

ARCHIVO HISTÓRICO



El presente artículo corresponde a un archivo originalmente publicado en el **Boletín de la Escuela de Medicina**, actualmente incluido en el historial de **Ars Medica Revista de ciencias médicas**. El contenido del presente artículo, no necesariamente representa la actual línea editorial. Para mayor información visitar el siguiente

vínculo: <http://www.arsmedica.cl/index.php/MED/about/submissions#authorGuidelines>

PATOGENIA DE LAS ENFERMEDADES PULMONARES OBSTRUCTIVAS CRONICAS

Dra. GISELLA BORZONE TASSARA*

Las enfermedades obstructivas de la vía aérea constituyen un grupo heterogéneo de condiciones que tienen en común el estrechamiento de las vías aéreas con el consecuente aumento de la resistencia al flujo de aire y aumento del trabajo respiratorio. Estas condiciones difieren tanto en el sitio y mecanismo de la obstrucción, como en su etiología. Enfocaremos los aspectos patogénicos del asma y de la limitación crónica del flujo aéreo (LCFA) causada por tabaco y la relacionada a bronquiectasias.

ASMA

Es una condición fisiopatológica que se caracteriza por:

a) Disminución del calibre bronquial debido a aumento de la reactividad bronquial frente a distintos estímulos, que es reversible espontánea o farmacológicamente.

b) La presencia de inflamación de las vías aéreas, con infiltración de eosinófilos y células cebadas junto a descamación del epitelio y engrosamiento y desorganización de los tejidos de la pared bronquial que perpetúa la hiperreactividad bronquial.

El concepto de que el asma es una enfermedad fundamentalmente inflamatoria ha cambiado el enfoque fisiopatológico y ha llevado al desarrollo de una gran cantidad de investigaciones sobre el papel que cumple cada una de las células inflamatorias en los cambios anatómicos y funcionales.

Debido a que los modelos experimentales de asma tienen escasa similitud con la enfermedad humana, se ha usado el lavado broncoalveolar y las biopsias bronquiales de pacientes asmáticos para conocer más del proceso inflamatorio.

El pulmón de los pacientes que mueren de un ataque agudo de asma muestra edema de las vías aéreas, infiltración celular, taponos mucosos y descamación de células epiteliales. La biopsia bronquial de pacientes con asma no fatal, por otro lado, también presenta algunos de los cambios descritos, como

edema de la mucosa e infiltración celular con eosinófilos, células plasmáticas y linfocitos, con o sin engrosamiento de la membrana basal.

Las características fisiopatológicas y clínicas del asma derivan de la interacción entre las células inflamatorias y las células epiteliales que resulta en la liberación de distintos mediadores que inducen el reclutamiento de más células inflamatorias: células cebadas, eosinófilos, macrófagos y linfocitos (Figura 1). La inflamación de la vía aérea en el asma involucra múltiples fases comunes a cualquier proceso inflamatorio, más algunas características propias del asma.

Los estímulos antigénicos, el ejercicio, los virus y los inhibidores de la ciclo-oxigenasa constituyen los principales estímulos. Se ha vuelto a proponer que el asma de la mayoría de los pacientes tendría una base alérgica, basado en dos hallazgos recientes:

a) La alta incidencia de asma en individuos expuestos en la infancia a alérgenos.

b) La demostración de que existe una correlación entre los niveles de IgE y la probabilidad de presentar asma, al ajustar por edad y sexo estos niveles. Se desconoce, sin embargo, si la IgE se asocia o es causa de la inflamación.

La activación de los mastocitos, a través de la expresión de receptores de IgE, lleva a la activación de una red de comunicación entre células. El linfocito T es una de ellas, y a través de la liberación de una serie de citoquinas proinflamatorias y de su interacción con los eosinófilos, juega un papel importante en la inflamación. Se sabe que luego de la estimulación con alérgenos ocurre migración de neutrófilos a las 2 horas y de eosinófilos dentro de 8-48 horas. El reclutamiento de células inflamatorias está modulado por al menos dos mecanismos:

a) Factores quimiotácticos como leucotrieno B₄ (LTB₄), factor activador de plaquetas (PAF), factores del complemento como C5a e interleukina 8.

b) El efecto de la interleukina 1 y del factor de necrosis tumoral liberados por las células inicialmente activadas, sobre

* Profesor Auxiliar de Medicina, Departamento de Enfermedades Respiratorias.



Figura 1. Participación de células inflamatorias en la patogenia del asma.

la expresión de moléculas de adhesión en la superficie de las células epiteliales y de los PMN, favoreciendo la migración transvascular de células inflamatorias. Los mediadores inflamatorios dañan el epitelio respiratorio manteniendo la hiperreactividad y la obstrucción bronquiales.

Otro aspecto interesante de considerar son las infecciones respiratorias que acentúan los síntomas de los asmáticos. Varios estudios epidemiológicos prospectivos demuestran que son las infecciones virales y no las bacterianas las que se asocian con aumento de los síntomas. En general, se acepta que los efectos de la infección viral sobre los síntomas de asma son independientes del tipo de virus.

LCFA POR TABACO

Bajo esta denominación se agrupan la inflamación crónica de las vías aéreas y el enfisema pulmonar causados por el tabaco. El enfisema pulmonar, que se caracteriza por una destrucción de las estructuras alveolares, y la bronquitis crónica, que presenta cambios fundamentalmente inflamatorios,

constituyen dos procesos diferentes que se presentan frecuentemente asociados en pacientes con obstrucción crónica de las vías aéreas. De los factores patogénicos estudiados (ambientales, infecciosos), el tabaquismo es el que más se correlaciona con los síntomas de bronquitis crónica durante la vida y con la extensión de las alteraciones destructivas en los estudios postmortem. Sin embargo, es interesante destacar que existen notables variaciones de susceptibilidad individual a los efectos del humo del cigarrillo y es de todos sabido que muchos fumadores no presentan alteraciones pulmonares, mientras que en algunos predominan los cambios inflamatorios y en otros los cambios destructivos. A pesar que se ha avanzado mucho en el conocimiento de la patogenia, gracias a los estudios epidemiológicos y fisiológicos, los mecanismos celulares y moleculares involucrados en la patogenia de las enfermedades pulmonares obstructivas crónicas son aún desconocidos.

El enfisema se define como un proceso caracterizado por agrandamiento permanente de los espacios aéreos producido por destrucción de paredes alveolares. Se distinguen distintos tipos de enfisema, entre los cuales destacan:

a) El enfisema centroacinar, cuyo compromiso está en el centro del acino, que se encuentra generalmente en las zonas superiores del pulmón y se asocia al tabaquismo.

b) El enfisema panacinar, mucho menos frecuente, que se caracteriza por tener la totalidad del acino comprometido y por afectar a la totalidad del pulmón o por tener preferencia por las zonas más basales.

La patogenia del enfisema producido por cigarrillo fue un misterio hasta el descubrimiento de la asociación existente entre el enfisema panacinar y la deficiencia hereditaria del inhibidor de proteinasa alfa-1 (IP-a1) y hasta conocerse el efecto sobre el pulmón de la instilación de enzimas proteolíticas. El factor IP-a1 es una proteína glicosilada que inhibe enzimas proteolíticas, entre las cuales la más importante es la elastasa de los neutrófilos, que degrada la mayoría de las proteínas estructurales del pulmón. En individuos normales, este factor se produce en el hígado y se encuentra en altas concentraciones en el suero. En condiciones de déficit congénito de este factor, se liberan cantidades insuficientes desde el hígado, lo que ocasiona un desbalance entre proteinasas y antiproteinazas en el pulmón, con el desarrollo rápido de enfisema a temprana edad.

El daño estructural del pulmón con el cigarrillo también se produce frente al desbalance entre la producción de enzimas proteolíticas y la disponibilidad de inhibidores de las enzimas proteolíticas (Figura 2). El pulmón del fumador presenta un aumento de las fuentes de elastasa y de otras enzimas proteolíticas y, al mismo tiempo, una inactivación del factor IP-a1. En los fumadores, los alveolos y vías aéreas pequeñas están infiltrados con macrófagos y polimorfonucleares reclutados al pulmón a través de una serie de mecanismos complejos, los cuales elaboran oxidantes y proteasas capaces de dañar al factor IP-a1. Además de estos factores celulares, una gran cantidad de compuestos que forman parte del humo del cigarrillo contribuyen al daño del factor IP-a1 y también a

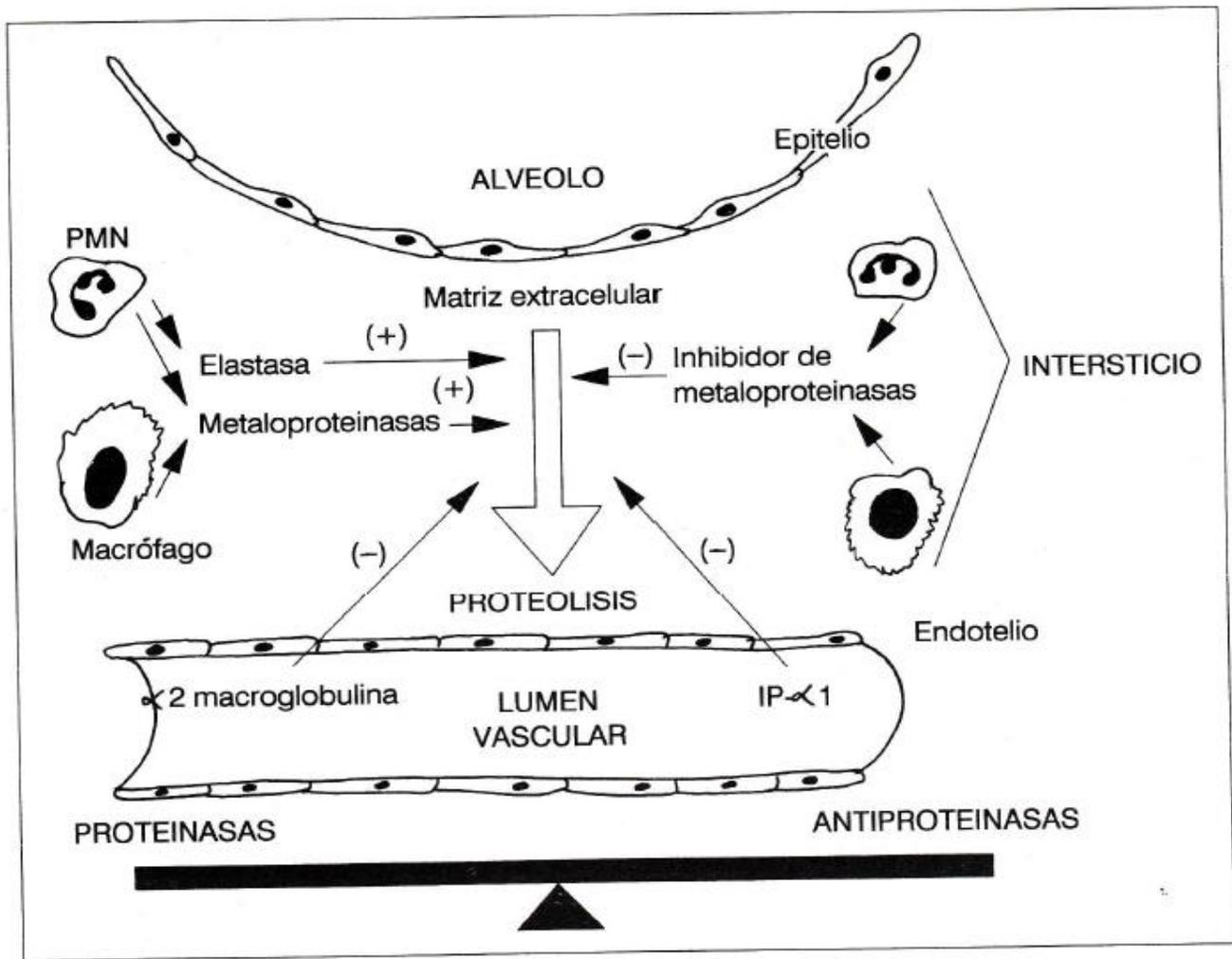


Figura 2. Balance entre los sistemas que favorecen (+) y los que previenen (-) la proteólisis de la matriz extracelular.

la inactivación de otras antiproteinasas: el humo del cigarrillo aporta anión superóxido y óxido nítrico directamente al pulmón y al mismo tiempo estimula la producción de anión superóxido, óxido nítrico, proteinasas y mediadores inflamatorios a partir de los macrófagos y polimorfonucleares neutrófilos. Además, se piensa que el humo del cigarrillo favorece la producción de enfisema afectando la actividad de la lisil oxidasa, enzima necesaria para la síntesis de elastina, y depositando cadmio en el pulmón, sustancia capaz de producir enfisema.

Una de las críticas a la hipótesis del balance entre proteinasas y antiproteinasas en el enfisema se relaciona con el hecho de que la obstrucción bronquial que se ve en el adulto muchas veces está determinada muy temprano en la vida. De hecho, es posible que alteraciones en el desarrollo del pulmón puedan estar asociadas a mayor susceptibilidad a los efectos del humo del cigarrillo.

El componente bronquial de la LCFA está representado por inflamación crónica de los bronquiolos terminales y respiratorios, fibrosis de sus paredes y obliteración de las vías

aéreas, con hiperplasia de las células caliciformes y de las glándulas del epitelio bronquial. Si bien una gran variedad de estímulos, entre los que se encuentran gases irritantes, endotoxinas, proteasas, ácidos, virus, polución ambiental y exposición a ambientes ocupacionales contaminados, son capaces de inducir estas lesiones, el hábito tabáquico constituye el factor más importante. Las alteraciones anatómicas características son el resultado no sólo del efecto directo de uno o más agentes, sino que también del efecto de los mediadores liberados por los polimorfonucleares presentes en el lumen y en las paredes bronquiales.

LCFA POR BRONQUIECTASIAS

El término bronquiectasias se refiere al proceso patológico caracterizado por dilatación anormal y permanente de bronquios cartilaginosos segmentarios o de sus ramas, debido a la destrucción de componentes musculares y elásticos en sus paredes. La definición excluye las dilataciones transito-

rias que ocurren luego de una neumonía, por ejemplo. Entre los factores iniciadores destacan la infección, los agentes químicos inhalados, la alteración de la respuesta inmune genética o adquirida y factores mecánicos con obstrucción bronquial.

La principal causa de las alteraciones bronquiales la constituyen los mediadores de la inflamación, la cual se puede presentar en las siguientes condiciones:

1.- En individuos con mecanismos de defensa de la vía aérea conservados, la causa son las infecciones por gérmenes agresivos y necrotizantes tales como el bacilo de Koch, *Haemophilus pertussis*, adenovirus, virus del sarampión y gérmenes anaeróbicos.

2.- En pacientes con alteración de los mecanismos de defensa (alteraciones de la motilidad ciliar, trastornos de las propiedades de las secreciones, inmunodeficiencia), es posible el desarrollo de gérmenes menos virulentos como causantes de bronquiectasias.

3.- En enfermos con obstrucción bronquial por tumores endobronquiales, estenosis post TBC y cuerpos extraños, en que se establece un círculo vicioso entre obstrucción, retención de secreciones e infección.

La proliferación bacteriana implica un aumento de factores quimiotácticos con acumulación de neutrófilos en bronquios y parénquima vecino. El efecto acumulativo de las enzimas proteolíticas (colagenasa y elastasa), de especies reactivas derivadas del oxígeno liberados por los neutrófilos, al igual que otros productos de la inflamación, contribuyen a la necrosis tisular de la pared bronquial.

Junto a los cambios bronquiales se encuentran dilataciones de las arterias bronquiales, las que además muestran

extensas anastomosis con vasos de la circulación funcional pulmonar, las que explican las frecuentes hemoptisis que presentan los pacientes con bronquiectasias.

Las alteraciones estructurales características de las bronquiectasias dificultan la eliminación de secreciones y determinan nuevos episodios de infección con la consiguiente progresión del daño bronquial.

Las alteraciones funcionales son variables, dependiendo de la extensión de las lesiones. En casos de bronquiectasias bilaterales y extensas se comprometen las vías aéreas pequeñas y se desarrolla una LCFA que puede progresar hasta la insuficiencia respiratoria global. La mayoría de los estudios que evalúan las alteraciones funcionales en relación a la extensión de las bronquiectasias encuentran difícil separar la contribución del enfisema, que coexiste en muchos pacientes.

REFERENCIAS ESCOGIDAS

1. Wenzel S.E. Asthma as an inflammatory disease. *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine* 15(2):106-116, 1994.
2. Evans M, Pryor W. Cigarette smoking, emphysema, and damage to α -1 proteinase inhibitor. *Am. J. Physiol.* 266:L593-L611, 1- 994
3. Cherniack N.S. *Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. W.B. Saunders Co. 1991.
4. Barnes P.J. Cytokines as mediators of chronic asthma. *Am J. Respir. Crit. Care Med.* 150: S42-549, 1994
5. Woolcock A.J., Ollerenshaw S. Studies of airway inflammation in asthma and chronic airflow limitation. *Am. J. Respir. Crit. Care Med* 150: S103-S105, 1994.