

## La inflamación y el músculo: antigua y nueva relación

J.R. Villa Asensi

Sección de Neumofisiología. Hospital Infantil Universitario Niño Jesús. Madrid. España.

**La inflamación y el remodelado bronquial son dos características del asma que se han estudiado profusamente en los últimos 20 años. Hoy día está claro que la inflamación de las vías aéreas desempeña un papel esencial en la etiopatogenia del asma, independientemente de la edad del paciente, de la gravedad del proceso y de su causa. Se ha podido comprobar que en el niño existe también inflamación eosinofílica, pero fundamentalmente en el asma atópica; en esta edad el neutrófilo parece desempeñar un papel importante. Existe un grupo de niños con sibilancias durante las infecciones virales en los que la inflamación eosinofílica no parece tener un papel relevante.**

Inicialmente se postuló que el remodelado era un fenómeno siempre secundario a la inflamación, pero recientemente se ha sugerido que el remodelado puede ser independiente de la inflamación e incluso ser un episodio primario en la historia natural de la enfermedad, contribuyendo por sí mismo al desarrollo y persistencia de la inflamación de la vía aérea.

El punto de vista tradicional sobre el músculo liso bronquial, que lo situaba como una célula con funciones puramente mecánicas y estructurales, ha cambiado en los últimos años. Ya no se la considera una célula meramente efectora, sino que se están descubriendo nuevas propiedades que le confieren un papel crucial en el desarrollo del asma, de tal modo que algunos autores consideran el asma como una disfunción del músculo liso bronquial.

### Palabras clave:

*Asma. Inflamación bronquial. Músculo liso bronquial. Etiopatogenia del asma infantil.*

### INTRODUCCIÓN

La definición del asma actualmente más aceptada es la que propone la GINA, según la cual "el asma es una enfermedad inflamatoria de la vía aérea en la que muchas células y elementos celulares desempeñan un papel. La inflamación crónica produce un aumento de la hiperrespuesta bronquial que provoca episodios

recurrentes de sibilancias, dificultad respiratoria, opresión torácica y tos, particularmente por la noche o al amanecer. Estos episodios se asocian generalmente a una obstrucción generalizada pero variable al flujo aéreo que es reversible espontáneamente o con tratamiento"<sup>1</sup>.

Como señala la definición, el concepto actual de la patogénesis del asma es que existe una inflamación bronquial crónica característica en la vía aérea que es la responsable de la presencia de una hiperrespuesta bronquial, que ante ciertos estímulos provoca la obstrucción de las vías aéreas. Por lo tanto, el fenómeno inflamatorio sería la base del resto de los hallazgos en el asma.

Si se observan las vías aéreas de un paciente fallecido durante una crisis de asma, se encuentran unos pulmones hiperinsuflados con las vías aéreas ocupadas por moldes compuestos por moco, proteínas séricas, células inflamatorias y detritos celulares. Microscópicamente existe un infiltrado de células inflamatorias como neutrófilos, eosinófilos y linfocitos, engrosamiento de la membrana basal por depósito de colágeno, denudación epitelial, hiperplasia e hipertrofia del músculo liso e hiperplasia de las células ganglionares (fig. 1). Inicialmente se pensaba que estos fenómenos inflamatorios existían exclusivamente en los asmáticos graves que fallecían por una crisis; sin embargo, mediante fibrobroncoscopia se han podido realizar estudios en pacientes con asma leve y se ha comprobado que estas alteraciones existen ya en pacientes con asma leve desde el inicio de la enfermedad<sup>2</sup> y también en las fases de remisión clínica<sup>3</sup>.

### INFLAMACIÓN BRONQUIAL

La inflamación es la respuesta de un tejido vascularizado ante una agresión. Su fin es reparar y restaurar la función del tejido. En su forma aguda es, por tanto, un fenómeno beneficioso. Sin embargo, en algunos casos la reacción inflamatoria no se resuelve y la

inflamación crónica persistente produce el remodelado, con lo que el tejido pierde su función.

En la inflamación asmática participan especialmente los linfocitos, los mastocitos y unas células que no suelen encontrarse en otros tipos de inflamación: los eosinófilos. En algunos tipos de asma parece que los neutrófilos desempeñan también un papel importante. Las complejas relaciones entre las células que intervienen en el proceso inflamatorio se llevan a cabo por medio de citocinas, quimocinas y factores de crecimiento, mientras que los efectos inflamatorios son secundarios a la liberación de mediadores procedentes de las distintas células.

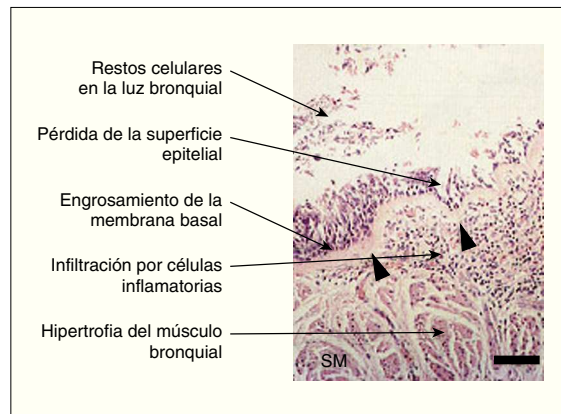
### Linfocitos T

Los linfocitos actúan como coordinadores del proceso inflamatorio en el asma. Los linfocitos T se activan en respuesta a la estimulación antigénica o tras una infección respiratoria. Según los marcadores de superficie los linfocitos T se pueden dividir en 2 grandes grupos: los CD4 + o linfocitos T *helper* y los CD8 + o T citotóxicos. Según el perfil de citocinas que producen, los CD4 + se dividen a su vez en linfocitos Th1, que producen fundamentalmente interferón gamma (IFN- $\gamma$ ), IL-2 y TNF- $\beta$ , y en linfocitos Th2, productores de algunas citocinas importantes en la reacción alérgica, como IL-4, IL-5, IL-9, IL-13 e IL-16.

La IL-4 es una citocina reguladora importante que estimula las moléculas de adhesión en la superficie de las células endoteliales, como la VCAM-1, para reclutar selectivamente eosinófilos cuya superficie expresa la VCAM-1. La IL-5 estimula la diferenciación de los eosinófilos en la médula ósea y su liberación al torrente sanguíneo, y junto con la IL-4 aumenta el reclutamiento de los eosinófilos y su activación. La IL-4 además induce la diferenciación de los linfocitos B hacia la síntesis de IgE<sup>4</sup> e induce a los linfocitos T a diferenciarse en Th2. Por otro lado, el IFN- $\gamma$  que producen los Th1 inhibe la activación de los linfocitos B y la producción de IgE, y la IL-2 estimula la proliferación de linfocitos T. Ambos subtipos de linfocitos T secretan IL-3 y GM-CSF. Tanto los asmáticos alérgicos como aquellos en los que no se puede demostrar la existencia de alergia comparten un mecanismo inmunopatológico similar, con un perfil Th2 y una participación de células inflamatorias similar<sup>5</sup>.

### Eosinófilos

Los eosinófilos son, junto con los linfocitos Th2, una de las células más características del asma. En las biopsias bronquiales suele encontrarse un número aumentado de eosinófilos activados, generalmente debajo de la membrana basal. Existe una asociación



**Figura 1.** Cambios histológicos en el asma bronquial.

entre la activación de los eosinófilos y la gravedad del asma<sup>6</sup>. Los eosinófilos pueden liberar potentes mediadores citotóxicos capaces de inducir el daño que aparece en la mucosa de la vía aérea: radicales libres de oxígeno, leucotrienos, factor activador de plaquetas, proteína catiónica del eosinófilo y una amplia variedad de factores de crecimiento. Los linfocitos Th2 actúan como reguladores de la activación y supervivencia de los eosinófilos a través de la secreción de IL-3 e IL5. Durante un tiempo se ha atribuido al eosinófilo un papel central en la etiopatogenia del asma, pero recientemente ha sido puesto en duda porque se ha comprobado que la administración de un anticuerpo monoclonal anti-IL-5 que logra reducir hasta valores indetectables los eosinófilos en esputo y sangre periférica no tiene efecto sobre la reacción alérgica precoz ni tardía ni reduce la hiperreactividad bronquial<sup>7</sup>.

### Macrófagos

Los macrófagos son las células que más frecuentemente se encuentran en el lavado broncoalveolar de sujetos sanos. Los macrófagos actúan como células presentadoras de antígeno y producen IL-1 necesaria para la proliferación y diferenciación de los linfocitos T. También hay otras células, como los monocitos y las células dendríticas, que actúan como células presentadoras de antígeno. Son capaces de segregar sustancias que desempeñan un papel esencial en los fenómenos de destrucción y reparación. Sintetizan y segregar activador de plasminógeno y un grupo de metaloproteinasas que pueden degradar la elastina. También pueden estar relacionados con los fenómenos de remodelado mediante la secreción de factores de crecimiento como el factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF), factor de crecimiento de fibroblastos y TGF- $\beta$ <sup>8</sup>.

**Mastocitos o células cebadas**

Estas células se encuentran en las vías aéreas tanto de personas sanas como de asmáticos, pero en éstos en una proporción hasta 6 veces superior. Los mastocitos son las únicas células presentes en la vía aérea que son capaces de interactuar con los alérgenos a través de sus receptores de alta afinidad para la IgE presentes en su membrana. La IgE específica producida por los linfocitos B se une a la superficie de los mastocitos y, cuando interactúa con los antígenos llegados por el aire, produce su activación. El mastocito activado libera una serie de mediadores preformados, como la histamina y la triptasa, y sintetiza *de novo* otros mediadores, como la prostaglandina D<sub>2</sub> y el leucotrieno C<sub>4</sub>. Se trata de potentes broncoconstrictores que pueden inducir alteraciones en la permeabilidad vascular<sup>9</sup>. Además de los alérgenos, otros estímulos, como el ejercicio, el aire frío o la aspirina, pueden dar lugar a la desgranulación de los mastocitos y producir los mismos efectos. Recientemente se ha comprobado que la infiltración del músculo liso bronquial por mastocitos es una característica típica del asma que se relaciona con la alteración en la función pulmonar<sup>10</sup>. Los mastocitos producen cantidades importantes de LTC<sub>4</sub>, PGD<sub>2</sub>, histamina y triptasa, que se unen a los receptores unidos a la proteína G estimulando la hiperplasia del músculo liso.

**Neutrófilos**

Aunque hasta hace poco a los neutrófilos se les había otorgado un papel marginal en la inflamación asmática, se ha visto que pueden liberar una gran cantidad de enzimas preformadas y compuestos citotóxicos, y su número aumenta significativamente en la vía aérea de los asmáticos con infecciones virales. Los neutrófilos están especialmente aumentados en las vías aéreas de pacientes con asma crónica grave durante las exacerbaciones producidas por virus o tras la exposición a contaminantes ambientales. Los neutrófilos, en colaboración con las células endoteliales, son capaces de producir cisteinil-leucotrienos, que estarían especialmente relacionados con el asma mediada por neutrófilos<sup>11</sup> y que podrían contribuir a las alteraciones en la microvascularización propios de la respuesta inflamatoria.

**Miofibroblastos**

Son células pluripotenciales capaces de originar otros tipos celulares, especialmente células de músculo liso. Además pueden actuar como células inflamatorias liberando diversas citocinas<sup>12</sup> y participan del remodelado bronquial con la producción de colágeno y de sustancias fibrilares como la elastina, la fibro-

nectina y la laminina, que contribuyen a la condensación de la matriz conjuntiva extracelular. El número de miofibroblastos subepiteliales está aumentado en los asmáticos y su número se relaciona con el grosor de la membrana reticular.

**Inflamación bronquial en el niño con asma**

Por desgracia, la mayoría de los datos que tenemos sobre la inflamación en el asma se basan en estudios realizados en pacientes adultos, y sólo recientemente han comenzado a aparecer estudios en niños. Marguet et al<sup>13</sup> estudiaron el lavado broncoalveolar de 72 niños con asma, sibilancias durante las infecciones virales, tos crónica o fibrosis quística. Encontraron que el recuento celular más elevado aparecía en los niños con fibrosis quística, que el perfil celular de los niños con tos crónica era similar al del grupo control, y que los niños con asma y sibilancias en presencia de viriasis tenían un aumento de la proporción de eosinófilos (3%) y de neutrófilos (12%). La proporción de neutrófilos se correlacionó con la gravedad del proceso.

En otro estudio similar se encontró que el porcentaje de eosinófilos en el lavado broncoalveolar era claramente superior en niños con asma atópica que en niños con sibilancias recurrentes durante las infecciones virales. Este aumento de los eosinófilos aparecía independientemente de la edad en los niños con asma atópica, ya fuera episódica o persistente<sup>14</sup>.

**Daño epitelial**

La afección epitelial es uno de los hallazgos más característicos del asma y se caracteriza por la fragilidad y desprendimiento de las células epiteliales. Se ha podido comprobar que existe una estrecha relación entre la intensidad del daño epitelial y el grado de hiperrespuesta bronquial en pacientes con asma, lo que parece indicar su relación con la gravedad del asma<sup>15</sup>. El daño epitelial implica, por una parte, la exposición de las terminaciones sensoriales colinérgicas subepiteliales con incremento de la sustancia P (neuropéptido transmisor) y, por otra, que la misma célula epitelial libere gran cantidad de mediadores como citocinas, GM-CSF, MP-1-alfa, RANTES y óxido nítrico, que perpetúan la inflamación<sup>16</sup> y colaboran en la aparición del remodelado bronquial<sup>17</sup>.

En condiciones normales, el epitelio libera factores que inhiben la acción de las células mesenquimales como la PGE<sub>2</sub>. Con el daño epitelial la producción de estos factores disminuye y la respuesta reparadora descontrolada puede inducir la aparición del remodelado de la vía aérea por la activación de los fibroblastos-miofibroblastos situados bajo la capa epitelial en la *lamina reticularis*<sup>18</sup>. Estas señales entre el epi-

telio y los fibroblastos incluyen la provisión de factores de crecimiento que estimulan el crecimiento y la supervivencia de las células mesenquimales. Esto podría contribuir al componente del asma que no responde a corticoides. En las células epiteliales de los asmáticos existe una sobreexpresión del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) que no se modifica con los corticoides y aumenta en proporción con la gravedad y cronicidad del asma. Los corticoides inhalados reducen la inflamación bronquial pero mejoran poco la hiperreactividad bronquial, que podría estar en relación con su falta de acción sobre la expresión de los EGFR y la producción de TGF- $\beta$  (factor de crecimiento y transformación). En presencia de TGF- $\beta$ , los miofibroblastos subepiteliales pueden diferenciarse en células de músculo liso bronquial, lo que colabora con la proliferación del músculo liso bronquial durante el proceso asmático<sup>19</sup>.

Se considera que para que se desarrolle asma debe existir una susceptibilidad del epitelio bronquial que precede o aparece en paralelo con factores que predisponen a la inflamación mediada por linfocitos Th2 y es un requerimiento absoluto para establecer el microambiente para que la inflamación se cronifique y para que aparezca el remodelado bronquial<sup>19</sup>.

Se ha comprobado que las células pueden ser donantes de ácido araquidónico para el metabolismo de otras células, de forma que si inhibimos la producción de PGE<sub>2</sub> por las células epiteliales mediante la adición de un inhibidor de la ciclooxigenasa (COX), el ácido araquidónico es cedido a otras células como los macrófagos, que en este caso producirán leucotrienos. Por otro lado, si inhibimos la producción de leucotrienos con un inhibidor de la 5-lipooxigenasa, los macrófagos cederán ácido araquidónico a las células epiteliales que producirán PGE<sub>2</sub>, que es un potente inhibidor de las células mesenquimales, y reducirán su quimiotaxis, la mitogénesis y la síntesis de colágeno. Por esta razón, una pérdida de la capacidad de sintetizar PGE<sub>2</sub> por el daño o disfunción del epitelio no sólo promoverá por sí misma la inflamación y el remodelado, sino que también inducirá un aumento de la síntesis de leucotrienos por otras células<sup>20</sup>.

### Músculo liso

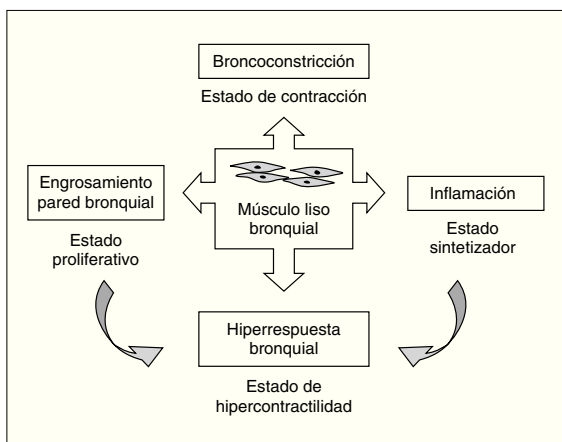
El punto de vista tradicional sobre el músculo liso bronquial (MLB), que lo situaba como una célula con funciones puramente mecánicas y estructurales, ha cambiado en los últimos años. Ya no se considera la una célula meramente efectora, sino que se están descubriendo nuevas propiedades que le confieren un papel crucial en el desarrollo del asma. El músculo liso no sólo se contrae o relaja para modificar el ca-

libre de la vía aérea como respuesta a la acción de otras células, sino que tiene propiedades plásticas que le permiten hiperplasiarse e hipertrofiarse, así como propiedades inflamatorias con capacidad de secreción de mediadores importantes en el asma, de tal modo que algunos autores consideran al asma como consecuencia de una disfunción del músculo liso<sup>21</sup>.

En el pulmón, el músculo liso se encuentra a lo largo de todas las vías aéreas, desde la tráquea hasta los bronquiolos terminales. El nivel de su tono determina el calibre de las vías aéreas y, por tanto, la resistencia al paso de aire a lo largo de ellas. En las vías aéreas superiores aproximadamente, el 25% de la masa celular está formada por músculo, y en las vías aéreas inferiores, el 4-5%.

En la tráquea y en los bronquios principales el músculo liso cierra la parte posterior de los cartílagos que están dispuestos en forma de "U". También puede encontrarse músculo liso en la porción anterior y en fibras orientadas longitudinalmente. En los bronquios de mediano y pequeño calibre, el músculo liso no está dispuesto de una forma puramente circular, sino que se dispone a lo largo de la vía aérea como 2 espirales opuestas en un patrón llamado geodésico<sup>22</sup>. Esta disposición hace que cuando se contrae el músculo liso no sólo se reduzca el calibre de la vía aérea, sino que también se reduzca su longitud. Se piensa que la rigidez que se produce en la pared bronquial por el edema o por el engrosamiento de la membrana basal podría limitar el acortamiento de la vía aérea y, por lo tanto, aumentar la fuerza con la que se produce la constricción del bronquio. Ésta sería una de las explicaciones para el desarrollo de la hiperrespuesta bronquial en los asmáticos.

La inervación dominante en las vías aéreas es el sistema nervioso parasimpático, que, cuando es estimulado, produce la contracción del músculo liso a través de la liberación de acetilcolina en las terminaciones nerviosas. También existen nervios simpáticos liberadores de noradrenalina en estrecha asociación con las fibras parasimpáticas. La interacción entre estas 2 redes neurales en el músculo liso bronquial no es aún bien conocida, pero el efecto de la liberación de la noradrenalina con la consiguiente activación de los receptores  $\beta$ -adrenérgicos probablemente desempeña un papel menor en el control del tono bronquial, dada la dominancia del sistema parasimpático. También se encuentran nervios inhibitorios no adrenérgicos y no colinérgicos, que no parecen ser muy importantes en el músculo liso bronquial humano; algunos estudios sugieren que su neurotransmisor podría ser el óxido nítrico. También puede inducirse la contracción del músculo a través de la liberación de sustancia P y neu-



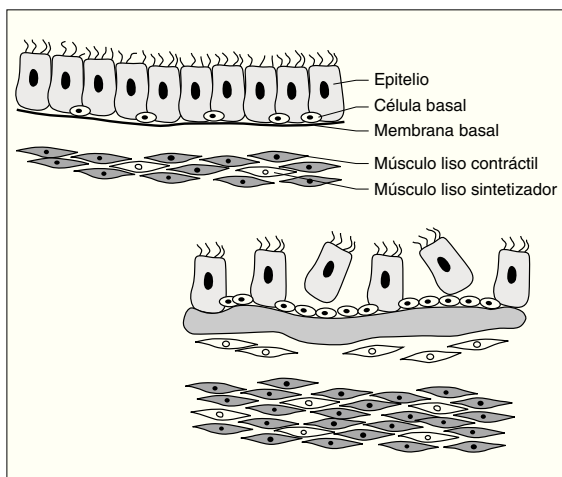
**Figura 2.** Modelo sobre el papel patogénico del músculo liso bronquial en el asma.

rocinina por las fibras sensoriales tipo C. La liberación de estas sustancias produce una respuesta inflamatoria neurogénica en las vías aéreas con aumento de la permeabilidad vascular, inflamación mediada por neutrófilos, contracción del músculo liso y daño epitelial.

**Cambios en el músculo liso bronquial en el asma**

Se reconocen los siguientes cambios (fig. 2):

1. *Cambio en la respuesta contráctil.* Se considera que una de las alteraciones básicas del asma es el aumento de las propiedades contráctiles del músculo liso bronquial. La velocidad y la capacidad máxima de contracción del músculo liso están aumentadas en los asmáticos<sup>23</sup>. Utilizando células de músculo liso cultiva-



**Figura 3.** Esquemas de los cambios en el músculo liso bronquial. Paciente sano (superior) y paciente con asma (inferior).

das o preparaciones bronquiales, se ha podido comprobar que una variedad de citocinas como el TNF- $\alpha$ , la IL-1 $\beta$ , la IL-5 y la IL-13 pueden modular el fenotipo contráctil del músculo induciendo una hiperrespuesta inespecífica a los receptores agonistas acoplados a la proteína G (GPCR)<sup>24</sup>. Las citocinas podrían influir en la expresión en la superficie celular de los GPCR.

2. *Cambio en la respuesta proliferativa.* Los estudios morfométricos del músculo liso bronquial en el asma han demostrado que existe un incremento de la masa muscular de la vía aérea tanto por hiperplasia como por hipertrofia del músculo. Este aumento de la masa muscular puede contribuir al estrechamiento exagerado de la vía aérea que se observa en el asma y podría ser secundario a la acción de factores de crecimiento liberados durante el proceso inflamatorio crónico (fig. 3). En modelos animales se produce una proliferación de músculo liso bronquial tras la exposición repetida a alérgenos tras la sensibilización. Además de responder a los factores de crecimiento, las células de músculo liso bronquial pueden producir algunos de los factores que modulan su proliferación como el GM-CSF. Estas células son capaces de producir factores de crecimiento de los mastocitos, lo que aumentaría el número de mastocitos en su vecindad que liberarían mediadores que actuarían sobre el músculo liso. Se ha comprobado que los LTD<sub>4</sub> potencian marcadamente la mitogénesis del músculo liso bronquial inducida por los factores de crecimiento<sup>25</sup>. En un estudio reciente en ratones se ha podido comprobar que un antagonista de los receptores de los leucotrienos, el montelukast, inhibió la hiperplasia muscular<sup>26</sup>. La exposición prolongada de un cultivo de células de músculo liso humano a un agonista  $\beta_2$ -adrenérgico inhibe la proliferación celular, lo que no ocurre con una exposición corta<sup>27</sup>. La combinación de corticoides y broncodilatadores de acción prolongada es más eficaz para inhibir la proliferación de músculo liso bronquial que cada fármaco por separado<sup>28</sup>.

3. *Cambio en la respuesta secretora.* El músculo liso también puede orquestar y perpetuar la inflamación bronquial por su capacidad de secretar citocinas (IL-1, IL-5, IL-6) y quimocinas (IL-8, eotaxina y RANTES) y mediante la expresión de una variedad de moléculas de adhesión (ICAM-1, VCAM-1, CD44 e integrinas). Además, el músculo liso bronquial también secreta factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF), una molécula importante en la angiogénesis. Las células de músculo liso bronquial son una fuente importante de productos de la COX, fundamentalmente de PGE<sub>2</sub> y prostaciclina. Es interesante notar que los mecanismos por los que las citocinas modulan las respuestas sintetizadoras del músculo liso parecen ser di-



ferentes de las de las células derivadas de la hematopoyesis, lo que podría ofrecer una nueva diana terapéutica para inhibir la inflamación bronquial<sup>29</sup>.

El músculo liso bronquial puede ser una fuente importante de miofibroblastos que posiblemente representan una célula de músculo liso bronquial en una fase sintetizadora. Por tanto, el músculo liso bronquial puede participar y regular el proceso inflamatorio de las vías aéreas cambiando de fenotipo y secretando citocinas proinflamatorias, mediadores y enzimas. Existen interacciones entre las células del músculo liso bronquial y las células inflamatorias, como los linfocitos T y los eosinófilos.

Estos hallazgos pueden tener relevancia para el tratamiento del asma, pues la acción de los agonistas  $\beta_2$ -adrenérgicos puede ser menos eficaz sobre el músculo liso que está en una fase proliferativa o secretora. Los glucocorticoides pueden inhibir la liberación de RANTES, IL-8, GM-CSF y MCP-1 por el músculo liso *in vitro*, aunque no son eficaces en la inhibición de la liberación de eotaxina<sup>30</sup>.

### Remodelado de la vía aérea

El remodelado se define como la alteración en tamaño, masa o número de los componentes estructurales de un tejido que aparecen durante el crecimiento o en respuesta a un daño o inflamación. El remodelado puede ser beneficioso, por ejemplo durante el crecimiento pulmonar o como respuesta a un daño cuando se produce la cicatrización. En contraste, es inapropiado para mantener la función del pulmón en el asma, en la bronquitis crónica, en el enfisema y en la alveolitis fibrosante<sup>22</sup>. En este caso el remodelado se produce como consecuencia del daño epitelial recurrente de la vía aérea y de los intentos sucesivos de reparación. Los cambios estructurales que aparecen incluyen daño epitelial, hiperplasia de las glándulas productoras de moco, de los miofibroblastos, del músculo liso y de la vasculatura y engrosamiento de la pared de la vía aérea con fibrosis subepitelial. Además se produce un depósito de colágeno I, colágeno III y fibronectina en la *lamina reticularis* que sólo se ha descrito en el asma, por lo que se sospecha que este cambio es una alteración fundamental ligada a la patogénesis de la enfermedad<sup>31</sup>. Inicialmente se postuló que el remodelado era un fenómeno siempre secundario a la inflamación, pero recientemente se ha sugerido que el remodelado puede ser independiente de la inflamación e incluso ser un episodio primario en la historia natural de la enfermedad, contribuyendo por sí mismo al desarrollo y persistencia de la inflamación de la vía aérea<sup>32</sup>.

Un estudio reciente ha encontrado que la membrana basal ya está engrosada en niños con asma grave y en una proporción similar a la de los adultos asmáticos<sup>33</sup>.

En la mayoría de los asmáticos se normaliza la obstrucción al flujo aéreo (medido por el FEV<sub>1</sub>) tras el tratamiento con corticoides, pero en algunos persiste cierto grado de obstrucción residual tras el tratamiento. Esto puede observarse incluso en pacientes asintomáticos y probablemente represente el remodelado. El remodelado puede ser importante también en la patogénesis de la hiperrespuesta bronquial inespecífica, especialmente el componente que revierte más lentamente con los glucocorticoides inhalados (GCI)<sup>34</sup>.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Global strategy for asthma management and prevention. WHO/NHLBI workshop report. National Institutes for Health, National Heart, Lung and Blood Institute. Publication number 02-3659, 2002.
2. Vignola AM, Chanez P, Campbell AM, Souques F, Lebel B, Enander I, et al. Airway inflammation in mild intermittent and in persistent asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157:403-9.
3. Van den Toorn LM, Overbeek SE, de Jongste JC, Leman K, Hoogsteden HC, Prins JB. Airway inflammation is present during clinical remission of atopic asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:2107-13.
4. Barnes PJ. Th2 cytokines and asthma: an introduction. *Respir Res* 2001;2:64-5.
5. Humbert M, Menz G, Ying S, Corrigan CJ, Robinson DS, Durham SR, et al. The immunopathology of extrinsic (atopic) and intrinsic (non-atopic) asthma: more similarities than differences. *Immunol Today* 1999;20:528-33.
6. Bousquet J, Chanez P, Lacoste JY, Barneon G, Ghavanian N, Enander I, et al. Eosinophilic inflammation in asthma. *N Engl J Med* 1990;323:1033-9.
7. Leckie MJ, Ten Brinke A, Khan J, Diamant Z, O'Connor BJ, Walls CM, et al. Effects of an interleukin-5 blocking monoclonal antibody on eosinophils, airway hyper-responsiveness, and the late asthmatic response. *Lancet* 2000;356: 2144-8.
8. Vignola AM, Chanez P, Chiappara G, Merendino A, Zinanti E, Bousquet J, et al. Release of transforming growth factor-beta (TGF-beta) and fibronectin by alveolar macrophages in airway diseases. *Clin Exp Immunol* 1996;106: 114-9.
9. Sedgwick JB, Calhoun WJ, Gleich GJ, Kita H, Abrams JS, Schwartz LB, et al. Immediate and late airway response of allergic rhinitis patients to segmental antigen challenge. Characterization of eosinophil and mast cell mediators. *Am Rev Respir Dis* 1991;144:1274-81.
10. Brightling CE, Bradding P, Symon FA, Holgate ST, Wardlaw AJ, Pavord ID. Mast-cell infiltration of airway smooth muscle in asthma. *N Engl J Med* 2002;346:1699-705.
11. Sala A, Folco G. Neutrophils, endothelial cells, and cysteinyl leukotrienes: a new approach to neutrophil-dependent inflammation? *Biochem Biophys Res Commun* 2001; 283:1003-6.

12. Zhang S, Howarth PH, Roche WR. Cytokine production by cell cultures from bronchial subepithelial myofibroblasts. *J Pathol* 1996;180:95-101.
13. Marguet C, Jouen-Boedes F, Dean TP, Warner JO. Bronchoalveolar cell profiles in children with asthma, infantile wheeze, chronic cough, or cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:1533-40.
14. Stevenson EC, Turner G, Heaney LG, Schock BC, Taylor R, Gallagher T, et al. Bronchoalveolar lavage findings suggest two different forms of childhood asthma. *Clin Exp Allergy* 1997;27:1027-35.
15. Laitinen LA, Heino M, Laitinen A, Kava T, Haahtela T. Damage of the airway epithelium and bronchial reactivity in patients with asthma. *Am Rev Respir Dis* 1985;131:599-606.
16. Levine SJ. Bronchial epithelial cell-cytokine interactions in airway inflammation. *J Investig Med* 1995;43:241-9.
17. Nakamura Y, Tate L, Ertl RF, Kawamoto M, Mio T, Adachi Y, et al. Bronchial epithelial cells regulate fibroblast proliferation. *Am J Physiol* 1995; 269:L377-87.
18. Brewster CE, Howarth PH, Djukanovic R, Wilson J, Holgate ST, Roche WR. Myofibroblasts and subepithelial fibrosis in bronchial asthma. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1990;3:507-11.
19. Holgate ST, Peters-Golden M, Panettieri RA, Henderson WR Jr. Roles of cysteinyl leukotrienes in airway inflammation, smooth muscle function, and remodeling. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111:S18-34; discussion S34-6.
20. Peters-Golden M, Feysa A. Transcellular eicosanoid synthesis in cocultures of alveolar epithelial cells and macrophages. *Am J Physiol* 1993;264:L438-47.
21. Fredberg JJ, Seow CY. Airway smooth muscle and airway narrowing in asthma. *Respir Physiol Neurobiol* 2003;137:107.
22. Jeffery P. Inflammation and remodelling in the adult and child with asthma. *Pediatric Pulmonol* 2001;(Suppl 21):3-16.
23. Stephens NL, Li W, Wang Y, Ma X. The contractile apparatus of airway smooth muscle. Biophysics and biochemistry. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158:S80-94.
24. Amrani Y, Panettieri RA Jr. Modulation of calcium homeostasis as a mechanism for altering smooth muscle responsiveness in asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2002; 2:39-45.
25. Panettieri RA, Tan EM, Ciocca V, Luttmann MA, Leonard TB, Hay DW. Effects of LTD4 on human airway smooth muscle cell proliferation, matrix expression, and contraction in vitro: differential sensitivity to cysteinyl leukotriene receptor antagonists. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1998;19:453-61.
26. Henderson WR Jr, Tang LO, Chu SJ, Tsao SM, Chiang GK, Jones F, et al. A role for cysteinyl leukotrienes in airway remodeling in a mouse asthma model. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:108-16.
27. Stewart AG, Tomlinson PR, Wilson JW. Beta 2-adrenoceptor agonist-mediated inhibition of human airway smooth muscle cell proliferation: importance of the duration of beta 2-adrenoceptor stimulation. *Br J Pharmacol* 1997;121:361-8.
28. Roth M, Johnson PR, Rudiger JJ, King GG, Ge Q, Burgess JK, et al. Interaction between glucocorticoids and beta2 agonists on bronchial airway smooth muscle cells through synchronised cellular signalling. *Lancet* 2002;360:1293-9.
29. Amrani Y, Panettieri RA. Airway smooth muscle: contraction and beyond. *Int J Biochem Cell Biol* 2003;35:272-6.
30. Chung KF. Airway smooth muscle cells: contributing to and regulating airway mucosal inflammation? *Eur Respir J* 2000;15:961-8.
31. Elias JA, Zhu Z, Chupp G, Homer RJ. Airway remodeling in asthma. *J Clin Invest* 1999;104:1001-6.
32. Beckett PA, Howarth PH. Pharmacotherapy and airway remodelling in asthma? *Thorax* 2003;58:163-74.
33. Payne DN, Rogers AV, Adelroth E, Bandi V, Guntupalli KK, Bush A, et al. Early thickening of the reticular basement membrane in children with difficult asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:78-82.
34. Kips JC, Pauwels RA. Airway wall remodelling: does it occur and what does it mean? *Clin Exp Allergy* 1999;29:1457-66.