

Remodelado de las vías aéreas en el asma

M. Perpiñá Tordera

Servicio de Neumología. Hospital Universitario La Fe. Valencia.

Uno de los temas clave todavía por dilucidar en el asma es por qué su evolución tiende a la cronicidad y cuáles son las razones que determinan la persistencia de anomalías en la función pulmonar del paciente asintomático y en remisión aparente¹. Barnes y Liew², en fecha reciente, han apuntado algunas hipótesis al respecto, que tienen en común estar relacionadas con lo que hoy se sabe que constituye el núcleo patogénico de la enfermedad, en cualquiera de sus formas y sea cual sea la causa subyacente: la inflamación de la vía aérea. De entre todas, quizá la que más interés despierta ahora es la que relaciona la progresión del proceso con determinadas modificaciones estructurales en el árbol bronquial, secundarias a los fenómenos de reparación-cicatrización que la propia inflamación conlleva cuando ésta se repite en el tiempo o es de gran intensidad³. Esas alteraciones, que se presentan a lo largo de la vía aérea⁴ e incluyen la hipertrofia/hiperplasia del músculo liso, la angiogénesis y el depósito de colágeno subepitelial y submucoso^{3,5}, van a determinar un engrosamiento de su pared, capaz de alterar el comportamiento mecánico de ésta debido al incremento de los componentes, a cambios en la composición bioquímica de los elementos allí presentes o a la suma de ambos factores.

El grupo de Peter Paré⁶ ha desarrollado, en una serie de elegantes trabajos, diversos modelos para explicar cómo el aumento de la capa muscular o el engrosamiento de los compartimientos de la vía aérea interna (epitelio, membrana basal, lámina reticular y tejido conjuntivo laxo entre la lámina reticular y el músculo liso) y externa (tejido conjuntivo laxo entre la capa muscular y el parénquima circundante) facilitan la reducción de la luz bronquial y el mantenimiento de la hiperrespuesta a estímulos contracturantes, sin necesidad de que haya una inflamación de carácter agudo. Una buena parte del engrosamiento de la pared está ocasionada, como se ha dicho, por el depósito de colágeno en la matriz extracelular. Diversos laboratorios han ampliado nuestros conocimientos sobre esta particular faceta del remodelado. La información aportada por la microscopía electrónica y las técnicas de inmunohistoquímica nos indican que es

sobre la lámina reticular donde ocurren algunos de los cambios más significativos. En el paciente asmático, el grosor de esta estructura puede llegar a ser el doble que en los individuos normales (10-15 μ frente a 5-8 μ) y se produce a expensas de colágenos tipos I, III y V, que son sintetizados, casi con total seguridad, por miofibroblastos asociados^{7,8}; el número de miofibroblastos corre paralelo con la magnitud del engrosamiento subepitelial⁸. El engrosamiento se detecta incluso cuando el diagnóstico del asma es reciente, a cualquier edad y aunque la enfermedad haya sido etiquetada de grado leve en razón a los síntomas y el nivel de obstrucción⁹. La observación no debe sorprender si se considera que el inicio *real* del asma y el diagnóstico definitivo no suelen coincidir temporalmente. En ese intervalo las vías aéreas del paciente ya han podido experimentar no uno, sino varios ciclos de inflamación, reparación, resolución y reorganización estructural. La magnitud del engrosamiento subepitelial no guarda relación con la duración del asma o la presencia o ausencia de atopia, pero sí con la gravedad clínica y funcional¹⁰.

Pero, además de colágeno, la vía aérea del asmático contiene también un exceso de fibronectina, tensacina y ciertos proteoglicanos y glucosaminoglicanos, como el hialuronán y el versicán^{7,11}. Todavía están por definir con precisión las implicaciones funcionales que conlleva el aumento de estas sustancias y de qué modo llegan a alterar el comportamiento mecánico de la vía aérea. Algunos datos señalan que los agregados de hialuronán-versicán, por ejemplo, podrían influir en la rigidez compresiva de la pared y afectar el equilibrio de los líquidos intersticiales, debido a su actividad osmótica¹¹.

No se conocen totalmente los mecanismos que dan origen a estas variaciones en la composición de la matriz extracelular, pero sin duda se encuentran implicados citocinas y factores de crecimiento liberados durante la inflamación, como el factor de crecimiento derivado de las plaquetas, el factor de crecimiento de tipo insulínico I, el factor de crecimiento transformador beta, el factor de necrosis tumoral alfa y el interferón gamma¹². Los dos primeros son potentes mitógenos de los fibroblastos y estimulan la producción de colágeno. Por su parte, el factor de crecimiento transformador beta favorece la síntesis de fibronectina a partir de las células epiteliales que, además, y, en presencia de interferón gamma y del factor de necrosis tumoral alfa, producen igualmente tensacina¹².

Correspondencia: Dr. M. Perpiñá Tordera.
Servicio de Neumología. Hospital Universitario La Fe. Valencia.

Recibido: 11-12-98; aceptado para su publicación: 22-12-98.

(Arch Bronconeumol 1999; 35: 199-201)

La descripción del remodelado quedaría incompleta si no se considerara, finalmente, la degradación que, asimismo, experimentan determinados componentes matriciales (elastina y proteoglicanos). Esta degradación puede incrementar la deformación de las paredes de las vías aéreas y reducir su capacidad para funcionar como carga sobre el músculo liso¹².

La pregunta que surge ante todo este conjunto de hechos es si resulta posible eliminar o reducir los cambios estructurales que sumariamente acabamos de comentar, porque si la respuesta fuera afirmativa estaríamos en condiciones de intentar impedir la progresión y la cronicidad del asma. La atención de los investigadores se ha dirigido aquí hacia los corticoides ya que, como es sabido, son las sustancias hoy disponibles más efectivas para neutralizar la inflamación asmática "aguda" (el infiltrado eosinófilo y el edema hístico). Pues bien, al menos tres trabajos han demostrado que, en el asma leve o moderada, el empleo prolongado de estos fármacos (4 meses o más), por vía inhalatoria y a dosis de al menos 800 µg/día, ocasiona, junto a la reducción de los síntomas y el grado de hiperrespuesta bronquial, una disminución en la mucosa de tensacina¹³ y del grosor de la lámina reticular^{14,15}, a expensas de un menor depósito de colágeno tipo III¹⁴; la disminución de colágeno tipo III se acompaña de un descenso en el número de eosinófilos, linfocitos T y fibroblastos y una menor expresión del factor de crecimiento de tipo insulínico 1¹⁵.

En definitiva, lo que estos estudios están poniendo de manifiesto es que la "fibrosis" que caracteriza al asma es, si no en todo sí en parte, sensible a los corticoides y que, en algún momento de la historia natural del asma (al principio de la misma), existe una oportunidad terapéutica que no podemos despreciar. La lógica de tal razonamiento se ve apoyada al analizar las observaciones clínicas realizadas por otros grupos que coinciden en una misma conclusión: cuanto más pronto se instaura el tratamiento antiinflamatorio en el asma del niño o del adulto, mayor es la mejoría de la función pulmonar obtenida¹⁶⁻¹⁸. Así las cosas, no debe extrañar que durante los últimos años se haya generalizado una fuerte corriente de opinión según la cual la medicación corticoidea debería instaurarse de forma precoz, una vez se ha establecido el diagnóstico del asma y aunque la gravedad del cuadro, en ese momento, se considere intermitente leve^{3,5,19}. Para los defensores de este punto de vista, retrasar tal medida es consentir la progresión de la inflamación, permitir la evolución de los cambios cicatriciales y, en último extremo, mantener la hiperrespuesta de la vía aérea y facilitar que la obstrucción bronquial pueda llegar, con el tiempo, a ser irreversible^{3,5,19}. Sin duda se trata de un cambio de estrategia sustancial, todavía no recogido en las normativas actuales sobre el manejo del asma y que plantea, hoy por hoy, no pocos problemas teóricos y prácticos. Por ejemplo, ¿qué dosis habría que utilizar?; ¿durante cuánto tiempo tendría que mantenerse la medicación?; ¿sería posible realizar "períodos de descanso"?; ¿qué impacto económico representaría esta medida?; ¿qué variables clínicas y/o funcionales deberían controlarse para estar seguros de que

la dosis y el tiempo de tratamiento están siendo efectivos?; ¿cómo asegurar el cumplimiento terapéutico?; ¿se utilizarían sólo esteroides o una combinación de esteroides y otros antiinflamatorios tipo antileucotrienos?; ¿qué efectos secundarios estaríamos dispuestos a asumir, sobre todo en el asma infantil?; ¿hasta qué punto el empleo continuado de esteroides durante la infancia puede llegar a alterar el funcionamiento de las células dendríticas presentadoras de antígeno o el crecimiento de sus pulmones?; ¿debería pautarse la medicación antiinflamatoria también en los niños con riesgo de desarrollar asma, pero sin asma actual?, y, por último, ¿hay suficientes evidencias actuales para poder afirmar que los corticoides impiden o controlan los fenómenos inflamatorios crónicos o cicatriciales relevantes, o sólo atenúan los epifenómenos?

La literatura especializada comienza ya a recoger ampliamente los argumentos en pro y en contra de los defensores y detractores (o menos defensores) de la intervención precoz, sobre todo para aplicarla en el asma que se desarrolla en la primeras etapas de la vida¹⁹. En cualquier caso, es evidente que aún se carece de soluciones satisfactorias para este conjunto de interrogantes y que será necesario realizar un buen número de estudios para poder encontrar la respuesta adecuada.

En la actualidad uno de ellos ya se está llevando a cabo. Se trata del estudio multicéntrico Steroid Treatment As Regular Therapy (START), que pretende incluir a más de 6.000 pacientes de ambos sexos, con edades comprendidas entre 6-60 años y con un asma leve persistente de diagnóstico reciente (preferentemente durante el año previo a la inclusión). Se trata de un estudio prospectivo de 5 años de duración, dividido en dos partes: la primera, de 3 años, doble ciego aleatorizada con dos grupos paralelos (esteroide inhalado o placebo), y la segunda, de 2 años, en tratamiento abierto (esteroide inhalado). La variable principal de eficacia durante el primer período, será el tiempo transcurrido hasta la aparición del primer acontecimiento grave relacionado con el asma; se considerará el porcentaje de cambio de FEV₁ posbroncodilatador respecto al basal como variable principal a lo largo de todo el estudio.

Hasta que se conozca al final de éste u otros ensayos clínicos similares, la polémica seguirá sin solventarse. Está dentro de lo posible que la conclusión última no sea radicalmente categórica (*sí o no*) y que, ante una enfermedad tan compleja como el asma (quizá mejor *las asmas*), haya que terminar con un *depende*. No se puede descartar que la intensidad del remodelado y de las alteraciones cicatriciales de la vía aérea varíe de unos enfermos a otros, en función de determinantes genéticos, o que algunos inductores del asma sean más prorremodeladores que otros³. Los resultados observados por Oswald et al²⁰, en su seguimiento durante 28 años de una serie de niños con asma, aportan, por último, un punto importante de reflexión sobre el tema, al detectar que los pacientes con asma leve al inicio y sin tratamiento esteroideo inhalado no evidenciaron, al cerrar el estudio, una peor función pulmonar que los que habían sido tratados.

El debate está abierto.

BIBLIOGRAFÍA

1. Brown PJ, Greville HW, Finucane KE. Asthma and irreversible airflow obstruction. *Thorax* 1984; 39: 131-136.
2. Barnes PJ, Liew FW. Why does asthma become persistent? *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153: 23-25.
3. Boulet LP. Airway remodelling in asthma. *Clin Asthma Rev* 1997; 1: 55-62.
4. Roche WR. Inflammatory and structural changes in the small airways in bronchial asthma. *Am J Care Med* 1998; 157: 191-194.
5. Bousquet J, Chanez P, Lacoste JY et al. Asthma: a disease remodeling the airways. *Allergy* 1992; 47: 3-11.
6. Wiggs BR, Bosken C, Paré PD, James A, Hogg JC. A model of airway narrowing in asthma and in chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145: 1.251-1.258.
7. Roche WR, Beasley R, Williams JH, Holgate ST. Subepithelial fibrosis in the bronchi of asthmatics. *Lancet* 1989; i: 520-524.
8. Brewster CEP, Howarth PH, Djukanovic R, Wilson J, Holgate ST, Roche WR. Myofibroblasts and subepithelial fibrosis in bronchial asthma. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1990; 3: 507-511.
9. Laitinen LA, Laitinen A, Haathela T. Airway mucosal inflammation even in patients with newly diagnosed asthma. *Am Rev Respir Dis* 1993; 147: 697-704.
10. Chetta A, Foresi A, Del Donno M, Bertorelli G, Pesci A, Oliveri D. Airways remodeling is a distinctive feature of asthma and is related to severity of disease. *Chest* 1997; 111: 852-857.
11. Roberts CR. Is asthma a fibrotic disease? *Chest* 1995; 107: 111-118.
12. Roberts CR, Okazawa M, Wiggs B, Paré PD. Airway wall thickening. En: Barnes PJ, Grunstein MM, Leff AR, Woolcock AJ, editores. *Asthma*. Filadelfia: Lippincott-Raven, 1997; 925-935.
13. Laitinen A, Altraja A, Linden M et al. Treatment with inhaled budesonide and tensacin expression in bronchial mucosa of allergic asthmatics. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149: 942.
14. Trigg CJ, Manolitsas ND, Wang J et al. Placebo-controlled immunopathologic study of four months of inhaled corticosteroids in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150: 17-22.
15. Hoshino M, Nakamura Y, Sim JJ et al. Inhaled corticosteroid reduced lamina reticularis of the basement membrane by modulation of insulin-like growth factor (IGF)-I expression in bronchial asthma. *Clin Exp Allergy* 1997; 28: 568-577.
16. Haahtela T, Jarvinen M, Kava T et al. Effects of reducing or discontinuing inhaled budesonide in patients with mild asthma. *N Engl J Med* 1994; 331: 700-705.
17. Agertoft L, Pedersen S. Effects of long-term treatment with and inhaled corticosteroid on growth and pulmonary function in asthmatic children. *Respir Med* 1994; 88: 373-381.
18. Selroos O, Pientinalho A, Lofroos AB, Riska H. Effect of early vs. late intervention with inhaled corticosteroids in asthma. *Chest* 1995; 108: 1.228. 1.234.
19. Pedersen S, Warner JO, Price JF. Early use of inhaled steroids in children with asthma. *Clin Exp Allergy* 1997; 27: 995-1.006.
20. Oswald H, Phelan PD, Lanigan A et al. Childhood asthma and lung function in mid-adult life. *Pediatr Pulmonol* 1997; 23: 14-20.