

EDITORIAL

EL MÚSCULO LISO BRONQUIAL REVALORIZADO

Desde que en 1959 se definió el asma como “una enfermedad caracterizada por amplias variaciones, en cortos períodos de tiempo, de la resistencia al flujo de las vías aéreas” (1), hasta el actual concepto de que “el asma es un trastorno inflamatorio crónico de las vías aéreas, en el que muchas células y elementos celulares desempeñan un papel primordial” (2), ha habido un notable progreso en el conocimiento de los elementos implicados en el inicio y progreso de la enfermedad.

Conocida la participación del sistema nervioso autónomo, adrenérgico y colinérgico, en el mantenimiento del calibre bronquial, en virtud de los receptores específicos para los respectivos neurotransmisores situados en la membrana del músculo liso, la patogenia del asma se centró en una posible disfunción del equilibrio entre ambos sistemas neurológicos debida a alguna alteración de los receptores β_2 -adrenérgicos, con el consiguiente predominio de la acción constrictora colinérgica. En relación con esta suposición, en un principio tuvo cierta notoriedad la teoría β -adrenérgica de Szentivanyi que especulaba sobre diversas alteraciones en el número o acción de esos receptores, que explicarían la existencia de la hiperirritabilidad o hiperreactividad (3).

Durante algún tiempo, la hiperreactividad bronquial o broncolabilidad fue considerada la base de la patogenia del asma, aunque los mecanismos no estuvieran suficientemente aclarados. Sin embargo, pronto empezó a ganar terreno la hipótesis, con posterioridad ampliamente aceptada, de que la inflamación bronquial es la causa primordial de la enfermedad y, sobre todo, de la cronicación del proceso. Llegó a conocerse la intervención de distintas células y sus mediadores en la producción de la reacción inflamatoria, a cargo sobre todo de los eosinófilos y los mastocitos, células que caracterizan la inflamación alérgica.

Como consecuencia de la inflamación se producen lesiones de la mucosa bronquial que dejan al descubierto terminaciones nerviosas vagales, cuyo estímulo por diversas sustancias o alérgenos es el origen del reflejo broncoconstrictor (4). De ahí se dedujo que la hiperreactividad bronquial era un fenómeno secundario a la inflamación. La inflamación, por consiguiente, llegó a ocupar el lugar preeminente en la etiopatogenia del asma. De esto se dedujo que el tratamiento primordial del asma son los corticoides sobre todo, administrados por inhalación. Sin duda, este tratamiento, ampliamente utilizado, ha tenido una participación fundamental en la mejor evolución y el pronóstico de la enfermedad.

Es evidente que puede haber hiperreactividad sin inflamación y también, inflamación sin hiperreactividad (5, 6). Muchos niños, entre cuyos familiares próximos hay enfermos de asma atópica, tienen sus primeras crisis de disnea en los primeros meses de vida, sin que hayan padecido ninguna infección viral (especialmente virus respiratorio sincitial [VRS]). Esto sugiere la existencia de hiperreactividad bronquial primaria, familiar, al mismo tiempo que la posible predisposición atópica.

La identificación en el cromosoma 5q31 de un gen relacionado con el receptor β_2 -adrenérgico y la posterior identificación de determinadas mutaciones en el codon que codifica al mismo receptor, apoyan la existencia de hiperreactividad bronquial congénita, al haberse relacionado alguna de esas mutaciones con la gravedad del asma (7).

Es bien sabido el papel fundamental que desempeñan los mastocitos en la patogenia del asma, incluso del asma no atópica (8, 9). Además de la histamina y otros mediadores que provocan constricción del músculo liso, otros mediadores atraen las células responsables de la reacción inflamatoria (eosinófilos, neutrófilos). Por lo tanto, los mastocitos contribuyen tanto a la constricción del músculo liso, como a la inflamación (10, 11). Conocida la situación de estas células en la submucosa bronquial, un estudio reciente ha puesto de manifiesto su ubicación también en el músculo liso, en mayor proporción en pacientes asmáticos que en los controles sanos o en enfermos con bronquitis eosinofílica, que no cursa con broncospasmo. Y todavía más, la mayor intensidad de la hiperreactividad, valorada por la respuesta a la inhalación de metacolina, parece relacionada con la mayor concentración de mastocitos (12).

Está por demostrar si esa mayor cantidad de mastocitos en el músculo liso bronquial se corresponde con una mayor secreción en los asmáticos de un conocido factor que regula el crecimiento, la función y la supervivencia de los mastocitos, y que se encuentra unido a la membrana del músculo liso (13, 14).

Por último, un trabajo experimental recién publicado (15) muestra los cambios en la sensibilidad del músculo liso, como consecuencia de la liberación de IL-5 e IL-1 β inducida por linfocitos T, demostrando una vez más, la participación preeminente del músculo liso en la patogenia de la broncoconstricción (16).

Por consiguiente, sin restar la importancia que indudablemente tiene la reacción inflamatoria en la reducción del flujo aéreo, los trabajos comentados vuelven a situar al músculo liso como primer elemento en la patogenia del asma, con las implicaciones terapéuticas que en un futuro puedan derivarse de este hecho (11, 17, 18).

F. Muñoz-López

BIBLIOGRAFÍA

1. Ciba Fundation Guest Symposium. Terminology, definitions and classification of chronic pulmonary emphysema and related conditions. *Thorax* 1959;14:286.
2. Global Strategy for Asthma management and prevention. National Institutes of Health. Revised 2002. NIH Publication n.º 02-3659.
3. Szentivanyi A, Fishel CW. The beta-adrenergic theory and cyclic AMP-mediated control mechanisms in human asthma. Cap 10 en: E.B. Weiss and M.S. Segal: *Bronchial asthma. Mechanisms and Therapeutics*. Boston: Little Brown, 1976.
4. Barnes PJ. Is asthma a nervous disease? *Chest* 1995;119S-124S.
5. Chapman D, Foster A, Morley J. The relationship between inflammation and hyperreactivity of the airways in asthma. *Cl Exp Allergy* 1993;23:168-71.
6. Brusasco V, Crimi E, Pellegrino R. Airway hyperresponsiveness in asthma: Not just a matter of airway inflammation. *Thorax* 1998;53:992-8.
7. Liggett SB. Polymorphisms of the β_2 -adrenergic receptor and asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156:S156-S62.
8. Carroll NG, Mutavdzic S, James AL. Distribution and degradation of airway mast cells in normal and asthmatic subjects. *Eur Respir J* 2002;19:879-85.
9. Kraneveld AD, Van der Kleij HPM, Koll M, Van Houwelingen AH, Weitenber ACD, Redegeld FAM. Key role for mast cells in nonatopic asthma. *J Immunol* 2002;169:2044-53.
10. Chung KF. Airway smooth muscle cells: Contributing to and regulating airway mucosal inflammation? *Eur Respir J* 2000;15:961-8.
11. Schmidt D, Rabe KF. Immune mechanisms of smooth muscle hyperreactivity in asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2000;105:673-82.
12. Brightling CE, Bradding P, Fiona AS, Holgate S, Wardlaw AJ, Pavord ID. Mast-cell infiltration of airway smooth muscle in asthma. *N Engl J Med* 2002;346:1699-705.
13. Black J. The role of mast cells in the pathophysiology of asthma. *N Engl J Med* 2002;346:1742-3.
14. Kassel O, Schmidlin F, Duvernelle C, Gasser B, Massard G, Frossard N. Human bronchial smooth cells in culture produce stem cell factor. *Eur Respir J* 1999;13:951-4.
15. Hakonarson H, Whelan R, Leiter J, Kim C, Chen M, Campbell D, et al. T lymphocyte-mediated changes in airway smooth muscle responsiveness are attributed to induced autocrine release and actions of IL-5 and IL-1 β . *J Allergy Clin Immunol* 2002;110:624-33.
16. Gunst SJ, Tang DD. The contractile apparatus and mechanical properties of airway smooth muscle. *Eur Respir J* 2000;15:600-16.
17. Page S, Ammit AJ, Black JL, Armour CL. Human mast cell and airway smooth muscle cell interactions: Implications for asthma. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2001;281:L1313-23.
18. Stephens NL. Airway smooth muscle. *Lung* 2001;176:333-73.