fml. Revista de Medicina de Familia y Atención Primaria
www.revistafml.es ISSN: 1989-6832

GUÍA CLÍNICA

Asma bronquial: Concepto y mecanismos etiopatogénicos.

F. Muñoz-López[1].
1. Exjefe del Servicio de Inmunología y Alergia Pediátrica, Hospital Clinic-Sant Joan de Déu. Facultad de Medicina, Barcelona.

F. Muñoz-López.
E-mail: 5314fml@comb.cat

Citar como: Muñoz-López F.
Asma bronquial: Concepto y mecanismos etiopatogénicos. fml. 2016; 20(27):6p

Recibido el 15/05/2015
Aceptado el 15/08/2016
Publicado el 27/09/2016

Artículo de acceso libre bajo una licencia Creative Commons: Uso y distribución no restringidos, nombrando la fuente y sin hacer un uso comercial o modificando la obra.

Resumen

El asma es el proceso respiratorio más frecuente tanto en edad pediátrica como en adultos, pero al compartir síntomas con otros procesos, a veces existen ciertas dudas diagnósticas y sobre todo terapéuticas. La distinción son las crisis de broncoespasmo por la existencia de hiperreactiviad bronquial, cuyo origen puede ser genético, lo que hace que el inicio del asma sea en edades tempranas, o propiciado por la inflamación acaecida por la exposición a diversos irritantes ambientales o infecciosos. La patogenia de ambas posibilidades es el objeto de esta revisión insistiendo en precisar el diagnóstico que conducirá al tratamiento adecuado no siempre basado tan sólo en antiinflamatorios.

Concepto de asma

Los procesos que afectan al aparato respiratorio, sobre todo el árbol traqueobronquial se manifiestan por una serie de síntomas comunes a la mayoría de ellos (tos, sibiliancias disnea, expectoración). Además de estos síntomas, el diagnóstico de asma se basa en la existencia de episodios agudos de disnea (crisis de disnea) que no son habituales en ninguno de los demás procesos, concepto mantenido a lo largo de los años.[1,2,3,4,5,6] Responsable de estos episodios es la hiperreactividad bronquial (HRB), a la que se debe la broncoconstricción aguda y esporádica, es decir, los citados episodios de disnea. Los demás síntomas, no esporádicos, sino habituales, de mayor o menor intensidad en dependencia de la gravedad, ambiente, tratamiento, etc. asociados al asma, se deben sobre todo a la inflamación que acompaña al proceso, cuya causa difiere en distintas circunstancias. El concepto de hiperreactividad bronquial se introdujo hacia el año 1960 y en la década de los 70 se propició la inflamación como factor dominante en la etiopatogenia del asma siendo en la actualidad el criterio que domina en la definición del proceso, por lo tanto, se trata de una enfermedad inflamatoria. Sin embargo, a pesar de que la inflamación se considera actualmente la causa principal del asma, el concepto de la enfermedad no puede desligarse de la citada existencia de episodios agudos de disnea, por lo que cuando no existan, al no demostrarse la existencia de HRB queda en duda el diagnóstico de asma, por lo que debe pensarse en otros posibles procesos del aparato respiratorio (Tabla 1).

La hiperreactividad bronquial puede ser genética, concomitante con la herencia de la predisposición alérgica, o adquirida, secundaria a la inflamación bronquial, consecuencia de la exposición prolongada a irritantes ambientales y también por procesos infecciosos que afecten al árbol respiratorio, conceptos que se corresponden con los ya desusados conceptos de asma extrínseca y asma intrínseca respectivamente.

Predisposición genética. Cromosomas y genes implicados

La predisposición alérgica (atópica) es de carácter poligénico, es decir, son diversos los genes que soportan los polimorfismos que dan origen a la anormal respuesta del organismo frente a sustancias (alérgenos) que son bien tolerados por la mayoría de las personas, y que originan la producción de anticuerpos IgE específicos (reaginas) frente a las proteínas con capacidad antigénica contenidas en los mismos. Aún sin predisposición atópica, a cualquier edad, la exposición excesiva a alérgenos igualmente puede ocasionar producción de IgE específica, con la consiguiente traducción clínica.

La base genética del asma no es única, sino que depende de un complejo polimorfismo y no es extraño que aún no se conozca con toda certeza la participación de los diversos genes que se suponen implicados. La reacción alérgica está ligada al predominio de la actividad de los linfocitos Th2 y el consiguiente aumento de IgE específica. El cromosoma 11 (11q13) fue el primero en el que se trató de identificar genes implicados en su

producción; en él radica la síntesis de la cadena β del receptor de alta afinidad de IgE.

Se estima que al menos, un centenar de genes están implicados en la patogenia de la atopia y el asma. Unos 30 locus en diversos cromosomas, se han relacionado de una parte con la función de las vías aéreas y de otra con la producción de IgE.[7,8] El cromosoma 5 (5q31-q33) contiene los genes que modulan la producción de interleucinas secretadas por los linfocitos Th2, como la IL-4 e IL-13 responsables de la respuesta atópica al estar implicadas en la secreción de IgE por los linfocitos B (plasmocitos), así como otras interleucinas (IL-3, IL-5, IL-9) que también intervienen. Además, en el mismo gen se ha identificado la protocaderina-1 (PCDH1) que podría alterar la integridad del epitelio bronquial, la primera línea de defensa contra las sustancias ambientales inhaladas.[9] Por otra parte, el inicio del asma en la edad pediátrica se ha relacionado con el cromosoma 17q21 principal determinante genético del gen ORMDL3 que codifica las proteínas del retículo endoplásmico e igualmente se ha relacionado con la mala evolución en los niños expuestos a irritantes ambientales, especialmente el humo del tabaco.[10,11]

Lógicamente, los genes relacionados con la reacción alérgica (Th2, IgE, eosinofilia), son comunes a otros procesos alérgicos, como los causados por alimentos o medicamentos principalmente, que pueden ser los causantes de procesos dermatológicos (eccema, urticaria), digestivos o anafilácticos. A veces, por lo mismo, existe rinitis alérgica, pero hay que tener en cuenta que no siempre es una manifestación exclusiva de la alergia, sino que al mismo tiempo pueden intervenir los genes implicados en la función pulmonar (HRB) por lo que, en estos casos, la rinitis precede al asma, lo mismo que en no pocas ocasiones el eccema se manifiesta de manera precoz en los lactantes que más tarde van a padecer asma.

Hiperreactividad bronquial

La HRB *congénita*, familiar, es la consecuencia de diversas mutaciones en los genes que codifican los receptores β_2-adrenérgicos del músculo liso bronquial, relacionándose con la mayor sensibilidad del mismo en los individuos afectos por la mutación. La consecuencia de esa mutación, es el desequilibrio α-adrenérgico (constrictor)/β-adrenérgico (relajador), que conlleva al predominio constrictor, *lo que ha conducido al empleo de los β_2-miméticos como eficaces broncodilatadores*. Además, se ha demostrado la existencia de mastocitos en el músculo liso bronquial de estos pacientes, que sin duda tienen una participación predominante en la hiperreactividad al liberarse *in situ* los mediadores responsables de la constricción del músculo liso bronquial y la atracción de los eosinófilos y neutrófilos (histamina, triptasa, quimasa) y más tarde los que participan en la reacción inflamatoria (leucotrienos, prostaglandinas, tromboxanos).[12,13]

La *HRB adquirida* es consecuencia de la exposición a diversos agentes ambientales, pero también a procesos infecciosos de las vías aéreas, como ocurre sobre todo en la primera infancia. En esta edad, esas infecciones son frecuentes y por lo general se diagnostican de bronquitis disneizante, sin que posteriormente dejen secuelas. Sin embargo, aún en ausencia de la predisposición atópica, la repetición de esas infecciones puede causar inflamación con la consiguiente HRB que también en la edad pediátrica puede estar causada por la sobrexposición a irritantes ambientales, entre ellos el humo del tabaco.[14]

La excesiva exposición a irritantes ambientales es la causa fundamental del *asma ocupacional o profesional.* Pueden ocurrir dos circunstancias, que el paciente no tenga ninguna predisposición alérgica o que esta sea poco destacada por no tener antecedentes atópicos provenientes de los padres, sino de otros familiares. En estos pacientes, el contacto habitual con animales, plantas o

productos alimenticios, cuyas proteínas son de elevado peso molecular, desencadenará además de la inflamación, la reacción alérgica, mediada por IgE, eosinófilos y demás componentes celulares (inflamación eosinofílica). Incluso, en estos casos de baja predisposición atópica se ha demostrado que la manipulación manual de proteínas (p.ej. ovoalbúmina) puede ser el origen de la producción de HRB. En ausencia de la predisposición alérgica, la exposición a irritantes de bajo peso molecular, producirán la inflamación neutrofílica (IgG sérica y abundantes neutrófilos en esputo) y la lesión del epitelio bronquial con la consiguiente exposición a terminaciones nerviosas colinérgicas cuyo estímulo por los irritantes será la base de la HRB.[15,16,17,18,19]

En ambas modalidades de HRB el *músculo liso bronquial* y las *pequeñas vías aéreas* juegan un papel primordial en relación con el proceso inflamatorio que acaece tras la acción de los neumoalergenos, en el caso de la HRB primaria, o tras la exposición a los factores ambientales citados, que son la principal causa de la HRB secundaria. En todos los casos, el *músculo liso* está engrosado ya sea por hipertrofia o por hiperplasia, es decir el aumento del número de células que producirán infinidad de mediadores responsables de la inflamación, como son las moléculas de adhesión y las integrinas que facilitan el contacto entre las células implicadas en la inflamación, estando demostrado que el proceso es propio del asma pero no de otros procesos crónicos de las vías aéreas.[20] También, cuando el proceso es de causa alérgica, el músculo liso se contrae como consecuencia de estímulos causados por algunos de los mediadores de la reacción alérgica procedentes fundamentalmente de los mastocitos, ya que en la superficie muscular se encuentran receptores para la histamina, cisteinil-leucotrienos y prostaglandinas, así como para los receptores α-adrenérgicos, acetilcolina y adrenalina.

Las *pequeñas vías aéreas*, representadas en la curva espirométrica por el espacio FEF_{25-75}, (mesoflujo) constituyen el 99.9% del árbol bronquial, en correspondencia a la continua ramificación bronquial que da lugar a bronquios cada vez más pequeños, en cuya 7ª a 19ª división, el diámetro interior oscila entre 0.5 y 2 mm. La evaluación del mesoflujo mediante la prueba de metacolina o histamina, es fundamental para conocer el estado real de la hiperreactividad bronquial.[21,22]

Implicaciones terapéuticas

Naturalmente las características del proceso en cada paciente determinarán concretamente las indicaciones de cada uno de los diversos procedimientos terapéuticos

En todo caso son tres los puntos en que se basa: en primer lugar, *etiológico*: eliminación de los alérgenos o al menos, reducción de los mismos o protección frente a ellos y, sobre todo, inmunoterapia. Igualmente eliminar, reducir o proteger frente a los irritantes ambientales (domicilio, trabajo). *Sintomático*: broncodilatadores, expectorantes, antitusígenos... *Patogénico*: antihistamínicos, antileucotrienos, antiinflamatorios (corticosteroides inhalados u orales). Naturalmente las características del proceso en cada paciente determinarán concretamente las indicaciones de cada uno de los diversos procedimientos terapéuticos.[23]

Tabla 1. Síntomas traqueobronquiales comunes y procesos más frecuentes.

TOS	Sibilancias	Disnea	Expectoración
Rinofaringitis	*Asma*	*Asma*	*Bronquitis Crónica*
Sinusitis	*Traqueobronquitis*	*Bronquitis disneizante*	*Bronquiectasias*
Adenoiditis	*Cuerpo extraño*	*Bronquiolitis*	*Neumonía*
Tos ferina	*Mucoviscidosis*	*Reflujo g-e*	*Mucoviscidosis*
Traqueobronquitis	*Bronquiectasia*	*Alveolitis alérgica extrínseca*	*Hemosiderosis*
Laringitis	*Hemosiderosis*	*Enfisema panacinar: déficit de α1.AT*	*EPOC*
Laringomalacia	*Adenopatías tbc*	*Extratraqueobronquial:*	
Bronquitis	*Quistes pulmonares*	*Pleuritis*	
Asma	*S. inmovilidad ciliar*	*Neumonía*	
Bronquiectasias	*Enfisema lobular*	*Tuberculosis*	
Cuerpo extraño	*Fístula traqueoesofágica*	*Edema pulmonar*	
Reflujo astroesofágico	*Bronquitis eosinofílica*	*Etc.*	
Inhalación gases irritantes			
Bronquitis eosinofílica			
EPOC			
Psicógena			

Tabla 2. Cromosomas implicados en la función pulmonar y reacción alérgica[7].

Fenotipo	Cromosomas
Hiperreactividad pulmonar	1q32
Función pulmonar	10q25 – 1q21 – 4q31 – 4q24 – 6p21 . 15q23 – 2q35 – 5q32 – 6p21 – 4q31 – 5q33 – 6q24 - 4q22 – 9q11
Eosinofilia	12q24 – 3q21 – 2q12 – 5q31 – 2q34 – 5q22 – 6p21 – 9p24 – 6p22 -
IgE total	1q23 – 5q31 – 12q13
IgE específica	11q13 – 13q14

Bibliografía

1 American Thoracic Society Committee on Diagnostic Standards Definitions and classification of chronic bronchitis, asthma and pulmonary emphysema. Am Rev Respir Dis. 1962;85:762.

2 Busse WW , Holgate ST. Asthma and rhinitis. Blackwell Science. 1995.

3 Barranco P, Galán I, Cid AB, Vallas A. Capit. 35: Epidemiología y etiopatogenia del asma. En Peláez A, Dávila IJ. Tratado de alergología, SEAIC, Ergon 2007.

4 Hargreave FE, Fair P. The definition and diagnosis of asthma. Clin Esp Allergy. 2009;39:1652-8.

5 Luccioli S, Escobar.Gutierrez A, Bellanti JA. Capit. 18: Allergic disease and asthma. En Bellanti JA, Escobar-Gutierrez A, Tsokos GC. Immunology IV. Clinical aplication in health and disease. Care Press, Washington, 2012.

6 Rozman C. Compendio de Medicina Interna. Pag. 229-32: Asma bronquial. Elsevier, 2014.

7 Binia A, Kabesch M. Respiratory medicine-genetic base for allergy and asthma. Swiss Med Wkly. 2012: 142:w13612.

8 Kabesch M. Novel asthma-associated genes from enoma-wide association studies. What is their significance?. Chest. 2010;137/4:909-15.

9 Koppelman GH, Meyers DA, Howard TD, Zheng, Hawkins GA, Ampleford EJ et al. Identification of PCDH1 as a novel susceptibility gene for bronchial hyperresponsiveness. Am J Respir Crit Care Med. 2009;180:929-35.

10 Moffatt MF, Kabesch M, Liang L, Dixon AL, Strachan D, Heath S, et al. Genetic variants regulating ORMDL3 expression contribute to the risk of childhood asthma. Nature 2007;448:470-4.

11 Bouzigon E, Corda E, Aschard H, Dizier MH, Boland A, Bousquet J, et al. Effect of 17q21 variants and smoking exposure in early-onset asthma. N Engl J Med. 2008;359:1985-94.

12 Brightling CE, Bradding P, Symon FA, Holgate ST. Mast-cell infiltration of airway smooth muscle in asthma. N Engl J Med, 2002;346:1699-705.

13 Alkhouri H, Hollins F, Moir LM, Brighling CE, Armour CL, Hughes JM. Human lung mast cells modulate the functions of airway smooth muscle cell in asthma. Allergy 2011;66:1231-41.

14 Muñoz López F. Asma y patología respiratoria en la edad preescolar. Cap. 2: Factores predisponentes, factores de riesgo y desencadenantes. Ed. Mayo, 2010.

15 Sastre J, Vandenplas O, Park HS. Pathogenesis of occupational asthma. Eur Respir J. 2003;22:364-73.

16 Mapp CE. The role of genetic factors in occupational asthma. Eur Respir J. 2003;22:173-8.

17 Canning BJ. Reflex regulation of airway smooth muscle tone. J Appl Physiol. 2006;101:971-85.

18 Bossé Y, Rousseau E, Amrani Y, Grunstein M. Smooth muscle hypercontractility in airway hyperresponsiveness: innate, acquired, or nonexistent? J Allergy. 2013;938046.

19 Rico-Rosillo G, Cambray-Gurierrez JC, Vega-Robledo GB. Asma ocupacional. Rev Alergia Mex. 2015;62:48-59.

20 Black JL, Roth M. Intrinsic asthma; is it intrinsic to the smooth muscle? Clin Exp Allergy. 2009;39:962-5.

21 Muñoz-López F, Rios-Alcolea M. The interest of FEF_{25-75} in evaluating bronchial hyperresponsiveness with metacholine test. Allergol Immunophatol. 2012;40/6:352-6.

22 Sposato B, Scalese M, Migliorini MG, Di Tomassi M, Scala R. Small airway impairment and bronchial hyperresponsiveness in asthma onset. Allergu Asthma Immunol Res. 2014;6/3:242-51.

23 Guia Española para el Manejo del Asma GEMA 4.0. Edición 2015.