

Diferentes tipos de respuesta inflamatoria en el asma

Teresa Carrillo Díaz, Juan Antonio Martínez Tadeo y José Ángel Cumplido Bonny

Servicio de Alergia. Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín. Las Palmas de Gran Canaria. España.

El asma es una enfermedad compleja en la que participan numerosas células inflamatorias y más de 100 mediadores con múltiples efectos. El infiltrado inflamatorio en el asma es multicelular y está formado por eosinófilos, neutrófilos, linfocitos y células mononucleares en proporción variable. Estas células y los mediadores que se liberan son responsables de la respuesta inmediata y tardía del asma. Los mastocitos desempeñan un papel primordial en los síntomas inmediatos del asma mientras que los eosinófilos, los macrófagos, los neutrófilos y los linfocitos Th2 intervienen preferentemente en la inflamación crónica. Se han descrito distintos fenotipos inflamatorios en el asma, definidos de acuerdo con el tipo celular predominante. Por otro lado, se sabe que determinadas células estructurales de la vía aérea, tales como las células epiteliales y el músculo liso bronquial, participan en la producción de mediadores inflamatorios y en el desarrollo del remodelado de la vía aérea.

Palabras clave: Asma. Eosinófilos. Neutrófilos. Linfocitos T. Células epiteliales.

Introducción

La mayoría de las enfermedades respiratorias, y el asma no es una excepción, cursan con inflamación, lo que implica la expresión coordinada de numerosos genes inflamatorios en el parénquima pulmonar. Estos genes codifican la expresión de citocinas, quimiocinas y enzimas que controlan la síntesis de mediadores inflamatorios, receptores de mediadores y moléculas de adhesión, todo lo cual resulta en el flujo coordinado y la activación de diferentes células inflamatorias¹. El asma es, por lo tanto, una enfermedad inflamatoria crónica de las vías aéreas que se caracteriza por una inflamación preferentemente eosinofílica, hipersecreción de moco e hiperrespuesta bronquial, y sus principales hallazgos distintivos son la inflamación y el remodelado de la pared bronquial, unido a la obstrucción reversible, parcial o total al flujo aéreo y a la hiperreactividad a diversos estímulos. Se sabe, además, que los elementos y factores que contribuyen a la inflamación típica del asma son diversos, y que participan distintas líneas celulares².

Different types of inflammatory response in asthma

Asthma is a complex disease in which numerous inflammatory cells and more than 100 mediators participate with multiple effects. The inflammatory infiltrate in asthma is multicellular and consists of eosinophils, neutrophils, lymphocytes and mononuclear cells in variable proportions. These cells and the mediators released are the cause of immediate and delayed response in asthma. Mastocytes play a major role in the immediate symptoms of asthma while eosinophils, macrophages, neutrophils and Th2 lymphocytes mainly intervene in chronic inflammation. Distinct inflammatory phenotypes have been described in asthma, defined on the basis of the predominating cell type. In addition, specific cellular structures in the airway, such as epithelial cells and bronchial smooth muscle, participate in the production of inflammatory mediators and in the development of airway remodeling.

Key words: Asthma. Eosinophils. Neutrophils. T lymphocytes. Epithelial cells.

La interrelación entre los hallazgos histopatológicos y las características clínicas del asma es consecuencia de la intervención y la activación de diversas células residentes (mastocitos, células epiteliales y macrófagos), células inflamatorias (eosinófilos, linfocitos y neutrófilos) y una amplia red de mediadores, citocinas y moléculas de adhesión, que son los elementos esenciales que intervienen en el proceso inflamatorio de esta enfermedad. De los avances que se han producido en el conocimiento de la patogenia del asma, el más importante es, sin ninguna duda, la identificación de su componente inflamatorio y de cómo dicho componente se asocia a la hiperreactividad bronquial y a la cronicidad de la enfermedad. No obstante, aunque es cierto que la inflamación inmunológica tiene un papel primordial en el asma, por sí sola no explicaría todas las características de esta enfermedad, de naturaleza crónica y recurrente³.

En la última década se ha llamado la atención sobre el papel central que las células T tienen en la inmunopatología del asma. Se han identificado dos tipos de linfocitos T CD4+ según el perfil de citocinas que pueden producir: los linfocitos Th1 y los Th2, y este segundo subtipo es el que se ha implicado en los mecanismos inmunitarios del asma. Estas células segregan numerosas citocinas, entre las que destaca la interleucina 4 (IL-4)

Correspondencia: Dra. T. Carrillo Díaz.
Servicio de Alergia. Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín.
Barranco de la Ballena, s/n. 35012 Las Palmas de Gran Canaria. España.
Correo electrónico: tcarridia@gobiernodecanarias.org

como citocina central en la respuesta alérgica que causa, de forma preferente, el cambio de isotipo en las células B hacia la producción de IgE. La respuesta Th2 tiene como consecuencia final un incremento en la producción de moco, edema de mucosa, obstrucción reversible de las vías aéreas, hiperrespuesta bronquial, restructuración tisular y síntomas clínicos de asma.

El infiltrado inflamatorio en el asma es multicelular y está formado por eosinófilos, neutrófilos, linfocitos y células mononucleares en proporción variable. Estas células y los mediadores que se liberan en el proceso de activación son la causa de las respuestas inmediata y tardía que se producen en el asma. La respuesta inmediata ocurre a los pocos minutos, tras el contacto y la unión del alérgeno con la IgE específica fijada a los receptores de superficie del mastocito, y da lugar a la liberación de mediadores biológicamente activos, que originan un incremento en la permeabilidad vascular y la extravasación de fluido hacia los tejidos. La respuesta tardía, cuando se produce, ocurre entre 4 y 12 h después y es consecuencia de la activación de las células T y de la acumulación de eosinófilos y basófilos. Esta reacción se acompaña de hiperrespuesta bronquial, clínicamente muy importante en el asma y en la que el mastocito contribuye de forma decisiva por el efecto en las células del músculo liso de los mediadores liberados por él.

Aunque la mayoría de los pacientes con asma son atópicos, en el asma denominada "intrínseca", que aparece habitualmente en la vida adulta, es típico que las cifras de IgE total sean bajas, que no se detecte IgE específica y que las pruebas cutáneas sean negativas frente a los aeroalérgenos más comunes; este tipo de asma suele ser más grave que el asma alérgica, si bien cursa con una fisiopatología similar⁴. Así, las biopsias bronquiales de pacientes con asma no atópica son, desde un punto de vista inmunopatológico, similares a las procedentes de pacientes con asma alérgica, con un número similar de eosinófilos y células T CD25+⁵. El perfil de citocinas de pacientes con asma no atópica suele ser similar al procedente de asmáticos alérgicos, y cursan con un predominio de IL-4, IL-5 e IL-13 sin elevación del interferón gamma (IFN γ), en contraste con el perfil de citocinas de sujetos sanos no asmáticos. Por otra parte, se ha objetivado la producción local de IgE en la mucosa de asmáticos no atópicos⁶.

En el asma, el epitelio bronquial modifica sus características, aparece frágil y activado. Entre las anomalías detectadas en esta enfermedad destacan la pérdida de la mayor parte de la capa más superficial del epitelio, la destrucción de las células ciliadas, el aumento de la producción de factores de crecimiento y la sobreexpresión de receptores tales como los receptores del factor de crecimiento epidérmico (EGFR)⁷. El papel fundamental del epitelio en el asma ha sido recientemente documentado en un trabajo de Vignola et al⁸, quienes encontraron que en el asma grave las células epiteliales participan en un proceso de reparación anómalo incluso en ausencia de descamación epitelial.

En esta revisión se detallan los diferentes tipos de respuesta inflamatoria en el asma bronquial en relación con la presencia, preferente o no, de determinados tipos celulares⁹.

Inflamación eosinofílica (fenotipo eosinofílico)

La participación de los eosinófilos en los procesos que acompañan a la patogenia del asma se describió hace más de 80 años. Desde entonces, son muchos los esfuerzos que se han hecho para entender el papel preciso de estas células en la patogenia del asma, tanto en la inflamación como en el daño tisular y los procesos de reparación que tienen lugar. De hecho, se presumió y, por lo tanto, se ha postulado que una de las características del asma era la infiltración y la inflamación eosinofílica, célula que es una de las principales implicadas en dicha patogenia¹⁰⁻¹².

Los eosinófilos son células fundamentalmente tisulares que provienen de la médula ósea, sin capacidad de proliferar, miden aproximadamente 8 μ m de diámetro y su núcleo es bilobulado. El rasgo más característico de esta célula es que su citoplasma contiene unos gránulos específicos, compuestos por proteínas básicas y con gran capacidad para captar colorantes ácidos como la eosina, lo que le confiere una apariencia diferenciada al microscopio y permitió a Paul Ehrlich, en 1879, describirlo y describirlo.

Estas células producen mediadores tóxicos enzimáticos y proinflamatorios que se almacenan en gránulos estructurados en una parte central o *core* cristaloides, compuesto por la proteína mayor básica (MBP) y una matriz constituida por la proteína catiónica del eosinófilo (ECP), la neurotoxina (EDN) y la peroxidasa¹³. La ECP y la EDN son ribonucleasas, mientras que la peroxidasa del eosinófilo permite la producción de peróxido de hidrógeno y otros derivados oxigenados que también son tóxicos para las células. Las enzimas ciclooxigenasa y 5-lipooxigenasa abundan en el eosinófilo y generan grandes cantidades de leucotrienos cisteinílicos producidos a partir de los fosfolípidos de la membrana¹⁴. Los eosinófilos contienen, además, fosfatasas, aril-sulfatasas y unos gránulos primarios de tamaño variable que forman la proteína de Charcot-Leyden, que aparece en el esputo de los pacientes asmáticos y es una proteína de la familia de las galectinas¹⁵.

Existen al menos 5 mecanismos independientes que permiten al eosinófilo modular la intensidad de la inflamación pulmonar:

1. Como células inmunorreguladoras capaces de generar citocinas.
2. Al activarse generan y liberan cantidades importantes de reactivos intermediarios de oxígeno (anión superóxido, peróxido de hidrógeno y radicales hidroxilo) y de nitrógeno (NO_x).
3. Mediante la producción de lípidos que son mediadores de la inflamación, como los derivados de leucotrienos cisteinílicos, 5-HETE, PGE₂, PAF, etc.
4. A través de la secreción de una serie de enzimas degradativas, como la elastasa, la collagenasa, las ribonucleasas, etc., que afectan a la estructura pulmonar.
5. Por último, los eosinófilos liberan proteínas catiónicas de sus gránulos (MBP, ECP), altamente tóxicas para el epitelio pulmonar, que además incrementan la permeabilidad vascular, causan la contracción de la musculatura lisa de las vías aéreas y activan otras células del pulmón^{16,17}.

Se dispone de pocos datos concluyentes de la participación de los eosinófilos en el proceso de reparación y remodelación de las vías aéreas. Se piensa que participan activamente en estos procesos, ya que recientemente se ha descrito que estas células producen metaloproteinasas, colagenasas y factores de crecimiento (TGF β y PDGF) que regulan la proliferación y la producción de fibroblastos en la matriz y en otros tejidos estromales. Además, los eosinófilos liberan colágeno y factores de crecimiento del tipo de endotelina 1 y VEGF, que son mitogénicos para las células endoteliales, de modo que a partir de la producción de TGF β se inician y propagan las señales de remodelación^{18,19}.

Se ha indicado que otras citocinas también intervienen en este proceso, como la IL-4 y la IL-13, citocinas tipo Th2, aunque posiblemente sean menos potentes que el TGF β . Los eosinófilos liberarían TGF β latente, de modo que este factor se activaría por la integrina $\alpha_v\beta_6$ que se expresa en células epiteliales, y así el TGF β mediaría la inducción de miofibroblastos, la secreción de proteínas de la matriz extracelular y de factores de crecimiento que estimularían la hiperplasia de la musculatura lisa pulmonar^{20,21}.

En el asma grave, los hallazgos patológicos en el lavado broncoalveolar indican que entre la mitad y los dos tercios de estos pacientes tienen eosinofilia persistente a pesar de recibir tratamiento con grandes dosis de esteroides inhalados y sistémicos. La persistencia de eosinófilos (medidos en esputo, lavado broncoalveolar, biopsia o incluso por determinación de óxido nítrico en aire exhalado)²² puede representar un subtipo de asma grave, caracterizado por síntomas más intensos, descenso mantenido del volumen de espiración forzada el primer segundo (FEV₁) y mayor número de exacerbaciones graves en comparación con las asmas graves sin eosinofilia persistente²³. Recientemente, esta diferenciación del asma grave según la presencia mayoritaria o no de eosinófilos se ha aplicado también al asma grave ya sea de comienzo precoz o tardío, y se ha objetivado diferencias en el número de eosinófilos según la edad de comienzo²⁴. Así, se ha encontrado que la eosinofilia es más prevalente en la enfermedad de inicio tardío que en la de comienzo precoz, incluso aunque se esté utilizando dosis similares de corticoides. En el asma grave de comienzo precoz, el aumento en el número de eosinófilos se asocia con incremento del número de linfocitos T y mastocitos, mientras que en el asma eosinofílica de inicio tardío no hay evidencia clara de la participación de otras células, aparte de los eosinófilos. Además, la enfermedad de comienzo tardío cursa con mayores cantidades de cistenucleotrienos, incluso en casos en que el proceso se encuentra controlado.

En pacientes con asma grave e inflamación eosinofílica hay también numerosas similitudes entre sí, con independencia de la edad de comienzo de la enfermedad. Es característico que estos pacientes tengan concentraciones tisulares aumentadas de TGF β (en especial TGF β 2) y de la enzima 15-lipooxigenasa y su producto, el ácido 15-hidroxicicosatetranoico^{25,26}. Por otro lado, se ha relacionado la presencia de cambios estructurales, tales como el engrosamiento de la membrana basal subepite-

lial, con la inflamación eosinofílica independientemente de la edad de comienzo de la enfermedad.

Se ha vinculado la existencia de un infiltrado eosinofílico con una respuesta inmunológica Th2, si bien a día de hoy no se sabe con certeza si esta inflamación Th2 es la causa de la eosinofilia pulmonar en el asma grave. Tanto la IL-4 como la IL-13 están aumentadas en el asma alérgica, pero también estas citocinas aparecen incrementadas en el asma no alérgica; sin embargo, se ha demostrado que en células tisulares y procedentes de lavado broncoalveolar el contenido de IL-4 o de IL-13 ARNm es menor en pacientes con asma grave en comparación con asmáticos leves, con independencia de la edad de comienzo de la enfermedad o del número de eosinófilos. Además, aunque la alergia es algo más frecuente en asmas graves de inicio precoz, en este grupo es menos probable la persistencia de eosinofilia tisular en comparación con asmas graves de comienzo tardío, grupo en el que, por el contrario, es menos frecuente la alergia. Por último cabe destacar que el asma inducida por aspirina, que habitualmente se relaciona con enfermedad no alérgica, suele cursar con intensa eosinofilia tisular²².

Inflamación neutrofílica (fenotipo neutrofílico)

Como se ha mencionado anteriormente, son numerosas las células implicadas en la fisiopatología del asma; así, está sobradamente probada la contribución de mastocitos, linfocitos y eosinófilos, si bien en una reciente revisión se indicaba que sólo el 50% de las asmas cursa con una inflamación eosinofílica, mientras que en la mayoría de los casos restantes se detecta en las vías aéreas un incremento de neutrófilos y de IL-8, con independencia de la edad de comienzo de la enfermedad²⁸.

Los neutrófilos son leucocitos polimorfonucleares que tienen un papel esencial en el sistema inmunitario y son la primera línea de defensa contra las infecciones por bacterias y hongos. Hasta hace relativamente poco tiempo se creía que su papel en la inflamación estaba restringido a su capacidad de fagocitosis y liberación de enzimas y agentes citotóxicos. Sin embargo, en la actualidad se sabe que estas células tienen capacidad de liberar diferentes mediadores que pueden tener un profundo efecto en las vías aéreas de los asmáticos. Entre esos mediadores se incluyen las metaloproteinasas, que destruyen la matriz extracelular, o los radicales de oxígeno tóxicos, que catalizan la producción de ácido hipocloroso (HOCl). Los neutrófilos también son fuente de citocinas como el TNF- α , la IL-1 β , IL-6, IL-8 y el LTB₄.

En pacientes con asma sintomática, no sólo se detecta un aumento del número de neutrófilos en sangre periférica, sino que, además, éstos muestran signos de activación. Tanto la neutrofilia como la activación de estas células disminuyen durante los períodos intercríticos o tras el tratamiento y la resolución del proceso subyacente²⁹.

Se ha demostrado un incremento del número de neutrófilos en pacientes con asma aguda³⁰ y en asmas persistentes comparados con controles³¹. Este hallazgo es especialmente manifiesto en asmas con cifras bajas de eosinófilos³² y pobre respuesta a los corticoides inhalados³³. Se ha encontrado también un aumento en el nú-

mero de neutrófilos en el lavado bronquial de pacientes en estado asmático intubados, al compararlos con intubados no asmáticos, así como con asmáticos no intubados y con controles sanos³⁴. Por otro lado, la mayoría de los pacientes con asma ocupacional por isocianatos presenta neutrofilia en el lavado broncoalveolar³⁵.

El número de neutrófilos aumenta de forma significativa en biopsias de asmáticos con procesos graves^{36,37}. Al estudiar las vías aéreas de pacientes que fallecieron por asma, se ha encontrado que el número de neutrófilos tiende a aparecer elevado en los asmáticos que murieron de forma brusca (es decir, el fallecimiento se produjo en las 2 h siguientes de haber comenzado el ataque de asma), comparados con pacientes que tuvieron una muerte más lenta, en los que las células predominantes fueron los eosinófilos^{38,39}. Hay que tener presente que en algunos enfermos sin eosinofilia detectable, en cambio, sí que se demuestra la presencia de neutrófilos y que a veces ambos tipos celulares coexisten en el parénquima pulmonar⁴⁰.

No se conoce plenamente las implicaciones clínicas de la inflamación neutrofílica. Se ha propuesto que, en el asma de inicio tardío, quizá la inflamación neutrofílica representa una enfermedad con diferente patogenia, similar, por ejemplo, a una bronquiolitis obliterante⁴¹; en ese mismo estudio, los hallazgos de la tomografía computarizada torácica no permitían discriminar entre pacientes con asma grave y pacientes con bronquiolitis obliterante. Dado que la definición clínica de asma es fundamentalmente fisiológica, algunas enfermedades, entre las que se incluye la bronquiolitis obliterante, pueden cumplir dichos criterios. Hay que tener en cuenta, sin embargo, que la patología de esta enfermedad varía sustancialmente de lo que clásicamente se ha considerado como asma.

En otros casos, en especial en el asma de comienzo tardío no eosinofílico, los neutrófilos pueden representar la inflamación residual persistente tras tratamiento esteroideo, el cual reduce el número de eosinófilos. Por último, se ha descrito que los esteroides suprimen la apoptosis de neutrófilos, lo que favorecería en el asma grave el aumento del número de estas células⁴².

Cualquiera que sea la razón por la que se produce el incremento del número de neutrófilos, su presencia, como ya se ha comentado, se relaciona con un aumento de la concentración de metaloproteínasa de la matriz 9 (MMP-9) tanto en el lavado broncoalveolar como en las biopsias tisulares⁴³. La MMP-9 aumenta específicamente en una forma de alto peso molecular asociada a una proteína de los gránulos de los neutrófilos, la lipocalina, que los inhibidores naturales de las MMP inhiben débilmente. Finalmente, en el asma grave, la expresión de esta MMP-9 está inhibida débilmente por los corticoides en el sobrenadante del lavado broncoalveolar tanto *in vivo* como *in vitro*.

Fenotipo paucinflamatorio

En algunos pacientes con asma grave no se evidencia la presencia de inflamación eosinofílica o neutrofílica en las biopsias endobronquiales. Se conoce muy poco

sobre la patogenia de la enfermedad en este grupo de pacientes. Es posible que en estos enfermos la inflamación se produzca en zonas muy distales, inasequibles para los estudios broncoscópicos o que, como sucede con algunas asmas con inflamación neutrofílica, se trate de una enfermedad totalmente diferente (bronquiolitis). Respalda esta hipótesis el hallazgo de que en las biopsias de algunas asmas graves de comienzo tardío, sin inflamación "clásica", no se detecta el característico engrosamiento de la membrana basal, presente en la mayoría de los asmáticos²⁴. También puede suceder que, como consecuencia de unos pulmones estructuralmente alterados, ello se traduzca en persistencia de síntomas clínicos sin que exista ya inflamación. De hecho, los estudios de Benayoun et al⁴⁴ han puesto de manifiesto que el factor primario diferenciador entre tejidos procedentes de pacientes con asma leve y con asma grave no reside en la presencia de inflamación, sino más bien en el aumento de la cantidad de músculo liso. Por último, también podría suceder que exista un tipo diferente de inflamación no mediada por las clásicas células participantes en la inflamación asmática. Así, en asmáticos graves corticodependientes se ha demostrado un aumento en la activación de monocitos/macrófagos, vía factor nuclear κB (NF- κB)⁴⁵. En este estudio no se describía, sin embargo, el grado de inflamación presente en estos pacientes y, por tanto, era difícil discernir si la activación persistente de esta vía inflamatoria alternativa o de otras vías relacionadas con el estrés oxidativo, que no producían incremento de las clásicas células inflamatorias, podían estar perpetuando algunas formas de asma grave.

Así, a la luz de los conocimientos actuales, se distinguiría en primer lugar una enfermedad eosinofílica de comienzo tardío que podría ser fruto de la clásica inflamación Th2, pero con pobre respuesta a los corticoides. En este mismo grupo se incluirían las asmas alérgicas y, quizá, también variantes de síndromes hipereosinofílicos. En segundo lugar, distinguiríamos el asma grave de comienzo precoz sin eosinofilia, que representaría un subgrupo en el que la inflamación ha respondido al tratamiento esteroideo pero no la enfermedad en sí. En tercer lugar se identificaría el asma grave de comienzo tardío y sin eosinofilia asociada, entidad que comparte muy pocas características con los otros 3 tipos y que tal vez podría representar una o más enfermedades distintas de patogenia poco conocida.

Fenotipo inflamatorio "pobre respondedor a esteroides"

Es muy posible que la resistencia absoluta a los esteroides en el asma se produzca de forma excepcional^{46,47}, incluso en las formas graves de la enfermedad. Se ha estimado que hasta un 1% de los asmáticos muestra una resistencia relativa a los esteroides y precisa habitualmente altas dosis de corticoides por vía oral.

En el asma grave, generalmente, la curva dosis-respuesta de los corticoides se desplaza a la derecha, de modo que son necesarias dosis de esteroides muy superiores para conseguir y mantener la estabilidad clínica.

Así, aunque la falta de respuesta a los esteroides no sea la causa del asma grave, está claramente implicada en el control general de la enfermedad.

Es muy probable que exista un amplio espectro de respuesta a los esteroides, pues la resistencia extrema es extremadamente rara y, en cambio, es mucho más frecuente la resistencia relativa que se da en pacientes que precisan altas dosis de esteroides inhalados e incluso esteroides orales. En estos pacientes, las biopsias suelen mostrar un típico e intenso infiltrado inflamatorio eosinofílico.

Se han descrito varios mecanismos que pueden contribuir a la resistencia a los esteroides y obviamente pueden ser diferentes de unos pacientes a otros. Entre ellos destacan los defectos en la traslocación nuclear del receptor glucocorticoideo⁴⁸ y patrones anómalos de acetilación de histonas⁴⁹. Otra causa posible de resistencia a los esteroides es el estrés oxidativo, que actúa produciendo una reducción de la expresión y la actividad de la histona deacetilasa (HDAC2) que, en consecuencia, impiden que los esteroides inhiban los genes proinflamatorios.

Los estudios realizados sobre el fenotipo del asma pobre respondedor a los corticoides (o resistente) se han focalizado tradicionalmente en el linfocito como célula diana de dicha resistencia. Sin embargo, este especial fenotipo de asma se ha asociado a numerosos problemas subyacentes. Los fenotipos de asma grave que cursan con inflamación eosinofílica persistente, tanto en la enfermedad de comienzo precoz como en la de inicio tardío, pueden representar la versión más clásica de pobre respuesta a los esteroides.

En los fenotipos sin inflamación eosinofílica/linfocítica persistente, el mecanismo es menos claro. Es posible que, en algunos casos, la inflamación (tal y como la conocemos) responda a los esteroides y, sin embargo, que estos fármacos no actúen sobre los elementos estructurales que condicionan la gravedad del proceso. En estas situaciones es probable que gran parte del daño se haya producido con antelación, como, por ejemplo, los cambios de remodelado que no responden a los esteroides. De manera parecida, un tipo distinto de inflamación, la asociada a intensa neutrofilia, puede mostrar también una escasa respuesta a los esteroides³³. Por último, se sabe que el tabaquismo concomitante podría reducir la respuesta a los esteroides en una subpoblación de fumadores con asma grave⁵⁰.

La mayoría de los trabajos realizados en asma con pobre respuesta a los corticoides se ha centrado en pacientes con inflamación eosinofílica/linfocítica persistente. Como posibles causas de la falta de respuesta en este grupo de pacientes se incluiría la elevada concentración de mediadores proinflamatorios, que actuarían secuestrando el receptor glucocorticoideo, disminuyendo la unión del receptor al genoma o aumentando los niveles de un tipo de receptor glucocorticoideo no dimerizado (receptor glucocorticoideo β), que no tiene efectos transcripcionales directos⁵¹. Por otro lado, se ha propuesto que determinadas anomalías en las vías de acetilación y desacetilación tal vez puedan influir en la regulación de la transcripción de genes inflamatorios en el asma y, de este modo, condicionar la respuesta a los esteroides^{1,52}.

La mayoría de los genes inflamatorios que participan en el asma son regulados por dos factores de transcripción: el NF- κ B y el activador de proteínas (AP-1). La modificación del *core* de histonas que rodean el ADN en los cromosomas es fundamental en la regulación de la expresión de todos los genes, pues determina qué genes se expresan y qué genes se reprimen. La acetilación de las histonas es una modificación fundamental imprescindible para la transcripción genética que la acetiltransferasa de histonas (HAT) controla. Por el contrario, las desacetilasas de las histonas (HDAC), que liberan grupos acetilos de las histonas hiperacetiladas, corrigen los efectos de las HAT y devuelven a las histonas a su situación basal, con la consiguiente supresión de la transcripción de genes. En las biopsias bronquiales de pacientes asmáticos, en comparación con las procedentes de sujetos normales, se ha encontrado un incremento muy marcado de la actividad de la HAT y, al mismo tiempo, una reducción discreta de la actividad de las HDAC⁵². Estos mismos cambios se han objetivado en los macrófagos alveolares procedentes del lavado broncoalveolar de asmáticos⁵³. En ese último estudio se encontró que las células sanguíneas periféricas de pacientes con asma grave mostraban una menor actividad de desacetilación de histona en respuesta a los esteroides, en comparación con pacientes con formas más leves de asma, lo que podría limitar en gran medida los efectos antiinflamatorios de estos medicamentos⁵³. Curiosamente, y abundando en lo ya comentado, los asmáticos fumadores muestran una mayor reducción de HDAC en comparación con los asmáticos no fumadores, hallazgo que posiblemente explique que los asmáticos fumadores suelen padecer asmas más graves y desarrollen resistencia a los esteroides⁵⁴.

Relación entre la inflamación y el remodelado de la vía aérea

En la pasada década se ha descrito que el remodelado de la vía aérea, y posiblemente también del parénquima, tiene un papel fundamental en la pérdida progresiva de función pulmonar que a menudo se evidencia en formas más graves de asma. En este proceso se ha implicado en diferentes estructuras tales como la membrana basal, el epitelio, el músculo liso, los vasos sanguíneos e incluso las terminaciones nerviosas. La membrana basal ha sido, con mucha diferencia, la estructura más estudiada en relación con el remodelado de la vía aérea, si bien su relación con la gravedad de la enfermedad no ha sido totalmente aclarada. Se ha visto que en pacientes con asma grave y eosinofilia persistente hay un engrosamiento marcado de la membrana basal en comparación con sujetos con asmas leves e incluso con sujetos con asmas no eosinofílicas.

Se sabe, hoy en día, que muchos alérgenos tienen actividad enzimática y pueden dañar directamente el epitelio bronquial, lo que a medio plazo favorece el desarrollo de enfermedades tales como el asma. Las infecciones virales son inductores conocidos de la mayoría de las exacerbaciones asmáticas tanto en niños como en adultos. Los virus interaccionan directamente con el epitelio bronquial y participan en cambios estructurales de la vía aérea, pues causan hipersecreción bron-

quial e hiperreactividad que pueden persistir más de 1 año⁵⁵. El proceso inflamatorio que se produce en el asma por diferentes mecanismos induce daño epitelial; es el caso de los mediadores liberados por las células inflamatorias tales como proteínas catiónicas, enzimas proteolíticas, metaloproteinasas y radicales de oxígeno libres, los cuales tienen la capacidad de lesionar el epitelio bronquial. Por otro lado, el edema bronquial, junto al aumento de la permeabilidad vascular, favorece la fragilidad epitelial en el bronquio del paciente asmático. El proceso de reparación epitelial inicial intenta restaurar la integridad de ese tejido y así se liberan diferentes factores de crecimiento capaces de activar células estructurales en la submucosa, tales como fibroblastos y fibras de músculo liso. Esta colaboración célula-célula ha determinado que algunos autores hayan postulado que los cambios estructurales que se producen en el asma son consecuencia de la reactivación de la unidad trófica epitelio-mesenquimal, unidad encargada del control de la morfogénesis de la vía aérea en al etapa prenatal⁵⁶.

Como se ha mencionado con anterioridad, en el asma el epitelio bronquial está modificado y aparece frágil y activado. La resolución de la inflamación es un proceso activo y coordinado que controlan mediadores antiinflamatorios endógenos. Estos mediadores pueden bloquear la activación y la quimiotaxis de los leucocitos y revertir las alteraciones vasculares. El epitelio bronquial es muy rico en productos derivados de la 15-lipooxigenasa, mediadores con un elevado efecto natural antiinflamatorio. El asma grave se ha asociado recientemente con una pérdida de la producción de lipoxina A4, potente antiinflamatorio endógeno en comparación con formas leves y moderadas⁵⁷. Los mediadores lipídicos son componentes esenciales de la resolución de la inflamación, que evitan la amplificación posterior que conduce al remodelado tisular.

Conclusiones

El asma es una enfermedad compleja que implica la participación de numerosas células inflamatorias y de más de 100 mediadores con múltiples efectos inflamatorios, como el broncospasmo, la exudación plasmática, la hipersecreción de moco y la activación sensorial. Los mastocitos son primordiales en los síntomas inmediatos del asma, mientras que los eosinófilos, los macrófagos, los neutrófilos y los linfocitos Th2 intervienen preferentemente en la inflamación crónica. Se ha descrito distintos fenotipos inflamatorios en el asma, definidos por el tipo celular predominante. Hay datos cada vez más convincentes sobre el papel que las células estructurales de la vía aérea, tales como células epiteliales y de músculo liso bronquial, tienen en la producción de mediadores inflamatorios y en el desarrollo del remodelado de la vía aérea.

BIBLIOGRAFÍA

- Barnes P, Adcock I, Ito K. Histone acetylation and deacetylation: important in inflammatory lung diseases. *Eur Respir J*. 2005;25:552-63.
- Holgate ST. Asthma. More than an inflammatory disease. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2002;2:27-9.
- Quirce S, Pérez E, Carrillo T. Mecanismos patogénicos en el asma. En: Quirce S, Carrillo T, Olaguibel J, editores. *Asma (I)*. Madrid: MRA; 2004. p. 57-74.
- Larché M, Robison DS, Kay AB. The role of T lymphocytes in the pathogenesis of asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2003;111:450-63.
- Chatila T. Role of regulatory T cells in human diseases. *J Allergy Clin Immunol*. 2005;116:949-59.
- Macaubas C, DeKruyff RH, Umetsu DT. Immunology of the asthmatic response. En: Leung DYM, Sampson HA, Geha RS, et al, editores. *Pediatric Allergy. Principles and Practice*. New York: Mosby; 2003. p. 337-49.
- Chanez P. Severe asthma is an epithelial disease. *Eur Respir J*. 2005;25:945-6.
- Vignola A, Chiappara G, Siena L, et al. Proliferation and activation of bronchial epithelial cells in corticosteroid-dependent asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2001;108:738-46.
- Wenzel S. Severe asthma in adults. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;172:149-60.
- Busse WW, Lemanske RF. Asthma. *N Engl J Med*. 2001;344:350-62.
- Tattersfield AE, Knox AJ, Britton JR, et al. Asthma. *Lancet*. 2002;360:1313-22.
- Rothenberg ME. Eosinophilia. *N Engl J Med*. 1998;338:1592-600.
- Walsh GM. Advances in the immunobiology of eosinophils and their role in disease. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 1999;36:453-96.
- Nagata M, Saito K. The roles of cysteinyl leukotrienes in eosinophilic inflammation of asthmatic airways. *Int Arch Allergy Immunol*. 2003;131:7-10.
- Walsh GM. Eosinophil granule protein and their role in disease. *Curr Opin Haematol*. 2001;8:28-33.
- Bochner BS. Verdict in the case of therapies versus eosinophils: The jury is still out. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;113:1-7.
- Lacy P, Weller PF, Moqbel R. A report from the international eosinophil society: eosinophils in a tug of war. *J Allergy Clin Immunol*. 2001;108:895-900.
- Flood-Page P, Menzies-Gow A, Phipps S, et al. Anti-IL-5 treatment reduces deposition of ECM proteins in the bronchial subepithelial basement membrane of mild atopic asthmatics. *J Clin Invest*. 2003;112:1029-36.
- Davies DE, Wicks J, Powell RM, et al. Airway remodeling in asthma: new insights. *J Allergy Clin Immunol*. 2003;111:215-25.
- Williams TJ. The eosinophil enigma. *J Clin Invest*. 2004;113:507-9.
- Cho JY, Miller M, Baek KJ, et al. Inhibition of airway remodeling in IL-5-deficient mice. *J Clin Invest*. 2004;113:551-60.
- Payne D, Adcock I, Wilson N, et al. Relationship between exhaled nitric oxide and mucosal eosinophilic inflammation in children with difficult asthma, after treatment with oral prednisone. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;164:744-8.
- Wenzel S, Schwartz L, Langmack E, et al. Evidence that severe asthma can be divided pathologically into two inflammatory subtypes with distinct physiologic and clinical characteristics. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;160:1001-8.
- Miranda C, Busacker A, Balzar S, et al. Distinguishing severe asthma phenotypes: role of age at onset and eosinophilic inflammation. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;113:101-8.
- Balzar S, Chu H, Strand M, et al. Relationship of small airway chimase-positive mast cells and luna function in severe asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;171:43109.
- Chu H, Balzar S, Wescott J, et al. Expresión and activation of 15-lipoxygenase pathway in severe asthma: relationship to eosinophilic phenotype and collagen deposition. *Clin Exp Allergy*. 2002;32:1558-65.
- Valero Santiago A, Picado C. Asma e idiosincrasia a inflamatorios no esteroideos. En: Quirce S, Carrillo T, Olaguibel J, editores. *Asma (II)*. Madrid: MRA; 2005. p. 143-60.
- Douwes J, Gibson P, Pekkanen J, et al. Non-eosinophilic asthma: importance and possible mechanisms. *Thorax*. 2002;57:643-8.
- Leckie M, Bryan S, Khan J, et al. Automated quantification of circulating neutrophil and eosinophil activation in asthmatic patients. *Thorax*. 2000;55:471-7.
- Norzila M, Fakes K, Henry R, et al. Interleukin-8 and neutrophil recruitment accompanies induced sputum eosinophil activation in children with acute asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;161:769-74.
- Loukides S, Bouros D, Papatheodorou G, et al. The relationships among hydrogen peroxide in expired breath condensate, airway inflammation, and asthma severity. *Chest*. 2002;121:338-46.

32. Gibson PG, Simpson P, Salto N. Heterogeneity of airway inflammation in persistent asthma: evidence of neutrophilic inflammation and increased sputum interleukin-8. *Chest*. 2001;119:1329-36.
33. Green R, Brightling C, Woltmann G, et al. Analysis of induced sputum in adults with asthma: identification of subgroup with isolated sputum neutrophilia and poor response to inhaled corticoids. *Thorax*. 2002;57:875-9.
34. Tonnel A, Gosset P, Tillie-Leblond I. Characteristics of the inflammatory response in bronchial lavage fluids from patients with status asthmaticus. *Int Arch Allergy Immunol*. 2001;124:267-71.
35. Paggiaro P, Bacci E, Paoletti P, et al. Bronchoalveolar lavage and morphology of the airways after cessation of exposure in asthmatic subjects sensitized to toluene diisocyanate. *Chest*. 1990;98:536-42.
36. Hamilton L.M, Torres-Lozano C, Puddicombe S, et al. The role of the epidermal growth factor receptor in sustaining neutrophil inflammation in severe asthma. *Clin Exp Allergy*. 2003;33:233-40.
37. Benayoun L, Druilhe A, Drombet M, et al. Airway structural alterations selectively associated with severe asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;167:1360-8.
38. Carroll N, Carello S, Cooke C, et al. Airway structure and inflammatory cells in fatal attacks of asthma. *Eur Respir J*. 1996;9:709-15.
39. Carroll NG, Mutavdzic S, James A. Increased mast cells and neutrophils in submucosal mucous glands and mucus plugging in patients with asthma. *Thorax*. 2002;57:677-82.
40. Wenzel S, Szeffler S, Leung D, et al. Bronchoscopic evaluation of severe asthma: persistent inflammation associated with high dose glucocorticoid. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997;156:737-43.
41. Jensen S, Lynch D, Brown K, et al. High-resolution CT features of severe asthma and bronchiolitis obliterans. *Clin Radiol*. 2002;57:1078-85.
42. Cox G. Glucocorticoid treatment inhibits apoptosis in human neutrophils: separation of survival and activation outcomes. *J Immunol*. 1995;154:4719-25.
43. Cundall M, Sun Y, Miranda C, et al. Neutrophil-derived matrix metalloproteinase-9 is increased in severe asthma and poorly inhibited by glucocorticoids. *J Allergy Clin Immunol*. 2003;112:1064-71.
44. Benayoun L, Druilhe A, Dombret M, et al. Airway structural alterations selectively associated with severe asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;167:1360-8.
45. Gagliardo R, Chanez P, Mathieu M, et al. Persistent activation of nuclear-Kappa B signaling pathway in severe uncontrolled asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;168:1190-8.
46. Adcock I, Lane S. Corticosteroid-insensitive asthma: molecular mechanisms. *J Endocrinol*. 2003;178:347-55.
47. Leung DY, Bloom JW. Update on glucocorticoid action and resistance. *J Allergy Clin Immunol*. 2003;111:3-22.
48. Matthews J, Ito K, Barnes P, Adcock I. Defective glucocorticoid receptor nuclear translocation and altered histone acetylation patterns in glucocorticoid-resistant patients. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;113:1100-8.
49. Barnes P. Crystal ball. *Clin Exp Allergy*. 2005;35:843-5.
50. Aaron S, Fergusson D, Dent R, et al. Effect of weight reduction on respiratory function and airway reactivity in obese women. *Chest*. 2004;125:2046-52.
51. Leung D, Hamid Q, Vottero A, et al. Association of glucocorticoid insensitivity with increased expression of glucocorticoid receptor beta. *J Exp Med*. 1997;186:1567-74.
52. Ito K, Caramori G, Lim S, et al. Expression and activity of histone deacetylases in human asthmatic airways. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166:392-6.
53. Cosio B, Mann B, Ito K, et al. Histone acetylase and deacetylase activity in alveolar macrophages and blood monocytes in asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;170:141-7.
54. Thomson NC, Chaudhuri R, Livingston E. Active cigarette smoking and asthma. *Clin Exp Allergy*. 2003;33:1471-5.
55. Walter M, Morton J, Kajiwar N, et al. Viral induction of a chronic asthma phenotype and genetic segregation from the acute response. *J Clin Invest*. 2002;110:165-75.
56. Holgate S, Lackie P, Howarth P. Activation of epithelial mesenchymal trophic unit in the pathogenesis of asthma. *Int Arch Allergy Immunol*. 2001;124:253-8.
57. Vachier I, Bonnans C, Chasis C, et al. Severe asthma is associated with a loss of LXA4, an endogenous antiinflammatory compound. *J Allergy Clin Immunol*. 2005;115:55-60.