

ASMA: FISIOPATOLOGÍA E HIPERRESPUESTA BRONQUIAL

Miguel Perpiñá Tordera, Cristina Navarro Soriano

RESUMEN

Las alteraciones estructurales de la pared bronquial que caracterizan al proceso inflamatorio del asma dan como resultado dos consecuencias: la obstrucción y la hiperrespuesta de la vía aérea ante estímulos contracturantes (HB). La obstrucción, difusa pero no uniforme, condiciona una serie de modificaciones en la mecánica respiratoria, con cambios sustanciales en las relaciones entre presión, flujo y volumen pulmonar que pueden llegar a traducirse en anomalías de la relación ventilación/perfusión y del intercambio gaseoso. Por su parte, la HB se origina por una suma de factores. El aumento de espesor de las diferentes capas de la vía aérea o la reducción de las cargas elásticas debida a los cambios en la matriz del tejido conectivo provocan que, ante un mismo grado de acortamiento del músculo liso de la vía aérea (MLVA), la reducción de la luz bronquial sea mayor. Además, el MLVA del asmático tiene una mayor sensibilidad frente a los agentes broncoconstrictores ya que los mediadores inflamatorios determinan un incremento de la disponibilidad del mensajero intracelular regulador de su tono: el Ca^{2+} intracitoplásmico. Para otros, la HB es el resultado, sobre todo, de la pérdida de algún factor operativo en los individuos normales encargado de modular y limitar la contractilidad del miocito. El dilataador endógeno sería la propia respiración y el estiramiento cíclico a que se ve sometido el músculo de la pared bronquial con los cambios de volumen pulmonar. El fracaso de ese mecanismo broncoprotector, tal vez relacionado con un aumento en la longitud de los filamentos de actina y un comportamiento del MLVA más elástico que plástico, condicionaría finalmente

una mayor capacidad de contracción y una mayor velocidad de acortamiento.

INTRODUCCIÓN

Las alteraciones en la fisiología pulmonar características del asma, la obstrucción y la hiperrespuesta bronquial (HB), son la consecuencia última de los desarreglos que, a lo largo de la evolución de esta entidad, experimenta el tracto respiratorio con la inflamación y el remodelado⁽¹⁾. Se trata de un proceso complejo mediado por un buen número de células y mediadores capaces de transformar, con mayor o menor intensidad, la estructura y función de elementos constituyentes de la vía aérea en toda su extensión⁽²⁻⁴⁾. Esas modificaciones incluyen: a) la angiogénesis; b) la aparición de cambios cuantitativos y cualitativos en las glándulas mucosas que dan lugar a una producción excesiva de moco con propiedades viscoelásticas y reológicas particulares y variaciones en su composición (gran contenido de eosinófilos, concentraciones elevadas de mucina, albúmina...); c) la hipertrofia/hiperplasia del músculo liso de la vía aérea (MLVA); y d) el engrosamiento de la pared bronquial⁽²⁻⁴⁾. Parte del engrosamiento se explica por el depósito de colágeno en la matriz extracelular y, particularmente, en la lámina basal epitelial (*lámina reticularis*). En el asma, el grosor de la *lámina reticularis* puede llegar a ser el doble que la de los individuos normales (10-15 μ frente a 5-8 μ) y ocurre a expensas de colágenos tipo I, III y V sintetizados por miofibroblastos asociados^(3,4). El engrosamiento existe incluso cuando el diagnóstico del asma es reciente o ha sido etiquetada de grado leve en razón de los síntomas y el nivel de obstrucción, y su

magnitud no guarda relación con la duración de la enfermedad o la presencia o ausencia de atopia, y sí con la gravedad clínica y funcional^(3,4). La vía aérea del asmático contiene también un exceso de fibronectina, tensacina y ciertos proteoglicanos y glucosaminoglicanos (hialuronán y versicán) que podrían influir en la rigidez compresiva de la pared y afectar el equilibrio de los líquidos intersticiales, debido a su actividad osmótica⁽⁴⁾. No conocemos totalmente los mecanismos que dan origen a estas variaciones en la composición de la matriz extracelular, pero con seguridad participan citocinas y factores de crecimiento liberados durante la inflamación (interferón gamma, factor de necrosis tumoral alfa, factor de crecimiento derivado de las plaquetas, factor de crecimiento de tipo insulínico 1, etc.)⁽²⁻⁴⁾. Junto a ello, determinados componentes matriciales (*vgr.*, elastina y proteoglicanos), experimentan un proceso de degradación que puede incrementar la deformabilidad de las paredes de las vías áreas y reducir su capacidad para actuar como carga sobre el MLVA. Éste, además, se verá sometido a cambios estructurales y bioquímicos importantes a lo largo de la enfermedad expresando una heterogeneidad fenotípica (músculo liso “contráctil”, músculo liso “sintetizador” y músculo liso “hipercontráctil”)⁽⁵⁾.

Tomando como punto de partida los principales generales que acabamos de relatar, el objetivo de nuestro capítulo es exponer los puntos clave que ligan las anomalías enumeradas con las dos alteraciones fisiopatológicas ya citadas (obstrucción e HB) y su repercusión clínica.

OBSTRUCCIÓN DE LA VÍA AÉREA EN EL ASMA

La obstrucción, difusa pero no uniforme, que experimenta el árbol bronquial en el asma condiciona una serie de modificaciones en la mecánica respiratoria, con cambios sustanciales en las relaciones entre presión, flujo y volumen pulmonar, que pueden llegar a traducirse en una alteración de la relación ventilación/perfusión y del intercambio gaseo-

so^(1,6). El mecanismo es el siguiente (Fig. 1): la disminución del diámetro de la vía aérea determina un incremento de las resistencias de modo que, para mantener un flujo adecuado, el gradiente de presión entre el alveolo y el exterior debe aumentar. Para conseguir ese objetivo (elevar la presión alveolar), la fase espiratoria, habitualmente pasiva, se torna activa con el empleo de los músculos respiratorios (mayor trabajo respiratorio)^(1,6). Si la obstrucción va a más, llegará un momento en el cual el trabajo respiratorio será incapaz de vencer la resistencia de las vías aéreas, dado que el desarrollo de grandes presiones alveolares facilita la compresión dinámica de las primeras, empeorando así la dinámica ventilatoria. En tales condiciones, el volumen corriente no podrá ser exhalado al completo y se producirá una hiperinsuflación pulmonar hasta alcanzar un nuevo punto de equilibrio puesto que el mayor volumen pulmonar generado incrementa paralelamente el calibre de la vía aérea^(1,6). Pero trabajar a volúmenes pulmonares altos conduce a que el pulmón sea menos distensible y, consecuentemente, la presión pleural que han de generar los músculos inspiratorios debe ser también mayor, lo que exigirá, en definitiva, más trabajo respiratorio y consumo de energía. Por último y, dado que los cambios en las resistencias y distensibilidad no ocurren de forma homogénea en todo el pulmón, los tiempos de llenado de los alveolos también serán heterogéneos. Ello da lugar a desigualdades en la distribución de la ventilación al existir alveolos lentos que están hiperinsuflados pero menos ventilados y alveolos rápidos, de menor volumen pero mejor ventilados, que cambian con mayor velocidad su aire alveolar^(1,6). La consecuencia final será una irregularidad del intercambio gaseoso que promoverá la hipoxemia arterial^(1,6,7). La retención de anhídrido carbónico durante los episodios de agudización grave también está ligada a los desequilibrios ventilación/perfusión, aunque la hipoventilación alveolar secundaria a la debilidad y/o fatiga muscular puede influir igualmente⁽⁷⁾.

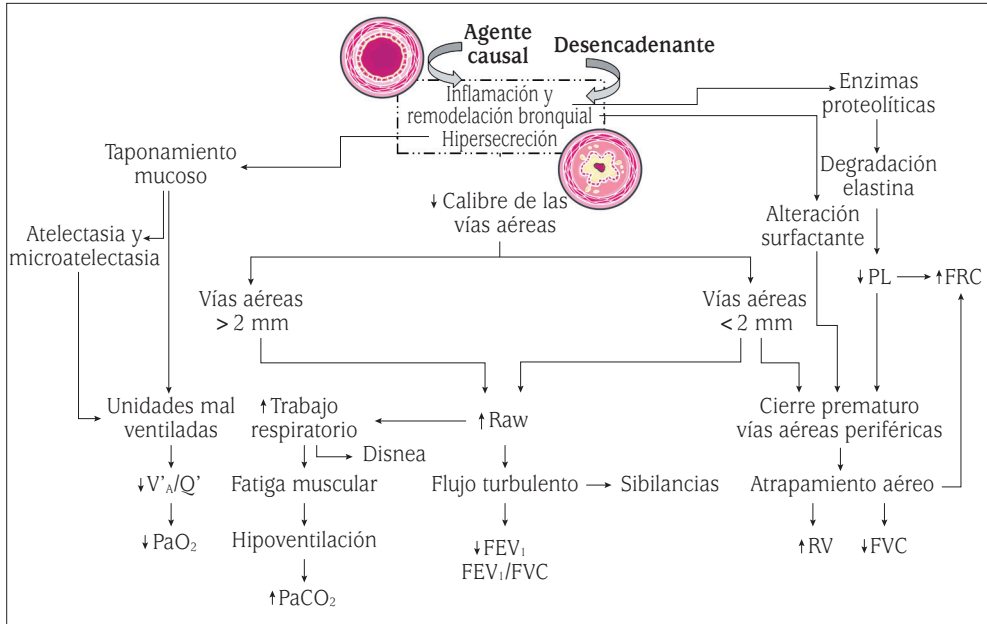


FIGURA 1. Mecanismos principales por los cuales se producen las alteraciones fisiopatológicas de la función pulmonar en el asma. Para detalles véase el texto. *FEV₁*: volumen máximo espirado en el primer segundo; *FRC*: capacidad residual funcional; *FVC*: capacidad vital forzada; *PaCO₂*: presión arterial de dióxido de carbono; *PaO₂*: presión arterial de oxígeno; *PEF*: flujo espiratorio máximo; *PL*: presión transpulmonar (presión de retracción elástica); *Raw*: resistencia de las vías aéreas; *RV*: volumen residual; *V_A/Q'*: relación ventilación/perfusión.

Analicemos con más de detalle algunos de estos hechos.

Deterioro de la obstrucción a lo largo del tiempo

En el asma, la obstrucción al flujo aéreo es, por lo general, reversible pero puede dejar de serlo si los cambios en la estructura del tracto respiratorio adquieren una relevancia significativa y la enfermedad, un carácter grave⁽¹⁾. Además, hoy sabemos que, incluso en las formas leves o moderadas, aparece con el paso del tiempo un deterioro de la función pulmonar nada despreciable⁽⁶⁾. Tres estudios epidemiológicos ya clásicos avalan claramente dicha afirmación⁽⁹⁻¹¹⁾. El primero se llevó a cabo a partir de los datos del *Copenhagen City Heart Study*, con una población de más de 17.000 sujetos de los que unos 1.000 estaban etiquetados de asma⁽⁹⁾. Todos ellos realizaron tres mediciones espirométricas a lo largo de

15 años y los resultados indicaron que en los asmáticos se produce un descenso del volumen máximo espirado en el primer segundo (*FEV₁*) de 38 ml/año, comparados con los 22 ml/año de los controles. El exceso de pérdida del *FEV₁* ocurrió tanto en hombres como en mujeres y fue especialmente significativo cuando existía tabaquismo⁽⁹⁾. Por su parte, el grupo de Peat y cols., en un seguimiento durante 18 años de 92 asmáticos y 186 controles, encontraron que las pérdidas anuales de *FEV₁* eran de 50 y 35 ml, respectivamente⁽¹⁰⁾. Estos dos trabajos tienen, no obstante, una limitación en su diseño: el diagnóstico de asma se basaba únicamente en la respuesta a cuestionarios. Para obviar este inconveniente, el tercero de los estudios abordó la misma cuestión, evaluando los cambios longitudinales en la función pulmonar experimentados por 142 adultos no fumadores (87 mujeres y 55 hombres) etiquetados como asmáticos, considerando criterios

clínicos y funcionales estrictos⁽¹¹⁾. El registro del FEV₁ se practicó a intervalos de tres meses durante un periodo de 5 años, seleccionándose para los cálculos el mejor valor de FEV₁ obtenido en cada periodo de 6 meses. Para poder comparar a todos los sujetos con independencia del tamaño corporal, las cifras del FEV₁ fueron normalizadas en función de la altura del sujeto elevada a la tercera potencia (FEV₁/Alt³). En cada individuo, las relaciones entre FEV₁ (variable dependiente) y edad (variable independiente) se trataron mediante regresión logística a fin de obtener las pendientes individuales de FEV₁ *versus* tiempo. Aplicando dicha metodología, Cibellay cols. comprobaron que la mediana de la caída de la pendiente FEV₁/Alt³ en la muestra global fue de 0,0091 L/m³/año, lo que equivale a una pérdida anual de FEV₁ de 40,9 ml para un sujeto con una altura de 1,65 m, sin que existieran diferencias en razón del sexo⁽¹¹⁾. Tampoco la edad, el FEV₁ inicial, el índice de masa corporal o la presencia de atopia ejercieron, *per se*, efecto alguno sobre las pendientes FEV₁/Alt³ en el conjunto de pacientes. Sin embargo, cuando la muestra se segmentó, considerando a la vez sexo y edad (punto de corte, 43 años), las pendientes fueron más marcadas en subgrupo de hombre jóvenes⁽¹¹⁾. Asimismo, al investigar la interacción edad-FEV₁ inicial se detectó que los asmáticos más jóvenes y con FEV₁ inferior al 80 % del teórico evolucionaban peor. También quedó comprobado que, cuanto mayor era la duración de la enfermedad (menos de 15 años *versus* más de 15 años), el detrimento anual de la función pulmonar resulta menor y que una variabilidad del FEV₁ superior al 15 % estaba asociada con caídas de las pendientes FEV₁/Alt³ más pronunciadas⁽¹¹⁾. En cualquier caso, conviene no olvidar aquí que el deterioro del funcionalismo pulmonar resulta especialmente marcado en los pacientes cuyo asma se inicia en la edad adulta, posiblemente por la no infrecuente coexistencia de bronquiectasias y los cambios que experimenta el pulmón con el envejecimiento (mayor rigidez de la pared torácica, disminución de la fuerza de los músculos

respiratorios y aumento del volumen residual por reducción del retroceso elástico)⁽¹²⁾.

Afectación de la vía aérea pequeña en el asma

Consideraciones generales

La vía aérea pequeña es el término anatómico utilizado para describir la porción más distal del árbol pulmonar, generalmente a partir de la 13^a generación, e incluye todos los bronquiólos con un diámetro menor de 2 mm⁽¹³⁾. Este segmento del tracto respiratorio, donde el epitelio ha disminuido de espesor a expensas de un menor número de capas celulares y las glándulas secretoras han sido sustituidas por células secretoras, presenta en la pared una capa muscular (20 % de la superficie externa en el adulto y 10 % en el niño), carece de cilios y cartilago y su luz interior está bañada por un líquido con acción surfactante que estabiliza e impide el cierre temprano a bajos volúmenes⁽¹³⁾. En el adulto sano la vía aérea pequeña, constituida por más de 24.000 bronquiólos contiene el 90 % del gas pulmonar, es una zona de baja resistencia al flujo aéreo y contribuye en menos del 10 % a la resistencia pulmonar total (“zona silente”)^(13,14). Esto se entiende fácilmente al recordar que el modelo del árbol bronquial humano viene definido por un patrón de división progresiva dicotómica (hasta 24 generaciones, incluyendo tráquea), con una disminución en el diámetro de cada uno de sus elementos conforme aumenta el número de divisiones y un aumento en la superficie transversal ocupada por las vías aéreas pertenecientes a una misma generación⁽¹⁴⁾. Si asumimos que, en condiciones normales, el flujo aéreo es igual en todo el árbol bronquial, al incrementarse la sección trasversal total del área ocupada por las vías aéreas distales tiene lugar una disminución en la velocidad y una transformación en flujo laminar. Por el contrario, en las vías aéreas más grandes la velocidad del flujo es mayor y adopta un carácter turbulento, siendo dependiente de la densidad del aire⁽¹⁴⁾.

TABLA 1. Procedimientos para evaluar la (dis)función e inflamación de la vía aérea pequeña y grande

Método	Parámetros de (dis)función de la vía aérea pequeña (< 2 mm)	Parámetros de (dis)función de la vía aérea grande (> 2 mm)
Flujo		
- Espirometría	FEF _{25%-75%} , FEF _{50%} , FVC/SVC	FEV ₁ , FEV ₁ /FVC, FEM
- Curvas flujo/volumen helio-oxígeno	FEF _{50%} (no aumento)	FEF _{50%} (aumento)
Resistencia		
- Oscilometría de impulsos	R5-R20, AX, X5, Fres	R20
- Broncoscopia	Resistencia periférica	
Heterogeneidad de la ventilación		
- LNRU	CV, CC, pendiente fase III	
- LNRM	Sacin, Scond	
RMN HeH³		
	Defectos regionales de la ventilación	
Atrapamiento aéreo		
- Pletismografía corporal	FRC, RV, RV/TLC	
- TAC de alta resolución	Atrapamiento aéreo	
Inflamación		
- Biopsia broncoscópica	Biopsia transbronquial	Biopsia endobronquial
- Broncoscopia	Lavado broncoalveolar	
- Espujo inducido	Espujo <i>late-phase</i>	Espujo <i>early-phase</i>
- ON exhalado	ON alveolar	ON bronquial

FEF_{25%-75%}: flujo mesoespiratorio; FEF_{50%}: flujo espiratorio en el 50% de la FVC; FVC: capacidad vital forzada; SVC: capacidad vital lenta; FEV₁: volumen máximo espirado en el primer segundo; FEM: flujo espiratorio máximo; R5 y R20: resistencia del sistema respiratorio a 5Hz y 20Hz; X5: reactancia del sistema respiratorio a 5 Hz; LNRU: lavado de nitrógeno mediante respiración única; LNRM: lavado de nitrógeno por respiración múltiple; CV: volumen de cierre; CC: capacidad de cierre; Sacin: índice de heterogeneidad de la ventilación acinar; Scond: índice de heterogeneidad de la ventilación conductiva; RMN HeH³: resonancia magnética nuclear con helio polarizado; TAC: tomografía axial computarizada; FRC: capacidad residual funcional; RV: volumen residual; TLC: capacidad pulmonar total; ON: óxido nítrico.

Mecanismos de la obstrucción de la vía aérea pequeña en el asma y efectos subsiguientes

Un buen número de estudios histopatológicos (muchos realizados sobre material de autopsia procedente de pacientes fallecidos tras exacerbación del asma) han demostrado bien a las claras, y lo avanzábamos en párrafo precedente, que las “lesiones” asmáticas afectan a todo el árbol bronquial⁽¹⁵⁻¹⁷⁾, confirmando así los hallazgos de trabajos pioneros que medían la resistencia de la vía aérea del asmático mediante la utilización endoscópica de un catéter de presión retrógrada^(18,19) o la presión intra-

bronquial con un micromanómetro enclavado en el lóbulo inferior antes y después de la provocación con metacolina⁽²⁰⁾. Sin embargo, los avances últimos en el conocimiento del proceso inflamatorio de las vías aéreas pequeñas y su importancia en la patogenia del asma se están produciendo hoy gracias a la aplicación de la inmunohistoquímica a las biopsias de parénquima pulmonar, el empleo de técnicas de imagen muy sofisticadas y el desarrollo de nuevos procedimientos de fisiología respiratoria enfocadas al pulmón distal (Tabla 1)^(21,22). Sea como fuere, lo que nos importa explicar es⁽²¹⁾: a) que, debido

a la inflamación, la luz de la vía aérea periférica se ve obstruida por tapones de mucina, fibrina y eosinófilos capaces, además, de modificar la composición del surfactante, favoreciendo el colapso pulmonar, especialmente a volúmenes pulmonares bajos; b) que los efectos de la inflamación se extienden más allá de la propia mucosa bronquiolar y afecta a la zona externa, favoreciendo el desacoplamiento entre las vías aéreas y el parénquima circundante, alterándose el comportamiento elástico pulmonar; y c) que el resultado de la contracción del MLVA quedará amplificado por los factores mecánicos que acabamos de enumerar.

El producto final es el cierre más o menos marcado de las vías aéreas pequeñas, el atrapamiento de aire en su interior y el desarrollo de alteraciones en la distribución de la ventilación. De ese modo se incrementan el volumen residual y el volumen de cierre y disminuye el FEV₁ a expensas de la caída de la capacidad vital forzada (FVC) secundaria al incremento de la capacidad residual funcional, la capacidad pulmonar total y, particularmente, del volumen residual (Fig. 2)⁽²³⁾. En cualquier caso y, aunque todavía estamos lejos de comprender en toda su amplitud las repercusiones fisiopatológicas a que conduce la afectación de la vía aérea distal, disponemos ya de suficiente información para poder afirmar que las alteraciones a dicho nivel influyen en la expresión del proceso asmático. Se ha demostrado que los asmáticos con más atrapamiento aéreo o mayor heterogeneidad en la ventilación alveolar exhiben un peor control de la enfermedad y padecen más exacerbaciones anuales (Fig. 3)⁽²⁴⁾. Algo parecido ocurre cuando los parámetros analizados son el óxido nítrico originado en las vías aéreas centrales (JaNO) y el procedente de las vías aéreas periféricas (CaNO). Puckett y cols., en un trabajo realizado con niños asmáticos, han señalado que solo la existencia de valores de CaNO elevados se asocian con un mal control del asma y mayor morbilidad, independientemente de la espirometría basal, la respuesta broncodilatadora, la atopia o la toma de corticosteroides inhalados (Fig. 4)⁽²⁵⁾. De igual modo, está publi-

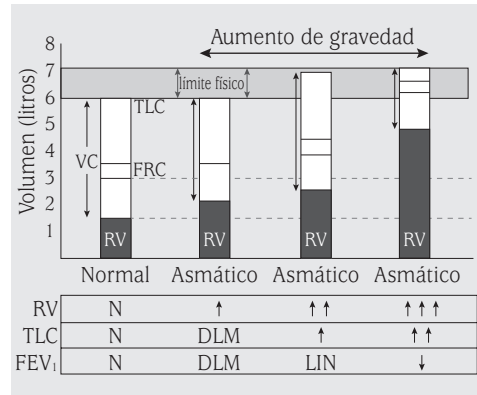


FIGURA 2. Cambios en volúmenes y capacidades pulmonares detectados en el asma, a medida que aumenta su gravedad. El primer cambio es un aumento del volumen residual (RV) debido al cierre de la vía aérea. Cuando la obstrucción aumenta, el RV seguirá incrementándose paulatinamente pero la capacidad vital forzada no caerá si, en paralelo, aumenta la capacidad pulmonar total (TLC). Sin embargo, una vez se alcanza el límite máximo de expansión de la caja torácica, cualquier incremento adicional del RV determinará un descenso de la capacidad vital (VC), de la capacidad vital forzada y del volumen máximo espirado en el primer segundo (FEV₁). FRC: capacidad residual funcional; N: normal; LIN: límite inferior de la normalidad; DLM: dentro de los límites de la normalidad. (Modificada de referencia nº 23).

cado: a) que la densidad de eosinófilos y macrófagos del tejido alveolar obtenido con biopsias transbronquiales durante la madrugada resulta superior en los pacientes con asma nocturna respecto a los asmáticos sin asma nocturna⁽²⁶⁾; y b) que los pacientes con asma nocturna sometidos a pletismografía en la horas del sueño presentan un desajuste funcional del equilibrio entre volumen pulmonar y resistencia al flujo aéreo, con un marcado incremento de la resistencia pulmonar desproporcional a la caída de la capacidad residual funcional, sin relación con la posición en supino⁽²⁷⁾.

PATOGENIA DE LA HB EN EL ASMA

Concepto de HB

Por definición, HB es el estrechamiento excesivo de la luz aérea ante estímulos físicos o químicos que habitualmente sólo provocan

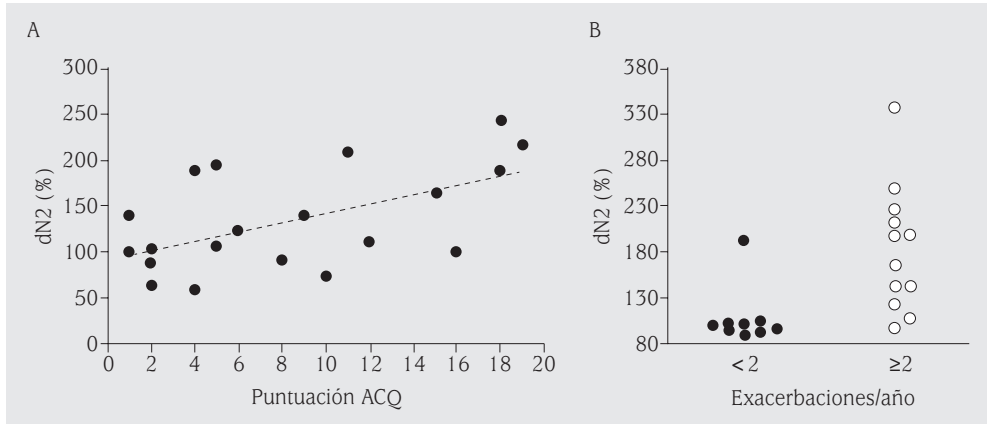


FIGURA 3. Influencia de la afectación de la vía aérea pequeña en la morbilidad del asma. A: correlaciones Spearman entre las pendientes de la fase III de la curva de lavado de nitrógeno (respiración única) (dN2) y el nivel de control del asma evaluada mediante el cuestionario *Asthma Control Questionnaire* (ACQ) ($p: 0,62$; $p: 0,003$) en un grupo de pacientes. B: diferencias en los valores de dN2 entre asmáticos con exacerbaciones frecuentes e infrecuentes ($p: 0,0005$). (Modificada de referencia n° 24).

una reducción escasa o nula en el calibre de la vía respiratoria⁽²⁸⁾. Este comportamiento formaliza una de las singularidades del asma pero no un rasgo privativo de la misma. La HB también puede detectarse, de forma transitoria o permanente, acompañando a otras situaciones (exposición a polucionantes e irritantes medioambientales, infecciones víricas del tracto respiratorio, bronquitis crónica, rinitis, sarcoidosis, estenosis mitral, displasia broncopulmonar, etc.) o, incluso, en sujetos aparentemente sanos⁽²⁸⁾. Por lo que hace al asma, el origen de la HB se ha focalizado, desde Salter, en el MLVA (*spastic contraction of the fiber-cells of organic muscle*)⁽²⁹⁾ y ahora todos los autores aceptan que surge de la conjunción de dos eventos bien detectados *in vitro* con los modelos tradicionales de interacción fármaco-receptor: la hipersensibilidad (contracción del reactivo ante concentraciones de estímulo más bajas que en condiciones de normalidad) y la hiperreactividad (el desarrollo de una respuesta contráctil mayor)^(30,31).

De igual modo, existe un consenso (casi unánime a la hora de afirmar que la HB asmática va ligada, indefectiblemente, a la inflamación-reparación que experimenta la pared

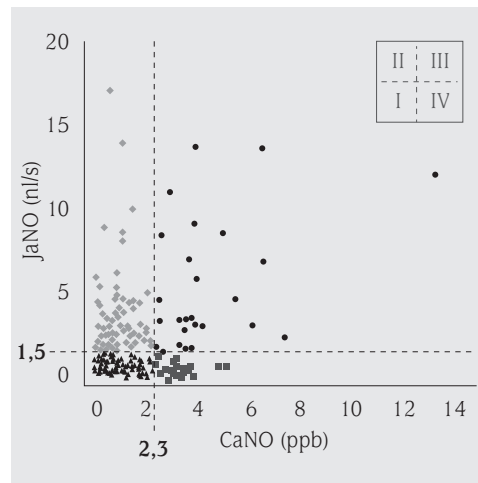


FIGURA 4. Diagrama de dispersión que recoge los valores del óxido nítrico originado en las vías aéreas centrales (JaNO) y vías aéreas periféricas (CaNO) procedentes de 200 niños con asma, agrupados en 4 categorías en función de las cifras superiores para JaNO (1,5 nl/s) y CaNO (2,3 ppb) obtenidas en sujetos normales. Categoría I: JaNO y CaNO normales; categoría II: JaNO elevado y CaNO normal; categoría III: JaNO y CaNO elevados; categoría IV: JaNO normal y CaNO elevado. Aunque el grado de obstrucción era similar en las diferentes categorías, los pacientes con un CaNO aumentado (categorías III y IV) presentaron un significativo peor control del asma y una mayor morbilidad. (Modificada de referencia n° 25).

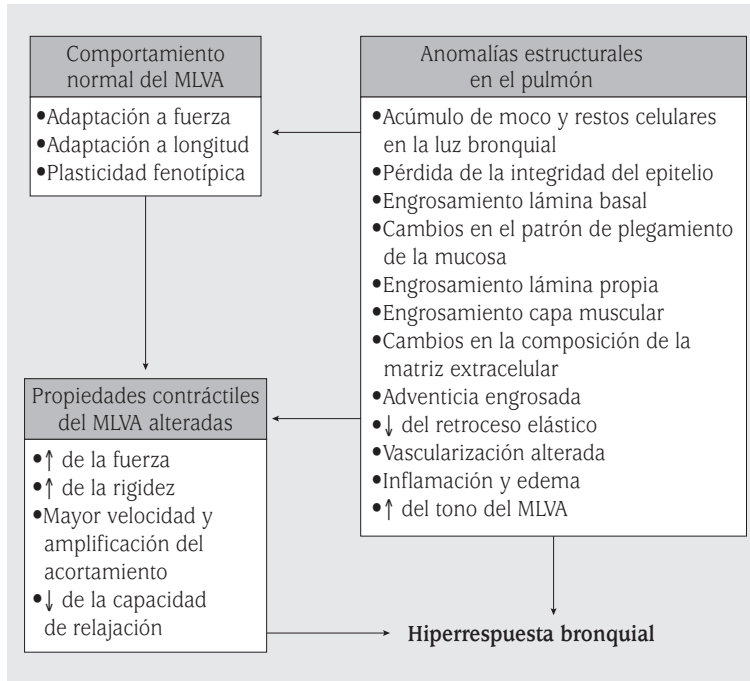


FIGURA 5. Mecanismos musculares y no musculares potencialmente implicados en la hiperrespuesta bronquial (HB) del asma. Cualquier anomalía en las propiedades contráctiles del músculo liso de la vía aérea (MLVA), ya sea innata o relacionada con alteraciones estructurales del tracto respiratorio, puede facilitar la génesis de la HB. Paralelamente, los defectos del pulmón también son capaces de favorecer el desarrollo de HB, de forma directa o potenciando ciertos comportamientos normales del tejido muscular, *vgr.*, la adaptación a fuerza (véase texto).

bronquial durante el curso de la enfermedad, coexistiendo dos formas de hiperrespuesta: una, basal y bastante persistente y, otra, transitoria⁽⁵¹⁾. La basal está presente en la mayoría de los pacientes con asma crónica y la transitoria o variable acontece superpuesta a ella como producto de la exposición a factores medioambientales (alérgenos, infecciones del tracto respiratorio, agentes ocupacionales)⁽⁵¹⁾. El componente variable reflejaría la inflamación activa de la vía aérea en un momento dado, mientras que el basal guardaría más relación con los defectos estructurales que acompañan al remodelado⁽⁵¹⁾.

La cuestión que hoy se plantea es si, para explicar la HB, deben subyacer obligatoriamente cambios intrínsecos en el comportamiento contráctil/funcional del MLVA ligados, de una manera u otra, a la agresión inflamatoria de la mucosa bronquial, o si es posible la respuesta exagerada existiendo un MLVA *per se* normal pero “trabajando” en un entorno anómalo. A nuestro entender, el debate entre ambas alternativas queda muy bien reflejado

con el reciente *pro/con* mantenido por Gunst, Panettieri, Paré y Mitzner⁽⁵²⁾ o, aún más, en la revisión sobre el tema titulado: *A “good” muscle in a “bad” environment: The importance of airway smooth muscle force adaptation to airway hyperresponsiveness*⁽⁵³⁾. Ambas posturas no son, necesariamente, excluyentes y quizás expliquen, al interactuar entre sí, momentos evolutivos distintos de la HB asmática (Fig. 5).

Tomando como punto de partida estos postulados generales, se han propuesto un buen número de hipótesis concretadas en tres grandes líneas de investigación: a) la implicación de determinantes mecánicos; b) la disfunción del MLVA; y c) la pérdida de algún componente limitante de la contractilidad normal del MLVA.

Determinantes mecánicos

La contingencia de que ante un mismo grado de acortamiento del MLVA pueda promoverse una mayor reducción de la luz bronquial si la pared de esta estructura se encuentra engrosada/alterada, fue avanzada décadas atrás por diversos grupos de trabajo al comprobar,

en condiciones experimentales, que el aumento en el espesor de los compartimentos de la vía aérea interno (epitelio, membrana basal, lámina reticular y tejido conjuntivo laxo entre lámina reticular y MLVA) y externo (tejido conjuntivo laxo entre capa muscular y parénquima circundante) facilitan el mantenimiento de la hiperrespuesta a estímulos broncoconstrictores, incluso en ausencia de una inflamación aguda, y sin que eso genere de entrada un aumento sustancial de las resistencias basales⁽³⁴⁾. Estos modelos, puramente mecanicistas clásicos, que explican bien la hiperreactividad y no tanto la hipersensibilidad, se han visto enriquecidos con los hallazgos aportados por el laboratorio canadiense del *James Hogg Research Centre* al poner de manifiesto la relevancia de dos particularidades que muestra en condiciones normales el MLVA: la adaptación a la fuerza⁽³⁵⁾ y la adaptación a longitud⁽³⁶⁾.

La adaptación a fuerza es la facultad que ostenta el MLVA de aumentar su fuerza paulatinamente ante espasmógenos si ha sido sometido con anterioridad a la acción continuada de cualquier otro estímulo contracturante^(33,35,37). La idea surge con los elegantes trabajos *in vitro* de Bossé y cols. quienes, utilizando tráquea ovina, sometieron el reactivo farmacológico a estimulación eléctrica (EE) en ausencia o presencia de tono inducido por acetilcolina (Fig. 6a)⁽³⁵⁾. Tras establecer una fuerza máxima y estable con la EE durante el periodo de equilibrio ($F_{\text{máx}}$), añadieron al baño de órganos una concentración predeterminada de acetilcolina⁽³⁵⁾. El músculo fue estimulado brevemente (9 segundos) con la EE cada 5 minutos a lo largo del experimento, registrándose el tono basal, la fuerza inducida por la EE y la fuerza total (tono inducido por la acetilcolina más fuerza generada por la EE) (6a)⁽³⁵⁾. En tales condiciones experimentales, los hallazgos a destacar fueron los siguientes⁽³⁵⁾. Primero, la fuerza total alcanzada resultó ser mayor que la $F_{\text{máx}}$ sin tono evocado por acetilcolina. Ello revela a las claras hasta qué punto una combinación de dos contracturantes potencia la capacidad de generar fuerza del MLVA, posi-

blemente por reclutamiento de más unidades contráctiles. Segundo: la fuerza total detectada en el reactivo se incrementó más cuando siguió aplicándose a intervalos la EE en presencia de un tono constante. Tercero: a mayor tono inducido por la acetilcolina, mayor fue el registro de la fuerza total. Cuarto: a bajos niveles de tono muscular, la fuerza inducida mediante EE tiende a incrementarse y excede el $F_{\text{máx}}$ obtenido en ausencia de tono.

Por su parte, el fenómeno de la adaptación a la longitud se explica bien si recordamos que, como sucede con el estriado, la fuerza desarrollada por el músculo liso, al activarse, guarda relación con la longitud a la que trabaja: si se distiende por encima o por debajo de su longitud óptima, la tensión desarrollada decae progresivamente⁽³⁷⁾. Pero, a diferencia de lo que sucede con el estriado, el liso tiene la facultad de generar la fuerza máxima en un rango de longitudes mucho mayor y la disminución de fuerza tras la oscilación de su longitud es transitoria, de manera que se acomoda a la nueva situación, recuperando el grado de contractilidad perdida tras ser *re-activado* con la exposición a contracturantes^(36,37). La adaptación del MLVA a la nueva longitud da lugar a un desplazamiento en la relación longitud-fuerza a lo largo del eje de la longitud, como se ilustra en la figura 6b y, por consiguiente, altera la capacidad del músculo para regular el diámetro de la vía aérea⁽³⁷⁾. El(los) mecanismo(s) subyacente(s) está(n) aún por esclarecer pero los datos disponibles centran la atención en la maleabilidad del citoesqueleto muscular y el aparato contráctil que, a través de un proceso de polimerización y despolimerización, determina variaciones rápidas en el número de filamentos de miosina con una finalidad: optimizar la organización espacial de los filamentos contráctiles y maximizar la contractilidad del MLVA ante las modificaciones de su longitud (Fig. 6c)^(36,37).

Disfunción del MLVA

Los estudios más clásicos en modelos de asma experimental ya evidenciaron que

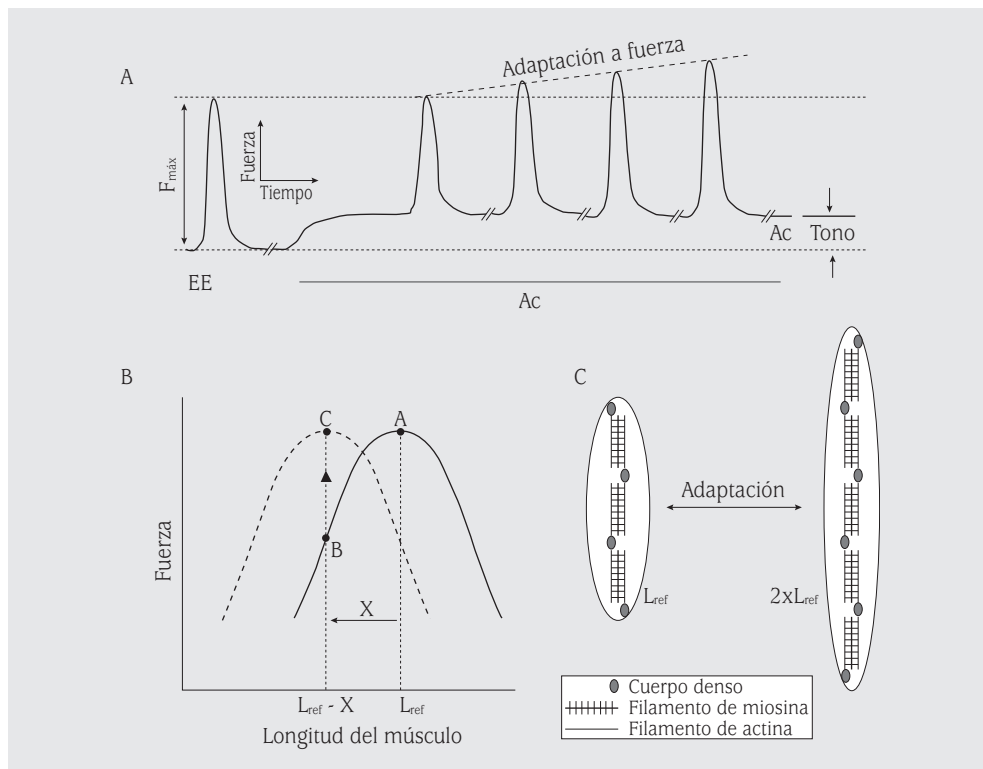


FIGURA 6. Adaptación a fuerza y adaptación a longitud del músculo liso de la vía aérea A: diseño del experimento propuesto por Bossé et al. para demostrar el fenómeno de la adaptación a fuerza en tráquea ovina (para su descripción, véase texto). B: desplazamiento en la relación longitud-fuerza debido a la adaptación a longitud. La curva sólida representa la relación longitud-fuerza de un músculo adaptado a una determinada longitud de referencia (L_{ref}). Tras experimentar un determinado acortamiento (X), la fuerza generada por el músculo tras su estímulo disminuye de A a B. Después de la adaptación a la nueva longitud ($L_{ref} - X$), y en presencia de un agente contracturante, la fuerza máxima del músculo recupera los niveles alcanzados antes de que tuviera lugar el cambio en longitud (C). De ese modo, el músculo presenta entonces una nueva relación longitud-tensión (----). C: posible mecanismo implicado en el fenómeno de la adaptación a longitud en el músculo liso. El modelo asume que el número de unidades contráctiles en serie es una función lineal de la longitud de la célula muscular adaptada. (Modificada de referencias 35 a 37).

la célula muscular lisa de la vía respiratoria tiene una mayor capacidad de contracción, una velocidad de acortamiento superior y un incremento importante en la actividad ATPasa de la actomiosina, expresando una tasa de fosforilización en las cadenas ligeras de miosina al alza⁽⁵¹⁾. Pues bien, la segunda de las hipótesis arriba enunciadas establece que el desarrollo de HB se origina tras la aparición de modificaciones en las propiedades intrínsecas de la maquinaria contráctil del MLVA inducidas por los mediadores inflamatorios^(51,38-41). De acuerdo

con este planteamiento, las anomalías del acoplamiento excitación-contracción subsiguientes ocurren en una célula multicomponente (el MLVA), de notable plasticidad fenotípica y preparada para producir, bajo determinadas condiciones, un conjunto de citocinas, quimioquinas, factores de crecimiento y metabolitos del ácido araquidónico^(5,31,40). Esas sustancias ejercerán efectos autocrinos y paracrinos sobre los elementos de la pared bronquial, células y matriz extracelular regulando el desarrollo de la inflamación asmática y la aparición de cam-

bios estructurales locales, incluyendo la hipertrofia e hiperplasia del propio miocito^(5,31,40,41).

La pregunta clave a responder es de qué modo, en el asma, los mediadores inflamatorios, liberados y no liberados por el MLVA, trastornan la contractilidad intrínseca de este elemento celular e incrementan su sensibilidad y reactividad. La respuesta debe guardar relación con la disponibilidad de la señal intracelular que modula el tono de la misma: la concentración de Ca^{2+} libre intracitoplásmico ($[\text{Ca}^{2+}]_i$)^(51,41).

En condiciones de reposo, la $[\text{Ca}^{2+}]_i$ es muy inferior a la del espacio extracelular (1-2 mM vs 150 nM). Esta diferencia facilita su entrada al interior de la célula pero los valores finales se mantienen bastante constantes gracias a una serie de mecanismos homeostáticos: a) intercambio transmembrana $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$; b) expulsión al exterior mediante una bomba Ca^{2+} -ATPasa; y c) captación en el retículo sarcoplásmico (RS)⁽⁴²⁾. Sólo cuando la $[\text{Ca}^{2+}]_i$ llega a superar en 4-10 veces los valores basales, tiene lugar la unión del ión Ca^{2+} con su receptor intracelular, la calmodulina⁽⁴²⁾. Cuatro moles de Ca^{2+} se ligan a cada mol de aquella y el complejo Ca^{2+} /calmodulina formado se une a la subunidad catalítica de la miosin cinasa de cadenas ligeras (MCCL), generando un complejo holoenzimático Ca^{2+} /calmodulina/MCCL que posibilita la transferencia de un grupo fosfato, desde el complejo Mg-ATP a las cadenas ligeras de miosina (CLM)⁽⁴²⁾. Las CLM fosforiladas serán, posteriormente, desfosforiladas por una fosfatasa de CLM (MFCL) de modo que, en principio, la cantidad de CLM fosforilada depende del equilibrio existente entre MCCL y MFCL. La actividad de la MCCL queda inhibida por una proteína-cinasa II dependiente de Ca^{2+} /calmodulina que es estimulada por el propio incremento de la $[\text{Ca}^{2+}]_i$ ⁽⁴²⁾.

El aumento crítico de la $[\text{Ca}^{2+}]_i$ que acabamos de señalar tiene un doble origen: la entrada de Ca^{2+} desde el espacio extracelular a través del sarcolema y la liberación de Ca^{2+} a partir de organelas citoplásmicas, fundamentalmente el retículo sarcoplásmico (RS)⁽⁴²⁾. La importancia

y participación de uno u otro mecanismo varía según sea la naturaleza del estímulo aplicado⁽⁴²⁾. Así, cuando el miocito se ve expuesto a estímulos eléctricos o a concentraciones elevadas de K^+ (acoplamiento electromecánico), la despolarización de la membrana celular determina la apertura en ella de un tipo concreto de canales de Ca^{2+} conocidos como canales dependientes de voltaje del tipo L (CDV-L)⁽⁴²⁾.

Sin embargo, las consecuencia a que da lugar la estimulación del MLVA por los contracturantes “clásicos”, *vgr.*, histamina o metacolina (acoplamiento farmacomecánico) resulta bastante más compleja. En estos casos, en los que los receptores de los agonistas están acoplados a proteína G, la unión ligando/receptor determina la activación de la subunidad α de dicha proteína G ($\text{G}\alpha$)^(41,42). $\text{G}\alpha$ unida a guanosín trifosfato (GTP) activa en la membrana citoplásmica una fosfolipasa C (FLC) capaz de catalizar la hidrólisis del fosfatidil inositol 4,5 bifosfato (PIP_2) y generar la síntesis de dos señales intracelulares adicionales: a) el 1,2 diacilglicerol (DAG) que, a su vez, estimula a una proteína cinasa C (PCC); y b) el inositol 1,4,5 trifosfato (IP_3)^(41,42). El IP_3 difunde al citosol para actuar sobre receptores específicos localizados en la membrana del RS. El RS es, con las mitocondrias, el depósito más importante de Ca^{2+} en el miocito; allí permanece neutralizado por proteínas (calreticulina y calsecuestrina) que pueden tamponar grandes cantidades del mismo⁽⁴¹⁾. La activación del receptor IP_3 determina la apertura de canales específicos para el Ca^{2+} presentes en esta estructura, y la salida del ion al sarcoplasma a favor del gradiente modificará la $[\text{Ca}^{2+}]_i$ ^(41,42). Se ha identificado otro tipo de canal de Ca^{2+} en la membrana del RS, sensible a la rianodina (RyR), del que se han clonado al menos tres isoformas y cuya activación depende de la propia $[\text{Ca}^{2+}]_i$. La liberación de Ca^{2+} a través de los canales ligados a los RyR produce aumentos importantes, transitorios y localizados en la $[\text{Ca}^{2+}]_i$ (*sparks* de Ca^{2+})^(41,42). Cuando los *sparks* ocurren próximos a la membrana citoplásmica, actúan como reguladores de la conductancia iónica de la misma y la

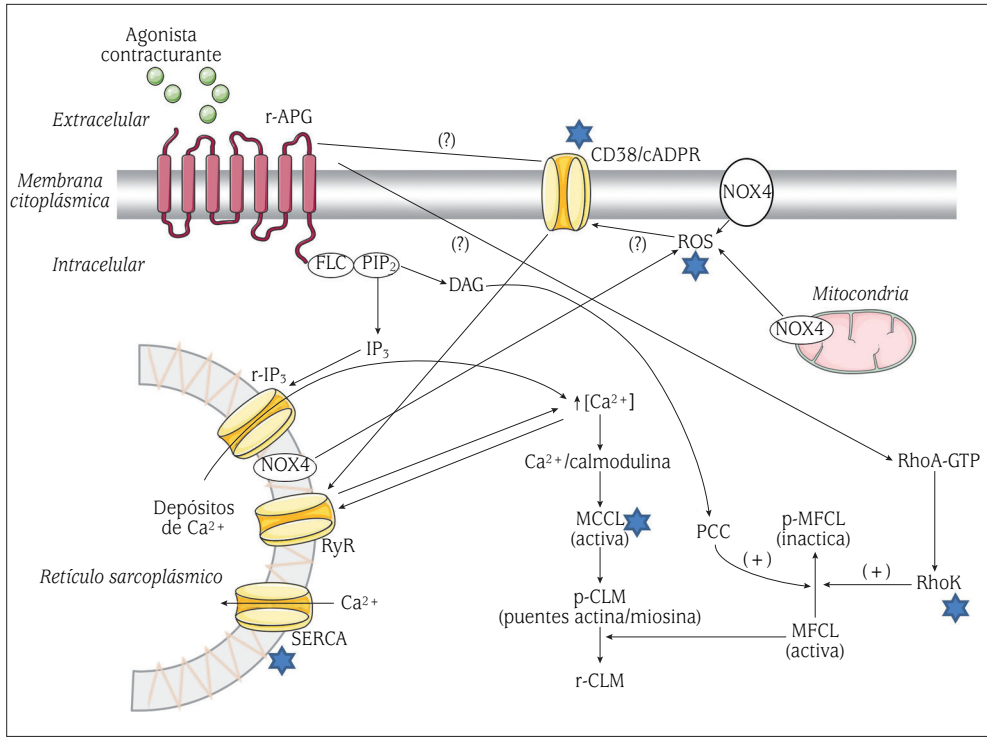


FIGURA 7. Visión general de las vías de señalización implicadas en la contracción del músculo liso de la vía aérea. Los agonistas contracturantes se unen a sus receptores acoplados a proteína G específicos (r-APG) y ello da lugar a la activación de la fosfolipasa C (FLC), que hidroliza el fosfatidil inositol 4,5 bifosfato (PIP₂), generando dos señales intracelulares: el 1,2 diacilglicerol (DAG) y el inositol 1,4,5 trifosfato (IP₃). IP₃ interactúa con su receptor (r-IP₃) localizado en la membrana del retículo sarcoplásmico, originándose así la salida de iones de calcio (Ca²⁺) desde dicha organela al citoplasma para formar complejos con la calmodulina. El complejo Ca²⁺/calmodulina constituido activa la miosin cinasa de cadenas ligeras (MCCL) y MCCL fosforila la cadena ligera de miosina reguladora (rCLM) generando p-CLM que finalmente facilita la formación de puentes actina-miosina y la contracción. La p-CLM es desactivada por la acción de la miosin fosfatasa de cadenas ligeras (MFCL). Por su parte, DAG, vía proteína cinasa C (PCC), y la proteína RhoA, ejercen un efecto inhibitorio sobre MFCL. La figura igualmente recoge algunos de los puntos donde los datos experimentales disponibles sugieren que pueden existir anomalías implicadas en la patogenia de la hiperrespuesta bronquial asmática (estrellas) (véase también texto). *CD38/cADPR*: CD38/adenosina difosfato cíclico-ribosa; *NOX4*: nicotinamida adenina dinucleótido fosfato oxidasa tipo 4; *ROS*: especies reactivas del oxígeno; *RyR*: receptores sensibles a la rianodina; *SERCA*: isoforma 2 de la ATPasa de calcio del retículo sarcoplásmico.

agrupación de varios *sparks* simultáneos da lugar a ondas de Ca²⁺ que recorren la célula⁽⁴¹⁾. La formación del complejo fármaco/receptor, además, puede incrementar la [Ca²⁺]_i abriendo los CDV-L directa o indirectamente a través de la despolarización de membrana inducida por la apertura de canales no selectivos de cationes, la inhibición de canales de K⁺ de gran conductancia dependientes de Ca²⁺ (canales maxi-K) y canales de K⁺ voltaje-dependientes,

o la activación de canales de Cl⁻ inmersos en el sarcolema del miocito⁽⁴¹⁾. La figura 7 muestra y completa el esquema general de las vías de señalización citadas.

Así las cosas, las posibilidades patogénicas propuestas en torno a la génesis de la HB son múltiples e incluyen^(5,31,41,43): a) la existencia de alteraciones en la permeabilidad de la célula muscular; b) la inhibición de los canales maxi-K por proteínas catiónicas; c) cambios en la

disponibilidad de IP₃; d) aumento en el MLVA de la proteína RhoA (un interruptor molecular que regula la organización del citoesqueleto de la actina) y mayor sensibilidad al Ca²⁺ en los elementos contráctiles del músculo, tal y como se ha observado en modelos animales sobre otras patologías del músculo liso (hipertensión, espasmo coronario, trabajo de parto prematuro); e) incrementos de la frecuencia o amplitud de las ondas de Ca²⁺ liberado desde el RS hacia las regiones del citoplasma próximas a los filamentos de actina-miosina por la activación de los RyR y los receptores a IP₃; f) sobreexpresión, ante la presencia de citocinas, de la CD38/adenosina difosfato cíclico-ribosa, un enzima que, al aumentar la sensibilidad al Ca²⁺ de los RyR del RS, modifica el umbral de la contracción inducida por los agonistas; g) aumento de la expresión de la nicotinamida adenina dinucleótido fosfato oxidasa tipo 4 que genera especies reactivas de oxígeno afectando la homeostasis del Ca²⁺ del MLVA y, subsiguientemente, su contractilidad vía CD38/adenosina difosfato cíclico-ribosa; y h) disminución de isoforma 2 de la ATPasa de calcio del retículo sarcoplásmico, lo que conllevaría a una menor recaptación de Ca²⁺ por el RS.

En cualquier caso, queda pendiente de aclarar si tales fenómenos son el resultado del proceso inflamatorio o si constituyen peculiaridades intrínsecas del MLVA del individuo asmático.

Pérdida de factores que limitan la contractilidad normal del MLVA

La última de las hipótesis a reseñar focaliza el origen de la HB asmática en la pérdida de algún factor, operativo para el sujeto sano, y con la función de articular y limitar la contractilidad *normal* del MLVA⁽⁴²⁾. La idea surge al observar que, *in vitro*, el MLVA canino desarrolla fuerza suficiente para cerrar por completo la luz bronquial^(37,42). Sin embargo, cuando el animal de laboratorio o el individuo sano quedan expuestos a agonistas contracturantes, a concentraciones suficientes como para activar al máximo el MLVA, la reducción del calibre

bronquial queda limitada y el cierre de la luz no llega a ocurrir^(37,42). Pero quizá lo más llamativo es que la inspiración profunda ejerce un potente efecto broncodilatador en el individuo sano, mientras que la inhalación de histamina le provoca un incremento de la frecuencia y profundidad de los suspiros coincidiendo con el inicio del broncoespasmo; la adopción de ese patrón respiratorio parece bloquear dicho broncoespasmo⁽³⁷⁾. Por el contrario, los sujetos sanos pueden llegar a presentar una HB similar a la del asmático si antes del test de provocación mantienen durante 10-15 minutos y sin cambios, su volumen corriente, ventilación minuto y capacidad residual funcional basales. Ese efecto protector, ejercido por la respiración profunda, no se da en absoluto en el asmático ni en el rinitico con HB y sin asma^(37,42).

Así las cosas, el dilatador endógeno que modula la contractilidad del MLVA sería la misma respiración y el estiramiento cíclico que experimenta el músculo de la pared bronquial durante los cambios de volumen pulmonar⁽³⁷⁾. Para algunos, la tracción radial de la vía aérea que acompaña a la inspiración activaría mecanismos que, vía neural, inhiben la actividad tónica colinérgica, favorecen la broncodilatación no adrenérgica no colinérgica o incluso provocan, a partir de fuentes no neurales, la liberación de sustancias broncodilatadoras tipo óxido nítrico⁽⁴²⁾. Para otros, el fenómeno es la consecuencia de un efecto directo sobre el MLVA provocado por el mismo estiramiento^(37,42). Los defensores de esta variante postulan dos escenarios complementarios.

El primero considera que con cada inspiración, y aún más: con las inspiraciones profundas (suspiros) que a una frecuencia de unas 10 veces por hora ocurren normalmente, tiene lugar un pequeño estiramiento del músculo liso⁽⁴⁵⁾. Esos estiramientos mecánicos y cíclicos se transmiten a las cabezas de miosina, provocando su separación de los filamentos de actina mucho más pronto de lo que ocurriría en condiciones isométricas. Al haber menos puentes de actino-miosina, el músculo tenderá a estirarse algo más con la siguiente inspira-

ción y así sucesivamente hasta llegado un momento en el que sólo una pequeña fracción de los puentes de actino-miosina que podrían establecerse lo hacen (“equilibrio perturbado” de la unión de la miosina)⁽⁴⁴⁾. La separación prematura de las uniones entre actina y miosina provocada por el estiramiento cíclico reduce el ciclo de trabajo de la miosina y la fuerza activa en una magnitud similar. Como resultado de todo, el músculo permanecerá alargado incluso cuando el estímulo que sobre él se aplique sea supramáximo. Este estado perturbado se caracteriza paralelamente por un ciclado de puentes rápido y una mayor tasa de utilización de ATP por puente establecido o por unidad de fuerza desarrollada^(37,44).

Siguiendo el esquema que acabamos de describir, cualquier circunstancia que reduzca la tensión peribronquial (engrosamiento inflamatorio de la lámina reticular, engrosamiento de la adventicia peribronquial, pérdida del retroceso elástico, etc.) afectará a los efectos que el estiramiento cíclico debido a la inspiración producen sobre el músculo y no habrá nada impidiendo la creación de puentes actina-miosina. El MLVA tendrá más rigidez y desarrollará más fuerza cuando sea estimulado^(37,44).

La segunda alternativa defiende que el MLVA posee una plasticidad intrínseca en virtud de la cual la organización de su maquinaria contráctil tiende a acomodarse a los cambios de morfología y longitud que el miocito experimenta durante el ciclo respiratorio. Esta plasticidad influye notoriamente en su capacidad de generar fuerza, ya que el músculo optimiza su contractilidad a la longitud a la cual se ve activado (véase antes)^(45,46). A longitudes cortas, el músculo es menos extensible y rígido que a longitudes largas. Dicho en otros términos: la rigidez del MLVA está inversamente relacionada con el volumen *end-tidal*. A medida que éste aumenta, la rigidez disminuye, y viceversa. De ese modo, la oscilación dinámica mecánica del músculo reduce, *per se*, su rigidez, fuerza y capacidad de respuesta. El fracaso de esta propiedad, quizás relacionado en el asma con

un aumento en la longitud de los filamentos de actina y un comportamiento del MLVA más elástico que plástico, determinaría una mayor capacidad de contracción y una mayor velocidad de acortamiento^(45,46). Finalmente, los cambios de longitud vendrían ocasionados por alguno de los productos de la inflamación que asienta en la vía aérea del asmático y con capacidad para alterar el equilibrio síntesis/degradación (polimerización/despolimerización) de la actina.

BIBLIOGRAFÍA

1. Irving CG. Pulmonary physiology. En: Barnes PJ, Drazen JM, Rennard SI, Thomson NC (eds.). Asthma and COPD. Basic mechanisms and clinical management. 2nd ed. Amsterdam: Elsevier; 2009. p. 55-69.
2. Hamid Q, Tulic M. Immunobiology of asthma. *Annu Rev Physiol*. 2009; 71: 489-507.
3. Murdoch JR, Lloyd CM. Chronic inflammation and asthma. *Mutat Res*. 2010; 690: 24-39.
4. Bergeron C, Tulic M, Hamid Q. Airway remodeling in asthma: from benchside to clinical practice. *Can Respir J*. 2010; 17: e85-93.
5. Ozier A, Allard B, Bara I, Girodet PO, Triantafyllidis T, Marthan R, et al. The pivotal role of airway smooth muscle in asthma pathophysiology. *J Allergy (Cairo)*. 2011; 2011: 742710; doi:10.1155/2011/742710.
6. Kaminsky DA, Irvin CG. Lung function in asthma. En: Barnes PJ, Grunstein MM, Leff AR, Woolcock AJ (eds.). Philadelphia, Lippincott-Raven: Asthma; 1997. p. 1277-99.
7. Sala Llinas E, Rodríguez Roisin E. Intercambio pulmonar de gases en el asma aguda. En: Plaza V, Rodrigo GJ (eds.). Asma aguda. Madrid: Ergon; 2007. p. 59-79.
8. Lange P. Persistent airway obstruction in asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013; 187: 1-2.
9. Lange P, Parner J, Vestbo J, Schnohr P, Gense G. A 15-year follow-up study of ventilatory function in adults with asthma. *N Engl J Med* 1998; 339: 1194-1200.
10. Peat J, Woolcock A, Cullen K. Rate of decline of lung function in subjects with asthma. *Eur J Respir Dis*. 1987;70: 171-9.
11. Cibella F, Cuttitta G, Bellia V, Bucchieri S, D'Anna S, Guerrerro D, et al. Lung function decline in bronchial asthma. *Chest*. 2002; 122: 1944-8.

12. de Nijs SB, Venekamp LN, Bel EH. Adult-onset asthma: is it really different? *Eur Respir Rev*. 2013; 22: 44-52.
13. Burgel PR, de Blic J, Delacourt C, Devillier P, Didier A, Dubus JC, et al. Update on the roles of distal airways in asthma. *Eur Respir Rev*. 2009; 18: 80-95.
14. Bossé Y, Reisenfeld EP, Paré PD, Irvin CG. It's not all smooth muscle: non-smooth-muscle elements in control of resistance to airflow. *Annu Rev Physiol*. 2010; 72: 437-62.
15. Saetta M, di Stefano A, Rosina C, Thiene G, Fabbri LM. Quantitative structural analysis of peripheral airways and arteries in sudden fatal asthma. *Am Rev Respir Dis*. 1991; 143: 138-43.
16. Hamid Q, Song Y, Kotsimbos TC, Minshall E, Bai TR, Hegel RG, et al. Inflammation of small airways in asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 1997; 100: 44-51.
17. Dolhnikoff M, da Silva LFF, de Araujo BB, Gomes HAP, Ferneztian S, Mulder A, et al. The outer wall of small airways is a major site of remodeling in fatal asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2009; 123: 1090-7.
18. Yanai M, Sekizawa K, Ohru T, Sasaki H, Takishima T. Site of airway obstruction in pulmonary disease: direct measurement of intrabronchial pressure. *J Appl Physiol*. 1992; 72: 1016-23.
19. Wagner EM, Bleecker ER, Permutt S, Liu MC. Direct assessment of small airways reactivity in human subjects. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998; 157: 447-52.
20. Ohru T, Sekizawa K, Yanai M, Morikawa M, Jin Y, Sasaki H, et al. Partitioning of pulmonary responses to inhaled methacholine in subjects with asymptomatic asthma. *Am Rev Respir Dis*. 1992; 146: 1501-5.
21. van der Wiel E, ten Hacken NHT, Postma DS, van den Berge M. Small-airways dysfunction and clinical features of asthma: A systematic review. *J Allergy Clin Immunol*. 2013; 131: 646-57.
22. Scichilone N, Contoli M, Paleari D, Pirina P, Rossi A, Sanguinetti CM, et al. Assessing and accessing the small airways: implications for asthma management. *Pul Pharmacol Ther* 2013; 26: 172-9.
23. Irvin CG, Bates JHT. Physiologic dysfunction of the asthmatic lung. What's going on down there, anyway? *Proc Am Thorac Soc*. 2009; 6: 306-11.
24. Bourdin A, Pagamin F, Prefaut C, Kieseler D, Godard P, Cahnez P. Nitrogen washout sole in poorly controlled asthma. *Allergy*. 2006; 61: 85-9.
25. Puckett JL, Taylor RW, Leu SY, Guijon OL, Aledia AS, Galant SP, et al. Clinical patterns in asthma based on proximal and distal airway nitric oxide categories. *Respir Res*. 2010; 11: 47.
26. Kraft M, Djukanovic R, Wilson S, Holgate ST, Martin RJ. Alveolar tissue inflammation in asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 1996; 154: 1505-10.
27. Irvin CG, Pak J, Martin RJ. Airway-parenchyma uncoupling in nocturnal asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000; 161: 50-6.
28. O'Byrne PM, Inman MD. Airway hyperresponsiveness. *Chest*. 2003; 123 (Suppl): S411-S6.
29. Pascoe CD, Wang L, Syyong HT, Paré PD. A brief history of airway smooth muscle's role in airway hyperresponsiveness. *J Allergy (Cairo)* 2012; 2012: 768982; doi: 10.1155/2012/768982.
30. Sterk PJ, Bel EH. Bronchial hyperresponsiveness: the need for a distinction between hypersensitivity and excessive airway narrowing. *Eur Respir J*. 1989; 2: 267-74.
31. Perpiñá Tordera M. Hiperrespuesta bronquial inespecífica. En: Plaza Moral V (ed.). *Inflamometría en asma, EPOC y rinitis*. Barcelona: Viguera; 2012. p. 73-97.
32. Gunst SJ, Panettieri RA, Paré PD, Mitzner W. Point: Counterpoint: alterations in airway smooth muscle phenotype do/do not cause airway hyperresponsiveness in asthma. *J Appl Physiol* 2012; 113: 837-9.
33. Bossé Y, Chapman DG, Paré PD, King GC, Cheryl M, Salome CM. A 'good' muscle in a 'bad' environment: The importance of airway smooth muscle force adaptation to airway hyperresponsiveness. *Respir Physiol Neurobiol* 2011; 179: 269-75.
34. Wang L, McParland DE, Paré PD. The functional consequences of structural changes in the airways. Implications for airway hyperresponsiveness in asthma. *Chest*. 2003; 123: 356S-2S.
35. Bossé Y, Chin LY, Paré PD, Seow CY. Adaptation of airway smooth muscle to basal tone: relevance to airway hyperresponsiveness. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2009; 40: 13-8.
36. Bossé Y, Sobieszek, Paré PD, Seow CY. Length adaptation of airway smooth muscle. *Proc Am Thorac Soc*. 2008; 5: 62-7.
37. Ann S, Bai TR, Bates JHT, Black JL, Brown RH, Brusasco V, et al. Airway smooth muscle dynamics: a common pathway of airway obstruction in asthma. *Eur Respir J*. 2007; 29: 834-60.

38. Meurs H, Gossens R, Zaagsma J. Airway hyperresponsiveness in asthma: lessons from in vitro model systems and animal models. *Eur Respir J*. 2008; 32: 487-502.
39. Bossé Y. Asthmatic airways hyperresponsiveness: the ants in the tree. *Trends Mol Med*. 2012; 18: 627-33.
40. Wright DB, Triantafyllidis T, Siddiqui S, Pascoe CD, Ojo O, Johnson JR, et al. Functional phenotype of airway myocytes from asthmatic airways. *Pulm Pharmacol Ther*. 2013; 26: 95-104.
41. Berair R, Hollins F, Brightling C. Airway smooth muscle hypercontractility in asthma. *J Allergy (Cairo)*. 2013; 2013: 185971.
42. Perpiñá Tordera M, Lloris Bayo A. Hiperrespuesta bronquial. Concepto y mecanismos patogénicos. En: Pino García JM, García Río F, Perpiñá Tordera M (eds.). *Estudio de la función respiratoria*. Madrid: Sanitaria 2000; 2007.
43. Jude JA, Dileepan M, Panettieri RA, Walseth TF, Kannann MS. Altered CD38/cyclic ADP-ribose signaling contributes to asthmatic phenotype. *J Allergy (Cairo)*. 2012; 2012: 289468; doi:10.1155/2012/289468.
44. Fredberg JJ. Bronchospasm and its biophysical basis in airway smooth muscle. *Respir Res*. 2004; 5: 1.
45. Solway J, Bellam S, Dowell M, Camoretti-Mercado B, Dulin N, Fernandes D, et al. Actin dynamics. A potential integrator of smooth muscle (dys-)function and contractile apparatus gene expression in asthma. *Chest*. 2003; 123: 292S-398S.
46. Lavoie TL, Dowell ML, Lakser OJ, Gerthoffer WT, Fredberg JJ, Seow CY, et al. Disrupting actin-myosin-actin connectivity in airway smooth muscle as a treatment for asthma? *Proc Am Thorac Soc*. 2009; 6: 295-300.