



HIPERREACTIVIDAD BRONQUIAL Y PREMATURIDAD

I. J. González Martín

Sección de Neumología. Hospital Universitario de Canarias. Campus de Ofra. La Laguna. Tenerife.

En un 5-10 % de las gestantes ocurren partos antes de las 37 semanas de gestación. El evitar el parto prematuro (PPT), que es una de las causas más importantes de mortalidad y morbilidad perinatal, es un objetivo muy importante de la medicina.

El PPT se define como aquel que se produce antes de las 37 semanas de gestación, contadas a partir del primer día del último período menstrual normal (esto es, por debajo de las 37 semanas o 259 días). Esta definición no es del todo perfecta, ya que solamente puede ser determinada correctamente si la fecha del último período menstrual se sabe con exactitud¹.

También se define el PPT como el comienzo de las contracciones uterinas que pueden dar lugar a un parto prematuro. En algunos estudios² se ha visto que, alrededor de un 20 % de los partos pretérmino han sido precedidos de una rotura prematura de membranas, lo cual se ha comprobado que se acompaña de una peor respuesta a los fármacos inhibidores de las contracciones uterinas tales como los beta-adrenérgicos³. La causa más frecuente de parto prematuro es el comienzo idiopático de contracciones uterinas progresivas⁴.

A través de los años se han utilizado una gran variedad de fármacos para suprimir la actividad uterina no deseada, con el fin de retrasar el parto prematuro. En estudios realizados en Suecia, entre 1973 y 1980, se comprobó que, desde que se usan estos fármacos, ha habido una disminución significativa en el número de partos prematuros antes de la semana 31, y un aumento en las semanas de gestación de la 34 a la 36². Los fármacos más usados para inhibir las contracciones uterinas prematuras son:

1. Beta-adrenérgicos: se postula que el mecanismo de acción de los beta-adrenérgicos envuelve la unión del fármaco a los receptores beta de la membrana celular, con activación de la adenilciclase, que aumenta el AMP cíclico intracelular a partir de ATP, lo que produce la relajación del miometrio por dos mecanismos: a) disminución en la concentración intracelular de calcio. b) disminución de la afinidad de la mio-sinkinasa de cadenas ligeras (MLK) por la calmodulina, y disminución de la sensibilidad de la MLK al calcio⁵⁻⁷. Los beta-adrenérgicos más usados son: la terbutalina y el salbutamol, los cuales también se emplean en el tratamiento del broncoespasmo.

2. Inhibidores de la fosfodiesterasa: se sabe que el AMP cíclico puede ser hidrolizado a 5-AMP, paso que es catalizado con la enzima fosfodiesterasa; así, todo aumento en la misma puede producir un aumento en la contracción del músculo liso y toda disminución producirá relajación^{8,9}. Se ha visto que los inhibidores de la fosfodiesterasa como las teofilinas, no sólo inhiben las contracciones uterinas pre-

maturas de forma parecida al salbutamol¹⁰, sino que además, parece que restauran la respuesta disminuida a los beta-adrenérgicos usados largo tiempo en el tratamiento de inhibición del parto prematuro^{8,9}; y se ha sugerido que, al igual que pasa en el tratamiento del asma, la asociación de beta-adrenérgicos con inhibidores de la fosfodiesterasa podría servir para mejorar la eficacia terapéutica de inhibición de las contracciones uterinas prematuras⁹.

3. Antagonistas del calcio: éstos también inhiben las contracciones uterinas prematuras de forma tan efectiva como el ritodrine⁷⁻¹¹; por otro lado, se ha visto que inhiben parcialmente el asma inducido por el ejercicio y por histamina^{12,13} y también las contracciones producidas (in vitro) en la musculatura lisa de los bronquios por PGF-2-alfa y LTC4 y LTD4¹⁴.

Se sabe que la PGF-2-alfa es un agente implicado en la producción de contracciones uterinas y de parto¹⁵ y es por ello usado como inductor de aborto terapéutico¹⁶; esta prostaglandina puede producir broncoconstricción en mujeres que la reciben como inductor de las contracciones uterinas, tanto en las asmáticas o con historia familiar de asma, como en mujeres sin estos antecedentes¹⁷.

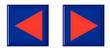
Estas reacciones similares de la musculatura lisa bronquial y uterina sugieren que puede existir un factor o vía farmacológica común que controla su actividad¹⁸.

En familias de neonatos, en los que el síndrome de distrés respiratorio del recién nacido se complicó con displasia broncopulmonar (DBP), se ha encontrado una alta prevalencia de asma bronquial (76 %), mientras que la frecuencia de asma en los familiares de los niños con distrés respiratorio que no evolucionaron a DBP era más baja (33 %)¹⁹.

Muchos niños con DBP presentaban años después una labilidad incrementada de sus vías aéreas, estudiada mediante tests de provocación bronquial. Esta hiperreactividad bronquial (HRB) mejoraba tras la administración de broncodilatadores. Estos hechos sugieren que la HRB podría estar relacionada con las secuelas pulmonares de DBP²⁰.

Otros estudios^{21,22} también han encontrado que los niños prematuros desarrollan con cierta frecuencia (20-25 %) clínica de HRB, hubieran o no necesitado soporte ventilatorio. También se ha comprobado que, en niños que han padecido bronquiolitis en los primeros años de vida, se desarrolla asma bronquial más tarde en una proporción mayor (25 %) que la esperada para la población general. Además, estos niños tienen una mayor proporción (62 %) de padres y hermanos con historia demostrada de asma bronquial o rinitis alérgica; lo que sugiere que existe una asociación entre la bronquiolitis y el asma bronquial en la infancia, que parece estar influida por factores familiares²³.

Asimismo, se ha encontrado una alta prevalencia de



HRB, entre los 7 y 12 años de edad, en niños nacidos prematuramente que sobrevivieron a un síndrome de distrés respiratorio del recién nacido (SDRRN) y también en sus hermanos. Por otro lado, este hecho también se observó en niños prematuros que no habían desarrollado SDRRN e incluso se demostró HRB en sus hermanos. En este trabajo, Bertrand et al¹⁸, también encontraron una alta prevalencia de HRB (68,75 %) en las 16 madres estudiadas. Con estos hechos especularon que podría existir una relación entre la HRB familiar y la prematuridad.

En el mismo sentido y en un intento de comprobar si existía dicha relación, nosotros estudiamos la prevalencia de HRB, por medio de un test de provocación bronquial con metacolina, en tres grupos de mujeres: 59 madres de prematuros, 37 madres de niños a término y 38 mujeres controles. Los resultados indicaron que las madres de prematuros presentan una alta prevalencia de HRB (67,8 %) superior a la de las madres de los niños a término (35,14 %) y las mujeres control (21,05 %). También valoramos un conjunto de síntomas clínicos relacionados con la HRB, ligeramente modificado del de Weiler et al²⁴, y observamos que, de forma significativa, las madres de prematuros presentaban más síntomas relacionados con la HRB que las madres de los niños a término y las mujeres control. No encontramos relación entre la HRB de las madres de prematuros y el consumo de tabaco o el estado atópico de las mismas.

La prevalencia de HRB encontrada en nuestras madres de prematuros es más alta que la esperada para la población general^{18,24}, lo que refuerza la idea de una posible relación entre la prematuridad y la HRB familiar. Los fármacos que se usan para inhibir las contracciones uterinas prematuras son también usados para aliviar el broncoespasmo y los que actúan como broncoconstrictores se usan para inducir contracciones uterinas y parto. Por tanto, estas reacciones similares de la musculatura lisa bronquial y uterina sugieren que puede existir una alteración que afecta tanto al músculo bronquial como al uterino, lo cual explicaría la asociación observada de hiperreactividad bronquial y prematuridad.

BIBLIOGRAFÍA

- Papiernik E. Propuestas para una política programada de prevención del parto pretérmino. *Clin Obstet Gynecol* 1984; 4:784-811.
- Ingemarsson I. Use of beta-receptor agonists in obstetrics. *Act Obstet Gynecol Scand* 1982; 108 (Suppl):29-34.
- Kvist CK, Ingemarsson I, Leideman T et al. Effect of ritodrine labor after premature of the membranes. *Obstet Gynecol* 1980; 55:187-190.
- Chamberlain G. Epidemiología y etiología del niño prematuro. *Clin Perinatol* 1984; 2:299-316.
- Gonik B, Creasy RK. Preterm labor: Its diagnosis and management. *Am J Obstet Gynecol* 1986; 154:3-8.
- Ingemarsson I. Farmacología de los agentes tocolíticos. *Clin Perinatol* 1983; 3:341-355.
- Roberts JM. Estado actual del conocimiento de los mecanismos farmacológicos en la prevención del parto pretérmino. *Clin Obstet Gynecol* 1984; 3:757-774.
- Berg G, Andersson RG, Ryden G. Beta-adrenergic receptors in human myometrium during pregnancy: Changes in the number of receptors after beta-mimetic treatment. *Am J Obstet Gynecol* 1985; 151:392-396.
- Berg G, Andersson RG, Ryden G. In vitro study of phosphodiesterase-inhibiting drugs: A complement to beta-sympathomimetic drug therapy in premature labor. *Am J Obstet Gynecol* 1983; 145:802-806.
- Liu DT, Blackwell RJ. The value of a scoring system in predicting outcome of preterm labor and comparing the efficacy of treatment with aminophylline and salbutamol. *Br J Obstet Gynecol* 1978; 85:418-424.
- Read MD, Wellby DE. The use of a calcium antagonist (nifedipine) to suppress preterm labor. *Br J Obstet Gynecol* 1986; 93:933-937.
- Boushey HA, Holtzman MJ, Sheller JR, Nadel JA. Bronchial hyperreactivity. *Am Rev Respir Dis* 1980; 121:389-413.
- Corris PA, Nariman S, Gibson GJ. Nifedipine in the prevention of asthma induced by exercise and histamine. *Am Rev Respir Dis* 1983; 128:991-992.
- Kohrogi H, Horio J, Ando M et al. Nifedipine inhibits human bronchial smooth muscle contractions induced by leukotriens C4 and D4. *Am Rev Respir Dis* 1985; 132:299-304.
- Satoh K, Yasumizu T, Fukuoka H et al. Prostaglandin F-2-alfa metabolite levels in plasma, amniotic fluid, and urine during pregnancy and labor. *Am J Obstet Gynecol* 1979; 133:886-890.
- Andersson KE, Bengtsson L, Ingemarsson I. Terbutaline inhibition of midtrimester uterine activity induced by prostaglandin F-2-alfa and hypertonic saline. *Br J Obstet Gynecol* 1975; 82:745-749.
- Keisman H, Van de Wiel W, Mitchell CA. Respiratory function during prostaglandin-induced labor. *Am Rev Respir Dis* 1975; 111:564-566.
- Bertrand JM, Riley P, Popkin J, Coates A. The long-term pulmonary sequelae of prematurity: The role of familial airway hyperreactivity and the respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 1985; 312:742-745.
- Nickerson BG, Taussig LM. Family history of asthma in infants with bronchopulmonary dysplasia. *Pediatrics* 1980; 65:1140-1144.
- Smyth JA, Tabachnik E, Duncan WJ et al. Pulmonary function and bronchial hyperreactivity in long-term survivors of bronchopulmonary dysplasia. *Pediatrics* 1981; 68:336-339.
- Lewis S. A follow-up study of the respiratory distress syndrome. *Proc R Soc Med* 1968; 61:771-773.
- Shepard FM, Johnston RB, Klatte EC et al. Residual pulmonary findings in clinical hyaline-membrane disease. *N Engl J Med* 1968; 279:1063-1071.
- Eisen AH, Bacal HL. The relationship of acute bronchiolitis to bronchial asthma: a 4 to 14 year follow-up. *Pediatrics* 1963; 31:859-861.
- Weiler JM, Metzger WJ, Donnelly AL et al. Prevalence of bronchial hyperresponsiveness in highly trained athletes. *Chest* 1986; 90:23-28.