



# Asma y alergia: la epidemia del siglo XXI

Manuel Alcántara Villar (Coordinador)

**un**  
Universidad  
Internacional  
de Andalucía  
**A**

Asma y alergia: la epidemia del siglo XXI. Manuel Alcántara Villar (Coordinador).

Sevilla: Universidad Internacional de Andalucía, 2012. ISBN 978-84-7998-227-5. Enlace: <http://hdl.handle.net/10334/3590>



# **CAPÍTULO II**

## **Etiopatogenia, factores de riesgo y desencadenantes de asma**

**Santiago Quirce Gancedo**

## 1. Introducción

El asma es una enfermedad conocida desde hace mucho tiempo, pero en las últimas décadas se ha producido un notable incremento de su prevalencia. En 1859, Henry Hide Salter describió el asma por primera vez como una enfermedad caracterizada por obstrucción reversible al flujo aéreo. En 1960, la definición ya incluía la presencia de hiperrespuesta bronquial (HRB). En 1995, el Instituto Nacional del Corazón, el Pulmón y la Sangre de EE.UU. (NHLBI) definió al asma como “una enfermedad inflamatoria crónica de las vías respiratorias en la que intervienen muchos tipos de células, especialmente los mastocitos, eosinófilos y linfocitos T. En personas susceptibles, la inflamación causa episodios recurrentes de sibilancias, disnea, opresión torácica y accesos de tos, especialmente por la noche o por la mañana temprano. Estos síntomas se asocian generalmente con obstrucción difusa y variable al flujo aéreo, que es reversible, al menos parcialmente, de forma espontánea o con tratamiento. La inflamación también causa un aumento de la respuesta bronquial a diversos estímulos”.

La guía española para el manejo del asma (GEMA 2009) define al asma como un síndrome que incluye diversos fenotipos clínicos que comparten manifestaciones clínicas similares, pero de etiologías probablemente diferentes. Ello condiciona la propuesta de una definición precisa, las habitualmente utilizadas son meramente descriptivas de sus características clínicas y fisiopatológicas. Desde un punto de vista pragmático se la podría definir como una enfermedad inflamatoria respiratoria crónica, en cuya patogenia intervienen diversas células y mediadores de la inflamación, condicionada en parte por factores genéticos y que cursa con una obstrucción variable del flujo aéreo, total o parcialmente reversible, ya sea por la acción medicamentosa o espontáneamente.

El avance en nuestra comprensión del asma a lo largo de los últimos 40 años se debe, al menos en parte, al progreso que ha tenido lugar en los métodos y técnicas disponibles para investigar esta enfermedad. Inicialmente, las investigaciones sobre el asma se centraban únicamente en la medición del grado de obstrucción bronquial y del número de células inflamatorias en sangre periférica, y gran parte de los primeros estudios histopatológicos se basaban en el análisis de muestras postmortem. Sin embargo, con la

introducción de la fibrobroncoscopia se han podido analizar, de forma cada vez más detallada, los cambios anatómo-patológicos característicos del asma.

El estudio inmunohistoquímico de las muestras de biopsias bronquiales ha permitido realizar una descripción pormenorizada de las células inflamatorias presentes en las vías respiratorias de los pacientes con asma. Este infiltrado se caracteriza por la presencia de mastocitos, eosinófilos, basófilos, monocitos y linfocitos T con un perfil inflamatorio Th2.

Las principales características del asma son: la inflamación y remodelación de la pared bronquial, la obstrucción reversible, parcial o totalmente, al flujo aéreo, y la HRB a diversos estímulos (figura 1). Los elementos y factores que contribuyen a la inflamación típica del asma son diversos y en ellos intervienen varias líneas celulares. La interrelación entre los hallazgos histopatológicos y las características clínicas del asma se debe a la intervención y activación de diversas células residentes (mastocitos, células epiteliales, macrófagos), células inflamatorias (eosinófilos, linfocitos, neutrófilos), y una amplia red de mediadores, citoquinas y moléculas de adhesión, que son los elementos esenciales que intervienen en el proceso inflamatorio del asma. La atopia, entendiendo por tal la predisposición genética para desarrollar una respuesta mediada por anticuerpos IgE específicos frente a los aeroalérgenos comunes, es el principal factor de riesgo para la aparición del asma.

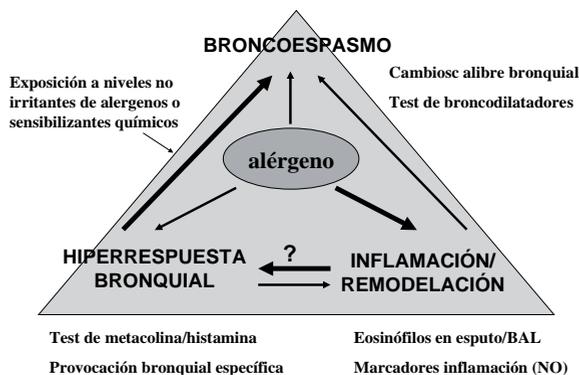


Figura 1. Esquema que muestra las principales características del asma y su posible interrelación. La exposición a aeroalérgenos en personas sensibilizadas desencadena las manifestaciones clínicas, los cambios funcionales y las alteraciones histopatológicas de la enfermedad.

De los avances que se ha producido en el conocimiento de la patogénesis del asma el más importante es, sin ninguna duda, la identificación de su componente inflamatorio y de cómo este aspecto se asocia a la HRB y a la cronicidad de la enfermedad. No obstante, aunque es cierto que la inflamación tiene un papel primordial en el asma, por sí sola no explicaría todas las características de esta enfermedad de naturaleza crónica y recurrente. En la actualidad se sabe que determinados factores genéticos tienen un papel prioritario en la aparición de atopía, habiéndose identificado algunos genes responsables. Posiblemente los factores ambientales sean más importante a la hora de determinar el que un paciente atópico padezca asma, mientras que los factores genéticos condicionan la gravedad de expresión del cuadro y la amplificación de la respuesta inflamatoria.

Un aspecto muy importante a tener en cuenta es la existencia de estímulos *inductores o causantes* de la enfermedad asmática, que pueden originar *per se* el proceso inflamatorio característico del asma, como es el caso de los alérgenos. Por otro lado, existen factores *desencadenantes* de las crisis de broncoespasmo, que actúan sobre unas vías respiratorias previamente inflamadas, con HRB ya instaurada, tales como el ejercicio, estímulos físicos (aire frío), irritantes (humo del tabaco, productos de limpieza, contaminación, etc.) y los propios alérgenos. Por lo tanto, los alérgenos tienen propiedades duales, ya que puede actuar como un agente causante de asma, tras inducir un proceso de sensibilización mediado por IgE, con la consiguiente puesta en marcha de la reacción inflamatoria alérgica, y como desencadenantes de los episodios agudos de broncoespasmo al ser inhalados por un individuo previamente sensibilizado (figura 2).

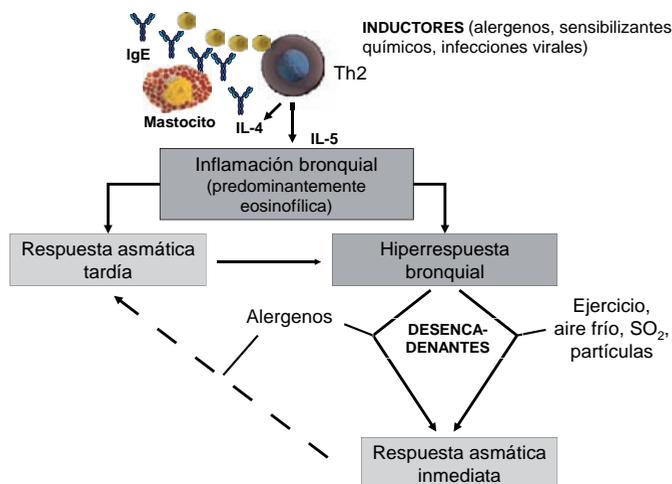


Figura 2. El asma es una enfermedad inflamatoria de la vía aérea con una participación relevante de los linfocitos Th2, que estimulan la síntesis de IgE a través de la producción de IL-4 y la infiltración eosinofílica mediante la IL-5. Esta inflamación predominantemente eosinofílica se considera cómo la principal alteración del asma y se piensa que da lugar a broncoconstricción y a hiperrespuesta bronquial. Hay que diferenciar entre los estímulos inductores o causantes del asma como los alérgenos y los factores desencadenantes de las crisis de broncoespasmo, incluyendo estímulos inespecíficos (como el aire frío, irritantes, etc.), que provocan respuestas asmáticas inmediatas, y a los propios alérgenos que dan lugar a respuestas asmáticas inmediatas que a veces van seguidas de respuestas tardías.

## 2. Patogénesis

### 2.1. Papel del epitelio

Las vías respiratorias están tapizadas por epitelio ciliado pseudoestratificado, formado por una capa de células basales, firmemente anclada a la membrana basal a través de hemidesmosomas, y, recubierta a su vez por otra capa de células columnares ciliadas y células secretoras. Su función primordial es defensora como barrera física, a la que contribuyen la secreción de moco y el movimiento de los cilios. En el asma se han descrito importantes alteraciones tanto morfológicas como funcionales del epitelio.

En asmáticos, se ha demostrado una pérdida de células columnares ciliadas, que puede ser hasta de un 15-45% en relación con los sujetos sanos; de hecho, los llamados *cuerpos de Creola*, hallazgo frecuente en el esputo de estos pacientes, no son otra cosa que acúmulos de células epiteliales. La capa de células basales, sin embargo, suele estar conservada y solamente en el asma grave se objetiva pérdida de dicha capa, que no suele superar el 15% del total. A menudo, se produce, además, desaparición de las uniones intercelulares y, aunque estas alteraciones se han considerado con frecuencia artefactos, hay indicios suficientes de que el daño epitelial es anterior a la realización de las biopsias. Se ha encontrado aumento en la expresión de la molécula de adhesión C44 y del receptor del *factor de crecimiento epitelial* (EGFR), marcadores de pérdida de uniones intercelulares y de lesión epitelial, respectivamente.

La pérdida de parte del epitelio debilita la función de barrera del mismo permitiendo el paso a la submucosa de agentes nocivos tales como alérgenos, bacterias, virus y contaminantes. Además, disminuye la secreción de sustancias protectoras, como la endopeptidasa y el llamado factor relajante del epitelio, exponiéndose las terminaciones nerviosas sensitivas al medio externo. Se sabe que en el asma se produce una alteración en los mecanismos de reparación epitelial.

Las células epiteliales expresan también moléculas de adhesión para células inflamatorias tales como la *molécula de adhesión intercelular 1* (ICAM-1) o el *antígeno asociado a la función de los linfocitos 3* (LFA-3). Se ha objetivado un incremento de la expresión de ICAM-1 en el epitelio de los pacientes asmáticos.

## 2.2. Músculo liso. Hiperrespuesta bronquial

El músculo liso bronquial forma una capa a lo largo de toda la pared de las vías respiratorias. Se encuentra entre el tejido celular subepitelial y la capa externa o adventicia. En condiciones normales mantiene cierto tono basal, aunque su función fisiológica en la especie humana es desconocida.

Se define como hiperrespuesta bronquial (HRB) a la capacidad del músculo liso de contraerse de forma exagerada ante ciertos estímulos, lo que ocurre en el asma, y en menor grado, en la EPOC. En el asma, la contracción del músculo liso bronquial ocasiona una disminución del calibre de la vía aérea, que da lugar a la semiología aguda de enfermedad, como la disnea y las sibilancias. Los estudios realizados en bronquios de pacientes asmáticos procedentes de autopsias o resecciones bronquiales no han demostrado la existencia de hiperrespuesta *in vitro*. El grado de contracción del músculo liso es, probablemente, el factor más importante para determinar el flujo aéreo.

### 2.2.1. Mediadores broncoconstrictores

En este grupo se encuentran la histamina, tromboxanos, prostaglandinas (PGD<sub>2</sub>, PGF<sub>2α</sub>), leucotrienos (LTC<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub>, LTE<sub>4</sub>), isoprostanos (una nueva clase de derivados del ácido araquidónico independientes de la COX 2, de los cuales el más importante es el 8-epi-PGE<sub>2</sub>) y la ET-1. Todas estas sustancias actúan uniéndose a receptores específicos, provocando la contracción del músculo liso, bien de manera directa, bien por medio de la liberación de otros mediadores. También se produce contracción del músculo liso bronquial por estímulo neural, tras la liberación de acetilcolina por las terminaciones nerviosas.

### 2.2.2. Mediadores broncodilatadores

Los broncodilatadores más importantes y mejor estudiados son los agonistas β<sub>2</sub> adrenérgicos. Actúan sobre receptores β<sub>2</sub>, que se encuentran distribuidos por toda la vía aérea, y son los encargados de regular el tono del músculo liso bronquial. Al unirse al receptor, estas sustancias producen relajación del músculo liso bronquial por medio de un aumento en el *adenosin monofosfato cíclico* (cAMP), que activa los canales maxi-K e hiperpolariza la célula.

En el asma no se ha encontrado disminución en la expresión de los receptores β<sub>2</sub>, pero en pacientes fallecidos a causa de una crisis aguda sí que se ha observado inactivación de dichos receptores. Esto podría ser consecuencia de la expresión de citoquinas inflamatorias, tales como la IL-1β, y a la liberación de Ach, la cual actúa activando a la enzima *protein quinasa C* (PKC) que a su vez fosforila estos receptores.

Otros relajantes del músculo liso son la  $PGE_2$ , el *péptido atrial natriurético* (ANP) y el óxido nítrico, aunque este último no es eficaz como broncodilatador por vía inhalatoria, probablemente debido a una rápida degradación en las vías aéreas.

### **2.2.3. Proliferación del músculo liso bronquial**

Es característico del asma que se produzca hipertrofia e hiperplasia de las fibras del músculo liso. El factor individual más importante que determina la capacidad de estrechamiento del calibre de la vía aérea es el grado de incremento en la masa del músculo liso. Además, el aumento de espesor de la capa muscular contribuye al engrosamiento de la pared y al proceso de remodelación bronquial.

### **2.2.4. Interacción músculo liso bronquial y mastocitos**

El número de mastocitos en el músculo liso se correlaciona con la HRB. Los mastocitos producen una variedad de mediadores lipídicos, citoquinas, quimiocinas, y enzimas que pueden interaccionar con las células musculares lisas bronquiales, inducir proliferación del músculo liso y participar en el desarrollo de la HRB. A su vez, las células musculares lisas pueden producir factor *stem cell* y otras quimiocinas, citoquinas y factores de crecimiento que actúan en el reclutamiento, diferenciación y retención de los mastocitos. En el asma, la infiltración de la vía aérea por mastocitos es dependiente de linfocitos T, y las citoquinas Th2 provenientes de los linfocitos T y de otras células intervienen en la expansión de los mastocitos a partir de precursores circulantes o tisulares. Los datos recientes sobre la interacción mastocitos-músculo liso bronquial sugieren que este fenómeno podría contribuir de forma muy relevante en la HRB típica del asma (figura 3).

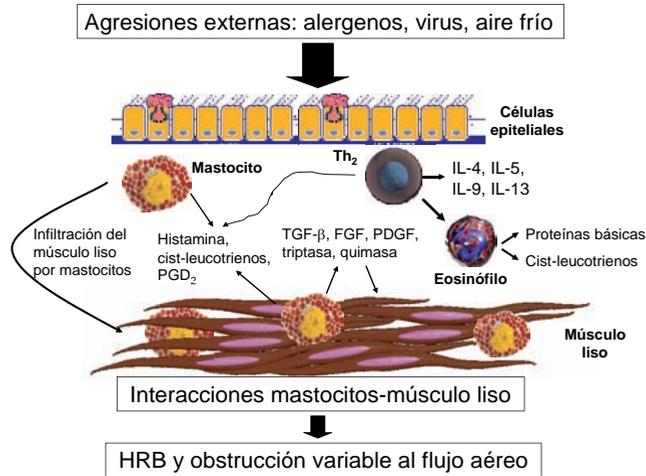


Figura 3. Los mastocitos son las células inflamatorias predominantes en el músculo liso bronquial de los pacientes con asma. Estos mastocitos se encuentran activados y producen autacoides como histamina, PGD<sub>2</sub> y LTC<sub>4</sub>, que inducen broncoconstricción y estimulan la secreción de moco, contribuyendo a la patogenia del asma. Además, los mastocitos producen otros mediadores como el TGF-β, el factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF) y el factor de crecimiento de los fibroblastos (FGF), triptasa y quimasa que contribuyen a la hipertrofia y a la disfunción de músculo liso bronquial (modificado de Brightling y cols. *Clin Exp Allergy* 2003;33:550-6).

### 2.3. Hipercrinia

Las secreciones de las vías respiratorias se originan en las glándulas de la submucosa y en las células secretoras del epitelio. En condiciones fisiológicas el moco tiene como función principal la protección frente a irritantes y cuerpos extraños. La hipersecreción mucosa contribuye de manera importante a la patogenia del asma. Contribuye al estrechamiento de la vía aérea y forma tapones de moco, hallazgo frecuente en las autopsias de los pacientes fallecidos por esta enfermedad. La principal proteína del moco de las vías respiratorias es la mucina, de la que se han identificado varios subtipos, de los cuales el más abundante es la MUC5AC; otros componentes son la albúmina, la actina y restos de ADN.

En el asma existe hiperplasia de las glándulas submucosas, de modo que en las autopsias de pacientes fallecidos por esta enfermedad se describe con frecuencia ectasia glandular. También

es característico el incremento del número de células secretoras del epitelio en relación con población sana, de modo que la ratio entre células secretoras y ciliadas aumenta hasta tres veces en los asmáticos.

## 2.4. Inflamación

Desde hace años se sabe que los pacientes que mueren por ataques agudos de asma tienen unas vías aéreas notablemente inflamadas. El lumen de la vía aérea está ocluido por un moco viscoso compuesto por un exudado rico en proteínas plasmáticas, procedentes de los vasos sanguíneos de la vía aérea, y glucoproteínas secretadas por las células epiteliales. La pared de la vía aérea está edematosa y con un infiltrado de células inflamatorias, principalmente eosinófilos y linfocitos. El epitelio se encuentra dañado y a menudo desprendido de forma parcheada y existen acúmulos de células epiteliales en el lumen bronquial. En los últimos años también ha sido posible estudiar las vías respiratorias mediante broncoscopia, con la obtención de biopsias bronquiales y lavado broncoalveolar (LBA). La broncoscopia directa revela que las vías respiratorias de los pacientes asmáticos aparecen enrojecidas e inflamadas, lo que indica un fenómeno inflamatorio agudo. En el LBA se encuentra un aumento en el número de linfocitos, mastocitos y eosinófilos, así como evidencia de activación de los macrófagos, en comparación con controles no asmáticos. Las biopsias bronquiales muestran aumento en el número y activación de los mastocitos, macrófagos, eosinófilos y linfocitos T. Estos cambios se observan incluso en pacientes con asma leve que tienen escasos síntomas, lo que claramente indica que el asma es una enfermedad inflamatoria de la vía aérea.

La inflamación se caracteriza por los cuatro signos cardinales: calor, rubor (debido a la vasodilatación), tumor (por la exudación plasmática y el edema) y dolor (debido a la sensibilización y estimulación de los nervios sensoriales). Hoy en día también se admite que la inflamación se caracteriza por un infiltrado de células cuya composición dependerá del tipo de proceso inflamatorio. La inflamación es una importante respuesta defensiva del organismo frente al ataque de microorganismos y toxinas externas. La inflamación en el asma alérgica está dirigida por la respuesta

IgE frente a alérgenos específicos. Esta respuesta inflamatoria alérgica se caracteriza por un infiltrado de eosinófilos y se asemeja al proceso inflamatorio que se organiza como respuesta a la infestación por parásitos. La respuesta inflamatoria no sólo proporciona un mecanismo de defensa agudo frente a la agresión, sino que también participa en el proceso de reparación-curación tras el daño tisular causado por las infecciones o toxinas. En el asma, el proceso inflamatorio está activado de una manera inadecuada y tiene un efecto más perjudicial que beneficioso. Los alérgenos, cuando son inhalados por personas sensibilizadas a los mismos, inducen una respuesta inflamatoria predominantemente eosinofílica. Normalmente esta reacción inflamatoria defensiva debería servir, en su caso, para anular o aniquilar al parásito y, por tanto, sería autolimitada, pero en la reacción alérgica el estímulo desencadenante del proceso persiste (de forma perenne o repetitiva), y la respuesta inflamatoria tiende a cronificarse, con las consiguientes consecuencias estructurales en las vías respiratorias. A continuación se repasan brevemente las principales células que participan en la patogénesis del asma.

#### **2.4.1. Mastocitos**

Los mastocitos son células mononucleares CD34<sup>+</sup>, derivadas de la médula ósea, que expresan en su superficie el receptor FcεRI de alta afinidad para la IgE. Se han identificado dos subpoblaciones de mastocitos: triptasa positivos y triptasa-quimasa positivos, si bien el papel exacto de estas dos subpoblaciones está por establecerse. Cuando un alérgeno se une a la IgE fijada en la superficie del mastocito, produce la liberación de mediadores preformados que se encuentran en el interior de sus gránulos (histamina, triptasa, quimasa, eicosanoides y radicales libres). Estas sustancias son responsables de la fase inmediata de la reacción alérgica y producen contracción del músculo liso, hipersecreción mucosa y vasodilatación. Tras la estimulación alérgeno-específica, comienza la síntesis de otros mediadores derivados del ácido araquidónico, como los leucotrienos y tromboxanos, que son los responsables de la fase tardía de la reacción alérgica y que actúan como quimiotácticos de eosinófilos, linfocitos B y T, neutrófilos y basófilos, células que contribuyen a mantener la respuesta inflamatoria. En el asma se ha demostrado infiltración del músculo liso por mastocitos, así como aumento del número

de células triptasa positivas, que disminuye tras el tratamiento con corticosteroides. El mastocito, además, es capaz de secretar también TNF- $\alpha$ , IL-4, neurotrofinas, quimiocinas y factores de crecimiento, contribuyendo a la remodelación bronquial.

### **2.4.2. Eosinófilos**

Los eosinófilos derivan de las células madres pluripotenciales de la médula ósea y poseen gránulos en su citoplasma, que contienen sustancias proinflamatorias, como la proteína mayor básica, proteína catiónica, neurotoxina derivada del eosinófilo, leucotrienos, y peroxidasa, que induce la formación de radicales libres. Todas estas sustancias son capaces de dañar el epitelio y producir la contracción del músculo liso y la desgranulación de basófilos y mastocitos.

Tradicionalmente se les ha atribuido un papel preponderante en los procesos alérgicos, que ha sido corroborado por diversos estudios. Así, se ha demostrado que, tras la provocación bronquial, se produce un aumento de los eosinófilos en la vía respiratoria. Se sabe que la IL-5 es necesaria para la supervivencia del eosinófilo en la vía aérea pero los ensayos realizados con anticuerpos monoclonales anti IL-5 demuestran que, aunque este tratamiento disminuye la concentración de eosinófilos en la vía aérea, ello no se traduce en una mejoría inmediata en los síntomas del asma o en la HRB, por lo que se cree que el papel de estas células podría ser más importante en los cambios que sufre la vía aérea a largo plazo.

### **2.4.3. Macrófagos y células dendríticas**

Los macrófagos, células procedentes de los monocitos sanguíneos, pueden acceder a la vía aérea y ser activados por alérgenos vía el receptor de baja afinidad para la IgE (Fc $\epsilon$ RII). Los macrófagos son células productoras de gran variedad de citoquinas, con capacidad de orquestar la respuesta inflamatoria, tanto estimulando como inhibiendo el proceso inflamatorio. Se ha comprobado que los macrófagos alveolares de pacientes con asma presentan déficit de secreción de IL-10, citoquina antiinflamatoria de gran relevancia. Las células dendríticas, cuya principal función es inducir la respuesta inmunitaria de los linfocitos T, tienen un papel fundamental en el desarrollo del asma. Se localizan en el epitelio de las vías aéreas, donde forman un entramado a través del que actúan como eficientes células presentadoras de antígeno.

#### 2.4.4. Neutrófilos

A diferencia de los eosinófilos, se ha prestado mucha menor atención al papel que los neutrófilos puedan desempeñar en las enfermedades alérgicas. Abundan tanto en la vía aérea como en las muestras de esputo inducido obtenido en pacientes con asma grave, e incluso se ha descrito que en pacientes fallecidos por crisis súbitas de asma, la mayoría de células presentes en la vía aérea eran neutrófilos, hallazgo que puede reflejar las diferencias existentes en la cinética de reclutamiento entre neutrófilos y eosinófilos. A pesar de estos datos sigue sin determinarse con exactitud cuál es el papel que estas células desempeñan en el asma.

#### 2.4.5. Linfocitos T y B

Los linfocitos T tienen un papel primordial coordinando la respuesta inflamatoria en el asma mediante la liberación de diferentes citoquinas que determinan el reclutamiento, la activación y supervivencia de eosinófilos y el mantenimiento de los mastocitos en la vía aérea. Hay numerosos datos que avalan que la atopia se asocia a un fenotipo Th2, y que la expresión de este fenotipo es inhibida por las infecciones tempranas o por exposición a endotoxinas; por el contrario es favorecida por los ambientes limpios o la ausencia de infecciones precoces. Las células T reguladoras (Tr) suprimen la respuesta inmune mediante la secreción de citoquinas inhibitorias como la IL-10 o el TGF- $\beta$ , teniendo un papel primordial en el control de la respuesta Th1.

Los linfocitos B segregan IgE así como cantidad de sustancias que regulan la secreción de la IgE. Parece claro, además, que existe producción local de IgE incluso en pacientes con asma intrínseca.

#### 2.4.6. Basófilos

Los basófilos poseen importantes similitudes con los mastocitos, aunque proceden de líneas celulares diferentes. Al igual que los mastocitos expresan el receptor de alta afinidad para la IgE (Fc $\epsilon$ RI), sintetizan muchos de los mediadores de los mastocitos y se activan frente a los mismos estímulos. En la actualidad no se conoce con exactitud cual es papel de los basófilos en el asma. Se ha documentado un incremento del número de estas células en la vía aérea de asmáticos, más marcado tras la provocación bronquial específica.

## 2.5. Mecanismos neurales y neuropéptidos

Los mecanismos neurales siempre se han considerado importantes en la patogenia del asma y la rinitis, y el interés en los mismos ha resurgido en los últimos años, especialmente para explicar los síntomas y los mecanismos de la HRB. La regulación nerviosa autónoma del tracto respiratorio es compleja, dado que además de las clásicas vías colinérgicas y adrenérgicas, se han identificado terminaciones nerviosas no-adrenérgicas y no-colinérgicas (NANC), así como varios neuropéptidos en las vías respiratorias. Se ha postulado que en el asma pueden existir alteraciones en el control del sistema nervioso autónomo a nivel bronquial que contribuirían a la HRB, tales como un predominio de la actividad colinérgica y  $\alpha$ -adrenérgica o una disminución en la respuesta  $\beta$ -adrenérgica.

Existe una estrecha interacción entre las terminaciones nerviosas y las células inflamatorias en la inflamación alérgica, ya que los mediadores inflamatorios activan y modulan la neurotransmisión, y a su vez los neurotransmisores pueden modular la respuesta inflamatoria. Los mediadores inflamatorios actúan en varios receptores presinápticos en los nervios de la vía aérea y de este modo regularían la liberación de neurotransmisores. Los mediadores inflamatorios también pueden activar las terminaciones nerviosas, desencadenando broncoconstricción por un reflejo colinérgico o mediante la liberación de neuropéptidos. La bradikinina es un activador potente de las terminaciones nerviosas sensoriales amielínicas (fibras-C), y además aumenta la respuesta de estos nervios (los “sensibiliza”) frente a otros estímulos.

Los nervios de las vías respiratorias también pueden liberar neurotransmisores con efectos inflamatorios. Así, neuropéptidos tales como la sustancia P (SP), neurokinina A y el *péptido relacionado con el gen de la calcitonina* (CGRP) pueden ser secretados por los nervios sensibilizados por la inflamación en la vía aérea, lo cual potencia y propaga el proceso inflamatorio en curso. También puede existir una disminución en la actividad de enzimas tal como la *endopeptidasa neutra*, que degrada neuropéptidos como la SP. Existe también evidencia de un aumento en la expresión de los genes de los receptores que median los efectos inflamatorios (NK1) y broncoconstrictores (NK2) de la SP.

## 2.6. Unidad trófica epitelio-mesenquimal

La agresión al epitelio induce a éste a liberar, además de los mediadores inflamatorios, factores de crecimiento fibroproliferativos y profibrogénicos. Entre éstos, TGF- $\beta_2$  y otros miembros de la superfamilia TGF- $\beta$ , incluyendo el factor de crecimiento de los fibroblastos, el factor de crecimiento insulínico, el factor de crecimiento derivado de las plaquetas, endotelina 1, y proteínas morfogénicas del hueso 2, 4 y 6, que estimulan la proliferación de los fibroblastos subyacentes. El TGF- $\beta$  es especialmente importante porque promueve la diferenciación de los fibroblastos en miofibroblastos que secretan colágeno al intersticio, así como factores de crecimiento, como la endotelina 1 y el VEGF, que son mitógenos para las células musculares lisas y endoteliales. De este modo, a través de la liberación de TGF- $\beta$  y de sus efectos en los fibroblastos y miofibroblastos, comienzan las señales de remodelación en un epitelio en reparación, y se amplifican y propagan a las capas más profundas de la submucosa. Esta comunicación entre el epitelio y las células mesenquimales es una reminiscencia del modelo embrionario de desarrollo de la vía aérea, lo que ha llevado a Holgate y cols a proponer que, en el asma, la *unidad trófica epitelio-mesenquimal* (EMTU) permanece activada o se reactiva tras el nacimiento y dirige la remodelación de la vía aérea (figura 4). Según este modelo, la inflamación y la remodelación de la vía aérea ocurrirían como consecuencia de una mayor susceptibilidad individual a las agresiones de distinto tipo, por las alteraciones en el proceso de reparación-cicatrización (por segunda intención), o por ambos fenómenos. Los datos disponibles sugieren que los miofibroblastos tienen un papel fundamental en la EMTU al propagar y amplificar las señales del epitelio bronquial a las capas más profundas de la submucosa a través de la secreción de mediadores solubles. En consonancia con esto, las técnicas inmunohistoquímicas y de microscopía electrónica muestran claramente que los miofibroblastos y los haces de músculo liso bronquiales están muy próximos en la vía aérea de los pacientes con asma. También hay un aumento de células tipo-miofibroblastos en la *lamina reticularis* de pacientes asmáticos tras la provocación con alérgeno. Estos datos sugieren que la exposición del epitelio a los alérgenos induce a los miofibroblastos a migrar hacia el músculo liso, o que las células musculares lisas migran desde el músculo

hacia la *lamina reticularis* en respuesta a factores quimiotácticos derivados de los miofibroblastos. Puesto que los miofibroblastos tienen un fenotipo que es básicamente intermedio entre el fibroblasto y la célula muscular lisa, surge la posibilidad de que los miofibroblastos puedan contribuir directamente a un aumento de la masa de músculo liso debido a su plasticidad fenotípica.

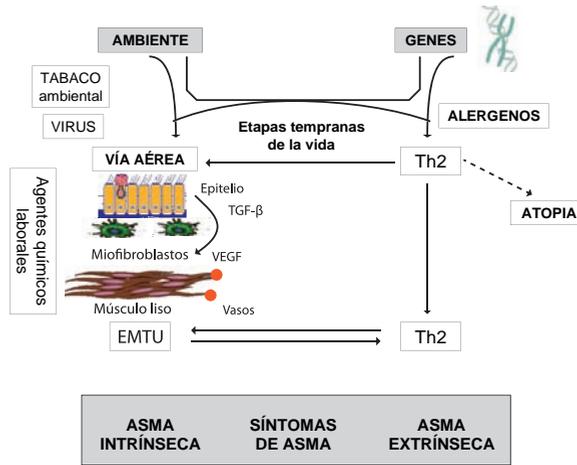


Figura 4. El paradigma actual de la patogenia del asma otorga gran importancia a la interacción entre los genes y el ambiente. Según este modelo, existen factores lesivos para el epitelio (tabaco, virus, sustancias químicas...) y de susceptibilidad local de la vía aérea que ponen en marcha mecanismos de lesión-reparación que tienden a perpetuarse en la EMTU. La exposición a aeroalérgenos y la atopía inducen una respuesta Th2 con gran capacidad para favorecer y amplificar las alteraciones inflamatorias y de remodelación de la vía aérea. Esta hipótesis global explicaría cómo la atopía puede darse sin asma y cómo el asma puede ocurrir en presencia o ausencia de atopía, en función de la intensidad de la agresión y de diferencias en la susceptibilidad individual (según Holgate y Davies).

### 3. Desencadenantes y factores de riesgo

Cada paciente reacciona a distintos estímulos alérgicos y no alérgicos, lo cual depende de la susceptibilidad individual, que tiene bases genéticas, y la exposición ambiental, que es cambiante. Además existen cofactores, como la exposición al humo del tabaco, la contaminación ambiental, las endotoxinas y las infecciones virales, que influyen en la aparición de la sensibilización alérgica

y en el desarrollo de síntomas de asma. Una vez que se instauran las alteraciones morfológicas y funcionales típicas de asma, el paciente reaccionará también a estímulos no específicos, como los irritantes, ejercicio, etc.

El efecto de la exposición alérgica puede ser obvio, como la exacerbación del asma que aparece minutos después de entrar en un recinto donde existe un animal doméstico, o los síntomas asmáticos que coinciden con la estación polínica de determinados árboles o plantas. Sin embargo, los pacientes sensibilizados a alérgenos comunes de interior presentan habitualmente síntomas perennes y una relación entre la exposición alérgica y el asma menos evidente.

### 3.1. Alérgenos de interior

El reconocimiento de la importancia de los alérgenos de interior como causantes de asma ha ido paralelo al cambio de estilo de vida de los últimos 50 años. Dado que tanto los niños como los adultos permanecen más tiempo dentro de recintos cerrados (guarderías, domicilios, lugar de trabajo), parece lógico que se haya producido un aumento de la sensibilización a estos alérgenos, ya que la exposición a los mismos se mantiene durante todo el año, favoreciendo el desarrollo de HRB y síntomas asmáticos.

No todos los alérgenos se comportan igual, y existen diferencias biológicas y/o inmunológicas entre la respuesta a alérgeno de gato o ácaros del polvo doméstico. Por un lado, se han descrito diferencias en su configuración aerodinámica que influyen en su permanencia en el aire y en el contacto con el sistema inmunitario: los alérgenos de ácaros solo permanecen en el aire coincidiendo con turbulencias, mientras que los alérgenos de animales domésticos, con una configuración espacial muy aerodinámica, son capaces de permanecer más tiempo en suspensión, independientemente de la presencia de turbulencias. Los alérgenos de gato se encuentran de forma continua suspendidos en el aire, lo que facilitaría una inhalación diaria de alérgeno superior a 0,5 µg en domicilios donde está presente este animal doméstico. Por el contrario, los pacientes alérgicos a ácaros generalmente no refieren deterioro sintomático hasta que no permanecen en un área de alta exposición durante

varias horas o días, ya que estos alérgenos sólo son detectables en el aire durante poco tiempo tras la producción de turbulencias, lo que disminuye la cantidad total de alérgeno inhalado, que sería menor de 10 ng al día.

Los hongos aerógenos, como *Alternaria*, *Cladosporium* y *Aspergillus* son también una causa frecuente de sensibilización, que se pueden encontrar tanto en el exterior como en el interior de las viviendas.

### 3.2. Asma estacional por pólenes

La presencia de los alérgenos de exterior en el ambiente se ve influida por condiciones externas cambiantes, como las precipitaciones, las horas de sol y las características del viento. Estas circunstancias hacen enormemente variable la exposición polínica aunque, en general, es menos intensa que con los alérgenos de interior: se calcula que la exposición diaria a pólenes es de pocos ng. A pesar de ello, son alérgenos muy sensibilizantes, y con una alta prevalencia de alergia en la población general: entre el 8% y el 35% de adultos jóvenes de países europeos presentan anticuerpos IgE contra el polen de gramíneas.

Durante la polinización natural, el grano de polen maduro es liberado deshidratado por las anteras. Cuando el grano de polen contacta con una superficie húmeda, se produce un proceso de hidratación, que conduce a cambios metabólicos y modificaciones ultraestructurales, capaces de liberar rápidamente alérgenos presentes tanto en su superficie como en su citoplasma. Este modelo explicaría la aparición de síntomas cuando el grano de polen contacta con la mucosa nasal o conjuntival, produciendo de forma inmediata la sintomatología predominante en el paciente polínico, que generalmente acompaña a los síntomas asmáticos. Los granos de polen son capaces de penetrar en el tracto respiratorio superior, pero raramente alcanzan la vía respiratoria inferior, al ser mayores de 10  $\mu\text{m}$  de diámetro. Sin embargo, el asma bronquial, y sus equivalentes como la tos, no son infrecuentes en los pacientes diagnosticados de alergia al polen. La capacidad de los distintos pólenes para desencadenar síntomas asmáticos en pacientes sensibilizados es evidente, y la exposición a niveles

elevados de este alérgeno es un desencadenante muy relevante de crisis de asma, con ingresos hospitalarios frecuentes coincidiendo con los picos de polinización, siendo responsable de más del 40% de sujetos asmáticos que precisaron atención urgente.

Sin embargo, aunque la concentración de los granos de polen tenga influencia en la gravedad de la sintomatología asmática, la relación exposición alérgica, inflamación de la vía respiratoria y sintomatología clínica es compleja y, además de los alérgenos, están implicados otros factores, como la contaminación atmosférica, que puede alterar su composición y liberación antigénica, aumentando su capacidad sensibilizante e inductora de reacción alérgica inmediata y tardía.

### **3.3. Comorbilidades**

El asma alérgica tiene su origen fisiopatológico en la reacción alérgica que es, en realidad, una enfermedad sistémica capaz de afectar a diferentes órganos, además de las vías respiratorias inferiores. Por ello, en muchos casos, los síntomas asmáticos de estos pacientes son precedidos, acompañados o seguidos de alteraciones dérmicas, digestivas o, más frecuentemente, óculo-nasales. A este conjunto de manifestaciones clínicas que puede acompañar al paciente alérgico se le ha denominado “marcha atópica”, que es una secuencia característica de manifestaciones y remisiones de entidades clínicas mediadas por IgE, a lo largo de la vida del paciente atópico. Estos síntomas aparecen independientemente del alérgeno implicado, aunque es más frecuente que los alérgenos perennes se acompañen de síntomas rinosinuales mientras que los alérgenos estacionales (pólenes) son capaces de desencadenar además síntomas conjuntivales.

#### **3.3.1. Asma y dermatitis atópica**

La dermatitis atópica suele ser la primera manifestación de la llamada marcha atópica. Es una enfermedad inflamatoria crónica de la piel, y una de las patologías cutáneas más comunes en niños. Tiene su mayor incidencia y prevalencia durante los primeros tres meses de vida, y suele continuar con una progresión predecible que incluye patologías mediadas por IgE de más entidad, como la rinitis y el asma. Diversos estudios longitudinales han mostrado

datos sobre la evolución de la dermatitis atópica hacia la rinitis y el asma. Así, los niños diagnosticados de dermatitis atópica tienen un riesgo aumentado de desarrollar asma o rinitis alérgica después de los 7 años de edad, y más del 80% de niños con dermatitis atópica presentan rinitis o asma los años posteriores. De hecho, la dermatitis atópica y el asma tienen numerosos elementos comunes tanto genéticos como patogénicos, que incluyen anomalías en la regulación de los nucleótidos cíclicos, alteraciones inmunitarias celulares, mediadores inflamatorios y alérgenos desencadenantes.

### **3.3.2. Asociación asma y rinitis**

Es conocido que el asma y la rinitis coexisten con frecuencia en pacientes alérgicos: más de un 50% de pacientes con rinitis tienen asma y más del 80% de pacientes con asma presentan rinitis. En un estudio realizado en consultas de alergología en España, el 89,5% de los pacientes con asma tienen rinitis alérgica. Estos hallazgos epidemiológicos no resultan sorprendentes, ya que parece evidente que la vía respiratoria es una única entidad morfofuncional. Además, en el mecanismo fisiopatológico subyacente en las alteraciones de las vías respiratorias superiores e inferiores tienen un papel protagonista la inflamación mediada por IgE y la presencia de células inflamatorias y citoquinas similares, lo que ha dado lugar al concepto de “una vía aérea, una enfermedad”. En definitiva, en el caso de los pacientes alérgicos, el asma y la rinitis deben ser consideradas no como enfermedades distintas, sino como dos aspectos clínicos de una única enfermedad de las vías respiratorias: el asma y la rinitis alérgica son manifestaciones clínicas de un mismo síndrome inflamatorio crónico subyacente, que afecta a las vías respiratorias superiores e inferiores.

Ambas entidades no solo están unidas epidemiológicamente, sino que la gravedad y el tratamiento de cada una de ellas afecta a la otra. De hecho, la presencia concomitante de rinitis en un paciente con asma disminuye la eficacia del tratamiento antiasmático y aumenta su coste.

### **3.3.3. Enfermedad respiratoria exacerbada por aspirina**

Algunos pacientes asmáticos, en especial los que cursan con poliposis nasosinusal, pueden presentar broncoespasmo cuando se les administra aspirina u otros antiinflamatorios no esteroideos (AINE). Muchas de estas reacciones son graves o incluso mortales,

por lo cual es necesario que los pacientes estén correctamente diagnosticados, bien por una historia clínica evidente (varias reacciones a distintos AINE) o mediante provocación oral, que puede ser sustituida en los casos graves por la provocación inhalatoria bronquial o nasal. La mejor alternativa como analgésico para estos pacientes es el *paracetamol*, administrado en tomas inferiores a 650 mg, puesto que algunos pacientes pueden presentar crisis de broncoespasmo, con mayor frecuencia si se utilizan dosis elevadas. Los opiáceos, como el *tramadol* o la *codeína*, también se consideran analgésicos alternativos seguros. Como fármacos antiinflamatorios, se pueden emplear los *glucocorticoides*. Los inhibidores selectivos (*meloxicam*) o específicos (*celecoxib*, *etoricoxib*) de la COX-2 pueden ser otra alternativa, si bien antes de recomendarlos es conveniente confirmar la tolerancia a los mismos. Este tipo de estudios deben ser realizados en centros con experiencia.

## Bibliografía

- 1) National Institutes of Health 1995. In: Global Initiative for Asthma: Global strategy for asthma management and prevention (National Institutes of Health, National Heart, Lung and Blood Institute and World Health Organization Workshop Report). NIH publication no. 95-3659.
- 2) Executive Committee GEMA 2009. (2010), «GEMA 2009 (Spanish guideline on the management of asthma) », J Investig Allergol Clin Immunol 20 Suppl 1, pp.1-59.
- 3) HOLGATE ST. (2002), «Asthma: more than an inflammatory disease», Curr Opin Allergy Clin Immunol 2, pp. 27-9.
- 4) BARNES PJ. (2003), «Pathophysiology of asthma», Eur Respir J 23, pp. 84-113.
- 5) QUIRCE, S., PÉREZ-RODRÍGUEZ, E., CARRILLO, T. (2004), «Mecanismos patogénicos», en Quirce Gancedo, S., Carrillo Díaz, T., Olaguibel Rivera, J.M., (eds), Asma, Vol I, cap.4, Barcelona, MRA, pp. 57-74.
- 6) HOLGATE S.T. (2010), «A brief history of asthma and its mechanisms to modern concepts of disease pathogenesis», Allergy Asthma Immunol Res 2, pp. 165-71.

- 7) HOLGATE S.T. (2010), «A look at the pathogenesis of asthma: the need for a change in direction», *Discov Med* 9, pp. 439-47.
- 8) HOLGATE, S.T., (2000), «Epithelial-mesenchymal interactions in the pathogenesis of asthma», *J Allergy Clin Immunol* 105, 193-204.
- 9) HOLGATE, S.T. (2011), «The sentinel role of the airway epithelium in asthma pathogenesis», *Immunol Rev* 242, pp. 205-19.
- 10) WANG, L., MCPARLAND, B.E., PARÉ, P.D. (2003), «The functional consequences of structural changes in the airways: implications for airways hyperresponsiveness in asthma», *Chest* 123 S, pp. 356-62.
- 11) BRIGHTLING, C.E., et al. (2002), «Mast-cell infiltration of airway smooth muscle in asthma», *N Eng J Med* 346, pp.1699-705.
- 12) DELGADO, J., QUIRCE, S. (2009), «Asma alérgica: aspectos patogénicos, clínicos y terapéuticos», En Quirce S, Quiralte J (eds), *Las bases alérgicas del asma*. Barcelona, MRA Ediciones, pp. 13-22.