



## **FACULTAD DE FARMACIA**

Grado en Farmacia

# **EL SISTEMA CANNABINOIDE COMO NUEVA ESTRATEGIA FARMACOLÓGICA PARA EL TRATAMIENTO DEL ASMA**

Memoria de Trabajo Fin de Grado

Sant Joan d'Alacant

Febrero 2024

**AUTOR: Pedro Ezequiel Tercero Hernández**

MODALIDAD: Revisión bibliográfica

TUTOR: Daniela Vanesa Navarro

## ÍNDICE DE CONTENIDOS

RESUMEN	3
ABREVIATURAS	4
1. INTRODUCCIÓN	5
2. FISIOPATOLOGÍA DEL ASMA	6
2.1. GENÉTICA DEL ASMA	8
2.2. NUTRICIÓN Y OBESIDAD	9
2.3. BIOMARCADORES	10
2.4. CONTAMINACIÓN Y POSIBLES EXPOSICIONES AL MEDIO AMBIENTE	10
2.5. OTROS FACTORES EPIDEMIOLÓGICOS	11
3. CÉLULAS QUE INTERVIENEN EN LA REACCIÓN ALÉRGICA	13
3.1. CÉLULAS DENDRÍTICAS	13
3.2. MACRÓFAGOS	15
3.3. MASTOCITOS	17
3.4. EOSINÓFILOS	18
3.5. NEUTRÓFILOS	19
3.6. FACTOR ACTIVADOR DE PLAQUETAS Y ASMA BRONQUIAL	20
4. TRATAMIENTO DEL ASMA ALÉRGICO	21
4.1. CONCEPTOS IMPORTANTES	21
4.2. TERAPIA ESTRATIFICADA (ESCALONES DEL ASMA)	22
5. SISTEMA ENDOCANNABINOIDE EN ASMA	26
5.1. PAPEL DEL SEC EN VÍAS RESPIRATORIAS	27
5.2. SEC EN ASMA ALÉRGICA	29
5.3. DERIVADOS CANNABINOIDES EN EL TRATAMIENTO DEL ASMA	31
5.4. TRATAMIENTO DE LAS ENFERMEDADES DE LAS VÍAS RESPIRATORIAS MEDIANTE EL SEC	32
6. MATERIALES Y MÉTODOS	33
7. DISCUSIÓN	34
8. CONCLUSIONES	37
9. BIBLIOGRAFÍA	38

## RESUMEN

El asma es una patología aparentemente controlable de la cual se han realizado muchos estudios para poner en contexto su fisiopatología y buscar nuevos tratamientos puesto que se trata de una enfermedad que afecta en gran medida en pediatría y presenta una alta morbilidad en adultos. Se caracteriza por un inflamación crónica de las vías respiratorias debido a muchos factores externos como ambientales, hábitos o alérgenos.

El objetivo del estudio es la exploración de posibles nuevas terapias o tratamientos como el sistema endocannabinoide (SEC), ya que sus receptores se expresan tanto en las vías respiratorias como en las células inflamatorias. Para ello se llevo a cabo una descripción extendida de la fisiopatología del asma, donde se ponen de manifiesto los grupos celulares que se ven implicados durante su reacción, además de plasmar los tratamientos actuales, enfocados en paliar los síntomas. Finalmente, se hace una descripción de la implicación del SEC en el asma, y de ensayos en animales y humanos de derivados cannabinoides.

Se obtienen datos concluyentes y extensos acerca del sistema endocannabinoide como nuevas dianas en el tratamiento del asma. Sin embargo se necesitan más estudios preclínicos y clínicos para establecer una efectividad relativamente aceptable.

Palabras clave: asma, sistema endocannabinoide, células, tratamiento, vías respiratorias.

## ABREVIATURAS

- SEC: Sistema Endocannabinoide
- PAF: Factor Activador de Plaquetas
- SABA: Agonista Beta-2 de corta acción
- LABA: Agonista Beta-2 de larga acción
- IL: Interleucina
- Th2: T Helper 2
- GWAS: Estudio de asociación del genoma completo
- NGS: Secuenciación de Nueva Generación
- HMF: Herencia Multifactorial
- FEV1: Volumen espiratorio forzado
- FVC: Capacidad Vital Forzada
- EPOC: Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica
- AHR: Hiperreactividad bronquial
- WTC-PM: PM del World Trade Center
- ATR: Asma Relacionada con el Trabajo
- VRS; Virus Respiratorio Sincitial
- HMGB1: Proteína high mobility group box 1
- CD: Célula dendrítica
- MHC-I/MHC-II: Complejo de histocompatibilidad I y II
- IFN: Interferón
- GM-CSF: Factor estimulador de colonias de granulocitos-macrófagos
- CSI: Corticosteroide inhalado
- AEA: Anandamida
- THC: Tetrahidrocannabinol
- PEA: Palmitoiletanolamida
- 2-AG: 2-araquidoniglicerol

## 1. INTRODUCCIÓN

El asma es una patología acentuada en niños y en adultos con alta tasa de población que enferma a través de ella, mortalidad y gasto o carga económica. Se trata de una enfermedad heterogénea de la cual se han tenido que hacer diversos estudios para entender mejor su inmunología y poder descifrar su fisiopatología (1). En esta influyen diversos factores como alérgenos, infecciones, diferentes hormonas, mutaciones, e incluso algunos que dependen de nosotros como el ejercicio, tabaco u obesidad. La inflamación a largo plazo de las vías respiratorias puede provocar hipersecreción de moco, edemas o hinchazón de la pared de las propias vías. (1)

En cuanto a las células que se liberan en los procesos alérgicos podríamos destacar el factor activador de plaquetas (PAF), cuya producción y posterior liberación depende de diferentes grupos celulares. Este presenta un papel importante en la broncoconstricción e hipersecreción (2). Células como las dendríticas también serán muy importantes, ya que se encargan de presentar el antígeno, o los macrófagos que tienden a amortiguar las respuestas inmunitarias a los antígenos inhalados. (3)

Actualmente se emplean terapias estándar como agonistas beta-2 o corticosteroides inhalados. En función del tipo de asma que presente el paciente se emplearán diferentes tratamientos, por ejemplo, en asma aguda utilizaremos agonistas beta-2 de corta acción (SABA), mientras que en asmas más severas o exacerbaciones graves se recurre más a los corticosteroides. (4)

La estratificación de diferentes niveles o escalones facilita la puesta en marcha del tratamiento, además de hacerlo más específico para intentar evitar errores en la administración del medicamento, para ello debe existir un buen diagnóstico previo.

Esta consta de 5 escalones de manera ascendente que va a asignar diferentes medicaciones y combinaciones en función de las necesidades del paciente o

de su estado de gravedad en lo referente a la patología, en este caso el asma. (5) Serán muy importante factores como la adherencia del paciente, los medioambientales o alérgenos. Además de caracterizar el tipo de enfermedad mediante el fenotipado (edad, sexo, raza, etc) (6).

Estos tratamientos mencionados con sus respectivos escalones están actualmente enfocados para paliar diferentes síntomas que se acentúan en el asma. Sin embargo, hay una gran cantidad de factores externos que la condicionan acarreado un difícil control de la patología. Por ello, se están ensayando nuevas dianas terapéuticas para el tratamiento de esta, con fármacos que tengan menos efectos adversos a largo plazo que los actuales.

En este trabajo, indagaremos en el sistema endocannabinoide como nueva terapia o diana terapéutica en el asma. Cada vez son más los estudios que demuestran que este tiene un papel fundamental en alergia, y que ejerce propiedades antiinflamatorias en las vías respiratorias y piel de pacientes alérgicos.

## **2. FISIOPATOLOGÍA DEL ASMA**

En nuestro día a día es muy común entender el asma como una enfermedad o patología relativamente controlable, pero es mucho más compleja de lo que parece. Está caracterizada por la inflamación a largo plazo de las vías aéreas o respiratorias, además de presentar diferentes síntomas como tos, opresión torácica, y cierta dificultad a la hora de respirar. Todos estos síntomas pueden variar en función de la intensidad y del tiempo. (7)

Las vías respiratorias son obstruidas por diferentes órganos o células como pueden ser el músculo liso bronquial, glicoproteínas o restos inflamatorios que surgen a partir de células caliciformes de las vías respiratorias (8).

A lo largo del tiempo esta se ha clasificado de dos maneras: por un lado, tendremos el asma extrínseca, también conocida como asma alérgica o atópica,

y por otro lado tenemos la intrínseca, la cual no es ni alérgica, ni tóxica. Para entrar más en profundidad, la primera de las mencionadas se relaciona con la respuesta en exceso de células productoras de citocinas, como los linfocitos T CD4+ o subtipos de los linfocitos T helper (colaboradores) conocidos como Th2; los cuales se encargan también la inflamación eosinófila de las vías aéreas a través de la producción de muchas interleucinas (IL) tipo IL-4, IL-5 e IL-13 (7). Por otro lado, como se ha comentado, se encuentra también el asma intrínseca, en la cual los linfocitos T helper colaboradores se pueden encontrar en niveles inferiores a los esperados (7).

A día de hoy no disponemos de medios para poder determinar la incidencia o la tasa de casos de asma en ciertas poblaciones. En cuanto a la prevalencia, o tasa actual, sabemos que el asma se hace más presente en pediatría cuanto mayor es la edad de estos, además de acentuarse más en niños que en niñas (9). Esto ha supuesto una mayor asistencia médica y una búsqueda del mejor tratamiento posible (9).

Pese a estos datos, es importante destacar que las hospitalizaciones y la tasa de mortalidad han disminuido de manera significativa. Sin embargo el asma continua siendo una patología muy a tener en cuenta por su morbilidad, la variedad de síntomas que produce y que por consiguiente deben ser tratados, y por supuesto por el hecho de que actualmente es el principal motivo de hospitalización en niños menores de 15 años (9).

La etiología del asma es compleja y variable, puesto que abarca diferentes fenotipos y subtipos fisiopatológicos (como podremos observar en la tabla expuesta tras este párrafo). Estos resultan de una combinación de factores genéticos, ambientales y propios del huésped (7).

En los últimos años, la prevalencia del asma ha aumentado, esto se debe a una mayor exposición a alérgeno, contaminación del aire y microbioma ambiental. El epigenoma puede actuar como enlace entre estas exposiciones y los cambios en

la expresión génica que presentan una repercusión directa en la función respiratoria epitelial y del sistema inmunitario (7).

**Cuadro 1.** Endotipos y fenotipos del asma

Endotipo	Fenotipos	Características y evolución natural	Mecanismo molecular	Biomarcadores
Th2 elevados	Atópico (alérgica)	Bien definida, inicio temprano, sensible a esteroides, función pulmonar conservada	Sensibilización alérgica	Conteo de eosinófilos en sangre/esputo, IgE sérica específicas para alérgenos, FeNO alta, IgE total alta
	Inicio tardío	Concomitante con RSCPN, refractaria a esteroides, severa desde el inicio, exacerbaciones frecuentes	Enterotoxina de <i>Staphylococcus aureus</i>	Conteo de eosinófilos en sangre/esputo, FeNO alta
	EREA	Inicio en adultos, severa desde el inicio, exacerbaciones frecuentes	Metabolismo alterado ácido araquidónico	Conteo de eosinófilos en sangre/esputo, LTE4 urinario
Th2 no elevados o bajos	No atópica (no alérgica)	Inicio en adultos, paucigranulocítica o neutrofílica, curso y función pulmonar variables	NLRP3/IL-1 $\beta$ , microRNA alterados, Th17	Conteo inducido de neutrófilos en sangre/esputo, MMP-9 en LBA
	Fumador	Adultos mayores, exacerbaciones frecuentes, menor función pulmonar	Estrés oxidativo, Th2 alto/Th2 bajo mixto	Conteo inducido de neutrófilos en sangre/esputo
	Relacionada con obesidad	Mujeres, síntomas severos, función pulmonar conservada	Estrés oxidativo, neutrófilos, aumento activación respuesta inmune innata	IL-6 sérica
	Anciano	50 a > 65 años, resistente a esteroides	Inmunosenescencia, inflamación por Th1/Th17	Conteo inducido de neutrófilos en sangre/esputo

Th2 = linfocitos T-helper tipo 2, EREA = enfermedad respiratoria exacerbada por aspirina, FeNO = fracción exhalada de óxido nítrico, RSCPN = rinosinusitis crónica con polipos nasales, LTE4 = leucotrieno E4, NLRP3 = inflamosoma, sensor que detecta motivos bacterianos, IL-1 $\beta$  = interleucina 1 $\beta$ , MMP9 = metaloproteínasa 9, LBA = lavado broncoalveolar, IL-6 = interleucina 6, Th17 = linfocitos T-helper tipo 17. Modificado de Kuruvilla et al.<sup>3</sup>

Tabla de fenotipado y subtipos fisiopatológicos de Corona-Rivera, J., Peña-Padilla, C., Morales-Domínguez, G. E., & Romero-Bolaño, Y. M. (2023). Aspectos genéticos implicados en el asma. *Revista alergia Mexico (Tecamachalco, Puebla, Mexico: 1993)*, 69(1), 21–30. <https://doi.org/10.29262/ram.v69i1.1031> (7)

## 2.1. GENÉTICA DEL ASMA

En cuanto a los aspectos genéticos del asma, cabe destacar que el asma puede existir tanto en una misma persona como en el resto de los miembros de una misma familia, pero no siempre se transmiten de forma hereditaria. Por lo tanto, se consideran trastornos genéticos complejos, causados por la combinación de múltiples genes y factores ambientales (7). La heredabilidad del asma se estima en un 35 a 95 %. En el caso de la rinitis alérgica, la heredabilidad es de un 33 a 91 %, y en la dermatitis atópica, de un 71 a 84 % (7).

Los estudios sobre la heredabilidad del asma se han realizado utilizando diferentes métodos, como los estudios de agregación familiar, la concordancia en gemelos, el análisis de segregación y el análisis de ligamiento (7).

Más recientemente, se han utilizado los estudios de asociación amplia del genoma (GWAS) y las técnicas de siguiente generación (NGS). Todos estos estudios apoyan la teoría de la herencia multifactorial del asma (HMF) (7).

## 2.2. NUTRICIÓN Y OBESIDAD

Se ha constatado que ciertos factores relacionados con la nutrición y la obesidad pueden ejercer influencia en los resultados asociados al asma. Se ha analizado la correlación entre el consumo de fibra y la presencia de asma en la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (10).

De acuerdo con algunos modelos, se identificó que el 25% de los participantes con una baja ingesta de fibra tenían una mayor probabilidad de sufrir asma o experimentar síntomas asociados a esta. También se han explorado otros patrones dietéticos en relación con el asma, utilizando el Índice Inflamatorio de la Dieta ajustado a la energía y una evaluación de la calidad de la dieta (Índice Alternativo de Alimentación Saludable) en dos registros diferentes de 24 horas (10).

La obesidad, por otro lado, se considera como una comorbilidad que afecta significativamente al asma (10). En niños ha aumentado de manera significativa, sobretodo en zonas de América del Norte y en países de habla inglesa. Se asocia dicha obesidad al riesgo de padecer asma debido a su impacto crónico, aunque se desconoce la causa desencadenante (11). Según el Estudio Longitudinal de Tasmania, el descenso de la obesidad tuvo un impacto directo en la función de los pulmones haciendo que está disminuyese, considerando un rango entre los 45-53 años. Sin embargo, el hecho de desarrollarla durante ese período suponía la reducción acelerada del volumen espiratorio forzado (FEV1) y de la capacidad vital forzada (FVC) (10).

Es importante destacar que la deficiencia de ciertas vitaminas puede tener un impacto en el asma, siendo la vitamina D un ejemplo notable. Sin embargo, los estudios y ensayos recientes no han llegado a la conclusión de que la administración de suplementos de vitamina D haya demostrado mejoras

significativas o utilidad sustancial (10). Investigaciones más recientes indican que la relación entre la falta de vitamina D y la inflamación de las vías respiratorias puede tener efectos en ambas direcciones. Un estudio liderado por Jolliffe y colaboradores reveló que, al comparar a sujetos sanos con pacientes que padecen asma o EPOC, la administración de suplementos de vitamina D3 no logró aumentar la concentración sanguínea del principal metabolito de la vitamina D (10). Considerando estos hallazgos, se podría argumentar que el asma contribuye a un déficit de vitamina D, generando esfuerzos para compensar esos niveles, aunque con una eficacia cuestionable (10).

### 2.3. BIOMARCADORES

Los biomarcadores clásicos del asma abarcan eosinófilos, neutrófilos, IgE, periostina, fracción de óxido nítrico exhalado (FeNO) y leucotrienos. A pesar de la investigación en curso sobre otros biomarcadores, como citocinas, dipeptidil peptidasa-4 y compuestos orgánicos volátiles, la información sobre la efectividad de estos en la práctica clínica es limitada. (1)

### 2.4. CONTAMINACIÓN Y POSIBLES EXPOSICIONES AL MEDIO AMBIENTE

La exposición a factores ambientales desencadena patologías y características clínicas del asma, siendo la contaminación atmosférica y exposiciones laborales temas clave (10). Montgomery y colaboradores (10) analizaron los efectos de la materia particulada (MP) inhalada en el epitelio nasal, descubriendo respuestas celulares y destacando la importancia de modelos celulares humanos para comprender los vínculos mecanicistas entre exposición y enfermedad. El ozono, otro contaminante relevante, aumenta la hiperactividad bronquial (AHR) y síntomas del asma. La fibra dietética modula la respuesta al ozono de manera sexuada en ratones, revelando una posible intervención dietética para modificar la AHR y los síntomas del asma (10).

La exposición laboral al diisocianato y la inhalación de partículas PM del World Trade Center (WTC-PM) también se asocian al asma. El diisocianato en ratones induce expresión de CLCA1 y mucina (MUC5AC), y el bloqueo de los canales de

Cl- mitiga la eosinofilia e hipersecreción de moco. La exposición a WTC-PM influye en el receptor de productos finales de glicación avanzada (RAGE), sin embargo, en antagonistas de RAGE podrían tener beneficios terapéuticos (10). Productos cotidianos como los ftalatos también se vinculan al asma, mostrando descensos en la función pulmonar y aumento de macrófagos activados alternativamente (M2) en vías respiratorias (10).

Los estudios longitudinales destacan la importancia de evaluar exposiciones laborales y ambientales. Las tendencias en el asma relacionada con el trabajo (ART) revelan disminuciones generales, pero aumentos en sectores como la hostelería. En Suiza, aunque la obstrucción de las vías respiratorias aumenta, la prevalencia del asma no sigue la misma tendencia. El aumento se atribuye a la contaminación atmosférica, consumo de tabaco y exposición al tabaquismo pasivo entre 1960 y 1990 (10).

## 2.5. OTROS FACTORES EPIDEMIOLÓGICOS

El virus respiratorio sincitial (VRS) puede provocar bronquiolitis respiratoria pediátrica, elevando su predisposición al asma. En un estudio dirigido por Simpson y su equipo (10), se investigaron las respuestas celulares utilizando células epiteliales primarias de las vías respiratorias humanas y de ratón, y un modelo de ratón in vivo. Los resultados revelaron que tanto el VRS como su contraparte murina (pneumovirus) producen necroptosis proinflamatoria en las células epiteliales de las vías respiratorias. La inhibición de la necroptosis no solo redujo la carga viral, sino que también mitigó el desarrollo subsiguiente de la inflamación de tipo 2 (10).

La proteína high mobility group box 1 (HMGB1) se revela como una alarmina generada por las células epiteliales durante el proceso inflamatorio a causa del efecto de la necroptosis. Su papel mediador en los efectos descendentes del VRS ha sido identificado. Los investigadores examinaron muestras nasofaríngeas durante la fase aguda de la bronquiolitis respiratoria en niños para vincular estos hallazgos con la infección por el VRS. Hallaron que niveles

elevados de HMGB1 eran distintivos de la bronquiolitis respiratoria causada por el VRS, en contraste con otras infecciones virales. (10)

Estos resultados se oponen a la teoría convencional de que la necroptosis frente al VRS representa simplemente una respuesta adaptativa para poner cierto límite a la carga viral. En cambio, sugieren que intervenir en este proceso podría ser una estrategia terapéutica prometedora para combatir el VRS y prevenir el desarrollo ulterior del asma (10).

Las disparidades de género en relación con el asma continúan siendo un tema de considerable interés. Esto se debe a que la prevalencia del asma en adultos tiende a ser más alta en mujeres que en hombres (10), y esta es la razón por la cual se ha propuesto que la exposición a las hormonas sexuales podría ser otro factor que cambia el control del asma. En respaldo de esta teoría, un estudio de tipo transversal realizado como parte de la Encuesta Nacional de Examen de Salud y Nutrición reveló que niveles elevados de testosterona en suero estaban relacionados con una menor probabilidad de que las mujeres presentaran asma (10).

Estos hallazgos de tipo transversal resultan curiosos y respaldan la necesidad de llevar a cabo investigaciones más exhaustivas mediante estudios longitudinales (10).

El asma derivado del ejercicio o deporte constituye un problema clínico significativo, la investigación en este ámbito ha enfrentado desafíos debido a la carencia de modelos animales relevantes. Con el propósito de abordar esta limitación, Ueno y su equipo (10) idearon un modelo de ratón que reproduce varios aspectos o facetas de este asma, como la hiperreactividad bronquial (AHR) y la remodelación. Este modelo nos indica que los leucotrienos Cys-LT provenientes de las células epiteliales de las vías respiratorias desempeñan un papel crucial en este fenotipo, y que la fosfolipasa A2 (PLA2) IVA citosólica es de vital importancia para estructurar una correcta producción de eicosanoides (10). Basándose en estos descubrimientos, Murphy y su equipo (2) presentaron un

desglose en el que también participan grupos de PLA2 secretados en seres humanos con asma inducida por el ejercicio. Estos resultados demuestran la importancia de focalizarse en estas vías para obtener una comprensión más profunda del broncoespasmo producido tras el esfuerzo físico (10).

De manera específica, investigaciones adicionales indican que los leucotrienos Cys-LT también desempeñan un papel crucial en la fisiopatología del asma inducido por el ejercicio asociado al cloro. En un modelo animal representativo de esta variante de asma, en la síntesis de Cys-LT se precisa de la adición de ciertas señales y mediadores provenientes de neutrófilos y células epiteliales (10).

En conjunto, dichos descubrimientos nos muestran que existe la posibilidad de que exista más de un mecanismo coexistiendo en este tipo de asma, derivando en un acercamiento de posturas con la asociación neutrófilo-célula epitelial, ya que podría resultar una opción terapéutica para tratar estas variantes del asma (10).

### **3. CÉLULAS QUE INTERVIENEN EN LA REACCIÓN ALÉRGICA**

Existen muchas células en nuestro organismo con sus respectivos desencadenamientos, las cuales desempeñan una función importante en el asma.

#### **3.1. CÉLULAS DENDRÍTICAS**

Las células dendríticas presentan una característica muy importante la cual les permite presentar a los antígenos, se les identifica como células presentadoras de antígenos (CPA). También forman parte de la migración a los ganglios linfáticos así como la inducción de tolerancia de la inmunidad adaptativa (13). En el contexto del asma no sorprende, considerando que la respuesta adaptativa de los linfocitos CD4 Th2 generalmente controla la inflamación alérgica. La síntesis de las células dendríticas tiene lugar en la médula ósea producidas por progenitores Flt3+ comprometidos, derivando en dos clases fundamentales: las

CD convencionales (CDc) y las CD plasmocitoides (CDp). En ratones, todas las células dendríticas expresan el complejo mayor de histocompatibilidad de clase I (MHC-I) al igual que el de clase II (MHC-II). Las CD también expresan la dipeptidil peptidasa CD26 y la integrina CD11c. (3)

La subdivisión de las CDs en dos subconjuntos en ratones y humanos es ahora más precisa: por un lado tenemos los cDC1 que dependen de Batf3 y del factor regulador del interferón (IFN) 8 (IRF8) XCR1+CADM1+, cuya función consiste en presentar antígenos a las células T CD8. Y por otro tenemos los cDC2 que dependen de ZEB2 y del IRF4 CD172+, cuya función principal es presentar antígenos a las células T CD4 (3).

La contribución de las CD a la generación de respuestas inmunitarias Th2 ha sido explorada en modelos de asma y rinitis alérgica en ratones y ratas, utilizando como primera opción ovoalbúmina (OVA) y ácaros del polvo doméstico (HDM) como alérgenos (3), así como en modelos que involucran la proteasa papaína (3). La transferencia adoptiva del factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos (GM-CSF) produjo la generación de células dendríticas y macrófagos, los cuales fueron previamente expuestos a antígeno de OVA in vitro y posteriormente inyectados en los pulmones de ratones. Este procedimiento dio pie a una particular sensibilización Th2 CD4+ y la consiguiente inflamación de eosinófilos, además de ciertas particularidades asmáticas en el momento en el cual los ratones fueron sometidos con aerosol de ovoalbúmina (3). Cabe destacar que estas cumplen una cierta función relacionada con el epitelio de los bronquios. En su superficie tienen la capacidad de expresar receptores relacionados con la inmunidad innata, permitiendo una clara sensibilidad contra estímulos inespecíficos provocados por patógenos (12).

Además de estos impactos en modelos de asma repentinos, la administración repetida de células dendríticas en los pulmones condujo a una transformación duradera de las vías respiratorias, con la acumulación de elementos de la matriz extracelular en la membrana subyacente, de manera análoga a lo observado en

el asma de larga duración (3). De la misma manera, la transferencia de células dendríticas pulmonares de ratones expuestos a agentes alérgicos a receptores no experimentados podría provocar características propias del asma (3). Estudios más recientes han evidenciado que la respuesta inmunológica Th2 CD4+, la sensibilidad bronquial y la producción excesiva de mucosidad frente a alérgenos como los ácaros del polvo (HDM) o la papaína dependen de la presencia de las células dendríticas pulmonares endógenas CD11c+ (3), incluso en roedores muy jóvenes antes del proceso en el que finalizan su lactancia (4).

La función precisa de las CDp en el asma es motivo de discusión, pero es probable que su principal contribución sea en la regulación del sistema inmunológico. La reducción de las CDp durante la sensibilización o la exposición alérgica al OVA o HDM tiende a aumentar la inflamación, ya que las células T reguladoras encargadas de la inmunorregulación no operan de manera efectiva en ausencia de las CDp (3).

### 3.2. MACRÓFAGOS

Estas células han sido difíciles de estudiar enfocando su estudio en el asma debido a que muchos marcadores usados para identificarlas se han solapado con derivados de monocitos u otras células de linaje mieloide (3). No existe evidencia absoluta de qué subpoblación se encuentra más implicada en la enfermedad y su resolución (14).

Son células de larga duración y con capacidad de autorrenovación que provienen de monocitos fetales bajo la influencia de GM-CSF (3). Estudios dirigidos por Holt y su equipo en el contexto de ratas han proporcionado percepciones sobre la propensión de los macrófagos alveolares residentes para mitigar las respuestas inmunitarias ante antígenos inhalados (3).

Recientemente, este análisis se replicó en ratones, evidenciando que la prostaglandina E2 juega un papel crucial al inducir un fenotipo supresor en los macrófagos alveolares residentes. Esto se logra mediante la liberación de exosomas que inhiben las respuestas de las células epiteliales (3).

La categorización de los macrófagos en activados de forma clásica (M1) o activados de forma alternativa (M2) se establece a grandes rasgos, dependiendo de los fenotipos observados en cultivos in vitro con LPS e IFN- $\gamma$  (M1) o IL-4 o IL-13 (M2). Los macrófagos M2 generalmente exhiben niveles elevados de receptores relacionados con la fagocitosis, como CD206, CD163 y la lectina tipo C de galactosa de macrófagos (CLEC10A/CD301), junto con quimiocinas cruciales para las células Th2, como CCR4, CCL17 y CCL22 (3).

Estudios en modelos murinos han robustecido la evidencia de macrófagos M2, los cuales dependen del receptor de IL-4 en el contexto del asma inducida por alérgenos. Estos macrófagos M2 expresan marcadores como Ym1 (Chil313), arginasa, Fizz y el receptor de manosa de los macrófagos, guiados por citocinas de tipo 2 como IL-4, IL-13, TSLP e IL-33, cuya acción, es contrarrestada por la proteína sérica amiloide P (3). Sin embargo, la aportación específica de cada una de estas citocinas y la participación exacta de la polarización M2 en la patogénesis del asma siguen sin aclararse de manera precisa, dada la disparidad de resultados entre estudios que reportan una gravedad del asma inalterada en ausencia de polarización M2, ya que por otro lado se observa evidencia en la protección contra el asma (3).

En asmáticos, los macrófagos alveolares exhiben un fenotipo activado, con niveles más elevados de moléculas coestimuladoras, exceptuando a algunos miembros de la familia CD80 (3). Existen indicadores de un fenotipo modificado en los macrófagos alveolares de pacientes asmáticos, manifestado con una expresión reducida de la citocina inductora de Th1 IL-12 (3). Estudios revelan que estas células sólo expresan algunos marcadores M2, pero con una sobreexpresión del ARNm de la quimiocina CCL17, con potencial para atraer células Th2 CCR4+ (3).

Otros estudios sugieren de manera evidente signos de polarización M2 en macrófagos alveolares humanos asmáticos, incluyendo una mayor expresión de MHC-II, E-cadherina y del receptor de histamina H1 (4). Podría existir una

relevancia diferencial de los macrófagos M2 en la patogénesis del asma humana en función del género (3).

### 3.3. MASTOCITOS

El desarrollo de los mastocitos, considerados como células mieloides, se comprende de manera limitada en comparación con otras células sanguíneas. En ratones, se originan en la médula ósea a partir de un progenitor granulocítico IRF8+, evolucionando hacia un progenitor GATA2+STAT5+ que también da lugar a basófilos (3). La divergencia entre el desarrollo de mastocitos y basófilos implica la regulación ascendente diferencial de los factores de transcripción C/EBP $\alpha$  y el factor asociado a la microftalmia. Estos progenitores expresan el receptor T1/ST de IL-33 y producen citocinas de tipo 2 como IL-13, incluso en la fase progenitora, al estimularlos con IL-33 (3).

Los mastocitos migran hacia estructuras como el epitelio de las vías respiratorias, glándulas mucosas y músculo liso, además de residir en ellos (15), sobreviviendo durante años (3). Su crecimiento y proliferación son estimulados por factores como el factor de células madre, IL-3 e IL-9. Recientemente, Galli y su equipo han demostrado que los mastocitos desempeñan un papel en la neutralización de toxinas de organismos mortales, como las abejas. Esta función se logra mediante la liberación mediada por IgE de enzimas neutralizadoras de toxinas (3).

En la inflamación alérgica, los mastocitos armados con IgE responden a alérgenos, liberando mediadores que inducen vasodilatación, edema y broncoconstricción. La activación de los mastocitos puede ocurrir independientemente de la IgE, a través de receptores de reconocimiento de patrones como los receptores Toll-like, así como por moléculas como TSLP e IL-33 (3).

Estudios en humanos y ratones revelan un aumento de mastocitos en las vías respiratorias de pacientes con asma, asociado a hiperreactividad bronquial. Los mastocitos contribuyen a las características del asma, pero su papel exacto en

diferentes fases de la respuesta inmunitaria aún no está completamente esclarecido (3). Se sugiere su implicación en la sensibilización a alérgenos y en la activación primaria de células T. Además, se ha observado que los mastocitos pueden tener efectos antiinflamatorios y de cicatrización tisular a través de la producción de IL-10 y Siglec-8. Sin embargo, la extensión de estas funciones a todos los modelos y humanos con asma sigue siendo incierta (3).

### 3.4. EOSINÓFILOS

Los eosinófilos, presentes en los pulmones, tienen el potencial de contribuir a la inflamación asmática mediante la liberación de diversos mediadores, como proteínas tóxicas de los gránulos, especies reactivas del oxígeno, citocinas, quimiocinas y leucotrienos (3). Ocupan una gran importancia para evidenciar ciertos factores de la patogénesis de la enfermedad (16). Aunque estos mediadores son producidos también por otras células inmunitarias, la contribución específica de los productos derivados de los eosinófilos a menudo permanece poco clara. Principalmente, se atribuyen a los eosinófilos funciones efectoras mediante la secreción de proteínas tóxicas, como la proteína básica mayor (MBP), y especies reactivas del oxígeno. La MBP, altamente catiónica y cristalina, no solo puede causar efectos citotóxicos en las células de las vías respiratorias, sino que también induce la degranulación de otras células efectoras como mastocitos y basófilos (3).

Además, los eosinófilos se vinculan a la modulación de respuestas inmunitarias mediante la liberación de mediadores inmunomoduladores, como citocinas y quimiocinas. Los cisteinil leucotrienos, por ejemplo, actúan como mediadores proinflamatorios con diversas funciones, desde aumentar la permeabilidad vascular hasta la contracción del músculo liso. Los eosinófilos también influyen en otras células inmunitarias y promueven la polarización Th2 mediante la producción de citocinas asociadas a Th2 (IL-4 e IL-13) y la liberación de quimioatrayentes de células T (3).

La contribución de los eosinófilos al asma se ha evaluado en modelos de ratón deficientes en eosinófilos, revelando que la falta de estos contribuye a reducir signos de asma, como la hipertrofia de las vías respiratorias, metaplasia de células caliciformes y hiperreactividad de las vías respiratorias (3). Sin embargo, existen discrepancias entre estudios, y se señala que los eosinófilos son redundantes para ciertos cambios inducidos por alérgenos en la fisiología de las vías respiratorias. Además, se ha demostrado que los eosinófilos son esenciales para la deposición de colágeno subepitelial, aunque no son obligatorios para los cambios fisiológicos asociados al asma (3).

En un subtipo específico de asma grave caracterizado por eosinofilia persistente resistente a esteroides, los eosinófilos desempeñan un papel crucial. El tratamiento con mepolizumab, un anticuerpo anti-IL-5, ha mostrado reducción en la frecuencia de exacerbaciones, disminución de la necesidad de esteroides sistémicos y mejora en la función pulmonar en estos pacientes (3).

### 3.5. NEUTRÓFILOS

Estudios en humanos han revelado la presencia de quimioatrayentes de neutrófilos, como el complemento C5a, IL-8 y CXCL2, en el lavado broncoalveolar de pacientes asmáticos. Se ha demostrado que estos producen determinados cambios en la sangre y pulmones de los de pacientes que sufren asma (17), después de la exposición a alérgenos, se observa la extravasación de neutrófilos desde el torrente sanguíneo al pulmón (3). El reclutamiento de neutrófilos en las vías respiratorias asmáticas se suprime mediante un antagonista dual CXCR1/CXCR2 y la inhibición de la cascada de coagulación sanguínea con proteína C activada. Recientemente, se ha vinculado a los neutrófilos con la inflamación asmática, especialmente en asmáticos ricos en neutrófilos, que son conocidos por ser resistentes a los esteroides y presentar un curso clínico más grave. Estos pacientes exhiben niveles elevados de IL-17, derivada de células Th17 o células T  $\gamma\delta$  TCR (3).

En asmáticos resistentes a los esteroides, se ha observado una mayor exposición ambiental a LPS, lo que induce la polarización de macrófagos M1 y la producción de quimiocinas neutrófilas como IL-8 y CXCL1 y -2. La coexposición de alérgenos con compuestos microbianos o virus podría influir en la naturaleza neutrofílica del asma. En modelos de ratón de asma inducida por HDM, se ha demostrado que la sensibilización fúngica puede contribuir al asma neutrofílica grave (3).

El tratamiento de la inflamación neutrofílica en el asma es objeto de investigación. La interrupción del tabaquismo es primordial en casos concomitantes (3).

### 3.6. FACTOR ACTIVADOR DE PLAQUETAS Y ASMA BRONQUIAL

El Factor Activador de Plaquetas (PAF) producido por diversas células inflamatorias desempeña un papel crucial en la patogénesis del asma bronquial. En ciertas investigaciones se ha demostrado que las plaquetas migran fuera de los vasos sanguíneos y se sitúan por debajo de las vías respiratorias en pacientes asmáticos, pudiendo así interactuar de manera directa en la inflamación de los tejidos (18). En estudios experimentales con animales, se ha demostrado que el PAF puede inducir obstrucción bronquial directa, mientras que en humanos contribuye al aumento de la hiperreactividad del árbol bronquial. La inhibición de los receptores del PAF ha mostrado suprimir el efecto broncoconstrictor en humanos. Además, el PAF se asocia con un incremento en la producción de moco y en la permeabilidad de los vasos sanguíneos pulmonares, siendo señalado como un impulsor importante de la inflamación en el epitelio bronquial (2).

Su producción se eleva durante la exposición a alérgenos inhalados e infecciones, y actúa como factor quimiotáctico para neutrófilos, aumentando la liberación de radicales derivados del oxígeno tanto de neutrófilos como de eosinófilos. Además, el PAF puede estar involucrado en la estimulación de la remodelación del árbol bronquial. Estudios sobre el salbutamol, un agonista de

acción corta del receptor  $\beta$ 2-adrenérgico, revelan que la inhalación de este fármaco induce la liberación de PAF, estimulando así la proliferación del músculo liso (2).

La obesidad, ha sido asociada a concentraciones séricas elevadas de PAF en pacientes obesos con asma bronquial, según un estudio en niños y adultos jóvenes. Estos niveles elevados de PAF, junto con otros factores como leptina, eotaxina, RANTES y TNF- $\alpha$ , contribuyen a la quimiotaxis y activación de células inflamatorias, especialmente eosinófilos. Los resultados sugieren que el PAF es uno de los factores responsables del inadecuado control del asma bronquial en pacientes con obesidad (2).

## **4. TRATAMIENTO DEL ASMA ALÉRGICO**

### **4.1. CONCEPTOS IMPORTANTES**

El asma puede tratarse de diferentes maneras en función de la situación individual del paciente asmático, y puede ser abordado por diferentes medicamentos o terapias.

Presenta muchas dificultades ya que un alto porcentaje de los pacientes asmáticos (20-25%) no tienen un buen control de la patología pese a las terapias con antiinflamatorios y broncodilatadores, lo que dificulta en gran medida el tratamiento. Existen diferentes grados dentro de la patología en si (leve, moderada o grave) (22).

El tratamiento más común o con aquel que se suele empezar son los agonistas beta, en casos de asma aguda, existe una respuesta inmediata frente a los broncodilatadores (2 de cada 3 pacientes). Para el resto de pacientes (1/3) se proponen diferentes alternativas como realizar un tapón del moco o del edema de las vías respiratorias (4).

En casos de asma leve que persiste en el tiempo se pueden emplear corticosteroides inhalados (CSI) los cuales pueden tener espaciador o no, ser de polvo seco o bien nebulizadores (23), además de poder añadir agonistas

beta-2 de acción prolongada, antagonistas del receptor de leucotrienos o incluso anticolinérgicos (6).

En algunos casos se ha recurrido a la homeopatía, como la clásica, la cual se diseña de manera individualizada para la sintomatología del paciente, o la isopatía. Sin embargo tras la revisión y evaluación de diferentes ensayos se observó demasiada variación y por ello no se apreció evidencia clara de que los métodos homeopáticos propuestos fuesen efectivos (20).

Es importante destacar el difícil control del asma que existe en pediatría o durante la niñez, la cual presenta una prevalencia del 2-5% (21), ya que los niños presentan cierta tendencia a desarrollar síntomas muy continuados cuya gravedad es aumenta con el esfuerzo físico (19).

Por ello es de vital importancia poner la situación en contexto para tener la seguridad de saber si nos encontramos con un caso de asma al 100%, en caso de ser así los procedimientos a seguir con sus correspondientes matices como podría ser la dosis de un fármaco o la adherencia a cierto tratamiento, así como estar al tanto de factores externos como podrían ser los medioambientales (19).

#### 4.2. TERAPIA ESTRATIFICADA (ESCALONES DEL ASMA)

##### **ESCALÓN 1: TRATAMIENTO CON AGONISTAS BETA-2 DE CORTA ACCIÓN (SABA) OBLIGATORIO**

Dicho tratamiento se realiza con SABA, y está destinado a pacientes asmáticos que presentan asma leve y que se les presenta de manera ocasionada. A dichas personas se les atribuye asma nocturna, y cuyos síntomas son intermitentes (5). Estos síntomas pueden venir dados por diferentes factores como infecciones, ejercicio o alérgenos (5).

Dentro de este grupo de fármacos encontramos la terbutalina o salbutamol, los cuales son ofrecidos de manera inhalada a los pacientes asmáticos. Tienen

función broncodilatadora y se emplean como terapia de rescate (menor uso/más ocasional) aunque también se pueden utilizar de manera paralela respecto a un tratamiento habitual (5).

Este escalón debe fundamentarse en un diagnóstico de asma al que se suma una evaluación del control actual y un riesgo no muy alto de exacerbaciones futuras. Actualmente, casi todos los asmáticos leves que tienen episodios muy aislados son atendidos a través de la atención primaria, en la cual, ayudas diagnósticas o pruebas de atopia escasean (5).

En estos casos, es muy difícil la predicción para identificar qué individuos presentan o corren peligro de sufrir un mal control o ciertas exacerbaciones en un futuro. Por ello, se pueden generar sesgos en la selección de personas que puedan beneficiarse a costa de este tratamiento (6).

## **ESCALÓN 2: TRATAMIENTO CON CORTICOSTEROIDES INHALADOS (CSI)**

Este tratamiento se emplea en pacientes asmáticos que presentan síntomas más continuados y los cuales no presentan la mejoría esperada con el tratamiento del escalón 1. La evaluación de estos predice un mayor riesgo de riesgos adversos como sería una disminución o deterioro de la función pulmonar o exacerbaciones graves (5).

El tratamiento se inicia con dosis bajas de CSI y SABA para paliar síntomas intermitentes. La acción de los corticosteroides se basa en la inhibición de procesos celulares proinflamatorios, a la que se añade una reducción de la inflamación de las vías respiratorias (6). Con dicho tratamiento se mejoran ciertos síntomas además de reducir las exacerbaciones (y con ellos el riesgo de muerte) (5).

La administración de CSI se prescribe como 2 tomas al día, además se recomiendan 400 µg al día de dipropionato de beclometasona como dosis inicial para el asma leve o moderada. La dosis a administrar dependerá de la gravedad del paciente asmático o por cuestiones de enfermedades graves, de modo que en personas que no presenten muchas complicaciones no es preciso

que utilicen agonistas beta-2 de larga acción asociados (LABA) asociados con CSI ya que la efectividad de estos será la misma que si solo usan CSI (5).

Los CSI presentan efectos adversos como disfonía o candidiasis orofaríngea (enjuagarse la boca reduce estos riesgos), aunque el balance beneficio /riesgo generalmente es positivo por lo que conviene el uso de estos (5).

Existe una terapia alternativa para prevenir en la cual se emplean antagonistas orales como pueden ser los receptores de leucotrienos, cuyo efecto broncodilatador y antiinflamatorio resulta beneficioso en asma leve (5), en la inducida por ejercicio y por el aire frío (24). Los mencionados antagonistas mejoran el control de la patología reduciendo las exacerbaciones (24) , por ello una mala adherencia del tratamiento, podría derivar en exacerbaciones muy graves. Ello se debe al bajo uso de los CSI en favor de utilizar los SABA como rescate dejando descuidados o infratratados los síntomas a paliar (5).

### **ESCALÓN 3: TRATAMIENTOS COMPLEMENTARIOS**

En este siguiente paso o escalón terapéutico se aconseja la administración conjunta de un LABA a dosis bajas con CSI, aunque también se puede emplear un SABA para paliar ciertos síntomas (5). Los fármacos más empleados en esta combinación son la budesonida (CSI) y el formoterol (LABA) (5).

Actualmente en la práctica clínica, la adherencia terapéutica de los corticosteroides se ve mejorada con el uso de inhaladores que combinen CSI y LABA, evitando así la monoterapia con agonistas beta-2 de larga acción, estudiados día a día debido a que la seguridad de estos se encuentra en duda (5).

Al igual que en el escalón 2, una alternativa de este escalón, consistiría en la adición de un antagonista de los receptores de leucotrienos junto con los corticosteroides. Esta alternativa se refuerza ya que ciertos estudios afirman que la adherencia al tratamiento mejora con la administración de estos en comparación con la adición de LABA (6). De todos modos la revisión más

reciente de Cochrane (red internacional de investigaciones) recomienda el uso de LABA debido a que estos aportan mayores ventajas en relación a la reducción de síntomas y de exacerbaciones (5).

#### **ESCALÓN 4: CSI A DOSIS ALTAS CON OTROS FÁRMACOS CONTROL**

En pacientes asmáticos cuyos tratamientos complementarios no producen mejoría o beneficio, y además se producen reacciones secundarias o adversas, se recomienda el retorno al escalón anterior y valorar otras alternativas (5). Es importante en este escalón la adherencia para evitar que se produzcan otros desencadenantes o efectos, además de realizar una evaluación de enfermedades concomitantes, ya que en su conjunto todo ello afecta al seguimiento o control del asma (5).

En el presente escalón, se llevan a cabo ciclos de corticosteroides orales junto con omalizumab (aprobado por el National Institute for Health and Care Excellence), un anticuerpo monoclonal contra la inmunoglobulina E (IgE) (5). Dicho anticuerpo se administra vía subcutánea cada 2-4 semanas, manteniendo la administración 4-6 meses. El fin consiste en reducir las exacerbaciones graves (5).

Recientemente, en Europa ha sido aprobado el uso de tiotropio como parte del tratamiento de mantenimiento para el asma (5), cuyas propiedades anticolinérgicas le permiten tener efecto en las vías respiratorias y las glándulas mucosas, produciendo impulso colinérgico y disfunción de los de los receptores muscarínicos (26). En el Reino Unido, se podría explorar la opción de llevar a cabo un ensayo terapéutico en individuos que actualmente reciben dosis medianas a altas ( $\geq 800$   $\mu\text{g}/\text{día}$  de budesonida) de CSI/LABA y que han experimentado al menos una exacerbación severa en el año previo. Asimismo, se ha sugerido en un análisis conjunto reciente que tiotropio podría presentarse como una alternativa viable al tratamiento adicional con salmeterol en personas con un control deficiente que utilizan dosis medianas-altas de CSI. Es importante señalar que esta indicación aún no cuenta con la aprobación regulatoria correspondiente (5).

En relación a los macrólidos antibióticos, como la azitromicina o claritromicina, se han empleado por sus propiedades antibacterianas y antiinflamatorias en el asma. Su aplicación podría resultar particularmente beneficiosa para reducir las exacerbaciones en casos de asma con predominio de neutrófilos (5), además de eliminar ciertas bacterias atípicas de las vías respiratorias lo cual reduce la gravedad de la patología (25).

No obstante, se requieren estudios a largo plazo para evaluar el impacto del tratamiento en la microbiota de las vías respiratorias, así como para entender los posibles riesgos cardiovasculares y los mecanismos de acción asociados (5).

#### **ESCALÓN 5: CORTICOSTEROIDES ORALES DE MANTENIMIENTO**

El objetivo de este es el ajuste de la dosis del tratamiento de mantenimiento, el cual debe ser lo más bajo posible, ya que se pretende conseguir estabilidad y hacer seguimiento o palir los efectos adversos de los corticosteroides (5). Fármacos como metotrexato o la ciclosporina se han empleado para reducir los niveles de corticosteroides aunque su uso no se respalda ya que los resultados obtenidos en las revisiones de Cochrane (5).

Existen pruebas emergentes que indican que el riesgo de contraer neumonía o infecciones en las vías respiratorias inferiores es mayor cuando se emplean dosis elevadas de corticosteroides inhalados (CSI). Este riesgo se incrementa notoriamente al utilizar formulaciones específicas de CSI que contienen dosis altas de fluticasona, en comparación con la budesonida o la beclometasona. En el caso de individuos asmáticos propensos a infecciones respiratorias recurrentes, se recomienda evaluar la selección y cantidad del tratamiento con CSI previamente prescrito (5).

#### **5. SISTEMA ENDOCANNABINOIDE EN ASMA**

En la actualidad, cada vez se está explorando y desarrollando más el SEC como una terapia alternativa e incluso como primera opción para el tratamiento del asma.

Las alteraciones en el SEC se han asociado con una plétora de enfermedades, y diferentes estudios preclínicos y clínicos han determinado a los cannabinoides como nuevas herramientas terapéuticas potenciales en el cáncer, enfermedades neurológicas, inflamatorias e inmunomediadas (27). Los principales componentes del SEC incluyen los ligandos endocannabinoides como la anandamina (N-araquidonoiletanolamida, AEA) y el 2-araquidonilglicerol (2-AG); las enzimas encargadas de la síntesis, por un lado la lipasa diacilglicerol (DAGL), relacionada con la AEA y por otro lado la N-acilfosfatidiletanolamida fosfolipasa D (NAPE-PLD), relacionada con el 2-AG. También presenta enzimas implicadas en la degradación de estos, como la hidrolasa de amidas de ácidos grasos (FAAH) y la monoglicerolipasa (MAGL). Por último, el SEC presenta receptores cannabinoides (CB1 y CB2). Los podremos apreciar en la siguiente ilustración:

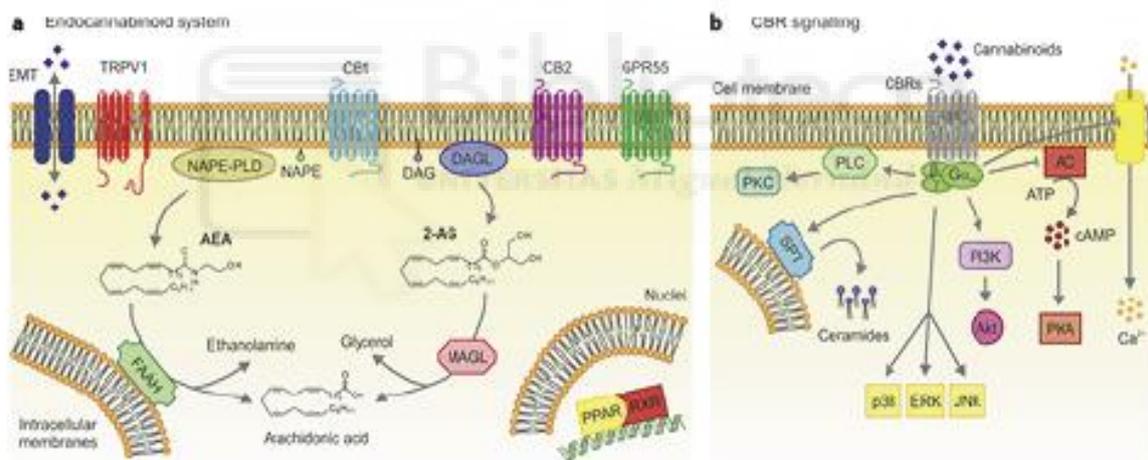


Imagen del esquema de los componentes del SEC, sacada de Angelina A, Pérez-Diego M, López-Abente J, Palomares O. The role of cannabinoids in allergic diseases: Collegium Internationale allergologicium (CIA) update 2020. Int Arch Allergy Immunol [Internet]. 2020 [cited 2024 jan 13]; 181 (8): 565-84. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32526734/> (27)

## 5.1. PAPEL DEL SEC EN VÍAS RESPIRATORIAS

El consumo de cannabis puede causar daños a nivel pulmonar, sin embargo, podemos distinguir u observar diferencias entre las vías respiratorias de consumidores de marihuana y fumadores de tabaco. (28). Gong y

colaboradores demostraron que ambos fumadores o consumidores tienen hiperplasia de células caliciformes y basales, aunque la hiperplasia se acentúa más en consumidores de marihuana. (28).

Se realizó un estudio en primates, en el cual, se ha demostrado que fumar marihuana produce bronquitis, fibrosis e hiperplasia de células alveolares con mayor incidencia respecto a los fumadores de tabaco (28).

La evidencia sobre la expresión de los receptores cannabinoides CB1 y CB2 en las vías respiratorias humanas no es del todo clara, pero se sabe que estos se expresan sobre todo en las células inmunitarias de las vías respiratorias (28). Los receptores CB2 se expresan densamente en eosinófilos y monocitos, los cuales también expresan receptores CB1 (28).

Es importante el reclutamiento de eosinófilos en las vías respiratorias, ya que se trata de un proceso en el estado inflamatorio crónico del asma alérgica. La cantidad significativa de receptores CB2 en los eosinófilos humanos indica una capacidad de respuesta crítica de estas células a los cannabinoides (28).

Los endocannabinoides, tales como AEA y 2-AG contribuyen significativamente al reclutamiento de eosinófilos. Las CD humanas derivadas de monocitos aisladas de sangre periférica y las CD murinas derivadas de médula ósea expresan receptores CB1 y CB2, a los cuales se unen tanto AEA como 2-AG (28).

Los estudios han demostrado que la activación de las CD por ligandos cannabinoides puede inhibir la liberación de citocinas inflamatorias y puede suprimir la respuesta inmunitaria induciendo la apoptosis de estas células (28). La interacción de las CD con las células T también debe tenerse en cuenta para los efectos de los cannabinoides en la respuesta inmunitaria.

Do y colaboradores sugirieron que la producción de 2-AG inducida por la inflamación por parte de las CD puede afectar a los receptores cannabinoides

de las células T y cambiar la respuesta inmunitaria de Th2 a Th1, y las células T pueden producir endocannabinoides que pueden afectar a sus receptores en las CDs (28).

## 5.2. EL SEC EN ASMA ALÉRGICA

Las primeras investigaciones sobre el potencial terapéutico de los cannabinoides en las vías respiratorias datan de la década de 1970. En ese período, diversos estudios señalaron las propiedades broncodilatadoras del humo de marihuana y la administración oral de THC. Sin embargo, la utilización terapéutica se vio obstaculizada por la preocupación sobre los efectos psicotrópicos en el sistema nervioso central y las respuestas broncoconstrictoras paradójicas en algunos pacientes asmáticos. Desde entonces, se ha explorado la posible participación del sistema endocannabinoide en el asma (27).

Se ha observado un aumento de los niveles de AEA en el líquido de lavado broncoalveolar de pacientes con asma alérgica después de la exposición al alérgeno, y los asmáticos muestran un aumento en los niveles de ARNm de CB1 (27). La expresión de CB2 aumenta en los eosinófilos de sangre periférica de pacientes alérgicos con síntomas respiratorios estacionales en comparación con los controles sanos (27).

Estos hallazgos, junto con estudios en ratones que revelan cambios en los niveles de palmitoiletanolamida (PEA) y la regulación al alza de los receptores CB2 y GPR55 después de la sensibilización a la ovoalbúmina (OVA), sugieren una posible participación del SCE en la fisiopatología del asma. Sin embargo, es necesario examinar detenidamente si estos cambios son causa o consecuencia de la enfermedad (27)

La AEA podría desempeñar un doble papel en la patogénesis del asma, promoviendo la permeabilidad de las células epiteliales de las vías respiratorias y reduciendo el broncoespasmo inducido por la prostaglandina D4 en cobayas

(27). Además, la AEA controla la hiperreactividad bronquial inducida por capsaicina a través de CB1 en los terminales nerviosos de las vías respiratorias, pero también puede promover el broncoespasmo cuando se elimina el tono constrictor del nervio vago (27). Esto podría explicar la broncoconstricción paradójica observada en algunos pacientes asmáticos tratados con cannabinoides (27).

La PEA mostró una inhibición significativa de la hiperreactividad bronquial y el reclutamiento de células inflamatorias en las vías respiratorias (27). Además, el CB1, al actuar como supresor de la desgranulación de mastocitos, previno la hiperreactividad bronquial mediante el control modulador de las contracciones colinérgicas mediadas por nervios en ratones y humanos, indicando un posible papel protector en el asma (27).

Por otro lado, la señalización mediada por CB2 aumenta la quimiotaxis y la respuesta de los eosinófilos, empeorando la hiperreactividad de las vías respiratorias en ratones (27). Los ratones modificados genéticamente, los cuales no expresan el CB2 (KO) mostraron una inflamación alérgica de las vías respiratorias significativamente atenuada después de la exposición a ácaros del polvo doméstico en comparación con los ratones de tipo salvaje (27). Esta respuesta se relaciona con el aumento de los niveles de células NK y la reducción de las células linfoides innatas de tipos 2 (ILC2) en los pulmones de los ratones sin CB2, lo que llevó al descubrimiento de que las células NK son reguladores negativos clave de las células ILC2 (27).

Aunque la activación de CB2 puede tener un papel protector en el asma, también puede potenciar la quimiotaxis y la respuesta de los eosinófilos, empeorando la hiperreactividad de las vías respiratorias (27). La estimulación de CB2 inhibió la extravasación plasmática inducida por antígenos y la contracción inducida por campos eléctricos de las células lisas bronquiales al actuar sobre las fibras C en las vías respiratorias de cobayas (27).

### 5.3. DERIVADOS CANNABINOIDES EN EL TRATAMIENTO DEL ASMA

Las múltiples funciones ejercidas por diversos componentes del SEC resaltan la complejidad del sistema y su potencial terapéutico en la patogénesis del asma (27). En ratones, el principal compuesto psicoactivo presente en el cannabis, conocido como tetrahidrocannabinol (THC), redujo la inflamación alérgica en las vías respiratorias, disminuyendo la producción de citocinas por parte del Th2, la infiltración celular total, la secreción de moco y los niveles séricos de IgE (27). En cobayas con asma inducida por antígenos, el CP55940 redujo las anomalías clínicas respiratorias, los cambios histológicos en el pulmón, la degranulación de mastocitos y el reclutamiento de células de las vías respiratorias (27). El cannabinoide no psicotrópico o cannabidiol (CBD), que es el componente principal del cannabis sin efectos secundarios graves conocidos, mejoró la función pulmonar y redujo la inflamación de las vías respiratorias en un modelo murino de lesión pulmonar aguda inducida por endotoxinas bacterianas conocidas como lipopolisacáridos (LPS) (27).

Además, el CBD mejoró los resultados de un modelo murino de asma alérgica experimental al disminuir la producción de citoquinas, la hiperreactividad de las vías respiratorias y la remodelación, y restaurar la función pulmonar (27). También se ha evaluado la manipulación de los niveles de endocannabinoides en las vías respiratorias mediante el uso de inhibidores de las enzimas degradadoras de cannabinoides. Tanto los inhibidores de la MAGL como los de la FAAH, administrados por vía intraperitoneal, previnieron la hiperreactividad bronquial y la inflamación pulmonar en un modelo murino de inflamación de las vías respiratorias inducida por LPS (27).

En conclusión, el SEC parece estar claramente involucrado en la fisiopatología del asma, actuando sobre las células estructurales y regulando las respuestas inmunitarias. Estrategias dirigidas a las células inmunitarias con diferentes tipos de inmunomoduladores han demostrado ser prometedoras en enfermedades alérgicas (27). Por lo tanto, la investigación y desarrollo de nuevos fármacos

inmunomoduladores dirigidos al SCE podría ser de gran interés para el tratamiento del asma alérgica (27).

#### 5.4. TRATAMIENTO DE LAS ENFERMEDADES DE LAS VÍAS RESPIRATORIAS MEDIANTE EL SEC

La investigación sobre el tratamiento de enfermedades respiratorias mediante el sistema endocannabinoide se ha centrado en diversos aspectos, considerando cambios en la expresión de receptores cannabinoides, alteraciones en las concentraciones de endocannabinoides y ajustes en el metabolismo relacionado. Diversas estrategias terapéuticas han surgido para modificar el sistema endocannabinoide, ya sea focalizándose en receptores CB1/CB2 o interviniendo en su metabolismo (28).

El efecto inmunomodulador de los cannabinoides ha sido el punto focal de numerosos estudios, particularmente en el contexto de enfermedades inflamatorias como el asma. Los hallazgos en modelos experimentales con ratones han demostrado que cannabinoides derivados de plantas pueden inhibir la expresión de citocinas y la respuesta inflamatoria en situaciones de inflamación alérgica experimental. Además, se ha observado que agonistas del receptor CB2 muestran capacidad para prevenir el broncoespasmo inducido por alérgenos (28).

Enfoques terapéuticos que involucran a inhibidores de la FAAH y MAGL, los cuales fueron administrados de forma sistémica o local y han mostrado ser capaces de prevenir la hiperreactividad, así como cambios histopatológicos en los pulmones, excepto la hiperreactividad local. La aplicación intranasal del inhibidor de FAAH URB597 ha mostrado efectos positivos, posiblemente mediados por el aumento de los niveles de AEA y 2-AG en los pulmones (28).

El sistema endocannabinoide también se ha vinculado a la fibrosis pulmonar, una enfermedad potencialmente grave. Estudios en ratones sugieren que los endocannabinoides pueden promover la progresión de la fibrosis pulmonar, y se ha identificado que los receptores CB1 están asociados a este fenómeno en

modelos de fibrosis pulmonar inducida por radiación. Sin embargo, hay cierta controversia, ya que algunos estudios sugieren que la activación de CB1 puede prevenir la hiperreactividad y la inflamación de las vías respiratorias, mientras que otros señalan el antagonismo del receptor CB2 como una estrategia terapéutica para enfermedades alérgicas (28).

El efecto de los cannabinoides fue probado en un estudio de manera experimental para explorar su eficacia en lesión pulmonar aguda (LPA), en un estudio murino provocada por LPS (28). Esta lesión puede desencadenarse por diversos motivos como pueden ser neumonías, inhalaciones tóxicas, etc (28).

En el presente estudio, Costola-da-Souza y su equipo concluyeron en que el tratamiento con el inhibidor de la MAGL conocido como JZL184 tuvo cierto impacto en la lesión pulmonar aguda, produciendo un incremento notable en los niveles del 2-araquidoniglicerol (2-AG), endocannabinoide esencial a nivel pulmonar (28). Pese a todo, en dicho estudio, ni por un lado los antagonistas de los receptores CB1, ni los de CB2, tuvieron capacidad alguna para inhibir el efecto del JZL184, de modo que se requerirán mecanismos adicionales (28).

En resumen, la investigación en este campo ha revelado prometedoras perspectivas terapéuticas para enfermedades respiratorias mediante la modulación del sistema endocannabinoide. Sin embargo, es esencial realizar más estudios para comprender completamente los efectos y mecanismos de estas intervenciones, así como para abordar posibles controversias y determinar la viabilidad clínica de estas estrategias en el tratamiento de enfermedades respiratorias.

## **6. MATERIALES Y MÉTODOS**

En la presente revisión bibliográfica, se ha empleado la base de datos conocida como Medline mediante su buscador Pubmed. En la primera de las búsquedas, el tema propuesto es la fisiopatología del asma, para el cual se ha introducido

en búsqueda “Asthma pathophysiology” cuyas combinaciones o características han sido “Bibliography”, “Humans” y con una fecha de 01/2000-12/2023, obteniendo 4 artículos. Para el segundo apartado o tema centrado en las células que intervienen en la reacción alérgica, se ha introducido en búsqueda “Cells involved in asthmatic reaction” y “Neutrophils and basophils in asthma” cuyas combinaciones o características han sido “Humans” con una fecha de 01/2000-12/2023 obteniendo 4 artículos. Para la tercera sección centrado en el tratamiento actual del asma, se ha introducido en búsqueda “Asthma treatment” cuyas combinaciones o características han sido “Humans” con una fecha de 01/2000-12/2023 obteniendo 5 artículos. Y para la cuarta sección y apartado centrado en las nuevas dianas terapéuticas del asma, se ha introducido en búsqueda “New therapeutic targets for asthma” y “Cannabinoid system for asthma” cuyas combinaciones o características han sido “Humans” con una fecha de 01/2000-12/2023 obteniendo 5 artículos.

De manera complementaria, se ha añadido información referenciando mediante búsquedas adicionales, las cuales son: “Nutrition and obesity asthma”, “dendritic cells in asthma”, “macrophages in asthma”, “mast cells in asthma”, “eosinophils in asthma”, “neutrophils in asthma”, “platelets in asthma”, “leukotrienes in asthma”, “antibiotics in asthma” y “tiotropium for asthma” ; utilizando 1 artículo por cada búsqueda.

## **7. DISCUSIÓN**

En primer lugar, como se ha explicado en el punto que aborda la fisiopatología, no es un secreto que el asma presenta diferentes dificultades, además de suponer un gran problema a nivel mundial. Su influencia en diferentes edades, acentuándose sobre todo en niños, y la cantidad de factores externos que la condicionan, acarrea un difícil control de la patología. Se han destacado apartados como la genética, la cual se ha demostrado que tiene un gran impacto en el asma (valores de heredabilidad del 35-95%), así como los medioambientales o hábitos que abarcan desde la alimentación hasta la práctica de ejercicio.

Por ello es muy importante poner en contexto todos los hallazgos, además de considerar todos los grupos celulares que están implicados en los procesos o reacciones asmáticas, ya que se desencadenan muchas reacciones en cadena afectando a muchos receptores. A lo largo del tiempo se han establecido formas de afrontar la patología con diferentes tratamientos que comprenden grupos farmacológicos distintos, los cuales se seleccionan en función de muchos aspectos relacionados con el paciente, como puede ser la gravedad del asma en sí, la frecuencia de los episodios o el riesgo de que se produzcan exacerbaciones.

El tratamiento actual únicamente se limita a paliar los síntomas y frenar el avance o controlar la patología. A pesar de ello es muy importante, teniendo en cuenta que a día de hoy, dichos tratamientos son la herramienta principal para tratarla, y más con todas las complicaciones que supone la patología.

Tanto las terapias establecidas cuya adherencia es de vital importancia, como las terapias de rescate que se utilizan en pacientes con episodios más aislados son imprescindibles para controlar la patología, ya que sin ellas la tasa de mortalidad aumentaría en gran consideración. Aunque se debe tener cierta precaución ya que dicho tratamiento con inhaladores puede crear dependencia o adicción, sobre todo en aquellas personas que requieren más de uso.

Por ello la estratificación en diferentes niveles o escalones es crucial para controlar la patología en los diferentes grupos de población. La variante de posibilidades con diferentes grupos terapéuticos, como pueden ser los agonistas beta-2 de corta y larga duración, los corticosteroides inhalados, antagonistas de los receptores de leucotrienos o incluso el uso de anticolinérgicos como el bromuro de ipratropio, permiten la organización de estos escalones terapéuticos cuya finalidad es realizar una correcta elección del tratamiento.

En lo referente al sistema endocannabinoide como nueva diana terapéutica para abordar la patología es interesante porque se ha demostrado que este junto con sus derivados tienen un impacto significativo en las vías respiratorias y por consiguiente en el asma.

Una de las claves más importantes es el reclutamiento por parte del SEC de grupos celulares como los eosinófilos, los cuales forman parte del proceso inflamatorio crónico en el asma. En casos de donantes alérgicos existe una mayor expresión de receptores CB2 en sus eosinófilos, puesto que las respuestas migratorias de los eosinófilos humanos y de ratón se pueden potenciar mediante la activación selectiva de los receptores CB2 a través de la señalización.

Otro apartado para debatir en el presente tema consiste en los estudios realizados en animales, más específicamente en primates y roedores. Crea controversia el hecho de que en primates queda demostrado que el consumo de cannabis produce patologías como fibrosis o hiperplasia con una mayor frecuencia que en fumadores de tabaco. Hay que tener en cuenta que el cannabis presenta más de 120 derivados cannabinoides con funciones muchas veces opuestas. Es por ello que el tratamiento con un derivado natural o sintético que module específicamente algún componente del SEC, son los tratamientos más adecuados.

En lo referente al asma, existen modelos murinos experimentales no atópicos cuyo tratamiento se realiza de forma intranasal in vivo con el agonista selectivo CB1. El pretratamiento con AEA inhalada en cobayas ha demostrado prevenir el broncoespasmo inducido por aerosoles de leucotrieno-D4 , un efecto que sugiere el papel de la terapia dirigida a endocannabinoides en las enfermedades de las vías respiratorias. También se ha demostrado que la AEA reduce la resistencia transepitelial en las células de las vías respiratorias, lo que indica un aumento de la permeabilidad de la barrera. El aumento de los niveles de AEA en pacientes asmáticos puede contribuir a aumentar la

permeabilidad del epitelio a través de la degradación a metabolitos del ácido araquidónico. Por lo tanto, prevenir la hidrólisis de AEA en las vías respiratorias puede ayudar a prevenir la permeabilidad epitelial en el asma. Se ha demostrado que la inhibición de la FAAH produce efectos antitusígenos en cobayas, lo que sugirió que dicho efecto estaba mediado por la elevación de los aminoácidos grasos, que actúan sobre los CB2 de los nervios sensoriales vagales. Por lo tanto, aumentar los niveles de endocannabinoides mediante la inhibición de FAAH puede ser una estrategia prometedora como nueva opción terapéutica para la terapia antitusígena.

Otros estudios realizados en roedores, a través de la inhibición de FAAH y MAGL han resultado eficaces para prevenir la hiperreactividad de las vías respiratorias producida por LPS. Aunque también se ha observado impacto en fibrosis pulmonar, cuyos estudios también murinos, demuestran que los endocannabinoides producen aumento de dicha enfermedad, por ello exista dicha controversia.

En resumen, tras observar y discutir diferentes propuestas y teniendo en cuenta todos los factores que rodean la patología, así como los procesos que desencadena, son necesarios más estudios para establecer la modulación del sistema endocannabinoide como nuevo tratamiento en el asma. Sin embargo, es cierto que presenta grandes perspectivas y ventajas de cara a la mejora del control de la patología, sobre todo en los datos observados en modelos animales. Se necesitan más estudios y ensayos a nivel clínico y preclínico para comprender mejor su funcionamiento en esta patología.

## **8. CONCLUSIONES**

1. Considerando la fisiopatología del asma, con sus correspondientes factores externos y gran impacto a nivel mundial, es de vital importancia su exploración con su correspondiente control, tanto de los síntomas como de riesgos futuros y las exacerbaciones.

2. La cantidad de células implicada en la patología, así como los procesos que se desencadenan, derivan en la necesidad de una búsqueda y exploración amplia para mediante el tratamiento abarcar todas las dianas posibles.

3. El tratamiento actual, con sus correspondientes combinaciones de fármacos dentro de cada escalón terapéutico, supone una gran herramienta para el control de la patología y la reducción o eliminación parcial de sus síntomas. Sin embargo, la cantidad de factores externos que la condicionan, acarrear un difícil control.

4. La activación del sistema endocannabinoide ha demostrado a través de los estudios, que puede ser una gran alternativa, pero aún se precisan de más estudios e investigaciones a nivel clínico y preclínico para comprender mejor su funcionamiento en esta patología.

5. Son necesarios más estudios preclínicos y clínicos para conseguir mejores resultados y disminuir la alta tasa de morbilidad y mortalidad que esta presenta a nivel mundial.

## **9. BIBLIOGRAFÍA**

1- Gans MD, Gavrilova T. Understanding the immunology of asthma: Pathophysiology, biomarkers, and treatments for asthma endotypes. *Paediatr Respir Rev* [Internet]. 2020;36:118–27. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1526054219300818>

2- Pałgan K, Bartuzi Z. Platelet activating factor in allergies. *Int J Immunopathol Pharmacol* [Internet]. 2015;28(4):584–9. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1177/0394632015600598>

3- Lambrecht BN, Persson EK, Hammad H. Myeloid cells in asthma. *Microbiol Spectr* [Internet]. 2017;5(1). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1128/microbiolspec.mchd-0053-2016>

4- Rogers L, Reibman J. Pharmacologic approaches to life-threatening asthma. *Ther Adv Respir Dis* [Internet]. 2011;5(6):397–408. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1177/1753465811398721>

- 5- Patel M, Shaw D. A review of standard pharmacological therapy for adult asthma – Steps 1 to 5. *Chron Respir Dis* [Internet]. 2015;12(2):165–76. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1177/1479972315573529>
- 6- Wechsler ME. Current and emerging biologic therapies for asthma and COPD. *Respir Care* [Internet]. 2018;63(6):699–707. Disponible en: <http://rc.rcjournal.com/content/63/6/699.abstract>
- 7- Corona-Rivera J, Peña-Padilla C, Morales-Domínguez GE, Romero-Bolaño YM. Aspectos genéticos implicados en el asma. *Revista Alergia México* [Internet]. 2023 [citado el 12 de enero de 2024];69(1):21–30. Disponible en: [https://www.scielo.org.mx/scielo.php?pid=S2448-91902022000100021&script=sci\\_abstract](https://www.scielo.org.mx/scielo.php?pid=S2448-91902022000100021&script=sci_abstract)
- 8- Barrios RJ, Kheradmand F, Batts LK, Corry DB. Asthma: Pathology and pathophysiology. *Arch Pathol Lab Med* [Internet]. 2006 [citado el 12 de enero de 2024];130(4):447–51. Disponible en: <https://meridian.allenpress.com/aplm/article/130/4/447/459786/Asthma-Pathology-and-Pathophysiology>
- 9- Myers TR, Tomasio L. Asthma: 2015 and beyond. *Respir Care* [Internet]. 2011;56(9):1389–410. Disponible en: <http://rc.rcjournal.com/content/56/9/1389.abstract>
- 10- Halayko AJ, Pascoe CD, Gereige JD, Peters MC, Cohen RT, Woodruff PG. Update in adult asthma 2020. *Am J Respir Crit Care Med* [Internet]. 2021 [citado el 12 de enero de 2024];204(4):395–402. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34181860/>
- 11- Lang JE. Obesity, nutrition, and asthma in children. *Pediatr Allergy Immunol Pulmonol* [Internet]. 2012;25(2):64–75. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1089/ped.2011.0137>
- 12- Froidure A, Pilette C. Les cellules dendritiques humaines dans l'asthme et la rhinite allergique. *Med Sci (Paris)* [Internet]. 2015 [cited 2024 Jan 13];31(2):151–8. Disponible en: [https://www.medecinesciences.org/en/articles/medsci/full\\_html/2015/02/medsci20153102p151/medsci20153102p151.html](https://www.medecinesciences.org/en/articles/medsci/full_html/2015/02/medsci20153102p151/medsci20153102p151.html)
- 13- Cell.com. [cited 2024 Jan 13]. Disponible en: [https://www.cell.com/immunity/fulltext/S1074-7613\(09\)00366-5?\\_returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS1074761309003665%3Fshowall%3Dtrue](https://www.cell.com/immunity/fulltext/S1074-7613(09)00366-5?_returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS1074761309003665%3Fshowall%3Dtrue)
- 14- Mucosalimmunology.org. [cited 2024 Jan 13]. Disponible en: [https://www.mucosalimmunology.org/article/S1933-0219\(22\)01341-1/fulltext#seccesstitle30](https://www.mucosalimmunology.org/article/S1933-0219(22)01341-1/fulltext#seccesstitle30)

15- Reuter S, Stassen M, Taube C. Mast cells in allergic asthma and beyond. *Yonsei Med J* [Internet]. 2010;51(6):797. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3349/ymj.2010.51.6.797>

16- Novosad J, Krčmová I, Souček O, Drahošová M, Sedlák V, Kulířová M, et al. Subsets of eosinophils in asthma, a challenge for precise treatment. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2023 [cited 2024 Jan 13];24(6):5716. Disponible en: <https://www.mdpi.com/1422-0067/24/6/5716>

17- Radermecker C, Louis R, Fabrice Bureau, Marichal T. Role of neutrophils in allergic asthma. *Curr Opin Immunol* [Internet]. 2018;54:28–34. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0952791517301930>

18- Yue M, Hu M, Fu F, Ruan H, Wu C. Emerging roles of platelets in allergic asthma. *Front Immunol* [Internet]. 2022;13. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2022.846055>

19- Navarro Merino M, Andrés Martín A, Asensio de la Cruz O, García García ML, Liñán Cortes S, Villa Asensi JR. Guía de diagnóstico y tratamiento del asma de control difícil en el niño. *An Pediatr (Barc)* [Internet]. 2009;71(6):548–67. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1695403309004780>

20- McCarney RW, Linde K, Lasserson TJ. Homeopathy for chronic asthma. *Cochrane Libr* [Internet]. 2004; Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.cd000353.pub2>

21- Barsky EE, Giancola LM, Baxi SN, Gaffin JM. A practical approach to severe asthma in children. *Ann Am Thorac Soc* [Internet]. 2018;15(4):399–408. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1513/annalsats.201708-637fr>

22- Hetherington KJ, Heaney LG. Drug therapies in severe asthma – the era of stratified medicine. *Clin Med* [Internet]. 2015 [cited 2024 Jan 13];15(5):452–6. Disponible en: <https://www.rcpjournals.org/content/clinmedicine/15/5/452>

23- Resmedjournal.com. [cited 2024 Jan 13]. Disponible en: [https://www.resmedjournal.com/article/S0954-6111\(03\)00456-6/fulltext](https://www.resmedjournal.com/article/S0954-6111(03)00456-6/fulltext)

24- Fal AM, Kopeć A. Status of leukotrienes in the pathophysiology of asthma. Necessity for antileukotrienes treatment. *Pneumonol Alergol Pol* [Internet]. 2010 [cited 2024 Jan 13];78(1). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20162521/>

25- Blasi F, Johnston SL. The role of antibiotics in asthma. *Int J Antimicrob Agents* [Internet]. 2007;29(5):485–93. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0924857907000684>

26- Chari VM, McIvor RA. Tiotropium for the treatment of asthma: Patient selection and perspectives. *Can Respir J* [Internet]. 2018 [cited 2024 Jan 13];2018:1–10. Disponible en: <https://www.hindawi.com/journals/crj/2018/3464960/>

27- Angelina A, Pérez-Diego M, López-Abente J, Palomares O. The role of cannabinoids in allergic diseases: Collegium Internationale allergologicum (CIA) update 2020. *Int Arch Allergy Immunol* [Internet]. 2020 [cited 2024 Jan 13];181(8):565–84. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32526734/>

28- Bozkurt TE. Endocannabinoid system in the airways. *Molecules* [Internet]. 2019 [cited 2024 Jan 13];24(24):4626. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31861200/>

