

# Factores de riesgo en asma

## Risk factors in asthma

LUIS CARABALLO • CARTAGENA

El asma es una enfermedad respiratoria crónica muy común y de origen desconocido. Su prevalencia ha aumentado en los últimos años convirtiéndose en un problema de salud pública y en algunos lugares ha alcanzado niveles de epidemia. En Colombia la prevalencia de asma es de aproximadamente 10% y la población infantil es la más afectada

(1, 2). La mortalidad ha variado en los últimos 15 años pero la tasa de 1.6 para 1994 es todavía elevada (3). En un estudio reciente se observó que el 56% de los asmáticos

---

Dr. Luis Caraballo: DSc. Instituto de Investigaciones Inmunológicas. Universidad de Cartagena. Cartagena de Indias.

tenían gastos mensuales cercanos a \$350.000.00 por causa de la enfermedad y en un 7% la cifra fue superior. Más de la mitad de los pacientes habían faltado al trabajo o a la escuela en los últimos seis meses (2). Aunque se desconoce su etiología, se considera que el asma es un problema multifactorial en cuya patogénesis intervienen factores genéticos y ambientales.

### Hipótesis sobre la etiología del asma

Históricamente, la medicina ha trabajado sobre numerosas opiniones acerca de los mecanismos que originan el asma, incluyendo los infecciosos, alérgicos, etc. Hoy sobreviven varias hipótesis en torno al origen, patogénesis e historia natural del asma, ninguna de las cuales ha sido confirmada, pero se mantienen en continuo análisis mientras sirven de guía para ampliar considerablemente nuestros conocimientos sobre esta curiosa enfermedad.

El importante papel del músculo liso en la patogénesis del asma ha despertado siempre la sospecha de que una alteración intrínseca de este elemento de la vía aérea pueda ser responsable de la hiperreactividad bronquial que acompaña a la enfermedad. Aunque esta posibilidad no se ha descartado aún, los estudios genéticos abiertamente dirigidos a evaluarla no son muy frecuentes. Si bien se han descrito anomalías de la contracción de la musculatura bronquial en distintas cepas de animales, lo cual sugiere un componente genético importante, generalmente estas alteraciones se siguen considerando como secundarias a procesos externos del micro ambiente, como la inflamación.

Dada la estrecha relación del asma con la respuesta alérgica (Th2) mediada por IgE y otros componentes inflamatorios, se ha mantenido la idea de que la enfermedad es el resultado de una alteración de la regulación o de los mecanismos efectores de la respuesta inmune, que la dirige hacia un patrón Th2, lo que hace que la población susceptible responda con más frecuencia e intensidad a los estímulos ambientales con una respuesta inflamatoria que sería la causa de la hiperreactividad bronquial y demás características fisiopatológicas del asma.

Una hipótesis distinta tiene en cuenta los cambios funcionales y anatomopatológicos de la remodelación ("remodelling") de las vías aéreas que se observa en el asma y aún antes de que aparezcan sus síntomas. Se plantea que una alteración intrínseca de las células epiteliales que integran la unidad trófica epitelio-mesenchima convierte a algunas personas en susceptibles de que estímulos externos, ya sean alérgicos o irritantes, reactiven la unidad y se inicie un proceso de reestructuración de consecuencias adversas para el pulmón. Este supuesto se extiende hasta considerar que las mismas alteraciones primarias de la unidad trófica facilitan la generación de una respuesta alérgica Th2.

Todas estas hipótesis tienen en cuenta que los elementos inductores externos (ambientales) actúan sobre un componente genético individual que puede predisponer o proteger

contra la enfermedad. De esta manera, el resultado final estará determinado por las complejas interacciones entre genes y, entre genes y ambiente.

### Los factores de riesgo ambientales

Son bien reconocidos y ampliamente sustentados los efectos del humo de cigarrillo y de los alérgenos como factores de riesgo para el desarrollo de asma, tanto en la infancia como en la edad adulta (4). Sin embargo, el papel de otros factores como la contaminación ambiental, las infecciones respiratorias virales y las parasitosis intestinales, está menos confirmado. Dado que el asma es una enfermedad con un alto componente alérgico, se ha prestado especial atención a los factores ambientales que puedan influir sobre la respuesta inmune, ya sea promoviendo el componente Th2 (fuertemente asociado a las alergias) o disminuyendo el componente Th1, cuyas citoquinas ejercen, en general, una acción anti alérgica. Esos factores incluyen, entre otros, las infecciones bacterianas, virales y parasitarias, al igual que la colonización del intestino con la flora microbiana normal. Como la mayoría de los casos de asma aparecen durante la infancia, estos elementos tendrían que estar presentes durante los primeros años de vida, e inclusive en el período prenatal. Según esta idea, la aparición del fenotipo asma en una persona genéticamente susceptible, sería el resultado del predominio, en el hábitat y tiempo apropiados, de estímulos antigénicos y coadyuvantes inmunológicos, capaces de generar la respuesta alérgica o los cambios inflamatorios bronquiales que acompañan la enfermedad.

Se ha observado que la prevalencia de los problemas alérgicos como el asma varía dramáticamente entre zonas del planeta, entre países y aún regiones de un mismo país, lo que sustenta la importancia de analizar el componente ambiental, aunque son pocas las particularidades ambientales que han sido relacionadas objetivamente con dichas variaciones epidemiológicas. Entre las posibilidades más citadas se encuentran las condiciones socioeconómicas (que influirían en el grado de higiene, los hábitos alimenticios, tipos de vivienda, nivel de contaminación ambiental, etc.) y las condiciones climáticas que afectarían el tipo y nivel de exposición a alérgenos.

En el planeta existen dos ambientes bastante diferentes en cuanto a clima y situación socioeconómica de la mayoría de los países, ellos corresponden a las regiones templadas y la zona tropical. Sin embargo, no se ha demostrado que existan diferencias significativas en la prevalencia de asma entre estos dos ambientes, aunque en cada uno de ellos se encuentran cifras altas y bajas de prevalencia, lo que hace pensar que el problema requiere un análisis más global y el descubrimiento de los factores responsables de este patrón epidemiológico.

La búsqueda de respuestas a estos interrogantes ha llevado a analizar modelos epidemiológicos extremos como los que se dan en centros urbanos de países altamente

desarrollados, en los que la prevalencia de asma y otras alergias es alta, y sitios localizados en áreas rurales (varios de ellos en el trópico) observándose una baja prevalencia de la enfermedad. Los resultados de estos estudios sugieren que la exposición a endotoxina a edad temprana, como sucede en las granjas, y las infecciones parasitarias crónicas y severas (especialmente por *Schistosoma*) que se dan en algunos sitios del trópico, son factores protectores para la aparición de enfermedades alérgicas. Sin embargo, los datos epidemiológicos de muchos países subdesarrollados muestran que en las áreas urbanas la prevalencia de asma es alta, algunas veces mayor que en países industrializados, indicando que en esos sitios, la población, aunque no viva en las mejores condiciones higiénicas, está expuesta a factores de riesgo que superan los posibles efectos anti alérgicos de las infecciones.

Hay razones para suponer que entre dichos factores están la exposición a los alérgenos de ácaros y las infecciones intestinales leves por helmintos. Es sabido que la exposición a alérgenos de ácaros en el trópico es intensa y permanente, lo que constituye un estímulo inmunológico desde la infancia, cuyos efectos sobre la sensibilización temprana empiezan a detectarse. En un estudio efectuado en Brasil, la sensibilización contra ácaros estaba presente en niños desde los 6 meses de edad, mientras que esto mismo sucede después del primer año de edad en países europeos. Tal vez esto explica la elevada frecuencia de sensibilización por ácaros en asmáticos del trópico, la cual alcanza hasta un 95% en algunas ciudades.

Desde hace más de 20 años se sospecha que las infecciones por parásitos intestinales pudieran ser un adyuvante para la aparición de enfermedades alérgicas debido a la intensa estimulación de la síntesis de IgE que las acompañan; pero los resultados de los análisis han sido contradictorios, ya que algunos apoyan esa hipótesis y otros la rechazan. Estas investigaciones epidemiológicas, sumadas a los estudios básicos de la respuesta alérgica durante las parasitosis, han generado la idea de que las infecciones leves por parásitos podrían ser un factor predisponente a las alergias. En concordancia con este planteamiento, recientemente se ha encontrado que la presencia de anticuerpos IgE contra *Áscaris* constituye un fuerte factor de riesgo para varias enfermedades alérgicas, incluyendo el asma (5).

### Los factores de riesgo genéticos

La genética del asma y otras enfermedades complejas ha evolucionado rápidamente en los últimos años. Posterior a las confirmaciones del componente familiar mediante estudios en gemelos, se han detectado regiones cromosómicas fuertemente ligadas al asma, las cuales contienen numerosos genes que actualmente están bajo escrutinio empleando variadas estrategias, entre ellas, los estudios de asociación en distintas poblaciones. Los resultados se acercan cada vez más a la identificación de genes que participan en la patogénesis de la enfermedad, aunque en algunos casos se

desconozcan todavía los mecanismos o la misma función del gen. Además, no se ha encontrado un gen que por sí solo determine la aparición del fenotipo asmático; todo lo contrario, las investigaciones indican que el componente genético está dado por la acción de varios genes de efecto moderado sobre la patogénesis. Sin embargo, todavía no es posible hacer una lista de genes predisponentes o protectores de asma, porque la mayoría de las investigaciones efectuadas no son concluyentes. Se ha discutido con mucho énfasis sobre los criterios para aceptar como confirmada la participación de regiones cromosómicas o genes en la patogénesis de las enfermedades complejas como el asma. Aunque no se espera que un gen único determine totalmente la generación del "fenotipo asmático", de todas maneras es esencial la demostración clara, ya sea con estudios funcionales u otros recursos, de que alguno o varios de los polimorfismos en los componentes estructurales o reguladores del gen influyan en alguna medida en la aparición del fenotipo.

En general se acepta que para la confirmación del papel significativo de un gen en la patogénesis del asma se requiere demostrar su ligamiento y asociación con la enfermedad, la reproducción de esos hallazgos por otros grupos en poblaciones diferentes y la demostración del efecto

Tabla 1. Algunos genes asociados con asma.

Símbolo	Nombre del gen	Región Cromosómica
IL10	Interleukin-10	1q31
CTLA-4	Cytotoxic T Lymphocyte Antigen-4	2q33
DPP10	Dipeptidyl Peptidase X	2q14
TLR9	Tol-Like Receptor 9	3p21.3
TLR6	Tol-Like Receptor 6	4p13
IL4	Interleukin-4	5q31
IL13	Interleukin-13	5q31
ADRB2	Adreno Receptor beta-2	5q32-q34
LTC4S	Leukotriene C4 synthase	5q35
IL12B	Interleukin-12B	5q31-q33
CD14	CD14	5q22-q32
HLA-DRB1	Human Leucocyte Antigen DRB1	6p21
TNF	Tumor Necrosis Factor	6p21
GPRO	G protein coupled receptor for asthma susceptibility	7p15-p14
TLR4	Tol-Like Receptor 4	9q32-q33
FCER1B	High affinity Fe IgE Receptor	11q13
STAT6	Signal Transducer and Activator of Transcription-6	12q13
IFNG	Interferon-G	12q21
NOS1	Nitric Oxide Synthase-1	12q24
PHF11	PDH Finger protein 11	13q14
IL4RA	Interleukin-4 Receptor	16p12
RANTES	Regulated upon Activation Normally T Expressed and Secreted	17q11-q12
EOTAXIN1	Eotaxin	17q21
TGFB1	Transforming Growth Factor Beta-1	19q13.1
ADAM33	A Disintegrin And Metalloproteinase-33	20p13

biológico mediante pruebas funcionales *in vitro* o *in vivo*, replicables en modelos animales. Teniendo en cuenta estos criterios, alcanzados de manera desigual por cada gen, resaltamos en la Tabla 1 aquellos que actualmente tienen más aceptación entre los grupos de investigación sobre genética molecular del asma.

### Referencias

1. **Caraballo L, Cadavid A, Mendoza J.** Prevalence of asthma in a tropical city of Colombia. *Ann Allergy* 1992;**68**:525-9.
2. **Dennis R, Caraballo L, Garcia E, Caballero A, Aristizabal G, Cordoba H, et al.** Asthma and other allergic conditions in Colombia: a study in 6 cities. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2004;**93**:568-74.
3. **Vergara C, Caraballo L.** Asthma mortality in Columbia. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1998;**80**:55-60.
4. **Jaakkola MS, Ieromnimon A, Jaakkola JJ.** Are atopy and specific IgE to mites and molds important for adult asthma? *J Allergy Clin Immunol* 2006;**117**:642-8.
5. **Obihara CC, Beyers N, Gie RP, Hoekstra MO, Fincham JE, Marais BJ, et al.** Respiratory atopic disease, Ascaris-immunoglobulin E and tuberculin testing in urban South African children. *Clin Exp Allergy* 2006;**36**:640-8.