

Factor de activación plaquetaria y asma bronquial. ¿Tiene interés?*

R. Rodríguez Roisin

Servicio de Neumología y Alergia Respiratoria. Departamento de Medicina. Hospital Clínic i Provincial. Universitat de Barcelona.

El *factor de activación plaquetaria* (FAP) es un potente mediador inflamatorio para la patogenia de determinadas enfermedades respiratorias, como el asma bronquial o el síndrome del distrés respiratorio agudo (SDRA), o de procesos multisistémicos sépticos¹. Se trata de un derivado fosfolipídico, más específicamente conocido como *1-0-hexacetil-2-acetil-sn-gliceril-3-fosfolina*, cuyo amplio espectro biológico ha sido revisado de forma exhaustiva por Chung¹. Es activador de neutrófilos y eosinófilos, induce quimiotaxis y provoca vasoconstricción de la circulación bronquial con un aumento de la permeabilidad vascular en el espacio intersticial de la pared de la vía respiratoria. Cuando se perfunde experimentalmente aumenta la resistencia vascular pulmonar, el gradiente alveolo-arterial de O₂ (AaPO₂) y el cociente proteico linfa-plasma². En el hombre, la inhalación de FAP causa obstrucción e hipersecreción bronquiales con aumento de la hiperreactividad frente a la metacolina y aparición de neutrófilos en el líquido broncoalveolar³. En el presente editorial nos referiremos a su potencial papel patogenético en el asma, a partir del análisis de las anomalías funcionales pulmonares provocadas por su inhalación.

En aquellos sujetos que fallecen a causa de una crisis asmática aguda los bronquiolos terminales presentan una marcada broncoconstricción, aumento del grosor de la capa muscular lisa, infiltrados de células inflamatorias y espesos tapones de moco viscoso⁴. A nivel parietal, la membrana reticular basal suele estar engrosada y también puede observarse una zona subepitelial repleta de células inflamatorias con una tupida red de arterias bronquiales ingurgitadas. La oclusión de la luz, el engrosamiento de la capa muscular lisa y la inflamación e hiperemia parietales constituyen una tríada que se observa de forma característica en el árbol bronquial del paciente asmático terminal⁴.

Estos cambios estructurales permiten entender el afloramiento de extensas áreas pulmonares en las que los alvéolos dependientes de las vías respiratorias obstruidas presentan una ventilación reducida mientras la perfusión está conservada, cuando no aumentada. Esto provoca un desequilibrio manifiesto de las relaciones ventilación-perfusión (\dot{V}_A/Q), caracterizado por la presencia de cocientes \dot{V}_A/Q reducidos. Éste es el mecanismo intrapulmonar principal que determina la gravedad de la hipoxemia arterial durante las crisis de asma, también patente, aunque de forma más discreta, en el asma persistente grave⁵. En principio, cuanto más acentuada es la obstrucción bronquial mayor debería ser el grado de desequilibrio de las relaciones \dot{V}_A/Q . No obstante, el análisis de las variables espirométricas y gasométricas en las diversas formas clínicas de presentación del asma demuestra que no existe tal correlación⁶. De este modo, las alteraciones espirométricas reflejarían preferentemente la broncoconstricción reversible de las vías respiratorias de calibre grande y mediano, mientras que las anomalías gasométricas serían más propias del estrechamiento de las vías más pequeñas y periféricas, en donde el componente inflamatorio de la pared bronquial y/o la abundancia de secreciones intraluminales, además de la broncoconstricción, tendrían un papel más relevante. Sin embargo, el mecanismo por el que el desequilibrio de las relaciones \dot{V}_A/Q se desarrolla en el paciente asmático no se ha esclarecido todavía. En este sentido, la investigación de los efectos del FAP sobre el intercambio gaseoso en el asma tendría interés sobre todo por el efecto vascular de este mediador en las circulaciones bronquial y pulmonar, en donde provoca un aumento de la permeabilidad por apertura de espacios o huecos (*gaps*) entre las células endoteliales venulares, cuyos núcleos ofrecen contornos irregulares que indican que están contraídas^{7,8}.

Con dosis que oscilaban entre 24 y 12 μm confirmamos que la inhalación de FAP provocaba, en individuos sanos⁹ y en pacientes asmáticos leves¹⁰, respectivamente, rubefacción y sensación de acaloramiento faciales, tos con o sin disnea, neutropenia sanguínea periférica y aumento de la resistencia del sistema respiratorio (Rsr)¹¹. Más interés tuvo la demostración, por primera vez, de un desequilibrio o empeoramiento de las relaciones \dot{V}_A/Q con caída de la PaO₂ y aumento del AaPO₂¹¹. Estas anoma-

*Estudio subvencionado por el Comissionat per a Universitats i Recerca de la Generalitat de Catalunya (1995 SGR 00446) y el Fondo de Investigación Sanitaria (FIS 93/0306 y 94/0896).

Correspondencia: Dr. R. Rodríguez Roisin.
Servicio de Neumología y Alergia Respiratoria. Hospital Clínic i Provincial.
Villarroel, 170. 08036 Barcelona.

Recibido: 16-9-96; aceptado para su publicación: 22-10-96.

Arch Bronconeumol 1997; 33: 161-163

lías del intercambio de gases eran particularmente llamativas si se comparaban con los discretos efectos gasométricos inducidos por un esfuerzo máximo en condiciones hipóxicas¹² o por la ingesta de un vasodilatador sistémico potente, como el nifedipino¹³. Además, llamó la atención que el patrón funcional de las anomalías de las relaciones \dot{V}_A/\dot{Q} simulaba perfectamente el observado en pacientes asmáticos durante una agudización del cuadro de asma¹⁴.

La pregunta que se planteó fue si las anomalías del intercambio de gases obedecían a la broncoconstricción propiamente dicha, reflejada sobre todo en el aumento de la Rsr, o respondían preferentemente a los cambios vasculares bronquiales, de corte más inflamatorio. Dado que el FAP tendría un efecto modesto variable¹⁵, cuando no nulo¹⁶, sobre la contracción de la fibra muscular lisa aislada de la vía aérea, se sospechó que la patogenia inflamatoria podría tener un papel más relevante, en la medida en que la extravasación plasmática, posiblemente por venoconstricción precapilar y poscapilar bronquial y pulmonar^{7,8}, magnificaría la respuesta broncoconstrictora¹⁷. La posible hiperemia vascular de la circulación pulmonar, secundaria a la subsiguiente liberación de otros mediadores inflamatorios, sería un mecanismo complementario de empeoramiento de las relaciones \dot{V}_A/\dot{Q} que también habría que tener en cuenta.

Varios argumentos parecen sustentar el protagonismo de la hipótesis vascular del FAP sobre las alteraciones del intercambio gaseoso. El primero se basaría en un estudio en el cobaya en el que se demostró que la inhalación de FAP provocaba edema de la pared de las vías respiratorias, a diferencia del aumento selectivo de la resistencia de las vías aéreas que provocaban sustancias prioritariamente broncoconstrictoras, como la acetilcolina o la 5-hidroxitriptamina¹⁸. El segundo oscilaría entre la marcada acción broncoconstrictora y el relativamente modesto efecto gasométrico de la metacolina (MTH), por distribución anómala de la ventilación alveolar, observado en pacientes asmáticos leves¹⁹ en contraste con la menor broncoconstricción pero mayor deterioro del intercambio gaseoso inducidos tras FAP. La inhalación de MTH discriminaría mejor que el FAP la respuesta hiperreactiva bronquial en individuos normales y asmáticos²⁰. Esto sugeriría, por un lado, que la broncoconstricción per se no puede ser el mecanismo fundamental invocado en la hipoxemia arterial y, por otro, que esta última no puede explicarse únicamente por la acción constrictora sobre la fibra muscular lisa. La última evidencia se apoyaría sobre el papel protector del salbutamol, que inhibe todos los efectos inducidos por el FAP, tanto en el individuo sano^{21,22} como en el asmático²³, posiblemente bloqueando no sólo la acción vascular del FAP, sino también la adherencia neutrofilica^{7,8}. El salbutamol minimizaría o anularía el impacto de las manifestaciones sistémicas (acaloramiento facial, tos) de la permeabilidad vascular y también del enlentecimiento celular sanguíneo con efectos neutropénicos producidos por el FAP^{7,8,23,24}, con lo que su acción broncodilatadora sería posiblemente magnificada. La observación de que un preparado anticolinérgico, como el bromuro de ipratropio, a una dosis equivalente a la del

salbutamol, es capaz de inhibir en pacientes asmáticos el aumento de la Rsr post-FAP sin modificar la respuesta gasométrica, constituiría la última prueba a favor de la hipótesis vascular como mecanismo del deterioro de las relaciones \dot{V}_A/\dot{Q} secundario a la inhalación de FAP²³.

En suma, todos estos hallazgos parecen reforzar el protagonismo patogénico del FAP en el asma, sugiriendo que podría liberarse endógenamente durante las exacerbaciones y contribuir a su gravedad. Se ha comprobado en pacientes asmáticos que los niveles plasmáticos de FAP aumentaron significativamente durante una crisis moderada²⁵. Sin embargo, los resultados de los ensayos terapéuticos efectuados hasta la actualidad con antagonistas de los receptores del FAP en pacientes con asma leve han sido modestos, lo que ha restado importancia al papel de este mediador como referente inflamatorio de la enfermedad²⁶. El engrosamiento de la pared bronquial y la abundancia de tapones mucosos impactados intraluminalmente son hallazgos frecuentes durante las agudizaciones. Dado que el FAP induce efectos similares, la eficacia terapéutica de nuevos antagonistas de los receptores del FAP durante las exacerbaciones agudas asmáticas merecería ser investigada con más detalle²⁷.

BIBLIOGRAFÍA

1. Chung KF. Platelet-activating factor in inflammation and pulmonary disorders. *Clin Sci* 1992; 83: 127-138.
2. Christman BW, Lefferts PL, King GA, Snapper JR. Role of circulating platelets in PAF-induced pulmonary dysfunction in awake sheep. *J Appl Physiol* 1988; 64: 2.033-2.041.
3. Cuss FM, Dixon CMS, Barnes PJ. Effects of inhaled platelet activating factor on pulmonary function and bronchial responsiveness. *Lancet* 1986; 2: 189-192.
4. Saetta M, Di Stefano A, Rosina C, Thiene G, Fabbri LM. Quantitative structural analysis of peripheral airways and arteries in sudden fatal asthma. *Am Rev Respir Dis* 1991; 143: 138-143.
5. Rodríguez-Roisin R, Roca J. Contributions of multiple inert gas elimination technique to pulmonary medicine. 3: Bronchial asthma. *Thorax* 1994; 49: 1.027-1.033.
6. Wagner PD, Hedenstierna G, Rodríguez-Roisin R. Gas exchange, expiratory flow obstruction and the clinical spectrum of asthma. *Eur Respir J* 1996; 9: 1.278-1.282.
7. McDonald DM. Neurogenic inflammation in the respiratory tract: actions of the sensory nerve mediators on blood vessels and epithelium of the airway mucosa. *Am Rev Respir Dis* 1987; 136: S65-S67.
8. McDonald DM. The ultrastructure and permeability of tracheo-bronchial blood vessels in health and disease. *Eur Respir J* 1990; 3 (Supl 12): S572-S585.
9. Rodríguez-Roisin R, Félez MA, Chung KF, Barberà JA, Wagner PD, Cobos A et al. Platelet activating factor causes ventilation-perfusion mismatch in humans. *J Clin Invest* 1994; 93: 188-194.
10. Félez MA, Roca J, Barberà JA, Santos C, Rotger M, Chung KF et al. Inhaled platelet activating factor worsens gas exchange in mild asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150: 369-373.
11. Rubin AE, Smith LJ, Patterson R. The bronchoconstrictor properties of platelet-activating factor in humans. *Am Rev Respir Dis* 1987; 136: 1.145-1.151.
12. Wagner PD, Gale GE, Moon RE, Torre-Bueno J, Stolp BW, Saltzman HA. Pulmonary gas exchange in human exercising at sea level and simulated altitude. *J Appl Physiol* 1986; 61: 260-270.
13. Mélot C, Naeije R, Hallemans R, Lejeune PH, Mols P. Hypoxic pulmonary vasoconstriction and pulmonary gas exchange in normal man. *Respir Physiol* 1987; 68: 11-27.

14. Ferrer A, Roca J, Wagner PD, López FA, Rodríguez-Roisin R. Airways obstruction and ventilation-perfusion relationships in acute severe asthma. *Am Rev Respir Dis* 1993; 147: 579-584.
15. Johnson PRA, Black JL, Armour CL. Platelet-activating factor-induced contraction of human isolated bronchus. *Eur Respir J* 1992; 5: 970-974.
16. Schellenberg RR. Airway responses to platelet-activating factor. *Am Rev Respir Dis* 1987; 136: S28-S32.
17. Yager D, Butler J, Bastacky J, Israel E, Smith G, Drazen JM. Amplification of airway constriction due to liquid filling of airway interstices. *J Appl Physiol* 1989; 66:2.873-2.884.
18. Tokuyama K, Lötvall JO, Barnes PJ, Chung KF. Mechanism of airway narrowing caused by inhaled platelet-activating factor. Role of microvascular leakage. *Am Rev Respir Dis* 1991; 143: 1.345-1.349.
19. Rodríguez-Roisin R, Ferrer A, Navajas D, Agustí AGN, Wagner PD, Roca J. Ventilation-perfusion mismatch after methacholine challenge in patients with mild bronchial asthma. *Am Rev Respir Dis* 1991; 144: 88-94.
20. Louis RE, Radermecker MF. Acute bronchial obstruction following inhalation of PAF in asthmatic and normal subjects: comparison with methacholine. *Eur Respir J* 1996; 9: 1.414-1.420.
21. Roca J, Félez MA, Chung KF, Barberà JA, Rotger M, Santos C et al. Salbutamol inhibits pulmonary effects of platelet activating factor in man. *Am J Respir Care Med* 1995; 151: 1.740-1.745.
22. Masclans JR, Barberà JA, MacNee W, Pavia J, Piera C, Lomeña F et al. Salbutamol reduces pulmonary neutrophil sequestration after platelet activating factor in normal subjects. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154: 529-532.
23. Díaz O, Barberà JA, Marrades R, Chung KF, Roca F, Rodríguez-Rovira R. Inhibition of PAF-induced gas exchange defects by beta-adrenergic agonist in mild asthma is not due to bronchodilation. *Am J Respir Crit Care Med* (en prensa).
24. Tam FWK, Clague J, Dixon CM, Stuttle AWJ, Henderson BL, Peters AM et al. Inhaled platelet-activating factor causes pulmonary neutrophil sequestration in normal humans. *Am Rev Respir Dis* 1992; 146: 1.003-1.008.
25. Kurosawa M, Yamashita T, Kurimoto F. Increased levels of blood platelet activating factor in bronchial asthmatic patients with active symptoms. *Allergy* 1994; 49: 60-63.
26. Kuitert L, Barnes NC. PAF and asthma - time for appraisal? *Clin Exp Allergy* 1995; 25: 1.159-1.162.
27. Nadel JA. Genetics reveals importance of platelet activating factor in asthma and possibly other inflammatory states. *J Clin Invest* 1996; 97: 2.689-2.690.