



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA  
DE MÉXICO**

---

---

**FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMADADES  
RESPIRATORIAS  
ISMAEL COSIO VILLEGAS**

**“Concentraciones plasmáticas y urinarias de  
serotonina y ácido 5 indolacético en  
asma aguda grave”**

**TESIS**

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE  
ESPECIALISTA EN NEUMOLOGÍA**

**PRESENTA:**

**DRA. FABIOLA ZÚÑIGA GONZÁLEZ**

**Tutor**

**Dra. Patricia Segura Medina  
Jefe del departamento de Hiperreactividad Bronquial.  
Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias**

**Asesor.**

**Dr. José Luis Carrillo Alduenda.  
Médico adscrito a Clínica de Sueño  
Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias**





Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## Indice

|  |    |
|--|----|
| Introducción .....                             | 1  |
| Definición .....                               | 2  |
| Prevalencia .....                              | 4  |
| Mortalidad .....                               | 5  |
| Impacto en Salud Pública .....                 | 6  |
| Diagnóstico.....                               | 9  |
| Clasificación .....                            | 12 |
| Crisis de asma .....                           | 18 |
| Fisiopatología .....                           | 25 |
| Serotonina y Asma .....                        | 27 |
| Cromatografía líquida de alta eficiencia ..... | 30 |
| Justificación .....                            | 31 |
| Hipótesis .....                                | 32 |
| Objetivo general.....                          | 33 |
| Objetivos específicos .....                    | 34 |
| Intervención .....                             | 35 |
| Resultados .....                               | 37 |
| Discusión .....                                | 47 |
| Conclusiones .....                             | 49 |
| Bibliografía .....                             | 50 |

## **Introducción**

Asma es una enfermedad de prevalencia mundial, los pacientes afectados por esta enfermedad de las vías aéreas, sufren de exacerbaciones ó crisis de asma durante las cuales pueden perder la vida.

La fisiopatología de esta enfermedad ha sido ampliamente estudiada, sin embargo persiste una amplia gama de mecanismos por definir.

El Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias encabeza en México la investigación orientada al estudio del asma, siendo una de las principales causas de atención de consulta externa, hospitalaria y del servicio de urgencias, es también objeto de estudio por parte de distintos departamentos.

Una de las líneas de investigación respecto a la fisiopatología es el papel de la serotonina (5HT) como mediador inflamatorio pulmonar.

El presente trabajo esta orientado a documentar concentraciones plasmáticas y urinarias de 5HT y su principal metabolito ácido 5 indolacético (5HIAA) y su relación con la gravedad de la crisis de asma medida por datos clínicos y volumen espiratorio forzado en el primer segundo medido pr espirometría.

## Definición

“ El asma es una enfermedad crónica que se caracteriza por ataques recurrentes de disnea y sibilancias, que varían en gravedad y frecuencia de una persona a otra. Los síntomas pueden sobrevenir varias veces al día o a la semana y en algunas personas se agravan durante la actividad física o por la noche” Organización Mundial de la Salud (OMS).<sup>1</sup>

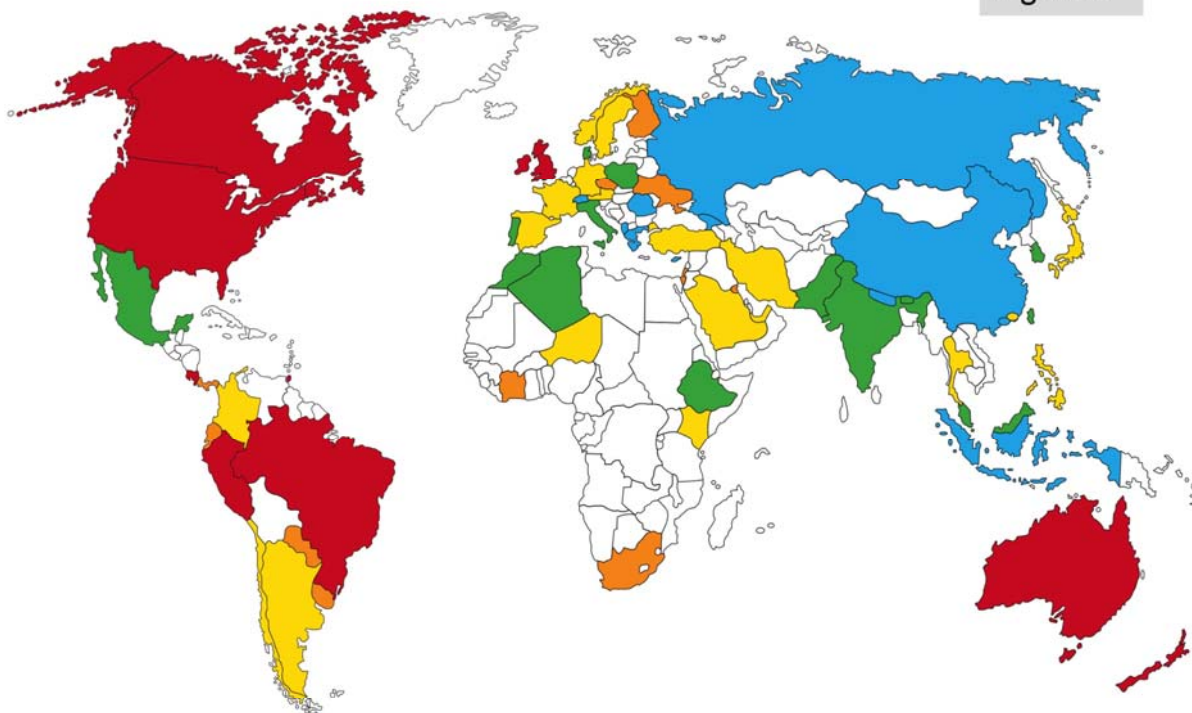
El asma es una enfermedad de gran prevalencia mundial; con el objeto de estandarizar atención y manejo de los pacientes asmáticos; se han formado distintas iniciativas, grupos de estudio y asociaciones de trabajo multinacionales, que han postulado sus propias definiciones algunas de las cuales se mencionan a continuación:

- Iniciativa Global para el Asma (GINA) (global initiative for asthma): “El asma es una enfermedad inflamatoria crónica de la vía aérea, en la cual diversas células y elementos celulares desempeñan un papel importante. La inflamación crónica induce a un aumento en hiperreactividad de la vía aérea que provoca los episodios recurrentes de sibilancias, disnea, dificultad respiratoria y tos particularmente en la noche o temprano en la mañana. Estos episodios se asocian generalmente a una obstrucción extensa y variable del flujo aéreo pulmonar que es a menudo reversible ya sea espontáneamente o con el tratamiento” .<sup>2</sup>
- British Thoracic Society (BTS): El diagnóstico de asma es clínico. No existe una definición estándar de oro. Central a todas las definiciones es la presencia de síntomas (más de uno de los siguientes: sibilancias, disnea, opresión torácica y tos) y obstrucción variable de la vía aérea, descripciones más recientes incluyen hiperreactividad e inflamación. Como se relacionan ambos elementos entre sí, cual es la mejor manera de medirlos y de que forma contribuyen a las manifestaciones clínicas del asma permanece poco claro.<sup>3</sup>
- Unión internacional contra la tuberculosis y las enfermedades respiratorias (UICTER): El asma es una enfermedad caracterizada por ataques espontáneos de disnea con sibilancias, predominantemente nocturnos. Esta enfermedad evoluciona más o menos gravemente durante varios años y en ocasiones, durante toda la vida. Un manejo correcto de la enfermedad conduce a la disminución o casi total desaparición de los síntomas y permite al enfermo llevar una vida controlada puede; volverse crónica desarrollando una limitación permanente al flujo aéreo, conducir a una significativa discapacidad física y social, causar la muerte debido a una crisis grave.<sup>4</sup>
- Sociedad española de neumología y cirugía torácica (SEPAR). Guía GEMA (Guía española para el manejo del asma): El asma es un síndrome que incluye diversos fenotipos que comparten manifestaciones clínicas similares pero de etiologías probablemente diferentes. Desde un punto de vista pragmático se podría definir como una enfermedad inflamatoria crónica de las vías respiratorias, en cuya patogenia intervienen diversas células y mediadores de la inflamación,

condicionada en parte por factores genéticos y que cursa con hiperrespuesta bronquial y una obstrucción variable al flujo aéreo, total o parcialmente reversible, ya sea por la acción medicamentosa o espontáneamente.<sup>5</sup>

# Mapa mundial de prevalencia de asma

Figura 1



Proporción de la población %

Red:  $\geq 10.1$   
Yellow: 5.1 - 7.5

Orange: 7.6 - 10.0  
Green: 2.5 - 5.0

Blue:  $> 2.5$

White: No hay datos disponibles

|                   |      |                 |     |               |     |           |     |
|-------------------|------|-----------------|-----|---------------|-----|-----------|-----|
| Escocia           | 18.4 | Sudáfrica       | 8.1 | Portugal      | 5.5 | México    | 3.3 |
| Inglaterra        | 15.3 | Checoslovaquia  | 8.0 | Uzbekistán    | 5.5 | Etiopía   | 3.1 |
| Nueva Zelanda     | 15.1 | Finlandia       | 8.0 | Macedonia     | 5.4 | Dinamarca | 3.0 |
| Australia         | 14.7 | Malta           | 8.0 | Argentina     | 4.6 | India     | 3.0 |
| Irlanda           | 14.6 | Costa de marfil | 7.8 | Irán          | 4.5 | Taiwan    | 2.6 |
| Canada            | 14.1 | Turquía         | 7.4 | Estonia       | 5.4 | Chipre    | 2.4 |
| Perú              | 13.0 | Líbano          | 7.2 | Nigeria       | 5.1 | Suiza     | 2.3 |
| Trinidad y Tobago | 12.6 | Kenia           | 7.0 | Chile         | 4.9 | Rusia     | 2.2 |
| Costa Rica        | 11.9 | Alemania        | 6.9 | Singapur      | 4.8 | China     | 2.1 |
| Brasil            | 11.4 | Francia         | 6.8 | Malasia       | 4.8 | Grecia    | 1.9 |
| E.E.U.U.          | 10.9 | Noruega         | 6.8 | Italia        | 4.5 | Georgia   | 1.8 |
| Fiji              | 10.5 | Japón           | 6.7 | Pakistán      | 4.3 | Nepal     | 1.5 |
| Paraguay          | 9.7  | Suiza           | 6.5 | Tunisia       | 4.3 | Rumani    | 1.5 |
| Uruguay           | 9.5  | Tailandia       | 6.5 | Polonia       | 4.1 | Makau     | 0.7 |
| Israel            | 9.0  | Hong Kong       | 6.2 | Algeria       | 3.9 |           |     |
| Barbados          | 8.9  | Filipinas       | 6.2 | Corea del Sur | 3.9 |           |     |
| Panamá            | 8.8  | Bélgica         | 6.0 | Bangladesh    | 3.8 |           |     |
| Kuwait            | 8.5  | Austria         | 5.8 | Marruecos     | 3.8 |           |     |
| Ucrania           | 8.3  | España          | 5.7 | Palestina     | 3.6 |           |     |
| Ecuador           | 8.2  | Arabia Saudita  | 5.6 |               |     |           |     |

Masoli M, Fabian D, Holt S, Beasley R. The global burden of asthma: executive summary of the GINA Dissemination Committee Report. Allergy 2004 59;469 - 478.

## Prevalencia

Se estima que actualmente hay 300 millones de personas portadoras de asma en el mundo. Los patrones internacionales de prevalencia no pueden ser explicados por el conocimiento actual respecto a causalidad del asma, por lo que se considera como prioritaria la investigación sobre causalidad y estrategias de prevención primaria.

La prevalencia de esta enfermedad aumenta conforme se adquieren estilos de vida urbanizados, "occidentales" por lo que se espera que aumente afectando a 100 millones de personas más en el año 2025.<sup>6</sup>

Se diseñó un mapa mundial de prevalencia de asma dividiendo a los países de acuerdo al porcentaje estimado de población afectada en grupos; México se encuentra dentro del grupo con prevalencia entre 2.5 y 5 %. Ver figura 1.

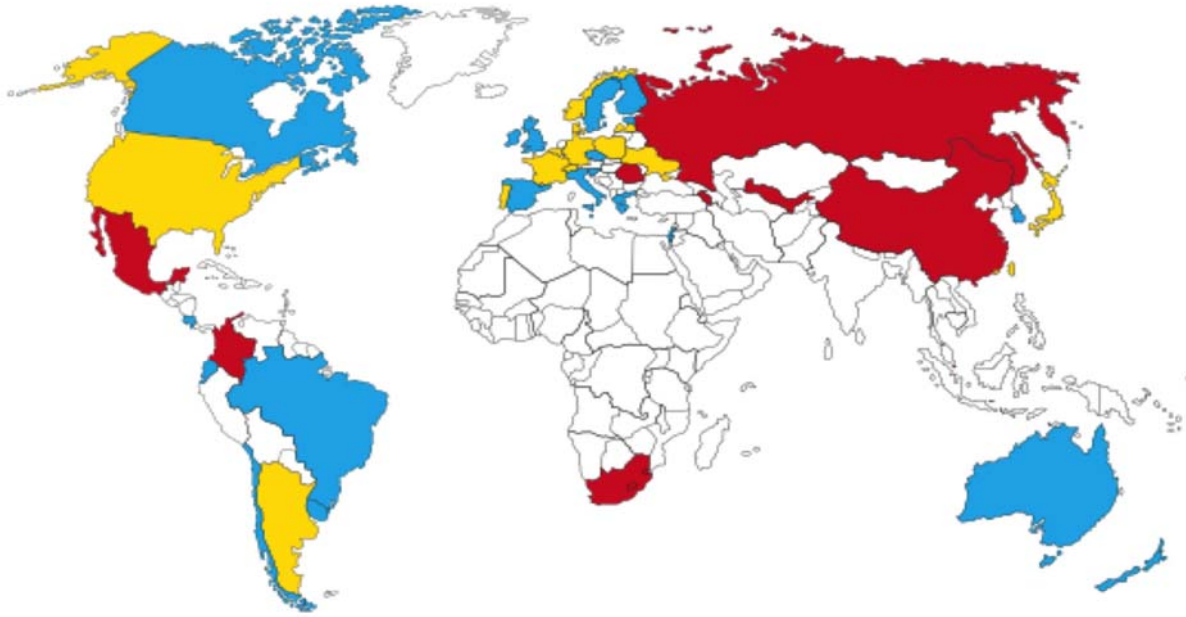
Cuando son utilizados instrumentos más estrictos para la estimación o el diagnóstico de asma la prevalencia puede variar. Con el objeto de estudiar la prevalencia y severidad de asma, rinitis y alergia en niños se inició en 1994, con la participación de 56 países el estudio ISAAC (International Study of Asthma and Allergies in Childhood)<sup>7</sup>. En México la Dra. María Isabel Totto-Cano y cols. Identificaron en la Ciudad de Cuernavaca Morelos una prevalencia de 5.8% por diagnóstico médico y de 21.8% por sibilancia.<sup>8</sup> Dentro de este mismo grupo de estudio en 1988 Barraza Villareal y colaboradores documentaron una prevalencia similar (6.8% y 20%) en Ciudad Juárez Chihuahua.<sup>9</sup>

Los estudios epidemiológicos utilizan distintos cuestionarios para estimar prevalencia y gravedad del asma Behavioral risk factor surveillance system (BRFSS),<sup>11</sup> National asthma survey (NAS)<sup>12</sup> NSLY79 Children and young adults, International study of asthma and allergies in childhood (ISSAC)<sup>13,14</sup>, cabe mencionar que existen distintas versiones generadas por los sistemas de salud de cada país y que han sido validados por otros países, la recomendación respecto a su uso se orienta únicamente para estudios epidemiológicos.<sup>15-16</sup> No son herramientas utilizadas para diagnóstico o estudios clínicos.



Figura 2

**Mapa mundial de mortalidad por asma**



Tasas de casos de asma fatal (por 100,000 asmáticos)

● ≥10.0   
 ● 5.1 - 10   
 ● 0 - 5   
 ○ No hay datos disponibles

|             |      |                |     |
|-------------|------|----------------|-----|
| China       | 36.7 | Alemania       | 5.1 |
| Rusia       | 28.6 | España         | 4.9 |
| Uzbequistán | 27.2 | Corea del Sur  | 4.9 |
| Albania     | 20.8 | Checoslovaquia | 4.8 |
| Sudafrica   | 18.5 | Israel         | 4.7 |
| Rumania     | 14.7 | Nueva Zelanda  | 4.6 |
| MEXICO      | 14.5 | Costa Rica     | 3.9 |
| Malta       | 11.6 | Australia      | 3.8 |
| Colombia    | 10.1 | Irlanda        | 3.6 |
| Dinamarca   | 9.3  | Italia         | 3.6 |
| Ucrania     | 8.7  | Chile          | 3.5 |
| Japón       | 8.7  | Inglaterra     | 3.2 |
| Bélgica     | 7.7  | Escocia        | 3.0 |
| Noruega     | 7.1  | Austria        | 2.6 |
| Suiza       | 7.0  | Ecuador        | 2.3 |
| Portugal    | 6.9  | Grecia         | 2.1 |
| Polonia     | 6.6  | Uruguay        | 2.1 |
| Francia     | 6.5  | Suiza          | 2.0 |
| Tailandia   | 6.2  | Brasil         | 1.8 |
| Argentina   | 5.8  | Canada         | 1.6 |
| Hong Kong   | 5.6  | Finlandia      | 1.6 |
| E.U.A       | 5.2  |                |     |

Masoli M, Fabian D, Holt S, Beasley R. The global burden of asthma: executive summary of the GINA Dissemination Committee Report. Allergy 2004 59;469 - 478.

## **Mortalidad**

Se han comparado las tasas de mortalidad por asma entre los distintos países estudiando al grupo de edad entre 5 y 34 años. En este grupo el diagnóstico por asma está firmemente establecido y se ha demostrado que el número de casos falsos-positivos (muertes por otras causas atribuidas de forma errónea a asma) y falsos-negativos (muertes por asma atribuidas a otras causas) es extremadamente bajo.<sup>6</sup> Ver figura 2.

México se sitúa en los países considerados con mortalidad más alta con una tasa de 14.5.<sup>6</sup>

La relación entre prevalencia y mortalidad por asma no es paralela entre los distintos países. El tratamiento a largo plazo, determinado en parte por la disponibilidad de medicamentos y el manejo adecuado durante las exacerbaciones son dos elementos que modifican de forma determinante esta relación.<sup>17</sup> Ver figura 3.

## **Impacto en Salud Pública y Objetivos del Tratamiento.**

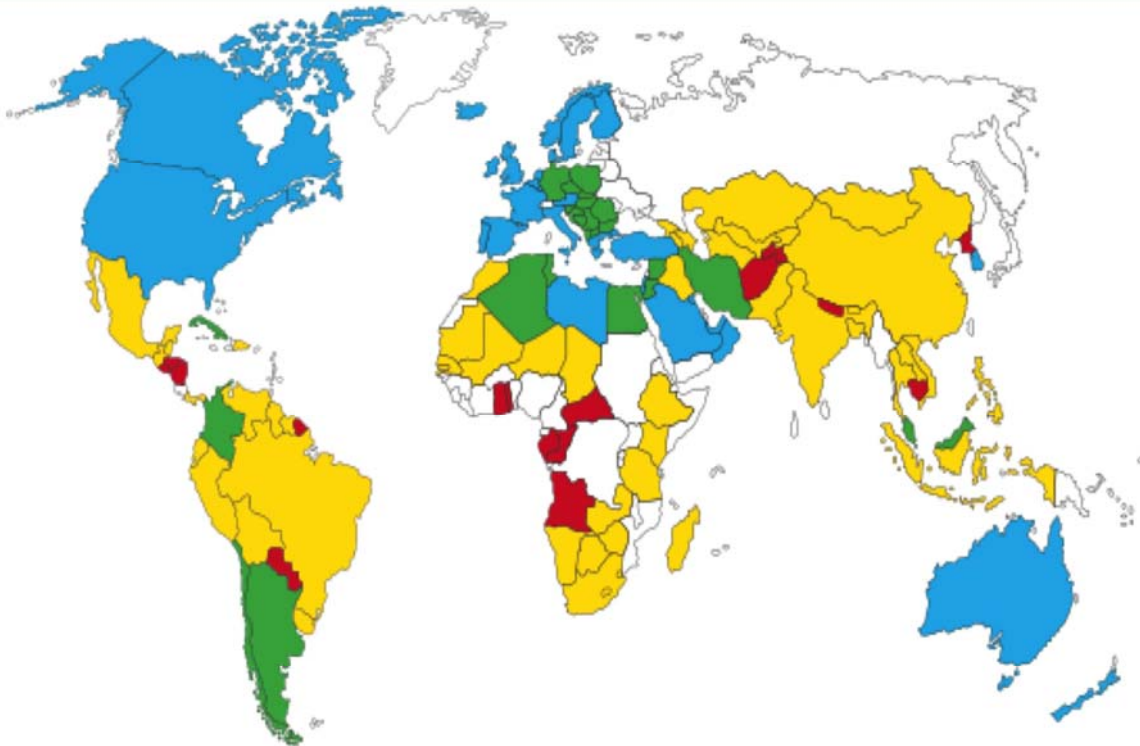
Además del riesgo de morir durante un evento de asma fatal, los pacientes asmáticos pueden experimentar deterioro progresivo de su calidad de vida relacionado a ausentismo escolar, aislamiento social y pérdida de oportunidades laborales.

El asma es una enfermedad crónica que puede conducir a discapacidad permanente. Los costos de tratamiento de esta enfermedad aumentan conforme aumenta el descontrol de la misma.<sup>17-18</sup>

En cada país los sistemas de salud han planteado objetivos para el tratamiento del asma. Los objetivos a largo plazo se agrupan en dos; en el primer grupo están las acciones orientadas a evitar el deterioro en la salud y la calidad de vida del paciente y en el segundo grupo se señalan las acciones orientadas a disminuir los riesgos de fallecer, identificando los factores que ponen en riesgo la vida de los pacientes asmáticos durante una crisis de asma.<sup>19-20</sup>

Figura 3

**Mapa mundial de disponibilidad de medicamentos esenciales**



**WHO acceso a medicamentos esenciales básicos.**

● < 50 %   
 ● 50 - 80 %   
 ● 81 – 95%   
 ● > 95 %   
 ○ No hay datos disponibles

| > 95%          | 81 a 95 %      | 50 a 80 %  | 50 a 80%      | < 50%        |
|----------------|----------------|------------|---------------|--------------|
| E.U.A          | Brunei         | India      | Belice        | Paraguay     |
| Canada         | Malasia        | Pakistan   | México        | Guyana       |
| Nueva Zelanda  | Singapur       | Uzbekistan | Sudafrica     | Nicaragua    |
| Libia          | Albania        | Kirgustan  | Namibia       | Honduras     |
| Arabia Saudita | Eslovenia      | Armenia    | Bostwana      | Salvador     |
| Oman           | Albania        | Rusia      | Zimbawe       | Mozambique   |
| Israel         | Macedonia      | Mongolia   | Zambia        | Malawi       |
| Turkía         | Bulgaria       | Indonesia  | Kenia         | Angola       |
| Japón          | Serbia         | Filipinas  | Etiopia       | Congo        |
| Corea del Sur  | Bosnia         | Vietnam    | Chad          | Gabón        |
| Reino Unido    | Checoslovaquia | Laos       | CostadeMarfil | Burundi      |
| Francia        | Polonia        | Taiwan     | Senegal       | Ruanda       |
| Alemania       | Estonia        | Bangladesh | Mauritania    | Uganda       |
| España         | Rumania        | Ucrania    | Marruecos     | Somalia      |
| Portugal       | Hungría        | Lituania   | Madagascar    | Sudan        |
| Holanda        | Croacia        | Bolivia    | Gambia        | Nigeria      |
| Finlandia      | Argentina      | Perú       | Irak          | Ghana        |
| Noruega        | Chile          | Ecuador    |               | Liberia      |
| Italia         | Colombia       | Venezuela  |               | SierraLeona  |
| Belgica        | Cuba           | Brazil     |               | GuineaBissau |
| Grecia         | Siria          | Panama     |               | Guinea       |
| Islandia       | Iran           | Guatemala  |               | Afganistán   |

Masoli M, Fabian D, Holt S, Beasley R. The global burden of asthma: executive summary of the GINA Dissemination Committee Report. Allergy 2004 59;469 - 478.

## Diagnóstico

### Cuadro 1

Diagnósticos diferenciales de acuerdo a la presencia ó ausencia de obstrucción al flujo aéreo (FEV1/FVC < 0.70 )

| Sin Obstrucción                |
|--------------------------------|
| Sx de tos crónica              |
| Sx de hiperventilación         |
| Disfunción de cuerdas vocales  |
| Rinitis                        |
| Reflujo gastroesofágico        |
| Falla cardíaca                 |
| Fibrosis pulmonar              |
| Con obstrucción al flujo aéreo |
| EPOC                           |
| Bronquiectasias                |
| Inhalación de cuerpo extraño   |
| Bronquiolitis obliterante      |
| Estenosis de vías aéreas altas |
| Cáncer pulmonar                |
| Sarcoidosis                    |

Volumen espiratorio forzado en el primer segundo (VEF1) Capacidad vital forzada (FVC). Síndrome (Sx). Enfermedad Pulmonar Obstructiva crónica (EPOC)

British Guideline on the Management of Asthma. A national clinical guideline .Thorax 2008;63(Suppl IV):iv1-iv121.

El diagnóstico de asma se hace en base a tres elementos: cuadro clínico, reversibilidad de los síntomas con ó sin tratamiento y pruebas de función respiratoria que documenten obstrucción de la vía aérea y reversibilidad de dicha obstrucción. No existe una prueba considerada como estándar de oro y no hay un consenso mundial al respecto; se han propuesto distintas estrategias para abordar a los probables portadores de esta enfermedad, basadas en las políticas de salud de cada país y a recomendaciones postuladas por distintas organizaciones multinacionales.

El cuadro clínico esta compuesto por tos, sibilancias, opresión torácica y disnea; de intensidad y evolución variables éstos síntomas se manifiestan predominantemente durante la noche ó de madrugada y suelen estar desencadenados por diferentes estímulos principalmente infecciones virales, cambios de temperatura, exposición a alergenios, humo, contaminación, tabaquismo pasivo ó activo, ejercicio, antiinflamatorios no esteroideos , betabloqueadores y factores estrés psíquico entre otros.

Los signos y síntomas suelen ser reversibles con ó sin tratamiento. Las variaciones estacionales de la sintomatología, antecedentes familiares de asma, atopia y/ó rinitis, eosinofilia plasmática que no se explica por otra enfermedad y sibilancias identificadas en la exploración de tórax cuando el paciente se encuentra sintomático son factores que aumentan la probabilidad del diagnóstico de asma.<sup>1-4</sup>

Los exámenes y pruebas utilizados para confirmar el diagnóstico se seleccionan considerando los diagnósticos diferenciales, de acuerdo a la historia clínica, edad y ocupación del paciente. Ver cuadro 1. De las pruebas de función respiratoria, la espirometría se considera como el estudio más útil para documentar obstrucción al flujo aéreo y confirmar el diagnóstico de asma. Existen para esta prueba, estándares para su ejecución e interpretación.<sup>21</sup>

## Cuadro 2

Gravedad de la anomalía espirométrica basada en flujo espiratorio forzado en el primer segundo (FEV1)

| Grado de severidad  | FEV1 % del predicho |
|---------------------|---------------------|
| Leve                | > 70%               |
| Moderado            | 60 - 69 %           |
| Moderadamente grave | 50 - 59 %           |
| Grave               | 40 - 35 %           |
| Muy grave           | < 35%               |

R. Pellegrino, G. Viegi, V. Brusasco, R.O. Crapo, F. Burgos, R. Casaburi, A. Coates, C.P.M. van der Grinten, P. Gustafsson, J. Hankinson, R. Jensen, D.C. Johnson, N. MacIntyre, R. McKay, M.R. Miller, D. Navajas, O.F. Pedersen, J. Wanger. Interpretative strategies for lung function tests. Eur Respir J 2005; 26: 948-968

Reversibilidad en la obstrucción de la vía aérea ó respuesta a broncodilatador: Se han propuesto tres formas de medir la respuesta al broncodilatador; aumento en porcentaje de FEV1 y FVC respecto a la medición basal, respecto al predicho y en valores absolutos (mililitros).

La reversibilidad medida a partir de una medición basal es el método más utilizado. Se pide al paciente que suspenda medicamentos broncodilatadores de acción corta 4 hrs horas previas al estudio y 12 horas antes en caso de broncodilatadores de acción prolongada, también deberá evitar inhalación de humo de tabaco una hora antes del estudio.

Se practica una espirometría para tomar los valores iniciales de FEV1 y FVC, subsecuentemente se administra medicamento broncodilatador de acción corta (400 mcgrs de salbutamol ó 160 mcgrs de bromuro de ipatropio) con un dispositivo de dosis medida utilizando cámara espaciadora. Se recomienda esperar entre 10 y 15 minutos si se utilizó salbutamol y 30 minutos en el caso que se halla seleccionado bromuro de ipatropio. Debe practicarse una nueva espirometría para comparar el aumento en FEV1 y FVC; si es igual ó mayor a

12% ó igual ó mayor a de 200 mililitros se considera respuesta a broncodilatador como criterio de reversibilidad.

□ Flujometría:

La Flujometría mide el flujo espiratorio máximo (FEM) ó flujo espiratorio pico (PEF) mediante un flujómetro, la obstrucción se determina comparando las mediciones hechas al paciente con el FEM predicho para una persona de su edad, talla, y sexo con una función pulmonar normal.<sup>24-27</sup>

La variabilidad medida por flujometría se refiere a la diferencia entre distintas mediciones de FEM calculado en porcentaje, puede utilizarse respecto al FEM mayor ó al FEM promedio (% Variabilidad: FEM mayor ó promedio-FEM menor / FEM Mayor ó promedio). El diagnóstico probable de asma se aplica cuando la variabilidad es mayor ó igual al 20%. Las mediciones deben hacerse en distintos días ( 2 a 4 mediciones diarias por 15 días), después de la administración de 200 mcgrs de salbutamol ó bien después de 8 días de tratamiento con esteroides sistémicos (.5 mg/kg de prednisona ó equivalente).

□ Pruebas de Reto

Esta prueba utiliza metacolina, histamina ó ejercicio como reto para documentar hiperreactividad bronquial que puede modificarse con tratamiento ó manifestarse solo en respuesta a determinados elementos desencadenantes (principalmente partículas inhaladas) por lo que se considera más útil para descartar asma que para confirmarla.<sup>28</sup>

□ Fracción espirada de oxido nítrico ( $F_{ENO}$ ).

El oxido nítrico es sintetizado por distintas células pulmonares a partir del aminoácido L-arginina. Puede ser medido en aire exhalado en partes por billon (ppb) en una maniobra de capacidad vital lenta de acuerdo a los estándares publicados en 2005.

La medición de  $F_{ENO}$  se ha utilizado para diagnóstico de asma ( $F_{ENO} > 20$  ppb).<sup>29,30</sup> ajuste de terapia antiinflamatoria y pronostico de exacerbaciones (los puntos de corte aún no se han estandarizado).<sup>32,33</sup>

Se considera junto con la medición del porcentaje de eosinófilos en expectoración como un biomarcador de inflamación en la vía aérea. Al igual que los eosinófilos en expectoración la  $F_{ENO}$  disminuye con el uso de corticoesteroides en pacientes asmáticos.

□ Eosinófilos en expectoración

La medición de eosinófilos en expectoración es un método no invasivo que se utiliza principalmente para medir la respuesta al tratamiento con esteroides y prevenir crisis de asma. Los pacientes asmáticos con porcentaje  $< 2\%$  tienen menos exacerbaciones de asma.<sup>34</sup>

## Clasificación.

### Cuadro 3

#### Clasificación de asma por gravedad antes del inicio del tratamiento. **GINA**

|                      |   |
|----------------------|---|
| <b>Intermitente</b>  | <b>Síntomas menos de una vez por semana Exacerbaciones de corta duración Síntomas Nocturnos no más de dos veces al mes</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• FEV1 o PEF &gt; 80% del valor predicho</li><li>• Variabilidad en el PEF o FEV1 &lt; 20%</li></ul>  |
| Leve Persistente     | Síntomas más de una vez por semana pero menos de una vez al día.<br>Exacerbaciones pueden afectar la actividad y el sueño<br>Síntomas Nocturnos más de dos veces por mes <ul style="list-style-type: none"><li>• FEV1 o PEF &gt; 80% del valor predicho</li><li>• Variabilidad en el PEF o FEV1 &lt; 20 – 30%</li></ul> |
| Moderada persistente | Síntomas diarios Exacerbaciones afectan la actividad y el sueño Síntomas Nocturnos más de una vez a la semana<br>diario de inhaladores con B <sup>2</sup> agonistas de acción corta <ul style="list-style-type: none"><li>• FEV1 o PEF 60-80% valor predicho</li><li>• Variabilidad en el PEF o FEV1 &gt; 30%</li></ul> |
| Grave persistente    | Síntomas Diarios<br>Exacerbaciones frecuentes<br>Síntomas frecuentes de asma nocturna<br>Limitación de realizar actividades físicas <ul style="list-style-type: none"><li>• FEV1 o PEF ≤ 60% valor predicho</li><li>• Variabilidad en el PEF o FEV1 &gt; 30%</li></ul>  |

Global initiative for asthma (GINA). Volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV1).  
Flujo espiratorio pico (PEF).

GINA Report, Global Strategy for Asthma Management and Prevention 2009.  
GINA\_Report\_09CorxFeb1 [www.ginasthma.org/GuidelineItem](http://www.ginasthma.org/GuidelineItem)

Actualmente se utilizan distintas clasificaciones de asma de acuerdo a diferentes elementos propios de la enfermedad. Tomando en cuenta la gravedad de los síntomas, antes del inicio del tratamiento (esteroides sistémicos ó inhalados), (Ver Cuadro 3), el control de la sintomatología en respuesta al tratamiento (Ver cuadro 4) y los factores desencadenantes

Se incluyen a continuación las principales clasificaciones mencionando las instituciones que las han propuesto.

#### Cuadro 4

##### Clasificación de asma por nivel de control del asma GEMA

| Característica                             | Controlada                               | Parcialmente controlada                              | No controlada                              |
|--|--|--|--|
| Síntomas en horas del día                  | Ninguna (dos veces por semana ó menos)   | Más de dos veces por semana                          |  |
| Limitación en actividades                  | Ninguna                                  | Alguna   | Tres ó más                                 |
| Síntomas nocturnos                         | Ninguna                                  | Alguna   | mas características                        |
| Necesidad de medicamento de rescate/alivio | Ninguna (ó dos veces por semana ó menos) | Más de dos veces por semana                          | de asma parcialmente controlada por semana |
| Función Pulmonar FEV1/PEF                  | Normal                                   | <80% Predecible o el mejor personal (si es conocido) |  |
| Exacerbaciones                             | Ninguna                                  | ≥ 1 por año  | ≥ por semana                               |
| ACT  | ≥ 20                                     | 16 a 19  | ≥ ≤ 15                                     |
| ACQ  | ≤ 0.75                                   | 1.5  | No aplicable                               |

Guía Española Para el manejo del asma (GEMA). Volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV1 ) Flujo espiratorio pico (PEF). Prueba para el control del asma (ACT) (Asthma Control test). Cuestionario para el control del asma (ACQ) (Asthma Control Questionaire)

#### Clasificación de asma de acuerdo al control de los síntomas

El control del asma se mide con la disminución en la intensidad y frecuencia de los síntomas y mediante pruebas de función respiratoria; espirometría y flujometría, en respuesta al tratamiento. Idealmente debieran



incluirse marcadores inflamatorios como eosinófilos en esputo, óxido nítrico, biopsia de vías aéreas sin embargo la medición de los mismos depende de la disponibilidad y los recursos disponibles de cada país.

Internacionalmente los objetivos que se buscan con el control del asma son disminuir las limitaciones cotidianas de los pacientes, disminuir el riesgo de muerte por crisis de asma y disminuir la morbilidad a largo plazo.

El tratamiento debe adecuarse para lograr estos objetivos, por lo que aplicar escalas que midan el nivel de control alcanzado con el manejo establecido, permite adecuar dosis y número de medicamentos que deben ser administrados al paciente, identificar pacientes con probable asma de difícil control y con riesgo para asma fatal.

El tratamiento debe adecuarse para lograr estos objetivos, por lo que aplicar escalas que midan el nivel de control alcanzado con el manejo establecido, permite adecuar dosis y número de medicamentos que deben ser administrados al paciente, identificar pacientes con probable asma de difícil control y con riesgo para asma fatal.

A continuación se mencionan las principales escalas para medir el control de asma.

- GINA : De acuerdo a sintomatología y flujometría clasifica el control del asma en asma controlada, parcialmente controlada y no controlada.<sup>2</sup>
- GEMA: Además de síntomas y flujometría ó espirometría sugiere el uso de cuestionarios como la prueba del control del asma (Asthma Control Test: ACT)<sup>35,36</sup>, cuestionario del control del asma (Asthma Control Questionnaire: ACQ)<sup>37,38</sup> y cuestionario de evaluación de la terapia del asma (ATAQ)<sup>39-41</sup>, ambos diseñados para evaluar el control de los síntomas de asma; de los cuales se han publicado distintas versiones para ser aplicados en diferentes países.
- Prueba de control del asma (ACT): Este cuestionario surgió después de un análisis de regresión logística hecho a de un banco de 22 preguntas; se identificaron 5 apartados que se relacionaron mejor con la valoración hecha por un especialista, subsecuentemente se validaron prospectivamente éstos 5 apartados, con pruebas de función pulmonar (espirometría, prueba de reto con metacolina y Fracción espirada de óxido nítrico) valoración clínica por parte de un especialista y modificaciones hechas al medicamento de los pacientes. Una calificación de 20 ó mayor corresponde a la categoría de asma bien controlada, de 16 a 19 puntos asma no bien controlada y 15 puntos ó menos asma pobremente controlada. Ver cuadro 5.
- Cuestionario del Control del Asma (ACQ).Este cuestionario fue diseñado para medir el control del asma con fines de investigación ó bien para ser utilizados en la clínica. Se califican 7 apartados; 6 preguntas y el VEF1 pre broncodilatador con la posibilidad de responder de 0 a 6 cada uno, se suman los puntos y se dividen entre 7. El ACQ infiere la gravedad del descontrol del asma de 0= totalmente controlado, 0.75= bien controlado, 1.5=descontrolado, 6= Gravemente descontrolado. Ver cuadro 6.

## Cuadro 5

### Prueba de control del asma

| Pregunta  | 1                         | 2                       | 3                      | 4                          | 5                        |
|---|---------------------------|-------------------------|------------------------|----------------------------|--------------------------|
| En las últimas 4 semanas, ¿cuánto tiempo le ha impedido su asma hacer todo lo que quería en el trabajo, en la escuela o en la casa?   | Siempre                   | La mayoría del tiempo   | Algo del tiempo        | Un poco del tiempo         | Nunca                    |
| Durante las últimas 4 semanas ¿Con qué frecuencia le ha faltado el aire?  | Más de 1 vez al día       | Una vez al Día          | 3 a 6 veces por semana | 1 ó 2 veces por semana     | Nunca                    |
| Durante las últimas 4 semanas, ¿con qué frecuencia sus síntomas del asma (respiración sibilante o un silbido en el pecho, tos, falta de aire, opresión en el pecho o dolor) lo/la despertaron durante la noche o más temprano de lo usual en la mañana? | 4 ó más noches            | 2 a 3 noches por semana | Una ó dos veces        | 1 vez por semana           | Nunca                    |
| Durante las últimas 4 semanas, ¿con qué frecuencia ha usado su inhalador de rescate o medicamento en nebulizador (como salbutamol)?   | 3 ó más veces al día      | 1 ó dos veces al día    | 2 a 3 veces por semana | Una vez por semana ó menos | Nunca                    |
| ¿Cómo evaluaría el control de su asma durante las últimas 4 semanas?  | No controlada en Absoluto | Mal controlada          | Algo Controlada        | Bien Controlada            | Completamente controlada |

Sumar los puntos de cada apartado > 20 puntos  
 Asma bien controlada 16 a 19 puntos  
 Asma no bien controlada 15 ó menos.  
 Asma pobremente controlada.

Expert Panel Report 3: Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma (EPR-3 2007). Ítem de NIH No. 08-4051. <http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/asthma/asthgdln.htm>.

- Cuestionario de evaluación del tratamiento del asma (ATAQ). Al igual que el ACT este cuestionario puede ser llenado por el paciente ó por personal de salud, también es utilizado para propósitos de investigación vía telefónica. Cuenta con tres preguntas orientadas a la limitación de actividades cotidianas y un apartado respecto al uso de medicamento de rescate. Se suman los puntos de los 5 apartados y la calificación se interpreta 0 = asma bien controlada ó con buen control, 1 a 2 asma no bien controlada ó asma sin buen control 3 a 4 asma mal controlada. El ultimo apartado expone varias opciones para el número de disparos de medicamento de rescate utilizado todas con un punto, esta opción se incluyo para estimular a pacientes y personal de salud a discutir sobre

cuanto y como esta siendo utilizado el medicamento por el paciente. Ver cuadro 7.

**Cuadro 6**

**Cuestionario del Control del Asma Versión en Español para México**

|   |  |
|---|--|
| 1.- En promedio ¿Con qué frecuencia lo ha despertado por la noche el asma durante los últimos 7 días  | 0= Nunca 1= Casi nunca<br>2=Unas cuantas veces 3=Varias veces<br>4= Muchas veces 5=Muchísimas veces<br>6=incapaz de dormir por el asma.  |
| 2.-En promedio ¿Qué tan graves han sido sus síntomas del asma cuando se ha despertaba por la mañana durante los últimos 7 días?   | 0= Ningún síntoma 1= Síntomas muy leves<br>2= Síntomas leves 3=Síntomas moderados<br>4= Síntomas un tanto graves 5= Síntomas graves<br>6=Síntomas muy graves.  |
| 3.-En general, ¿Qué tanto lo ha limitado el asma en sus actividades durante los últimos 7 días?   | 0= Nada 1= Casi nada<br>2=Un poco, 3=Regular<br>4= Bastante 5=Mucha<br>6=Muchísima.  |
| 4.- En general, ¿Qué tanta falta de aire ha sentido a causa del asma durante los últimos 7 días?  | 0= Nada 1= Casi nada<br>2=Un poco 3= Regular<br>4= Bastante 5= Mucha<br>6= Muchísima.  |
| 5.- En general ¿Qué tanto le ha silbado ó chiflado el pecho durante los últimos 7 días?   | 0= Nunca 1= Casi nunca<br>2=Poco tiempo 3=parte del tiempo<br>4= Gran parte del tiempo 5= Casi siempre<br>6= Siempre.  |
| 6.- durante los últimos 7 días en promedio ¿Cuántos disparos/inhalaciones del broncodilatador de efecto inmetdato (por ejemplo Salbutamol, Ventolin, Brycanil) se ha aolicado uted cada día (sino está seguro/a de como contestar esta pregunta, por favor pida ayuda | 0= Ninguno<br>1= 1-2 disparos /inhalaciones la mayoría de los días<br>2= 3-4 disparos /inhalaciones la mayoría de los días<br>3= 5-8 disparos /inhalaciones la mayoría de los días,<br>4= 9-12 disparos /inhalaciones la mayoría de los días<br>5=13-16 disparos /inhalaciones la mayoría de los días<br>6= más de 16 disparos /inhalaciones la mayoría de los días. |
| 7.- La siguiente información debe ser llenada por un miembro del personal clínico.VEF1 prebroncodilatador .....VEF1 predicho .....  | 0= > 95% del predicho 1= 95-90%<br>2= 89-80% 3= 79-70 % 4 = 69 - 69 % 5= 59 - 50% 6= <50%.<br>Escriba las cifras reales sobre la línea de puntos y marque el % de VEF1 predicho en la columna derecha.   |

Se suman los puntos y se dividen entre 7

0= totalmente controlado 0.75= bien controlado 1.5=descontrolado 6= Gravemente descontrolado

Juniper E. F, O'Byrne P. M, Ferrie J. P, King D. R, Roberts N. J. Measuring Asthma Control. Clinic Questionnaire or Daily Dairy. Am J Respir Crit Care Med 2000;162;1330-1334.

Clasificación de asma de acuerdo a la respuesta al tratamiento:

- Asma grave : Se considera a aquellos pacientes en riesgo de sufrir de asma fatal ó casi fatal en quienes se requiere el uso de altas dosis de medicamentos, tres ó más tipos de medicamentos a pesar de que se

hallan corregido comorbilidades y factores modificables. El asma grave puede estar determinada por la actividad inflamatoria propia de la enfermedad ó bien por el fenotipo y genotipos propios del paciente. Existen dos tipos de asma grave tipo: 1.-asma que tiene buen control con altas dosis de medicamento en quienes los intentos por reducir éstas dosis producen descontrol del asma. 2.-asma grave descontrolada ó asma lábil a pesar de altas dosis de medicamentos.<sup>42-44</sup>

□

## Cuadro 7

### Cuestionario de evaluación del tratamiento contra asma ATAQ

| 1.- En las últimas 4 semanas   |                |                         |           |
|--|----------------|-------------------------|-----------|
| a. ¿Faltó al trabajo, a sus clases o a alguna de sus actividades diarias normales a causa del asma ?   | Si (1)         | No (0)                  | No sé (1) |
| b. ¿Se despertó de noche a causa del asma?   | Si (1)         | No (0)                  | No sé (1) |
| c. ¿Le pareció que su asma estuvo bien controlada?   | Si (0)         | No (1)                  | No sé (1) |
| 2.- ¿Usa un inhalador para aliviar rápidamente sus síntomas de asma ?  | Si             | no                      |           |
| En caso afirmativo: en el transcurso de las últimas 4 semanas, ¿cuál fue el máximo número de inhalaciones que se administró en un mismo día? | 0 (0)9 a 12(1) | 1 a 4 (1) Más de 12 (1) | 5 a 8 (1) |

Se suman los puntos 0 = asma bien controlada ó con buen control, 1 a 2 asma no bien controlada ó asma sin buen control 3 a 4 asma mal controlada descontrolado.

Vollmer W M, Markson L E, O'Connor E. Association of asthma control with health care utilization and quality of life. Am J Respir Crit Care Med 1999; 160:1647-1652

- Asma de difícil control: ocurre en pacientes con diagnóstico confirmado de asma cuyos síntomas y ó alteraciones de función pulmonar son pobremente controladas con el tratamiento prescrito, en pacientes con apego correcto al mismo. Del 12 al 14% de los pacientes clasificados como asma de difícil control tienen otro diagnóstico como; síndrome de hiperventilación, disfunción de cuerdas vocales con sibilancia, enfermedades psiquiátricas ó transtornos de la personalidad, apnea del sueño ó EPOC entre otros. <sup>44,45</sup>

Asma relacionada al trabajo: En esta categoría se incluyen Asma ocupacional y Asma Exacerbada en el ambiente laboral. Los pacientes sospechosos de ser portadores de Asma ocupacional manifiestan sintomatología propia de obstrucción bronquial con mayor frecuencia e intensidad durante los días de trabajo, dicha sintomatología disminuye en los días libres y las vacaciones. Las pruebas de función respiratoria normales, no descartan el diagnóstico. Las pruebas de reto específicas para el elemento causal del asma se consideran como el estándar de oro, sin embargo la disponibilidad y costo limitan su uso. La herramienta más utilizada es el uso de flujometrías; cuatro mediciones por día al menos tres días consecutivos de trabajo y tres días fuera del trabajo por el menos tres semanas. <sup>46</sup>

## Crisis asmática

### Cuadro 8

#### Gravedad de la crisis de asma GINA

| Signos clínicos   | Leve                                | Moderada                          | Grave                                     | Paro respiratorio inminente                |
|---|-------------------------------------|-----------------------------------|---|--|
| Disnea  | al caminar puede estar acostado     | al hablar, prefiere estar sentado | en situación de descanso si está acostado | en situación de descanso, si está acostado |
| Habla   | en frases                           | trozos de frases                  | palabras                                  | no puede hablar                            |
| Nivel de conciencia   | agitado a veces                     | generalmente agitado              | siempre agitado                           | somnoliento ó confuso                      |
| Frecuencia respiratoria   | aumentada                           | aumentada                         | a menudo > 30 por minuto                  | a menudo mayor a 30 por minuto             |
| Tiraje muscular   | No                                  | Moderado                          | Intenso                                   | movimientos paradójicos                    |
| Sibilancias   | Moderadas al final de la espiración | Fuertes                           | Muy fuertes                               | Ausentes                                   |
| Pulso por minuto<br>adulto<br>niño 5 años ó más   | < 100<br><120                       | 100-120<br>120-130                | > 120<br>> 130                            | Bradicardia                                |
| PEF tras inhalación de salbutamol (en % del mejor PEF ó en su defecto en % del PEF predicho del paciente) | >80 %                               | entre 60 a 80%                    | 50 ó 100 Lts/min ó > 60%                  | Imposible de medir                         |

Global initiative for asthma (GINA). Volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV1 ).  
 Flujo espiratorio pico (PEF) .

GINA Report, Global Strategy for Asthma Management and Prevention 2009.  
 GINA\_Report\_09CorxFeb1 . [www.ginasthma.org/GuidelineItem](http://www.ginasthma.org/GuidelineItem)

Exacerbación de asma, crisis asmática ó asma aguda son términos empleados para definir los episodios caracterizados por aumento progresivo de síntomas y signos, característicos de obstrucción bronquial; tos, sibilancias, dolor u opresión torácica y dificultad para respirar acompañados de aumento en el trabajo respiratorio.<sup>47</sup>

Se han identificado distintos elementos responsables de desencadenar una crisis asmática; infecciones virales, exposición a alérgenos, humo, tabaquismo, cambios climatológicos, abandono de tratamiento, uso de medicamentos de antiinflamatorios no esteroideos , reflujo gastroesofágico y factores y psicosociales entre otros.<sup>48</sup>

Con el objetivo de optimizar el tratamiento de los pacientes durante la crisis asmática se han propuesto distintas clasificaciones y algoritmos de manejo. Todos los abordajes de manejo señalan como primer paso, clasificar la severidad de la crisis de asma e identificar los factores de riesgo para asma fatal.

En México se utiliza con frecuencia la clasificación GINA que define la gravedad de la crisis de asma en leve, moderada severa y paro respiratorio inminente. Ver figura 11. Otra clasificación frecuentemente utilizada es la de la BTS que incluye la definición de asma lábil. Ver cuadro 9.

La clasificación de la UICTER es similar a la propuesta por GINA pero con lenguaje más simple y no contempla la medición de pulso paradójico.

La crisis asmática grave es aquella que potencialmente puede tener un desenlace fatal se ha descrito también como asma grave, estatus asmático y asma aguda grave.

Por tiempo de evolución se puede clasificar a las crisis de asma en crisis asmática tipo 1 ó de evolución lenta, ocupa entre el 90 y 95% de los eventos tratados en los departamentos de urgencias, afecta predominantemente a mujeres, se relaciona con mayor frecuencia a procesos infecciosos virales, tiene un tiempo de evolución de uno ó varios días. La crisis tipo 2 es aquella que evoluciona en horas 3 a 6 en promedio, es mayor la proporción de varones afectados está menos asociada a procesos infecciosos y suele responder de forma más rápida al manejo.<sup>49</sup>

## Cuadro 9

### Gravedad de la crisis de asma BTS

|                               |   |  |
|-------------------------------|---|--|
| Asma casi Fatal               | PCO <sub>2</sub> y/ó uso de ventilación mecánica con presiones soporte elevadas   |  |
|                               | Cualquiera de los siguientes en un paciente con asma severa   |  |
|                               | Signos clínicos   | mediciones   |
|                               | Alteración de la conciencia<br>Arritmia<br>Hipotensión<br>Cianosis<br>Pecho silente<br>Pobre esfuerzo respiratorio.   | PEF menor al 35% del predicho o del mejor personal<br>paO <sub>2</sub> < 8kPa<br>< 60 mmHg |
| Asma aguda grave              | Cualquiera de los siguientes  |  |
|                               | PEF del 30 al 50% de mejor personal ó predicho.<br>FR ≥ a 25 respiraciones por minuto.<br>FC ≥ a 110 latidos por minuto.<br>Incapacidad para completar oraciones en un respiro. |  |
| Exacerbación moderada de asma | Aumentos de los síntomas<br>PEF1 50 a 75% del mejor personal o predicho.<br>Sin elementos de asma aguda grave.  |  |
| Asma Lábil                    | Tipo 1 : Amplia variabilidad del PEF1 > del 40% diurna por más del 50% del tiempo. En un periodo mayor a 150 días a pesar de un tratamiento agresivo                            |  |
|                               | Tipo 2: Ataques repentinos graves con antecedentes de un aparente buen control.   |  |

Dioxido de carbono ( CO<sub>2</sub> ) .Flujo espiratorio pico ( PEF) . Litros por minuto (Lts/min) . Presión arterial de oxígeno (PaO<sub>2</sub>). Kilopascales (kPa). Milímetros de mercurio (mmHg). Frecuencia respiratoria (FR). Frecuencia cardíaca (FC).

British Guideline on the Management of Asthma. A national clinical guideline .Thorax 2008;63(Suppl IV):iv1–iv121



## Factores de riesgo

La tasa de mortalidad por asma ha disminuido en los últimos 10 años sin embargo persiste siendo del .8% del total de los pacientes hospitalizados por asma.

La Separ publico en 2008 un estudio multicéntrico que analiza la mortalidad y los factores de riesgo para asma fatal en Latinoamérica y España en este estudio se encontró que los pacientes que sufren paro cardiorespiratorio antes de llegar a una unidad hospitalaria tuvieron una mortalidad de 24,7% mientras que los pacientes hospitalizados en la Unidad de cuidados intensivos 8.3% . Los factores de riesgo para asma fatal sexo femenino, pH arterial menor a 7.3 y paro cardiorespiratorio fuera del hospital.<sup>50</sup> Este mismo grupo de estudio identifico que los pacientes hospitalizados eran más frecuentemente aquellos portadores de asma grave (de acuerdo a GINA) tenían una mayor frecuencia de hospitalizaciones previas, menos antecedentes de atopía y sexo femenino.<sup>51</sup>

Se han identificado distintos factores de riesgo para asma fatal; hospitalizaciones previas a la unidad de cuidados intensivos, hospitalización al servicio de urgencias durante el último año, bajo nivel socioeconómico, pobre percepción de los síntomas.<sup>52-57</sup>

Se ha documentado que el uso de medicamentos B2 agonistas inhalados poco selectivos, de larga duración como isoprenalina y fenoterol, es un factor de riesgo para asma fatal, en el caso de medicamentos este mismo grupo, más selectivos como formoterol y salmeterol es controversial si papel como factores de riesgo .<sup>58</sup>

En el caso de pacientes embarazadas que sufren una crisis de asma hay que considerar la hospitalización, considerando que aquellas portadoras de asma grave tienen mayor riesgo de tener productos con bajo peso al nacer y que el uso de esteroides sistémicos durante la gestación se asocia a parto prematuro.<sup>59</sup>

## **Fisiopatología**

El Asma es una enfermedad inflamatoria crónica caracterizada por eventos de obstrucción del flujo aéreo e hiperreactividad bronquial desencadenados por inflamación aguda y crónica en las vías aéreas.

Se ha identificado una base genética que al interactuar con distintos fenómenos ambientales producen al desarrollo de una respuesta inflamatoria que tendrá distintos fenotipos entre los pacientes asmáticos y en un mismo paciente de acuerdo al factor desencadenante<sup>60</sup> y a la evolución de esta enfermedad, en algunos pacientes estos fenómenos inflamatorios conducirán a la remodelación de las vías aéreas con afectación estructural permanente.<sup>61</sup>

La broncoconstricción es una respuesta fisiológica caracterizada por contracción de músculo liso bronquial, a distintos estímulos como humo, irritantes, frío. También se manifiesta en respuesta a mediadores inmunológicos e inflamatorios principalmente histamina, leucotrienos y prostaglandinas liberadas de las células cebadas en por un mecanismo IgE dependiente. Los mecanismos que regulan esta respuesta aún no están completamente definidos.

Durante la crisis asmática se desencadena una respuesta inflamatoria aguda en la que se desarrolla edema en las vías aéreas mismo que disminuye aún más el calibre de las mismas.

Los pacientes asmáticos manifiestan hiperreactividad bronquial que es una respuesta exagerada ante distintos estímulos no se ha definido porque ocurre esta respuesta pero se han identificado factores que contribuyen al desarrollo de este tipo de respuesta, como son inflamación crónica, neuroregulación disfuncional y cambios estructurales.

La regulación de la respuesta inflamatoria y broncoconstrictora se encuentra alterada y en algunos casos conduce al remodelamiento de las vías aéreas caracterizado por engrosamiento de la membrana basal tanto en vías aéreas cartilaginosas como membranosas<sup>62</sup>, fibrosis subepitelial, hipertrofia e hiperplasia de músculo liso bronquial dilatación y proliferación de lechos vasculares con aumento de la permeabilidad vascular, hipersecreción e hiperplasia de células mucosas cuyo volumen puede alcanzar el doble respecto a células de controles sanos. Las células mucosas caliciales experimentan metaplasia encontrándose en bronquiolos periféricos donde normalmente están ausentes.<sup>63</sup> Las células mucosas producen hipersecreción de moco especialmente en respuesta a alérgenos.

El proceso de remodelamiento de las vías aéreas inicia con la infiltración de macrófagos y linfocitos a la matriz extracelular del músculo liso bronquial; la respuesta inflamatoria produce edema con extravasación de mediadores inflamatorios y citocinas, subsecuentemente migración de fibroblastos que evolucionan a miofibroblastos, angiogénesis, fibrosis y destrucción celular. Este proceso puede iniciar luego de una respuesta inflamatoria aguda ó bien

producirse progresivamente. El resultado de la alteración de la arquitectura bronquial es decremento del FEV1 e hiperreactividad bronquial.

### Respuesta celular

La respuesta de los linfocitos T durante la crisis asmáticas se inclina hacia el perfil inflamatorio regulado por los linfocitos Th2 con la subsecuente mediación de Interleucina 4 (IL4 ), IL5 e IL 13 que conducen a la sobreproducción de IgE y presencia de eosinófilos, por otra parte disminuyen las células T reguladoras y aumentan las células Natural Killers NK.

Los Mastocitos se encuentran en la luz bronquial y se activan mediante igE liberando distintas citocinas (histamina, leucotrienos Prostaglandina D2) que producen broncoconstricción, sin embargo se ha documentado que en los pacientes asmáticos existen un número aumentado de mastocitos en la luz bronquial además de que pueden activarse por estímulos no relacionados con alergenos ni IgE.

Los eosinófilos , también se encuentran en la luz de las vías aéreas suelen estar aumentados en la mayoría de los pacientes asmáticos, el aumento en su % se relaciona con la gravedad del asma y suele disminuir con el tratamiento con esteroides. También se encuentran al igual que los mastocitos infiltrados en la lámina propia de músculo liso bronquial y en la región submucosa de las vías aéreas durante las crisis de asma.

Se ha identificado que los neutrófilos están aumentados en algunos pacientes durante las crisis de asma y que en éstos casos la respuesta antiinflamatoria de las esteroides es menor.

Las células dendriticas son presentadoras de antígenos capaces de migrar a los nódulos linfáticos y activar la respuesta Th2.

Los macrófagos alveolares son las células más abundantes en la luz bronquial, regulan la respuesta inflamatoria mediante la activación de receptores de superficie. La igE es uno de los principales activadores de éstas células durante la crisis asmática.

Las células epiteliales son componentes del epitelio bronquial en respuesta a una agresión como la producida durante las infecciones virales ó la inhalación de irritantes el epitelio bronquial es capaz de producir y liberar mediadores inflamatorios, de reclutar y activar células inflamatorias .

El epitelio en los pacientes asmáticos se encuentra alterado estructural y funcionalmente. Las células columnares se encuentran separadas de sus uniones basales, hay un número aumentado de miofibroblastos subepiteliales que depositan fibras de colágeno tipo I, III, tenasina y fibronectina. Además del engrosamiento de a membrana basal la regulación del ciclo daño-reparación se encuentra alterado, persitiendo la secreción de factores de crecimiento y mediadores profibróticos como factor de crecimiento de fibroblastos,

endotelina, factor de crecimiento epidérmico (EGF) y factor transformador de crecimiento  $\beta$  (TGF  $\beta$ ).<sup>64</sup>

## Serotonina y Asma

### Cuadro 9

#### Receptores de serotonina

| Receptor          | Subtipo  | Segundos mensajeros   | Antagonista  | Efecto  |
|-------------------|--|---|--|---|
| 5-HT <sub>1</sub> | 5-HT <sub>1A</sub> 5-HT <sub>1B</sub> 5-HT <sub>1D</sub> 5-HT <sub>1E</sub> 5-HT <sub>1F</sub> | ↓ AMPc<br>↓ AMPc<br>↓ AMPc<br>↓ AMPc G/G <sub>o</sub>               | WAY100135SB<br>224289BRL15<br>572Metiotepi<br>naMetilsergid<br>e | Inhibición neuronal, sueño, ansiedad, hambre, termorregulación, inhibición presináptica, alteración conductual, vasoconstricción cerebral, alteración de la locomoción. |
| 5-HT <sub>2</sub> | 5-HT <sub>2A</sub> 5-HT <sub>2B</sub> 5-HT <sub>2C</sub>                                       | (+) PLC↑IP <sub>3</sub> /<br>DAGG <sub>q/11</sub>                   | KetanserinaSB2<br>04741SB242084                                  | Excitación neuronal, alteración conductual, agregación plaquetaria, contracción del músculo liso, vasoconstricción o vasodilatación.                                    |
| 5-HT <sub>3</sub> |  | Canal iónico (Na <sup>+</sup> / K <sup>+</sup> / Ca <sup>2+</sup> ) | OndansetronTr<br>opisetronMDL7<br>2222                           | Excitación neuronal (autonómica, neuronas nociceptivas), emesis, alteración conductual, ansiedad.   |
| 5-HT <sub>4</sub> |  | ↑ AMPcG <sub>s</sub>  | GR113808   | Excitación neuronal, motilidad de tubo gastro-intestinal.   |
| 5-hT <sub>5</sub> | 5-HT <sub>5A</sub> 5-HT <sub>5B</sub>  | ↓ AMPc, ¿?G <sub>s</sub> ,<br>¿?                                    | LSD  | Desconocido   |
| 5-hT <sub>5</sub> |  | ↑ AMPcG <sub>s</sub>  | Ro<br>04-6790SB2585<br>85  | Desconocido   |
| 5-HT <sub>7</sub> |  | ↑ AMPcG <sub>s</sub>  | SB269970   | Desconocido   |

Katzung B.G. Farmacología básica y clínica. Serotonina, Histamina y alcaloides del cornezuelo de zenteno. Manual Moderno 9ª edición 2005:270-275

## Serotonina

La Serotonina (5HT) es una monoamina biogénica. Las monoaminas constituyen los principales neurotransmisores en el sistema nervioso central. La serotonina es sintetizada a partir del triptófano (aminoácido esencial) por la enzima hidroxilasa de triptófano.<sup>65</sup> La 5HT es descompuesta a ácido 5 indolacético (5HIA) por la enzima Monoaminoxidasa (MAO) y aldehidodeshidrogenasa en hígado y pulmón.<sup>66</sup>

La 5HT es sintetizada y almacenada por células enterocromafines del tracto gastrointestinal (95%) y células serotoninérgicas en sistema nervioso central. Se almacena en forma de gránulos y de esta forma se distribuye a otros órganos como arterias cerebrales, ganglios simpáticos, neuronas entéricas, corazón, riñón y vaso.<sup>67</sup> Los efectos de la serotonina actúan sobre 7 familias de receptores con numerosos subtipos. Ver figura 14.

Las plaquetas captan y almacenan la mayor cantidad de 5HT que se libera al torrente sanguíneo a través del transportador bidireccional SERT, en modelos experimentales se ha encontrado que la 5HT y el 5HIA son almacenados en distintos tejidos por este transportador siendo vaso, pulmón, yeyuno, traquea y glándulas adrenales los tejidos con mayor concentración de 5HT.<sup>68</sup>

### 5HT en vías aéreas y tejido pulmonar.

En las vías aéreas la 5HT se distribuye en las células endoteliales pulmonares que captan y metabolizan 5HT (aún se estudia la probabilidad de que también la almacenen) y en las células pulmonares neuroendocrinas (PNEC) que son células epiteliales granulares localizadas en la submucosa de bronquiolos terminales dentro de los cuerpos neuroendocrinos y pueden identificarse de la traquea a los alveolos, éstas terminales nerviosas son capaces de secretar 5HT ante diferentes estímulos como hipercapnea, hiperoxia e hipoxia.

La respuesta de las vías aéreas a 5HT es una sumatoria de señales excitatorias e inhibitorias mediada por diferentes receptores para 5HT en tejido pulmonar principalmente del tipo 5HT<sub>2A</sub> y 5HT<sub>1A</sub>, localizados en músculo liso bronquial y en vasculatura pulmonar, y 5HT<sub>3</sub> en terminales nerviosas presinápticas de ganglios parasimpáticos.<sup>69-71</sup> La 5HT es capaz de regular la liberación de citocinas inflamatorias relacionadas con fibrosis subepitelial y remodelamiento de la vía aérea en asmáticos (IL-6 e IL-8) mediante la acción de receptores 5THR<sub>1A</sub>, 5HTR<sub>1B</sub>, 5HT<sub>1B</sub>, 5HT<sub>1F</sub>, 5HT<sub>2A</sub>, 5HTR<sub>4</sub>, 5HTR<sub>6</sub>, 5HTR<sub>7</sub>, identificados en cultivos de neumocitos tipo II.<sup>72</sup> 5HT como mediador inflamatorio.

Se ha estudiado el papel de 5HT como modulador de la respuesta inflamatoria en vías aéreas. Los mecanismos mediante los cuales regula esta respuesta están aún por definirse. Se ha documentado que 5-HT es liberada por las plaquetas en respuesta a distintos estímulos como infecciones virales, bacterianas y reacciones anafilácticas mediadas por IgE. La 5HT actúa sobre distintas células inflamatorias; en macrófagos incrementa la producción de IL-10, PGE<sub>2</sub> y óxido nítrico mientras que disminuye la producción de IL-12 y factor de necrosis tumoral.<sup>73</sup> Los fibroblastos pulmonares secretan eotaxina factor quimiotáctico específico para eosinófilos en estudios in vitro tanto histamina como 5HT estimulan esta función.<sup>74</sup>

## Estudios clínicos

El rol de la 5HT como agente broncoconstrictor ha sido probado con diferentes pruebas de reto en las que se han encontrado resultados contradictorios.<sup>75-78</sup>

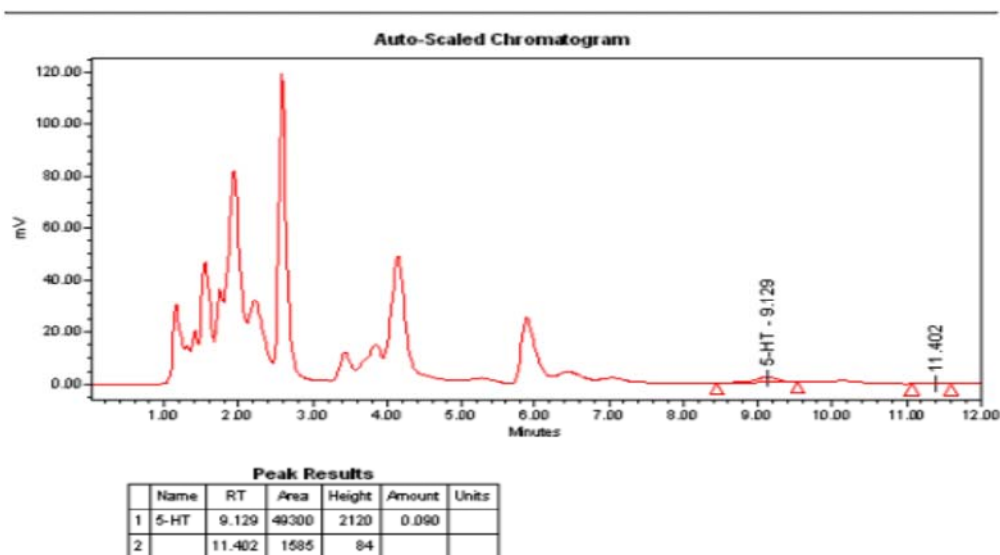
La relación entre elevaciones plasmáticas de 5HT en pacientes asmáticos y síntomas de asma ha sido estudiada por Lechin y cols quienes en 1998 documentaron en niños asmáticos sintomáticos niveles de 5-HT plasmática mayores respecto a controles no sintomáticos.<sup>79</sup>

Este grupo de investigación publicó un ensayo clínico controlado en niños, donde se utilizó tianeptina, medicamento antidepresivo que reduce los niveles séricos de 5-HT. Los pacientes tratados con este medicamento manifestaron una disminución en los índices de severidad clínica del asma, disminución en esos niveles séricos de serotonina y un aumento en el FEV 1.<sup>80</sup>

Por otra parte se han publicado reportes en los que se produjeron complicaciones pulmonares relacionadas a broncoespasmo en pacientes que iniciaron tratamiento ó por sobredosis de medicamentos que elevan las concentraciones séricas de 5-HT.<sup>81-83</sup>

## Cromatografía Líquida de Alta Eficiencia (HPLC)

Figura 4



La 5HT es un neurotransmisor que interviene en una amplia gama de funciones fisiológicas (regulación de sueño, estado de ánimo, regulación del apetito, motilidad intestinal entre otras). Su principal metabolito 5HIAA es medido en orina de 24 horas para el diagnóstico y monitoreo de respuesta a quimioterapia de tumores carcinoides.

Se han publicado diferentes métodos para la medición de 5HT y 5HIAA los rangos considerados como normales varían de acuerdo al método utilizado para su medición.<sup>84-86</sup>

La cromatografía líquida con detección Electroquímica es uno de los métodos más sensibles para la detección de 5HT ó 5HIAA. En la HPLC el compuesto a analizar pasa por la columna cromatográfica a través de la fase estacionaria (normalmente, un cilindro con pequeñas partículas redondeadas con ciertas características químicas en su superficie) mediante el bombeo de líquido (fase móvil) a alta presión a través de la columna. La muestra a analizar es introducida en pequeñas cantidades y sus componentes se retrasan diferencialmente dependiendo de las interacciones químicas o físicas con la fase estacionaria a medida que adelantan por la columna. El grado de retención de los componentes de la muestra depende de la naturaleza del compuesto, de la composición de la fase estacionaria y de la fase móvil. El tiempo que tarda un compuesto a ser leído de la columna se denomina tiempo de retención y se considera una propiedad identificativa característica de un



compuesto en una determinada fase móvil y estacionaria. Las concentraciones normales de 5HT y 5 HIA en plasma pobre en plaquetas utilizando este método son de  $0.62 \mu\text{g/L} \pm 0.11$  y  $1.94 \mu\text{g/L} \pm 0.09$  respectivamente.<sup>87</sup>

## **Justificación**

El asma es un problema de salud pública en México y una de las causas de mas frecuentes de atención en este hospital, aunque en méxico se ha calculado una prevalencia catalogada como intermedia, la mortalidad en un evento agudo es de las mayores del mundo.

Esta enfermedad posee una fisiopatología compleja en la que intervienen distintas células y mediadores inflamatorios, aún estan por definirse por completo los mecanismos mediante los cuales se desencadena y regula la respuesta inflamatoria tanto aguda como crónica en esta enfermedad.

La 5-HT es un proinflamatorio pulmonar importante en la fisiopatología del asma, especialmente durante la exacerbación; el saber si su concentración sérica tiene relación con la gravedad de la crisis de asma podría convertirla en un marcador biológico de inflamación pulmonar susceptible de ser medido y por otro lado generar nuevos abordajes de tratamiento utilizando medicamentos que modifiquen dicha concentración.

## **Hipótesis**

Las concentraciones plasmáticas y urinarias de 5-HT y 5-HIAA se relacionan con la gravedad de la crisis de asma.

## **Objetivos**

### **Objetivo general**

Relacionar las concentraciones urinarias y séricas de 5-HT y 5HIAA con la gravedad de la crisis asmática.

### **Objetivos específicos:**

- 1.-Medir las concentraciones urinarias y plasmáticas de 5-HT y 5-HIAA en pacientes asmáticos adultos mediante cromatografía líquida de alta eficiencia durante un evento de crisis asmática.
- 2.-Medir la correlación entre VEF 1 y concentraciones séricas y urinarias de 5HT.
- 3.-Medir la correlación entre VEF 1 y concentraciones séricas y urinarias de 5HIAA.
- 4.-Medir la correlación entre Saturación de hemoglobina y concentraciones séricas y urinarias de 5HT.
- 5.- Medir la correlación entre Saturación de hemoglobina y concentraciones séricas y urinarias de 5HIAA.
- 6.-Medir la correlación entre VEF 1 y 5HT en orina de 24 horas.
- 7.-Medir la correlación entre Saturación de hemoglobina y 5HT en orina de 24 horas.
- 8.-Medir la correlación entre VEF 1 y 5HIAA en orina de 24 horas.
- 9.-Medir la correlación entre Saturación de hemoglobina y 5HIAA en orina de 24 horas.
- 10.-Practicar recolección de orina de 24 horas 72 horas después del ingreso hospitalario.

### **Criterios de Inclusión:**

Pacientes asmáticos mayores de 18 años con crisis asmática hospitalizados en el servicio de Urgencias adultos del INER .

### **Criterios de exclusión.**

- Pacientes embarazadas.
- Pacientes que tengan alguna enfermedad pulmonar además de asma. (Neumonía, Derrame pleural, Trauma Torácico, Hemoptisis, Tuberculosis etc.)
- Pacientes en quienes no se soliciten muestras séricas como parte del diagnóstico y/o tratamiento.
- Pacientes que rehusaron participar en el estudio.
- Haber recibido durante las últimas 8 semanas tratamiento con Inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina (ISRS) (citaloprá, escitaloprá, fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina, sertalina, zimelidina,) Inhibidores selectivos de la recaptura de noradrenalina y serotonina ISRNS (velafaxina, desvenlafaxina, duloxetina, mirtazapina) antidepresivos tricíclicos (amitriptilina, imipramina, trimipramina, doxepina, clomipramina, lofepramina, nortriptilina, desipramina, protriptilina, y amoxapina) ( tieneptina), antidepresivos tetracíclicos (mirtazapina, maprotilina, amoxapina ) moduladores de la secreción de serotonina (Tazadona, Nefazadona),Inhibidores de la Monoaminooxidasa (fenelzina, moclobemida, nialamida, tranilcipromina, , selegilina). Agonistas de serotonina (buspirona, sumatriptan,) antagonistas de serotonina (pizotifeno, ciproheptadina, metoclopramida, cisaprida, granisetón, ondasetón). Bloqueadores de receptor H<sup>1</sup> (antistamínicos). Bloqueadores de H<sup>2</sup> (Ranitidina, cimetidina, famotidina) Bloqueadores de la bomba de protones ( Omeprazol, pantoprazol, Lanzoprazol)
- Pacientes que fallecieron durante el internamiento por asma aguda grave antes de 48 horas del internamiento
- Pacientes portadores de enfermedades cardiovasculares (Hipertensión arterial sistémica, Cardiopatía isquémica, valvulopatías, arritmias etc.)
- Pacientes portadores de insuficiencia renal crónica.
- Pacientes con asma crisis asmática leve con espirometría que no fuera calidad A ó B.

### **Criterios de eliminación**

- Pacientes en quienes no se halla completado la recolección de orina de 24 horas a partir de su ingreso hospitalario.

- Pacientes que hallan sido egresados del INER antes de cumplir 24 horas hospitalizados.
- Pacientes en quienes sean administrados medicamentos que potencialmente modifiquen la medición de 5HT y 5HIA, (Inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina, Inhibidores selectivos de la recaptura de noradrenalina y serotonina, antidepresivos tricíclicos, antidepresivos tetracíclicos, moduladores de la secreción de 5HT, inhibidores de la monoaminoxidasa, antagonistas de serotonina, anti histamínicos, bloqueadores H<sup>2</sup> inhibidores de la bomba de protones.<sup>82</sup>

## Resultados

Ingresaron al estudio 35 pacientes, 27 mujeres y 8 hombres, con una mediana de edad de 31 años (18 a 77), con un índice de masa corporal de 27 kg/m<sup>2</sup> (19 a 43). Ver cuadro 11.

De los 35 pacientes, 3 fueron clasificados como crisis asmática moderada, 30 tuvieron una clasificación de crisis asmática grave y dos como paro respiratorio inminente; de éstos últimos, uno requirió ventilación mecánica por 48 horas.

Respecto a los factores de riesgo para asma fatal documentados: 51.4% de los pacientes tuvo crisis nocturna, el 40% utilizó más de 20 disparos de salbutamol durante las últimas 24 horas, 2 (5.7 %) pacientes tuvieron antecedente de un internamiento previo en UCI y 5 (14.2 %) pacientes utilizaban esteroides sistémicos automedicados. Ver cuadro 12.

En la exploración física 2 (5.7%) de los pacientes tuvieron disnea al andar, 9 (25.7%) al hablar y 24 (68%) en reposo. Dos (5.7%) pacientes estaban confusos. Todos los pacientes estaban taquipneicos y 23 de ellos (57.5%) con frecuencia respiratoria mayor a 30; 33 (94.2%) pacientes estaban taquicárdicos

En dos pacientes no fueron auscultadas sibilancias mientras que en el resto las sibilancias se reportaron como fuertes. Ver cuadro 13.

En 94 % (33) de los pacientes el FEV1 fue menor a 60% y todos los pacientes tuvieron oximetrías con saturación menor a 90%. Ver cuadro 3. En 94 % (33) de los pacientes el FEV1 fue menor a 60% y todos tuvieron oximetrías con saturación menor a 90%. Ver cuadro 14.

Las medianas encontradas para 5TH urinaria y plasmática fueron de 1.50 µgr/l (0.36 – 1.88) y 1.46 µgr/l respectivamente, mientras que el 5HIAA urinario tuvo una mediana de concentración de 2.66 µgr/l (0.68 – 27.5) con una mediana de concentración plasmática de 1.43 µgr/l. La mediana de 5HT en orina de 24 horas fue 2.44 µgr/l (1.58 – 5.48) y 4.59 µgr/l (1.00 – 16.60) para 5HIAA. Ver cuadro 15

Se encontró una correlación negativa entre 5HT urinaria y VEF 1 de  $r_s = -0.44$  ( $p=0.02$ ), no encontramos otras correlaciones estadísticamente significativas. Ver cuadro 16.

En 15 pacientes se recolectó orina de 24 horas 72 horas después del ingreso, en 20 pacientes no se logró la recolección por alta previa a las 72 horas, inicio de medicamentos que modificaran las concentraciones de 5HT ó 5HIAA ó recolección inadecuada. Al comparar los niveles de 5HT y 5HIAA, encontramos una tendencia a la disminución, sin embargo ésta no fue estadísticamente significativa. Ver cuadro 16.

### Cuadro 11

#### Características Antropométricas de la población

|               | mediana | (mínimo -máximo ) |
|---------------|---------|-------------------|
| Pacientes (n) |         | 35                |
| Mujeres       |         | 27                |
| Hombres       |         | 8                 |
| Mujer:Hombre  |         | 3:1               |



|  |                  |
|--|------------------|
| Edad años  | 31 (18-77)       |
| Mujer  | 29               |
| Hombre   | 39               |
| Peso Kgs   | 66.5 (48 - 105)  |
| Mujer  | 65               |
| Hombre   | 80               |
| Talla cm   | 160 (155 - 182 ) |
| Características                                      | n (%)            |
| Pacientes n  | 35               |
| Clasificación de la gravedad de la crisis según GINA |                  |
| Moderada   | 3 (8.5)          |
| Grave  | 30 (85.7)        |
| Paro respiratorio Inminente                          | 2 (5.7)          |
| Ventilación mecánica                                 | 1 (2.8)          |
| Factores de riesgo para asma fatal                   |                  |

**Cuadro 12**

**Características clínicas de la crisis de asma.**

|   |             |
|---|-------------|
| Crisis nocturna                               | 18 (51.4)   |
| Más de 20 disparos de B <sub>2</sub> en 24hrs | 14 ( 40 )   |
| Más de 1 frasco de B <sub>2</sub> por mes     | 10 (28.5)   |
| Internamiento previo en UCI                   | 2 (5.7 )    |
| Esteroides sistémicos                         | 5 (14.2)    |
| <b>Desencadenante</b>                         |             |
| Infección de vías aéreas altas                | 17 (48.5)   |
| Humo  | 5 (14.2)    |
| Aines   | 4 (8.5 )    |
| Abandono de Tx                                | 7 ( 20 )    |
| Rinosinusitis                                 | 9( 25.7)    |
| Estrés  | 4 (8.5)     |
| Tabaquismo activo                             | 5 ( 8.5)    |
| Tabaquismo pasivo                             | 6 ( 8.5)    |
| Clima   | 10 ( 28.5)  |
| <b>Horas de evolución de la crisis</b>        |             |
| 12 - 24 hrs                                   | 11 (31.4)   |
| más de 24 hrs                                 | 24 ( 68.5 ) |

Beta 2 agonista(B<sup>2</sup>), Tratamiento (tx), Horas (hrs). Unidad de Cuidados Intensivos (UCI)  
Antiinflamatorios no esteroideos (AINES), Global initiative por asthma (GINA).

### Cuadro 13

#### Características clínicas según GINA.

| Características | n (%)      |
|-----------------|------------|
| Pacientes n     | 35         |
| Disnea          |            |
| Al andar        | 2 ( 5.7)   |
| Al hablar       | 10 ( 25.7) |
| En reposo       | 24 ( 68)   |

|   |            |
|---|------------|
| Habla   | 3 (8.5)    |
| Oraciones   | 14 (40)    |
| Frases cortas   | 18 (51.4 ) |
| Palabras sueltas  |            |
| Estado de conciencia  |            |
| Agitado   | 33 (94)    |
| Confuso   | 2 (5.75)   |
| Agitado   | 33 (94)    |
| Confuso   | 2 (5.75)   |
| Frecuencia respiratoria rpm   |            |
| Aumentada   | 12 (34)    |
| > 30  | 23 (65)    |
| Uso de músculos accesorios  | 35 (100)   |
| Sibilancias   | 2 (5.7)    |
| Al final de la espiración   | 33 (94.2)  |
| Fuertes   | 2 (5.7)    |
| Ausentes  |            |
| Frecuencia Cardíaca lpm   |            |
| < 100   | 2 (5.7)    |
| 100 200   | 33 (94)    |
| FEV 1 %   | 2 (5.7)    |
| 60 a 80 %   | 33 (94)    |
| < 60  |            |
| Saturación < 90% paO2 < 60 mmHg<br>y/ó paCO2 > 45 mmHg. Al aire<br>ambiente | 35 (100)   |

Respiraciones por minuto (rpm). Latidos por minuto (lpm). Volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV 1). Presión arterial de oxígeno (paO2). Presión arterial de dióxido de carbono paCO2. Milímetros de mercurio mmHg.

**Cuadro 14.****Signos vitales, espirometría y gasometría.**

| Signos vitales                   | Mediana (mínimo-máximo) |
|----------------------------------|-------------------------|
| Frecuencia cardíaca, lpm         | 117 (88 - 148)          |
| Frecuencia respiratoria rpm      | 28 (20 - 36)            |
| Tensión arterial sistólica mmHg  | 111 (80 - 170)          |
| Tensión arterial diastólica mmHg | 71 (50 - 95)            |
| Tensión arterial media mmHg      | 86 (70 - 113)           |
| Temperatura °C                   | 41 (36 - 38)            |
| Saturación %                     | 86 (77-90)              |
| <b>Espirometría</b>              |                         |
| VEF 1 %                          | 41(17 - 83)             |
| VEF 1 lts                        | 1.2 (0.350 - 2.4)       |
| FVC %                            | 50 (33 - 80)            |
| FVC lts                          | 1.98 (2.77 - 1.1)       |
| FEV1/FVC                         | 72 (48 - 88)            |
| <b>Gasometría</b>                |                         |
| pH                               | 7.35 (7.28 - 7.42)      |
| paO <sup>2</sup> mmHg            | 54(42 - 65)             |
| paCO <sup>2</sup> mmHg           | 29( 20- 37)             |
| HCO <sub>3</sub> meq/l           | 21(13.9 - 29)           |
| Déficit de base                  | -2.6 (- 8.3 - 3)        |

Respiraciones por minuto (rpm). Latidos por minuto (lpm). Milímetros de mercurio (Mg.). Volumen espiratorio forzado en el primer segundo (VEF 1). Capacidad Vital Forzada (FVC). Presión arterial de oxígeno (paO<sub>2</sub>) Presión arterial de dióxido de carbono ( paCO<sub>2</sub> ) Bicarbonato HCO<sub>3</sub> .

## Cuadro 15

### Concentraciones séricas y urinarias de 5HT y 5HIA.

|                              | Medianas | (mínima – máxima) |
|------------------------------|----------|-------------------|
| 5HT urinaria µg/L            | 1.50     | (0.36 - 1.88)     |
| 5HT plasmática µg/L          | 1.46     | (0.36 - 9.82)     |
| 5HIA urinario µg/L           | 2.66     | (0.68 - 27.5)     |
| 5HIA plasmático µg/L         | 1.43     | (0.12 - 6.94)     |
| 5HT en orina de 24 horas     | 2.44     | (1.58 - 5.48)     |
| 5 HIA en orina de 24 horas   | 4.59     | (1.00 - 16.60)    |
| Valores Normales             |          | Media             |
| 5 HT plasmática µg/L         |          | 0.62 ± 0.11       |
| 5HIA plasmático µg/L         |          | 1.94 ±0.09        |
|                              |          | %                 |
| 5 HT plasmática > 0.73 µg/L  |          | 86                |
| 5 HIA plasmático > 1.03 µg/L |          | 60                |

Serotonina (5 HT) Acido 5 indolacético 5HIA. Microgramos por litro (µg/L)

## Cuadro 16

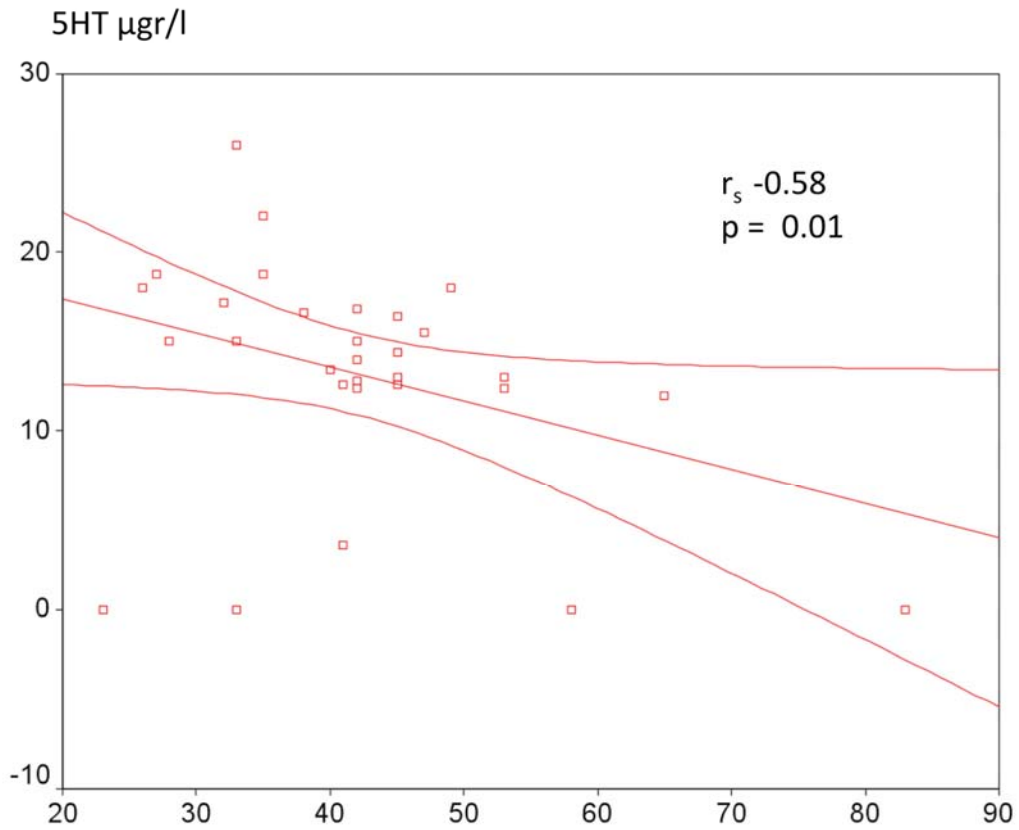
### Correlaciones

|       |            |
|-------|------------|
| VEF 1 | Saturación |
|-------|------------|

|                   | $r_s$ | p    | $r_s$ | p    |
|-------------------|-------|------|-------|------|
| 5HT urinaria      | -0.44 | 0.02 | -0.24 | 0.25 |
| 5HT plasmática    | -0.05 | 0.86 | 0.4   | 0.88 |
| 5HT orina/24 hrs  | -0.14 | 0.52 | -0.13 | 0.6  |
| 5HIA urinario     | -0.13 | 0.6  | 0.08  | 0.64 |
| 5HIA plasmático   | -0.05 | 0.85 | -0.14 | 0.55 |
| 5HIA orina/24 hrs | -0.2  | 0.89 | -0.08 | 0.96 |

**Figura 5**

Correlación entre de 5HT urinaria y VEF 1



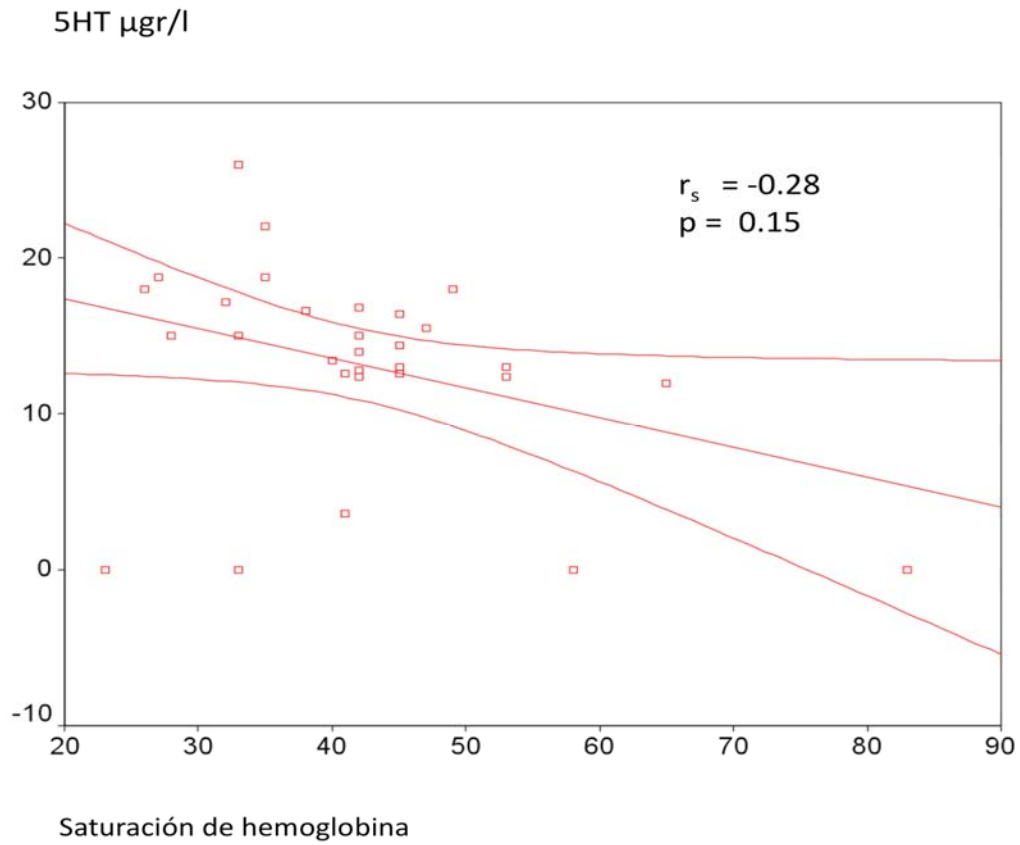
Volumen espiratorio forzado en el primer segundo. expresado en % respecto al teórico.

Serotonina (5HT). Microgramos por litro (µgr/l). VEF 1 expresado en % respecto al teórico.

Figura 6



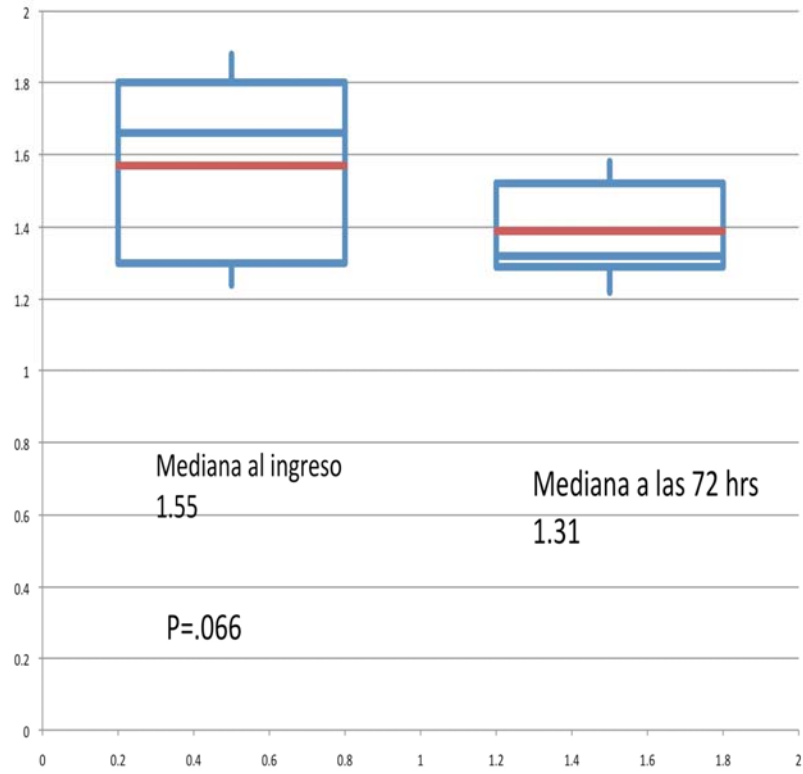
Correlación entre 5HT urinaria y Saturación



Serotonina (5HT). Microgramos por litro ( $\mu\text{gr/l}$ ). Saturación de hemoglobina medida por oximetría de pulso.

Figura 7

### 5HT urinaria Ingreso y a las 72 horas



**Discusión:**

En el presente trabajo realizado en pacientes con crisis de asma grave hallamos que los valores plasmáticos de 5HT se encontraron elevados la mayoría de los pacientes (mediana:1.46  $\mu$ gr /L (0.36 - 9.82) ) en comparación con niveles de referencia<sup>87</sup>. La concentración urinaria de 5-HT correlacionó levemente en forma negativa con el VEF<sub>1</sub> que es el principal marcador de obstrucción, y los valores urinarios tendieron a disminuir después de 72 horas de tratamiento óptimo.

Nuestros resultados coinciden con los hallazgos reportados por Lechin y colaboradores en niños asmáticos, en los que se destaca que el incremento de los niveles plasmáticos de serotonina correlaciona positivamente con la sintomatología de los pacientes estudiados; sin embargo en nuestro estudio no encontramos correlación con VEF1<sup>80</sup>.

El VEF1 es un marcador de obstrucción, la correlación negativa entre 5HT urinaria y VEF1, que podría estar relacionado al papel de 5HT como mediador inflamatorio, ya que el proceso inflamatorio en vías aéreas desencadena una serie de alteraciones fisiopatológicas que dan como resultado obstrucción bronquial.

Ya se ha demostrado que la 5HT es capaz de actuar sobre distintas células inflamatorias como macrofagos y eosinófilos,también es capaz de estimular a los fibroblastos para que secreten eotaxina. Dentro de este mecanismo de regulación de la respuesta inflamatoria queda por definirse el papel de la célula neuroendocrina, distribuida ampliamente en mucosa bronquial, capaz de secretar 5HT en respuesta a distintos estímulos como hipoxia.<sup>70-74-75-91</sup>

En trabajos previos se estudió el papel de la 5HT como facilitador de la contracción colinérgica de músculo liso de las vías aéreas actuando a través de la estimulación de receptores 5HT<sub>3</sub> y 5HT<sub>4</sub> en forma dependiente de la concentración:<sup>88</sup> Existe un amplia distribución de receptores para 5HT identificados en vías aéreas y las probables relaciones que la estimulación ó inhibición de éstos receptores puedan establecer con otros receptores liberadores de agentes broncoconstrictores como Acetilcolina, orienta a la función de 5HT como modulador de broncoconstricción e hiperreactividad bronquial.<sup>89-91</sup>

En un trabajo recientemente publicado por el equipo de hiperreactividad bronquial del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias se encontró que la 5 HT desempeña un papel importante en el desarrollo de hiperreactividad bronquial inducida por reto antigénico (HRB-RA) a la acetilcolina en cobayos sensibilizados, específicamente a través de la estimulación de los receptores 5-HT2A, 5-HT4 y 5-HT7.

La participación de la 5-HT podría verse favorecida por el incremento en la concentración de serotonina en las células neuroendocrinas pulmonares observada después del proceso de sensibilización. Lo anterior sugiere que la serotonina puede desempeñar un papel importante en el asma desencadenada por alergia, la potencialidad terapéutica de los fármacos antagonistas de los

receptores 5-HT<sub>2A</sub>, 5-HT<sub>4</sub> y 5-HT<sub>7</sub> debería ser explorada con mayor profundidad.

Por otra parte el hecho de que la 5HT disminuyó después de 72 hrs (Mediana basal 1.44 mediana a las 72 hrs 1.31 p=0.06), en los pacientes que habían recibido tratamiento óptimo y se encontraban asintomáticos, nos permite inferir que el proceso inflamatorio de vías aéreas disminuyó de manera importante. Durante la hospitalización fueron descartados para el seguimiento pacientes en quienes fueron administrados medicamentos que potencialmente modificaran las mediciones de 5HT urinaria (el medicamento mayormente utilizado fue ranitidina).<sup>ref</sup>

Nuestro estudio tiene limitaciones; no existe actualmente niveles estandarizados para concentraciones de 5HT y 5HIAA urinarios por lo que sería ideal contar con un grupo control de pacientes sanos. El número de pacientes es reducido, fueron incluidos únicamente pacientes graves, lo que no nos permite estudiar el comportamiento de la 5HT en todo el espectro de la enfermedad. Para el seguimiento perdimos 69% de los datos, debido a la administración de medicamentos que potencialmente modifican la medición de 5HT, este factor no pudo controlarse por cuestiones éticas.

La población incluida tiene características muy particulares que refuerzan la validez interna del estudio; utilizamos como herramienta de medición de 5HT y 5HIAA Cromatografía Líquida de alta eficiencia que es considerado como el mejor método para la medición de concentraciones plasmáticas de indolaminas dadas sus bajas concentraciones plasmáticas.

Se requieren más estudios para confirmar si la 5HT urinaria puede ser utilizada como un biomarcador de inflamación de la vía aérea en pacientes asmáticos con lo cual se podría considerar como una herramienta para mejorar el control de la enfermedad, por otra parte definir el papel de 5HT en la fisiopatología de la respuesta inflamatoria pulmonar durante la crisis de asma aportaría una posibilidad de ofrecer nuevas opciones terapéuticas.

## **Conclusiones**

La 5HT urinaria se correlaciona inversamente con el VEF1 en pacientes adultos durante un evento de asma grave. Las concentraciones plasmáticas de 5HT se encuentran elevadas en la mayoría de los pacientes adultos durante un evento de asma grave.

## **Bibliografía**

1. Prevention of Allergy and Allergic Asthma. WHO/WAO Meeting on the Prevention of Allergy and Allergic Asthma 2002. WHO/NMH/MNC/CRA/03.2
2. GINA Report, Global Strategy for Asthma Management and Prevention 2009. GINA\_Report\_09CorxFeb1.
3. British Guideline on the Management of Asthma. A national clinical guideline . Thorax 2008;63(Suppl IV):iv1–iv121.
4. Nadia Aït-Khaled, Donald A Enarson. Guía para el manejo del asma. Medidas estandarizadas esenciales. Segunda edición 2005. Unión Internacional Contra la Tuberculosis y las Enfermedades Respiratorias 68 Boulevard Saint-Michel, 75006 Paris, Francia.
5. Guía Española para el manejo del asma 2009. Sociedad española de neumología y Cirugía Torácica (SEPAR).
6. Masoli M, Fabian D, Holt S, Beasley R. The global burden of asthma: executive summary of the GINA dissemination committee report. Allergy 2004 59;469 – 478.
7. Asher MI, Keil U, Anderson HR. International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC): rationale and methods. Eur Respir J 1995;8:483–91.
8. Tatto-Cano M. A. Sanin-Aguirre L. H. Gonzalez V. Ruiz-Velazco S. Romieu I. Prevalencia de asma, rinitis y eczema en escolares de la Ciudad de Cuernavaca, México. salud Publica Mex 1997;39:497-506
9. Barraza-Villareal A. Sanin-Aguirre L. H. Tellez-Rojo M. M. Lazcaña-Navarro M. Romieu I. Prevalencia de asma y otras enfermedades alérgicas en niños escolares de Ciudad Juárez, Chihuahua. Salud Publica Mex 2001;43:433-443.
10. K. M. Venables, N. Farrer, L Sharp, B. J. Graneek, A. J. Newman. Respiratory symptoms questionnaire for asthma epidemiology: validity and reproducibility. Thorax 1993;48:214-219
11. Behavioral Risk Factor Surveillance System (BRFSS). Adult Survey Questions. Asthma Survey Questions. BRFSS/ASTHMA Survey adult questionnaire 2008. CATI specifications. Cdc.gov/asthma/pdfs/SurveyQuestionsAdulto8.
12. National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES). Respiratory health and disease – RDQ. cdc.gov/nchs/data/nhanes/nhanes\_05\_06/sp\_rdq\_p.pdf.
13. International study of asthma and allergies in childhood. Phase tree. ISAAC international Data Centre, Auckland, New Zealand, July 2000. // isaac.auckland.
14. Lai CK, Beasley R, Crane J, Foliaki S, Shah J, Weiland S. International Study of Asthma and Allergies in Childhood Phase Three Study Group. Thorax 2009; 64:476-83
15. Toren K, Brisman J, Jarvholm B. Asthma and Asthma-like Symptoms in Adults Assessed by Questionnaires\* A Literature Review. Chest 1993;104:600-608.
16. Miedinger D, Chhajed P. N, Tamm M, Stolz D, Surber C, Leuppi J. D. Diagnostic Tests for Asthma in Firefighters. Chest 2007;131:1760 –1767.
17. Bousquet J, Bousquet J. P, Godard P, Darde J. P. Bolletin of the World Health Organization 2005;83:548-554.

18. National Asthma Education and Prevention Program: Expert panel report III: Guidelines for the diagnosis and management of asthma. Bethesda, MD: National Heart, Lung, and Blood Institute, 2007. (NIH publication no. 08-4051).
19. Martinez-Mondragon E, Serra-Battle J, De Diego A, Palop M, casan P, Rubio-Terres C, Pellicer C. Coste económico del paciente asmático en España (Estudio Asma Cost). Arch Bronconeumol. 2009;45(10):481–486.
20. Thorsteinsdottir B, Volcheck G W, Enemark B. M, Patel A. M, LI J. T. C, LIM K.G. The ABC's of asthma control. Mayo Clin Proc. 2008;83(7):814–820
21. Miller M.R, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A, Crapo R, Enright P, Van der Grinten C.P.M, P. Gustafsson, R. Jensen, Johnson D. C, MacIntyre N, McKay R, Navajas D, Pedersen O. F, Pellegrino R, Viegi G, Wanger J. Series “ATS/ERS Task Force: Standardisation of lung function testing. Standardisation of spirometry. Eur Respir J 2005; 26: 319–338
22. Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, Crapo R. O, Burgos F, Casaburi R, Coates A, Van der Grinten C. P. M, P. Gustafsson P, Hankinson J, Jensen R, Johnson D. C, MacIntyre N, McKay R, Miller M. R, Navajas D, Pedersen O. F, Wanger J. Series . Interpretative strategies for lung function test. Eur Respir J 2005; 26: 948–968.
23. Torre-Bouscoulet L, Perez Padilla R. Grupo de trabajo del estudio PLATINO en México. Ajuste de varias ecuaciones de referencia espirométrica a una muestra poblacional en México. Salud Publica Mex 2006;48:466-473. Salud Publica Mex 2006;48:466-473.
24. Higgins BG, Britton JR, Chinn S, Cooper S, Burney PG, Tattersfield AE. Comparison of bronchial reactivity and peak expiratory flow variability measurements for epidemiologic studies. Am Rev Respir Dis 1992;145(3):588-93.
25. Matsunaga K, Kanda M, Hayata A, Yanagisawa S, Ichikawa T, Akamatsu K, Koarai A, Hirano T, Sugiura H, Minakata Y, Ichinose M.I. Peak Expiratory Flow Variability Adjusted by Forced Expiratory Volume in One Second is a Good Index for Airway Responsiveness in Asthmatics. Intern Med. 2008;47(12):1107-12.
26. Quackenboss JJ, Lebowitz MD, Krzyzanowski M The normal range of diurnal changes in peak expiratory flow rates. Relationship to symptoms and respiratory disease. Am Rev Respir Dis 1991;143(2):323-30.
27. Enright P.L, Sherrill L, Lebowitz M. D. Ambulatory Monitoring of Peak Expiratory Flow\* Reproducibility and Quality Control. Chest 1995;107:657-661.
28. Guidelines for Methacholine and Exercise Challenge Testing—1999. American Thoracic Society Am J Respir Crit Care Med Vol 161. pp 309–329, 2000.
29. ATS/ERS Recommendations for Standardized Procedures for the Online and Offline Measurement of Exhaled Lower Respiratory Nitric Oxide and Nasal Nitric Oxide, 2005. Am J Respir Crit Care Med 2005;171:912–930.
30. Lieven J. Dupont, Maurits G. Demedts and Geert M. Verleden. Asthma Exhaled Nitric Oxide for the Diagnosis of Asthma. Chest 2003;123;751-756.

31. Smith A. D, Cowan J. A, Filsell S, McLachlan C, Monti-Sheehan G, Jackson P, Taylor R. Diagnosing Asthma Comparisons between Exhaled Nitric Oxide Measurements and Conventional Tests. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;169:473–478.
32. Jones S, J.O. Cowan, E. M. Flannery, R.J. Hancox, C. Mclachlan, R Taylor. The Predictive Value of Exhaled Nitric Oxide Measurements in Assessing Changes in Asthma Control. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:738–743.
33. Beck-Ripp J, M. Griese, S. Arenz, C. Ko" ring, B. Pasqualoni, P. Bufler. Changes of exhaled nitric oxide during steroid treatment of childhood asthma. *Eur Respir J* 2002; 19: 1015–1019.
34. L. Jayaram, M. M. Pizzichini , R.J. Cook, L-P. Boulet, C. Lemie, E. Pizzichini, A. Cartier, P. Hussack, C.H. Goldsmithe, M. Laviolette, K. Parameswaran, F.E. Hargreave. Determining asthma treatment by monitoring sputum cell counts: effect on exacerbations. *Eur Respir J* 2006; 27: 483–494.
35. KO F. W. S, Leung T, Hui D.S.C, Chu H, Wong G. W. K, Wong E, Tung A. H. M, Lai C. K. W. Asthma Control Test correlates well with the treatment decisions made by asthma specialists. *Respirology* 2009;14:559–566
36. Nathan R, Sorkness C. A, Kosinski M, Schatz M, Li J. T, Marcis P, Murray J. J, Pendergraft T. B. Develoment of the Asthma Control test: A survey for assesing asthma control. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:59-65.
37. Juniper E. F, O'Byrne P. M, Ferrie J. P, King D. R, Roberts N. J. Measuring Asthma Control. Clinic Questionnaire or Daily Dairy. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162;1330-1334.
38. Juniper E. F, Svenson Klas, Mörk A-C, Stahl E. Measurement properties and interpretation of three shortened versions of the asthma control questionnaire. *Resp med* 2005;99;553-558.
39. Vollmer WM, Markson LE, O'Connor E. Association of asthma control with health care utilization and quality of life. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999;160:1647–1652.
40. Vollmer WM, Markson LE, O'Connor E, Frazier EA, Berger M, Buist AS. Association of asthma control with health care utilization: a prospective evaluation. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;165:195–199.
41. Peters D, Chen C, Markson LE, Allen-Ramey FC, Vollmer WM. Using an asthma control questionnaire and administrative data to predict health-care utilization. *Chest.* 2006;129:918–924
42. Rodrigo G. J, Plaza V, Bellido-Casado J, Neffen H, Bazús M. T, Levy G, Armengol J. The study of severe asthma in Latin America and Spain (1994-2004): characteristics of patients hospitalized with acute severe asthma. *J Bras Pneumol.* 2009;35(7):635-644.
43. Rodrigo G. J. Severe acute asthma: its management in Emergency visits and intensive care. *Med. Intensiva* 2006;30:460-470.
44. Harrison B. D. W. Difficult asthma in adults: recognition and approaches to management *Internal Medicine Journal* 2005; 35: 543–547



45. Thomas PS, Geddes DM, Barnes PJ. Pseudo-steroid resistant asthma. *Thorax* 1999; 54: 352–6.
46. Tarlo S. M, Balmes J, Balkissoon R, Beach J, Beckett W, Bernstein W, Blanc P. D, Brooks S M, Cowl C T, Daroowalla F, Harber P, Lemiere C, MD, Liss G. M, Pacheco K. A, Redlich C A, MD, MPH, Rowe B, Heitzer J.
47. Diagnosis and Management of Work-Related Asthma. American College of Chest Physicians Consensus Statement. *Chest* 2008; 134:1S– 41S
48. Guía Alerta. America latina y España: recomendaciones para la prevención y el tratamiento de la exacerbación asmática. Rodrigo G, J.A. Castro-Rodríguez J. A, L.J. Nannini L. J, Neffen H, Salas J, Plaza Moral V, Bardagí Forns S, De Diego Damiá A, Liñán-Cortés S, Melero M. 2008. Barcelona, España. Ediciones Mayo.
49. Dougherty R.H, Fahy J. V, M.D. Acute Exacerbations of Asthma: Epidemiology, Biology and the Exacerbation-Prone Phenotype. *Clin Exp Allergy*. 2009 February ; 39(2): 193–202.
50. Rodrigo J.G, Rodrigo C. Rapid-Onset Asthma Attack\* A Prospective Cohort Study About Characteristics and Response to Emergency Department Treatment. *Chest* 2000;118:1547–1552
51. Rodrigo J.C, Plaza V, Forns B. S, Perpiñá T. M, Salas J. Factors associated with mortality in patients hospitalized in Spain and Latin America for acute severe asthma in 1994, 1999, and 2004. *J Bras Pneumol*. 2008;34(8):546-551
52. Rodrigo G. J, Plaza V, Neffen H, Levy G, Perpin M .Relationship between the characteristics of hospitalised acute asthma patients and the severity of their asthma. A case-control study. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2009;37(5):225–229.
53. Sheffer AL(Ed). *Fatal Asthma*. New York: Marcel Dekker Inc 1998, 115: 607p.
54. Wijesinghe M, Weatherall M, Perrin K, Crane J, Beasley R. International Trends in Asthma Mortality Rates in the 5- to 34-Year Age Group\* A Call for Closer Surveillance *Chest* 2009;135:1045–1049.
55. Bacon L. S, Bouchard A, Loucks E. B, Lavoie K L. Individual-level socioeconomic status is associated with worse asthma morbidity in patients with asthma. *Respiratory Research* 2009, 10:125.
56. Plaza V, Giner J, Picado C, Sureda B, Serrano J, Casan P, De Pablo J, Sanchis J. Control of Ventilation, Breathlessness Perception and Alexithymia in Near-Fatal Asthma *Journal of Asthma* 2006;43:639–644.
57. Eisner M. D, Boland M, Tolstykh I, Mendoza G, Iribarren C. Intensive Care Unit Admission for Asthma: A Marker for Severe Disease. *Journal of Asthma* 2005;42:315–323.
58. Bacon S. L, Bouchard A, Loucks E. B, Lavoie K. L. Individual-level socioeconomic status is associated with worse asthma morbidity in patients with asthma. *Respiratory Research* 2009, 10:125
59. Plaza V, Bellido-Casado J, Rodrigo G. J, Solarte J, Rodriguez-Trigo G, Sepúlveda R, Neffren H, Perpiña M. Impacto del tratamiento preventivo con agonistas adrenérgicos b2 de acción larga y glucocorticoides

- inhalados en la morbimortalidad de 1.543 episodios de exacerbación grave de asma. *Arch Bronconeumol.* 2009;45(11):545–549.
60. Murphy V. E, V L Clifton V. L, Gibson P G. Asthma exacerbations during pregnancy: incidence and association with adverse pregnancy outcomes. *Thorax* 2006;61:169–176.
  61. Aoki T, Matsumoto Y, Hirataw, K, Ochiaiw K, Okadaz M, IchikawaK, Shibasaki M, Arinamiw T, Sumazakiz R, Nog E. Expression profiling of genes related to asthma exacerbations. *Clinical and Experimental Allergy* 2009, 39, 213–221.
  62. Vignola A. M, Mirabella F, Constanzo G, Di Giorgi R, Gjomarkaf M, Bello V, Bosignore G. Airway Remodeling in Asthma. *Chest* 2003; 123:417S–422
  63. Chen F. H, Thursday K. S, Samson, Miura K, Ueno K, Odajima Y, Shougo T, Yoshitsugu Y, Seiji Shioda S. Airway Remodeling: A Comparison Between Fatal and Nonfatal Asthma. *Journal of Asthma* 2004;41:631-638.
  64. Chen F. H, Thursday K. S, Samson, Miura K, Ueno K, Odajima Y, Shougo T, Yoshitsugu Y, Seiji Shioda S. Airway Remodeling: A Comparison Between Fatal and Nonfatal Asthma. *Journal of Asthma* 2004;41:631-638.
  65. Lee K. Y, Lee S. K, Park S. J, Kim R. S, Min K. H, Choe Y. H, Lee Y. C. Clinical Significance of Plasma and Serum Vascular Endothelial Growth Factor in Asthma. *Journal of Asthma*, 45:735–739, 2008.
  66. Katzung BG. Farmacología básica y clínica. Serotonina, Histamina y alcaloides del cornezuelo de zenteno. Manual Moderno 9ª edición 2005:270-275
  67. Tyce M,G. Origin and metabolism of serotonina. *Journal of cardiovascular Pharmacology* 1990 16;(Supp):S1-S7.
  68. Mailman R. B, Kilts C. D. Analytical Considerations for Quantitative Determination of Serotonin and Its Metabolically Related Products in Biological Matrices. *Clin .Chem* 1985;31: 1849-1854.
  69. Linder A. E, Beggs K. M, Burnett R. J, Watts S. W. Body distribution of infused serotonina in rats. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology* 2009;36:599–601.
  70. Cazzola M. Matera MG, DÀmato G, Rossi F. Effects of serotonina on airways: recent developments. *Allergy* 1995;50:1-10.
  71. Crystal R.G, Randall S.H, Engelhardt J. F, Voynow J. Sunday M. E. Airway Epithelial Cells. *Am Thorac Soc* 2008 5;772-777.
  72. Cutz E, Yenger H, Pan Jie. Pulmonary Neuroendocrine Cell System In Paediatric Lung Disease-Recent Advances. *Paediatric and Developmental Pathology* 2007;10 419-435.
  73. Bayer H, Müller T, Myrtek D, Sorichter S, Ziegenhagen M, Norgauer J, Zissel G, Idzko M. Serotonergic Receptors on Human Airway Epithelial Cells. *Am J respir Cell Mol Biol* 2007;36:85-93.
  74. Ménhard G, Turmel V, Bissonnette E.Y. Serotonin modulates the cytokine network in the lung: involvement of prostaglandin E2. *British Society for Immunology, Clinical and Experimental Immunology*, 150: 340–348.

75. Sato E, Haniudaa M, Numanamia H, Ushiyamaa T, Tsukadairaa A, Takashia S, Okuboa Y, Koyama S. Histamine and Serotonin Stimulate Eotaxin Production by a Human Lung Fibroblast Cell Line. *Arch Allergy Immunol* 2002;128 (suppl 1):12–17.
76. Marcelle R, Bottin R, Juchmes J, Petit J. M. :Evaluation de l'activite bronchomotrice de la 5-hydroxytryptamine (5 HT) chez les sujets normaux et asthmatiques. *Acta Alergol* 1968;2:, 1-10.
77. Tonnesen P. Bronchial Challenge with Serotonin in Asthmatics. *Allergy* 1985, 40, 136-140.
78. Tonessen P, Mygind N. Nasal Challenge with Serotonin and Histamine in Normal Persons. *Allergy* 1985, 40, 350-353
79. Cushley M, J, Weel H. Holgates S. T. The effect of inhaled 5-hydroxytryptamine (5-HT, serotonin) on airway calibre in man. *Br. J. clin. Pharmac* 1986; 22:487-490.
80. Lechin F, Van der Dijs B, Orozco B, Lechin M, Lechin A. E. Increased Levels of Free Serotonin in Plasma of Symptomatic Asthmatic Patients. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1996;77:245-53.
81. Lechin F, Van Der Dijs B, Orozco B, Jara H, Rada I, Lechin M. E, Lechin A. E. Neuropharmacologic treatment of bronchial asthma with the antidepressant tianeptine: A double-blind crossover placebo-controlled study. *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 1998;64:223-231.
82. Øyvind M, Tone S, Kirsten M, Odd B. Venlafaxine and asthma. *Nord J Psychiatry*. 2005;59:538.
83. Carson H J, Zweigart M. B, Lueck N E, Death From Asthma Associated With Sertraline Overdose. *Am J Forensic Med Pathol* 2000;21:273-5.
84. Artigas F, Sarrias M. J, Martínez M, Gelpí E. Serotonin in body fluids: Characterization of human plasmatic and cerebrospinal fluid pools by means of a new HPLC method. *Life Sciences* 1985;37:441-447.C
85. Betancur M, Corbex C, Spielewoy A. P, Laplanche JL , Launay JM , Gillberg MC. Simeoni M, Hamon M, Giros B, Bertrand B, Leboye M. Serotonin transporter gene polymorphisms and hyperserotonemia in autistic disorder. *Molecular Psychiatry*.2002;7: 67-71
86. Persico AM , Pascucci T , Puglisi-Allegra S , Militerni' C, Bravaccio R, Schneider C, Melmed R , Trillo S , Montecchi F, Palermo M, Rabinowitz D, Reichelt KL, Conciatori M, Marino R, Keller F. Serotonin transporter gene promoter variants do not explain the hyperserotonemia in autistic children. *Molecular Psychiatry* 2002;7:795-800 .
87. Ming-Shi Lee, Fu-Chou Cheng, Hong-Zen Yeh, Tian-Yuh Liou, Liu J-H. Determination of Plasma Serotonin and 5-Hydroxyindoleacetic Acid in Healthy Subjects and Cancer Patients. *Clinical Chemistry*. 2000;46:422-423.
88. DuPont L. J, Pype J. L, Demedts M.G, De Leyn P, Deneffe G, Verleden G. M. The effects of 5-HT on cholinergic contraction in human airways in Vitro. *Eur Respir J* 1999;14: 642-649.
89. Cazzola M, Matera MG. 5-HT modifiers as a potential treatment of asthma. *Trends Pharmacol Sci* 2000;21,13-16
90. Cutz E, Yeger H, Pan J. Pulmonary Neuroendocrine Cell System in Pediatric Lung Disease—Recent Advances. *Pediatric and Developmental Pathology* 2007 ;10:419–435.

91. Weichselbaum M, Sparrow P, Hamilton E. J, Thompson P. Knight K. A. A confocal microscopic study of solitary pulmonary neuroendocrine cells in human airway epithelium. *Respiratory Research* 2005;**6**:115-126