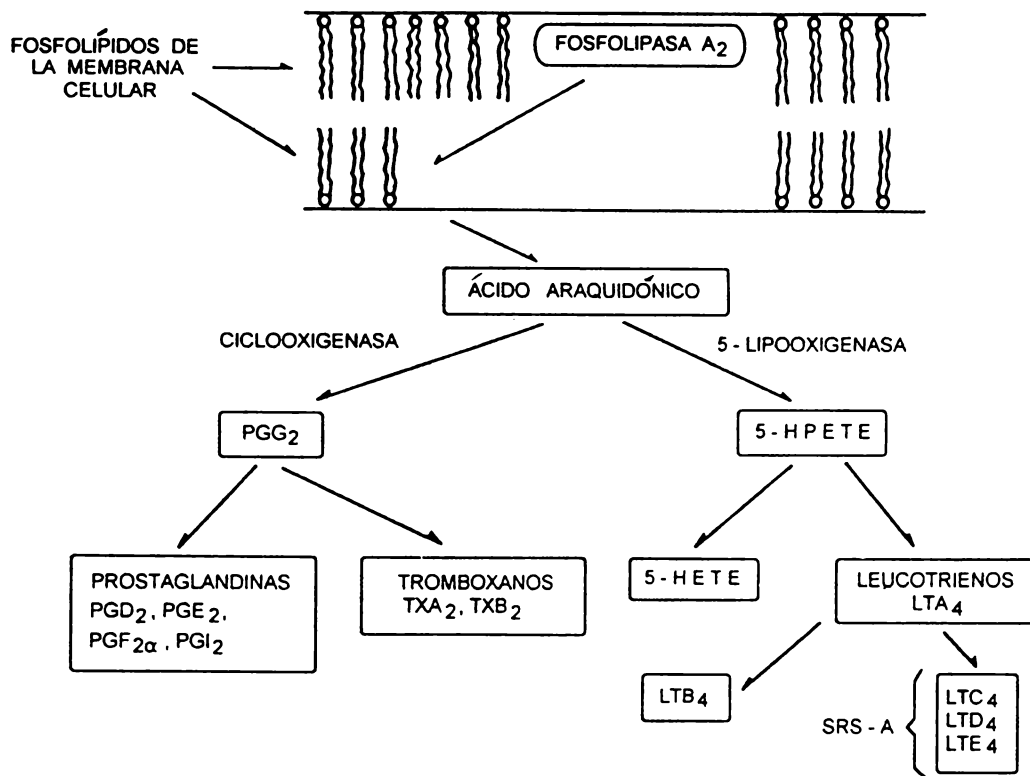


Fig. 4. Eicosanoides formados a partir de ácido araquidónico. PG = Prostaglandina; HPETE = Ácido hidroperoxieicosatetraenoico; HETE = Ácido hidroxieicosatetraenoico; TX = Tromboxanos; LT = Leucotrienos.

Las (SRS) fueron reconocidas como factores biológicos en 1938 por Feldberg y Kellaway en Inglaterra. Ellos encontraron que una sustancia extraída de pulmón de cobayo producía contracción lenta y de larga duración, diferente a la histamina, que contrae al íleo de manera rápida y de breve duración. Estos investigadores introdujeron las siglas SRS para designar a los factores responsables de la respuesta fisiológica en esta prueba. Poco después, Kellaway y Trethewie demostraron que se producía una sustancia semejante cuando se perfundía pulmón de cobayo con materiales antigénicos, y denominaron a este mediador SRS-A (sustancia reactiva lenta de la anafilaxia). Estudios subsiguientes demostraron que la SRS-A se produce en el pulmón del asmático que es un potente broncoconstrictor en las vías respiratorias del humano. Actualmente se sabe que SRS y SRS-A son la misma sustancia.

En 1979, Samuelsson demostró que la lipooxigenasa, al actuar sobre el ácido araquidónico, producía sustancias con las mismas propiedades biológicas que la SRS. Como estos compuestos se obtuvieron a partir de leucocitos y poseen un grupo trieno conjugado en su estructura, se propuso denominarlos leucotrienos.

Los leucotrienos (LT) representan una nueva familia de eicosanoides acíclicos y nuevos nombres abreviados y sistemáticos han reemplazado a los términos SRS y SRS-A. En la figura 5 se presenta la ruta biosintética de los leucotrienos. El ácido araquidónico, liberado por acción de un estímulo alérgico, se convierte en 5-HPETE (5-hidroperoxieicosatetraenoico) por acción de la lipooxigenasa. Este último se convierte en leucotrieno A₄ (LTA₄), que puede seguir dos rutas metabólicas. Una es la conversión en LTB₄ y la otra es su conversión en LTC₄ al combinarse con glutatión (γ -glutamil-cisteinil-glicina).

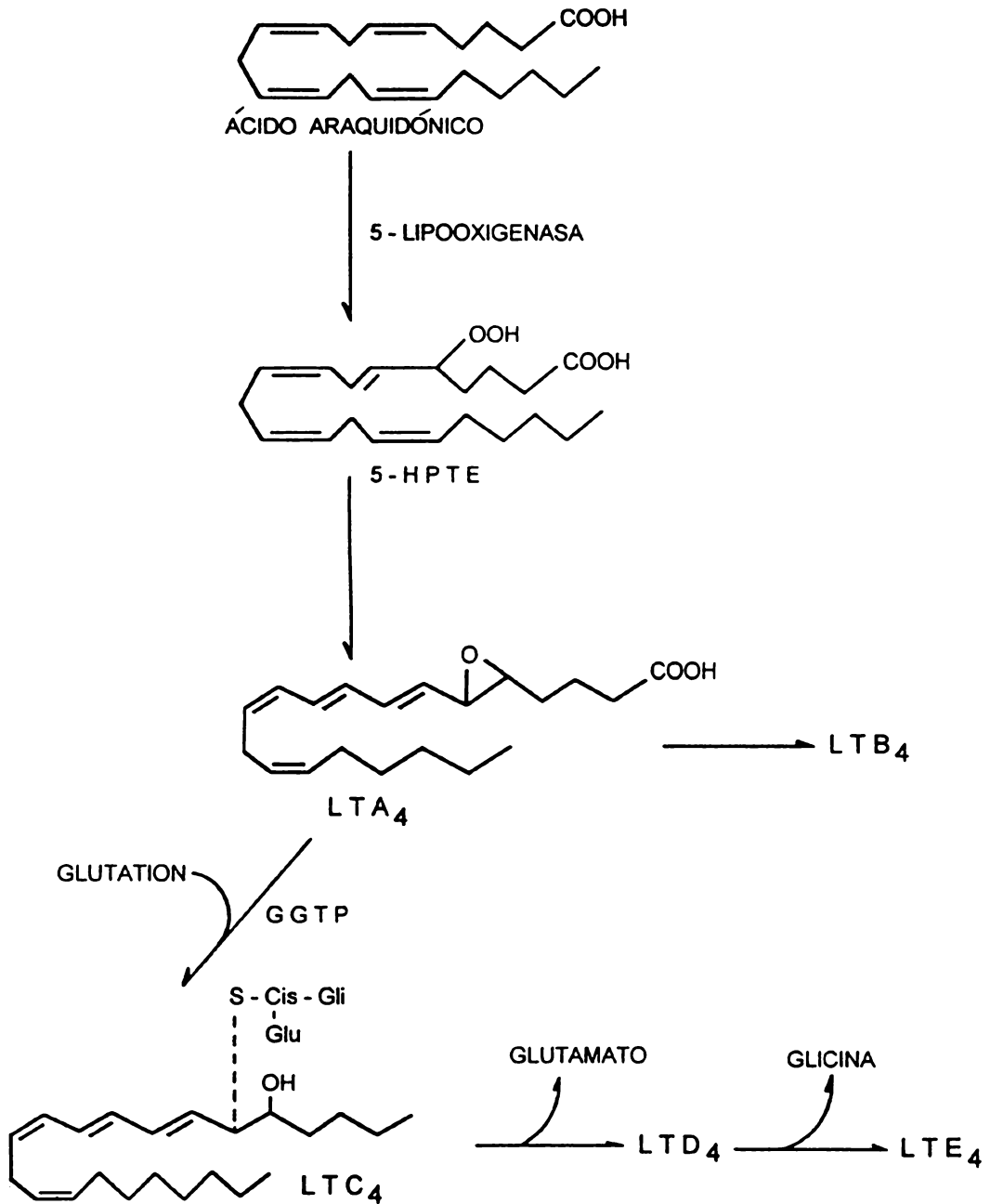


Fig. 5. Biosíntesis de leucotrienos. HPTE=Hidroperoxieicosatetraenoico; GGTP=Gama-glutamil trans-peptidasa; Cis=Cistefna; Gli=Glicina; Glu=Glutamato.

Posteriormente el residuo glutamato es eliminado por la γ -glutamil transpeptidasa, formando LTD₄. Por último, se elimina el residuo de glicina, dando lugar al LTE₄, leucotrieno más estable (que puede ser detectado en la orina de pacientes asmáticos después de estímulo alérgico y durante ataques agudos).

Los leucotrienos favorecen la quimiotaxis, la inflamación y las reacciones alérgicas. Los LTC₄, LTD₄ y LTE₄ son componentes activos de la sustancia reactiva lenta, provocan contracción del músculo liso y son hasta mil veces más potentes que la histamina como broncoconstrictores. También incrementan la salida de líquidos de los vasos sanguíneos y provocan constricción coronaria. El LTB₄ atrae a neutrófilos y eosinófilos que están presentes en grandes cantidades en las zonas de inflamación. Por otro lado, se ha comprobado que LTC₄ y LTD₄ producen liberación de tromboxano A₂ (TXA₂) que actúa como potente broncoconstrictor.

Durante un acceso asmático, mastocitos y eosinófilos liberan leucotrienos sulfidopéptidos. Los macrófagos alveolares de asmáticos, incubados en presencia de LTC₄ o LTE₄, generan LTB₄ y 5 HETE, que son potentes agentes quimiotácticos.

El desarrollo de antagonistas selectivos de receptores de leucotrienos (MK-571 y MK-886) o inhibidores de la 5-lipooxigenasa (A-46077) han permitido aclarar el papel de los leucotrienos sulfidopéptidos (y del factor de agregación plaquetario) en el asma bronquial. Ensayos clínicos recientes usando estos inhibidores de leucotrienos, indican la expansión de regímenes terapéuticos de uso corriente en el tratamiento del asma bronquial.

El asma inducida por ejercicio (AIE) es fenómeno poco comprendido. Para explicarlo existen dos hipótesis: (1) estimulación hiperosmolar (por deshidratación) de mastocitos, responsable de la liberación de mediadores broncoespásticos; (2) vasodilatación de rebote de la pared bronquial después del ejercicio. Dos estudios recientes han involucrado a los leucotrienos (además de la histamina) como mediadores de la respuesta broncoconstrictora en el AIE. En uno se utilizó el inhibidor de la 5-lipooxigenasa, A-46077, y en el otro el antagonista de receptores de LTD₄, ICI 204, 291, él inhibió la broncoconstricción

inducida por LTD₄ inhalado, en individuos normales y asmáticos.

El LTC₄ es el producto dominante liberado por mastocitos, eosinófilos y macrófagos, pero en tejido pulmonar se convierte rápidamente en LTD₄ por la γ -glutamil transpeptidasa. Este último (y el LTE₄) provoca broncoconstricción en humanos.

El producto final del metabolismo de los leucotrienos sulfidopéptidos en pulmón es el LTE₄, éste puede ser identificado en la orina como metabolito principal del LTD₄ inhalado.

Factor activador plaquetario (PAF). Es un fosfolípido de bajo peso molecular derivado de la fosfatidilcolina, descrito en 1972 en basófilos de conejo. Es un plasmalógeno inusual (Fig. 6) que constituye uno de los principales mediadores de los procesos alérgicos, las reacciones inflamatorias agudas y el choque anafiláctico.

El PAF no se almacena, sino que se sintetiza y libera cuando los polimorfonucleares (PMN) (basófilos, neutrófilos y eosinófilos) son estimulados por reexposición a un alérgeno (por ejemplo, polen, veneno de abeja). El PAF afecta la agregación plaquetaria, provoca cambios cardiovasculares y pulmonares, edema, hipotensión y quimiotaxis de células PMN. Puede ser liberado por otras células como macrófagos y monocitos.

En muchas células inflamatorias la fosfolipasa A₂ genera liso-PAF que luego se convierte en PAF por medio de la enzima PAF acetiltransferasa. El PAF tiene potentes efectos inflamatorios sobre vías respiratorias y reproduce la fisiopatología del asma más que cualquier otro mediador. El PAF es degradado por la enzima PAF acetilhidrolasa ampliamente distribuida, de manera que tiene vida media corta y funciona esencialmente como mediador local. Existe cierta evidencia de que la PAF acetilhidrolasa puede ser defectuosa en pacientes con asma. Actualmente se prueban en el hombre antagonistas del receptor del PAF (WEB 2086) que inhiben la respuesta incrementada en vías respiratorias en algunos modelos animales de asma.

El PAF está normalmente presente en sangre de personas sanas. El PAF circulante se incrementa hasta 20 veces con respecto a controles sanos durante el acceso asmático agudo y dis-

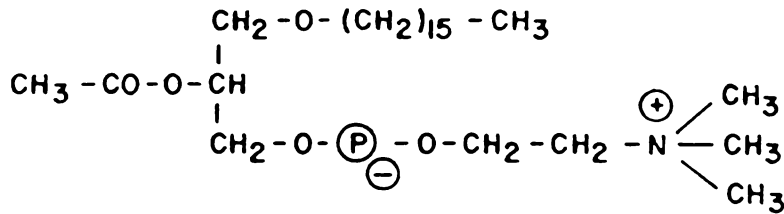


Fig. 6. Estructura del factor activador plaquetario (PAF).

minuye a valores normales después de buena inmunoterapia.

El PAF posee muchos efectos inflamatorios y es un potente estímulo para la acumulación y activación de eosinófilos; parece estar involucrado en la inflamación eosinófila que caracteriza al asma.

En condiciones normales, los eosinófilos producen espontáneamente PGE_2 , PGD_2 , $\text{PGF}_{2\alpha}$ y TXB_2 . La estimulación de eosinófilos con PAF por 5 minutos induce incremento de 2 a 6 veces en la biosíntesis de prostanoïdes, en particular de TXB_2 . La respuesta inductora del PAF es inhibida por WEB 2086, antagonista del receptor del PAF.

Otros mediadores

Histamina. Es la principal amina vasoactiva en el hombre, que conduce a efectos inflamatorios inmediatos y se almacena en el gránulo de mastocitos y basófilos, junto con heparina y enzimas proteolíticas. Se forma por descarboxilación de histidina catalizada por la histidina descarboxilasa. En el hombre la mayor parte de la histamina se encuentra almacenada en mastocitos y basófilos localizados a nivel de piel, bronquios y tracto digestivo (Fig. 7).

La liberación de histamina produce contracción de músculo liso bronquial, aumento de la permeabilidad vascular y vasodilatación. Sus acciones se ejercen sobre dos tipos de receptores distintos: H_1 y H_2 . La contracción de músculo liso bronquial se debe a la acción de la histamina sobre receptores H_1 , mientras que el aumento de la secreción gástrica se produce por activación de receptores H_2 .

En basófilos, la adición de histamina exógena produce aumento en los niveles de AMPc intracelular mediado por receptores H_2 , lo que inhibe

la liberación de mediadores. Dicha inhibición no se observa a nivel de mastocitos pulmonares. Sobre eosinófilos produce efecto quimiotáctico que sólo puede ser inhibido con antagonistas H_1 y H_2 . En neutrófilos induce inhibición de la liberación de enzimas lisosómicas.

Una proporción de linfocitos T posee receptores H_1 y H_2 para histamina. Mediante técnicas de anticuerpos monoclonales se han encontrado linfocitos T con receptores para histamina dentro de la subpoblación CD8 (supresora/citotóxica).

Algunos autores han observado disminución de receptores H_2 en linfocitos T de pacientes asmáticos, concordante con disminución de la actividad T supresora. Se piensa que esta disminución influye en la producción de la enfermedad, ya que los linfocitos T supresores actúan en el control de la síntesis de IgE.

Se ha demostrado que la histamina inhibe la respuesta de linfocitos T a mitógenos como concanavalina A (Con A) y fitohemaglutinina (PHA). La supresión por histamina de la proliferación de linfocitos T es mayor en asmáticos que en sujetos normales, puede disminuirse en los primeros pero no en los segundos, mediante adición de indometacina, fármaco que inhibe la producción de prostaglandinas por monocitos.

Este hallazgo sugiere que la histamina puede estimular los monocitos de asmáticos (pero no los de individuos normales) para producir prostaglandinas capaces de suprimir la respuesta de linfocitos T, *in vitro*, y contribuir a las reacciones inflamatorias, *in vivo*.

Taquifilaxia. Este término se refiere a reducción en la respuesta del árbol bronquial por exposición repetida de histamina tanto *in vivo* como *in vitro*.

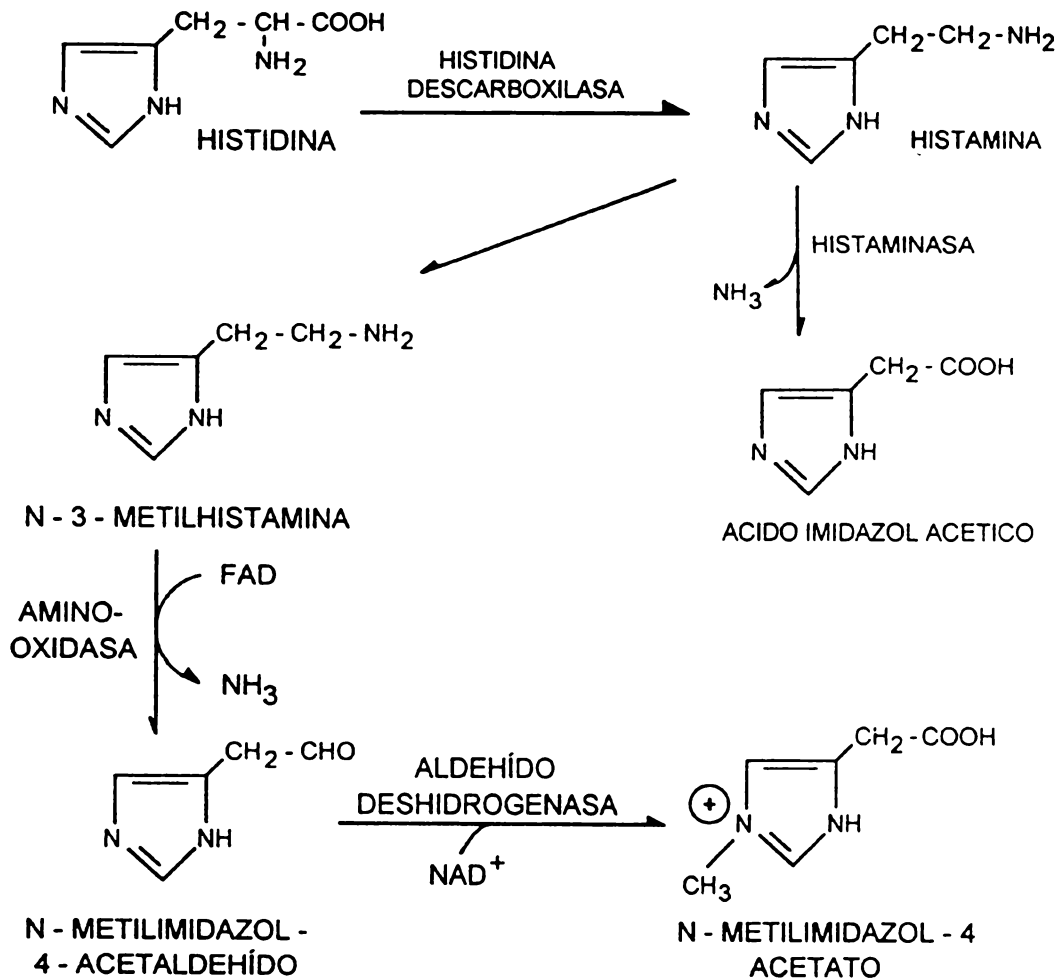


Fig. 7 Metabolismo de la histamina. FAD=Flavinadeninucleótido; NAD^+ =Nicotinadeninucleótido. Tomada de Newsholme, E. A. y Leech, A. R. Bioquímica Médica, 1987.

Estudios *in vivo* han demostrado que el tratamiento previo con un inhibidor de la ciclooxigenasa (indometacina) o con un antagonista de receptores H_2 (cimetidina) impiden el desarrollo de taquifilaxia. *In vitro* este fenómeno se pierde si se elimina el epitelio bronquial o si la tira muscular aislada se expone a ranitidina, antagonista de receptores H_2 . Esto apoya la hipótesis de que los receptores H_2 están presentes en el epitelio y que de alguna manera modulan la respuesta del músculo liso bronquial humano a la histamina. La taquifilaxia por histamina inhalada es inhibida por indometacina en pacientes con asma benigna estable.

Es posible que la taquifilaxia histamínica *in*

vivo represente un mecanismo protector potencial, mientras que en enfermedades como el asma, donde existe daño epitelial extenso, este mecanismo protector se pierde y contribuye así al desarrollo de hiperreactividad bronquial.

Citocinas. En los últimos años se han presentado avances significativos en el conocimiento de la patogenia del asma y la investigación alérgica. Entre estos avances está la demostración de que los granulocitos inflamatorios pueden dar origen a citocinas.

El término citocinas se aplica para definir colectivamente una nueva clase de hormonas polipeptídicas. Se han detectado en líquido de lavado broncoalveolar producidas por células de san-

gre periférica y por diferentes células del árbol bronquial, en particular linfocitos T activados. Se cree que son importantes para coordinar y perpetuar la respuesta inflamatoria crónica.

Este grupo de sustancias incluye las interleucinas (IL), el factor de necrosis tumoral (TNF), el factor de estimulación de colonias de granulocitos-macrófagos (GM-CSF) y el interferón gama (γ -interferón).

El conocimiento del papel de las diferentes moléculas de citocinas en la inflamación podrán proporcionar un nuevo enfoque en la terapia del asma bronquial.

Existe evidencia directa de que hay expresión aumentada de genes y proteínas para GM-CSF e interleucinas 6 y 8 en cultivos de epitelio bronquial obtenido de pacientes con asma sintomática. La producción de estas citocinas puede ser abolida *in vitro* con corticosteroides (hidrocortisona).

En biopsias bronquiales de individuos con asma atópica, sujetos a inhalación con alérgenos, se observó la expresión de los genes para las citocinas GM-CSF e IL-5. Se presentó una relación inversa en la expresión de genes para IL-4 e interferón gama.

Las IL-3 e IL-5 (además del GM-CSF) son importantes moduladores en la función eosinófila; en particular la quimiotaxis de eosinófilos es muy sensible al efecto preparativo de las interleucinas. De esta manera los eosinófilos ya están sensibilizados en sangre periférica de individuos con asma alérgica.

Recientes estudios indican que la inflamación bronquial en el asma atópica se caracteriza por activación de células T y eosinofilia local, pero se desconoce si también se aplica esto al asma no atópica. En seis de ocho asmáticos y uno de ocho controles las células T activadas expresaron altos niveles de IL-5 y GM-CSF.

Todos los pacientes asmáticos estudiados presentaron elevado número de monocitos en el lavado broncoalveolar, los que mostraron expresión genética aumentada de transcritos de interleucina I β . En cinco pacientes también se expresaron cantidades apreciables de IL-6 y GM-CSF. Esto demuestra que existe producción aumentada de citocinas con propiedades inflamatorias en vías aéreas de pacientes con asma sintomática no atópica.

Bradicinina. Este nonapéptido y las cininas relacionadas son hormonas peptídicas formadas en los tejidos durante la inflamación. Actúan sobre cuatro tipos de receptores: B₁, B₂, B₃ y B₄. Los receptores B₂ son los que se encuentran frecuentemente en diferentes músculos lisos vasculares y no vasculares, mientras que los receptores B₁ se forman durante lesiones tisulares y en tejido óseo.

Es un broncoconstrictor potente en animales y humanos *in vivo*, potente vasodilatador bronquial, estimula la secreción mucosa, y quizá su acción más importante es la activación de nervios sensoriales del bronquio, lo que conduce a broncoconstricción refleja, tos e inflamación neurogénica. También contribuye a la sintomatología de la rinitis alérgica y viral.

La inhalación de bradicinina provoca broncoconstricción en pacientes asmáticos pero no en sujetos normales. La broncoconstricción inducida por bradicinina puede deberse en parte a liberación antidrómica de neuropéptidos sensoriales, especialmente taquicinas tales como sustancia P y neurocinina A. La neurocinina A es un potente broncoconstrictor *in vitro* y la sustancia P provoca secreción mucosa del árbol bronquial. En pacientes asmáticos hay respuesta broncoconstrictora más intensa a neurocinina A que a sustancia P, lo que sugiere predominio de receptores a neurocinina 2 en bronquio humano. La sustancia P provoca edema de pared bronquial a través de mecanismos mediados por receptores a neurocinina-1.

Péptido intestinal vasoactivo (VIP). El árbol bronquial está abundantemente innervado y los nervios colinérgicos son los predominantes. Existe evidencia de que los reflejos colinérgicos contribuyen a la broncoconstricción asmática. El péptido intestinal vasoactivo (VIP) es un cotransmisor con acetilcolina y contrarresta el efecto broncoconstrictor de la estimulación colinérgica.

Este péptido está formado por una cadena de 28 aminoácidos y presenta notable homología estructural con varias hormonas gastrointestinales. La triptasa de mastocitos es potente enzima degradativa del VIP, si es producida por estas células en pacientes asmáticos, puede liberar el mecanismo colinérgico dando como resultado

broncoconstricción exagerada. En pacientes que han muerto por accesos asmáticos se ha descrito marcada reducción de nervios VIP-inmunorreactivos.

El promedio basal de VIP en asmáticos no es significativamente diferente de los normales. Estos niveles se incrementan cuando el volumen espiratorio forzado (FEV) en un segundo disminuye 80% después de inhalación de metacolina y retorna a niveles normales cuando el FEV (1.0) recupera el 100%. Treinta minutos después del ejercicio el nivel promedio de VIP es significativamente más bajo en pacientes con el valor FEV (1.0) más bajo. Estos resultados sugieren que el sistema VIPérgico contribuye, al menos parcialmente, a relajar bronquiolos contraídos en algunos pacientes con asma bronquial.

SUMMARY

In the physiopathogenic process of bronchial asthma are involved inflammatory cells: macrophages, eosinophils, mast cells, lymphocytes, epithelial cells, smooth muscle, and other type of cells, as well as, inflammatory mediators as histamine, eicosanoids (prostaglandins, thromboxanes, slow reacting substance) plaquetary activating factor, cytokines, interleukines, bradikinine, tachykinines and vasoactive intestinal peptide.

Knowledge of this mediated interaction by these compounds will permit rational diagnosis and therapy of this disease.

BIBLIOGRAFÍA

- Magnussen, H.; S. Boerger; K. Templin & A. R. Bawnarck. 1992. "Effects of a thromboxane-receptor antagonist, BAY u 3405, on prostaglandin D2- and exercise-induced bronchoconstriction". *J. Allergy Clin. Immunol.*, **89**(6): 1119-26.
- Ohzeki, T.; N. Ishitani; K. Hanaki; H. Motozumi; H. Ohtahara; K. Fukushima; S. Nakai; M. Kishida; S. Kobayashi & K. Shiraki. 1993. "Responses of plasma vasoactive intestinal polypeptide, to metacholine and exercise loading in children and adolescents with bronchial asthma". *Pediatric Allergy Immunol.*, **4**(1): 26-9.
- Ahmed, T.; J. Carrigo & I. Danta. 1994. "Preventing Bronchoconstriction in exercise-induced asthma with inhaled heparin". *N. Engl. J. Med.*, **329**(2): 90-5.
- Nakamura, Y.; T. Ozaki; T. Kamei; K. Kawaji; K. Banno; S. Miki; K. Fujisawa; S. Yasuoka & T. Ogura. 1993. "Increased granulocyte/macrophage colony-stimulating factor production by mononuclear cells from peripheral blood of patients with bronchial asthma". *Am. Rev. Respir. Dis.*, **147**(1): 87-91.
- Finnerty, J. P.; R. Wood-Baker; H. Thomson & S. T. Holgate. 1992. "Role of leukotrienes in exercise-induced asthma". *Am. Rev. Respir. Dis.*, **145**(4pt1): 746-9.
- Knight, D. A.; G. A. Stewart & P. J. Thomson. 1992. "Histamine Tachyphylaxis in human airway smooth muscle". *Am. Rev. Respir. Dis.*, **146**(1): 137-40.
- Corrigan, C. J. 1992. "Allergy of the respiratory tract". *Curr. Opin Immunol.*, **4**(6): 798-804.
- Kroegel, C.; J. C. Virchow Jr.; C. Kortsik & H. Matthys. 1992. "Cytokines, platelet activating factor and eosinophils in asthma". *Respir. Med.*, **86**(5): 375-89.
- Barnes, P. J. 1992. "New aspects of asthma". *J. Intern. Med.*, **231**(5): 453-61.
- Litchfield, T. M. y T. H. Lee. 1992. "Asthma: Cells and cytokines". *J. Asthma*, **29**(3): 181-91.
- Brode, D. H.; M. Lotz; A. J. Cuomo; D. A. Coburn; E. C. Federman & S. I. Wasserman. 1992. "Cytokines in symptomatic asthma airways". *J. Allergy Clin. Immunol.*, **89**(5): 958-67.
- Walker, C. 1993. "The immunology of extrinsic and intrinsic asthma". *Agents Actions Suppl.*, **43**: 97-106.
- Bentley, A. M.; Q. Meng; D. S. Robinson; Q. Hamid; A. B. Kay & S. R. Durham. 1993. "Increases in activated T lymphocytes, eosinophils, and cytokine mRNA expression for interleukin-5 and granulocyte/macrophage-colony-stimulating factor in bronchial biopsies after allergen inhalation challenge in atopic asthmatics". *Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol.*, **8**(1): 35-42.
- Barnes, P. J. 1992. "PAF, eosinophils and asthma". *J. Lipid Mediat.*, **5**(2): 155-8.
- Schauer, U.; B. Koch; U. Michl; R. Jager & C. H. Rieger. 1992. "Enhanced production of platelet activating factor by peripheral granulocytes from children with asthma". *Allergy*, **47**(2 pt 2): 143-9.
- Louis, R.; T. Bury; J. L. Carhay & M. Radermecker. 1993. "No increase in plasma histamine during PAF-induced airway obstruction in allergic asthmatics". *Chest*, **104**(3): 806-10.
- Freitag, A.; R. M. Watson; G. Matsos; C. Eastwood, & P. M. O'Byrne. 1993. "Effect of a pla-

- telet activating factor antagonist, WEB 2086, on allergen induced asthmatic responses". *Thorax*, **48**(6): 594-8.
18. Barnes, P. J. 1991. "Biochemistry of asthma". *TIBS*, **16**:365-369.
 19. Smith, W. L. 1989. "The eicosanoids and their biochemical mechanisms of action". *Biochem. J.*, **259**: 315-324.
 20. Marco-Martínez, V.; E. Benlloch-García; A. Solé-Jover & L. Compte-Torrero. 1990. "Bases inmunológicas del asma bronquial". *Medicine*, **16**:937-941.
 21. Torres-Rodríguez, J. M. & M. Corominas-Sánchez, 1986. "Bases inmunológicas del asma alérgica". *Medicine*, **14**:860-869.
 22. Kroegel, C. & H. Matthys. 1993. "Platelet-activating factor-induced human eosinophil activation. Generation and release of cyclooxygenase metabolites in human blood eosinophils from asthmatics". *Immunology*, **78**(2): 279-85.
 23. Yamamoto, H.; M. Nagata; K. Take; I. Kimura; H. Kiuchi; Y. Sakamoto; K. Yamamoto. & Y. Dohi. 1993. "The evidence of platelet activation in bronchial asthma". *J. Allergy Clin. Immunol.*, **91**(1 pt 1): 79-87.
 24. Chung, K. F. & P. J. Barnes. 1992. "Role of inflammatory mediators in asthma". *Br. Med. Bull.*, **48**(1): 135-48.
 25. Sampson, A. P.; R. U. Thomas; J. F. Costello & P. J. Piper. 1992. "Enhanced leukotriene synthesis in leukocytes of atopic asthmatic subjects". *Br. J. Clin. Pharmacol.*, **33**(4): 423-30.
 26. Larsen, J. S. & E. P. Acosta. 1993. "Leukotriene-receptor antagonists and 5-lipoxygenase inhibitors in asthma". *Ann. Pharmacother.*, **27**(7-8): 898-903.
 27. Lai, C. K.; C. H. Chan; J. C. Leung & K. N. Lai. 1993. "Serum concentration of soluble interleukine 2 receptors in asthma. Correlation with disease activity". *Chest*, **103**(3): 782-6.
 28. Polosa, R.; A. Hasani; D. Pavia; J. E. Agnew; C. K. Lai; S. W. Clarke & S. T. Holgate. 1992. "Acute effect of inhaled bradykinin on tracheo-bronchial clearance in normal humans". *Thorax*, **47**(11): 952-6.
 29. Barnes, P. J. 1992. "Effect of bradykinin on airway function". *Agents Actions Suppl.*, **38**(p+3): 432-8.
 30. Trifilieff, A.; A. Da Silva & J. P. Gies. 1993. "Kinins and respiratory tract diseases". *Eur. Respir. J.*, **6**(4): 576-87.
 31. Ichinose, M.; N. Nakajima; T. Takahashi; H. Yamauchi; H. Inoue & T. Takashima. 1992. "Protection against bradykinin-induced bronchoconstriction in asthmatic patients by neurokinin receptor antagonist". *Lancet*, **340**:1248-51.
 32. Kumlin, M.; B. Dahlén; T. Björck; O. Zetterström; E. Granström & S. E. Dahlén. 1992. "Urinary excretion of leukotriene E₄ and 11-dehydro-thromboxane B₂ in response to bronchial provocations with allergen, aspirin, leukotriene D₄, and histamine in asthmatics". *Am. Rev. Respir. Dis.*, **146**(1): 96-103.
 33. Marini, M.; E. Avoni; J. Hollemborg & S. Matholi. 1992. "Cytokine mRNA profile and cell activation in bronchoalveolar lavage fluid from nonatopic patients with symptomatic asthma". *Chest*, **102**(3): 661-69.
 34. Haye-Legrand, I.; J. Cerrini & B. Raffestin and Cols. 1986. "Histamine contraction of isolated human airway muscle preparations: role of prostaglandins". *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **239**: 536-41.
 35. Manning, P.J.; G. L. Jones & P. M. O'Byrne. 1987. "Tachyphylaxis to inhaled histamine in asthmatics subjects". *J. Appl. Physiol.*, **63**: 1572-7.