

## **EOSINÓFILOS EN VÍAS AÉREAS COMO BIOMARCADOR DE LA RESPUESTA HIPNOTERAPÉUTICA EN EL ASMA BRONQUIAL**

**Autores: María Rodríguez Rodríguez<sup>1</sup>, Pedro Manuel Rodríguez Sánchez<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> Médico, Máster en Ciencias. Especialista de Primer y Segundo Grado en Histología. Profesora Auxiliar y Consultante. Departamento de Ciencias Morfológicas.

<sup>2</sup> Médico, Doctor en Ciencias Médicas. Especialista de Primer y Segundo Grado en Fisiología Normal y Patológica. Máster en Ciencias. Profesor Titular. Departamento de Ciencias Fisiológicas

Facultad de Ciencias Médicas de Manzanillo, Universidad de Ciencias Médicas de Granma. Provincia Granma, Cuba.

e-mail. mariarodriguezr@infomed.sld.cu

### **Resumen**

**INTRODUCCIÓN:** En el asma bronquial, enfermedad inflamatoria crónica de las vías aéreas, en la que existe un desequilibrio inmunorregulatorio que involucra diversas células entre ellas los eosinófilos, cada vez adquiere mayor importancia la relación entre las vías aéreas superiores e inferiores, que ha llevado al concepto de rinobronquitis alérgica: unidad clínica, funcional, patogénica e inmunológica del tracto respiratorio superior e inferior, sin embargo, son pobres las referencias a la relevancia del estudio de eosinófilos en la citología nasal y en el esputo para el diagnóstico y seguimiento de pacientes asmáticos. **OBJETIVO:** Explicar la utilidad del conteo de los eosinófilos en las vías aéreas como biomarcadores evolutivos de la inmunomodulación y el control del asma bronquial atópica tratada con hipnosis. **DESARROLLO:** Se han realizado diversas investigaciones que avalan la correlación entre eosinofilia en sangre periférica y nasal, lo que corrobora la naturaleza alérgica de la afección de las vías aéreas, así como existe alta prevalencia de rinitis alérgica en asmáticos, confirmada mediante pruebas de laboratorio que evidencian una respuesta inflamatoria mediada por IgE. Otro biomarcador poco invasivo y de importancia en el asma bronquial es el esputo inducido, que puede proporcionar información acerca de procesos celulares y moleculares involucrados, la eosinofilia en el esputo está asociada tanto con la severidad como con el grado de control de la enfermedad; e incluso algunos estudios evidencian que la evolución de la eosinofilia

en las vías aéreas es un indicador pronóstico confiable, así, su empleo en el seguimiento de pacientes asmáticos tratados con hipnosis podría contribuir a una terapéutica más efectiva. CONCLUSIONES: El conteo de eosinófilos en las vías aéreas es el candidato a biomarcador ideal que se propone para evaluar la evolución de los asmáticos a la terapia hipnótica. El diseño de terapias hipnóticas dirigidas a targets o blancos para el tratamiento psicológico ofrece recursos dirigidos a manejar mejor los estresores amenazantes, así como a movilizar en el paciente estilos de enfrentamiento adecuados, ello podría conducir a la mejoría clínica e inmunológica.

## INTRODUCCIÓN:

El asma bronquial es una enfermedad crónica, inflamatoria de las vías aéreas que afecta a personas de todas las edades, puede ser severa y algunas veces fatal. Existe un incremento mundial de la prevalencia de esta entidad, su morbilidad y mortalidad han aumentado, lo que ha llevado a denominarla "epidemia del siglo XXI". La prevalencia en Cuba del asma bronquial está entre el 8,3 y el 10 % en la población general.

Esta enfermedad produce un síndrome obstructivo crónico reversible multi etiológico, ocasionado por una hiperreactividad bronquial; es conocido que los factores inmunológicos juegan un papel esencial en su desarrollo; es característica la inflamación, que es acompañada por cambios estructurales en las vías aéreas denominados remodelación, la cual abarca todos los componentes de la pared bronquial, el epitelio, la membrana basal, así como las capas subepiteliales y el músculo liso, de igual modo se produce un incremento del número y tamaño de los vasos sanguíneos. (1)

Los eosinófilos en las vías aéreas constituyen el elemento distintivo de la inflamación en el asma, por lo que también se detecta un aumento de estas células en la sangre, en el esputo y en la mucosa respiratoria, se conoce que desempeñan un papel fundamental en la remodelación al producir moléculas como: peroxidasa del eosinófilo, proteína catiónica eosinofílica, proteína X o neurotoxina derivada del eosinófilo y proteína básica.(2) Además segregan otros mediadores no preformados, tales como radicales libres de oxígeno, prostaglandinas, leucotrienos y factor activador plaquetario. Dada la importante participación de estas células en el asma, la monitorización de su presencia y su actividad en los pacientes asmáticos ha generado un gran interés.

Los pacientes con asma bronquial atópica presentan inmunodesviación de las citocinas Th2 con incremento de la respuesta e inflamación tipo 2 de las vías aéreas que conduce a acumulación eosinofílica. (3)

Se han realizado diversos estudios que abordan el papel del estrés psicológico en el asma bronquial y cómo el estrés psicológico puede amplificar la respuesta de citocinas Th2 a desencadenantes del asma. (4) (5)

Las citocinas producidas por las células Th2 inducen la activación de los eosinófilos y su reclutamiento en los focos inflamatorios, así como la respuesta humoral con la síntesis de anticuerpos como IgE, e IgG1 y activación de eosinófilos.

De esta manera se hace preciso considerar los eosinófilos como biomarcadores relevantes en el estudio del asma bronquial. (6)

Por otra parte, si se tiene en cuenta el papel del estrés psicológico en la enfermedad, es plausible el diseño de intervenciones hipnoterapéuticas que provean al paciente con recursos de enfrentamiento al estrés psicológico en estados especiales de la conciencia.

Sin embargo además de las variables de naturaleza psicológica, es importante seleccionar candidatos de naturaleza biológica que permitan evaluar la efectividad de las intervenciones. El candidato a biomarcador ideal que se propone es el conteo de eosinófilos en las vías aéreas como predictor de la evolución del asma bronquial en pacientes con tratamiento hipnoterapéutico reductor de estrés.

El conteo de eosinófilos en sangre brinda información indirecta acerca de la infiltración eosinofílica en las vías aéreas, mientras el conteo de eosinófilos en las propias vías aéreas brinda información directa acerca de la infiltración eosinofílica.

Existen evidencias que muestran la sensibilidad del conteo de eosinófilos en vías aéreas como son estudios que relacionan la sobreexpresión de eosinofilos en sangre y la severidad del asma bronquial. (7)

Otros estudios relacionan el conteo de eosinófilos en sangre, el esputo y los tejidos con el asma severa y la no severa. (8) (9)

Por otra parte el incremento de los eosinófilos en las vías aéreas en el asma leve con situaciones de estrés psicológico como es el período de exámenes en estudiantes, muestran la sensibilidad de los cambios.

#### ARGUMENTACIÓN DE LA UTILIDAD DEL CONTEO DE ESOSINÓFILOS EN LAS VÍAS AÉREAS:

Actualmente se ha relacionado la eosinofilia en el esputo con el grado de control del asma bronquial, además es muy probable que exista una conexión humoral entre la nariz y los bronquios, dada por las citocinas u otros mediadores. (7)

La presencia de eosinófilos en la mucosa nasal puede ser evaluada a través de la citología nasal, examen sencillo, relativamente fácil, de bajo costo y de alto rendimiento, sin embargo, poco utilizado en el seguimiento de los pacientes asmáticos.

LÓGICA DE LA CONSISTENCIA INTERNA EN EL MARCO TEÓRICO CONCEPTUAL PARA LA IDENTIFICACIÓN DEL PROBLEMA CIENTÍFICO:

**TARGETS O BLANCOS A DONDE VAN DIRIGIDAS LAS SUGESTIONES EN LA TERAPIA HIPNÓTICA CON EL FIN DE AYUDAR A ENCONTRAR RECURSOS INTERNOS DE ENFRENTAMIENTO ADECUADOS.**



Figura 1. Modelo general de la argumentación.

En los pacientes asmáticos existen diferentes grados de estrés psicológico percibido, aspecto que ha sido estudiado en investigaciones realizadas (10) lo que lleva a respuestas emocionales negativas con secuelas conductuales y biológicas del estrés. En estos enfermos se ha comprobado que se refuerza la inmunodesviación TH2 lo que acentúa la respuesta inflamatoria a desencadenantes ambientales. (Figura 1)

Por otra parte en los sujetos con estrés psicológico los estresores son percibidos como amenazantes e inmanejables, estos pacientes presentan estilos de afrontamiento a las situaciones estresantes que resultan inadecuados, lo que se convierte en un círculo vicioso que lleva al empeoramiento de la enfermedad. Los autores identifican la posibilidad de que ambos aspectos puedan ser modificados

mediante terapia hipnótica, lo que llevaría a un mejor control de la enfermedad, a la vez que identifican al conteo de eosinófilos en las vías aéreas como biomarcador para evaluar la efectividad del tratamiento propuesto. (Figura 1)

A pesar de que se han realizado algunas investigaciones en esta dirección, aún no se han logrado conocimientos sólidos que lleven a la comunidad científica a tomar en cuenta los eosinófilos en las vías aéreas como un marcador citológico esencial en el seguimiento de los pacientes asmáticos con difícil control y su mejoría con terapias como la hipnosis, por lo que se declara:

#### PROBLEMA CIENTÍFICO:

Insuficiencias en el conocimiento sobre la utilización de marcadores inmunológicos citológicos para la evolución de pacientes con asma bronquial atópica tratados con hipnosis.

#### OBJETO DE ESTUDIO:

Evaluación de las terapias hipnóticas en el asma bronquial mediante marcadores inmunológicos citológicos.

#### CAMPO DE ACCIÓN:

Evolución inmunohistológica de pacientes con asma atópica tratada con hipnosis.

#### OBJETIVO DE LA ARGUMENTACIÓN

Explicar la utilidad del conteo de los eosinófilos en las vías aéreas como biomarcadores evolutivos de la inmunomodulación y el control del asma bronquial atópica tratada con hipnosis.

#### DESARROLLO DE LA ARGUMENTACIÓN SOBRE LA VALIDEZ Y CONSISTENCIA DEL USO DE LOS EOSINÓFILOS EN VÍAS AÉREAS COMO MARCADORES DE EFECTIVIDAD DE LA TERAPIA.

El concepto de que las vías respiratorias superiores e inferiores pueden ser vistas como una unidad ha sido fundamentado desde el punto de vista epidemiológico al profundizar en enfermedades como el asma y la rinitis, las que están estrechamente entrelazadas; se ha visto que más del 50 % de pacientes con rinitis tienen asma y, por otra parte, la rinitis se presenta en más del 80 % de los pacientes con asma. La rinitis habitualmente precede y es un factor de riesgo para el asma, (11) por ello se considera el diagnóstico de rinitis alérgica como el primer criterio menor a considerar en el índice predictivo de asma. (12,13)

La intensidad de la rinitis se ha asociado a la gravedad del asma. El tratamiento óptimo de la rinitis puede mejorar los síntomas del asma. La inflamación de la mucosa bronquial no difiere entre pacientes con rinitis y con asma en el conteo de eosinófilos ni en la formación de interleucina 5 o 10, incluso, se han demostrado cambios inflamatorios en la mucosa bronquial de los pacientes no asmáticos con rinitis alérgica, al igual que inflamación eosinofílica nasal en los pacientes asmáticos sin clínica nasal. (12,14)

Todo lo anterior ha llevado en los últimos años al surgimiento del concepto de rinobronquitis alérgica, lo que corrobora la unidad clínica, funcional, patogénica e inmunológica del tracto respiratorio superior e inferior, lo cual ha sido confirmado en diversas investigaciones, lo que posibilita estudiar los mecanismos inmunológicos involucrados.

Es muy probable que exista una conexión humoral entre la nariz y los bronquios, dada por las citocinas u otros mediadores. Esta relación a través de mediadores y la respuesta de la médula ósea es un posible mecanismo de enlace, esta última responde a un estímulo alérgico nasal de forma rápida y específica con un incremento de la producción y maduración de los precursores de eosinófilos, explicado además por la alta afinidad de los receptores de la interleucina 5. (12, 15,16)

Cada vez se realizan más investigaciones dirigidas a desentrañar los mecanismos que interactúan en la inflamación de la mucosa nasal y bronquial (9, 17,18)

Al estudiar los mecanismos inmunológicos involucrados en la unidad rinobronquial se contribuye a darle su justo valor para el diagnóstico y seguimiento de pacientes asmáticos a exámenes no invasivos y sencillos de realizar, como son el número de eosinófilos en la citología nasal y del esputo, que pueden ser utilizados como biomarcadores inmunológicos que permiten complementar el diagnóstico del asma bronquial, así como el empleo de una terapéutica más adecuada y mejor control evolutivo de la enfermedad.

Se han realizado diversas investigaciones que avalan la correlación entre eosinofilia en sangre periférica y nasal, lo que corrobora la naturaleza alérgica de la afección de las vías aéreas, En una investigación realizada en el estado de Zulia, Venezuela, en pacientes asmáticos, se determinó la existencia de eosinofilia en sangre periférica, citología en moco nasal y las concentraciones séricas de IgE total en la población de estudio. Pudo apreciarse que existió alta prevalencia de rinitis alérgica en asmáticos, confirmada mediante pruebas de laboratorio que evidencian una respuesta inflamatoria mediada por IgE. (19) Estos estudios citológicos pueden contribuir a mejorar el seguimiento en pacientes asmáticos que tienen dificultades con su control. (20,21)

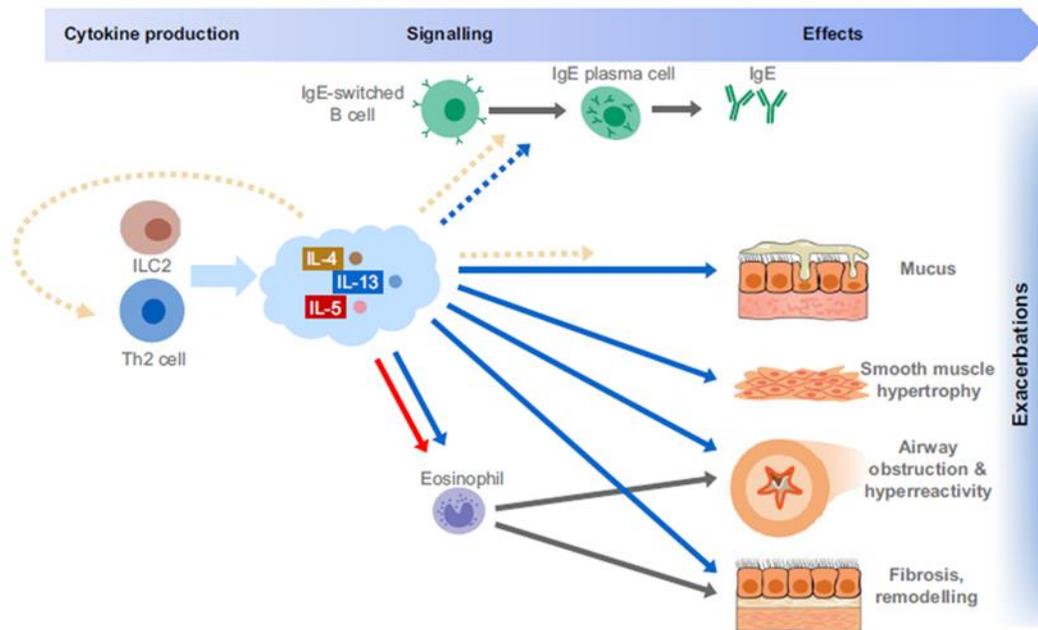
Algunos investigadores han establecido que los niveles de eosinófilos en la mucosa nasal puede ser un factor pronóstico tanto como la existencia de antecedentes familiares de alergia o la coexistencia de otras enfermedades alérgicas, así como, los niveles de IgE o eosinófilos en sangre periférica. (22)

Todo lo anterior lleva a plantear que el conteo celular de eosinófilos en la citología nasal y en la citología del esputo inducido, es un parámetro a considerar en la rutina de estudios complementarios en asmáticos, pues permite tener una medida diagnóstica o evolutiva en estos pacientes, lo que posibilitaría una visión más completa de su estado de salud.

El monitoreo del número de eosinófilos en ambos, la sangre y las vías aéreas es factible de realizar y sería beneficioso para el manejo del asma. Estrategias terapéuticas basadas en el número de eosinófilos en las vías aéreas permitirían una mayor claridad del riesgo de exacerbación de la enfermedad en todos sus grados, desde leve hasta severa. (23,24)

### ¿POR QUÉ EN LA RESPUESTA TH2 LOS EOSINÓFILOS SON IMPORTANTES?

Resulta interesante partir de la siguiente figura tomada del artículo Revisiting Type 2-high and Type 2-low airway inflammation in asthma: current knowledge and therapeutic implications, por los autores Robinson, Humbert, et al, publicada en Clinical & Experimental Allergy, (25)



**Figura 2. Visión general de la respuesta T2 en el asma bronquial.**

Puede apreciarse como las citocinas Th2 dirigen el reclutamiento de células efectoras como los eosinófilos, además de otras como las células cebadas y los basófilos, las citocinas son mediadoras del cambio isotípico de las inmunoglobulinas segregadas por las células B. Estas últimas producen la secreción de IgE dependiente de la exposición a antígenos. Las linfocinas Th2 también son centrales en la aparición de muchos de los efectos del asma, incluyendo la producción de mucus, fibrosis subepitelial, remodelación bronquial e hiperresponsividad de las vías aéreas. (25)

Los eosinófilos son efectores celulares esenciales en la vía inflamatoria tipo T2 y juegan un papel principal en el mantenimiento de la inflamación a largo plazo en el asma.

En estudios realizados desde finales del siglo XX hasta años recientes se ha visto que la inflamación eosinofílica de las vías aéreas, definida como  $\geq 4\%$  eosinófilos en el esputo mostró estar asociada con alrededor del 50% de las exacerbaciones en el asma severa. (25) El manejo del asma empleando el esputo como examen para seguimiento reduce la frecuencia de las exacerbaciones (26, 27,28), con un tope de  $> 3\%$  eosinófilos en el esputo, lo que ha llevado a considerarlo como un biomarcador sensible y confiable para guiar el tratamiento (29).

El conteo incrementado de eosinófilos en el esputo o sangre periférica en pacientes con asma severa está asociado con obstrucción permanente de las vías aéreas (30) (31) Los eosinófilos contribuyen a la modulación de la respuesta inmune, hiperresponsividad de las vías aéreas y remodelación, que son rasgos característicos del asma y pueden así mismo ser consideradas como células efectoras clave en la patogénesis del asma con la IL-5 tanto como la IL-4 y IL-13 y otros mediadores inflamatorios contribuyendo sinérgicamente a su acumulación en los pulmones.(32)

Recientemente ha sido descrita una vía que involucra las células Th17 y su liberación de IL-17, que lleva al reclutamiento de neutrófilos para la eliminación de infecciones bacterianas y fúngicas. (33) (34) La importancia relativa de esta vía inflamatoria diferente puede variar en dependencia de la severidad del asma.

Aunque los pacientes con asma severa comparten ciertas características clínicas y de función pulmonar, existen marcadores biológicos que los diferencian entre asmáticos con perfil de tipo Th-2 "alto" y Th-2 "bajo". Mientras en los pacientes con perfil Th-2 "bajo" predominan mediadores de los Th-1 y Th-17, a saber: IL-17, neutrófilos; la inflamación de tipo "Th-2 alto" se asocia a mediadores de los linfocitos Th-2 como la IL-4,IL-5IL-13, las cuales contribuyen a un aumento del número y activación de eosinófilos y a la producción de inmunoglobulina E.(25) (35)

**ESTRÉS PSICOLÓGICO EN EL ASMA BRONQUIAL.**

El impacto del estrés psicológico en la regulación inmune ha sido ampliamente tratado y se ha evidenciado que tiene repercusiones duraderas en enfermedades alérgicas como el Asma Bronquial, en las que las situaciones de tensión emocional pueden incrementar la desregulación del equilibrio inmune con evidencias humorales y titulares y provocar un recrudecimiento de la enfermedad con el consiguiente empeoramiento de la calidad de vida de estos enfermos.

Los trabajos pioneros de Ader y Cohen en la década del 70 del siglo pasado establecieron el vínculo conductual entre el sistema nervioso y el sistema inmune, desde entonces han existido innumerables investigaciones sobre el tema, así como diversos estudios sobre estrés en psiconeuroinmunología que relacionan acontecimientos psicológicos con parámetros inmunitarios. (36)

El estrés funciona de maneras opuestas sobre el sistema inmune, si es agudo actúa como potenciador y si es crónico lo hace como inhibidor de la respuesta inmunitaria; sin embargo, ese efecto inmunosupresor es complejo, pues el balance entre los linfocitos Th1 y Th2 puede estar desequilibrado a favor de los segundos en situaciones de estrés crónico, lo que se corresponde con un incremento de la actividad humoral con producción excesiva de IgE y empeoramiento de enfermedades alérgicas como el asma bronquial ante situaciones de estrés psicológico crónico.

Incluso se ha postulado que durante el período prenatal el estrés materno incrementado está relacionado con una elevada secreción de cortisol en la embarazada afectando la diferenciación celular Th1/Th2 en el recién nacido, lo que modularía la función inmune en la descendencia. (37)(38)

Numerosas observaciones clínicas e investigaciones han relacionado los efectos adversos del estrés psicológico con el empeoramiento de la enfermedad en pacientes alérgicos. En las últimas décadas se ha acumulado evidencia científica que sustenta el criterio de que el estrés incrementa las exacerbaciones del asma bronquial (39)

En lo que respecta al equilibrio Th1/Th2 ante las situaciones de tensión, en los individuos con un sistema de estrés normorreactivo, tanto los corticoesteroides como la adrenalina poseen un efecto supresor sobre los linfocitos Th1, induciendo una inmunodesviación hacia el patrón Th2 de citocinas. Estas hormonas de estrés determinan, por lo tanto, una disminución de las citocinas IL-2, IFN- $\alpha$  y TNF- $\alpha$  mientras que IL-4, IL-10 e IL-13 se ven incrementadas. De ahí que la inmunidad celular está en cierto grado disminuida y la inmunidad humoral favorecida en estos individuos. (40)

El papel del estrés en las reacciones atópicas-alérgicas es complejo y contradictorio; depende, en última instancia, del tipo de disreacción inmunoalérgica que se estudia. El efecto del estrés será diferente, incluso opuesto, exacerbando o mejorando el

proceso disreactivo, según la entidad de que se trate (sea Th1 o Th2 relacionada), del carácter hipo o hiperreactivo del sistema de estrés del individuo, su experiencia anterior y su personalidad, entre otros factores. Una inmunodesviación Th2, con producción incrementada de IgE y de histamina, caracteriza las reacciones atópicas como el asma, la rinitis alérgica, la urticaria, la fiebre del heno y el eczema. Estos estados disreactivos, sobre todo en presencia de un sistema de estrés hiperreactivo, posibilitan que ante situaciones de estrés se produzca el comienzo de la enfermedad o se desencadenen crisis agudas. (40)

Algunos teóricos han argüido que es esencial tener en cuenta la percepción subjetiva del estresor por el individuo. Este punto de vista sostiene que el modelo crítico del estrés no es la demanda en sí misma sino, por el contrario, como el individuo va a interpretar o apreciar la situación. (39) Opinión con la que se coinciden los autores.

En la medida que el estresor es percibido como amenazante e inmanejable provoca respuestas emocionales negativas, las cuales a su vez dan lugar a las secuelas conductuales y biológicas del estrés, se asume en el actual trabajo una conceptualización que tiene en cuenta la apreciación del estrés.

En este enfoque se asume que el estrés no es capaz por sí mismo de modificar la función inmune en forma que lleve a los síntomas de asma, más bien el estrés es visto como un proceso que acentúa la respuesta inflamatoria de las vías aéreas a desencadenantes ambientales y al hacerlo incrementa la frecuencia, duración y severidad de los síntomas de los pacientes.

Una de las vías más comunes por la que esos desencadenantes actúan es la inflamación de las vías aéreas, por ejemplo una vez que los alérgenos inhalados entran al organismo son llevados por las células dendríticas y presentados a las células Th2, las que promueven la proliferación de células B que llevan a la respuesta humoral con síntesis de anticuerpos. Esto puede ser por liberación de citocinas como IL4, IL5, IL13. Estas son las vías humorales que están generalmente implicadas en el empeoramiento del asma.

Las citocinas Th2 IL4 e IL13 operan por unión a las células B y las inducen a liberar IgE, la cual se une a los mastocitos localizados en las vías aéreas. Cuando las moléculas de IgE se unen a los alérgenos esto causa la degranulación de los mastocitos, llevando a la liberación de mediadores de la alergia como histamina y leucotrienos, los que causan edema, constricción de la musculatura lisa y mucus, resultando en los síntomas clínicos del asma: sibilancias, pecho apretado y disnea. Esta vía constituye la respuesta temprana.

Una respuesta más prolongada de fase tardía es generada cuando las células Th2 liberan IL5. Esta citocina incrementa los eosinófilos dentro de las vías aéreas, donde ellos llevan a la inflamación y la obstrucción. Los eosinófilos también liberan

mediadores como son: proteína catiónica eosinofílica y proteína básica mayor, las cuales pueden provocar daño a las vías aéreas y además leucotrienos que causan edema y mayor constricción bronquial. Aún más, esta respuesta de fase tardía empeora los síntomas clínicos por promoción de inflamación y obstrucción en las vías aéreas.

Los autores Chen y Miller (39) postulan que el estrés acentúa esta respuesta inmune a los desencadenantes ambientales, este patrón de apreciación está ligado a un incremento ante las emociones negativas (ira, miedo, vergüenza) y a una disminución ante emociones positivas (vigor, disfrute, calma), también a cambios en el pensamiento acerca de sí mismo y del futuro.

Esos procesos emocionales y cognitivos sensibilizan la vía Th2 y ante una sobreexposición a desencadenantes hay una respuesta inflamatoria más pronunciada, llevando a una frecuencia, duración y severidad incrementada de los síntomas.

Aunque hay otros factores que pueden interactuar con el estrés o que operan independientemente y afectan la morbilidad del asma, se toma como marco referencial para la presente investigación el modelo de que el estrés empeora los síntomas del asma por acentuación de la respuesta inflamatoria a los desencadenantes avalado por evidencias en investigaciones.

Entre ellas una investigación en estudiantes asmáticos en períodos de estrés alto y de estrés bajo, los pacientes fueron sometidos a dosis de alérgenos a los cuales estaban sensibilizados, hubo evidencia de mayor respuesta inmune en los expuestos bajo condiciones estresantes, Otros estudios han sido hecho en niños de bajo nivel socioeconómico expuestos a niveles altos de estrés crónico con resultados similares. (Chen y Miller)

En otros estudios hechos con individuos con asma y otros saludables se encontró que en períodos de bajo estrés la respuesta a los mitógenos no difiere entre ambos grupos, pero en períodos de elevado estrés la responsividad de las células Th2 a los mitógenos es alta en los pacientes asmáticos.

Como puede apreciarse el asma puede ser afectada por el estrés, la ansiedad, la tristeza y por sugerencias, tanto como por irritantes ambientales o alérgenos, el ejercicio y las infecciones; por lo que está asociada con una elevada prevalencia de ansiedad y trastornos depresivos. El asma y dichos estados psicológicos pueden potenciarse mutuamente, así como también la no adecuada percepción de los síntomas y la broncoconstricción relacionada con el estrés puede empeorar el cuadro.

Las investigaciones biomédicas en el área de la psiconeuroinmunología emplea disímiles instrumentos y metodologías que miden niveles y percepción de estrés, ansiedad y depresión, ira, soledad y otros estados emocionales, validados en diferentes diseños de investigaciones, así como patrones similares para efectos moleculares, inmunitarios y endocrinos del estrés.

Dado que es conocido el papel de los factores psicológicos en el curso del asma bronquial, adquiere relevancia el proceso de enfrentamiento del paciente a la enfermedad y poder reeducarlo en el mejor control y adaptación a la misma, al abordar de forma integral y multifactorial dicha enfermedad.

Existen evidencias del empleo de diversas técnicas psicológicas en el tratamiento del asma bronquial e incluso meta análisis que fundamentan estos estudios y le confieren especial valor al empleo de la hipnosis en la terapéutica de esta enfermedad. (41) (42)

#### OBJETIVO DEL DISEÑO DE LA TERAPIA HIPNÓTICA

Aplicación de hipnoterapia con el propósito ayudar al paciente a encontrar recursos internos de enfrentamiento adecuados.

#### SALIDA DE EVALUACIÓN DE LA INTERVENCIÓN:

Evidencia inmunorregulatoria: conteo de eosinófilos en las vías aéreas: mucosa nasal y mucosa bronquial.

#### IMPORTANCIA DEL CONTEO DE EOSINÓFILOS EN EL ESPUTO Y LA CITOLOGÍA NASAL

Es un indicador muy valioso en los estudios complementarios en asmáticos, pues permite tener una medida diagnóstica o evolutiva desde lo inmunológico, lo que posibilita una visión más completa del estado de salud de estos pacientes.

El conteo de eosinófilos en las vías aéreas permite una mayor claridad del riesgo de exacerbación de la enfermedad en todos sus grados, desde leve hasta severa, es de importancia en la regulación del tratamiento.

La terapia hipnótica aplicada con esta lógica en el asma bronquial, en el período intercrisis encuentra una utilidad particular, al constituir un índice predictivo y permitir ajustar la intervención a las necesidades específicas de cada paciente.

#### CONCLUSIONES

El candidato a biomarcador ideal que se propone para evaluar la evolución de los asmáticos a la terapia hipnótica es el conteo de eosinófilos en las vías aéreas.

El diseño de terapias hipnóticas dirigidas a targets o blancos que ofrezcan recursos dirigidos a manejar mejor los estresores amenazantes, así como a movilizar en el paciente estilos de enfrentamiento adecuados, podría producir sensible mejoría clínica e inmunológica.

## **BIBLIOGRAFÍA**

1. Guida G, Riccio A M. Immune induction of airway remodelling. *Seminars in Immunology*, 2019. 46-101346
2. I.D. Pavord, S. Afzalnia, A. Menzies-Gow, L.G. Heaney, The current and future role of biomarkers in type 2 cytokine-mediated asthma management, *Clin. Exp. Allergy* (2017), <https://doi.org/10.1111/cea.12881>.
3. I. Agache, K. Sugita, H. Morita, M. Akdis, C.A. Akdis, The complex type 2 endotype in allergy and asthma: from laboratory to bedside, *Curr. Allergy Asthma Rep.*(2015), <https://doi.org/10.1007/s11882-015-0529-x>
4. Gailen D. Marshall. The Adverse Effects of Psychological Stress on Immunoregulatory Balance: Applications to Human Inflammatory Diseases. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2011 February; 31(1): 133–140.
5. Miyasaka T; Dobashi-Okuyama K; Takahashi T; Takayanagi M; Ohno I. The interplay between neuroendocrine activity and psychological stress-induced exacerbation of allergic asthma. *Allergology International.* 2018;67: 32-42.
6. Yansei SW, Keene ON, Albers FC, et al. Biomarkers for severe eosinophilic asthma. *J Allergy Clin Immunol.*2017, 140 (6): 1509-<https://doi.org/10.1016/j.jaci.2017.10.005>
7. Demarche S, Schleich F, Paulus V, Henket M, et al. Asthma Control and Sputum Eosinophils: A Longitudinal Study in Daily Practice. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2017. 5(5):1335-1343. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaip.2017.01.026>

8. Frank C. Albers, Robert G. Price, Steven G. Smith, Steven W. Yancey. Mepolizumab efficacy in patients with severe eosinophilic asthma receiving different controller therapies. *J Allergy Clin Immunol.* 2017,140(5): 1464-1470)
9. Ohno I. Neuropsychiatry phenotype in asthma: Psychological stress-induced alterations of the neuroendocrine-immune system in allergic airway inflammation. *Allergology International* 66 (2017) S2eS8. <http://dx.doi.org/10.1016/j.alit.2017.06.005>
10. Rodríguez M, Rodríguez PM, Brocard I, Menéndez L. Estrés psicológico y la calidad de vida en pacientes con asma bronquial persistente en Manzanillo, Cuba. *Medwave* 2014;14(6):e6003 doi:10.5867/medwave.2014.06.6003
11. Okano M, Kariya Sh, Ohta N, Imoto Y, et al. Association and management of eosinophilic inflammation in upper and lower airways. *Allergology International.* 2015. 64:131-138. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.alit.2015.01.004>
12. Passalacqua G, Ciprandi G, Pasquali M, et al. An Update on the Asthma-Rhinitis Link. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2004; 4(3):177-183.
13. Vandeplass G, Khan A, Thao HTM, et al. The 'GA<sup>2</sup>LEN Sinusitis Cohort': an introduction. *Clinical and Translational Allergy.* 2015;5(S4):O1 <http://www.ctajournal.com/content/5/S4/O1> doi:10.1186/2045-7022-5-S4-O1
14. Álvarez G FJ, Barchilón CV, Casas MF, et al. Documento de consenso sobre asma bronquial en Andalucía. *Revista Española de Patología Torácica* 2009; 21 (4): 201-235.
15. Cornet M, Kristina K, Bas R, et al. Expression profiling of nasal polyp epithelial cells identifies two distinct phenotypes and suggests a role for neurogenic inflammation. *Clinical and Translational Allergy.* 2015,5(S4):O5 <http://www.ctajournal.com/content/5/S4/O5> doi:10.1186/2045-7022-5-S4-O5
16. Arebro J, Tengroth L, Georén SK, et al. Antigen presenting epithelial cells play a pivotal role in airway allergy. *Clinical and Translational Allergy.* 2015;5(S4):O8 <http://www.ctajournal.com/content/5/S4/O8> doi:10.1186/2045-7022-5-S4-O8
17. Denburg J, Hui C, Neighbour H, et al. Thymic Stromal Lymphopoietin (TSLP) promotes human eosinophil-basophil in situ hemopoiesis, and its secretion from human nasal epithelium is a function of TSLP genotype. *Clinical and Translational Allergy.* 2015;5(S4):O3. <http://www.ctajournal.com/content/5/S4/O3> doi:10.1186/2045-7022-5-S4-O3

18. Kosaket T, Silar M, Kernal I, et al. Uncontrolled chronic rhinosinusitis with and without polyps is predicted by T cell subtype. *Clinical and Translational Allergy*. 2015;5(S 4):O9. <http://www.ctajournal.com/content/5/S4/O9> doi:10.1186/2045-7022-5-S4-O9
19. Reyes P, Larreal Y, Arias J, Rincón E, Valero N. Rinitis alérgica en pacientes asmáticos. *Rev Alergia Mex* 2014;61:317-326.
20. Carroll WD, Wildhaber J, Brand PL. Parent misperception of control in childhood/adolescent asthma: the Room to Breathe survey. *Eur Respir J*. 2012;39:90-6. D.O.I.: 10.1183/09031936.00048911.
21. Spahn JD. Asthma biomarkers in sputum. *Biomarkers in Allergy and Asthma*. 2012. 387-401.
22. Murayama N, Murayama K. Data on nasal eosinophil positive rates in childhood asthma on each age. *Data in Brief*. 2018. 20:1573–1579 Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.dib.2018.09.018>
23. Soma T, Lemura H, Naito E, et al. Implication of fraction of exhaled nitric oxide and blood eosinophil count in severe asthma. *Allergology International* 67 (2018) S3eS11. <https://doi.org/10.1016/j.alit.2018.04.003>
24. Mastrorilli C, Posa D, Cipriani F, Caffarelli C. Asthma and allergic rhinitis in childhood: what's new. *Pediatr Allergy Immunol* 2016; 27: 795–803. DOI:10.1111/pai.12681
25. Robinson D, Humbert M, Buhl R, et al. Revisiting Type 2-high and Type 2-low airway inflammation in asthma: current knowledge and therapeutic implications, *Clinical & Experimental Allergy*. 2017, 47, 161–175.
26. Turner MO, Hussack P, Sears M Ret al. Exacerbations of asthma without sputum eosinophilia. *Thorax*. 1995; 50:1057–61.
27. Green RH, Brightling CE, Woltmann Get al. Analysis of induced sputum in adults with asthma: identification of subgroup with isolated sputum neutrophilia and poor response to inhaled corticosteroids. *Thorax* 2002; 57:875–9.
28. O'Byrne PM. Therapeutic strategies to reduce asthma exacerbations. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 128:257–63.
29. Mukherjee M, Nair P. Blood or sputum eosinophils to guide asthma therapy? *Lancet Respir Med* 2015; 3:824–5.
30. Guerra S, Sherrill DL, Kurzius-Spencer M et al. The course of persistent airflow limitation in subjects with and without asthma. *Respir Med* 2008; 102:1473–82.

31. Tubby C, Harrison T, Todd I, Fairclough L. Immunological basis of reversible and fixed airways disease. *Clin Sci (Lond)* 2011; 121:285–96.
32. Possa SS, Leick EA, Prado CM et al. Eosinophilic inflammation in allergic asthma. *Front Pharmacol* 2013; 4:46.
33. Chen Y, Thai P, Zhao YH et al. Stimulation of airway mucin gene expression by interleukin (IL)-17 through IL-6 paracrine/autocrine loop. *J Biol Chem* 2003; 278:17036–43.
34. Kao CY, Chen Y, Thai P et al. IL-17 markedly up-regulates beta-defensin-2 expression in human airway epithelium via JAK and NF-kappaB signalling pathways. *J Immunol* 2004;173:3482–91.
35. Barría P, Holguin F, Wenzel S. Asma severa en adultos: enfoque diagnóstico y tratamiento. *Rev. Med. Clin. Condes - 2015; 26(3) 267-275*
36. Marshall GD. The Adverse Effects of Psychological Stress on Immunoregulatory Balance: Applications to Human Inflammatory Diseases. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2011 February; 31(1): 133–140. doi: 10.1016/j.iac.2010.09.013.
37. Wright R, Cohen R, Cohen S. The impact of stress on the development and expression of atopy. *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology* 2005, 5:23–29
38. Wright R. Epidemiology of Stress and Asthma: From Constricting Communities and Fragile Families to Epigenetics. *Immunology and Allergy Clinics of North America.* 2011; 31 (1): 19-39.
39. Chen E, Miller G. Stress and inflammation in exacerbations of asthma. *Brain, Behavior, and Immunity* November 2007;21(8): 993–999.
40. Arce BS. Inmunología clínica y estrés. En busca de la conexión perdida entre el alma y el cuerpo. La Habana. ECIMED; 2007.
41. Lehrer P, Feldman J, Giardino N, Song HS, Schmaling K. Psychological aspects of asthma. *J Consult Clin Psychol* 2002 Jun; 70(3):691-711.
42. Yorke J, Fleming SL, Shuldham CM. Intervenciones psicológicas para adultos con asma. *Cochrane.* [Internet]. 2009 [citado 15 de enero del 2015]. Disponible en: <http://www.cochrane.org/es/CD002982/intervenciones-psicologicas-para-adultos-con-asma>