PneumoRepaso 1.0

-programa integrado de formación en neumología-

Colegio de Médicos de Santiago de Compostela

Noviembre 2016-Mayo 2017

www. sogapar.info

@sogapar

Sogapar

Primera Jornada PneumoRepaso 1.0

9 de noviembre de 2.016

17.15 - 18.45 h. Estructura y función del sistema respiratorio: Anatomía del aparato respiratorio. Fisiología respiratoria. Genética de las enfermedades respiratorias. Inmunología y mecanismos de defensa.
Dra. María Luisa Torres Durán. Complexo Hospital Universitario de Vigo

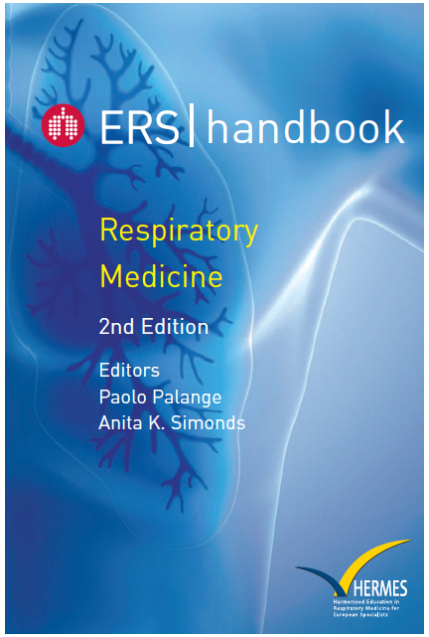
19.00 - 20.30h. Signos y síntomas: Disnea. Tos, Esputo. Dolor torácico. Exploración física.
Dr. Héctor Verea Hernando. Hospital Modelo de A Coruña

Sogapar

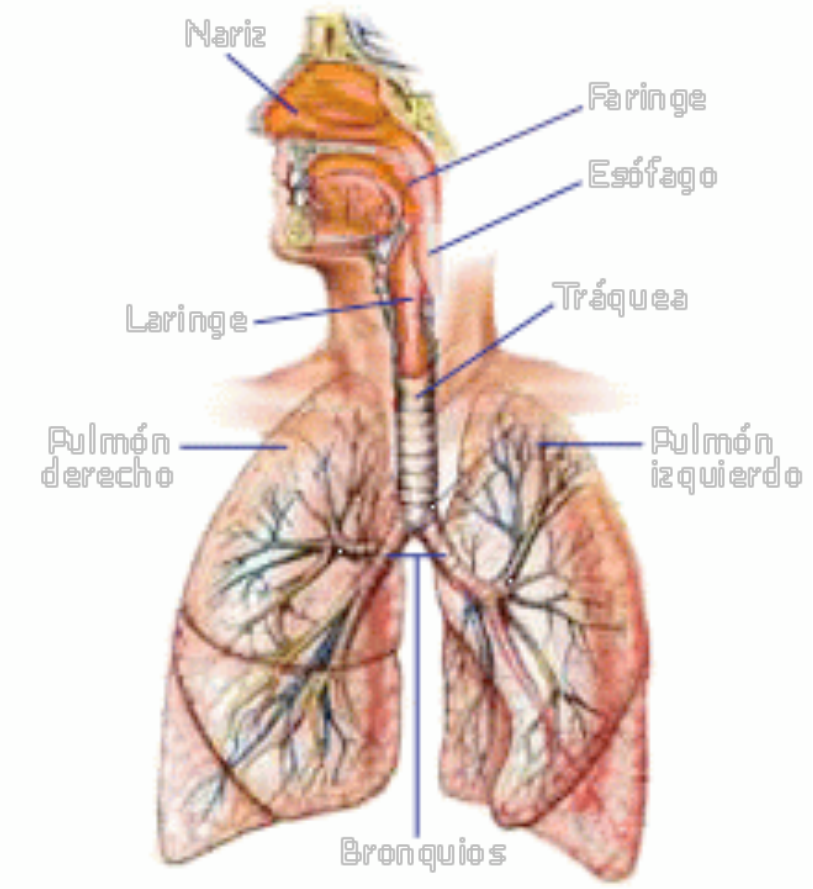
Estructura y función del aparato respiratorio

1. Anatomía del aparato respiratorio
2. Fisiología respiratoria
3. Genética de las enfermedades respiratorias
4. Inmunología y mecanismos de defensa

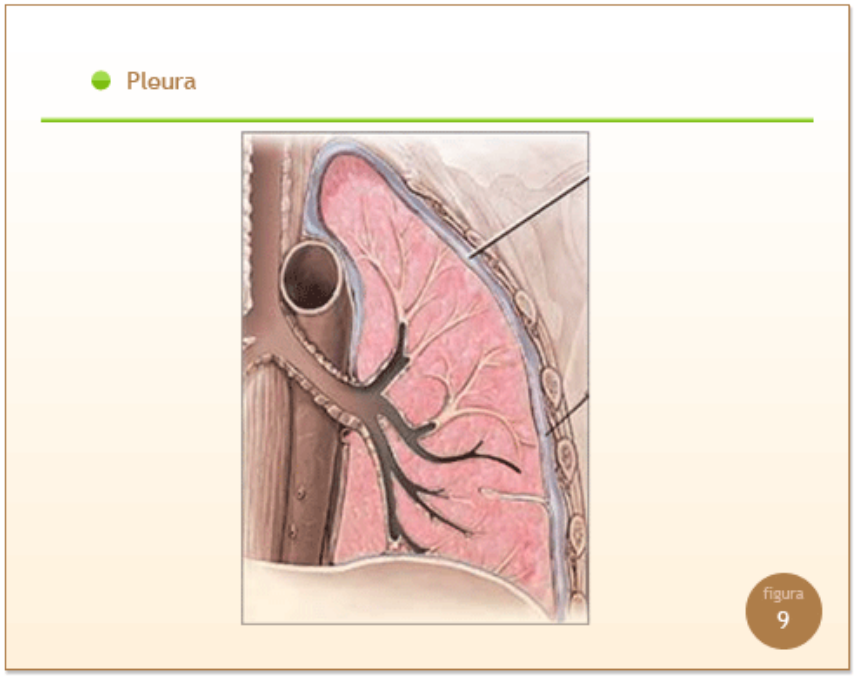
PROGRAMA AGER



Anatomía del aparato respiratorio



La pleura



Capas pleurales

✓Pleura visceral: cubre superficie pulmonar sin plano de clivaje

✓Pleura parietal: se divide en pleura costal, diafragmática, cervical y mediastínica.

Recesos pleurales

✓Receso costo-diafragmático

✓Receso costo-mediastínico (debajo del esternón y los cartílagos costales)

La pleura

Capas	Circulación arterial	Drenaje venoso	Drenaje linfático	Inervación
Pleura parietal Costal Cervical Mediastínica Diafragmática	a. intercostales a. subclavia a. pericardiofrénica a. frénica y músculofrénica	Venas bronquiales	Cadena mamaria y cadena intercostal posterior→ ducto torácico.	n. Intercostales n. frénico n. frénico (n. intercostales en la periferia)
Pleura visceral	a. bronquiales	Venas pulmonaress	Plexos linfáticos peribronquiales e intercostales	No fibras sensitivas

Tráquea y bronquios principales

Tráquea:

Desde el cartílago cricoides hasta la 4ª-5ª vértebra.

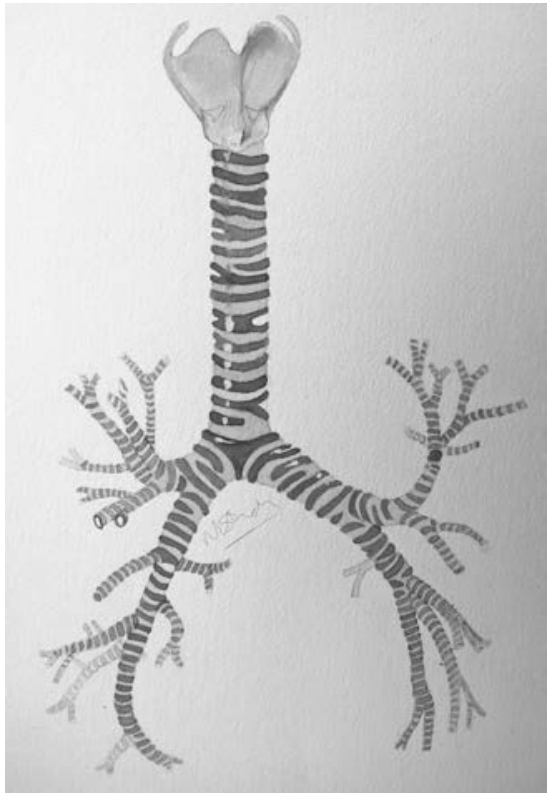
10-13 cm y 18-22 anillos (diámetro 2,3 x 1,8 cm)

Bronquio principal derecho:

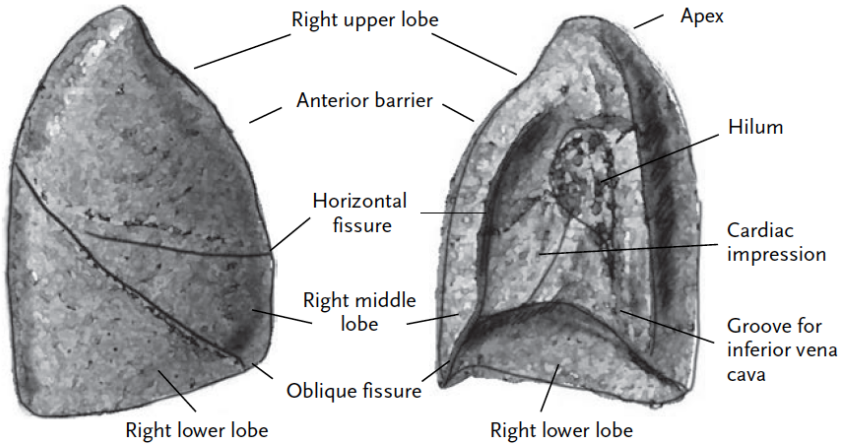
25 mm, intermediario 20 mm

Bronquio principal izquierdo:

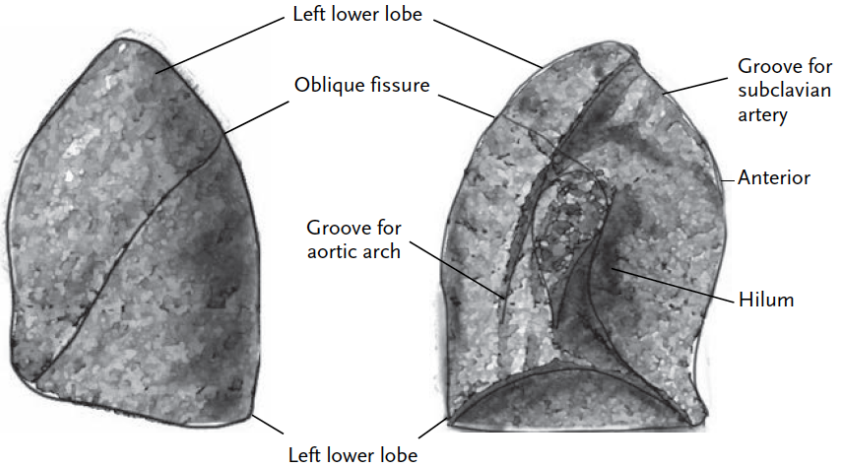
40 mm



Segmentos pulmonares

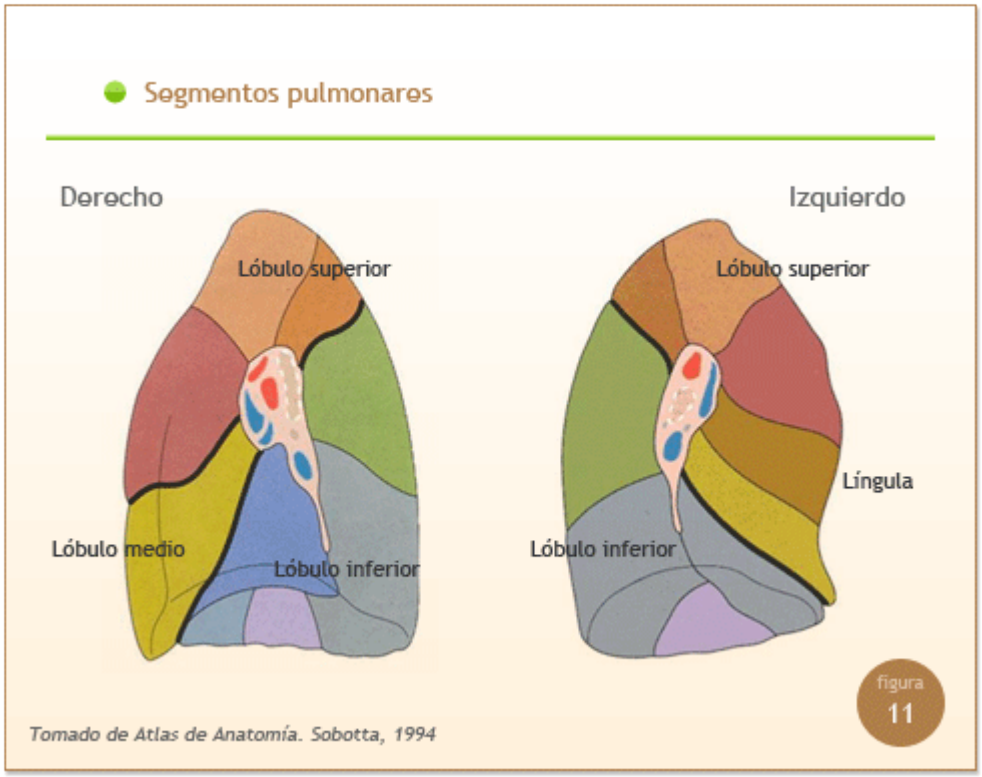


Pulmón derecho: 2 cisuras (mayor y menor). Lóbulo superior derecho (segmento apical, anterior y posterior), lóbulo medio (lateral y medial) y lóbulo inferior (segmento apical, paracardíaco, anterior, lateral y posterior).



Pulmón izquierdo: Cisura mayor. Lóbulo superior (língula, anterior y ápico-posterior) y lóbulo inferior (segmento apical, anterior, lateral y posterior).

El hilio pulmonar



Hilio pulmonar: venas pulmonares superior e inferior, arteria pulmonar, arterias y venas bronquiales, bronquio principal, ganglios linfáticos broncopulmonares y plexo nervioso autónomo

Vía aérea inferior

	Órgano	Generación
Zona de conducción	Tráquea	0
	Bronquio	3
	Bronquiolos	4
	Bronquiolos terminales	16
Zona de transición y respiratoria	Bronquiolos respiratorios	19
	Ductos alveolares	22
	Sacos alveolares	23

Los bronquios se dividen en varias ocasiones formando bronquios más pequeños hasta formar los bronquiolos.

Después de 23 divisiones los bronquiolos terminan en los conductos y sacos alveolares

Acino = unidad zona del pulmón que depende de un bronquiolo terminal

Vía aérea inferior

Dimensiones y número de las distintas vías aéreas

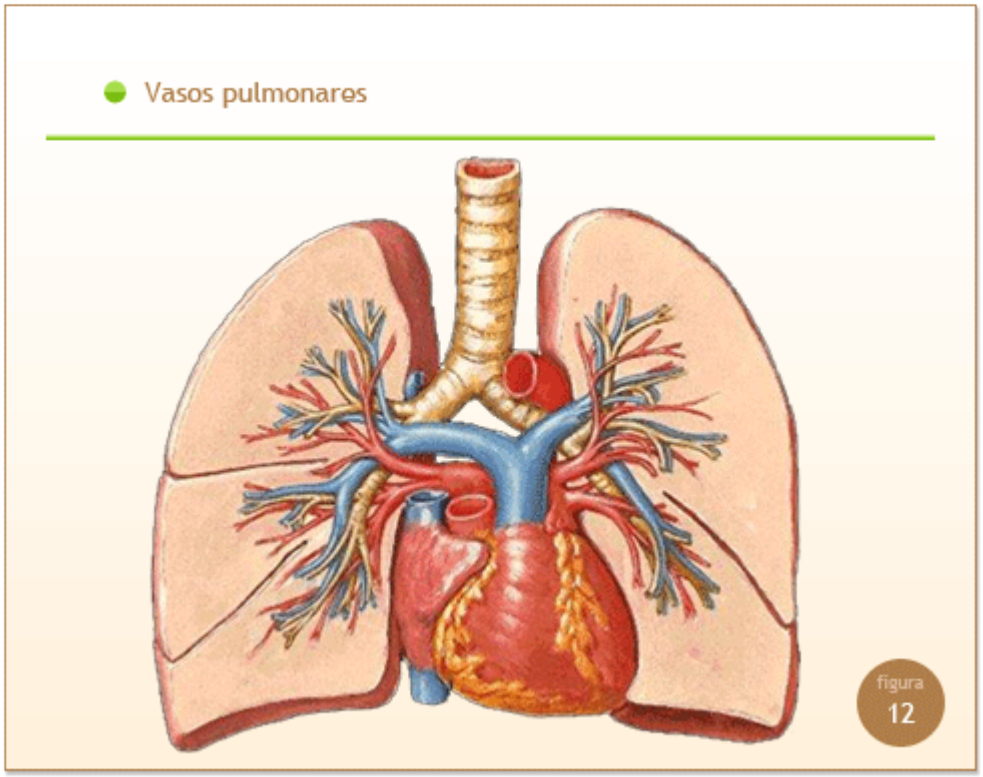
Nombre	Número	Diámetro (mm)	Área transversal (cm^2)
Tráquea	1	25	5
Bronquio principal	2	11 – 19	3,20
Bronquio lobar	5	4,50 – 13,50	2,70
Bronquio segmentario	19	4,50 – 6,50	3,20
Bronquio subsegmentario	38	3 – 6	6,60
Bronquio terminal	1000	1	7,90
Bronquiolos terminales	35.000	0,65	116
Bronquiolos respiratorios	630.000	0,45	1.000
Conductos y sacos alveolares	4 x 106	0,40	17.100
Alveolos	300 x 106	0,25 – 0,30	700.000

Vasculatura e inervación

Órganos	Circulación arterial	Drenaje venoso	Drenaje linfático	Inervación
Tráquea	a.tiroidea inferior y a. bronquial	plexo tiroideo inferior	g. pretraqueal y paratraqueal	Ramas del n. vago, laríngeo recurrente y plexo simpático
Bronquios y vía aérea	a. bronquiales (aorta torácica descendente y a intercostales)	v. bronquiales profundas (venas pulmonares →aurícula izquierda) y superficiales (v. ácigos e intercostales)	Hilio pulmonar	

Circulación pulmonar

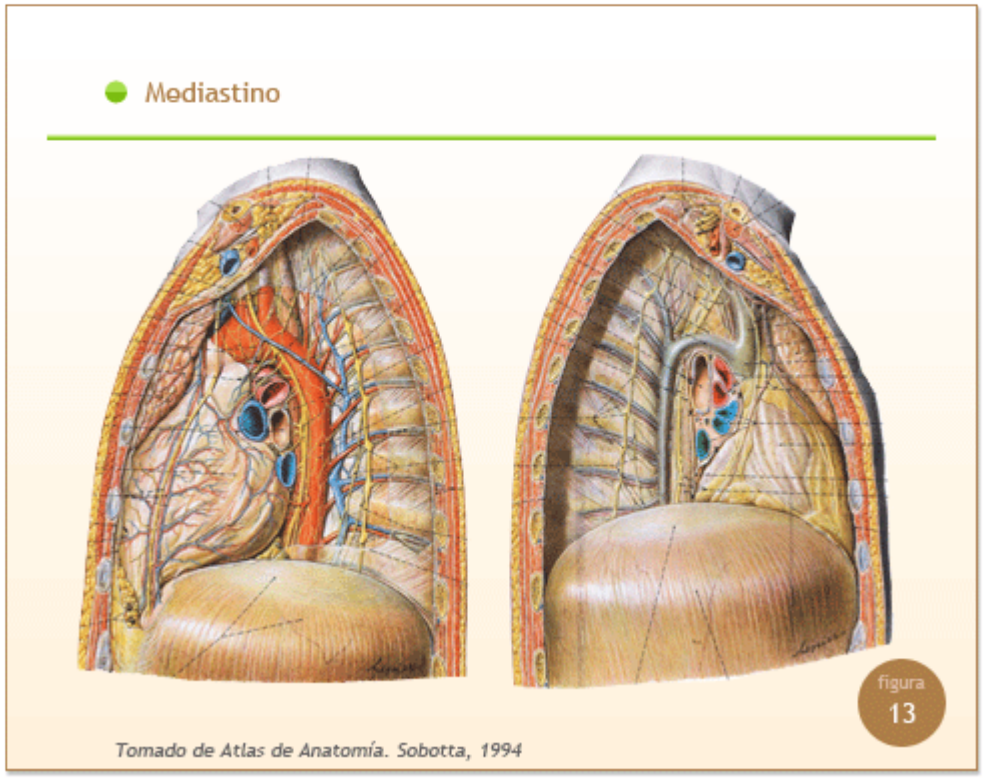
La arteria pulmonar se divide delante del bronquio principal en arteria pulmonar derecha (más larga) e izquierda.



Lado derecho: la rama superior de la arteria pulmonar del lóbulo superior derecho es anterior y lateral al bronquio del lóbulo superior mientras que la rama inferior pasa lateral y posterior al bronquio del lóbulo inferior.

Lado izquierdo: las ramas superior e inferior de la arteria pulmonar izquierda son lateral y posterior al bronquio correspondiente.

Mediastino

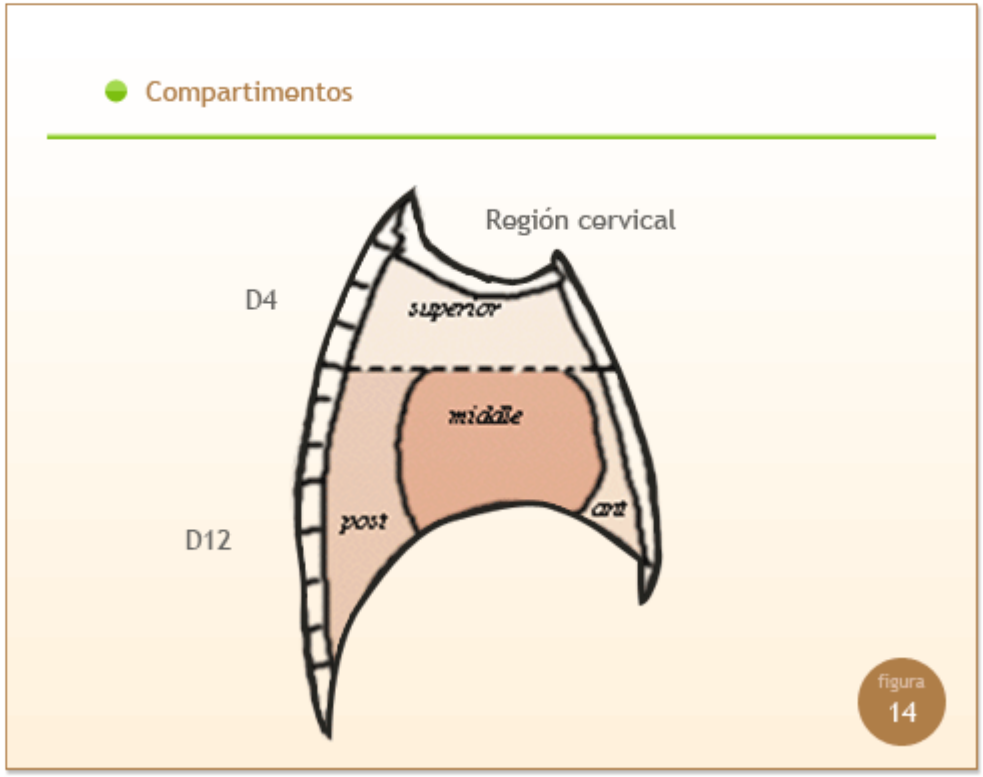


Espacio entre los dos pulmones.

El límite superior es el estrecho torácico y el inferior la cúpula diafragmática.

El borde anterior es el esternón y el posterior la columna vertebral

Compartimentos mediastínicos



SUPERIOR

ANTERIOR o PREVASCULAR
Detrás del esternón y delante de los grandes vasos y pericardio

MEDIO o VISCERAL
Desde el límite posterior del mediastino anterior hasta la cara posterior del pericardio

POSTERIOR
Detrás del compartimento medio

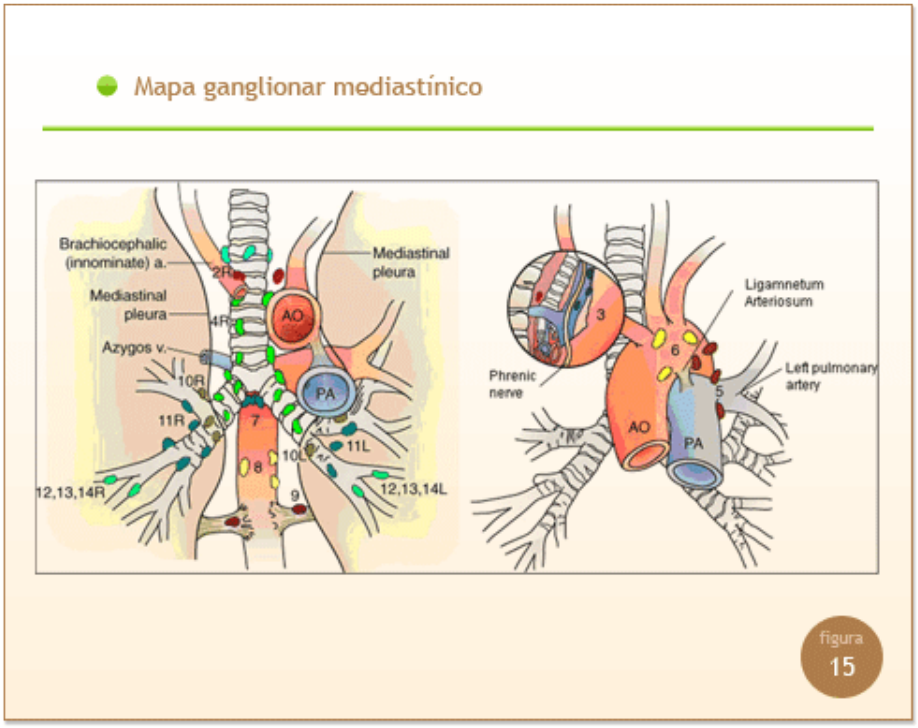
Órganos del mediastino

Mediastino anterior: timo y sus restos, grasa mediastínica, vasos mamarios internos y ganglios linfáticos de las cadenas mediastínicas anteriores

Mediastino medio: corazón, grandes vasos, traquea y bronquios principales y ganglios linfáticos (para y pre-traqueal, subcarinal y paraesofágico)

Mediastino posterior: esófago, conducto torácico, aorta descendente y ganglios linfáticos paravertebrales

Mapa ganglionar mediastínico



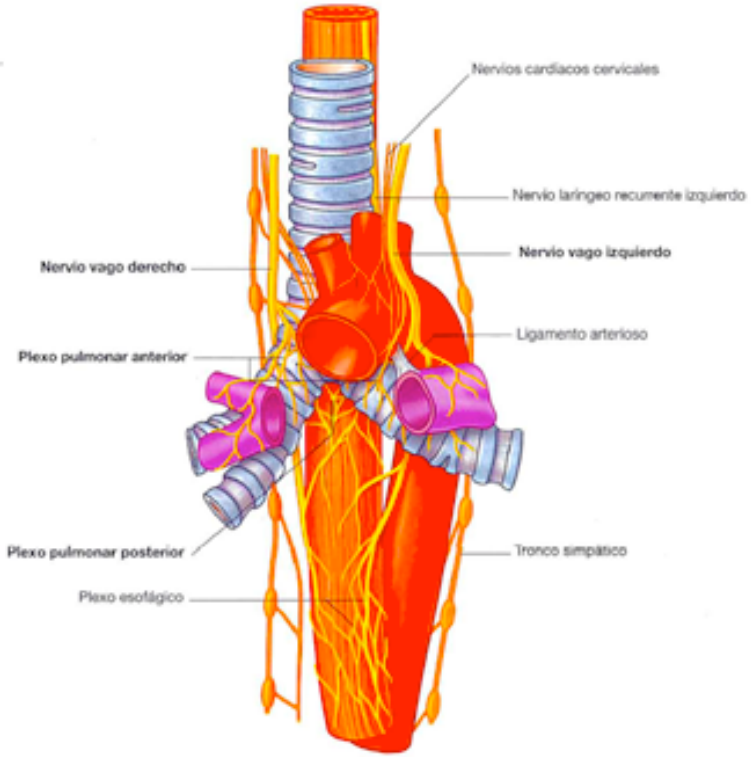
El conocimiento de los ganglios mediastínicos es especialmente importante para la estadificación del cáncer de pulmón.
La clasificación más utilizada es la de la International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC)

Relaciones anatómicas

El **ducto torácico** empieza en la 12 vértebra y entra en el mediastino a través del hiato diafragmático aórtico. Asciende a la derecha entre la vena ácigos y la aorta. En el mediastino superior se localiza adyacente al lado izquierdo del esófago. Drena en la vena subclavia o yugular interna.

El **nervio vago derecho** es lateral a la tráquea y postero-medial a la vena braquio-cefálica derecha y vena cava superior. Luego pasa detrás del bronquio principal derecho y pasa posterior a nivel de la aurícula izquierda.

El **nervio vago izquierdo** se encuentra entre la carótida común y arteria subclavia izquierda y detrás del plexo venoso braquiocefálico. Cruza el arco aórtico y pasa detrás del hilio pulmonar.

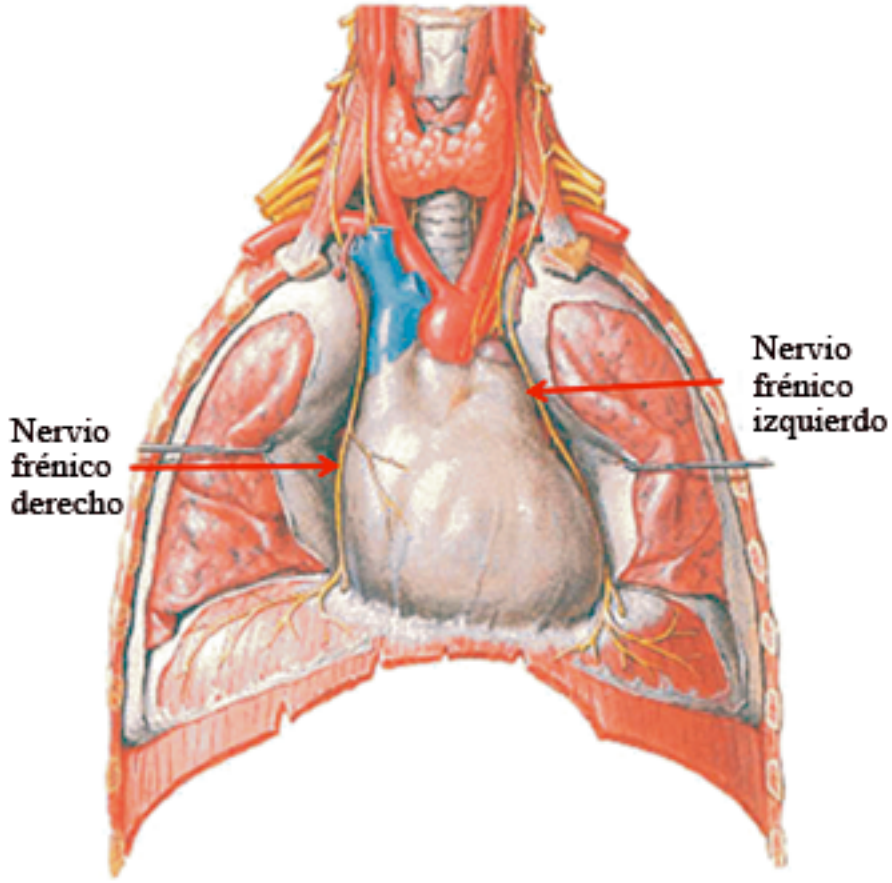


3.46 Inervación pulmonar.

Relaciones anatómicas

El **nervio frénico derecho** desciende lateral a la vena cava hacia el hilio pulmonar y entonces a lo largo del pericardio (sobre la aurícula derecha) alcanza el diafragma.

El **nervio frénico izquierdo** corre antero-medial al nervio vago encima del arco aórtico y anterior al hilio pulmonar. Pasa sobre el pericardio (sobre el ventrículo izquierdo) y alcanza el diafragma



El diafragma

Músculo respiratorio más importante (se origina en la 3ª semana y finaliza en la 8ª). Separa las cavidades torácica y abdominal (se recubre por el peritoneo)

Sus fibras son radiales y desde su porción tendinosa central donde convergen se dirigen hacia fuera para insertarse: por delante en la apófisis xifoides y esternón, por detrás en los cuerpos vertebrales de la 1ª y 2ª vértebras lumbares (mediante los pilares derecho e izquierdo) y el resto del músculo a las 6 últimas costillas de cada lado.

El diafragma

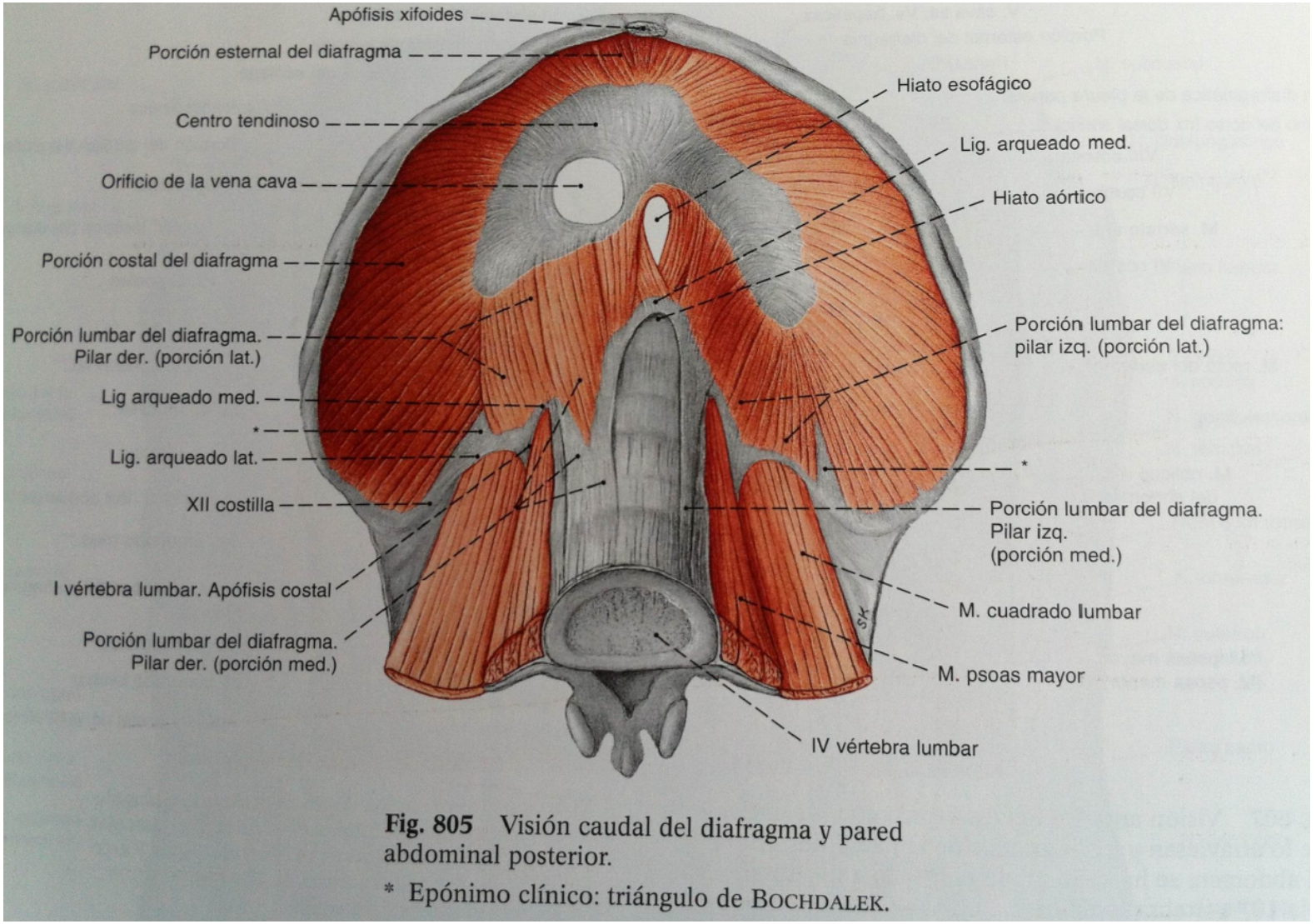


Fig. 805 Visión caudal del diafragma y pared abdominal posterior.

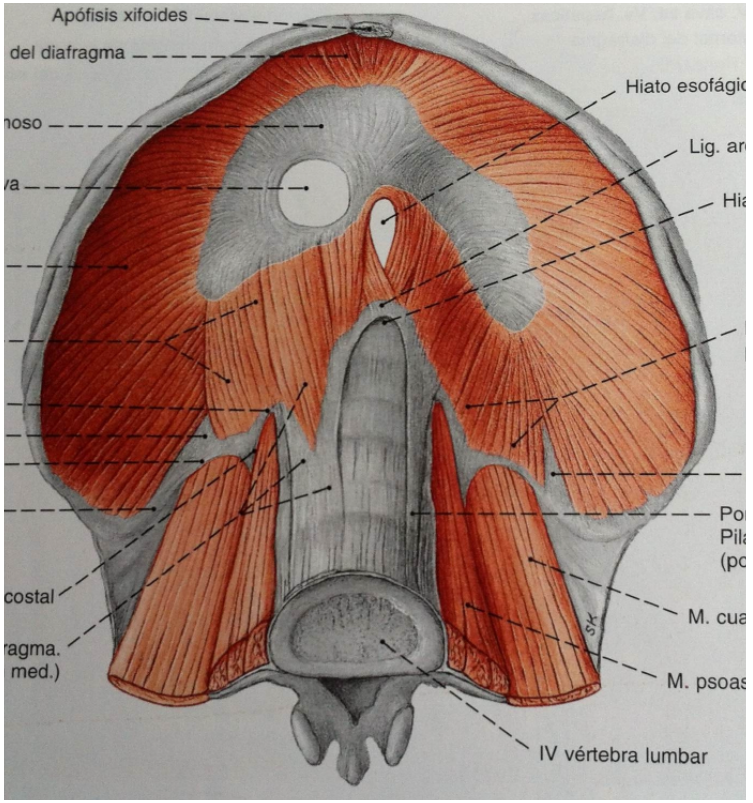
* Epónimo clínico: triángulo de BOCHDALEK.

El diafragma

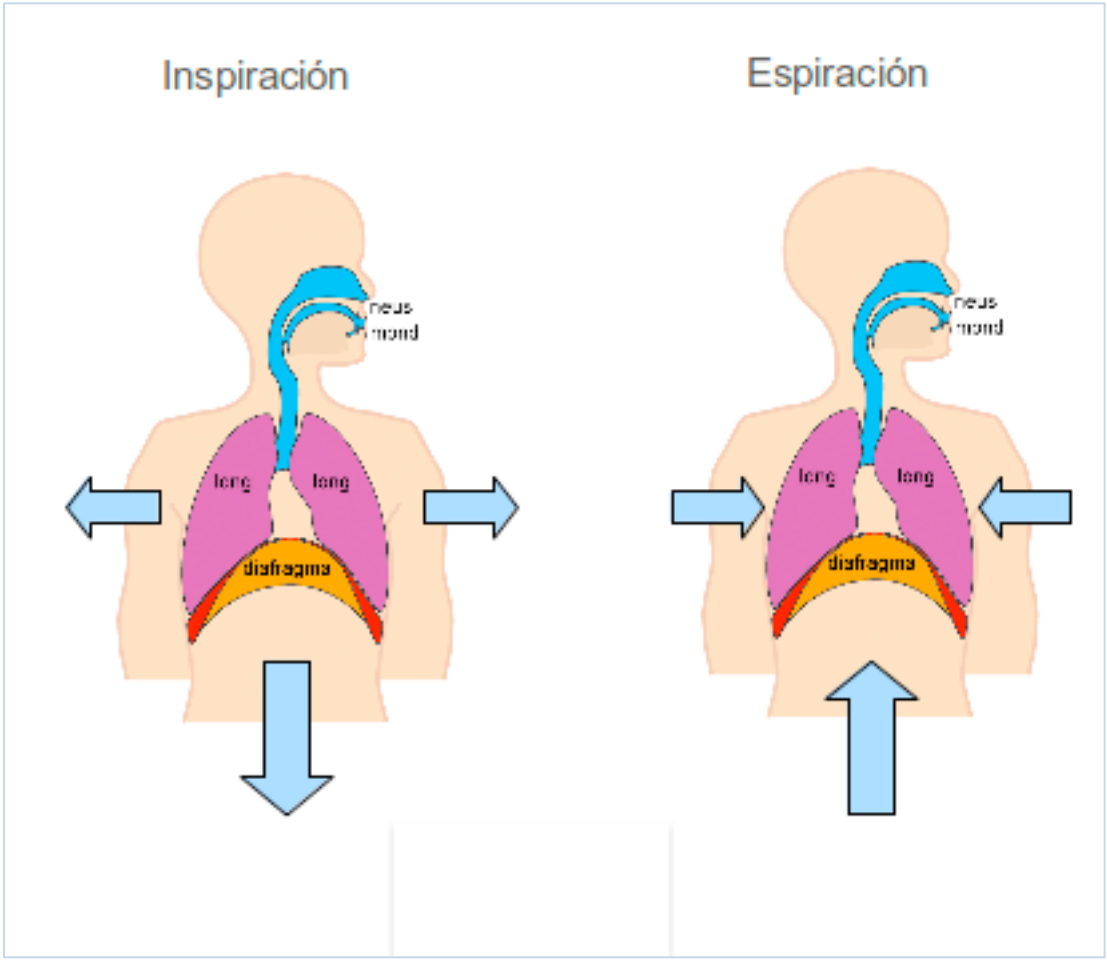
Irrigación: arterias intercostales inferiores, arterias subcostal y frénica. Venas homónimas que drenan en la cava inferior.

Nervios frénicos derecho e izquierdo.

Hiatos: para aorta, el esófago y la vena cava inferior. Otros: paraesternal o retroesternal de Morgagni o el posterior de Bochdaleck



Fisiología respiratoria



La inspiración

Proceso activo, que se produce por la contracción de los músculos inspiratorios (diafragma, intercostales externos y paraesternales), generando un gradiente diferencial de presión entre la atmósfera y los alveolos, provocando el flujo de aire entre ambos.

Genera una presión negativa en el espacio pleural (P_{pl}), que se trasmite al alvéolo (Presión alveolar - P_{alv}), a la que se opone la resistencia del tejido pulmonar (Presión transpulmonar - P_{tp}).

En reposo y en individuos sanos representa del 3-5% del consumo total de O2. Aumenta con el ejercicio o en enfermedades que conlleven aumento del trabajo respiratorio.

La espiración

Fase pasiva del ciclo ventilatorio, condicionada por la simple relajación de los músculos inspiratorios y la retracción elástica del pulmón, provocando una menor negatividad de la P_{pl}.

La P_{alv} pasa a ser ligeramente positiva al inicio de la espiración, generando un gradiente sobre la presión atmosférica (P_{atm}) , y así el flujo aéreo espiratorio.

En situaciones de esfuerzo o en patologías respiratorias, pueden intervenir los músculos (de pared abdominal e intercostales externos no paraesternales) en la espiración. También intervienen en el mecanismo de la tos, provocando una espiración forzada y puntual.

Propiedades mecánicas estáticas del pulmón

Distensibilidad o compliance pulmonar: volumen de aire que puede movilizar un determinado gradiente de P_{tp} o presión de retracción elástica. $P_{tp} = P_{alv} – P_{pl}$

Depende de: la *estructura del pulmón* (fibras de elastina y colágeno), la *tensión superficial* y la *interdependencia* de cada unidad alveolar con las fuerzas que actúan en áreas vecinas.

***Tensión superficial*:** depende de la atracción de las moléculas en los sistemas aire-agua, como en el alvéolo. El surfactante, sustancia lipídica tensoactiva, modifica esta tensión superficial manteniendo distendidos los alveolos y evitando su colapso.

Interdependencia: interacción mecánica entre las estructuras del pulmón elásticas y deformables, que tiende a oponerse a modificaciones de forma y dimensión. Permite mantener la luz bronquial en la vía aérea más periférica, carente de soporte estructural suficiente en su pared, se opone al colapso de la misma y a la broncoconstricción.

Propiedades mecánicas estáticas del pulmón

Elasticidad pulmonar: propiedad que explica la tendencia del pulmón a recobrar su volumen inicial al desaparecer la fuerza que lo estaba deformando. Concepto opuesto al de la distensibilidad.

$$E_{st,L} = \Delta P_{tp} / \Delta V$$

En reposo muscular (a capacidad residual funcional – FRC) → equilibrio inestable entre fuerza expansora de la caja y fuerza retráctil del pulmón.

A un volumen pulmonar dado la P_{tp} varía entre las diferentes regiones pulmonares desde el ápex a la base (por el gradiente gravitacional de la P_{pl}).

Mayor compliancia de los alveolos de las regiones basales y medias del pulmón respecto de los alveolos del ápex → ventilación de los basales más elevada que en los del ápex.

Propiedades mecánicas dinámicas del pulmón

Resistencia de la vía aérea (R_{aw}): proporcional a la diferencia de presiones entre la boca y el alveolo en presencia de flujo aéreo e inversamente proporcional al flujo.

Equivale al 80% de la resistencia pulmonar total (20% Parénquima pulmonar)

Depende del calibre útil de la vía aérea , influído por tipo de vía, flujo, tono muscular de la pared, presencia de secreciones, compresión dinámica y volumen pulmonar a que se actúa.

- ✓ Tráquea: gran diámetro y elevada velocidad del flujo → turbulento
- ✓ Vías aéreas pequeñas: pequeño diámetro y baja velocidad del flujo → laminar

✓A volúmenes altos → traccionan hacia fuera la pared bronquial → aumento calibre de la vía.
✓A volúmenes bajos → las uniones con el parénquima se relajan → diámetro de la vía disminuye.

Propiedades mecánicas dinámicas del pulmón

Durante la respiración tranquila, sujeto normal, la P_{pl} es subatmosférica.

Si tras inspiración máxima → apnea al nivel de TLC → P intratorácica muy negativa. La P transmural es uniforme en toda la vía aérea intratorácica.

Al iniciarse la espiración forzada → P muy positiva, para expulsar el contenido alveolar. A la P_{pl} generada por los músculos espiratorios se le suma la P de retracción elástica del parénquima (P_{el}). $P_{alv} = P_{pl} + P_{el}$

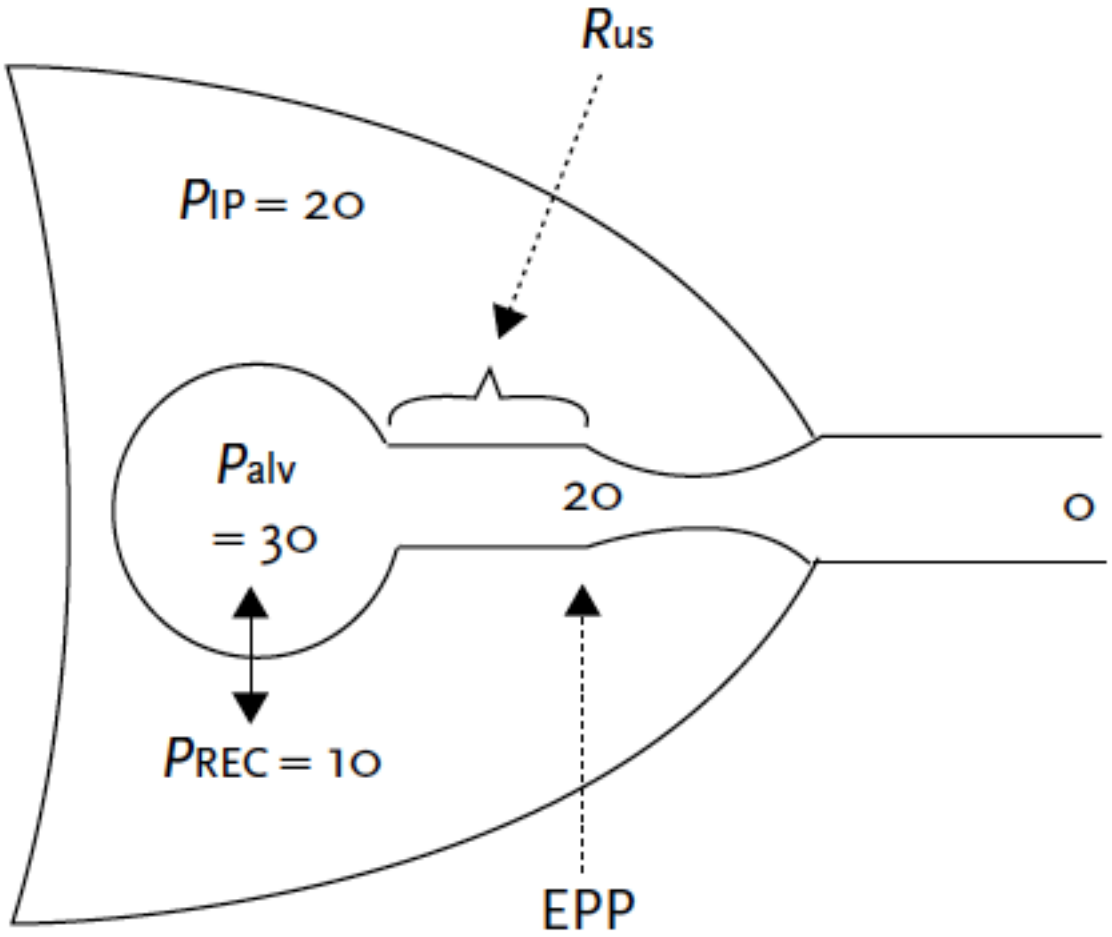
P_{pl} positiva → comprime la vía aérea central intratorácica aumentando su resistencia.

P endobronquial: varía entre el valor de P_{alv} y de P_{atm}

La P_{pl} es inferior a la P_{alv}, por lo que deberá haber un punto en la vía aérea en el que se cumpla que la P endobronquial es igual a la P_{pl} y por tanto la P transmural bronquial es 0. Este es el **punto de igual presión (EPP).**

Punto de igual presión

En espiración:



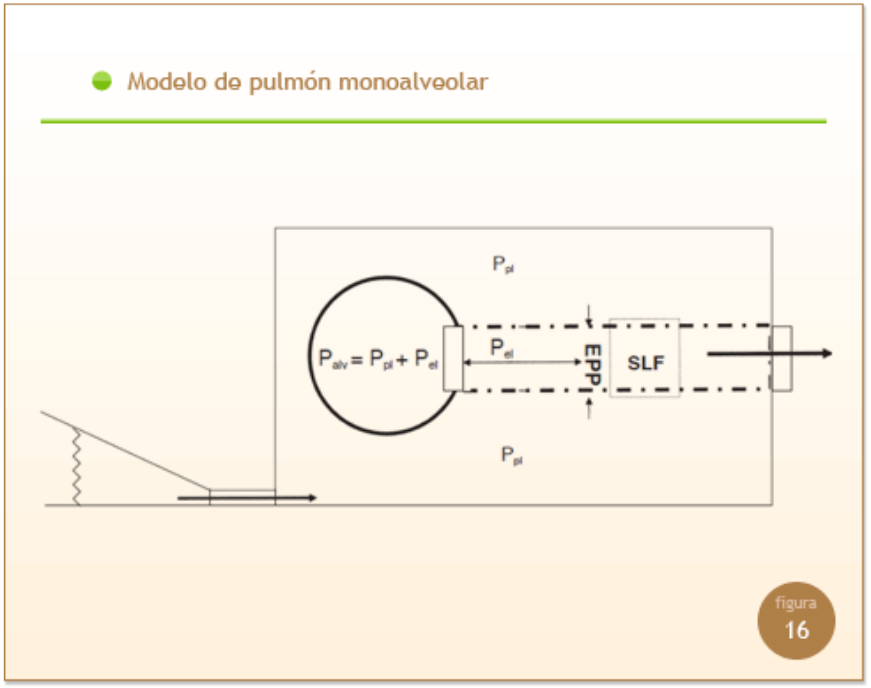
Propiedades mecánicas dinámicas del pulmón

La localización del EPP en la vía aérea será cambiante, al variar la P_{el}.

- ✓ al inicio de la espiración, el EPP se halla en las grandes vías aéreas, con estructura cartilaginosa que impide su colapso.
- ✓ a medida que el volumen disminuye → mayor compresión dinámica sobre la vía aérea → disminución de flujo → el EPP se desplaza hacia el pulmón.

También depende de la resistencia de las vías aéreas periféricas

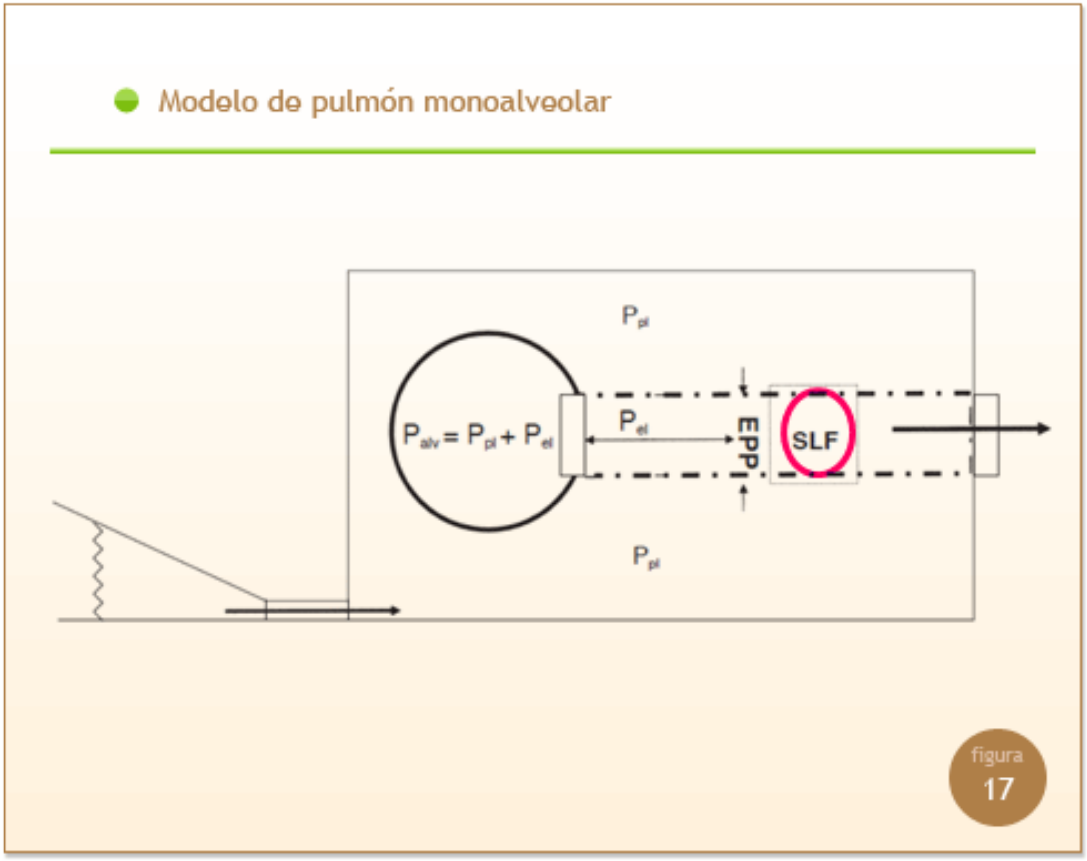
- ✓si aumenta, el EPP se sitúa más próximo al alvéolo y en vías aéreas susceptibles de sufrir compresión mecánica.



Propiedades mecánicas dinámicas del pulmón

La limitación al flujo se establece en un punto proximal al EPP: **segmento limitante de flujo** (SLF).

- ✓ En pacientes con procesos patológicos pulmonares, el EPP puede desplazarse hacia vías de menor tamaño a volúmenes relativamente altos → colapso de las vías aéreas → atrapamiento aéreo.



Intercambio gaseoso

Función clave del pulmón, e implica una ventilación alveolar (V) y una perfusión pulmonar (Q) proporcionadas para garantizar una buena captación de O_2 y correcta eliminación de CO_2.

Para que el intercambio se realice adecuadamente el pulmón debe integrar los procesos de: ventilación pulmonar, difusión alveolo-capilar de O_2, relación ventilación-perfusión (V/Q) y transporte sistémico a los tejidos.

El desplazamiento de un gas a lo largo del árbol bronquial y en la zona de interfase alveolo-capilar se desarrolla por difusión pasiva desde una zona de presión parcial superior a una inferior.

Ventilación alveolar (V_A): volumen de gas que entra cada minuto en los alveolos para el intercambio gaseoso.

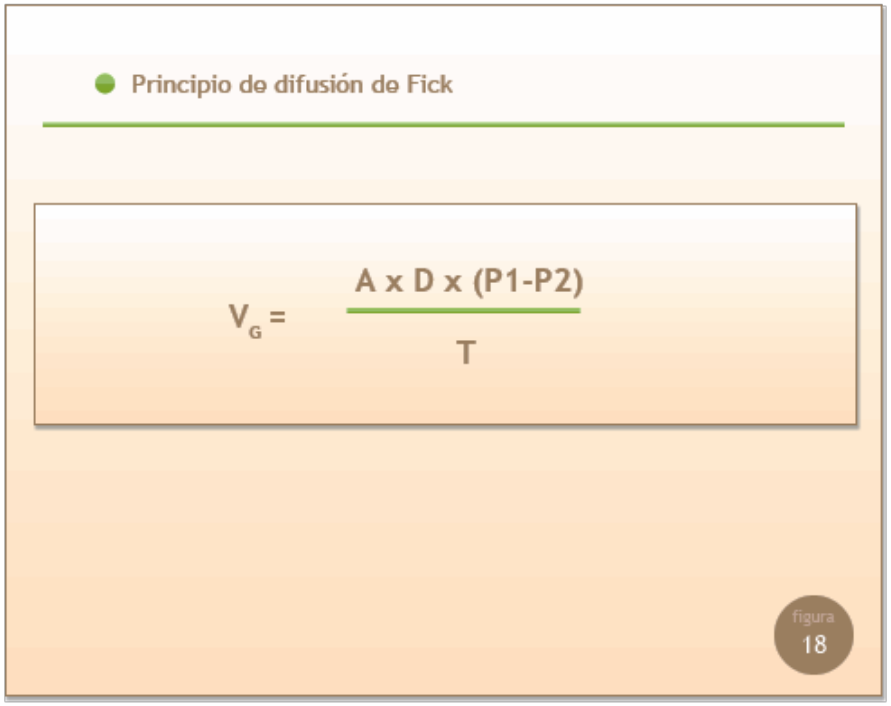
Espacio muerto (V_D): porción de gas que permanece en las vías aéreas de conducción y no participa en el intercambio gaseoso.

Intercambio gaseoso

Principio de difusión de Fick: la cantidad transferida de gas en un tejido es directamente proporcional al área útil para la difusión (A), el coeficiente de difusión (D), y a la diferencia de presiones parciales a cada lado de la interfase (P_1-P_2) e inversamente proporcional a su espesor (T).

D: directamente proporcional a la solubilidad del gas correspondiente a nivel de la interfase e inversamente a la raíz cuadrada de su peso molecular.

El CO_2 tiene una solubilidad superior al O_2, con peso molecular muy próximo, por lo que difunde 20 veces más rápidamente.



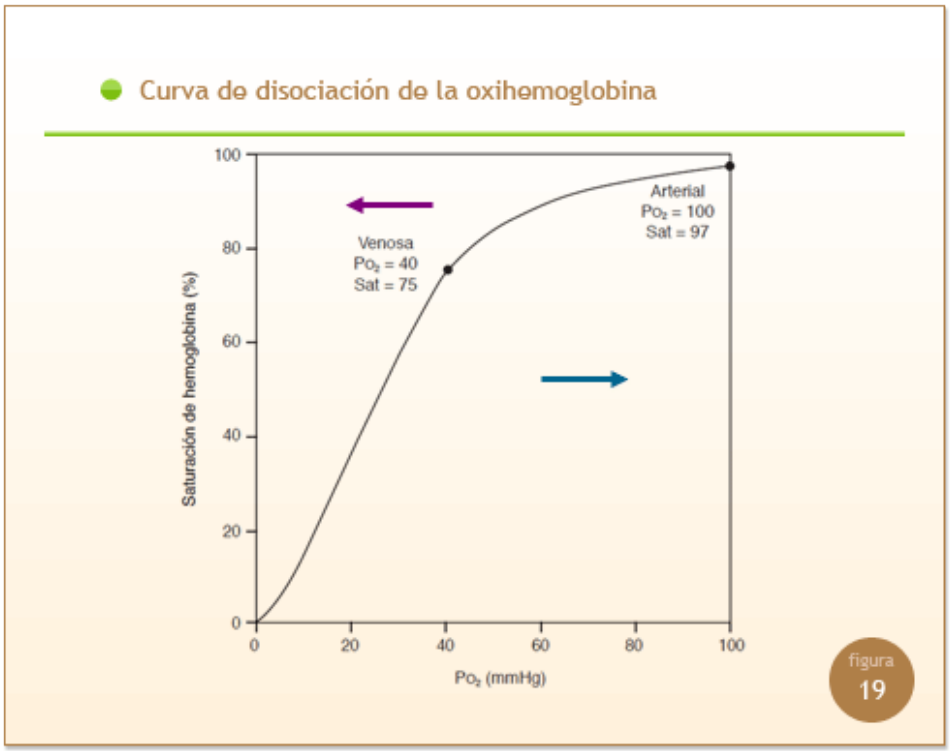
Intercambio gaseoso

Las moléculas de O_2 se trasportan por el torrente circulatorio de dos formas: unida a la Hb (oxihemoglobina, HbO2), unión muy reversible, en el interior del hematíe (97%), y disuelta en el plasma (3%).

El número de moléculas de O_2 unidas a la Hb están en función de la PO_2 en sangre: **curva de disociación de la oxihemoglobina**

⇨**Desplazamiento a la dcha:** hipercapnia, acidosis, hipertermia o aumento del 2,3-DPG (2,3 –difosfoglicerato) → Disminuye la afinidad del O_2 por la Hb y facilita el aporte a los tejidos.

⇨ **Desplazamiento a la izqda:** hipocapnia, alcalosis, hipotermia o déficit de 2,3-DPG, presencia de carboxiHb → mayor afinidad del O_2 por la Hb.



Intercambio gaseoso

El CO_2 se transporta por la sangre de 3 maneras: disuelto en el plasma (10%), en forma de bicarbonato (que es el componente principal, 60%) y unido a la parte proteica de la Hb (carbamino-hemoglobina), 30%.

Los iones de HCO_3 se forman directamente a partir de la hidroxilación del CO_2 con agua dentro del hematíe, según la fórmula:

$$H_2O + CO_2 \leftrightarrow HCO_3 + H^+$$

Una parte de los hidrogeniones del interior del hematíe son tamponados por la Hb desoxigenada. Si aumenta el CO2, aumento de H^+ → Acidosis respiratoria

Intercambio gaseoso

La eficacia del intercambio pulmonar de O_2 se juzga por la magnitud de la **diferencia o gradiente alveolo-arterial de O2** ($P_{A-a}O_2$).

En una persona sana, la $P_{A-a}O_2$ no supera los 10-15 mmHg.

Mecanismos de **hipoxemia arterial:**

✓ por afectación de la P_AO_2 (Presión Alveolar de O2) :

- hipoxia ambiental (altitud elevada)
- cociente respiratorio (RQ) reducido

  RQ = producción metabólica de CO_2 / consumo metabólico de O_2

- hipoventilación alveolar

✓ por afectación de $P_{A-a}O_2$:

- limitación de la difusión
- incremento del shunt derecha/izquierda
- mala distribución V/Q

Mecanismos fisiopatológicos e intercambio pulmonar de gases

	Hipoventilación alveolar	Alteración de la difusión	Efecto shunt	Desequilibrio V/Q
PO_2 arterial	↓	↓	↓	↓
PCO_2 arterial	↑	↓	↓	↓ - ↑
PA-aO2	-	↑	↑	↑

Hipoventilación alveolar

La captación de O_2 va a estar determinada fundamentalmente por el gasto cardíaco y la perfusión pulmonar, pero la eliminación de CO_2 depende directamente de la ventilación alveolar (V_A).

Si la V_A disminuye → la PCO_2 aumenta proporcionalmente → disminuye la cantidad de O_2 en el alveolo → hipoxemia.

Una disminución de la V_A puede ocurrir en enfermedades o por fármacos que afectan al centro respiratorio o a la función neuromuscular.

En reposo, por cada 10 mmHg que disminuye la PaO2, la pCO2 se incrementará unos 8 mmHg.

Esta hipoxemia puede ser compensada con la administración de O2 suplementario.

Alteración de la difusión

Según la **ley de Fick**, las alteraciones en la difusión pulmonar pueden resultar de:

- ✓reducción de la presión de conducción
- ✓reducción de la superficie disponible para la difusión
- ✓aumento de la longitud de trayectoria para la difusión .

Refleja deficiencias en el intercambio entre el gas alveolar y la sangre capilar pulmonar.

Aun con grados graves de hipoxemia arterial, no suele haber retención de CO_2 → mecanismos de control de la ventilación son muy sensibles al CO_2.

Estimulación ventilatoria hipóxica → apreciable cuando $P_aO_2 < 60$ mmHg

Deterioro moderado de la difusión → disminución de P_aO_2, aumento del gradiente $P_{A-a}O_2$ y P_aCO_2 normal.

Deterioro más grave → estimulación ventilatoria hipóxica → hipoxemia arterial más marcada, una mayor diferencia $P_{A-a}O_2$ y una P_aCO_2 baja.

Efecto cortocircuito - Shunt

Paso de sangre venosa del corazón derecho al izquierdo atravesando capilares pulmonares que están en contacto con alvéolos no ventilados → no aumento de O_2 en sangre arterial.

Cortocircuito fisiológico: drenaje venoso a las venas pulmonares y sangre venosa coronaria que entra en el ventrículo izdo. a través de las venas de Tebesio.

Este shunt se puede incrementar en pacientes con cardiopatías congénitas (defectos septales auriculares o ventriculares; fístulas arteriovenosas pulmonares)

El "efecto shunt" ocurre en zonas de pulmón no ventiladas pero sí perfundidas (atelectasias, neumonías, edema pulmonar)…

Hipoxemia arterial que no se modifica significativamente con la administración de O_2 a altas concentraciones: aumento del gradiente $P_{A\text{-}a}O_2$, sin hipercapnia porque los centros respiratorios son capaces de eliminar ese pequeño acúmulo.

Desequilibrio V/Q

La distribución de la ventilación (V) y la perfusión (Q) en el pulmón normal no es homogénea.

Esto tiene implicaciones en el estado de gases arteriales:

- ✓regiones con ↓ ratio V/Q: hipoventilación (↓ PO_2, ↑ PCO_2)
- ✓regiones con ratio V/Q normal: PO_2 y PCO_2 normales
- ✓regiones con ↑ ratio V/Q: hiperventilación (↑ PO_2, ↓ PCO_2)

Debido a la influencia de la gravedad: la Q es distribuída preferentemente hacia las bases; también influye en la V pero de forma menos llamativa.

Las unidades alveolares apicales tienen un ratio V/Q alto, mientras que en las basales en ratio V/Q es más bajo.

La mala distribución V/Q es más marcada en muchas enfermedades pulmonares (EPOC, fibrosis intersticial, enfermedades vasculares pulmonares oclusivas…)

Conclusiones

La mecánica respiratoria incluye un componente elástico (relacionado con el volumen) y un componente resistivo (relacionado con el flujo)

Cuando el esfuerzo respiratorio genera genera una PEEP la movilización del Punto de Igual Presión hacia zonas más próximas al alvéolo da lugar a limitación al flujo espiratorio.

La hipoxemia arterial puede resultar de hipoventilación alveolar, alteración de la difusión, alteración de la relación ventilación/perfusión o shunt derecha izquierda.
En la hipoventilación alveolar no se produce alteración del gradiente PA-aO2.

Genética de las enfermedades respiratorias

Definiciones

Genética: estudio de la composición, función y transmisión de las características hereditarias.

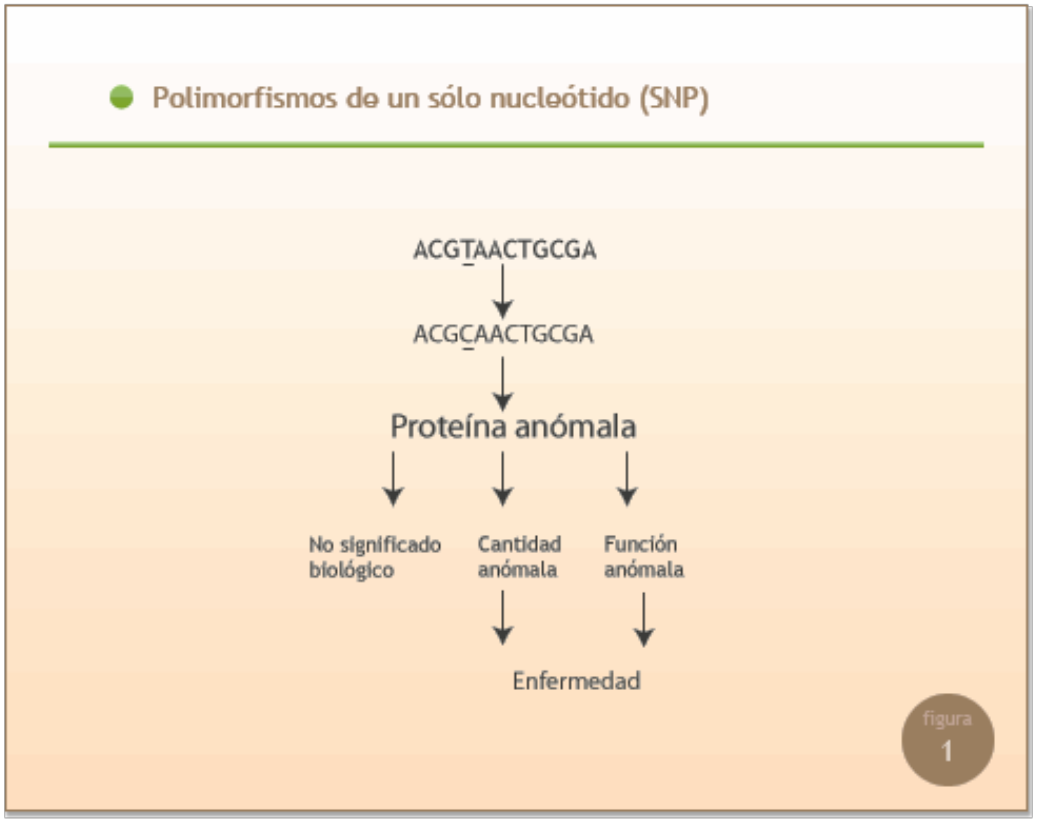
Gen: unidad que codifica para un único RNA que origina una proteína específica.

Genotipo: Composición específica de genes de un individuo, que influencia su fenotipo.

Fenotipo: resultado de la interacción de fenómenos epigenéticos, entorno, clima, nutrición y otros factores externos.

Definiciones

Polimorfismos de un sólo nucleótido (SNP): son variaciones de una sola base (A,G, C o T) en las cadenas de expresión del DNA. Son muy frecuentes (se conocen más de 10 millones) siendo responsables del 90% de la variabilidad genética.

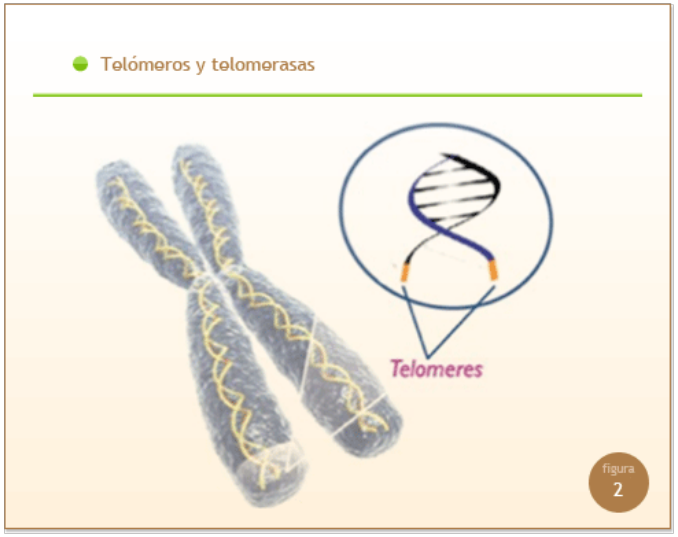


Definiciones

Telómeros y telomerasas:

Los **telómeros** son unas secuencias de bases situadas al final del cromosoma. Intervienen en el proceso de "muerte celular programada". A medida que una célula se divide, los telómeros se acortan de forma secuencial. Cuando este acortamiento llega a cierto punto, se produce la apoptosis celular.

Las **telomerasas** son enzimas que se encargan de añadir 6 pares de bases al telómero, alargándolo, y así aumentando la "vida útil" de la célula.



Existen enfermedades producidas por mutaciones en los genes que codifican las telomerasas, alterando su función y provocando la muerte celular prematura por acortamiento de los telómeros.

Epigenética

Existen otros mecanismos que influyen en la transmisión genética, diferentes al clásico de las secuencias de bases A/T y G/C. El conjunto de estos otros mecanismos se llama epigenética, y contribuyen también a la regulación de la transcripción de los genes. Dos ejemplos son:

Histonas: su modificación es una forma de regulación epigenética. Son esferas proteicas que se unen al DNA formando una unidad llamada nucleosoma. Se regulan por acetilación y metilación:

Acetilación: abre la estructura del nucleosoma permitiendo la transcripción.

Metilación: permite la unión de otras proteinas, cerrando la conformación del nucleosoma e impidiendo la transcripción.

miRNAs: pequeñas unidades de RNA no codificante que se une a la región 3' del RNA mensajero (mRNA) y regula su transcripción.

Unión incompleta: silencia el RNA.

Unión completa: degrada el RNA.

Fibrosis Quística

Se debe a la mutación del gen regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística (CFTR), encargado de codificar un canal cloruro transmembrana.

Existen más de 1500 mutaciones diferentes de este gen, que se sitúa en el brazo corto del cromosoma 7 (7q31.2).

La mutación más frecuente (70%) es la delección de una fenilalanina en la posición 508 (ΔF508).

Es de transmisión **autosómica recesiva**, por lo que precisa la mutación de los genes situados en ambos cromosomas para desarrollar la enfermedad.

En la raza caucásica un 4-5% de la población es portadora.

Frecuencias:

- 1:2000 en población caucásica
- 1:15000 en población africana
- 1:30000 en población asiática

Déficit de Alfa 1 Antitripsina

El α_1AT es un inhibidor de la proteasa sérica (familia de las serpinas) de síntesis hepática. Bloquea proteasas sintetizadas por neutrófilos como la elastasa del neutrófilo, la catepsina G y la proteinasa 3.

El gen que la codifica se sitúa en el brazo largo del cromosoma 14 (14 q32.1). La forma normofuncionante del gen se denomina M. Las variantes disfuncionantes más frecuentes son S y Z, ésta última la más severa.

Se han descrito numerosas variantes raras, con diversos grados de actividad.

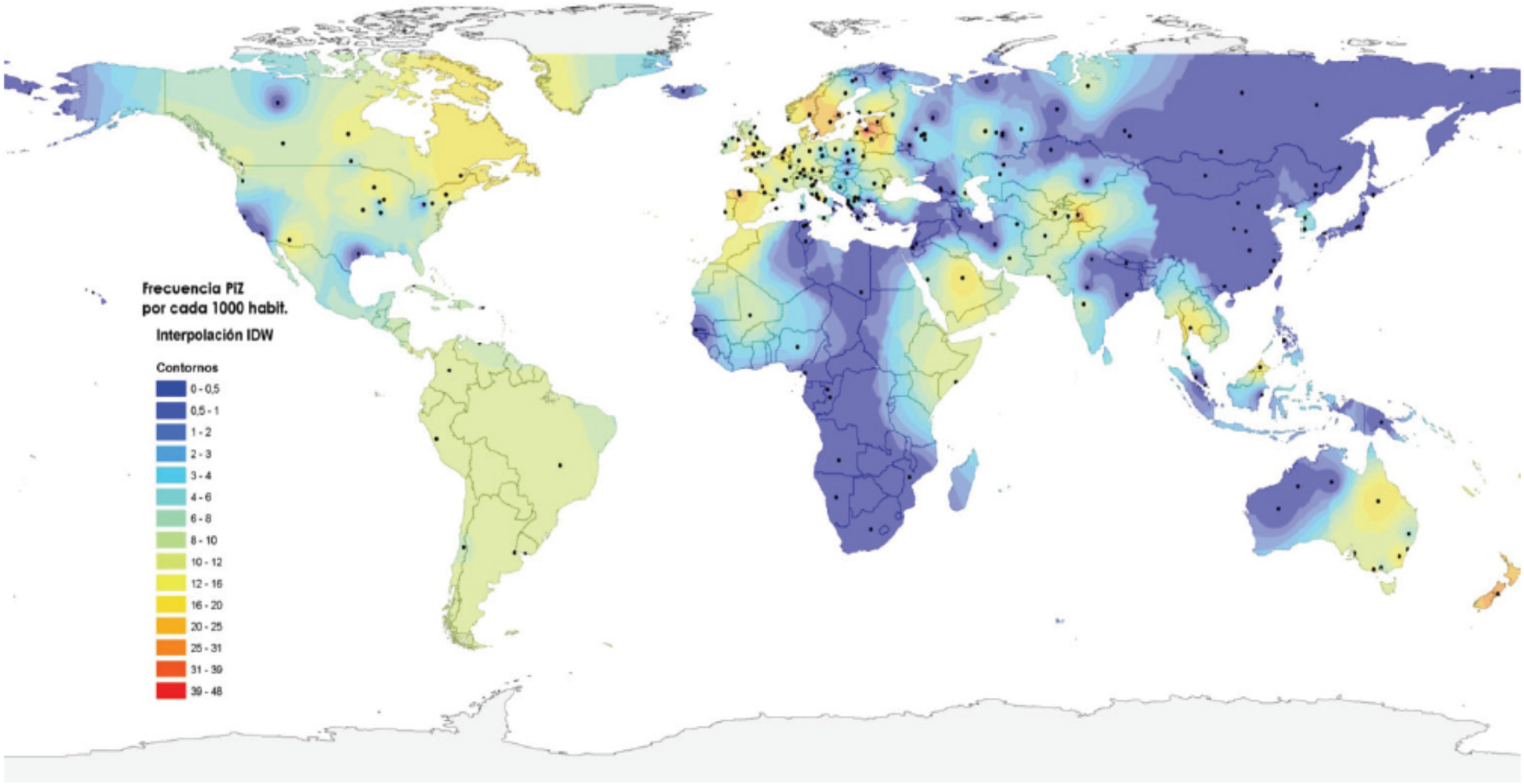
Su combinación determina los niveles séricos de la proteasa y así la gravedad de la enfermedad hepática y pulmonar.

Déficit de Alfa 1 Antitripsina

GENOTIPO DE AAT	NIVELES SÉRICOS DE AAT: MG/DL (%) [µM]	ACÚMULO HEPÁTICO	RIESGO DE HEPATOPATÍA	RIESGO DE EPOC
MM	103-200 *(80 -120)* [20-48]	No	Normal	Normal
MS	100-180 *(75-85)* [19-35]	Muy escaso	No incrementado	Normal
SS	70-105 *(45-70)* [15-36]	Muy escaso	No incrementado	‡ Posible, aunque no establecido
MZ	66-120 *(50-70)* [12-35]	Moderado	*Incrementado, pero bajo (~3%)	‡ Posible, pero mal definido y sólo en 10% de sujetos
SZ	45-80 *(30-45)* [8-19]	Abundante	*Incrementado	‡ Incrementado
ZZ	10-40 *(10-20)* [2,5-7]	Muy abundante	Muy incrementado (~2,5% niños; ~30% adultos)	‡ Muy incrementado (~60%)
Nulo-Nulo	No detectable 0.0	No	No	Muy alto (~100%)

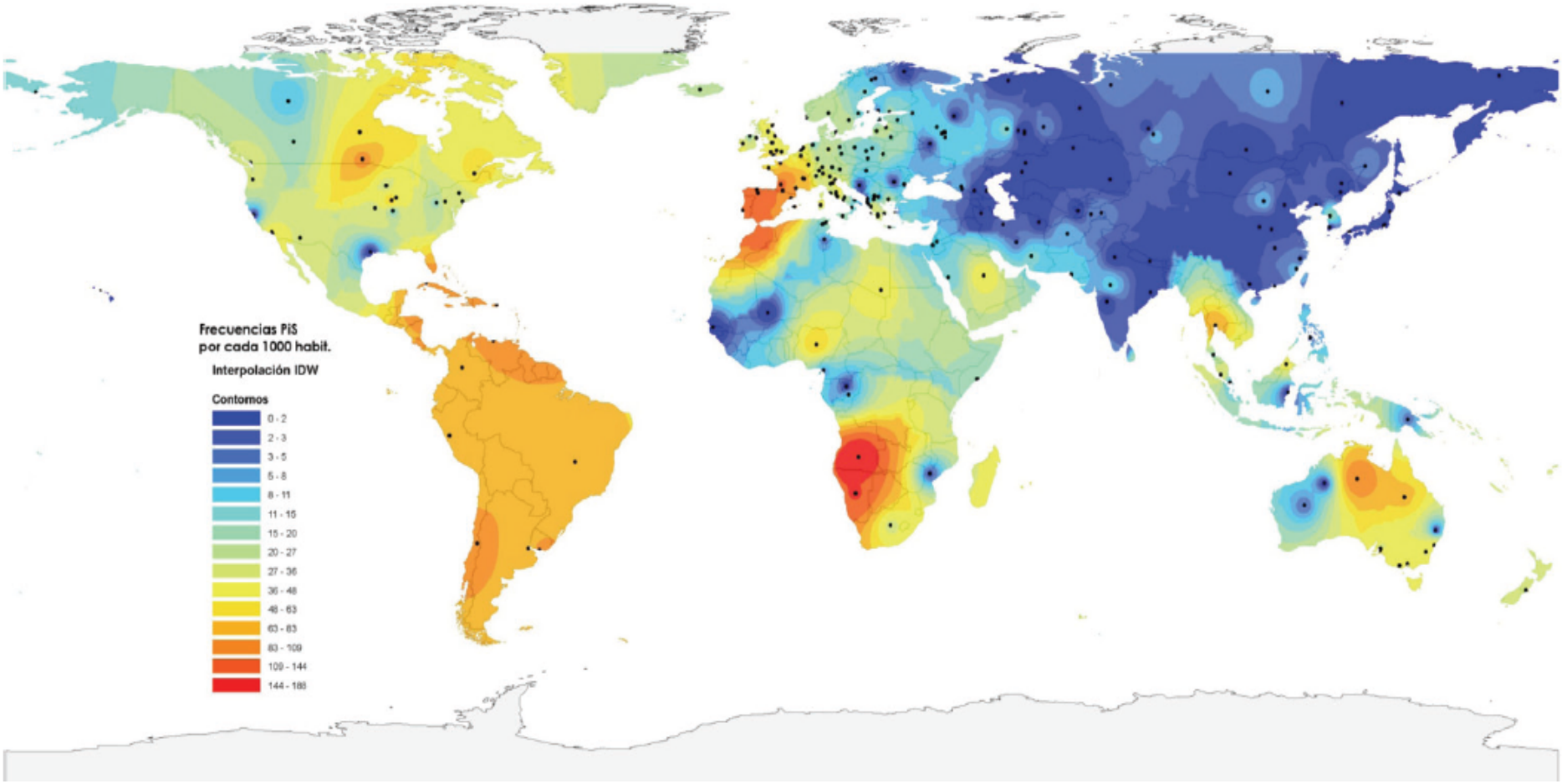
Mapa de frecuencias alélicas Pi*Z

Mutación Z: sustitución de un ác. glutámico por una lisina en la posición 342 (Glu342Lys)



Mapa de frecuencias alélicas Pi*S

Mutación S: Sustitución de ac. glutámico por valina en posición 264 (Gluc264Val)



Sarcoidosis

Existe evidencia de la predisposición hereditaria dada la existencia de asociaciones familiares. Un 2.7% de los pacientes españoles tienen antecedentes familiares, que asciende al 17% entre los pacientes afroamericanos.

Algunos genes asociados con la susceptibilidad o la evolución de la enfermedad:

1. HLA clase II (HLA- DRB1*03): se ha relacionado con remisión espontánea y con formas leves de la enfermedad.

2. Butirofilina-2 "like" (BTNL2): se encarga de la regulación de la respuesta linfocítica-T. Su mutación produce una respuesta exagerada linfocitaria.

3. Anexina A11 (ANXA11): implicada en varias vías biológicas como la apoptosis y la proliferación celular.

Sarcoidosis

4. Enzima conversora de la angiotensina (ACE): delección/inserción en el intrón 16. Útil en población caucásica para valorar mejor los niveles séricos y mejorar el valor diagnóstico-pronóstico de la determinación. No es aplicable en población afroamericana ya que en ellos la ACE se regula por varias alteraciones polimórficas además de la descrita.

Delección homocigota (D/D): aumenta los niveles séricos de ECA.

Delección heterocigota (D/I): niveles séricos de ECA intermedios.

Inserción homocigota (I/I): niveles séricos de ECA medios-bajos.

Fibrosis pulmonar

Fibrosis pulmonar familiar: descritas dos mutaciones en los genes que codifican la proteína C del surfactante (SPC):

-Cambio de una G por una A en la posición inicial del exón 4. Produce una proteína de menor tamaño.
-Cambio de T a A en el exón 5 (sustituye una Glu por una Leu). Produce una forma inmadura de la proteína.

Asociaciones familiares causadas por mutaciones en la *telomerase reverse transcriptasa* (TERT) que producen alteraciones en la función de las telomerasas, con acortamiento de los telómeros) → apoptosis de las células epiteliales alveolares.

Respecto a la **fibrosis pulmonar idiopática**, no se asocia a mutaciones en la SPC. Sin embargo se han objetivado asociaciones de la enfermedad a determinados SNPs en los genes que codifican para la proteína A y D del surfactante (SPA y SPD) y el TGF-β_1, entre otros.

Beriliosis

Se debe a la mutación de un gen, que aumenta el riesgo de desarrollar la enfermedad en aquellos individuos portadores. Está presente en 97% de los casos frente a < 50% de los controles.

Glu69Lys HLA-DPB1 (antígeno leucocitario humano)

Esta mutación aumenta la afinidad de los linfocitos T a la unión con el berilio (antígeno) y su posterior activación.

Existen formas homocigotas y heterocigotas de la enfermedad con diferente grado de severidad.

Asma

La base genética del asma se sustenta en el conocimiento de la existencia de asociaciones familiares y de las diferentes prevalencias que existen entre diferentes poblaciones. La mayor prevalencia se da en islas del Atlántico sur (>20%).

Es de alta complejidad dada la multitud de genes que intervienen y dado que existe un componente ambiental asociado. Además se influencian por mecanismos epigenéticos (ej: miRNA), aún en estudio.

Asma

Algunos ejemplos de los genes implicados los podemos asociar en función donde actúan las proteínas que sintetizan:

Genes implicados en asma, locus y nivel de actuación		
Nivel	Gen	Locus
Célula epitelial	DPP10	2q14
	HLAG	6p21
Linfocitos T	CYF1P2	5q33
	SFR68	12q24
Cels. musculares	ADAM33	20p13

Cáncer

Las alteraciones genéticas pueden darse tanto en líneas celulares germinales como en líneas somáticas. Éstas últimas, no son hereditarias, y determinan un individuo mosaico, con dos líneas celulares de diferente genotipo. Dos ejemplos de ellas son:

EGFR (receptor del factor de crecimiento epidérmico): Interviene en el cáncer de células no pequeñas. Son receptores transmembrana de la tirosin quinasa. Existen mutaciones que producen sobreexpresión del factor y predisponen al cáncer de pulmón. Actual objetivo terapéutico de algunos fármacos (ej: erlotinib).

Protoncogen MYC: su mutación produce sobreexpresión de la proteína c-myc que se encarga de la acetilación de histonas. Relacionado con el cáncer de células pequeñas aunque precisa a su vez de otros mecanismos asociados (ej:metilaciones de DNA, histona, miRNA…) para desarrollar la enfermedad

Conclusiones

Existen enfermedades como la fibrosis quística o el déficit de α 1-antitripsina que dependen de mutaciones en un único gen.

Otras enfermedades, como el asma o el cáncer de pulmón son de gran complejidad por la interacción de mecanismos de transmisión genética "tradicionales" junto a otros mecanismos epigenéticos.

El conocimiento del genotipo y su consecuente fenotipo de una enfermedad es una herramienta que nos permite realizar estudios pronósticos, de nuevas terapias e incluso terapias individualizadas en un futuro.

Conclusiones

Algunos de los principales genes implicados en enfermedades del aparato respiratorio		
Enfermedad	Gen	Mutación
Fibrosis quística	CFTR	Miles (+frecuente: ΔF508)
Enfisema	α 1-antitripsina	Glu342Lys
Beriliosis	HLA-DPB1	Glu 69+
Sarcoidosis	HLA-DRB1*03	
	BTNL2	
	ANXA11	rs 276530
	ACE	Delección/inserción exón 16
Fibrosis pulmonar familiar	SPC	G-A exón 4 T-A exón 5
	Telomerasas	hTERT, hTR
Cáncer	EGFR, ALK translocation	
	Protoncogen MYC	

Inmunología y mecanismos de defensa

Introducción

Cada día entre 10.000 y 15.000 litros de aire son inhalados por el sistema respiratorio, aire que contiene microorganismos y particulas

El sistema respiratorio cuenta con mecanismos de defensa físicos e inmunológicos eficientes para evitar que estas sustancias inhaladas puedan dañar su estructura y para disminuir o limitar el número, extensión y gravedad de las infecciones del tracto respiratorio.

Clasificación de los mecanismos de defensa:

-Barreras anatómicas.
-Mecanismos reflejos.
-Aclaramiento mucociliar
-Inmunidad innata
-Inmunidad adquirida

Barreras mecánicas

- **Nariz:**

elevada capacidad de filtro de partículas grandes por su particular anatomía mucosa productora de moco con cilios que transportan pequeñas partículas que luego son deglutidas

- **Árbol bronquial:**

estructura en forma de ramas y carinas (ángulos) que favorecen el impacto de partículas en la mucosa y su aclaramiento posterior mediante transporte mucociliar

- **Tejido linfoide asociado a los bronquios (BALT):**

aclaramiento de micropartículas y bacterias mediante celulas fagocíticas y activación de células inmunocompetentes

Aclaramiento mucociliar

Mecanismo de defensa primario de la vía aérea

Se trata de un complejo proceso coordinado que va desplazando la capa mucosa desde las vías aéreas inferiores a las superiores

El moco está compuesto por agua y sales en diversas proporciones en la parte más profunda y glucoproteínas, cuyo componente proteico son las **mucinas,** en la superficie

En la mayor parte de los casos las partículas inhaladas son capturadas por la capa mucosa y transportadas a las vías aéreas centrales para expulsarlas mediante la tos o deglución

Existe un escudo defensivo químico contra las bacterias en la mucosa constituido por diversas moléculas llamadas **defensinas** producidas tanto por células epiteliales, macrófagos o células inmunes

Moléculas de defensa innata

El fluido que recubre la vías aéreas contiene una elevada concentración de moléculas, tanto pequeños péptidos como proteínas, que ejercen una acción antimicrobiana

Su espectro de actividad incluye efecto antibacteriano, antivírico, antifúngico o antiparasitario. Además pueden actuar como inmunomoduladoras o antioxidantes y dirigir una respuesta inmune específica

Sus efectos dependen de la célula que la produce, el estímulo secretor y el ambiente en que se desenvuelven

En conjunto, suponen una importante pantalla contra infecciones en las vías aéreas

Moléculas de defensa innata

Molécula	Origen	Actividad	Efecto inmune
Defensinas	macrófagos c. epiteliales linfocitos	antibacteriana antiviral antiparasitaria antifúngica	mitogénica quimiotáctica mastocitos
SLPI (inhibidor de la secreción de la proteasa leucocitaria)	macrófagos neutrófilos c. epiteliales	antibacteriana antiviral	Antiproteasa
Catelicidinas	leucocitos mastocitos c. epiteliales	antibacteriana antiviral antifúngica	quimotáctica ↓ TNF-α
Proteína del Surfactante A y D	neumocitos tipoII c. clara	antibacteriana antiviral antifúngica	inmunomodulador
Lactoferrina	neutrófilos c. epiteliales	antibacteriana antiviral antifúngica	antioxidante
Lisozima	neutrófilos c. epiteliales	antibacteriana	desconocido
Lactoperoxidasa	c. epiteliales	antibacteriana antiviral antifúngica	antioxidante?

Respuesta inmune

Los agentes patógenos biológicos activan receptores específicos (denominados receptores de reconocimiento de patrón) en células con propiedades inmunes.

Esta células son fundamentalmente macrófagos y neutrófilos, aunque también se incluyen células epiteliales, mastocitos , eosinófilos y células *natural killer.*

Una vez activadas, estas células inician una cascada inflamatoria secretando múltiples sustancias: proteínas reactantes de fase aguda, moléculas de estrés oxidativo, interferones, prostaglandinas, citocinas y diversas proteínas quimiotácticas.

Entre otras células, se activan los macrófagos, la célula fagocítica por excelencia.

Receptores de reconocimiento de patrón

Los receptores de reconocimiento de patrón (PRR en inglés) reconocen moléculas bacterianas denominadas patrones moleculares asociados a patógenos, fundamentalmente carbohidratos, ácidos nucleicos, lipoproteínas o péptidos bacterianos.

En base a su función se clasifican en dos grupos: endocíticos y de señal:

- Los endocíticos promueven el acoplamiento, fagocitosis y destrucción de gérmenes.

Los de señal incluyen dos grandes familias: receptores Toll-like en la membrana celular y receptores NOD-like en el citoplasma.

Receptores de reconocimiento de patrón

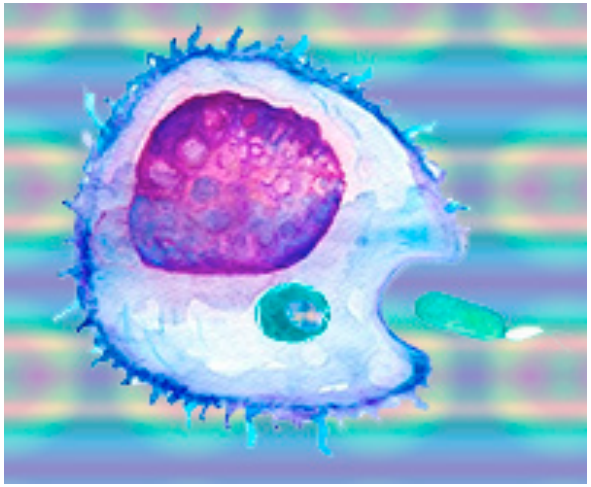
La activación de los receptores Toll-like incrementa la producción de citocinas proinflamatorias y moléculas co-estimuladoras a través de la vía NF-κβ y MAP cinasa. Los NOD-like favorecen la apoptosis.

Existen otros PRR como ARN helicasa, que reconocen cadenas de ARN vírico, o PPR secretados, que no permanecen en la célula que los produce, como receptores de complemento o proteínas reconocedoras de peptidoglicanos.

Fagocitosis

Los **macrófagos** están distribuidos por todo el árbol respiratorio, aunque su mayor concentración se encuentra en los espacios alveolares.

Inician y en gran parte dirigen la respuesta inmune contra patógenos biológicos y químicos adquiridos por vía inhalatoria.



Los gérmenes, una vez atrapados en el fluido de las vías aéreas, son recubiertos por opsoninas (innatas como las defensinas y otras moléculas citadas previamente o inmunoglobulinas específicas generadas tras exposición previa) que facilitan la fagocitosis.

Fagocitosis

La fagocitosis permite el aclaramiento y destrucción del germen mediante las potentes enzimas de las que dispone el macrófago. Si existe un inóculo elevado los propios macrófagos pueden reclutar otros macrófagos y neutrófilos manteniendo la respuesta inflamatoria.

Algunos macrófagos poseen *scavenger receptors* que reconocen lipoproteinas de baja densidad (LDL) oxidadas o acetiladas facilitando su fagocitosis.

Inmunidad adaptativa

La inmunidad adaptativa se basa en la producción de anticuerpos (inmunoglogulinas) específicos ante antígenos

Se trata del sistema defensivo más evolucionado con capacidad de reconocer patógenos específicos y mantener memoria de los mismos para actuar de forma rápida y potente ante su presencia

Debe diferenciar las células propias de los potenciales patógenos

Las **funciones de la inmunidad adaptativa** incluyen:

- ✓reconocimiento de antígenos externos mediante la presentación de los mismos
- ✓desarrollo de respuestas para eliminar patógenos o células infectadas por patógenos
- ✓desarrollo de memoria inmunológica en células linfoides para que si aparece de nuevo el patógeno estas células se activen rápidamente

Células implicadas en la inmunidad adaptativa

Las **células efectoras** de la inmunidad adaptativa son los linfocitos T y B, indistinguibles entre ellas hasta que son activadas

Los **linfocitos B** se encargan fundamentalmente de la inmunidad humoral, es decir, a través de la síntesis de inmunoglobulinas. Es necesaria la co-estimulación por una célula presentadora de antígeno y una célula T para dar lugar a una célula plasmática y secretar anticuerpos en gran cantidad

Estos **anticuerpos** se unen a antígenos específicos de la superficie del patógeno marcándolo para ser destruido posteriormente mediante activación de la vía clásica del complemento

El **complemento** forma parte del sistema innato y está formado por muchas pequeñas proteínas plasmáticas que actúan produciendo citolisis y favoreciendo la fagocitosis

Células implicadas en la inmunidad adaptativa

Los **linfocitos T** se encargan fundamentalmente de la inmunidad celular, existiendo varios tipos funcionales.

Linfocitos T CD8+: también llamados citotóxicos, actúan unidos al complejo HLA (antígeno mayor de histocompatibilidad) de clase I que reconoce antígenos endocelulares. Una vez activados, se expanden de forma monoclonal y si contactan con una célula infectada por el patógeno específico se unen a ella y segregan citotoxinas , destruyéndola.

Un porcentaje importante de estos linfocitos T mueren y son fagocitados. Los que sobreviven actúan como células de memoria.

Células implicadas en la inmunidad adaptativa

Linfocitos T CD4+: también llamados cooperadores (Th), carecen de capacidad citotóxica y esencialmente actúan como colaboradores o directores de la respuesta inmune.

Reconocen antígenos HLA de clase II, es decir, en la superficie celular, y una vez activados secretan citocinas que actúan sobre otras muchas células inflamatorias, incluyendo las presentadoras de antígeno.

Existen varios tipos:

Th1: produce sobre todo interferón gamma que incrementa la capacidad bactericida de los macrófagos e induce la opsonización de los patógenos

Th2: produce sobre todo interleucina 4 la cual estimula la síntesis de anticuerpos por los linfocitos B

T reguladores: suprimen o atenúan la respuesta inmune para evitar respuestas patológicas contra autoanticuerpos y con ello el desarrollo de enfermedades autoinmunes

Inmunidad adaptativa en la vía aérea

A lo largo del árbol respiratorio existen diferentes localizaciones de tejido linfoide:

- ✓ amígdalas y adenoides en las vías aéreas superiores
- ✓ ganglios linfáticos en el mediastino e hilios pulmonares
- ✓ tejido linfoide submucoso en las vías aéreas (BALT)
- ✓ células inmunocompetentes libres en las vías aéreas y superficie alveolar

El **BALT** forma parte de la red de tejido linfoide de las mucosas. Si se produce inmunización en el tubo digestivo, dada la recirculación de linfocitos, la protección alcanza también al sistema respiratorio

Para iniciar la respuesta inmune es preciso la presentación del antígeno mediante una célula presentadora de antígeno

Células presentadoras de antígenos (CPA)

Las dos principales CPA son : **células dendríticas** y **macrófagos alveolares**. Las células epiteliales también pueden actuar como CPA.

Las células dendríticas están presentes en bronquios, intersticio y septos alveolares. Procesan antígenos bacterianos fragmentándolos y, unidos a moléculas del sistema HLA , los presentan a linfocitos T del árbol bronquial.

Una de las familias de citocinas producidas por las células Th es la IL17, con potente actividad proinflamatoria, quimiotáctica y activadora de neutrófilos. Es una sustancia interesante porque estimula tanto la inmunidad mediada por células como la síntesis de péptidos tipo defensinas

Inmunoglobulinas en la vía aérea

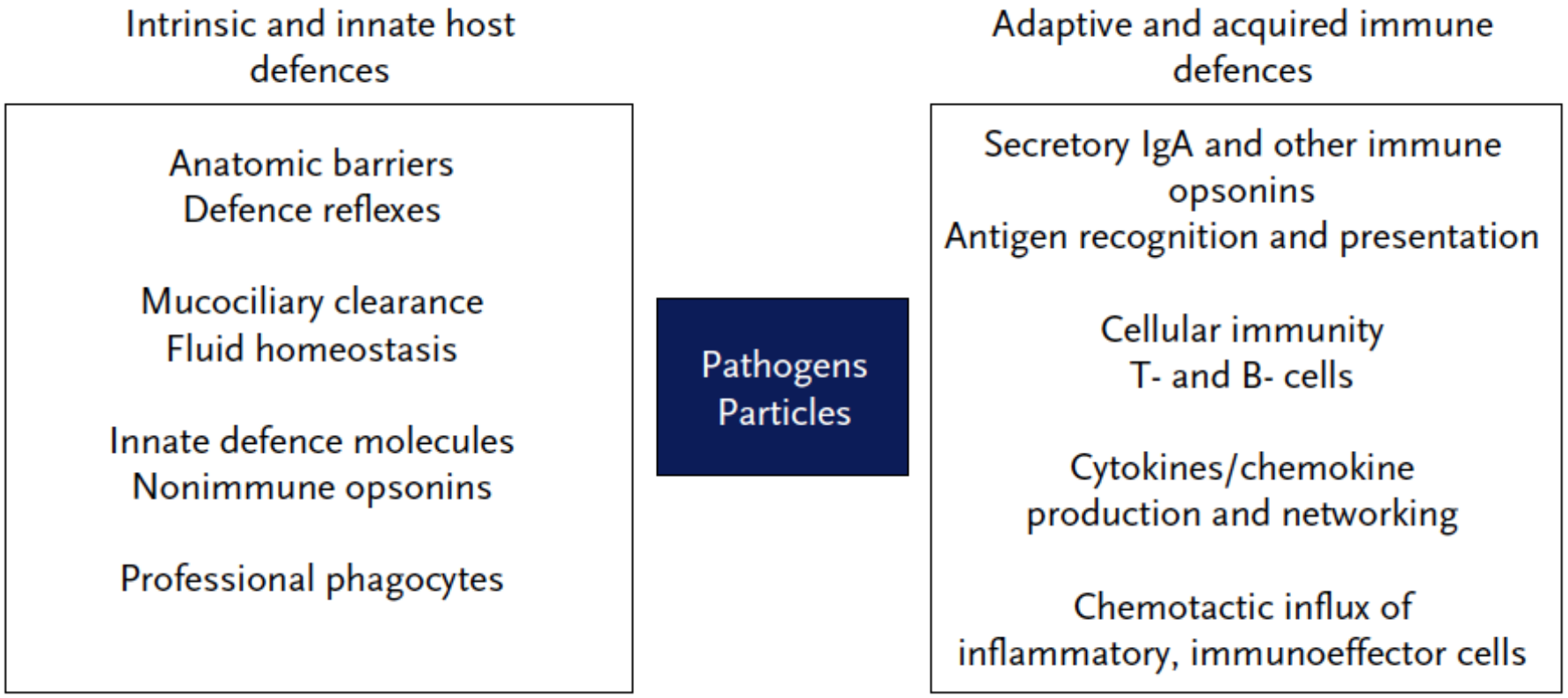
A diferencia de la corriente sanguínea ,donde predomina la IgG, en las vías aéreas, sobre todo superiores, predomina la **IgA** que supone en torno al 10% de todas las proteínas de las secreciones bronquiales.

La forma más frecuente es como dos monómeros unidos por una cadena proteica de 15 mil daltons y una glucoproteína, de 70 mil daltons que es el componente secretorio y está producido por las células epiteliales. Este componente la protege de su destrucción por enzimas proteolíticas. Tiene una débil capacidad opsonizante y de activación del complemento.

En el pulmón predomina la **IgG** que supone en torno al 5% de las proteínas recogidas en el lavado broncoalveolar.

La **IgM** es prácticamente inexistente en las vías aéreas debido a su gran tamaño molecular.

Integración de los sistemas de defensa



Resumen

El árbol respiratorio está expuesto a múltiples patógenos potenciales que pueden dañarlo y poner en peligro la vida del individuo.

Existen una serie de barreras físicas que son el primer sistema de defensa . Entre ellas, la propia estructura anatómica de las vías aéreas dificulta la llegada de gérmenes. La tos y el aclaramiento mucociliar ayudan a eliminar los patógenos que hayan alcanzado vías aéreas inferiores.

Un sistema de inmunidad innata mediante pequeñas proteínas y péptidos a lo largo de la lámina mucosa de la superficie bronquial permite la destrucción de mucho patógenos.

Un sistema más perfeccionado, la inmunidad adaptativa, desarrolla anticuerpos específicos contra patógenos concretos y además mantiene células con memoria inmune para acelerar e incrementar la respuesta ante posteriores invasiones.