

Asma: ayer y hoy*

Asthma: past and present

Dra. Patricia Murtagh^a

El asma no es una enfermedad nueva. Pero su incidencia sigue incrementándose en la actualidad y se ha convertido en el proceso crónico más frecuente en la infancia. Desde tiempos inmemoriales, tanto el asma como la epilepsia han atraído gran atención por su forma dramática de presentación. Los médicos de la Grecia clásica utilizaron por primera vez la palabra asma (que deriva del verbo *aazein*) y que significa exhalar con la boca abierta o sea jadear, diferenciándola de disnea (“*dys*” difícil, “*pnoea*” respiración).

Este cuadro ya había sido identificado en antiguos escritos egipcios y hebreos. El papiro de Ebers es uno de los más antiguos tratados médicos conocidos.

Fue redactado en el antiguo Egipto (1550 a.C.) y está fechado en el año 8° del reinado de Amenhotep I, de la dinastía XVIII. Descubierto entre los restos de una momia en la tumba de Assasif, en Luxor, por Edwin Smith en 1862, fue comprado luego por el egiptólogo alemán Georg Ebers, al que debe su nombre y traducción. Se conserva actualmente en la biblioteca de la Universidad de Leipzig. Es uno de los más largos documentos encontrados del antiguo Egipto, escrito en hierático; consta de 110 páginas, más de 700 fórmulas magistrales y remedios. En este documento se menciona algo sobre enfermedades respiratorias. No se describe claramente ninguna enfermedad específica, pero hay listas para el tratamiento de síntomas: tos, expectoración y sibilancias. Probablemente, una de las prescripciones más antiguas estaba hecha con higos, uvas, frutas del sicomoro, bayas de enebro, incienso, comino, vino, grasa de ganso y cerveza dulce. Un extracto de beleño (*Hyoscyamus muticus*), planta venenosa que abunda en el Mediterráneo y de la que se obtiene la hiosciamina o escopolamina (alcaloide con acción parasimpaticolítica intensa que inhibe los receptores muscarí-

nicos), se colocaba sobre un ladrillo caliente y se inhalaban sus emanaciones.

El texto “El Mishnah” del Talmud Babilónico, escrito en arameo y traducido al hebreo, contiene una frase que dice más o menos así “*ruah kezarit ba’ah alaw*” y su traducción sería “la corta respiración provoca la partida o sea la muerte”. Una de las particularidades del Talmud Babilónico, que forma parte del Pentateuco, y que merece ser recordada, es que falta la primera página de cada uno de los tratados que lo componen.

Homero (VIII a.C.) describe por primera vez en la *Ilíada*, en el canto XV, un ataque de asma, afección que sufre Héctor cuando uno de sus contrincantes le acierta una piedra en el pecho, por encima del borde del escudo, cerca del cuello. Como consecuencia de tan tremendo golpe Héctor aparece tendido en la llanura, con sus compañeros a ambos lados de él. Él, sin sentido, estaba atacado con un penoso ahogo. Luego, con la intervención divina, se recompuso, recobró su hálito vital y reconoció a sus compañeros; a la vez, su sofoco y sudor iban cesando pues la mente de Zeus lo iba despertando.

Poco después, es uno de los aqueos, Áyax, el que sufre el mismo mal que antes él había provocado a Héctor, cuando soporta el acoso ininterrumpido de muchos troyanos contra él: “fue presa de un penoso jadeo continuo y un sudor abundante le corría por doquier y no podía de modo alguno recobrar el aliento”. Son dos, pues, las circunstancias en las que los héroes homéricos sufren de asma, por un lado tras soportar un fortísimo golpe, y por el otro, en un momento de enorme desgaste físico.

En el *Corpus Hippocraticum*, el asma es referida nueve veces, pero sólo como un síntoma clínico. En sus ensayos sobre la influencia del clima sobre la salud, Hipócrates de Coz (460-360 a.C.) deter-

a. Servicio de Neonatología Hospital Nacional de Pediatría "Prof. Dr. Juan P. Garrahan.

* Conferencia pronunciada en la Sesión Inaugural del 5° Congreso Argentino de Neumonología Pediátrica. Salta, 19-22 de noviembre, 2008.

Conflicto de intereses: nada que declarar.

Correspondencia: Dr. Patricia Murtagh patrimurtagh@hotmail.com

Recibido: 19-12-08
Aceptado: 20-12-08

mina que tanto el asma como la epilepsia son frecuentes en la infancia y ambas son consideradas como visitas divinas. También sugirió la posibilidad de una condición hereditaria.

La primera descripción clínica reconocida de un ataque de asma fue hecha por Arataeus de Capadocia en el siglo II d.C., siendo una de las más elocuentes descripciones de dicha época. Sus enseñanzas permanecieron olvidadas durante siglos. Sus escritos griegos en dialecto jónico, fueron descubiertos y traducidos al latín en Venecia en 1552. Es el primero que define al asma como una enfermedad, poniendo énfasis en las sibilancias, en la tos seca e improductiva y en la imposibilidad de dormir acostados. Asocia el término ortopnea con el de asma. “Los pulmones sufren y las partes del cuerpo que ayudan a respirar se compadecen con ellos.” Describió la respiración rápida y ruidosa de los asmáticos y la ansiedad y el miedo que esta enfermedad provoca: “buscan ansiosamente los lugares abiertos ya que ninguna casa parece adecuada para su respiración”.

Las precisas observaciones clínicas hechas por Arataeus fueron olvidadas durante más de un milenio mientras la medicina estuvo bajo la influencia de Galeno de Pérgamo (129-200 d.C.).

Éste, quien construyó un formidable cuerpo de doctrina médica y contribuyó fundamentalmente a la comprensión del sistema nervioso, interpretó inadecuadamente la función del corazón y de los pulmones. Para Galeno, el corazón era el fuego abrasador que calentaba el cuerpo y la respiración introducía aire fresco que enfriaba este fuego abrasador, instilando “pneuma”, o se el espíritu vital dentro de la sangre. Pero Galeno, como clínico experimentado, aplicó sus teorías a la solución de los problemas de los enfermos que trató, particularmente a los aquejados de disnea, que él atribuía a disfunción de los músculos respiratorios.

Sin embargo, dos hechos iluminaron brevemente los oscuros tiempos de Galeno en relación a la interpretación del asma. Uno, fue el de Paulus Aegimetri (siglo VII d.C.), médico bizantino de Alejandría. Supuso que “el humor espeso y viscoso” era el responsable de obstruir el pasaje de aire dentro de los pulmones y consideró erróneas las ideas que se tenían en esa época acerca de la anatomía de los pulmones. Este punto de vista estaba sorprendentemente cerca de los conceptos actuales sobre el asma.

Las palabras del gran médico judío Moses Maimónides demuestran mucha sabiduría. Había nacido en Córdoba en el siglo XII, pero fue forzado a emigrar a Marruecos. Aprendió medicina en Fez

y se convirtió en el médico personal del sultán Saladino el Grande, cuyo hijo el príncipe Al-Afdal padecía asma y melancolía y a quien le recomendó que se trasladara del ambiente húmedo de Alejandría a El Cairo, por ser el clima más seco. Escribió el primer tratado más completo de la enfermedad. Él enseñaba que el paciente debía ser tratado como una totalidad y humildemente reconocía sus limitaciones terapéuticas. “Esta enfermedad tiene muchos aspectos etiológicos, no puede ser tratada sin el pleno conocimiento de la constitución del paciente. Además, no tengo ninguna cura mágica que pueda relatar.”

La cultura china conocía el asma como xiao-chuan, literalmente “respiración silbante”, y para ellos era, al igual que las demás enfermedades, una alteración en la fuerza vital (ch’i). El ch’i podía ser modificado mediante hierbas, acupuntura, masajes, dieta y ejercicio.

El desarrollo de la medicina tradicional china se basa en la cuidadosa observación del paciente, toma del pulso seriada y tratamientos holísticos dirigidos a la restauración total de la persona enferma, más que a procesos concretos o localizados en un simple órgano o sistema (Tai ch’i).

El año 1552 marca la que fue, quizás, la más famosa consulta por asma, en los anales de la historia de la medicina. Gerolamo Cardamo, profesor de Medicina en la Universidad de Pavia fue llamado para tratar en Escocia a John Hamilton (Arzobispo de St. Andrew’s), quien sufría asma de diez años de evolución con deterioro progresivo. Cardamo es, probablemente, uno de los médicos más excéntricos para escribir acerca del asma. Sus notas clínicas y sus consejos para el Arzobispo cubren más de veinte folios. Cardamo basó sus conclusiones en las falsas suposiciones fisiopatológicas que prevalecían en esa época. Se pensaba que los “vapores” o fluidos ascendían de los pulmones hacia el cerebro, de donde eran expulsados hacia la atmósfera enrarecida. Los vapores eran eliminados a través de la piel, pero los fluidos se espesaban y al adquirir mayor peso descendían por la traquea de nuevo hacia los pulmones donde causaban irritación por su gran viscosidad. En su viaje a Edimburgo, Cardamo asistió a una conferencia clínica en París. Una controversia se había presentado y era acerca de las condiciones del cerebro del Arzobispo. La duda era si el cerebro era “caliente” o “frío”. Para los médicos parisinos era “frío”. Por lo tanto, insistían en que hubiera un brasero con carbón ardiendo en cualquier lugar donde el Arzobispo estuviera, incluso en su carricoche. No podía

tomar aire fresco y debía comer comidas muy calientes rociadas con un vino también caliente.

Cardamo insistía por su lado, que el cerebro era "caliente", probablemente al ver el fracaso de lo prescripto hasta entonces. Y atribuye el asma del Arzobispo a la alta temperatura de su cerebro. Decide entonces hacer una purga del cerebro y de todo el cuerpo. Le prescribe un precipitado de elaterium (pepinillo del diablo) extremadamente amargo, en leche de cabra y ungüentos que se debían aplicar en el cráneo a base de brea, mostaza y otros brebajes. Después debía lavarse la cabeza con agua tibia con agregado de cenizas, darse una ducha fría y masajear todo el cuerpo con trapos secos y fríos.

Más que de esta rutina diaria, el Arzobispo debe haberse beneficiado porque se le permitió salir de sus habitaciones mal ventiladas y llenas de humo, tomar aire fresco y, fundamentalmente, porque le fue prohibido dormir en su colchón de plumas.

El asma del Arzobispo es uno de los primeros ejemplos citados de control ambiental y evitación de alérgenos. Aunque Cardamo seguía pensando en que tenía el cerebro "caliente" por el calor, originado por las plumas, y que subía al encéfalo por la columna.

Jean Baptiste van Helmont, nacido en Bruselas en 1577, es una de las figuras más interesantes de esta época. Fue conocido como el descubridor del anhídrido carbónico o gas silvestre. Fue el primer médico generalista que padeciendo asma, escribió sobre ella. Describió vívidamente las características esporádicas de los ataques y los comparó con las convulsiones de la epilepsia, denominando al asma "la epilepsia de los pulmones". Refiere el caso de un cierto monje de la orden de San Francisco que se dedicaba a destruir casas y templos. Y que cada vez que estos eran barridos o el viento soplaba levantando el polvo, él caía bruscamente casi como si estuviera ahogado. Este mismo monje también desencadenaba sus ataques de asma cuando comía pescado frito en aceite. Se caía desmayado, sin poder respirar, como si fuera un hombre ahorcado.

Dos médicos ingleses de la segunda mitad del siglo XVII, Thomas Willis y sir John Floyer, escribieron extensamente y racionalmente acerca del asma. Willis consideraba al asma una enfermedad alarmante: "No hay nada más intenso y terrible como los accesos de asma". A pesar de que sus conceptos acerca del funcionamiento de los pulmones estaban influenciados por las ideas de Galeno, algunas de sus observaciones estaban curiosa-

mente actualizadas. "Por lo tanto, cualquiera sea la causa que provoque el hervor de la sangre: el movimiento del cuerpo o de la mente, el exceso de frío o de calor intenso, el beber vino, el deseo sexual y aun a veces el mero calor de la cama pueden causar, en aquellos que están predispuestos, un ataque de asma."

Por su parte, Floyer, que sufrió durante treinta años la tiranía del asma, decía: "El asma consiste en una respiración laboriosa con los hombros levantados; el asmático no puede toser, ni estornudar, ni hablar con facilidad, ya que le es imposible exhalar una cantidad suficiente de aire para estas acciones".

Ambos, Willis y Floyer, diferenciaron el asma "convulsiva o periódica" del asma "neumónica". En esa época ya habían sido descritos "los tubos de los pulmones" y se tenía idea de que estas vías aéreas, los bronquios, estaban implicadas en la enfermedad. Floyer escribe acerca del asma periódica: "He hecho responsable del asma al enderezamiento, constricción y compresión de los bronquios", mientras que Willis afirma que era debida a "los calambres de las fibras móviles de los bronquios".

Para ambos, el asma neumónica era una situación más crónica asociada a obstrucción de los bronquios por "humores espesos". Es interesante referir que cuando Willis y Floyer escribían acerca del asma todavía no se tenía una idea exacta sobre la función de los pulmones. Ellos creían, como sus predecesores, que el aire servía, exclusivamente, para enfriar la sangre.

Es recién en la segunda mitad del siglo XVIII que Antoine Lavoisier demuestra concluyentemente que un gas, llamado por él *oxígeno*, era tomado del aire por medio de la respiración y que este gas era esencial para la vida.

En el año 1779, Paul Varnier describe la habilidad de los bronquios normales para contraerse en su artículo "Sur l'Irritabilité des Poumons".

Franz Reisseisen (famoso anatomista de Estrasburgo) demuestra, en 1822, que la pared bronquial posee una capa bien diferenciada de músculo que, cuando se contrae, provoca la constricción bronquial.

En 1819, Krimer comprueba que la estimulación del nervio vago provoca broncoconstricción y René Laënnec, en 1826, afirma que el broncospasmo desencadenado por un estímulo nervioso es una característica esencial del asma.

El médico inglés Henry Hyde Salter (Charing Cross Hospital) publica, en 1860, su tratado: *On asthma, its pathology and treatment*. Basado en su experiencia con cientos de pacientes y, seguramente, en sus propios sufrimientos. Es el mejor libro

sobre la enfermedad aparecido en ese siglo, que aún hoy mantiene su vigencia. Salter define al asma como “Disnea paroxística de características peculiares y aparición periódica, con intervalos de respiración normal entre los ataques”. Considera que la causa de este cuadro es “el efecto de una perversión nerviosa”.

Tenía el concepto de la naturaleza hereditaria del asma, de su relación con ciertas “idiosincracias”, como las emanaciones de animales domésticos y de la importancia de los aspectos emocionales en su etiopatogenia.

Es en este libro donde se encuentra una de las descripciones más exactas, pero asimismo, más terribles de la enfermedad que él mismo padecía: “El asma es una enfermedad no solamente rara, sino que provoca uno de los sufrimientos más espantosos. Los horrores del paroxismo asmático superan en mucho a cualquier dolor corporal agudo. La sensación de ahogo inminente, el forcejeo agonizante por el hálito vital son tan terribles, que no es posible explicarlos sin compartirlos con el que los sufre. Una facies, expresión de la ansiedad más intensa, incapaz de moverse, de hablar e incluso de hacer señas, un tórax distendido e inmóvil, cabeza inclinada hacia atrás entre los hombros elevados, los músculos respiratorios, rígidos y tirantes como cuerdas, tensándose y estirándose en cada movimiento respiratorio. La piel pálida o lívida, fría y sudorosa, tales son los signos a través de los que se expresa esta tremenda dolencia. E incluso durante los intervalos sanos, los sufrimientos del asmático no cesan.

Parece estar bien, va de un lado a otro como sus iguales y está entre ellos, pero sabe que es totalmente distinto a ellos. Lleva consigo la carga de su enfermedad dondequiera que vaya, sabe que está herido, es consciente de que no está sano...”.

Asma y alergia

En 1902, Charles Richet y Paul Portier describen el fenómeno de anafilaxia (experimentando con inyecciones de anémonas marinas [Actina] y aguas vivas).

Y en 1906, von Pirquet y Bela Schick (con suero de caballo) sugieren el término de “alergia”, del griego “allos” (otro).

John Auer y Paul Lewis, en el año 1910, establecen que la causa de muerte en la anafilaxia es la asfixia por constricción bronquiolar.

Leonard Noon (St. Mary’ Hospital, de Londres) comienza, en 1911, con las primeras pruebas cutáneas y luego, con su inmediata consecuencia: los

tratamientos desensibilizantes. Noon y John Freeman, en Londres, y Robert Anderson Cooke, en EE.UU., son los pioneros en este campo.

Isaac Chandler Walter, en 1918 introduce los términos de asma “intrínseca y “extrínseca” según la respuesta negativa o positiva de las pruebas cutáneas.

Reconocida la base alérgica del asma, la investigación se orientó a la identificación de todos los posibles alérgenos: pólenes, hongos, agentes químicos y drogas. Van Leeuwen describe el asma inducida por aspirina (1928).

En 1928, Hermann Dekker considera que una especie de piojo (que él llama en alemán “milben”) es un alérgeno importante en el asma. Pero es recién en 1967 que un grupo de la Universidad de Leiden identifica al *Dermatophagoides pteronyssinus* en el polvo doméstico.

En 1923, A. F. Coca introduce el término de “atopía” para describir la hipersensibilidad a alérgenos que depende de una predisposición hereditaria y que es mediada por un agente sensibilizante (“reagina”).

La IgE fue identificada en 1968 y se desarrolla el RAST, para medir anticuerpos IgE *in vitro*.

Asma y eosinófilos

En 1879, Ehrlich describe los eosinófilos e inmediatamente se asocia a esta célula con el asma.

En 1908, Ellis demuestra en un paciente fallecido por asma la asociación de eosinofilia en sangre y en el tejido pulmonar.

Entre 1922-1933 varios investigadores publican hallazgos anatomopatológicos de infiltraciones eosinofílicas importantes en bronquios, tapones mucosos bronquiales y engrosamiento de la membrana basal en pacientes fallecidos por asma.

Asma, mediadores e hiperreactividad

En el año 1907, se implica a la histamina en la patogenia de las enfermedades alérgicas. Años después (1946), se demuestra que el compuesto inhalado o por vía parenteral induce una caída de la capacidad vital (CV) en pacientes asmáticos, pero no en individuos no asmáticos.

En el año 1947, se inicia la realización de las pruebas de provocación bronquial para evaluar la hiperreactividad bronquial con diferentes sustancias: extractos de pólenes, polvo doméstico, carbacol, histamina, metacolina.

En 1969, se demuestra la mayor cantidad de músculo liso en la pared bronquial de los asmáticos. Poco tiempo después, en 1973, se determina que este aumento de masa muscular es fundamen-

talmente por hiperplasia, pero también por hipertrofia de las fibras musculares.

Asma y terapéutica

Los compuestos anticolinérgicos son probablemente las más antiguas drogas usadas para el tratamiento del asma.

Ya en el siglo VII, en la India, en el *Yogaratanakara*, uno de los más renombrados tratados de la medicina hindú, se menciona el uso de especies de *Datura* (*Datura stramonium*).

En el año 1833, se aísla la atropina (@Daturine) y se demuestra que tiene un efecto broncodilatador y es muy útil en los pacientes con secreciones bronquiales excesivas. Cigarrillos con sulfato de atropina aumentan la CV. Esta droga da origen, posteriormente, al anticolinérgico cuaternario de uso actual, como es el bromuro de ipratropium.

La efedrina se aísla en 1887, derivada de la *Ephedra*. Era ya usada hace 5.000 años, por los chinos, como la hierba Ma Huang para diversas enfermedades. Durante mucho tiempo fue un tratamiento popular y efectivo para el asma.

En 1865, se descubre la adrenalina de la médula suprarrenal y se demuestra que es una potente sustancia que eleva la presión arterial (1895). En 1904, su aislamiento inicia una nueva era en el tratamiento del asma.

En el año 1929, se intenta su uso por inhalación, pero recién en la década de 1960 se dispone de un derivado de la adrenalina, el isoproterenol, para su uso en aerosoles. Pero luego de comenzada su implementación se lo responsabiliza de la gran mortalidad por asma ocurrida en Gran Bretaña en dicha época y, por lo tanto, se suspende su aplicación.

Ahlquist distingue los receptores adrenérgicos α y β en 1948. Los β fueron diferenciados en β_1 y β_2 , abriéndose el camino para los potentes β_2 adrenérgicos selectivos, que usamos actualmente. Y el desarrollo de los β_2 adrenérgicos de acción prolongada (LABA) en 1991 y, recientemente, en el 2005, la síntesis de los β_2 adrenérgicos de 24 h de duración (indacaterol).

Se comienza con el uso del ACTH en las enfermedades alérgicas en el año 1949.

En 1955, los glucocorticoides, fundamentalmente la prednisona y la metilprednisolona, demuestran ser superiores en las crisis asmáticas por tener menor efecto mineralocorticoide y compromiso sistémico.

En el año 1972, en Gran Bretaña desarrollan los glucocorticoides inhalados de acción tópica (dipropionato de beclometasona, flunisolina, budeso-

nide, fluticasona) que se han convertido en los fármacos de primera elección como antiinflamatorios en el asma crónica, aunque no han logrado disminuir su incidencia.

Los factores genéticos tienen gran importancia como determinantes de riesgo para el desarrollo del asma, ya que ésta es esencialmente una enfermedad poligénica.

En los últimos tiempos se han realizado muchos estudios poblacionales tratando de identificar a los genes involucrados. Pero hay más preguntas que respuestas.

Se han realizado varios tipos de estudios de enlace, pero ninguno ha demostrado la presencia de "genes mayores" que expliquen de forma evidente la mayor susceptibilidad para la enfermedad. Sin embargo, se ha logrado identificar en el gen del cromosoma 5q 31.33 varios polimorfismos de genes candidato, como los β_2AR , nivel de IgE e interleuquinas IL-4 e IL-13.

Y, finalmente, llegamos a la pregunta trascendental del tema:

¿Qué es el asma?

A pesar de todos los avances ocurridos en los últimos tiempos, la causa del asma permanece desconocida y no podemos contestar a esta pregunta.

La pobre comprensión de las causas, de la historia natural y del comportamiento de las vías aéreas, nos ha llevado, según Ann J Woolcock y Peter Barnes, al uso de la palabra "asma" de muy diversas maneras: para describir síntomas, describir exacerbaciones o describir las anomalías fundamentales de las vías aéreas.

Al no saber exactamente qué es el asma, no podemos determinar si se trata de una única enfermedad de las vías aéreas que varía en gravedad o si es un comportamiento anormal de las vías aéreas, que se estrechan excesivamente como resultado de diversos factores actuando en forma única o en conjunto para producir la disminución de su calibre y, por lo tanto, los síntomas.

El concepto actualmente más aceptado es que "asma" es un comportamiento anormal de las vías aéreas y probablemente del músculo liso bronquial.

La hipótesis dominante de este comportamiento anormal es la inflamación, orquestada por citoquinas de células TH2 (interleuquinas [IL]-4, IL-5 y IL-13) que engrosan el espesor de las vías aéreas. Los mediadores causan contracción del músculo liso y llevan a esta pared engrosada a estrecharse y/o cerrarse.

Pero existen muchos temas polémicos: ¿Cuál es

el papel de la infección? ¿Cuán importantes son los factores genéticos? ¿Cómo actúan los factores ambientales en relación con la predisposición genética para causar inflamación de las vías aéreas?

¿Por qué el asma difiere en gravedad en los distintos pacientes? ¿Cuál es el rol de la IgE? ¿Cómo debe ser tratada el asma? ¿Cuál es el resultado o evolución a largo plazo con el tratamiento?

La comprensión global del asma falta porque no hay datos suficientes sobre cómo se relaciona la inflamación con los factores genéticos, cómo inter-

vienen los factores desencadenantes y sobre cómo se conectan cada uno de estos hechos entre sí.

Y mirando de nuevo el ayer, recordamos las características del Talmud Babilónico, en el que falta, de cada uno de los tratados que lo componen, la primera página.

Interrogado sobre este hecho un gran maestro judío del siglo XVIII, Rabi Levi Yitzhak de Berdichev, nos dice: “Esto es así porque, por muchas páginas que lea el estudioso, nunca debe olvidar que no ha alcanzado a leer aún la mismísima primera página”. ■

Fe de erratas

En el listado de revisores de trabajos recibidos durante el año 2008, publicado en *Arch Argent Pediatr* 2008; 107;(1):96 se omitieron inadvertidamente los Dres. Jaime Altcheh y Ramón Exeni.

En el índice de autores publicado en *Arch Argent Pediatr* 2008; 106(6): 574-576, se omitieron los Dres. Dipierri JE, pág. 219 y Grandi C, pág. 219.