



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
SECRETARÍA DE SALUD**

INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

**REMODELACIÓN DE LA VÍA AÉREA EN EL ASMA
REVISIÓN SISTEMÁTICA**

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE:

ESPECIALISTA EN PEDIATRÍA

P R E S E N T A:

DR. MIGUEL MAZA LÓPEZ

TUTOR DE TESIS:

DR. JOSE GUADALUPE HUERTA LÓPEZ

COTUTOR DE TESIS:

DR. HORACIO DEL OLMO TÉLLEZ.



MÉXICO, D.F.

MMIX



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

AGRADECIMIENTOS

A Dios...

por permitirme llegar a este momento.

A mi familia...

por estar siempre a mi lado, gracias a ustedes he podido alcanzar mis sueños.

Al Instituto Nacional de Pediatría

A mis compañeros pediatras...

mis hermanos, mis maestros y compañeros para toda la vida.

A los niños...

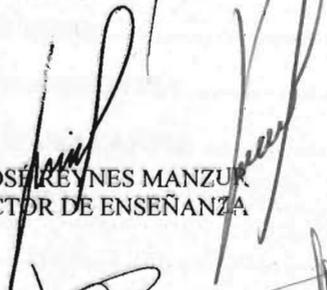
que son mi razón de ser pediatra, por su testimonio, por su sonrisa y su valentía.

REMODELACIÓN DE LA VÍA AEREA
EN EL ASMA

REVISIÓN SISTEMÁTICA



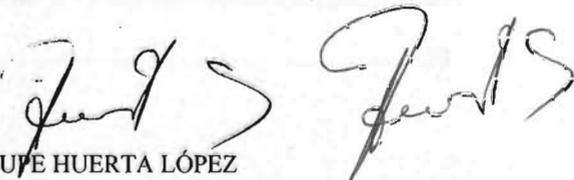
DR. GUILLERMO SOLOMÓN SANTIBÁÑEZ
DIRECTOR



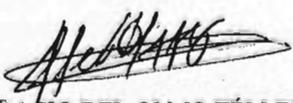
DR. JOSÉ REYNES MANZUR
DIRECTOR DE ENSEÑANZA



DRA. MIRELLA VÁZQUEZ RIVERA
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO



DR. JOSE GUADALUPE HUERTA LÓPEZ
TUTOR



DR. HORACIO DEL OLMO TÉLLEZ
COTUTOR



INDICE

ANTECEDENTES	4
REMODELACIÓN DE LA VÍA AÉREA	5
FACTORES GENÉTICOS ASOCIADOS A LA REMODELACIÓN DE LA VÍA AÉREA EN EL ASMA	8
MECANISMOS DE REMODELACIÓN DE LA VÍA AÉREA EN EL ASMA	10
CAMBIOS EPITELIALES	11
CAMBIOS EN LA MEMBRANA BASAL	14
SOBREPRODUCCIÓN DE MOCO	16
CAMBIOS EN LA MUSCULATURA LISA	18
CAMBIOS EN LA MICROVASCULATURA	20
CAMBIOS EN EL CARTÍLAGO	22
NEUROPLASTICIDAD	22
INFLAMACIÓN	24
ESTRÉS MECÁNICO	26
IMPLICACIONES DE LA REMODELACIÓN DE LA VÍA AÉREA EN EL ASMA EN LA CLÍNICA Y EN LA INVESTIGACIÓN	27
REFERENCIAS	29

Remodelación de la Vía Aérea en Asma

Dr. José Guadalupe Huerta López

Dr. Horacio del Olmo Téllez

Dr. Miguel Maza López

Antecedentes

El asma es una patología compleja de las vías respiratorias con múltiples fenotipos tanto en niños como en adultos, definida por sus características clínicas, fisiológicas e histopatológicas (1, 2, 3).

De acuerdo a la definición de la Estrategia Global para el Manejo y Prevención del Asma (GINA), el asma se define como “Una enfermedad inflamatoria crónica de la vía aérea, en el cual diversas células y elementos celulares desempeñan un papel importante. La inflamación crónica induce a un aumento en hiperreactividad de la vía aérea que provoca los episodios recurrentes de sibilancias, disnea, dificultad respiratoria, y la tos, particularmente en la noche o temprano en la mañana. Estos episodios se asocian generalmente a una obstrucción extensa y variable del flujo aéreo pulmonar que es a menudo reversible ya sea espontáneamente o con el tratamiento” (1).

Se considera al asma como una de las enfermedades crónicas más frecuentes a nivel global. Existe evidencia internacional de que la prevalencia durante los últimos 20 años ha ido en aumento, especialmente en niños (1, 4, 5, 6, 7, 8).

Esta patología es un problema en todo el mundo con un estimado de 300 millones de individuos afectados (1, 9, 10). Basado en el uso de métodos estandarizados para medir el prevalencia del asma y enfermedad sibilante en niños y adultos, parece que el prevalencia global del asma se varia entre el 1% al 18% de la población en diferentes países (1). De acuerdo a datos de la Dirección General de Epidemiología de la Secretaría de Salud en México, en el 2005 se reportaron un total de 290,205 casos de asma y estado asmático, lo cual traduce una tasa de incidencia de 272.62 casos por 100,000 habitantes; de los cuales se desglosan 140.4 casos por 100,000 en menores de 15 años de edad (11), es decir, mas de la mitad de los casos anuales reportados de asma se presentan en población pediátrica.

Las muertes anuales mundiales por asma se han estimado en 250.000 y la mortalidad no parece correlacionarse con la prevalencia (1, 9, 10). En nuestro país un análisis de la información procesada por el Instituto Nacional de Estadística, Geografía e Informática (INEGI) reveló que de 1960 a 1987, la tasa de mortalidad disminuyó de 140 a 20 por 100,000 habitantes, siendo los menores de cinco años el grupo de edad más afectado. De la información recabada por el INEGI de 1998 al 2002 podemos observar que para 1998 tenemos una tasa de mortalidad de 2.4 por 100,000 habitantes y para el 2002 una tasa de 2.0 por

100,000 habitantes y de la información obtenida del Sistema Epidemiológico y Estadístico de las Defunciones en el 2003 obtuvo una tasa de 1.8 por 100 000 habitantes; los grupos de edad más afectados son los menores de 1 año con una tasa de 2.9 por 100,000 habitantes (7).

De acuerdo a estudios realizados en los EEUU dentro de las subpoblaciones en ese país, los mexicanos es el grupo de menor morbilidad y mortalidad (12).

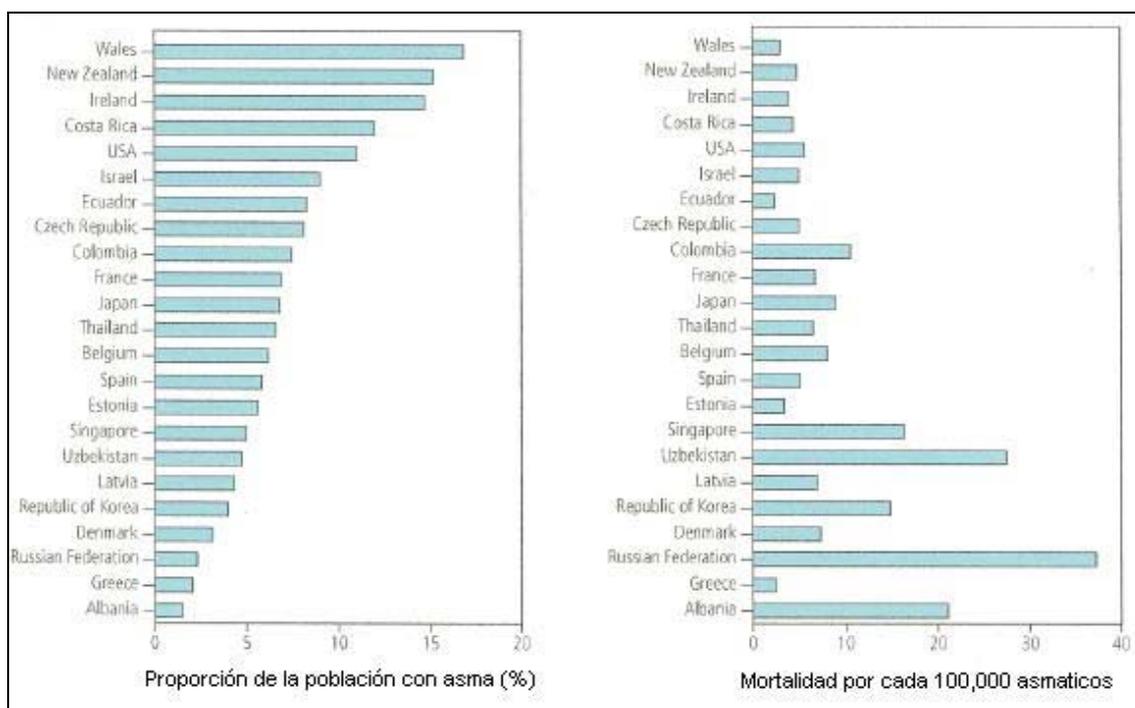


Fig. 1. Comparación de prevalencia de asma con su mortalidad en los países correspondientes (Modificado de Bousquet, Jean. et. al. [9]).

Remodelación de la Vía Aérea

El asma fue considerada en algún momento como una enfermedad completamente reversible, y por muchos años se considero que los principales mecanismos responsables de esta patología eran la obstrucción de la vía aérea, el edema y la hipersecreción de moco. Desde hace más de dos décadas el asma se reconoce como una enfermedad crónica inflamatoria de las vías aéreas, tanto centrales como periféricas (1, 2, 3, 4, 5, 6, 11, 13, 14).

Los estudios histopatológicos y morfométricos demuestran variaciones estructurales en la vía aérea de los pacientes afectados en comparación con sujetos sanos, lo cual se ha denominado remodelación de la vía aérea (1, 3, 15). Se puede considerar esta remodelación como consecuencia de un proceso inflamatorio crónico que al reparar de forma prolongada la vía aérea produce alteración en su estructura, lo cual puede asociarse a la sintomatología progresiva de la enfermedad (2), ya que algunos de estos cambios se han relacionado con la

severidad del padecimiento y pueden resultar en un estrechamiento irreversible del lumen de la vía aérea (1, 4).

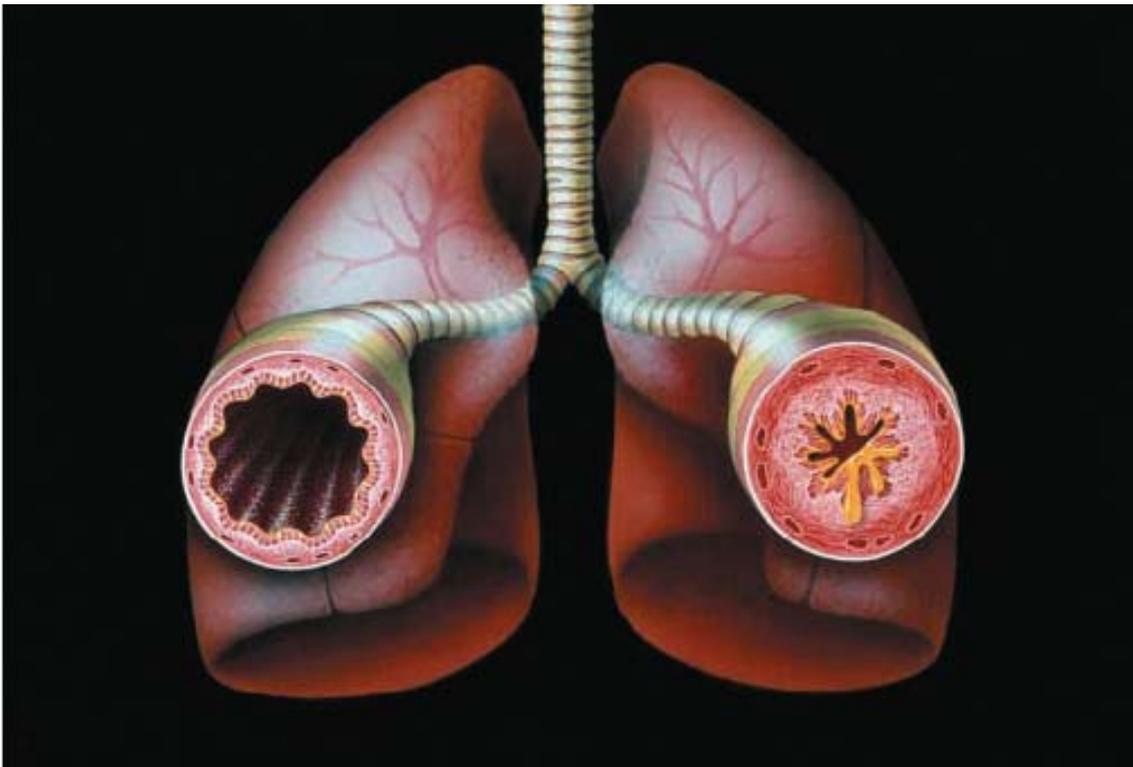


Fig. 2 Representación de la vía aérea en un pulmón sano (izquierda) y en el asma (derecha), mostrando el engrosamiento de la pared de la vía aérea debido a la lesión, inflamación crónica y remodelación del tejido epitelial y subepitelial; resultando en una disminución de su calibre y un incremento de la resistencia al flujo aéreo (Cortesía de : Jeffery,D.Sc., Ph.D).

Se puede definir también la remodelación de la vía aérea como los cambios en la composición, organización y cantidad de células y constituyentes extracelulares de la pared de la vía aérea (4).

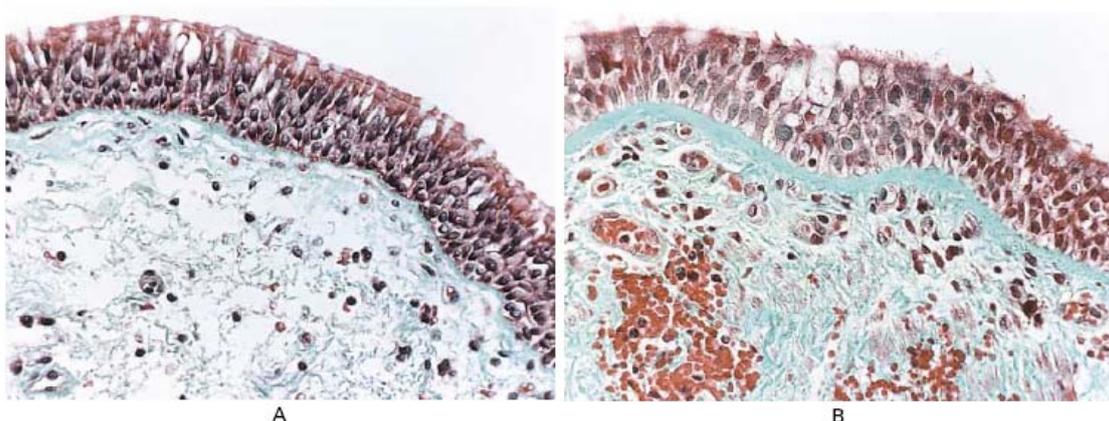
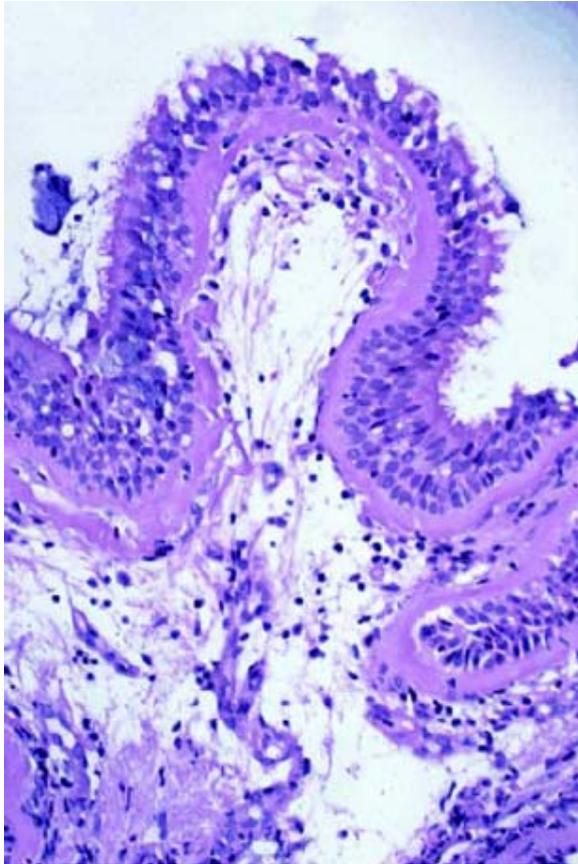


Fig. 3. Mucosa bronquial de un sujeto sin asma (A) y de un paciente con asma moderada (B), en el cual se aprecia hiperplasia de las células caliciformes en el epitelio. La membrana basal se aprecia engrosada apreciándose deposición de colágena e infiltrado celular en el área submucosa. (Cortesía de: Nizar N. Jarjour, M.D., University of Wisconsin NEJM Vol. 344 No 5, Feb 2001 [3])

Existe cierta controversia en cuanto al significado de este término (16), sin embargo Jeffery (17) ofrece una definición elegante refiriéndose a la

remodelación de la vía aérea como: “...una alteración en el tamaño, masa o número de componentes tisulares estructurales que se lleva a cabo durante el crecimiento o respuesta al daño o inflamación”.



Este proceso se ha identificado plenamente en la población pediátrica (1-4, 6-9, 11, 15, 16,18-25), incluso previo a la aparición de la sintomatología (4, 22, 25). En niños se ha valorado la remodelación por medio de estudios no invasivos como la densito-tomografía computada de alta resolución en vías aéreas e invasivos como el lavado bronquioalveolar y biopsias bronquiales. Debido a las implicaciones éticas de realizar biopsias bronquiales a niños sanos (19, 22), es difícil llevar a cabo estudios histopatológicos de casos y controles para valorar la progresión de este proceso en niños (1, 15).

Fig. 4. Biopsia de niño de 16 años, mostrando edema submucoso, engrosamiento de la membrana basal e infiltrado linfocitario escaso (Cortesía de Jenkins HA, et al. Histopathology of severe childhood asthma. Chest 2003;124:40; [Ref. 26]).

Aunque inicialmente se consideró la obstrucción del flujo de aire hacia los bronquios ocasionada por el asma como un proceso totalmente reversible (1, 5), se ha observado que dicha reversibilidad está limitada por la cronicidad de la enfermedad, ya que se involucran procesos de remodelación que tratan de reparar el tejido dañado (2, 5, 16, 18). Esta remodelación ocasiona la cicatrización del pulmón provocando endurecimiento y pérdida de la flexibilidad del bronquio, lo cual afecta el flujo de aire.

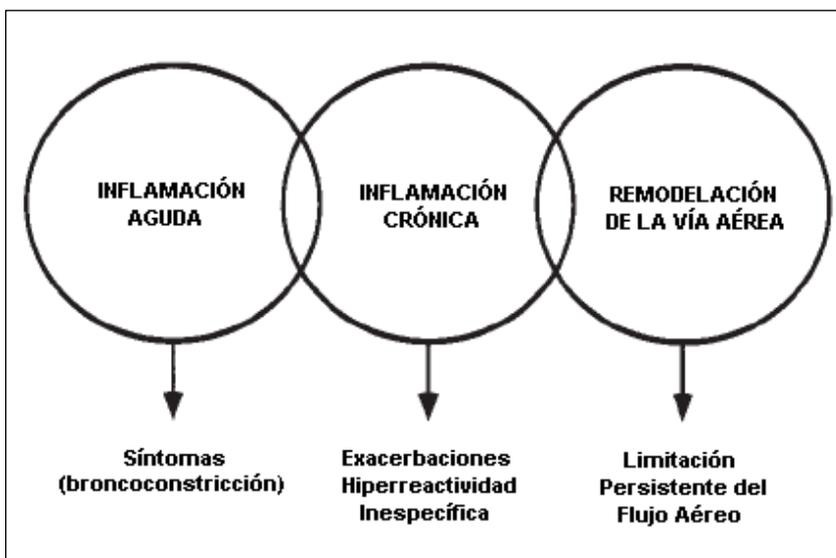


Fig. 5. Asociación de los mecanismos patológicos del asma con sus manifestaciones clínicas. (Modificado de Bousquet, Jean. et al. [2])

Aunado al tiempo de progresión de la enfermedad y la cronicidad, la capacidad de revertir el daño por remodelación en el funcionamiento pulmonar, dependerá de la detección temprana y el tratamiento adecuado del asma. Para lograr este objetivo es necesario entender la fisiopatología de la remodelación pulmonar que por medio de los mecanismos enlistados a continuación, lleva a cabo dos procesos (2, 15): 1) Regeneración del parénquima dañado para restablecer la estructura y funcionamiento normales del tejido; y 2) el reemplazo de del tejido dañado por tejido fibroconectivo, el cual puede o no ser funcional.

Esta remodelación pulmonar contribuye al mediano y largo plazo a la progresión de la enfermedad y a su expresión clínica. Debido a la importancia de la remodelación en el funcionamiento pulmonar y su significado clínico, los más recientes esfuerzos terapéuticos se han centrado en este proceso para reducir la severidad y progresión del asma, por lo que múltiples grupos de trabajo se han esforzado en esclarecer la fisiopatología de la remodelación de la vía aérea.

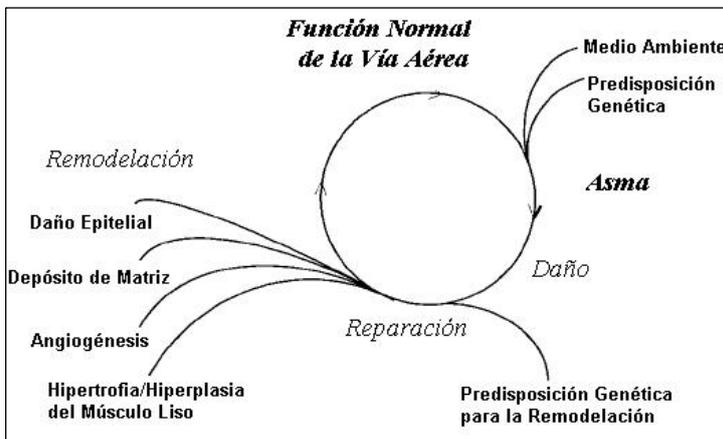


Fig. 6. Los factores predisponentes para la reparación en el asma por medio de distintos mecanismos de remodelación producen alteración en la función habitual de la vía aérea propiciando un ciclo de daño y reparación que afecta su estructura. (Cortesía de Busse, William. et. al. [14])

Factores Genéticos Asociados a la Remodelación de la Vía Aérea en el Asma

Históricamente se ha considerado un componente hereditario en el asma, y la información actual ha mostrado múltiples genes involucrados en la patogénesis del asma (1). Al igual que otros padecimientos atópicos, el asma es una patología compleja causada por interacciones entre múltiples genes de efectos leves a moderados, con factores ambientales de similar importancia (14, 27-29). Entre los factores de riesgo familiares identificados se encuentran la atopia e historia de asma en los padres (28).

No se ha establecido un patrón definido de transmisión genética, sin embargo su rango de heredabilidad se ha estimado de un 36 a 79% . Actualmente se han identificado más de 120 genes asociados con el asma o sus fenotipos asociados y el número de dichos genes identificados continúa en aumento, únicamente en el periodo de 2006 a 2007 se identificaron 53 nuevo genes implicados en esta patología (27). Se han identificado múltiples polimorfismos asociados a la susceptibilidad para el asma principalmente en las regiones cromosómicas 2q33, 5q23-31, 6p24-21, 11q21-13, 12q24-12, y 13q14-12 (27, 30).

A pesar de estos avances, existe aún poca información acerca de los genes identificados o propuestos, en relación a su trascendencia funcional en la fisiopatología del asma. En estudios publicados por Hoffman en 2003 se identificaban 40 regiones con implicaciones funcionales, y más recientemente en 2008 se identificaron 22 polimorfismos nuevos con estas características (27).

Entre los genes claramente asociados al proceso de remodelación, se encuentra la familia de genes ADAM (31) que codifican para la desintegrinas y metaloproteasas, las cuales son proteínas de superficie celular que actúan como mediadores de la adhesión y proteólisis en el epitelio respiratorio (30, 32); y asimismo se han asociado a un factor parecido al factor de crecimiento epidérmico (33). El polimorfismo de nucleótido único ADAM33, localizado en el brazo corto del cromosoma 20 (12), se ha identificado como predictor de la obstrucción del flujo de la vía aérea (4, 28, 30- 34). El análisis de las variaciones de ADAM33 sugiere que puede influenciar en múltiples facetas del proceso de remodelación de la vía aérea a través de un efecto en la diferenciación y contractilidad del mesénquima, así como a través del depósito de matriz extracelular por este tejido (4, 36, 35), pudiendo jugar un papel en la repuesta de los fibroblastos ante la inflamación y en la hipertrofia e hiperplasia del músculo liso de la vía aérea (28, 36). En estudios realizados por Foley y cols. se ha detectado incremento en los niveles de ADAM33 en la vía aérea de pacientes con asma moderada a severa, y asimismo del menos conocido polimorfismo ADAM8 (32, 34).

En la población pediátrica la familia de genes ADAM muestra una especial relevancia, ya que en estudios realizados en pacientes de 3 y 5 años se

ha relacionado la presencia del polimorfismo ADAM33 con una disminución de la función pulmonar (23, 37).

A pesar de que ADAM33 es el polimorfismo genético asociado a asma con mayor significancia estadística (38) se debe resaltar que en un estudio realizado por Lind y cols. se demostró la ausencia de asociación en pacientes de origen mexicano en los EEUU.

Recientemente se han identificado polimorfismos (-1111C>T, +2043G>A[R130Q], entre otros) en el gen que codifica para interleucina-13 (IL-13) el cual se codifica en la región 5q13, como un factor asociado a riesgo de asma por medio de mecanismos de remodelación, ya que la IL-13 es capaz de promover daño epitelial, hiperplasia de células caliciformes e hiperproducción de moco (mecanismos de remodelación descritos más adelante), además de hiperreactividad bronquial ante alérgenos (27).

Mecanismos de Remodelación de la Vía Aérea en el Asma

El proceso de remodelación de la vía aérea en el asma se lleva a cabo por medio de distintos mecanismos, los cuales se encuentran descritos con múltiples variantes en distintas publicaciones. Una aproximación razonable para su estudio propuesta por Bergeron y cols. (39) es su clasificación de acuerdo a los cambios estructurales en la vía aérea causados por el asma, encontrándose:

1. Cambios epiteliales.
2. Cambios en la membrana basal.
3. Cambios en unidades secretoras de moco (células caliciformes y glándulas mucosas).
4. Cambios en la musculatura lisa bronquial.
5. Cambios en la vasculatura bronquial.
6. Remodelación del cartílago.
7. Cambios en la innervación.
8. Infiltrado celular inflamatorio.

Estos cambios se llevan a cabo por distintos mecanismos (descritos a continuación) que interactúan entre sí y contribuyen de forma conjunta para provocar cambios en la composición, organización y cantidad de células y constituyentes extracelulares de la pared de la vía aérea que caracterizan la remodelación de la vía aérea de los pacientes asmáticos.

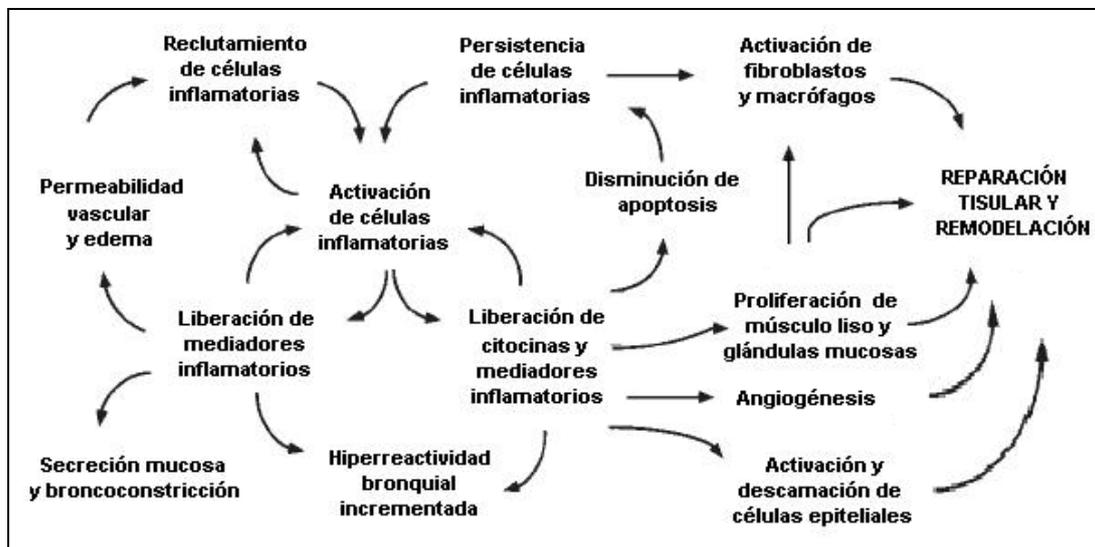


Fig. 7. Mecanismos inflamatorios agudos y crónicos en el asma y su asociación con el proceso de remodelación (Modificado de Bousquet et. al. Asthma: From Bronchoconstriction to Airways Inflammation and Remodeling. Am J Respir Crit Care Med Vol 161. pp 1720–1745, 2000) .

La génesis de la remodelación ha sido tema de investigación intensa durante los últimos años, sin embargo no se ha detallado de forma exhaustiva este fenómeno en la población pediátrica con asma debido a motivos anteriormente expuestos (1, 15, 22).

Cambios Epiteliales

Bajo circunstancias fisiológicas, el epitelio de la vía aérea que contiene células ciliadas columnares, células caliciformes y células claras productoras de surfactante, forma una barrera altamente regulada e impermeable que es posible a través de uniones estrechas localizadas en la porción apical de las células columnares. Estas uniones estrechas se encuentran constituidas por una serie de proteínas y receptores que incluyen a la *zónula occludens*, ocludinas, 1-5 claudinas, y proteínas de adhesión transmembranales (β -catenina, E-cadherina, y moléculas adherentes) que permiten la comunicación entre células adyacentes y que regulan el transporte intercelular. La integridad de este epitelio se mantiene a través de interacciones intercelulares y extracelulares que involucran uniones adherentes, desmosomas y hemidesmosomas (40).

Normalmente, la disrupción del epitelio superficial de la vía aérea, provoca un proceso de reparación que resulta en una reparación completa del epitelio columnar cuboideo con una proporción normal de células caliciformes y ciliadas, o si el daño es repetitivo se puede presentar hiperplasia de más células caliciformes o metaplasia de las células ciliadas (17).

La descamación, fragilidad y pérdida de superficie epitelial son componentes patológicos del asma, aún en presentaciones leves de la misma. La presencia de conglomerados celulares o cuerpos de *Creola* en el esputo, así como el número incrementado de células epiteliales en los especímenes de lavado bronquioalveolar de pacientes asmáticos apoyan estos hallazgos patológicos (21, 15, 16). Existe evidencia tanto *in vivo* como *in Vitro* que evidencian la pérdida de integridad epitelial como un componente histopatológico de esta patología (2, 13, 15-17, 25, 40, 41), incluso en presentaciones moderadas del asma (21).

Estudios previos han reportado que la descamación y el recambio epitelial se pueden encontrar no solo en biopsias de pacientes con asma moderada y en pacientes no asmáticos con rinitis alérgica, sino también en sujetos sanos por lo que algunos autores llegaron a considerar el daño epitelial como un artefacto secundario al daño causado por la broncoscopia (16,21,42), sin embargo otros estudios, incluyendo lavado bronquioalveolar, biopsias endobronquiales e histopatología *post-mortem*, han reportado consistentemente evidencia de fragilidad epitelial en adultos y niños con asma (40). Asimismo, aún cuando en especímenes post mortem se pudiera considerar este daño epitelial como un artefacto (42); el incremento de la expresión de células CD44+ y factor de crecimiento epitelial en las áreas de daño, indican que los cambios epiteliales ocurren efectivamente *in-vivo*. Se ha demostrado también por medio de inmunohistoquímica la pérdida de uniones estrechas en muestras de epitelio bronquial de pacientes asmáticos obtenidas por los mismos métodos que controles sanos (40).

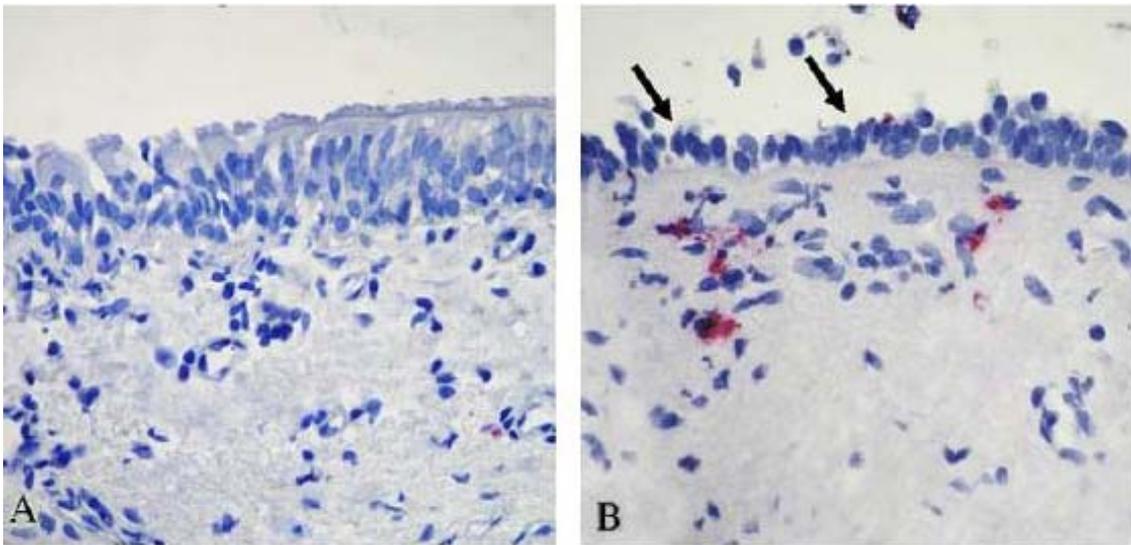


Fig. 9. Biopsias bronquiales de un niño sano (A) y de un niño con asma (B) en donde las flechas muestran la descamación epitelial (Cortesía de Angelo Barbato, et. al. [25])

Recientemente Barabato y cols. (25) mostraron evidencia de fragilidad estructural del epitelio respiratorio de niños asmáticos con muestras de biopsias bronquiales con un mayor porcentaje de pérdida epitelial que el observado tanto en pacientes pediátricos atópicos y controles.

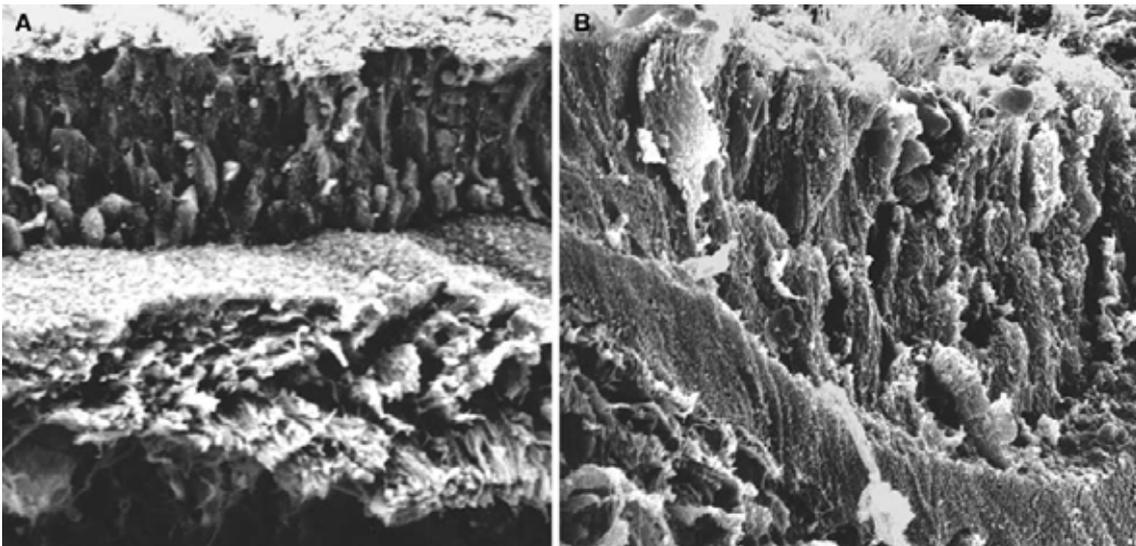


Fig. 10. Micrografía electrónica mostrando mucosa de la vía aérea (A) en sujeto no asmático con el epitelio unido a la membrana basal reticular (MBR) de espesor normal, y (B) sujeto con historia de asma de 25 años de evolución, apreciándose daño epitelial y engrosamiento de la MBR (Cortesía de Jeffery, D.Sc., Ph.D [17])

Asimismo, estudios llevados a cabo por Warner y cols. encontraron incremento en la proliferación de células epiteliales de la vía aérea de niños con asma moderada, así como subexpresión del factor de crecimiento epidérmico y incremento de citoqueratina-5 (un marcador de células basales epiteliales indiferenciadas), y disminución de citoqueratina-19 (un marcador de células epiteliales diferenciadas), lo cual evidencia un epitelio poco diferenciado en la vía aérea de los niños asmáticos (4).

Otro componente de la remodelación de la vía aérea asociado al epitelio es el exceso de producción y secreción de factores de crecimiento, citocinas, quimiocinas (15, 16, 25, 43) y mediadores autacoides incluyendo prostaglandina E2 y ácido 15-hidroxicicosatetraenóico por las células epiteliales, las cuales son una importante fuente de mediadores proinflamatorios que perpetúan y aceleran los cambios estructurales de los pulmones (40). Asimismo, el daño epitelial puede provocar un incremento persistentemente anormal en los receptores de factores de crecimiento extracelular, lo cual presumiblemente mantendría un estado de reparación perpetua (18, 44).

Esta respuesta proinflamatoria y el descubrimiento de las interacciones mencionadas ha cambiado en los últimos años la percepción del papel del epitelio respiratorio en la patogénesis de la remodelación de la vía aérea y del asma misma, por lo que en la actualidad podemos conceptualizar al epitelio no solo como un tejido dañado sino como un efector y mediador de este proceso.

Cambios en la Membrana Basal (Fibrosis Subepitelial)

La fibrosis subepitelial es probablemente el componente más estudiado de la remodelación de la vía aérea (41) y fue observada en muestras de autopsias de casos fatales de asma desde 1922 de acuerdo a revisiones realizadas por Redington y Howart (2, 15, 39). Actualmente es considerada un componente patognomónico del asma tanto en adultos como en pacientes pediátricos (16, 17, 40). La membrana basal del epitelio respiratorio se compone de dos capas: la lamina basal (referida a menudo como la “verdadera membrana basal”) y la *lamina reticularis*, compuesta de colágeno, en la cual se observan los cambios estructurales (2, 39, 45) asociados al asma (2, 5, 39, 45, 46) y a los que hacemos referencia en este apartado.



producción de matriz extracelular (45).

Fig. 11. Biopsia endobronquial de paciente asmático mostrando incremento de grosor en la membrana basal (flecha). (Cortesía de Dr. Hamid Qutayba [48])

El mecanismo exacto del engrosamiento de la membrana basal no se ha esclarecido del todo y continúa en estudio; se ha sugerido que los eosinófilos activados se encuentran involucrados en este proceso a través de la liberación de citocinas tales como el factor de crecimiento transformante fibroblástico β (TGF- β), el cual es una potente citocina proinflamatoria (47) que se sintetiza también en otras células como fibroblastos, macrófagos, linfocitos, células epiteliales, y que estimula la

La lamina basal se aprecia de un espesor normal en los pacientes asmáticos mientras que el engrosamiento de la lámina reticular se encuentra engrosada debido al depósito de la proteína reticulina, inmunoglobulinas, colágeno tipo I, III y V (13, 16, 39, 45, 49); matriz extracelular (fibronectina, laminina y tenascina) (15, 17, 45), así como sustancias de matriz no asociadas a colágeno como elastina, proteoglicanos y cartílago. La reticulina se produce tras la activación e incremento de fibroblastos los cuales en la vía aérea no producen únicamente las proteínas de la matriz extracelular, sino también las enzimas de degradación de la matriz extracelular (45) cuya producción de matriz extracelular se encuentra bajo control de múltiples citocinas de las cuales las más relevantes incluyen el factor de crecimiento transformante beta (TGF- β) interleucina (IL)-17 e IL-11 (15), lo que en conjunto conduce a un proceso de fibrosis (2, 15).

Los miofibroblastos son células especializadas con características tanto de fibroblastos como de miocitos. Estructuralmente expresan un fenotipo intermedio entre estas dos células y expresan cadenas alfa de actina, además de secretar proteínas de matriz extracelular. Adicionalmente, estas células secretan quimiocinas que pueden prolongar la vida media de los eosinófilos (2, 40, 45).

El engrosamiento de la membrana basal ocurre desde etapas tempranas del asma (4, 17, 20, 22, 40, 45, 46, 50), e inclusive previamente al diagnóstico desde edades tan tempranas como los 6 años (17). El grosor de este componente varía de aproximadamente 7 a 23 μm en sujetos asmáticos en comparación de los controles no asmáticos donde se reporta un grosor de 4 a 5 μm (16, 17, 45, 47). Los pacientes asmáticos presentan un mayor depósito de colágeno tipo I y III en el espacio subepitelial que los controles, reportándose en algunos estudios una correlación entre la cantidad de colágeno depositada y la severidad del asma (5, 16-18).

Otro componente del engrosamiento subepitelial de reciente estudio, más allá de la fibrosis, es la retención hídrica a este nivel, lo cual se propone que es causado por el depósito subepitelial de reticulina, glicosaminoglicanos, heparán sulfato, factores de crecimiento y tenascina, que de acuerdo a la propuesta de Jeffery (17) atrapan a su vez múltiples moléculas que promueven un gradiente osmótico hacia la membrana basal reticular (16). Además el incremento del depósito subepitelial de macromoléculas no lleva solamente a fibrosis, sino que actúa como un reservorio para moléculas de adhesión, citocinas y otros mediadores inflamatorios, lo cual perpetúa el proceso inflamatorio (15).

Clásicamente se ha asociado la severidad del asma con el grado de engrosamiento subepitelial, aún en casos moderados de asma; sin embargo no se ha logrado establecer una relación inequívoca entre estas variantes (5, 16, 18, 20, 45, 50, 51).

La disminución en la degradación de colágena es otro componente importante de la fibrosis. Se cree que en el asma el balance entre enzimas proteasas y antiproteasas favorece el proceso profibrogénico, siendo los macrófagos, neutrófilos y células intersticiales las principales fuentes de proteasas y antiproteasas (15, 45).

Las metaloproteinasas de la matriz (MMPs) son una familia de proteasas implicadas en la degradación de colágena, de las cuales se ha demostrado su expresión en los pulmones de pacientes asmáticos. Entre estas, la variedad MMP-9, principalmente sintetizada en eosinófilos, ha sido fuertemente asociada con el asma, resultando su nivel significativamente elevado en el esputo de pacientes asmáticos al compararse con sujetos sanos, aunque el inhibidor de dicha metaloproteinasa es similar en ambos grupos. Este desequilibrio entre MMP-9 y sus inhibidores (45) produce la deposición excesiva de colágena. Aún más, se ha demostrado el incremento de esta metaloproteinasa en pacientes asmáticos posterior a periodos de exacerbación (15).

Sobreproducción de Moco

En la vía aérea el moco es producido por las células caliciformes y las glándulas submucosas. La principal función de las células caliciformes es secretar mucina en la superficie interna de la vía aérea, formando una capa acuosa que contribuye a los mecanismos de defensa del huésped protegiendo su epitelio. Las células caliciformes constituyen cerca del 25% de las células del epitelio columnar bronquial y son la principal fuente de moco en la vía aérea (4). Al igual que las glándulas submucosas, secretan glicoproteínas mucinoides que constituyen un importante factor de defensa del huésped. La mucina está formada por complejos grandes de glicoproteínas que otorgan al moco propiedades reológicas y cumple la función de atrapar moléculas extrañas en la luz de la vía aérea. La producción de una cantidad óptima de moco así como una viscoelasticidad óptima son componentes importantes en la vía aérea para garantizar un adecuado aclaramiento mucociliar (15).

La producción incrementada de esputo es una característica tanto de las exacerbaciones de asma como de la inflamación crónica de la vía aérea; y se ha asociado con un descenso acelerado en el FEV1 (Volumen Espiratorio Forzado en el primer segundo) (52).

La hiperplasia de células caliciformes y glándulas submucosas (1, 15, 47) así como la subsecuente sobreproducción de moco son un componente importante en la fisiopatología del asma (40), y la mayoría de los casos de crisis fatales son resultado de taponamiento por acúmulos mucosos grandes en la vía aérea (2, 15, 16, 21, 39). La adhesión de moco a la vía aérea de pequeño y mediano calibre contribuye a la disminución del flujo de aire y atrapamiento aéreo en casos de asma severa, observándose un incremento en el área ocupada por glándulas mucosas en la vía aérea. Otros autores (53) han encontrado también estos hallazgos en casos de asma leve y moderada.

Asimismo, la distribución de las glándulas mucosas se encuentra alterada en algunos pacientes asmáticos, observándose un fenómeno de metaplasia con células caliciformes en los bronquiolos periféricos, lo cual no es normal en esta porción de la vía aérea (2, 16, 18, 40) y se ha observado un incremento en su volumen incluso del doble que en sujetos sanos (18). Otra característica de estas glándulas en el asma es la dilatación de los ductos secretores que las comunican con el lumen bronquial, una condición a la que se ha denominado ectasia ductal, lo cual puede estar asociado al enfisema intersticial observado en algunos pacientes asmáticos por medio de técnicas de tomografía computada (2).

Los factores que contribuyen a la metaplasia de las células caliciformes han sido extensamente estudiados, e incluyen la activación de receptores para el factor de crecimiento epidérmico en las células epiteliales por el factor de crecimiento transformante alfa (TGF- α), cuya producción es inducida también

por IL-4 e IL-13 durante el proceso de inflamación crónica mediada por células Th2 (40).

Los canales de calcio activados por cloro se encuentran implicados también en la hipersecreción de moco y su señalización ocurre también por la vía de los receptores de factor epidérmico de crecimiento. Ciertas citocinas (principalmente IL-4, IL-9, IL-13, factor de necrosis tumoral- α [TNF- α] (54) y el factor activador de plaquetas), productos bacterianos (lipopolisacáridos y ácido lipoteicoico), proteinasas (elastasas y catepsina G), irritantes (dióxido de sulfuro y humo de tabaco), y algunos oxidantes, promueven la hiperplasia de células caliciformes y la producción de mucina, así como la sobreproducción del receptor de factor de crecimiento epidérmico.(15, 40)

Los tapones mucosos se presentan en toda la vía aérea desde la segunda bifurcación hasta los bronquiolos. Aunque en algunos casos fatales de asma los pacientes pueden morir secundariamente a arritmias cardíacas o a condiciones de broncoespasmo severo sin hipersecreción de moco, más del 50% de los casos tendrán una oclusión por moco de la vía aérea. En estos casos las vías aéreas se encontrarán con secreciones y exudado inflamatorio tan viscoso que los pacientes tendrán una respuesta pobre a los broncodilatadores y se puede requerir remoción de los tapones por broncoscopía y lavado endobronquial (2).

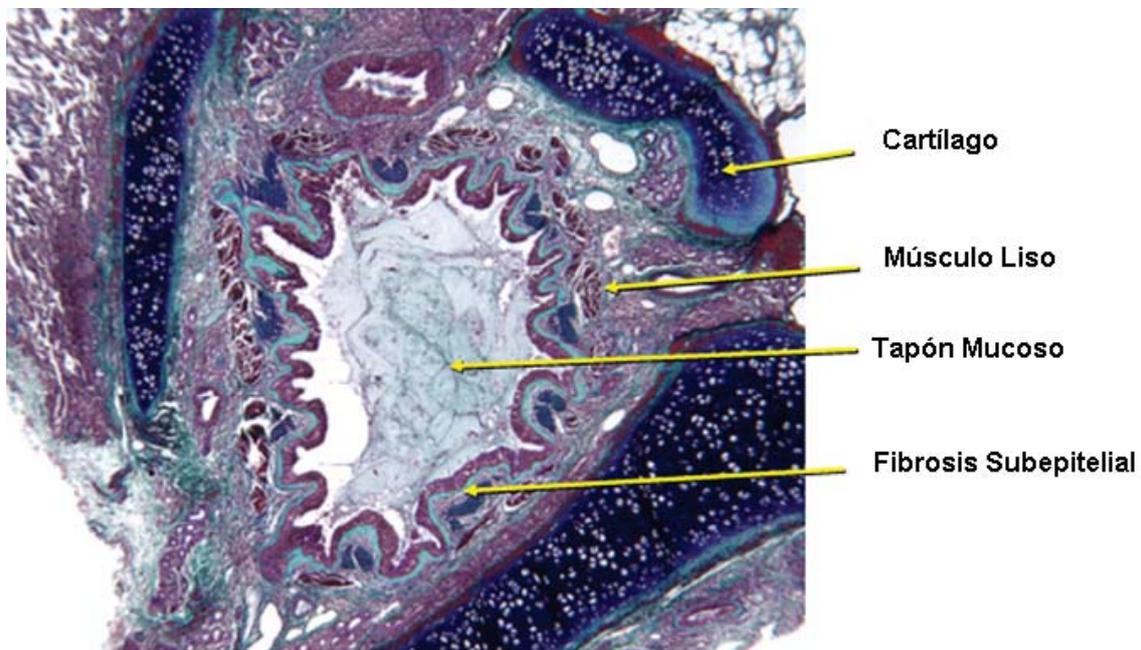


Fig. 12. Espécimen de vía aérea de un caso fatal de asma, mostrando componentes de remodelación, incluyendo la sobreproducción de moco, fibrosis subepitelial, incremento de músculo liso y tejido cartilaginoso. (Cortesía de Bai y cols. [21])

Cambios en la Musculatura Lisa

El músculo liso constituye el principal tejido efector en el tono de la vía aérea, la cual se caracteriza en los asmáticos por un incremento en el tamaño (hipertrofia) y en su celularidad (hiperplasia) (1, 2, 15-18, 39, 45, 47, 55), así como incremento en el depósito de matriz extracelular (4, 50) lo cual lleva a un incremento en la masa de la vía aérea; contribuyendo a su engrosamiento, obstrucción crónica e hiperreactividad bronquial, y se ha relacionado con la severidad del padecimiento (1). Este incremento se presenta tanto en vía aérea pequeña y grande, tanto en casos leves o fatales (18) de asma tanto en adultos como en pacientes pediátricos (16, 17, 39) y constituye uno de los principales cambios estructurales observados en biopsias de individuos asmáticos siendo el principal componente que incrementa el grosor de la pared de la vía aérea (50, 56) y en conjunto con otros mecanismos responsable de la hiperreactividad en estos pacientes, ya que una vía aérea engrosada permite una mayor constricción en proporción a un determinado estrés muscular (5, 15, 50).

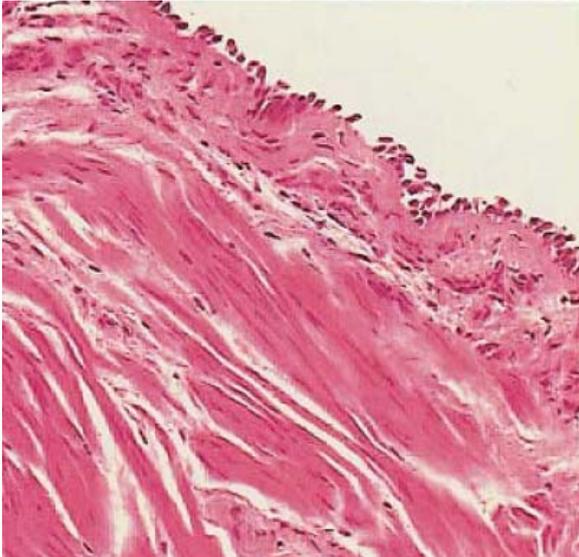


Fig. 13. Biopsia endobronquial de un paciente asmático, mostrando incremento de la masa muscular lisa (Cortesía de Hamid Qutayba [48])

Se ha demostrado en repetidas ocasiones que el porcentaje de la pared bronquial ocupado por músculo liso se encuentra incrementado en casos fatales de asma. Algunos estudios sugieren que un engrosamiento mayor de 2 mm en el diámetro de la vía aérea, incrementan 2 a 4 veces el área de la pared ocupada por musculatura lisa bronquial (17, 47). Se ha sugerido en la literatura que el incremento en la masa de musculatura lisa en la vía aérea de mayor calibre esta causada principalmente por hiperplasia, mientras que en la vía aérea de menor calibre el incremento es causado por hipertrofia (2, 15, 21).

El incremento en la masa muscular lisa se puede deber a diversos factores, incluyendo su proliferación inducida por mediadores inflamatorios, citocinas y factores de crecimiento; una hipertrofia secundaria a los episodios repetidos de broncoespasmo; o un control inhibitorio disminuido que resulte en actividad biogénica e hipertrofia (2).

Existen diversas revisiones que muestran los mecanismos reguladores de la hiperplasia del músculo liso en la vía aérea en el asma (45, 57), la cual depende de la estimulación de la mitosis y supresión de la apoptosis en los miocitos. Existen al menos tres vías de señales transductoras que actúan en diferentes sistemas de receptores para este efecto: 1) El sistema de receptor tirosino-cinasa, el cual es estimulado por el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), factor de crecimiento epidermal (EGF) (58), factor de crecimiento fibroblástico básico (bFGF) y el factor de crecimiento parecido a insulina (IGF); 2) los receptores asociados a proteínas-G el cual es estimulado por tromboxano A₂, histamina, endotelina-1 (ET-1) y leucotrieno D₄; y 3) el receptor de citocinas estimulado por IL-6 y TNF- α .

La hipertrofia del músculo liso en la vía aérea esta dada por el incremento de tamaño en los miocitos. Algunos mediadores como IL-1 β , IL-6, TGF- β ,

angiotensina II y cardiotropina I inducen la hipertrofia *in vitro*, aunque los mecanismos no se han elucidado aún (45). El incremento en el tamaño celular parece guardar una relación inversamente proporcional al FEV1 post broncodilatador y distingue entre el asma severa persistente y las presentaciones leves (59).

La migración del músculo liso en la vía aérea es asimismo un promotor de la remodelación en el asma. Se ha reportado esta capacidad migratoria en tejido humano cultivado en respuesta al activador del plasminógeno de urokinasa, así como a PDGF, TGF- β , bFGF e IL-1 β (45).

Además de la hipertrofia, hiperplasia, depósito de matriz y probable migración de músculo liso; un mecanismo recientemente evidenciado por Saunders y cols. en 2009 (60), es la migración de fibrocitos en la musculatura lisa bronquial de pacientes asmáticos, lo cual se lleva a cabo al menos parcialmente por mediación del factor de crecimiento derivado de plaquetas.

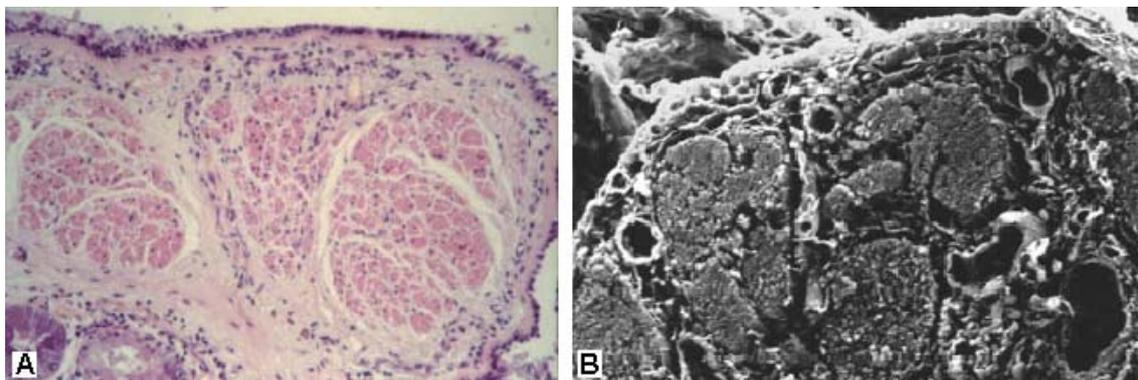


Fig. 14. Sección histológica de la pared de la vía aérea en un caso de asma fatal, mostrando incremento de la masa muscular con microscopía de luz y tinción de hematoxilina y eosina (A) y microscopía electrónica de barrido (B) que muestra además del incremento de músculo liso, dilatación de la vasculatura bronquial (Cortesía de Jeffery, D.Sc. [17]).

Algunos autores han propuesto adicionalmente que el incremento en la musculatura lisa bronquial en el asma pudiese ser resultado de un fenotipo distinto en los miocitos de pacientes asmáticos (61), sin embargo, estudios iniciales al respecto no han encontrado alguna expresión genética específica que traduzca cambios en la musculatura de la vía aérea en pacientes con asma leve o moderada (36).

Tradicionalmente se consideró a la musculatura lisa de la vía aérea como un tejido efector (broncoconstrictor) (13), sin embargo, nueva evidencia muestra que este tejido es capaz de secretar citocinas proinflamatorias (TNF- α , IL-1 β , IL-5, IL-6, factor estimulante de colonias de granulocitos), quimiocinas, mediadores lipídicos (PGE-2 y COX-2) y proteínas de matriz extracelular (laminina y fibronectina); y así mismo pueden migrar, proliferar y expresar moléculas de adhesión celular y receptores de citocinas (15, 39, 45); e inducir procesos angiogénicos como describe recientemente Hasaneen y cols (55). Estos nuevos hallazgos sugieren que la musculatura lisa de la vía aérea por sí misma juega un papel importante en la modulación de la respuesta inmune y puede ser un factor

participante integral en la perpetuación del proceso inflamatorio y por lo tanto de la remodelación de la vía aérea en el asma (13, 39, 45).

Cambios en la Microvasculatura

Fisiológicamente existe una red de capilares sistémicos que rodean la vía aérea desde sus porciones centrales hasta los bronquiolos. Los capilares subepiteliales traqueobronquiales convergen en plexos mas profundos con los capilares pulmonares que son drenados por las venas pulmonares (2). Las células endoteliales de la vasculatura pulmonar regulan la selectividad y especificidad del infiltrado celular en la vía aérea. Así mismo, son descritas como blanco de numerosas citocinas, sin embargo, también son capaces de producir numerosas citocinas, quimiocinas leucotrienos y prostaglandinas por si mismas (15).

La angiogénesis es un proceso que se define como el crecimiento y proliferación de vasos sanguíneos de neoformación y en conjunto con la vasodilatación y edema de la pared, son componentes reconocidos de los casos leves, moderados y fatales de asma (4, 15, 17, 18, 62) contribuyendo de forma importante al edema y rigidez de la vía aérea en estos casos (1, 16).

Se ha demostrado tanto en adultos como en niños por medio de biopsias bronquiales (64) y análisis de tomografía computada que la vía aérea de pacientes con asma moderada son mas vascularizadas y tienen un número mayor de vasos por milímetro cuadrado de submucosa y que la vasculatura es de mayores dimensiones que en los pacientes no asmáticos sanos. Estos cambios estructurales aunados al edema de estas nuevas estructuras vasculares, contribuyen a un diámetro luminal disminuido en la vía aérea (15, 63-65).

El factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), la angiopoyetina-1 (Ang-1) y Angiopoyetina-2 (Ang-2) (62) son factores de crecimiento celular claramente implicados en la remodelación vascular de la vía aérea (15, 45), y asimismo se ha asociado a otros factores de crecimiento no específicos para la vasculatura bronquial como bFGF, PDGF y factor de crecimiento de hepatocitos (HGF) en este proceso (2).

El VEGF es encontrado en las células del epitelio bronquial, células mononucleares y linfocitos T. Este factor ha mostrado múltiples funciones reguladoras de la angiogénesis entre ellas estimulación de la proliferación epitelial, de la formación de vasos sanguíneos y sobrevivencia de las células endoteliales (45), y se ha mostrado su expresión ante estímulos tales como el estrés mecánico (55) y la hipoxia por medio del factor inducible en hipoxia (HIF-1) (13). Fisiológicamente lleva a cabo funciones embriológicas para el desarrollo de plexos vasculares en el desarrollo temprano y en su ausencia no se lleva a cabo el desarrollo de la vasculatura primitiva y el embrión muere (65).

Tanto el VEGF y la ANG-1 se encuentran involucrados en el crecimiento y coordinación del desarrollo vascular respiratorio, durante la formación temprana de la vasculatura y su posterior remodelación, maduración y estabilización; así como la formación de nuevos vasos; siendo ambos

indispensables para la supervivencia del embrión. El VEGF incrementa la permeabilidad vascular mientras que la Ang-1 bloquea la potencial fuga de plasma (15, 65, 66).

Se han encontrado niveles elevados de FCEV y Ang-1 en el esputo y la submucosa bronquial de pacientes asmáticos adultos (45, 66, 67). En la submucosa el incremento de VEGF identificado por inmunohistoquímica, se ha asociado de forma directamente proporcional con el área vascular y de forma inversamente proporcional con el calibre de la vía aérea (68).

Otro mecanismo identificado como promotor de la angiogénesis es la hipoxia, es decir, la disminución de oxígeno tisular que se manifiesta cuando las concentraciones de oxígeno son menores a las requeridas para el mantenimiento fisiológico de tensión de oxígeno en los tejidos. La respuesta generada por la hipoxia cuenta de tres etapas: 1) la detección de hipoxia por sensores a cambios de oxígeno, 2) la regulación de genes, y 3) una etapa efectora donde se da la expresión de genes y los cambios funcionales que estos involucran. Dicha respuesta es modulada por el factor inducible en hipoxia 1 (FIH-1), el cual activa genes que facilitan la adaptación y supervivencia de las células y el mantenimiento de estados de normoxia o concentraciones normales de oxígeno (21%) ante la hipoxia. A pesar de que en el asma se tiene bien caracterizada la hipoxia, no fue sino hasta diciembre de 2006 cuando se publicó el primer reporte donde se concluyó que las subclases del factor inducible en hipoxia FIH-1 α y FIH-2 α se encuentran elevados en biopsias obtenidas por broncoscopia de pacientes asmáticos en comparación con los controles (13).

Actualmente no se ha descrito una correlación histopatológica definitiva entre los cambios en la vasculatura de la vía aérea y el grado de severidad clínica, aunque existe cierta evidencia de cambios en el FEV1 que correlacionan con la vascularidad de la vía aérea (69). Así mismo, existen también estudios que reportan incremento del número de vasos bronquiales en casos fatales de asma (16) y particularmente en aquellos casos de asma severa dependiente de esteroides, lo cual podría indicar también que la angiogénesis y la remodelación vascular pudiesen depender de estímulos proangiogénicos no inflamatorios en el asma crónica (64) tales como los factores inducibles en hipoxia antes mencionados.

Cambios en Cartílago

El cartílago de la vía aérea es un componente estructural importante de su pared, constituyendo más del 60% del área total de la pared en la vía aérea grande y 10% de la vía aérea pequeña. Su principal función es mantener la estabilidad de la vía aérea (15, 70)

Existe cierta evidencia que sugiere que en los adultos asmáticos la matriz extracelular y el volumen de cartílago se reducen. Así mismo se han descrito la degradación del proteoglicanos del cartílago y remodelación del mismo en casos fatales de asma, sugiriéndose la participación de enzimas tales como la elastasa de neutrófilos, la triptasa de las células cebadas, y proteinasas de cisteína que tienen la habilidad de degradar colágeno, elastina y proteoglicanos y por lo tanto juegan un papel importante en los cambios estructurales del cartílago en el asma. Algunos mecanismos alternativos para la degradación del cartílago en el asma incluyen la reabsorción de cartílago por los condrocitos mediada por IL-1 (15).

Estudios morfométricos muestran cambios degenerativos en el cartílago, así como incremento del tejido conectivo provocando fibrosis peribronquial (70).

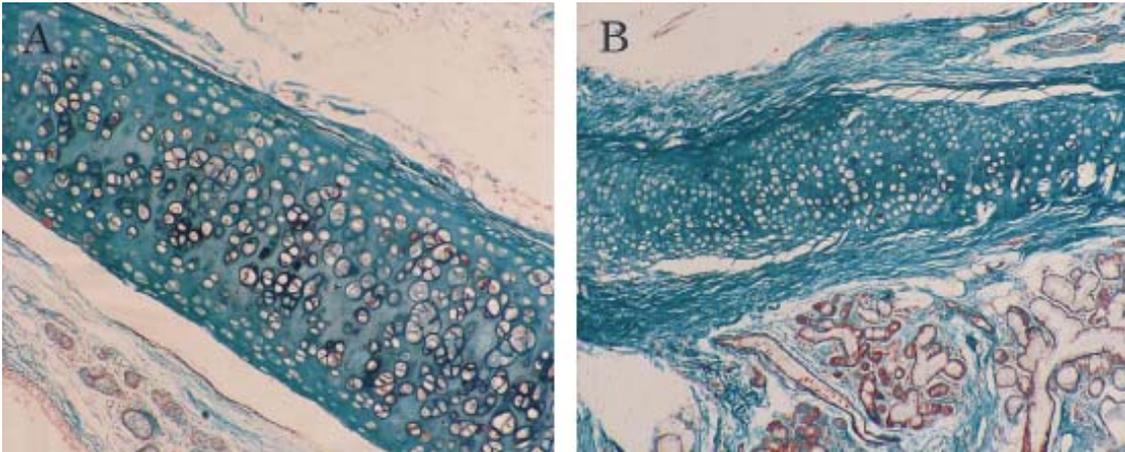


Fig. 15. Cartílago bronquial de características normales en paciente fallecido por cáncer colorrectal (A), comparado con espécimen de paciente con asma (B) en el que se puede apreciar fibrosis peribronquial. (Cortesía de Shirato Kunio [70]).

Neuroplasticidad

Se ha descrito ya como los mediadores inflamatorios contribuyen a la remodelación de la vía aérea y su hiperreactividad actuando sobre la musculatura lisa de la vía aérea y las glándulas bronquiales. Estas estructuras se encuentran bajo un control estrecho del sistema nervioso autónomo pulmonar, el cual se constituye principalmente por fibras no-colinérgicas no-adrenérgicas y nervios colinérgicos. Estudios recientes indican que la exposición a alérgenos produce fenómenos de neuroplasticidad sensorial en la vía aérea, definida como el cambio en el fenotipo de los elementos nerviosos de la vía aérea (21, 71), lo cual puede contribuir a la hiperreactividad de la vía aérea en los pacientes asmáticos (72, 73).

La neuroplasticidad sensorial se asocia con cambios en la excitabilidad neuronal y se caracteriza por un incremento en la síntesis de neuropéptidos en las neuronas aferentes primarias. Se sospecha que liberación rápida de neuropéptidos por las terminaciones nerviosas periféricas contribuye no solamente a la contracción de la musculatura lisa de la vía aérea, sino también a la modulación de la inflamación de la vía aérea por medio de un mecanismo de interacción directa con las células relacionadas a la inmunidad, lo cual se ha denominado “inflamación neurogénica” (71, 73).

Las neurotrofinas tales como el factor de crecimiento neural (NGF), el factor neurotrópico derivado de cerebro (BDNF), neurotrofinas 3 y 4 (NT-3, NT-4) son sintetizadas por el epitelio bronquial, la musculatura bronquial, neuronas, vasos sanguíneos, fibroblastos y diferentes subtipos de leucocitos, incluyendo macrófagos, eosinófilos y linfocitos-T. Las neurotrofinas promueven la inflamación de la vía aérea interactuando con diversas células del sistema inmune contribuyendo a un control nervioso alterado de la vía aérea (71). En el sistema inmune, las neurotrofinas actúan como citocinas e incrementan la supervivencia y activación de los eosinófilos, inducen la diferenciación de linfocitos B, incrementan la síntesis de citocinas en los linfocitos T e incrementan la proliferación, diferenciación y producción de varios mediadores en los mastocitos.

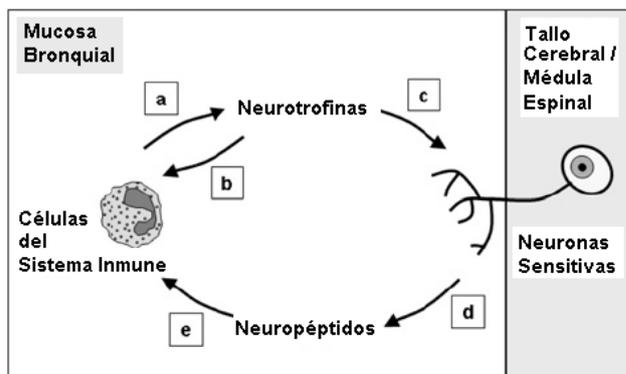


Fig. 16. Interacciones Neuroinmunes en el Asma. Las neurotrofinas son liberadas por distintas células del sistema inmune (a) incrementando la inflamación en la vía aérea (b) sensibilizando también las fibras nerviosas (c) e incrementando la producción de neuropéptidos liberados al contacto con irritantes (d) y modulando la respuesta inflamatoria (inflamación neurogénica) (e). (Cortesía de Nassenstein, C.[73]).

En el sistema nervioso, las neurotrofinas incrementan el número de fibras nerviosas peribronquiales productoras de taquicininas, sensibilizan ciertas fibras aferentes a varios irritantes y así mismo regulan la síntesis de neuropéptidos de las neuronas sensitivas (72, 73). La liberación de neuropéptidos por parte de estas neuronas produce contracción de la musculatura lisa y modula la función de las células ligadas a la inmunidad, produciendo por medio de estas el fenómeno de inflamación neurogénica, el cual se encuentra involucrado en la fisiopatología de la inflamación de la vía aérea en el asma (71, 73).

Inflamación

Durante la década de los ochentas el asma se redefinió como una enfermedad inflamatoria de la vía aérea (1, 74, 45) e involucra distintos tipos de elementos celulares, y dicha inflamación es evidente incluso en pacientes con episodios intermitentes. Se ha reconocido a la remodelación de la vía aérea como una consecuencia a largo plazo de este proceso inflamatorio (2, 75).

El fenotipo de esta enfermedad se caracteriza por una respuesta inflamatoria mediada por Th-2 (74) y una compleja interacción entre una serie de células inflamatorias y estructurales y los mediadores que estas liberan (15, 19). Aún cuando es un hecho reconocido que la inflamación es un componente prominente en la fisiopatología del asma, la relación entre los componentes inflamatorios del asma y la remodelación de la vía aérea es un fenómeno no del todo entendido y la mayoría de los modelos de estudio acerca de los mecanismos inflamatorios se han llevado a cabo en modelos animales, principalmente murinos (74).

Tanto en los adultos como niños asmáticos (19), el proceso inflamatorio involucra células Th-2 (5), eosinófilos (22), neutrófilos y mastocitos, los cuales se aprecian infiltrando el epitelio mucoso y el área muscular lisa de las vías aéreas de pacientes asmáticos (15, 74). En modelos animales transpolados a humanos se ha mostrado la correlación entre modelos con un fenotipo con incremento de células Th2 y una respuesta incrementada de fibrosis subepitelial e hiperplasia de músculo liso en respuesta a la exposición a alérgenos; y en contraste, en modelos con fenotipo predominantemente Th1 la respuesta remodelada en cuanto a la hiperplasia de células caliciformes y sobreproducción de moco se encuentra disminuida (74).

Los eosinófilos liberan múltiples mediadores proinflamatorios (IL-11, IL-17, IL-17E (IL-25), TGF- α y β 1 y MMP-9) los cuales contribuyen directamente a la broncoconstricción, hipersecreción de moco y principalmente la inflamación de la mucosa bronquial (1, 3, 15). Esta estirpe celular ha sido reconocida como célula profibrótica debido a su capacidad de producción de citocinas tales como TGF- β e IL-6 así como proteasas tales como MMP-9, las cuales como se ha mencionado contribuyen de forma directa en la fibrosis de la vía aérea (15). Estudios en pacientes con asma severa han demostrado que la limitación persistente del flujo aéreo (definido como un FEV1 postbroncodilatador <75%) ocurre 9 veces más frecuentemente en pacientes que mostraban incremento de neutrófilos en el esputo (74).

Los mastocitos son células implicadas en la reacción inmediata de hipersensibilidad mediada por histamina y leucotrienos, produciendo broncoconstricción, vasodilatación y edema tisular, así como promoviendo la infiltración leucocitaria, el depósito de colágena y el crecimiento celular de células nativas a través de las citocinas y proteinasas liberadas (3, 15, 45). En

estudios histopatológicos de pacientes asmáticos se ha demostrado la infiltración de células cebadas principalmente en el músculo liso (a diferencia de las células T o eosinófilos), sugiriendo una interacción de este linaje celular con la remodelación (76). Múltiples mediadores derivados de mastocitos, incluyendo la triptasa (45), histamina y citocinas como TNF se han propuesto como contribuyentes del proceso de remodelación de la vía aérea. La triptasa liberada por los mastocitos estimula la proliferación de miocitos y fibroblastos, así como la producción de colágena tipo I (16). Además de los efectos en músculo liso, los mastocitos juegan un papel en otros componentes de la remodelación, tales como la angiogénesis (32, 74).

Los neutrófilos se encuentran significativamente incrementados en las vías aéreas de pacientes con asma severa, en el lavado bronquioalveolar de niños con asma leve moderada a persistente y en el esputo inducido de niños con crisis asmáticas agudas (2, 15). Esta inflamación neutrofílica parece estar relacionada con la severidad de la enfermedad y pudiese ser consecuencia del manejo con corticoesteroides. Estudios *in-vitro* proponen que la IL-17 puede ser responsable del reclutamiento de neutrófilos en asmáticos severos debido a su efecto sobre IL-8 (15). Sin embargo, el papel específico de los neutrófilos en el proceso de remodelación de la vía aérea en el asma no se ha dilucidado completamente (1, 2). Los Neutrófilos producen múltiples citocinas, particularmente IL-9, TNF- α y TGF- α . Estas células pueden ser mediadores importantes de la hipersecreción mucosa observada en el asma aguda severa y crónica debido a que la elastasa de neutrófilos es un importante secretagogo para las células caliciformes y las glándulas submucosas. Son asimismo, una fuente importante de TGF- β , por lo que se considera que juegan un papel importante en la fibrosis subepitelial de la vía aérea (77).

Los macrófagos son células asociadas a los procesos inflamatorios crónicos y se encuentran involucrados en la regulación de la remodelación de la vía aérea por medio de la secreción de factores promotores de crecimiento para fibroblastos, citocinas, y factores de crecimiento tales como PDGF, bFGF o TGF- β ; los cuales se asocian a procesos de fibrosis en la vía aérea (1, 2).

El TGF- β es una potente citocina proinflamatoria, la cual incrementa la expresión de las proteínas de la matriz extracelular incluyendo la colágena tipo I, III y la fibronectina; y a su vez disminuye los niveles de colagenasa. Los eosinófilos son la principal fuente de TGF- β en la vía aérea de pacientes asmáticos. La expresión de la proteína Smad 7 (un antagonista de la señal intracelular de TGF- β) se encuentra reducida en las células epiteliales bronquiales de pacientes asmáticos en comparación con los controles, sugiriendo una mayor susceptibilidad del epitelio a la estimulación por TGF- β en estos pacientes. Así mismo la expresión de Smad 7 muestra una correlación inversamente proporcional con el grosor de la membrana basal y la hiperreactividad de la vía aérea en estos pacientes. (15, 74)

El papel de IL-5 en la remodelación se sugería por estudios en que se apreciaba un menor grado de fibrosis peribronquial en modelos murinos con deficiencia de esta interleucina (74). Estudios doble ciego en donde se administro Ig anti-IL-5 a pacientes asmáticos mostraron una disminución significativa en el numero de eosinófilos en el lavado bronquioalveolar y asimismo se mostró una menor remodelación evaluada por medio de biopsias endobronquiales basales y tres meses después de la administración de anti-IL-5 en donde se observó un menor depósito de componentes de matriz extracelular (procolágeno y tenacina) (78).

La IL-11 es otra citocina proinflamatoria y profibrótica de la familia de IL-6 (79). Se ha demostrado la expresión incrementada de la proteína IL-11 y el RNAm de IL-11 en capas epiteliales y subepiteliales de biopsias bronquiales de pacientes con asma severa, no siendo así en casos de asma moderada o en controles sanos (45). Aún más, se ha mostrado una relación inversamente proporcional entre su expresión y el FEV1 en pacientes asmáticos (15).

La IL-13, junto a IL-4, es un mediador reconocido en los modelos de inflamación alérgica, la cual produce respuestas inflamatorias mediadas por eosinófilos, macrófagos y linfocitos; resultando en cambios estructurales como fibrosis subepitelial e hipersecreción de moco (45). Sin embargo, su implicación directa en la proliferación de fibroblastos se considera de menor importancia que la estimulación que produce para TFG- β 2 (16).

La IL-17 es una familia de citocinas profibróticas (IL-17^a a IL-17E), que se ha encontrado incrementada en el esputo y el lavado bronquioalveolar de pacientes asmáticos. Esta interleucina producida por eosinófilos y células T induce la producción de IL-11 e IL-6 por los fibroblastos bronquiales (15). De este grupo, la IL-25 (IL-17E) fue descrita recientemente e induce reclutamiento de eosinófilos y cambios estructurales asociados a la remodelación de la vía aérea. Su expresión se encuentra incrementada en sujetos asmáticos en comparación con controles sanos (79).

Estrés Mecánico

Aunado a la inflamación y el resto de los mecanismos anteriormente descritos, la estimulación mecánica se considera un componente de la remodelación de la vía aérea. Se ha demostrado que la broncoconstricción causa un plegamiento directo de la vía aérea lo cual produce un estrés excesivo en la capa epitelial. Este estrés promueve la producción de citocinas profibróticas por las células epiteliales, las cuales al actuar sobre los fibroblastos y la musculatura lisa perpetúan el proceso inflamatorio. Se ha propuesto el incremento en la producción de fibronectina, colágeno tipo III, V, y metaloproteinasas tipo 9 (MMP-9) por parte de los fibroblastos tras ser sometidos a estrés mecánico; así como endotelina-1 y TGF- β por parte de las células epiteliales en modelos murinos (16), sin embargo los mecanismos precisos por los cuales este mecanismo contribuye a la remodelación no han sido del todo descritos.

Implicaciones de la Remodelación de la Vía Aérea en el Asma en la Clínica y en la Investigación

En la actualidad se han mostrado múltiples correlaciones entre los aspectos histopatológicos de la remodelación de la vía aérea y la severidad del asma. Las consecuencias funcionales de los componentes descritos, incluyen la obstrucción al flujo de aire y el incremento a la reactividad de la vía aérea (15, 39).

Hasta el momento el tratamiento con corticoesteroides inhalados se considera la modalidad terapéutica con mayor efecto sobre la inflamación de la vía aérea, aunque los estudios acerca de cursos cortos de hasta ocho semanas no demuestran un efecto a largo plazo en la remodelación. En otros estudios, los cursos de seis semanas, cuatro meses, seis meses, uno y dos años de duración; han demostrado una discreta disminución en el grosor de la membrana basal en pacientes asmáticos (15, 80). Se han mostrado también datos que sugieren una disminución en el depósito subepitelial de colágeno y disminución de la proliferación de fibroblastos con el uso de esteroides inhalados (75).

El efecto de los esteroides inhalados sobre el epitelio es controversial, ya que algunos estudios *in vitro* sugieren que induce su apoptosis, sin embargo, producen a su vez inhibición de las citocinas inflamatorias que inducen su destrucción. En cuanto a la hiperplasia de células caliciformes y sobreproducción de moco se ha apreciado un efecto inhibitorio indirecto (50).

Los corticoesteroides no solamente modulan la secreción de citocinas y quimiocinas implicadas en la función y proliferación del músculo liso, sino que también pueden tener un efecto directo sobre los miocitos. Experimentos *in vitro* han mostrado que la dexametasona y la fluticasona detienen a los miocitos en la fase G1 del ciclo celular (50).

La efectividad relativa de los corticoesteroides por si solos en cuanto al control de la remodelación de la vía aérea (80, 81), ha llamado la atención hacia otras opciones terapéuticas en cuanto a este objetivo. En ciertos estudios que comparan los agonistas beta de acción prolongada por si solos contra el uso aislado de corticoesteroides inhalados, se observó mejoría en cuanto a la vascularidad de la vía aérea en el primer grupo (80).

Otros fármacos antiinflamatorios que inciden en la remodelación, incluyen a los antagonistas de receptores de leucotrienos, asociándose a su uso disminución en la hiperplasia del músculo liso y la fibrosis subepitelial (15, 75).

Otros fármacos con potencial efecto modulador para la remodelación de la vía aérea aún en investigación, incluyen los moduladores de citocinas como los fármacos anti-TNF- α , bloqueadores de citocinas TH2 (inhibidores de IL-4, 5 y

(73), anticuerpos anti IgE (omalizumab), inhibidores de la fosfodiesterasa y de metaloproteinasas.

Durante los últimos años se han producido avances importantes en el conocimiento de la fisiopatología de la remodelación de la vía aérea y la implicación de este fenómeno nosológico en la evolución del padecimiento desde la niñez hasta la edad adulta. Es de suma importancia el entendimiento de estos fenómenos fisiopatológicos que lleva a la remodelación de la vía aérea para establecer líneas de investigación terapéutica que tengan como meta el desarrollar tratamientos dirigidos a interactuar con los mecanismos descritos, entre los cuales destacan como oportunidades de investigación intervenciones dirigidas hacia la angiogénesis y hacia la neuroplasticidad.

Así mismo esperamos que el conocimiento de estos procesos por parte del clínico, lo oriente hacia la búsqueda de opciones terapéuticas dirigidas hacia la fisiopatología del padecimiento y no solo hacia su sintomatología.

Referencias

1. Global Strategy for Asthma Management and Prevention 2008 (update). pp. 2-13. <http://www.ginasthma.org>.
2. Bousquet Jean, Jeffery Peter, Busse William, Johnson Malcom, Vignola Antonio. Asthma: From Bronchoconstriction to Airways Inflammation and Remodeling. *Am J Respir Crit Care Med* Vol 161. pp 1720–1745, 2000
3. Busse William, Lemanske Robert. Advances in Immunology: Asthma. *N. Engl J. Med*, Vol. 344, No. 5. February 1, 2001
4. Warner Stephanie, Knight Darryl. Airway Modeling and Remodelling in the Pathogenesis of Asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2008; 8(1): 44-48
5. Elias Jack, Zhu Zhou, Chupp Geoffrey, Homer Robert. Airway Remodeling in Asthma. *The Journal of Clinical Investigation*. Oct 1999. Vol 104. N°8. pp. 1001-6
6. Margaret F. Guill, Asthma Update: Epidemiology and Pathophysiology *Pediatrics in Review* Vol.25 No.9 September 2004. pp. 299 -305
7. Martínez Ma. de los Angeles. Asma y Estado Asmático CIE-10ª REV. J45, J46 (Primera de dos partes). *Epidemiología* Número 29 Volumen 21 Semana 29 Del 18 al 24 de julio del 2004 pp. 1-3
8. Martínez Ma. de los Angeles, Torres Marlene. Asma y Estado Asmático. CIE-10ª REV. J45, J46 (Segunda y Última Parte). *Epidemiología* Número 30 Volumen 21 Semana 30 Del 25 al 31 de Julio del 2004. pp. 1-3
9. Bousquet Jean, Bousquet Philippe, Godard Philippe, Daures Jean-Pierre. The Public Health Implications of Asthma. *Bulletin of the World Health Organization*. July 2005, 83 (7); 548- 54.
10. Braman Sidney S. The Global Burden of Asthma *Chest* 2006;130;4S-12S
11. Secretaría de Salud, México; Dirección de Epidemiología. Información Epidemiológica de Morbilidad 2005 Versión Ejecutiva. <http://www.dgepi.salud.gob.mx>. pp. 21
12. Michael Hans , Powell Robert, Shaw Timothy, Howarth Peter, et. al. ADAM33 Expression in Asthmatic Airways and Human Embryonic Lungs. *Am J Respir Crit Care Med* Vol 171. pp 958–965, 2005
13. Baay Guillermina, Cueto Ángeles, Yopez sara. Contribución de la Hipoxia en la Remodelación del Tejido Pulmonar en Procesos Asmáticos. *Revista Alergia Mexico* 2008; 55 (1): 18-32
14. Busse William, Banks-Schlegel Susan, Noel Patricia ,et. al. Future Research Directions in Asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. Vol. 170. pp 683–690, 2004.

15. Castro Mario; Kraft Mónica. *Clinical Asthma*. Ed. Mosby. 2008. EEUU.
16. Slade David, Kraft Monica. *Airway Remodeling from Bench to Bedside: Current Perspectives*. *Clin Chest Med* 27 (2006) 71 – 85.
17. Jeffery Peter. *Remodeling in Asthma and Chronic Obstructive Lung Disease*. *Am J Respir Crit Care Med*. Vol 164. pp S28–S38, 2001
18. Vignola Antonio, Mirabella Franco, Costanzo Giorgio, Di Giorgi Rossana, et. al. *Airway Remodeling in Asthma*. *Chest* 2003;123;417S-422S
19. De Blic Jaques, Tillie-Leblond Isabelle, Bernard André, Jaubert Francis. et. al. *J Allergy Clin Immunol*. Vol 113. N°1 . pp. 94-100. 2004
20. Payne Donald, Rogers Andrew, Ädelroth Ellinor, Bandi Venkata, et. al. *Early Thickening of the Reticular Basement Membrane in Children with Difficult Asthma*. *Am J Respir Crit Care Med* Vol 167. pp 78–82, 2003
21. Bai Tony, Knight Darryl. *Structural changes in the airways in asthma: observations and consequences*. *Clinical Science* (2005) 108, 463–477
22. Barbato Angelo, Turato Graziella, Baraldo Simonetta, Bazzan Erica, et. al. *Airway Inflammation in Childhood Asthma*. *Am J Respir Crit Care Med*. Vol 168. pp 798–803, 2003
23. Szeffler Stanley. *Advances in pediatric asthma in 2008: Where do we go now?*. *Allergy Clin Immunol*. Volume 123, Number 1. pp. 28-34. 2009.
24. Panettieri Reynold, Covar Ronina, Grant Evalyn, Hillyer Elizabeth, et. al. *Natural history of asthma: Persistence versus progression—does the beginning predict the end?* *J Allergy Clin Immunol*. March 2008. pp 607-13.
25. Barbato Angelo, Turato Graziella, Baraldo Simonetta, Bazzan Erica, et. al. *Epithelial Damage and Angiogenesis in the Airways of Children with Asthma*. *Am J Respir Crit Care Med* Vol 174. pp 975–981, 2006
26. Jenkins H, et. al. *Histopathology of Severe Childhood Asthma*. *Chest*. 2003; 124: 40.
27. Zhang Jian, D Paré Peter, Sandford Andrew. *Recent advances in asthma genetics* *Respiratory Research* 2008, 9:4
28. Meurer John, Lustig James, Jacob Howard. *Genetic Aspects of the Etiology and Treatment of Asthma*. *Pediatr Clin N Am*. 53 (2006) 715–725
29. Mutius Erika. *Gene-environment interactions in asthma*. *J Allergy Clin Immunol*. January 2009. pp. 3-11

30. Hoffjan Sabine, Ober Carole. Present status on the genetic studies of asthma. *Current Opinion in Immunology* 2002, 14:709–717.
31. Haitchi Hans, Powell Robert, Shaw Timothy, Howarth Peter, et. al. ADAM33 Expression in Asthmatic Airways and Human Embryonic Lungs. *Am J Respir Crit Care Med*. Vol. 171. pp 958–965, 2005.
32. Broide David. New perspectives on mechanisms underlying chronic allergic inflammation and asthma in 2007. *J Allergy Clin Immunol*. September 2008 pp. 475-480
33. Shapiro Steven ,Owen Caroline. ADAM-33 Surfaces as an Asthma Gene N Engl J Med, Vol. 347, No. 12 · September 19, 2002. pp. 936-938.
34. Foley Susan, Mogas Andrea, Olivenstein Ron, Fiset Pierre, et. al. Increased expression of ADAM33 and ADAM8 with disease progression in asthma. *J Allergy Clin Immunol*. April 2007. pp. 863-871
35. Holgate Stephen, Holloway John, Wilson Susan, Howarth Peter, et. al. Understanding the pathophysiology of severe asthma to generate new therapeutic opportunities. *J Allergy Clin Immunol*. Volume 117, Number 3. pp. 496-506
36. Woodruff Prescott, Dolganov Gregory, Ferrando Ronald, Donnelly Samantha, et. al. Hyperplasia of Smooth Muscle in Mild to Moderate Asthma without Changes in Cell Size or Gene Expression. *Am J Respir Crit Care Med*. Vol. 169. pp 1001–1006, 2004.
37. Simpson Angela, Maniatis Nikolas, Jury Francine, Cakebread Julie, et. al. Polymorphisms in A Disintegrin and Metalloprotease 33 (*ADAM33*) Predict Impaired Early-Life Lung Function. *Am J Respir Crit Care Med*. Vol. 172. pp 55–60, 2005
38. Illig Thomas, Wjst Matthias. Genetics of asthma and related phenotypes *Paediatric Respiratory Reviews*, Volume 3, Issue 1, Pages 47-51. 2002.
39. Bergeron Celine, Boulet Louis-Philippe. Structural Changes in Airway Diseases: Characteristics, Mechanisms, Consequences, and Pharmacologic Modulation. *Chest* 2006;129;1068-1087
40. Holgate Stephen. Epithelium dysfunction in asthma. *J Allergy Clin Immunol*. December 2007. pp. 1233-1244
41. McParland Brent, Macklem Peter, Pare Peter. Airway wall remodeling: friend or foe? *J Appl Physiol* 95: 426–434, 2003.
42. Ordoñez Claudia, Ferrando Ron, Hyde Dallas, Wong Hofer, et. al. Epithelial Desquamation in Asthma. Artifact or Pathology?. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, Volume 162, Number 6, December 2000, 2324-2329.

43. Fan Chung. Intrinsic Differences of the Airway Epithelium in Childhood Allergic Asthma. *American Journal Of Respiratory And Critical Care Medicine*. Vol. 174; 1066-67. 2006.
44. Puddicombe S., Polosa R., Richter A., Krishna M., et. al. Involvement of the epidermal growth factor receptor in epithelial repair in asthma *The FASEB Journal*. 2000;14:1362-1374.
45. Tagaya Etsuko, Tamaoki Jun. Mechanisms of Airway Remodeling in Asthma. *Allergology International*. 2007; 56: 331-340.
46. Ward C, Pais M, Bish R, Reid D, Feltis B, et. al. Airway inflammation, basement membrane thickening and bronchial hyperresponsiveness in asthma. *Thorax*. 2002;57;309-316
47. Barrios Roberto, Kheradmand Farrah, Batts LaKeisha, Corry David, et. al. Asthma Pathology and Pathophysiology. *Arch Pathol Lab Med*. Vol. 130, April 2006. pp. 447-451
48. Qutayba Hamid. Images in Allergy and Immunology: Airway Remodeling in Asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2003;111:1420-1.
49. Herrero Tomás. Remodelación de la vía aérea en el asma: fisiopatología de la matriz extracelular y función de los glicosaminoglicanos. *Archivos de Alergia e Inmunología Clínica*. Vol. 32 • Num. 2 • Abril-Junio • Año 2001
50. Mauad Thais, Bel Elizabeth, Sterk Peter. Asthma therapy and airway remodeling. *J Allergy Clin Immunol*. November 2007. pp. 997-1009
51. Chu HW, Halliday JL, Martin RJ, Leung DY, et. al. Collagen deposition in large airways may not differentiate severe asthma from milder forms of the disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998 Dec;158(6):1936-44.
52. Covar Ronina, Spahn Joseph, Murphy James, Szeffler Stanley. Progression of Asthma Measured by Lung Function in the Childhood Asthma Management Program. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* Vol 170. pp. 234-241, (2004)
53. Ordoñez Claudia, Khashayar Ramin, Wong Hofer, Ferrando Ron, et. al. Mild and Moderate Asthma Is Associated with Airway Goblet Cell Hyperplasia and Abnormalities in Mucin Gene Expression. *Am J Respir Crit Care Med*. Vol. 163. pp 517–523, 2001
54. Berry Mike, Hargadon Beverley, Shelley Maria, Parker, Debbie, et. al. Evidence of a Role of Tumor Necrosis Factor α in Refractory Asthma. *N Engl J Med* 2006;354:697-708.
55. Hasaneen Nadia, Zucker Stanley, Lin Richard, Vaday Gayle, et. al. Angiogenesis is induced by airway smooth muscle strain. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 293: L1059–L1068.

56. James A. Remodelling of airway smooth muscle in asthma: what sort do you have?. *Clinical and experimental allergy* . 2005, vol. 35, n^o6, pp. 703-707
57. Hirst Stuart, Martin James, Bonacci John, Chan Vivien, et. al. Proliferative aspects of airway smooth muscle *J Allergy Clin Immunol*. Volume 114, Number 2 2004 S-2 - S-17
58. Amishima M, Munakata M, Nasuhara Y, Sato A, et. al. Expression of Epidermal Growth Factor and Epidermal Growth Factor Receptor Immunoreactivity in the Asthmatic Human Airway. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;157:1907–1912.
59. Benayoun Laurent, Druilhe Anne, Dombret Marie-Christine, Aubier Michel, et. al. Airway Structural Alterations Selectively Associated with Severe Asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. Vol. 167. pp 1360–1368, 2003
60. Saunders Ruth, Siddiqui Salman, Kaur Davinder, Doe Camille Fibrocyte localization to the airway smooth muscle is a feature of asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;123:376-84.
61. Borger Peter, Tamm Michael, Black Judith, Roth Michael, et. al. Asthma: Is It Due to an Abnormal Airway Smooth Muscle Cell? *Am J Respir Crit Care Med*. Vol. 174. pp 367–372, 2006
62. Kanazawa Hiroshi, Nomura Saeko, Asai Kazuhisa. Roles of Angiopoietin-1 and Angiopoietin-2 on Airway Microvascular Permeability in Asthmatic Patients. *CHEST* 2007; 131:1035–1041.
63. Green Francis, Butt John, James Alan, Carroll Neil. Abnormalities of the Bronchial Arteries in Asthma. *Chest*. 2006; 130:1025–1033
64. Voelkel Norbert, Douglas Ivor, Nicolls Mark, Angiogenesis in Chronic Lung Disease. *CHEST* 2007; 131:874–87
65. Mc Donald D. Angiogenesis and Remodeling of Airway Vasculature in Chronic Inflammation. *Am J Respir Crit Care Med*. Vol. 164. pp S39–S45, 2001
66. Feltis Bryce, Wignarajah Dharshini, Zheng Ling, Ward Chris, et. al. Increased Vascular Endothelial Growth Factor and Receptors: Relationship to Angiogenesis in Asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. Vol. 173. pp 1201–1207, 2006.
67. Simcock David, Kanabar Varsha, Clarke Graham, O'Connor Brian, et. al. Proangiogenic Activity in Bronchoalveolar Lavage Fluid from Patients with Asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. Vol. 176. pp 146–153, 2007
68. Hoshino Makoto, Takahashi Miki, Aoike Nozomi. Expression of vascular endothelial growth factor, basic fibroblast growth factor, and angiogenin immunoreactivity in asthmatic airways and its relationship to angiogenesis. *J Allergy Clin Immunol*. 2001;107:295-301.

69. Homer RJ, Elias JA. Consequences of long-term inflammation. Airway remodeling. *Clin Chest Med.* 2000 Jun;21(2):331-43.
70. Haraguchi Masahiko, Shimura Sanae, Shirato Kunio. Morphometric Analysis of Bronchial Cartilage in Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Bronchial Asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999;159:1005–1013.
71. Renz Harald. Neurotrophins in Bronchial Asthma. *Respiratory Research.* Vol. 2. N° 5. 2001.
72. Carr Michael, Udem Bradley. Inflammation-Induced Plasticity of the Afferent Innervation of the Airways. *Environmental Health Perspectives.* Vol 109. Supp 4. Aug 2001. pp 567-71.
73. Nassenstein C., Kutschker, J., Tumes D., Braun A. Neuro-immune interaction in allergic asthma: role of neurotrophins *Biochemical Society Transactions* (2006) Volume 34, part 4. pp. 591-3.
74. Broide David. Immunologic and inflammatory mechanisms that drive asthma progression to remodeling. *J Allergy Clin Immunol.* 2008;121:560-70.
75. Canonica Walter. Treating Asthma as an Inflammatory Disease. *Chest.* 2006; 130:21S–28S
76. Brightling Christopher, Bradding Peter, Symon Fiona, Holgate Stephen, et. al. Mast-Cell Infiltration Of Airway Smooth Muscle In Asthma. *N Engl J Med* 2002; 346:1699-705
77. Foley Susan, Hamid Qutayba. Images in Allergy and Immunology: Neutrophils in Asthma. *J Allergy Clin Immunol.* May. 2007
78. Flood-Page Patrick, Menzies-Gow Andrew, Phipps Simon, Ying Sun, et. al. Anti-IL-5 treatment reduces deposition of ECM proteins in the bronchial subepithelial basement membrane of mild atopic asthmatics. *J Clin Invest.* 2003 October 1; 112(7): 1029–1036.
79. Foley Susan, Prefontaine David, Hamid Qutayba. Images in Allergy and Immunology: Role of Eosinophils in Airway Remodeling. *J Allergy Clin Immunol.* Jun. 2007
80. Goleva Elena, Hauk J, Boguniewicz Juri, Martin Richard, et. al. Airway remodeling and lack of bronchodilator response in steroid-resistant asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120:1065-72
81. Homer Robert, Jack A. Elias. Airway Remodeling in Asthma: Therapeutic Implications of Mechanisms. *Physiology* 20: 28–35, 2005