

## Aspectos fisiopatológicos

Ramiro González, M. Angélica Pérez

Departamento de Pediatría. Universidad de Chile Sede Sur  
Hospital Exequiel González Cortés

### Resumen

Durante los últimos 20 años, grandes estudios de la labilidad de la vía aérea en asma se han desarrollado, para entender mejor los diferentes mediadores y las células involucradas en la patogenia de esta condición crónica. La composición del cuadro es que es una compleja enfermedad, que afecta a sujetos diferentes y en tiempos distintos. En niños, la inflamación crónica puede ser responsable de cambios irreversibles de la función y estructura de la vía aérea, que puede agravar más tarde la expresión clínica de la enfermedad.

**Palabras Claves:** Asma, etiopatogenia, fisiopatología, inflamación.

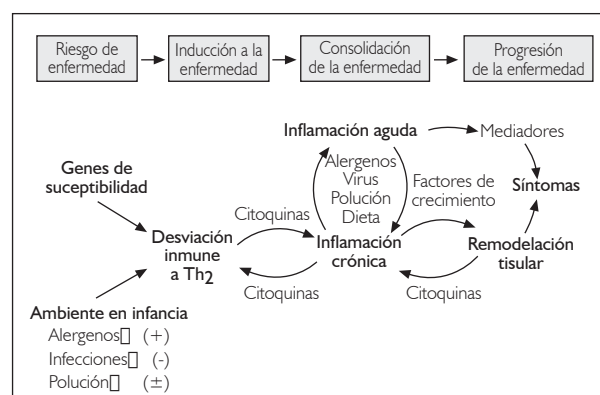
### ORÍGENES Y EVOLUCIÓN

Por décadas el asma había sido mirada como una clásica reacción de hipersensibilidad de tipo I de Gell y Coombs, mediada por IgE con liberación de mediadores celulares que conducían a la broncoconstricción intermitente que la caracteriza. Estos mecanismos son importantes, pero no explican muchos hechos biológicos descritos en la enfermedad. El asma es una compleja entidad caracterizada fisiológicamente por una obstrucción variable al flujo aéreo y patológicamente por múltiples anomalías de la vía aérea, en su epitelio, lámina propia y submucosa. Los síntomas clínicos de sibilancias, disnea y expectoración, reflejan estas anomalías y no pueden explicarse sólo por una alteración en la reactividad del músculo liso bronquial. Cualquier explicación fisiopatológica del asma debe darse en el contexto que es una enfermedad heredable, con múltiples fenotipos, que en largo plazo conduce a pérdida de función pulmonar, fuertemente asociada a atopia y actualmente con una prevalencia en aumento.

La inflamación y remodelación de la vía aérea son dos características del asma que se han estudiado profundamente en los últimos 20 años; el reconocimiento de que la inflamación es el hecho clave en el asma, producida por una compleja interacción entre células inflamatorias y células residentes de la vía aérea, ha llevado a formular hipótesis sobre cuál o cuáles de éstas células puedan dirigir este proceso. Así mastocitos, eosinófilos, células epiteliales y linfocitos CD4 han sido propuestos como las células que conducen el proceso inflamatorio. Existe un creciente consenso sobre la teoría de la evolución del asma, que propone que individuos susceptibles genéticamente y que están expuestos tempranamente en la

vida a un medio ambiente específico, desarrollan un tipo peculiar de inflamación linfocítica de la vía aérea que resulta en asma. Así, si el feto es "programado" por la madre en la vida intrauterina y tiene una ausencia relativa de infecciones o exposición limitada a los organismos microbianos en la niñez, se puede crear un ambiente biológico por el que se estimule a las células de T inmaduras del recién nacido para diferenciarse hacia un subtipo Th<sub>2</sub>. Existen evidencias recientes de que las infecciones virales que ocurren el primer trimestre de la vida, pueden tener el mismo efecto (Figura 1).

Figura 1.- Orígenes y evolución del asma según S. Holgate



La secreción de las citoquinas Th<sub>2</sub> tales como IL-4, IL-5, e IL-13 en la vía aérea pueden promover la inflamación eosinofílica y por mastocitos y también los cambios estructurales típicos del fenotipo asma. La inflamación crónica de la vía aérea originada de esta manera, puede exacerbarse por los episodios de inflamación aguda, causados por exposiciones virales o alérgicas, que se potencian entre sí, generando ciclos de inflamación adicionales, que contribuyen a producir remodelación y a reactividad anormal de la vía aérea. Esta

Correspondencia: Ramiro González. Pediatra Broncopulmonar. Departamento de Pediatría. Universidad de Chile Sede Sur. Hospital Exequiel González Cortés E-mail: ramirog\_2@hotmail.com

teoría del origen y de la evolución del asma tiene bases epidemiológicas y experimentales. Se han hecho estudios detallados de células y de mediadores individuales, en modelos de asma alérgica en ratas y en estudios clínicos en pacientes asmáticos incluyendo análisis de las secreciones y del tejido de la vía aérea por medio de biopsias. Estos estudios han validado en gran parte la hipótesis que la célula CD4 es la orquestadora de la inflamación de la vía aérea en asma y que los eosinófilos, mastocitos, basófilos y los linfocitos B son células efectoras importantes; sin embargo, estos estudios también demuestran que los acontecimientos inflamatorios en la vía aérea son dinámicos y que las células tales como células epiteliales de la vía aérea, las del músculo liso del cartílago y fibroblastos, previamente consideradas solo como células blanco, cuando son estimuladas, responden con liberación de mediadores y tienen su rol propio en la cascada inflamatoria.

## BASES CELULARES Y DE MEDIADORES

### Descripción de mecanismos inmunes en asma

La investigación en los últimos 10 años ha demostrado que la respuesta inmune de la vía aérea en el asma es probablemente la responsable de las manifestaciones clínicas de la enfermedad. La inflamación alérgica de la vía aérea comienza con la presentación y el procesamiento de los alérgenos inhalados (aeroalérgenos) por las células presentadoras de antígeno tales como células dendríticas y macrófagos. El contexto en el cual el antígeno es procesado y presentado a las células de T, influye de modo determinante en la naturaleza de la inflamación posterior. Dependiendo de las citoquinas que actúan en las células T precursoras y el tiempo de presentación del antígeno, se diferencian en efectoras, que pueden ser Th<sub>1</sub> o Th<sub>2</sub>. Las fuentes de estas citoquinas, que afectan la diferenciación de la célula de T, de modo tan crítico son muchas, incluyendo las propias células T, las células presentadoras de antígeno (especialmente las dendríticas), las células epiteliales de la vía aérea, eosinófilos, mastocitos, macrófagos, y quizás células del músculo liso y fibroblastos. Los tipos de citoquinas liberadas durante la presentación del antígeno, y así el tipo de célula de T efectoras, se pueden determinar en parte por infecciones concomitantes y la naturaleza de los alérgenos, con las implicancias para el asma. Los patrones de la secreción de citoquinas de las células Th<sub>1</sub> y Th<sub>2</sub> son enteramente distintos. Solamente el patrón tipo Th<sub>2</sub> (IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-9, IL-10, IL-13) se asocia a asma, las citoquinas tipo Th<sub>1</sub> (IFN  $\gamma$ , el factor de necrosis tumoral alfa (TNF  $\alpha$ ), linfotóxina y la IL-2) contrarrestan las citoquinas tipo 2 y atenúan la inflamación alérgica.

La investigación para establecer el mecanismo por el cual la hiperreactividad de la vía aérea y otras características fenotípicas del asma son mediadas por los linfocitos Th<sub>2</sub> está en curso. Una posibilidad es que las citoquinas Th<sub>2</sub>, tales como IL-4 e IL-5 actúen indirectamente a través de las células efectoras, tales como células B, mastocitos y eosinófilos. En este panorama la célula de B, los mastocitos y los eosinófilos

juegan un rol importante en la expresión de la enfermedad. Otra posibilidad es que los productos de las citoquinas de las células Th<sub>2</sub>, tales como IL-13 e IL-4, actúen directamente para intervenir parcialmente o totalmente en el fenotipo del asma. En este panorama, las células B, los mastocitos y eosinófilos pueden tener un rol que aumenten o intervengan en las características del asma encontradas en algunos individuos, pero pueden ser no indispensables para la expresión de la enfermedad.

## MECANISMOS INMUNES

### Células dendríticas, presentación del antígeno, células T y citoquinas

Aunque muchas células (incluyendo las células epiteliales y los macrófagos) pueden presentar antígenos, las células dendríticas son las células presentadoras de antígeno más importante y las más potentes en iniciar y la inflamación. Las células dendríticas o células de Langerhans se encuentran en y debajo del epitelio, idealmente situadas para recibir, procesar y presentar el antígeno. Estas células tienen un período de vida corto (<2 días) y su densidad puede aumentar rápidamente cuando la vía aérea es estimulada por alérgenos.

Las células dendríticas inician y sostienen la inflamación de la vía aérea a través de la expresión de moléculas co-estimuladoras que facilitan la activación y la diferenciación de la célula T. Las células T CD4 son los receptores principales del antígeno presentado por las células dendríticas. En algunas circunstancias, los lipopolisacáridos ambientales pueden iniciar la enfermedad alérgica pulmonar. El mecanismo para que esto ocurra involucra la activación del receptor del lipopolisacárido *Toll-like* 4 (TLR4), que es importante en la maduración de las células dendríticas a células presentadoras de antígeno competentes, que expresan los altos niveles de moléculas co-estimuladoras tales como CD86. Las células dendríticas también secretan varios mediadores, incluyendo IL-12, prostaglandina E<sub>2</sub>, e IL-10, que influyen significativamente el desarrollo de la célula T CD4 efectora. Las células Th<sub>2</sub> se acumulan selectivamente en los pulmones durante la inflamación alérgica, en gran parte debido a la expresión en el pulmón de las *quemokinas* Th<sub>2</sub> específicas tales como TARC (CCL17). La presencia de las células Th<sub>2</sub> activadas ha sido demostrada directamente e indirectamente por los niveles aumentados de citoquinas Th<sub>2</sub>, tales como IL-4, IL-5, e IL-13, en biopsias de la vía aérea y lavado broncoalveolar de pacientes asmáticos. A través de esas citoquinas, las células Th<sub>2</sub> determinarían en última instancia la expresión de la enfermedad. Aunque todas las citoquinas Th<sub>2</sub> contribuyen al fenotipo del asma, IL-4 e IL-13 son particularmente relevantes. Estas citoquinas son similares en estructura, función, y organización cromosómica. IL-4 funciona como un factor de crecimiento o de diferenciación de células Th<sub>2</sub> y promueve la secreción de IgE por las células B. IL-13, se asocia con el fenotipo hipersecretor e hiperreactividad.

Otras células T como la gama-delta y las CD8 pueden tener importantes roles regulatorios de la inflamación, lo cual confirma la existencia de múltiples caminos que conducen al fenotipo del asma.

### Rol del epitelio de la vía aérea

Las células epiteliales de la vía aérea tienen funciones que van más allá de las de barrera protección, secreción del moco y del *clearance* mucociliar, necesarias para la defensa del huésped. Otras funciones defensivas del huésped incluyen la modulación de respuestas inmunes locales y la limitación de procesos inflamatorios por degradación o inhibición de mediadores proinflamatorios y proteínas. El epitelio puede responder a una gama de estímulos proinflamatorios produciendo mediadores biológicamente activos que también pueden influir en la inflamación de la vía aérea. Estos mediadores incluyen citoquinas y quemoquinas que actúan en el transporte y activación de las células inflamatorias, así como de los mediadores lipídicos y péptidos (incluyendo metabolitos del ácido araquidónico), endotelina-1, óxido nítrico y especies oxígeno reactivas. Así, con una comprensión mejorada de la biología de las células epiteliales de la vía aérea en sanos y enfermos, el concepto clásico del epitelio como barrera física entre el huésped y el ambiente ha sido sustituido por un concepto más complejo, en el cual las células epiteliales también actúan como moduladores centrales de la respuesta inflamatoria. Los mediadores inflamatorios, generados por el epitelio de la vía aérea tienen consecuencias múltiples, incluyendo el reclutamiento de leucocitos circulantes, regulación del tono, de las secreciones y promoción de la actividad antimicrobiana y antiviral.

Los mecanismos responsables de la activación de la célula epitelial no están bien entendidos; pero un número de estímulos incluyendo los agentes contaminantes del aire, los virus respiratorios, los aeroalergenos, los productos bacterianos, los eosinófilos y neutrófilos, y las citoquinas Th2 pueden activar las células epiteliales directamente o indirectamente. Las células epiteliales de la vía aérea y del intestino también expresan un canal del cloro (Gob-5) que es esencial para la hipersecreción del mucus y el hiperrespuesta de la vía aérea. Interesantemente, la expresión del factor de transcripción STAT6 en las células clara habilita la inducción IL-13-dependiente de hiperrespuesta de la vía aérea y de metaplasia de las células mucosas. Además, las células clara, secretan su proteína (CCSP), una de las proteínas más abundantes de la vía aérea y un inhibidor potente de la inflamación alérgica. Estos resultados indican que las células epiteliales de la vía aérea subespecializadas desempeñan roles distintos en controlar los aspectos importantes del fenotipo del asma. Otras respuestas potencialmente protectoras del epitelio incluyen la secreción de IL-10 y del factor beta de crecimiento (TGF), citoquinas que inhiben muchas respuestas inflamatorias.

### Células B, Mastocitos, Basófilos e IgE

La reacción de hipersensibilidad de tipo I se considera una

causa importante de las exacerbaciones agudas del asma y puede contribuir a la inflamación crónica de la vía aérea. En estas reacciones, un antígeno unido a la IgE (y quizás otras clases del anticuerpo) rodea a los receptores de alta afinidad en los mastocitos o basófilos. Esta unión cruzada activa a las células para elaborar una variedad de productos, incluyendo la histamina, triptasa, quimasa, leucotrienos, factor activador de plaquetas y varias citoquinas (IL-4, IL-5, TNF $\alpha$ ) que alternadamente promueven la hiperrespuesta de la vía aérea, la hiperproducción de mucus, la activación de fibroblastos y la degradación de neuropéptidos. La activación mediada por IgE de mastocitos y basófilos y la presentación IgE facilitada del antígeno a las células T se consideran los mecanismos importantes de la fase temprana y de las respuestas de la tarde-fase tardía al alérgeno inhalado.

### Eosinófilos

Los eosinófilos secretan gran cantidad de mediadores inflamatorios incluyendo, proteínas, enzimas proteolíticas, mediadores lipídicos, metabolitos y citoquinas. Estos mediadores son capaces (directa o indirectamente) de causar broncoespasmo, hiperreactividad de la vía aérea y la hipersecreción de mucus. Los eosinófilos han sido considerados previamente cómo la célula efectora más importante en el asma, ya que su número aumenta dramáticamente en las vías aéreas de los pacientes asmáticos, 4 a 24 horas posterior a la exposición de alérgenos en aerosol y coincide con el desarrollo de la fase tardía de la respuesta asmática. En segundo lugar, el número de eosinófilos también aumenta en las secreciones de la vía aérea durante las exacerbaciones del asma inducidas por el retiro de los corticoesteroides y en las secreciones y en la pared de la vía aérea en casos fatales de asma. En tercer lugar, hay una relación entre la eosinofilia de la vía aérea y la severidad del asma. Finalmente, los efectos beneficiosos de los corticoesteroides en asma se presume se debe a los efectos eosinofílicos de estas drogas. Aunque los productos secretados por los eosinófilos tales como la proteína básica mayor, la proteína catiónica del eosinófilo, y peroxidasa pueden inducir hiperrespuesta de la vía aérea bajo algunas condiciones; numerosos estudios demuestran que los eosinófilos tienen poca o nada contribución de hiperrespuesta de la vía aérea o a la metaplasia de las células epiteliales. Así, los datos actuales de modelos experimentales indicarían que los eosinófilos pueden potenciar el asma, pero no se requerirían para la expresión de la enfermedad.

### Neutrófilos

El papel de los neutrófilos en la inflamación de la vía aérea en asma ha sido clarificado por estudios recientes. El número de los neutrófilos está aumentado en las secreciones y biopsias tanto en el asma aguda cómo en el asma crónica. La elastasa de los neutrófilos, la cathepsina G, y la proteinasa 3 son secretados por neutrófilos y son mediadores importantes de las células epiteliales y de la degranulación submucosa. Así,

los neutrófilos pueden potenciar el asma, particularmente exacerbaciones agudas, induciendo la hipersecreción y posiblemente aumentando permeabilidad broncovascular. La acumulación anormal de neutrófilos en las vías aéreas durante exacerbaciones agudas puede ser mediada por la secreción de IL-8 de las células epiteliales de la vía aérea activadas por la exposición del virus o del antígeno. Las moléculas de adhesión como el VCAM-1, ICAM-1 y ciertas integrinas son fundamentales en el tráfico de leucocitos hacia la vía aérea.

### Macrófagos

Los macrófagos pueden estar implicados en la inducción y en la fase efectora de la respuesta inmune en asma. En la fase de la inducción, los macrófagos podrían funcionar de varias maneras, incluyendo el procesamiento, la presentación de antígenos y la secreción de hormonas inmunostimuladoras. En la fase efectora, los macrófagos podrían funcionar como las células citotóxicas y como las células efectoras capaces de secretar una gran cantidad de mediadores proinflamatorios incluyendo citoquinas, metabolitos del ácido araquidónico y proteasas. Los macrófagos alveolares de pacientes asmáticos son activados fenotípicamente y funcionalmente, pero las consecuencias de esto para la inflamación aguda y crónica de la vía aérea en el asma no están totalmente aclaradas. La evidencia de la importancia de los macrófagos activados en la vía aérea es indirecta y viene de los estudios que han demostrado que los efectos beneficiosos de corticosteroides pueden ser mediados por la regulación de ellos. Los macrófagos de sujetos asmáticos pueden ser estimulados por alérgenos específicos para aumentar la proliferación de las células T y para aumentar la secreción de IL-5 por las células periféricas de la sangre CD4. Esto es lo opuesto a lo que ocurre en condiciones normales. Así, las hipótesis proponen que existiría una falla en la regulación de la célula T mediada por macrófagos y sería un factor importante en la proliferación de la célula T y en la activación del asma. El papel exacto del macrófago en la *disregulación* inmune del asma aún no se conoce.

### MUSCULO LISO E HIPERREACTIVIDAD

Las medidas de la tensión isométrica en tejido del músculo liso de la vía aérea de pacientes asmáticos no han demostrado evidencia de aumento de la fuerza, sino que las pocas medidas isotónicas que se han hecho han demostrado acortamiento aumentado de esos tejidos. Tales aumentos en el acortamiento isotónico podrían resultar de alteraciones en el aparato contráctil o matriz extracelular. Los cambios en geometría de la vía aérea como la hiperplasia e hipertrofia del músculo liso y el edema de la mucosa pueden producir un aumento mayor de su resistencia frente a un mismo acortamiento. Los estudios de las células del músculo liso de la vía aérea en cultivos han identificado varios mitógenos potenciales. Las células cultivadas del músculo liso de la vía aérea del fenotipo secretor-proliferativo secretan citoquinas, incluyendo GM-CSF, y expresan moléculas de adhesión tales como ICAM-1 y

VCAM-1. Estos efectos, pueden contribuir a la persistencia de la inflamación crónica en asma. La relajación del músculo liso bronquial en el asma frente a los B<sub>2</sub> adrenérgicos está disminuida por efecto del aumento en la expresión de la proteína G, inducido por las citoquinas.

### Mecanismos de la hipersecreción del mucus

La hipersecreción del mucus en asma representa los efectos combinados de la hipersecreción de las glicoproteínas de las células epiteliales de la vía aérea y de las células submucosa, de la pérdida excesiva de proteínas del plasma hacia la vasculatura bronquial, acumulación de productos de la lisis de la célula (ej:DNA y actina) y *clearance* mucociliar anormal. Se han medido las concentraciones aumentadas de las proteínas del plasma en secreciones de la vía aérea de pacientes con asma. El *clearance* mucociliar está anormalmente reducido en los pacientes asmáticos y la causa es multifactorial, esto exacerba las consecuencias de la hipersecreción del mucus.

### Nervios y mediadores neurogénicos

Los pulmones están altamente inervados y mediadores, hay evidencia que hay puntos de interacción importantes entre mecanismos neurales e inmunológicos de inflamación y así mediadores peptidérgicos, colinérgicos, adrenérgicos y otros neurogénicos y sus receptores pueden contribuir a modular el tono e incluso la inflamación de la vía aérea. En las vías aéreas, la inflamación neurogénica produce en respuestas a la liberación de taquininas que actúan en receptores específicos del sistema no-adrenérgico no-colinérgico (NANC). Los efectos excitatorios de NANC (eNANC) son mediados por la liberación de taquininas tales como neurokinina A y sustancia P que actúan en los receptores NK1 y NK2. En general, los receptores NK1 median en la secreción de las glándulas mucosas, la extravasación del plasma, la vasodilatación, y la adherencia del leucocito, mientras que los receptores NK2 median la contracción del músculo liso de la vía aérea. Los efectos inhibitorios de NANC (iNANC) son mediados principalmente por el Péptido Vasoactivo Intestinal y el óxido nítrico. La evidencia para la participación del sistema de NANC en el asma, viene de los estudios que demuestran que los pacientes asmáticos desarrollan broncoconstricción después de inhalar neuroquinina A o la sustancia P. Estas taquininas son degradadas por la endopeptidasa neutral (NEP), que es activa en el epitelio de la vía aérea. Un desbalance entre la actividad de la taquinina y la actividad del NEP se ha postulado como mecanismo fisiopatológico del asma. La infección por Virus Sincicial respiratorio altera drásticamente el desarrollo del sistema NANC, favoreciendo la expresión de sus funciones exitatorias.

### REMODELACION DE LA VÍA AÉREA

La remodelación de la vía aérea es un término que describe

cambios estructurales en la vía aérea (Tabla 1). Estos cambios incluyen la metaplasia de células epiteliales, el depósito de colágeno en el espacio subepitelial, la hiperplasia del músculo liso de la vía aérea y la proliferación de glándulas submucosas. El resultado neto de estos cambios es engrosamiento de la pared de la vía aérea, e implica vías aéreas mayor y periférica. El engrosamiento de la vía aérea es evidente en estudios anatomopatológicos y en estudios radiográficos (Figura 2).

Una amplia gama de mediadores y factores del crecimiento han estado implicados en la patogénesis de la remodelación de la vía aérea en el asma. Particularmente las citoquinas como IL-4, IL-5, IL-9, IL-11, o IL-13 serían responsables de muchos de los cambios patológicos típicos del asma. El patrón del cambio patológico varía con cada citoquina. Los cambios en las células mucosas del epitelio son prominentes con la sobre expresión de IL-4, 5, 9 y 13; mientras que el depósito de colágeno y la hipertrofia de la musculatura se deberían a IL-11 y 13. Además, entre las citoquinas TH2 la IL-13 es la más potente y pleotrópica en causar el fenotipo asmático. Se han hecho progresos significativos en la determinación del mecanismo de la hiperplasia de las células mucosas epiteliales; según lo observado IL-9 e IL-13 han emergido como factores importantes y estas moléculas se han demostrado que interactúan con el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) para mediar sus efectos.

La remodelación en el asma, puede tener por lo menos tres consecuencias distintas. Primero, un engrosamiento moderado de la pared bronquial, que tienen poco efecto en la resistencia basal de la vía aérea, puede afectar profundamente el estrechamiento la vía aérea causado por el acortamiento del músculo liso y contribuir a la hiperrespuesta bronquial. En segundo lugar, por este mecanismo se puede explicar la ocurrencia de obstrucción bronquial persistente e incompletamente reversible en un subgrupo de pacientes asmáticos. Tercero, la vascularidad aumentada de la pared de la vía aérea, junto con la hiperplasia de las células mucosas epiteliales y la hipertrofia de las células submucosa pueden amplificar la secreción del mucus y la salida de la proteína del plasma responsable de la formación de tapones mucus que obstruyen comúnmente los bronquios en las exacerbaciones severas del asma.

Figura 2.- Vía aérea remodelada

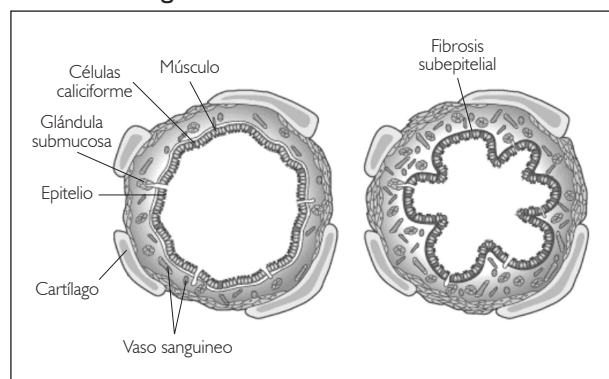


Tabla 1.- Mediadores de los cambios estructurales de la vía aérea en el asma

Metaplasia e hiperplasia de las células mucosas	EGFR ligands (EGF, HB-EGF, amphiregulin, TGF), IL-4, IL-5, IL-9, IL-13
Angiogénesis	bFGF, VEGF, TNF $\alpha$ , EGF
Hipertrofia e hiperplasia del músculo liso bronquial	EGF, tryptase, lysophosphatidic acid, endothelin-1, leukotriene D4, histamine, 5-hydroxytryptamine, thrombin, IL-1, IL-11
Fibrosis subepitelial	TGF1, TGF2, bFGF, PDGF, endothelin-1, IGF-1, IL-4, IL-11, IL-13, GM-CSF

EGF: Epidermal growth factor; EGFR: Epidermal growth factor receptor; HB-EGF: Heparin-binding epidermal growth factor; IGF: Insulin-like growth factor; PDGF: Platelet-derived growth factor; VEGF: Vascular endothelial growth factor.

Los efectos del tratamiento del asma en la vía aérea remodelada son en gran parte desconocidos porque los resultados de la remodelación son difíciles de medir. La biopsia estudia solamente cambios en las vías aéreas grandes y es limitada por ser invasiva. Hay un interés creciente en las técnicas radiográficas para medir calibre de la vía aérea. El Helium 3 hiperpolarizado es un agente gaseoso de contraste que proporciona una nueva técnica para la proyección de imagen en resonancia magnética en asma. Los estudios preliminares han demostrado que este método puede detectar broncoconstricción inducida por metacolina, y puede ser útil para determinar los efectos del tratamiento en el estrechamiento de la vía aérea secundaria a la remodelación

## REFERENCIAS

- Holt PG, Upham JW. The role of dendritic cells in asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2004;4:39-44.
- Eisenbarth SC, Piggott DA, Huleatt JW, et al. Lipopolysaccharide-enhanced, Toll-like receptor 4-dependent T helper cell type 2 responses to inhaled antigen. *J Exp Med* 2002; 196:1645-51.
- Kalinski P, Schütemaker JH, Hilkens CM, Kapsenberg M. Prostaglandin E2 induces the final maturation of IL-12-deficient CD1a+ CD83+ dendritic cells: The levels of IL-12 are determined during the final dendritic cell maturation and are resistant to further modulation. *J Immunol* 1998;161:2804-09.
- Robinson DS, Hamid Q, Ying S, et al. Predominant TH2-like bronchoalveolar T-lymphocyte population in atopic asthma. *N Engl J Med* 1992;326:298-304.
- Zuany-Amorim C, Ruffié C, Hailé S, et al. Requirement for gamma delta T cells in allergic airway inflammation. *Science* 1998;280:1265-67.
- Kuperman DA, Huang X, Koth LL, et al. Direct effects of interleukin-13 on epithelial cells cause airway hyperreactivity and mucus overproduction in asthma. *Nat Med* 2002;8:885-89.
- Venkayya R, Lam M, Willkom M, et al. The Th2 lymphocyte products IL-4 and IL-13 rapidly induce airway hyper-responsiveness through direct effects on resident airway cells. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2002;26:202-08.
- Akbari O, DeKruyff RH, Umetsu DT. Pulmonary dendritic cells producing IL-10 mediate tolerance induced by respiratory exposure to antigen. *Nat Immunol* 2001;2:725-31.
- Akbari O, Freeman GJ, Meyer EH, et al. Antigen-specific regulatory T cells develop via the ICOS-ICOS-ligand pathway and inhibit allergen-induced airway hyperreactivity. *Nat Med* 2002; 8:1024-32.
- Okamura H, Tsutsi H, Homatsu T, et al. Cloning of a new cytokine that induces IFN-gamma production by T cells. *Nature* 1995;378:88-91.

11. [Gavett SH, O'Hearn DJ, Li X, et al. Interleukin 12 inhibits antigen-induced airway hyper-responsiveness, inflammation, and Th2 cytokine expression in mice. *J Exp Med* 1995;182:1527-36.
12. [Hofstra CL, Van Ark I, Hofman G, et al. Differential effects of endogenous and exogenous interferon-gamma on immunoglobulin E, cellular infiltration, and airway responsiveness in a murine model of allergic asthma. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1998;19:826-35.
13. [Broide D, Schwarze J, Tighe H, et al. Immunostimulatory DNA sequences inhibit IL-5, eosinophilic inflammation, and airway hyper-responsiveness in mice. *J Immunol* 1998;161:7054-62.
14. [Kline JN, Waldschmidt TJ, Businga TR, et al. Modulation of airway inflammation by CpG oligodeoxynucleotides in a murine model of asthma. *J Immunol* 1998;160:2555-59.
15. [Yoshimoto T, Mizutani H, Tsutsui H, et al. IL-18 induction of IgE. Dependence on CD4+ T cells, IL-4 and STAT6. *Nat Immunol* 2000;1:132-37.
16. [Rankin JA, Picarella DE, Geba GP, et al. Phenotypic and physiologic characterization of transgenic mice expressing interleukin 4 in the lung: Lymphocytic and eosinophilic inflammation without airway hyperreactivity. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996;93:7821-25.
17. [Zhu Z, Homer RJ, Wang Z, et al. Pulmonary expression of interleukin-13 causes inflammation, mucus hypersecretion, subepithelial fibrosis, physiologic abnormalities, and eotaxin production. *J Clin Invest* 1999;103:779-88.
18. [Lee CG, Homer RJ, Cohn L, et al. Transgenic overexpression of interleukin (IL)-10 in the lung causes mucus metaplasia, tissue inflammation, and airway remodeling via IL-13-dependent and -independent pathways. *J Biol Chem* 2002;277:35466-74.
19. [Davies RJ, Devalia JL. Epithelial cells. *Br Med Bull* 1992;48:85-96.
20. [Davies DE. The bronchial epithelium: translating gene and environment interactions in asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2001;1:67-71.
21. [Polito AJ, Proud D. Epithelial cells as regulators of airway inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 1998;102:714-18.
22. [Li L, Xia YX, Nguyen A, et al. Effects of Th2 cytokines on chemokine expression in the lung: IL-13 potently induces eotaxin expression by airway epithelial cells. *J Immunol* 1999;162:2477-87.
23. [Cocks TM, Fong B, Chow JM, et al. A protective role for protease-activated receptors in the airways. *Nature* 1999;398:156-60.
24. [Nockher WA, Renz H. Neurotrophins and Asthma: Novel insight into neuroimmune interaction. *JACI* 2006;117:67-71.
25. [Chen Y, Zhao YH, Wu R. Differential regulation of airway mucin gene expression and mucin secretion by extracellular nucleotide triphosphates. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2001;25:409-17.
26. [Wang SZ, Rosenberger CL, Espindola TM, et al. CCSP modulates airway dysfunction and host responses in an ova-challenged mouse model. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2001;281:1303-11.
27. [Nakanishi A, Morita S, Iwashita H, et al. Role of gob-5 in mucus overproduction and airway hyper-responsiveness in asthma. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001;98:5175-80.
28. [Bonfield TL, Konstan MW, Burfeind B, et al. Normal bronchial epithelial cells constitutively produce the anti-inflammatory cytokine interleukin-10, which is downregulated in cystic fibrosis. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1995;13:257-61.
29. [Coyle AJ, Bertrand C, Tsuyuki S, et al. IL-4 differentiates naive CD8+ T cells to a "Th2-like" phenotype: A link between viral infections and bronchial asthma. *Ann NY Acad Sci* 1996;796:97-103.
30. [Lack G, Oshiba A, Bradley KL, et al. Transfer of immediate hypersensitivity and airway hyper-responsiveness by IgE-positive B cells. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:1765-73.
31. [Oshiba A, Hamelmann E, Takeda K, et al. Passive transfer of immediate hypersensitivity and airway hyper-responsiveness by allergen-specific immunoglobulin (Ig) E and IgG1 in mice. *J Clin Invest* 1996;97:1398-1408.
32. [Hogan SP, Koskinen A, Foster PS. Interleukin-5 and eosinophils induce airway damage and bronchial hyperreactivity during allergic airway inflammation in BALB/c mice. *Immunol Cell Biol* 1997;75:284-88.
33. [MacLean JA, Sauty A, Luster AD, et al. Antigen-induced airway hyper-responsiveness, pulmonary eosinophilia, and chemokine expression in B cell-deficient mice. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1999;20:379-87.
34. [Busse WW, Sedgwick JB. Eosinophils in asthma. *Ann Allergy* 1992;68:286-90.
35. [Slade DJ, Kraft M. Airway Remodeling from the Bench to the Bedside: Current perspectives. *Clin. Chest Med.* 27 (2006) 71-85.
36. [Pascual R.M., Peters S. P. Airway remodelling contributes to the progressive loss of lung function in asthma: An overview. *JACI* 2005; 116:477-86.