

UNIDAD 1A. FISIOPATOLOGÍA DEL ASMA

Antonio Nieto García: Unidad de Neumología y Alergología Pediátrica. Hospital Infantil La Fe. Valencia. España.

INTRODUCCIÓN

El asma infantil es una enfermedad caracterizada clínicamente por episodios recurrentes de tos, sibilancias y disnea en un contexto en el que el asma es probable y se han descartado otras enfermedades menos frecuentes.

A pesar de los años transcurridos, esta definición sigue vigente, en la medida en la que a raíz de la identificación de diferentes fenotipos de asma el asma debe ser entendido como un concepto sindrómico bajo el cual se incluyen diferentes enfermedades cuyas características, incluidos pronóstico, respuesta al tratamiento, etc., pueden ser diversas.

Así, el International Consensus on (ICON) Pediatric Asthma identifica varios fenotipos clínicos de asma infantil, con sus correspondientes subfenotipos y concomitancias, principalmente:

- Asma inducida por virus.
- Asma inducida por alérgenos.
- Asma inducida por ejercicio.
- Asma asociada a obesidad.
- Asma por multidesencadenantes.
- Asma no resuelta.

En todo caso, existe numerosa evidencia que relaciona la persistencia, la gravedad del asma y el nivel de control no solo con la sensibilización alérgica sino con la presencia de niveles elevados de IgE total. Así, los niveles de IgE se asocian con mayor riesgo de hospitalización y con peor función pulmonar.

Existen incluso datos que sugieren que niveles elevados de IgE, incluso en ausencia de sensibilización alérgica relevante, inducen un riesgo significativamente mayor de desarrollar asma.

FASE DE SENSIBILIZACIÓN Y MEMORIA ALÉRGICA

La sensibilización alérgica constituye la primera fase del desarrollo del asma. Los alérgenos poseen usualmente epítopos de células T y de células B. Cuando un alérgeno penetra en la vía respiratoria, es capturado por una célula dendrítica, que migra a un ganglio linfático, donde tras procesarlo, presenta el alérgeno a una célula Th *naive* en el contexto de complejo principal de histocompatibilidad tipo II (CPH-II), todo ello favorecido por la presencia de la interleucina 4 (IL-4).

Ello induce un cambio de Th *naive* a Th-2 que, nuevamente bajo el influjo de la IL-4, induce la expansión de un clon de memoria de células Th2 específicas del alérgeno que inició la reacción. Este clon de células de memoria Th-2 contribuirá posteriormente a la cronificación y perpetuación de la respuesta inmune.

El siguiente paso consiste en que estas células Th-2, bajo el control de IL-4 e IL-13, inducen un cambio de isotipo en las células B, que pasan de producir IgM a producir IgE asimismo específica de alérgeno. Estas células B experimentan además un proceso de expansión, con la producción de cantidades elevadas de IgE específica, que es capaz de acoplarse al receptor de alta afinidad para IgE (Fc ϵ RI) presente en la membrana de, entre otras, las células efectoras como eosinófilos y basófilos.

La IgE posee dos tipos de receptores: receptor de la IgE de alta afinidad (Fc ϵ RI) y un receptor de IgE de baja afinidad (Fc ϵ RII o CD23).

En la especie humana existen dos subtipos de Fc ϵ RI:

- En mastocitos y basófilos el Fc ϵ RI es un complejo tetramérico con una subunidad α , una subunidad β y dos subunidades γ . La subunidad γ contiene un *immunoreceptor tyrosine-based activation motif* (ITAM) y es el componente de señalización del receptor. La IgE se acopla en el receptor, “sentándose” sobre el receptor mediante el dominio C ϵ 3 de la región Fc. La activación del receptor media la degranulación celular, así como la producción de eicosanoides y citocinas.
- El Fc ϵ RI se expresa también en células dendríticas y macrófagos, y en este caso se expresa constitutivamente como un trímero que contiene una subunidad α y dos subunidades γ . La activación de este receptor media la internalización de los antígenos unidos a la IgE para su procesamiento y presentación en la superficie celular, así como la producción de citocinas que promueven la diferenciación de respuestas inmunológicas de tipo Th2.

Por su parte, el Fc ϵ RII se expresa como un complejo homotrimérico por los linfocitos B, sobre los que regula la producción de IgE y facilita el procesamiento y la presentación del antígeno. Pero también se expresa en macrófagos y células epiteliales, en las cuales media la captación del complejo IgE-alérgeno.

Otros eventos resultan cruciales en la amplificación de la respuesta son las agresiones externas (alérgenos, infecciones virales, humo de tabaco, contaminación...) y son capaces de producir una disrupción del epitelio bronquial, lo que facilita la penetración de los alérgenos y la perpetuación del proceso.

Por otra parte, hasta hace relativamente poco tiempo, el epitelio bronquial era considerado como un mero sujeto pasivo del proceso, al asumirse únicamente su condición de mera barrera física que separaba el medio interno de las agresiones externas.

No obstante, hoy se sabe que el epitelio bronquial participa activamente en el proceso de sensibilización ya que, al ser estimulado por factores externos como alérgenos, infecciones virales, humo, etc., libera algunas sustancias como la linfopoyetina estromal tímica (TSLP), IL-25 e IL-33 que, actuando sobre la célula dendrítica, contribuyen a amplificar el proceso.

Otras células que contribuyen de igual modo a la amplificación al expresar IL-4 son los basófilos, las *natural killer cells* (NKT) y las células linfoides innatas tipo 2.

En este punto se puede decir que el proceso de sensibilización, expansión y amplificación está en marcha, a pesar de que el paciente aún no experimente síntoma alguno.

FASE AGUDA DE LA RESPUESTA ASMÁTICA

Un nuevo encuentro con el alérgeno responsable del inicio de la reacción halla la membrana de las células efectoras (mastocitos y basófilos), “tapizada” de IgE específica fijada a sus receptores de alta afinidad (FcεRI) de forma que, si la densidad de receptores ocupados por IgE permite que el alérgeno establezca un entrecruzamiento de dos moléculas de IgE acopladas a dichos receptores se produce la activación celular, con la subsiguiente liberación de una serie de mediadores preformados y neoformados algunos de los cuales actúan de forma casi inmediata, produciendo síntomas tales como estornudos, rinorrea, prurito nasal...; otros comienzan a actuar al cabo de unos minutos, fundamentalmente los mediadores lipídicos, produciendo sibilancias y broncoconstricción.

Por su parte, dado que su producción requiere mecanismos de transcripción a nivel nuclear, las citocinas y quimiocinas comienzan a actuar al cabo de varias horas induciendo el reclutamiento de eosinófilos y la hiperdiscrinia.

FASE TARDÍA DE LA RESPUESTA ASMÁTICA

Tras ello tienen lugar otra serie crucial de eventos. En primer lugar, las citocinas y quimiocinas liberadas están comenzando a actuar,

Pero, como ya se ha mencionado, las células dendríticas de la vía respiratoria poseen receptores de alta afinidad para IgE (FcεRI) que son capaces de captar, internalizar y presentar el alérgeno cuando tienen IgE específica acoplada. Ello confiere a las células dendríticas otra de sus funciones fundamentales, como es la llamada “presentación de alérgeno facilitada por IgE”, ya que son capaces de realimentar y cronificar la respuesta inmune mediante la presentación del alérgeno procesado al clon de células Th-2 de memoria que se generó durante la fase de sensibilización. El estímulo de dicha células Th-2 de memoria produce:

- Una reactivación de las células efectoras.
- Un incremento de la adhesión celular a las paredes de los vasos y de la permeabilidad de los mismos.
- Un aumento del reclutamiento y la maduración de los eosinófilos en el órgano diana.
- Un estímulo para la producción local de IgE.
- Un aumento de la broncoconstricción y de la producción de moco, lo que contribuye a la hiperrespuesta bronquial.

Todo ello tiene como consecuencia una fase tardía de síntomas y afectación funcional.

El mantenimiento en el tiempo de todos estos acontecimientos tiene como consecuencia la cronificación del proceso mediado por la recurrencia de las exacerbaciones y el remodelado de la vía respiratoria.

Por otra parte, hemos visto que los alérgenos, virus, contaminación, etc., al actuar directamente sobre el epitelio inducen la expresión de TSLP, IL-25 e IL-33 que, a su vez, estimulan a los linfocitos innatos de tipo 2 a producir más IL-4, IL-5 e IL-13 que retroalimentan la reacción.

Por su parte, las *natural killer cells* también son capaces de producir más IL-4, IL-5 e IL-13, contribuyendo asimismo a la perpetuación del problema, pero, además, junto con los linfocitos Th-

1, interferón-gamma (IFN- γ) que favorece la apoptosis de las células del epitelio bronquial y, junto con los linfocitos Th-17, IL-17 que promueve la infiltración neutrofílica.

Otro importante aspecto en este punto es el efecto inmunomodulador de la IgE sobre los mastocitos. Hasta no hace mucho únicamente se reconocía a esta célula un papel limitado en la respuesta asmática durante las fases iniciales de la misma. No obstante, hoy sabemos que la activación de los mastocitos como consecuencia de la interacción del alérgeno con la IgE acoplada a sus receptores de membrana es capaz de inducir la liberación de muchas sustancias capaces de intervenir directa o indirectamente en todas las fases de la reacción asmática, contribuyendo asimismo a la generación de consecuencias crónicas como la hiperreactividad bronquial y el remodelado de la vía respiratoria.

El papel inmunomodulador de la IgE sobre el mastocito es el resultado de su acoplamiento al receptor de alta afinidad (Fc ϵ RI) presente en la membrana, lo que tiene como consecuencia un incremento de:

- La expresión del Fc ϵ RI y su estabilización en la membrana del mastocito.
- La estabilidad y supervivencia de los mastocitos.
- La sensibilidad y potencia de la respuesta de los mismos

Estos tres factores podrían explicar por qué la IgE *per se*, incluso en ausencia de sensibilización alérgica, podría contribuir al desarrollo de asma.

- La capacidad de los mastocitos para producir citocinas inflamatorias que perpetúen el proceso.

DETERIORO IRREVERSIBLE DE LA VÍA RESPIRATORIA

La persistencia de una inflamación crónica y sostenida puede terminar induciendo el desarrollo del remodelado bronquial, que puede tener como resultado un deterioro irreversible de la vía respiratoria. El remodelado bronquial viene definido por una serie de hallazgos anatomopatológicos, tales como:

- Depósito de Matriz extracelular (MEC) en submucosa, músculo liso y adventicia.
- Depósito subepitelial de colágeno y glicoproteínas.
- Hipertrofia/hiperplasia del músculo liso.
- Hiperplasia de las glándulas mucosas.
- Descamación y metaplasia epitelial.
- Angiogénesis.
- Proliferación de nervios sensitivos.

Tomando como referencia el depósito de matriz extracelular (MEC) y el depósito subepitelial de colágeno y glicoproteínas, un estudio de Roth *et al.*¹⁵ utiliza cultivos de células musculares lisas bronquiales (CMLB) obtenidas mediante biopsias bronquiales de pacientes adultos con asma y sin asma, y lo primero que demuestran mediante técnicas de inmunofluorescencia es la presencia de receptores de alta y baja afinidad para IgE (Fc ϵ RI y Fc ϵ RII) en las CMLB.

A partir de ahí se pudo observar que el depósito de MEC por parte de las CMLB aumentaba proporcionalmente cuando dichas células eran incubadas con concentraciones crecientes de IgE. Una primera conclusión sería que la IgE induce el incremento de ECM. Pero posteriormente se añadió al cultivo celular un “pequeño ARN de interferencia” (siRNA) para el FcεRI, de forma que las CMLB así tratadas no expresan en su membrana FcεRI. Y a pesar de estar expuesto a cantidades elevadas de IgE, el depósito de MEC disminuyó significativamente. Otro tanto ocurrió cuando las células fueron incubadas con siRNA para FcεRII. La segunda conclusión sería que el incremento de la MEC inducido por IgE depende de la interacción de la IgE con sus receptores celulares.

Algo similar ocurrió cuando se analizó el depósito subepitelial de colágeno.

EL EFECTO DE LA IgE EN LA RESPUESTA INMUNE INNATA

Las infecciones virales tienen un papel extremadamente relevante en el desencadenamiento de exacerbaciones en niños con asma.

Estudios realizados, entre otros países, en Canadá, demuestran que de forma invariable todos los años en el mes de septiembre, aproximadamente dos semanas después del inicio del curso escolar, se produce un pico de hospitalizaciones por asma, cuya incidencia es especialmente relevante en niños escolares entre 5 y 15 años. Asimismo, se ha demostrado que la mayoría de estas exacerbaciones se relacionan con la presencia de una infección viral, fundamentalmente por rinovirus.

Uno de los mecanismos de defensa de la respuesta inmune innata no específica frente a las infecciones virales es la producción de interferones (IFN) de tipo I y II (fundamentalmente α y γ) por parte de las células dendríticas. De hecho, los interferones obtienen su nombre por su capacidad de “interferir” con la replicación viral al proteger a las células de las infecciones virales.

Por otra parte, hemos visto que la célula dendrítica posee en su membrana FcεRI, capaz de fijar IgE, internalizar el alérgeno captado a fin de proceder a la “presentación de alérgeno facilitada por IgE” a los linfocitos Th-2.

El problema es que existe un antagonismo directo entre la fijación de IgE al receptor de la célula dendrítica y la producción de interferones, de forma que, cuanto más IgE esté fijada a la membrana celular, menor será su capacidad para expresar Interferones como respuesta a una infección viral.

Un estudio de Gill *et al.* incubó células dendríticas plasmocitoides de pacientes asmáticos y de controles no asmáticos con virus de la gripe y con rinovirus humano 16, y comprueba que la producción de IFN- α es significativamente menor por parte de las células de los pacientes asmáticos que las de los controles.

Pero, además, los autores comprueban la existencia de una correlación negativa estadísticamente significativa entre la producción de IFN- α y la fijación de la IgE a la membrana de las células dendríticas, así como la expresión de FcεRI, de tal manera que, cuanto más receptor es expresado en la membrana y más IgE hay fijada a la misma, menos interferón es producido por parte de la célula dendrítica.

En concordancia con ello, un estudio reciente demuestra que la antagonización de la IgE mediante un anticuerpo monoclonal humanizado (omalizumab) es capaz de prevenir el pico de exacerbaciones otoñales en niños con asma, y que ello está relacionado con una restauración de la respuesta antiviral mediada por interferones por parte de las células dendríticas.

Como reflexiones finales, podríamos decir que, por más que la inflamación bronquial constituye un elemento central de la respuesta asmática, nunca es una causa en sí misma, sino una consecuencia que, en el caso del asma alérgica es el resultado de la interacción del alérgeno con su IgE específica y esta a su vez con sus receptores celulares. Por consiguiente, la identificación y el abordaje de las causas es una pieza clave en el manejo de los niños con asma.

PUNTOS CLAVE

- El asma es un concepto sindrómico que engloba diferentes entidades clínicas, cuya evolución y pronóstico, así como la respuesta al tratamiento, varían.
- En los niños, particularmente a partir de la edad escolar, el fenotipo de asma más frecuente es el asma alérgica.
- Más del 80% de los niños asmáticos escolares y adolescentes están sensibilizados a uno o más alérgenos ambientales.
- El desarrollo fisiopatológico del asma alérgica comprende cuatro fases:
 - Fase de sensibilización, expansión y amplificación.
 - Fase de respuesta aguda.
 - Fase de respuesta tardía.
 - Fase de cronicidad y daño irreversible.
- Tanto la IgE total como la específica se relacionan con un peor control del asma y con un incremento de la gravedad, incluyendo el riesgo de hospitalizaciones y la reducción de la función pulmonar.
- La IgE puede alterar la respuesta inmune innata frente a virus, favoreciendo las exacerbaciones de asma inducidas por virus
- La inflamación bronquial nunca es una causa en sí misma, sino una consecuencia por lo que la identificación y el abordaje de las causas constituye una pieza clave en el manejo de los niños con asma.

BIBLIOGRAFÍA

- Akdis CA. Therapies for allergic inflammation: refining strategies to induce tolerance. [Nat Med. 2012;18:736-49.](#)
- Barcharier LB, Strunk RC, Mauger D, White D, Lemanske RF, Sorkness CA. Classifying asthma severity in children: mismatch between symptoms, medication use, and lung function. [Am J Respir Crit Care Med. 2004;170:426-32.](#)
- Beeh KM, Ksoll M, Buhl R. Elevation of total serum immunoglobulin E is associated with asthma in nonallergic individuals. [Eur Respir J. 2000;16:609-14.](#)
- Carroll WD, Lenney W, Child F, Strange RC, Jones PW, Whyte MK, *et al.* Asthma severity and atopy: how clear is the relationship? [Arch Dis Child. 2006;91:405-9.](#)
- Drazen JM. Asthma: the paradox of heterogeneity. [J Allergy Clin Immunol. 2012;129:1200-1.](#)
- Galli SJ, Tsai M, Piliponsky AM. The development of allergic inflammation. [Nature. 2008;454:445-54.](#)

- Galli SJ, Tsai M. IgE and mast cells in allergic disease. [Nat Med. 2012;18:693-704.](#)
- Gill MA, Bajwa G, George TA, Dong CC, Dougherty II, Jiang N, *et al.* Counterregulation between the FcεRI pathway and antiviral responses in human plasmacytoid dendritic cells. [J Immunol. 2010;184:5999-6006.](#)
- Johnston NW, Johnston SL, Duncan JM, Greene JM, Kebabze T, Keith PK, *et al.* The September epidemic of asthma exacerbations in children: a search for etiology. [J Allergy Clin Immunol. 2005;115:132-8.](#)
- Johnston NW, Johnston SL, Norman GR, Dai J, Sears MR. The September epidemic of asthma hospitalization: school children as disease vectors. [J Allergy Clin Immunol. 2006;117:557-62.](#)
- Murray CS, Poletti G, Kebabze T, Morris J, Woodcock A, Johnston SL, *et al.* Study of modifiable risk factors for asthma exacerbations: virus infection and allergen exposure increase the risk of asthma hospital admissions in children. [Thorax. 2006;61:376-82.](#)
- Nelson HS, Szeffler SJ, Jacobs J, Huss K, Shapiro G, Sternberg AL. The relationships among environmental allergen sensitization, allergen exposure, pulmonary function, and bronchial hyperresponsiveness in the Childhood Asthma Management Program. [J Allergy Clin Immunol. 1999;104:775-85.](#)
- Palomares O, Cramer R, Rhyner C. The contribution of biotechnology toward progress in diagnosis, management, and treatment of allergic diseases. [Allergy. 2014;69:1568-601.](#)
- Palomares O, Martín-Fontecha M, Lauener R, Traidl-Hoffmann C, Cavkaytar O, Akdis M, *et al.* Regulatory T cells and immune regulation of allergic diseases: roles of IL-10 and TGF-β. [Genes Immun. 2014;15:511-20.](#)
- Papadopoulos NG, Arakawa H, Carlsen KH, Custovic A, Gern J, Lemanske R, *et al.* International consensus on (ICON) pediatric asthma. [Allergy. 2012;67:976-97.](#)
- Parkin J, Cohen B. An overview of the immune system. [Lancet. 2001;357:1777-89.](#)
- Pongranic JA, Krouse RZ, Babineau DC, Zoratti EM, Cohen RT, Wood RA, *et al.* Distinguishing characteristics of difficult-to-control asthma in inner-city children and adolescent. [J Allergy Immunol. 2016;138:1030-41.](#)
- Pongranic JA, Krouse RZ, Babineau DC, Zoratti EM, Cohen RT, Wood RA, *et al.* Distinguishing characteristics of difficult-to-control asthma in inner-city children and adolescent. [J Allergy Immunol. 2016;138:1030-41.](#)
- Roth M, Zhao F, Zhong J, Lardinois D, Tamm M. Serum IgE induced airway smooth muscle cell remodeling is independent of allergens and is prevented by omalizumab. [PLoS One. 2015;10:e0136549.](#)
- Teach SJ, Gill MA, Togias A, Sorkness CA, Arbes SJ Jr, Calatroni A, *et al.* Preseasonal treatment with either omalizumab or an inhaled corticosteroid boost to prevent fall asthma exacerbations. [J Allergy Clin Immunol. 2015;136:1476-85.](#)
- Warner JO, Naspitz CK. Third International Pediatric Consensus statement on the management of childhood asthma. International Pediatric Asthma Consensus Group. [Pediatr Pulmonol. 1998;25:1-17.](#)
- Wu LC, Scheerens H. Targeting IgE production in mice and humans. [Curr Opin Immunol. 2014;31:8-15.](#)
- Wu LC, Zarrin AA. The production and regulation of IgE by the immune system. [Nat Rev Immunol. 2014;14:247-59.](#)

LECTURAS RECOMENDADAS

- Roth M, Zhao F, Zhong J, Lardinois D, Tamm M. Serum IgE induced airway smooth muscle cell remodeling is independent of allergens and is prevented by omalizumab. [PLoS One. 2015;10:e0136549.](#)
- Hinks TS, Zhou X, Staples KJ, Dimitrov BD, Manta A, Petrossian T, *et al.* Innate and adaptive T cells in asthmatic patients: Relationship to severity and disease mechanisms. [J Allergy Clin Immunol. 2015;136:323-33.](#)
- Palomares O, Sánchez-Ramón S, Dávila I, Prieto L, Pérez de Llano L, Leonart M, *et al.* dIvergEnt: how IgE axis contributes to the continuum of allergic asthma and anti-IgE therapies. [Int J Mol Sci. 2017;18. pii: E1328.](#)
- Larenas-Linnemann D, Nieto A, Palomares O, Pitrez PM, Cukier G. Moving toward consensus on diagnosis and management of severe asthma in children. [Curr Med Res Opin. 2017;1-22 \[en prensa\].](#)