

## **EL PAPEL DEL MÚSCULO LISO BRONQUIAL Y LOS NERVIOS EN LA FISIOPATOLOGÍA DEL ASMA BRONQUIAL**

*María Victoria Picó Bergantiños,<sup>1</sup> Marlen Ruiz González,<sup>2</sup> Thais Picó Bergantiños<sup>3</sup>  
y Miguel García Pérez<sup>4</sup>*

**RESUMEN:** Gran cantidad de evidencia se ha recopilado en los últimos años con relación a la naturaleza inflamatoria del asma bronquial, lo que ha traído como consecuencia la revisión obligada de aspectos importantes de su fisiopatología, y entre estos aspectos consideramos de sumo interés el papel que juega el músculo liso bronquial y los nervios en la génesis y desarrollo de esta enfermedad. La proteína quinasa C (PKC) está involucrada en la contracción mantenida del músculo liso bronquial *in vitro*, y puede por tanto ser de particular importancia en pacientes con asma crónica. El incremento del engrosamiento del músculo liso de las vías aéreas es otra característica llamativa en algunos pacientes con asma, y puede tener lugar tanto en las partes proximales como distales de las vías aéreas. La tos y la "apretazón" en el pecho son síntomas comunes en el asma y probablemente estos síntomas están mediados por la activación de aferentes nerviosos. Finalmente se expresan las posibles interrogantes futuras que pudieran definir las investigaciones en el campo de la fisiopatología del asma en lo relacionado con el músculo liso bronquial y la inervación pulmonar.

**DeCS:** ASMA/complicaciones; ASMA/fisiopatología; MUSCULO LISO/inervación.

Gran cantidad de evidencia se ha recopilado en los últimos años en relación con la naturaleza inflamatoria del asma bronquial, lo que ha traído como consecuencia la revisión obligada de aspectos importantes de su fisiopatología, y entre estos aspectos

consideramos de sumo interés el papel que juegan el músculo liso bronquial y los nervios, en la génesis y desarrollo de esta enfermedad.

Es por tanto objetivo de esta revisión en primer lugar actualizar lo ya conocido

---

<sup>1</sup> Especialista de I Grado en Fisiología Normal y Patológica. Profesora Asistente de la Facultad de Ciencias Médicas "Julio Trigo López".

<sup>2</sup> Especialista de I Grado en Pediatría. Profesora Asistente de la Facultad de Ciencias Médicas "Julio Trigo López".

<sup>3</sup> Especialista de I Grado en Histología. Profesora Asistente de la Facultad de Ciencias Médicas "Calixto García".

<sup>4</sup> Especialista de II Grado en Fisiología Normal y Patológica. Profesor Titular de la Facultad de Ciencias Médicas "Julio Trigo López".

sobre estos aspectos, y de alguna forma plantear las interrogantes que abren o se derivan de estos conocimientos y las posibles direcciones futuras en que se pudieran desarrollar las investigaciones relacionadas con el tema.

### PAPEL DEL MÚSCULO LISO BRONQUIAL

Aunque se han hecho grandes avances en la comprensión de los mecanismos de contracción y relajación del músculo liso bronquial, así como en el control de este comportamiento, el papel de este músculo es todavía incierto en la fisiopatología del asma. Esta incertidumbre persiste por la dificultad en obtener muestras de músculo liso de la vía aérea de pacientes con asma, lo que sería muy útil para el estudio histoquímico, biológico y funcional.

La extrapolación de resultados de modelos animales al hombre no es adecuada, ya que anomalías del comportamiento del músculo liso bronquial que se encuentran presentes *in vivo* pueden no aparecer *in vitro*.

#### Mecanismos de contracción

El inositol 1,4,5 trifosfato ( $IP_3$ ) juega un papel importante en la contracción del músculo liso bronquial por la liberación de iones de calcio ( $Ca^{++}$ ) de los almacenes internos.<sup>1</sup> Los receptores para la mayoría de los mediadores broncoconstrictores (histamina, leukotrieno  $D_4$  [ $LTD_4$ ], bradiquinina, taquiquinina, prostaglandina y tromboxano) están acoplados por la vía de las G-proteínas a la fosfolipasa C, lo cual resulta en la generación de  $IP_3$ , pero también activa la proteína quinasa C (PKC).

La PKC está involucrada en la contracción mantenida del músculo liso bronquial

*in vitro*,<sup>2</sup> y puede por tanto considerarse de particular importancia en pacientes con asma crónica. Más de 12 isoformas de la PKC han sido reconocidas y es importante identificar cuáles de ellas están involucradas en la contracción mantenida, y si hay una expresión anormal de estas isoformas en las vías aéreas del asmático.

Las diversas isoformas, que difieren en su distribución y función han sido divididas en 3 grupos: grupo A -las formas convencionales o calcio dependientes que son  $\alpha$ ,  $\beta I$ ,  $\beta II$ , y  $\gamma$ ; grupo B, las calcio independientes o formas nuevas  $\delta$ ,  $\epsilon$ ,  $\eta$  y  $\theta$ ; y grupo C, las formas atípicas  $\lambda$ ,  $\mu$ ,  $\iota$  y  $\zeta$ .

En el músculo liso de vías aéreas de perro las isoformas convencionales PCK  $\beta I$  y  $\beta II$  son las que se expresan.<sup>3</sup> La isoforma específica pulmonar, PKC  $\eta$ , usualmente expresada en alveólo no se detectó pero hubo expresión de PKC  $\zeta$ .

El hecho de que múltiples isoformas de PKC se expresen en el músculo liso de la vía aérea, sugiere un papel complejo para esta enzima tanto para la contracción del músculo como para su replicación.

#### Anomalías de las vías aéreas del asmático

No hay evidencia consistente de que la respuesta contráctil del músculo liso de la vía aérea de los asmáticos a los diferentes espasmógenos sea anormal *in vitro*.<sup>4</sup> Sin embargo hay reportes aislados de respuestas contráctiles aumentadas, o sensibilidad aumentada a los espasmógenos.<sup>5</sup> La mayoría de los estudios han usado registros isométricos de tensión, y es posible que haya discrepancias con otros trabajos en los cuales se usan registros isotónicos de tensión.

Hay evidencia, sin embargo, de un incremento en la respuesta contráctil a

esasmógenos indirectos. Así la adenosina causa contracción en vías aéreas de pacientes con asma, pero no tiene efectos en vías aéreas de pacientes normales.<sup>6</sup>

La respuesta contráctil a la adenosina es bloqueada por los antihistamínicos y por los antagonistas LTD<sub>4</sub>, sugiriendo que es debido a la liberación de los mediadores de los macrófagos. Algunos estudios sugieren que la función  $\beta$ -receptor está lesionada en el músculo liso de la vía aérea de los asmáticos,<sup>7</sup> aunque esto no ha sido confirmado en otros estudios.<sup>8</sup>

La respuesta disminuida a los  $\beta$ -agonistas no parece ser debida a disminución de la población de receptores; en efecto, en estudios con autorradiografía se sugiere que hay un incremento en la densidad de receptores  $\beta_2$  en el músculo liso de la vía aérea de pacientes con asma fatal.<sup>9</sup> Esta respuesta anormal podría ser debida a desacoplamiento de los  $\beta$  receptores en esos casos.

Estudios en bovinos sugieren que la activación de la PKC pudiera resultar en el desacoplamiento de los receptores  $\beta_2$ .<sup>10</sup> Esto permitiría sugerir que los mediadores inflamatorios, a través de la vía de la hidrólisis del fosfoinositol y la activación de la PKC, pudieran resultar en el desacoplamiento de los receptores  $\beta$  en el músculo liso de la vía aérea, y de aquí las respuestas reducidas a los  $\beta$ -agonistas. La exposición de la vía aérea a la interleukina-1 $\beta$  también resulta en un desacoplamiento de los receptores  $\beta_2$  *in vitro*<sup>11</sup> y *in vivo*.<sup>12</sup>

La sensibilización pasiva del músculo liso de la vía aérea humana *in vitro* con suero de individuos alérgicos deviene una respuesta contráctil exagerada a la histamina, taquiquinina, cloruro de potasio y Ca<sup>++</sup>, pero no a los agonistas colinérgicos. También hay una respuesta reducida a la relajación al péptido intestinal vasoactivo, abridores de los canales de potasio y antagonistas del calcio, pero no a los  $\beta$ -agonistas.<sup>13</sup>

## Engrosamiento del músculo liso de las vías aéreas

El incremento del engrosamiento del músculo liso de las vías aéreas es una característica llamativa en algunos pacientes con asma y puede tener lugar tanto en las partes proximales como distales de las vías aéreas.<sup>14</sup> Todavía no está claro si esto es debido a hipertrofia o a hiperplasia del músculo, aunque parece ser una combinación de ambos mecanismos.

Morfológicamente parece haber 2 patrones, algunos pacientes presentan un predominio de hiperplasia en músculo liso de las vías aéreas proximales, pero otros presentan hipertrofia en toda la vía aunque preferentemente en las distales.<sup>14</sup> El hecho de que estos patrones estén relacionados con los patrones clínicos del asma todavía no está claro.

La mayoría de los mediadores liberados en la inflamación asmática parecen tener la capacidad de causar proliferación del músculo liso *in vitro*. Esto incluye la histamina, que activa el protooncogene *c-fos*,<sup>15</sup> la endotelina<sup>16</sup> y factores de crecimiento como los derivados de las plaquetas.<sup>17</sup> Los mecanismos por los cuales estos factores incrementan el crecimiento no está completamente aclarado, pero es probable que la PKC y la tirosina quinasa estén involucradas.<sup>18</sup> Si las isoformas de la PKC que están involucradas en la proliferación del músculo liso de la vía aérea son idénticas a las involucradas en la contracción es algo que todavía está por definir.

Ha habido una búsqueda de agentes que inhiban la proliferación del músculo liso de las vías aéreas.<sup>19</sup> Los inhibidores de la PKC y de la tirosina quinasa han sido efectivos en bloquear las respuestas proliferativas a los factores de crecimiento.<sup>18</sup> Los agonistas  $\beta_2$  y otras drogas que elevan los niveles de AMP cíclico son tam-

bién efectivas.<sup>20</sup> Los glucocorticoides también son efectivos, sugiriendo que la terapéutica habitual del asma pudiera prevenir el engrosamiento del músculo liso. Recientemente se ha reportado que la prostaglandina E<sub>2</sub> y la heparina también inhiben la proliferación del músculo liso en las vías aéreas del hombre.<sup>21</sup>

De los antecedentes hasta aquí planteados se derivan al menos 2 importantes aspectos que pudieran encabezar los trabajos de investigación en un futuro, y pueden considerarse los siguientes:

1. ¿Es el músculo liso de las vías aéreas más reactivo en pacientes con asma, y esto pudiera contribuir a un estrechamiento anormal de esas vías?

Ha sido demostrado que es extremadamente difícil contestar esta pregunta utilizando muestras de vías aéreas de asmáticos, porque es extremadamente difícil obtener ese tipo de tejido. En un futuro pudiera esto ser posible con el uso del broncoscopio de fibra óptica para obtener biopsias, y aplicar microtécnicas para medir la tensión en esos especímenes. También pudiera ser posible desarrollar técnicas de micro-análisis bioquímicas y moleculares. Actualmente hay técnicas disponibles que permiten el estudio del RNAm en células, y por tanto sería posible estudiar la expresión de genes de interés como la kinasa de cadena ligera de la miosina (MLCK) y las isoformas de la propia PKC. Si el músculo liso bronquial es más reactivo en pacientes asmáticos, sería de interés conocer el mecanismo bioquímico implicado.

2. ¿Cuál es el significado clínico del engrosamiento del músculo liso bronquial en el paciente con asma?

Es importante determinar los componentes que contribuyen al engrosamiento del músculo liso de la vía aérea, y cuál es el mecanismo de producción del mismo (si la hiperplasia o la hipertrofia) ya que la reversibilidad del problema también es parte del mecanismo. Existe la posibilidad de una respuesta hipertrófica a consecuencia de un estímulo mecánico de presión o de volumen.

Este podría ser el caso de los pacientes asmáticos, en un grupo de prematuros sometidos a ventilación asistida, exámenes *post mortem* revelaron engrosamiento del músculo liso probablemente en respuesta a la presión del ventilador.<sup>22</sup> En trabajos realizados en perros se encontró evidencia adicional que soporta la hipótesis de que el estrés mecánico promueve la hipertrofia.<sup>23</sup> El contenido de proteína de las células también aumenta, así como la concentración de los miofilamentos lo cual indica que la distensión produce expresión de un fenotipo contráctil más que de síntesis. Si estos resultados pudieran ser extrapolados a las vías aéreas del hombre requeriría de estudios posteriores.

Estas preguntas pudieran ser respondidas midiendo índices proliferativos en músculo liso de pacientes con asma. Existen además diversas sustancias consideradas marcadores biológicos que incluyen antígenos proliferativos nucleares cuyo uso pudiera responder la controversia hipertrofia-hiperplasia. Tinciones positivas para estos antígenos en músculo liso bronquial indicarían que ha existido proliferación celular.

Modelos animales de inflamación crónica que experimentalmente muestren engrosamiento del músculo liso, pudieran dar respuesta acerca de las consecuencias mecánicas de este efecto. Diversas estrategias

terapéuticas ahora son disponibles para inhibir la proliferación del músculo liso de las vías aéreas,<sup>24</sup> pero el ensayo clínico de estas drogas en pacientes asmáticos es todavía un problema. Se necesitan estudios a largo plazo, y las variables clínicas apropiadas que midan que el alta de los pacientes no se han definido.

### FUNCIÓN DE LOS NERVIOS EN EL DESARROLLO DEL ASMA Y LOS SÍNTOMAS

Los mecanismos neurales y su influencia en el desarrollo del asma y sus síntomas han sido extensamente estudiados.<sup>25</sup> De estos estudios algunos de los más significativos son los siguientes:

#### Terminaciones nerviosas sensitivas

Se han identificado diversos tipos de receptores de adaptación lenta en el músculo liso de las vías aéreas que median respuestas como son el reflejo de *Hering-Breuer*, receptores mielínicos que responden a irritantes mecánicos y químicos (tos), y fibras C amielínicas que responden a ciertas sustancias químicas como la capsaicina y otras.<sup>26</sup>

Recientemente se han caracterizado las propiedades de fibras aferentes en las vías aéreas proximales. Fibras A $\delta$  se activan por estímulos mecánicos y por soluciones salinas hipo e hipertónicas, mientras que las fibras C se activan por la capsaicina, bradiquinina, o por prostaciclina, pero no por la histamina o leucotrienos.

Muchos agentes que desencadenan el asma pudieran activar estos aferentes provocando reflejos colinérgicos de broncoconstricción. La tos y la "apretazón" en el pecho son síntomas comunes en el asma, y

probablemente estos síntomas están mediados por la activación de estos aferentes. En muchas ocasiones la tos es el único síntoma del asma. Los llamados cromones que controlan los síntomas del asma inhiben la activación de estas vías sensitivas.<sup>27</sup> Es posible que estos nervios se "sensibilicen" por los productos de la inflamación en las vías aéreas del asmático.

#### Nervios Colinérgicos

Las terminaciones nerviosas colinérgicas son las principales responsables de la respuesta broncoconstrictora en las vías aéreas del humano.<sup>28</sup> Los agentes anticolinérgicos no son muy efectivos en el tratamiento del asma crónica, pero son efectivos en el tratamiento de las exacerbaciones, sugiriendo que los mecanismos colinérgicos son más importantes durante las exacerbaciones.<sup>29</sup> Diversos tipos de receptores muscarínicos han sido identificados y estos tienen diferente función fisiológica en las vías aéreas.<sup>30</sup> Los autorreceptores muscarínicos (receptores M<sub>2</sub>) normalmente inhiben la liberación de acetilcolina (ACh) en las vías aéreas del humano,<sup>31</sup> pero pueden no funcionar bien en pacientes con asma.<sup>32</sup> En animales de experimentación la disfunción de los autorreceptores ha sido demostrada después de infecciones virales y después de la exposición a alérgenos.<sup>33</sup>

La proteína eosinofílica básica mayor inhibe la función de los receptores M<sub>2</sub>, y la activación de la PKC inhibe la transcripción del gen del M<sub>2</sub> receptor.<sup>34</sup> Muchos mediadores influyen en la liberación de ACh de los nervios posganglionares en las vías aéreas. Los mediadores inflamatorios y los neuropéptidos sensitivos sensibilizan los ganglios parasimpáticos, e incrementan de esa forma los mecanismos reflejos colinérgicos.<sup>35</sup>

## Nervios broncodilatadores

Las vías aéreas humanas tienen nervios que son considerados como broncodilatadores inhibidores del tipo no adrenérgico ni colinérgicos (i-NANC). El neurotransmisor broncodilatador en las vías aéreas ha sido identificado como el óxido nítrico (NO). La liberación neural del NO modula la respuesta neural colinérgica en vías aéreas humanas *in vitro*, aparentemente a través de un antagonismo funcional con la ACh liberada.<sup>36</sup>

Se ha comprobado que en animales hay una reducción de la respuesta de los i-NANC después de exposición a un alérgeno.<sup>37</sup> Sin embargo no hay evidencia de una respuesta reducida de los i-NANC en las vías aéreas de los asmáticos *in vitro*,<sup>38</sup> o *in vitro* en pacientes con asma ligera.<sup>39</sup>

En las vías aéreas de cobayos, pero no en las humanas el péptido vasointestinal inhibidor (VIP) también media la respuesta de los i-NANC.<sup>40</sup> Ha sido reportado que el número de terminaciones nerviosas inmunorreactivas al VIP disminuye en pacientes que han fallecido de asma,<sup>41</sup> pero no en pacientes con asma.<sup>42</sup>

## Inflamación neurogénica

Mecanismos reflejos axónicos que están bien establecidos en roedores y pretratamientos con antagonistas de la capsaicina o taquiquinina, bloquean la hiperreactividad de la vía aérea en varios modelos experimentales de roedores.<sup>43</sup> Un incremento en nervios inmunorreactivos a la sustancia P (SP), en pacientes con asma fatal ha sido reportado.<sup>44</sup> Estudios más recientes no han encontrado aumento de la inmunorreactividad SP en pulmones de asmáticos.<sup>42</sup>

Ha podido demostrarse asociación entre las células inflamatorias (macrófagos,

eosinófilos) y los nervios sensitivos en las vías aéreas, así como en el tracto gastrointestinal.<sup>45</sup> Concentraciones elevadas de SP pueden encontrarse en el lavado alveolar y en el esputo en pacientes con asma.<sup>46</sup> Mientras hay evidencias que apoyan la relación entre la inflamación neurogénica y neuropéptidos sensitivos en pacientes con asma, también hay evidencia contra esto. La capsaicina, que causa una potente broncoconstricción acompañada de exudación de plasma en las vías aéreas de los roedores tiene solo un efecto broncoconstrictor muy ligero en humanos, incluyendo pacientes con asma.<sup>47</sup>

La llamada endopeptidasa neutra (NEP) es la enzima principal que degrada las taquiquininas en la vía aérea y los inhibidores de la NEP potencian los efectos de las taquiquininas en individuos normales, pero estos inhibidores no tienen efectos diferentes en asmáticos lo que sugiere que la función de la NEP no está perturbada, al menos en condiciones basales.<sup>48</sup>

De lo anteriormente expuesto diferentes interrogantes surgen a la luz actual: ¿Pudiera ser la hiperestesia importante en la sintomatología del asma? La inflamación pudiera incrementar la sensibilidad de los nervios aferentes en las vías aéreas. Diferentes mediadores (bradiquinina, prostaciclina, factor activador plaquetario [FAP] y algunas citoquinas) sensibilizan nervios aferentes en animales.<sup>49</sup>

Se sabe que en la inflamación crónica de la piel se reclutan fibras "silentes", pero no se sabe si esto también sucede en las vías aéreas. La inflamación crónica también produce la proliferación de nervios debido a la liberación de factores de crecimiento de nervios. Los factores de crecimiento de nervios pueden ser liberados por los macrófagos y otras células de la inflamación, y por lo tanto pueden ser producidos

en la inflamación del asma.<sup>50</sup> Son necesarios más estudios en nervios sensitivos de las vías aéreas humanas, pero las técnicas neurofisiológicas son de difícil aplicación en el humano.

Son necesarios estudios de caracterización a nivel estructural y deben desarrollarse marcadores de proliferación neural para estudiar estos fenómenos en las vías aéreas humanas.

En la consideración de los estudios de nervios en pulmón y su relación con el asma hay una interrogante evidente: la denervación pulmonar, ¿cura o alivia el asma? El trasplante pulmonar ofrece una oportunidad de estudiar este fenómeno.

La inervación extrínseca de las vías aéreas se interrumpe después del trasplante, pero estudios histoquímicos realizados varios meses después de la denervación muestran la persistencia de muchos nervios y neuropéptidos, incluso con incremento de algunos.<sup>51</sup> Similarmente se preservan res-

puestas colinérgicas neurales,<sup>52</sup> lo que puede sugerir la sobrevivencia de células ganglionares, pero el hecho de que puedan ser activadas intrínsecamente está aun por demostrar. Han sido reportados pocos casos de trasplante pulmonar de pacientes con asma, pero solo se han descrito efectos a corto plazo.<sup>53</sup>

Una interrogante importante es el probable papel que pudiera jugar el sistema nervioso central en pacientes asmáticos, ya que el estrés es una situación que provoca el asma bronquial;<sup>54</sup> sin embargo, casi nada se conoce acerca de los mecanismos centrales. De forma anecdótica se han reportado pacientes que han mejorado de su asma después de accidentes vasculares encefálicos, lo que sugiere que los centros superiores son importantes.

Finalmente, se ha considerado que la acupuntura pudiera ser efectiva en el tratamiento del asma, aunque estudios controlados han sido negativos.<sup>55</sup>

**SUMMARY:** The great deal of evidence that has been collected for the last years in connection with the inflammatory nature of bronchial asthma have led us to make an obliged review of some important aspects of its physiopathology. Among these aspects, we consider it is very interesting the role played by the airway smooth muscle and nerves in the genesis and development of this disease. The protein kinase C (PKC) is involved in the maintained contraction of the airway smooth muscle *in vitro* and it may be of particular significance in patients with chronic asthma. The thickening of the airway smooth muscle is another characteristic of some patients with asthma and it may occur in the proximal parts and in the distal parts of the airways. Cough and chest "squeeze" are common symptoms in asthma and these symptoms are probably mediated by the activation of afferent nerves. Finally, the possible future questions that may define the research in the field of asthma physiopathology as regards the airway smooth muscle and pulmonary innervation are expressed.

Subject headings: **ASTHMA/complications; ASTHMA/physiopathology; MUSCLE, SMOOTH/innervation.**

## **Referencias bibliográficas**

1. Hall I, Chilvers ER. Inositol phosphates and airway smooth muscle. *Pulm Pharmacol* 1989;2: 113-20.
2. Yang KXF, Black JL. The involvement of protein kinase C in the contraction of human airway smooth muscle. *Eur J Pharmacol* 1995;275:283-9.
3. Donnelly RK, Yang MB, Omary S, Azhar S, Black JL. Expression of multiple enzymes of protein kinase C in airway smooth muscle. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1995;13:253-6.
4. Thomson NC. In vivo versus in vitro human airways responsiveness to different pharmacologic stimuli. *Am Rev Respir Dis* 1987; 136:558-62.
5. Schellenberg RR, Foster A. In vivo responses of human asthmatic airway and pulmonary vascular smooth muscle. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1984;75:237-41.
6. Björk T, Gustafsson LE, Dahlén S. Isolated bronchi from asthmatics are hyperresponsive to adenosine, which apparently act indirectly by liberation of leukotrienes and histamine. *Am Rev Respir Dis* 1992;145:1087-91.
7. Goldie RG, Spina D, Henry PJ, Lulich KM, Paterson JW. In vitro responsiveness of human asthmatic bronchus to carbachol, histamine,  $\beta$ -adrenoreceptor agonists and theophylline. *Br J Clin Pharmacol* 1986; 22:669-76.
8. Whicker SD, Armour CL, Black JL. Responsiveness of bronchial smooth muscle from asthmatic patients to relaxant and contractile agonists. *Pulm Pharmacol* 1988;1:25-31.
9. Bai T, Mak JCW, Barnes PJ. A comparison of beta adrenergic receptors and in vivo relaxant responses to isoproterenol in asthmatic airway smooth muscle. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1992;6:647-51.
10. Grandordy BM, Mak JCW, Barnes PJ. Modulation of airway smooth muscle  $\beta$ -adrenoreceptor function by a muscarinic agonist. *Life Sci* 1994;54:185-91.
11. Wills-Karp M, Uchida Y, Lee JY, Jinot J, Hirata F. Organ culture with proinflammatory cytokines reproduces impairment of the  $\beta$ -adrenoreceptor-mediated relaxation in tracheas of a guinea pig antigen model. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1993;8:153-9.
12. Koto H, Mak JCW, Haddad E, Salmon M, Xu WB, Barnes PJ, Chung KF. Effect of interleukin  $1\beta$  on  $\beta$ -adrenoreceptor induced relaxation of rat airways in vitro: mechanisms [abstract] *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151:A580.
13. Mitchell RW, Ruhlman E, Magnussen H, Leff AR, Rabe KF. Passive sensitization of human bronchi augments smooth muscle shortening velocity and capacity. *Am J Physiol* 1994;267: L218-22.
14. Ebina M, Yaegashi H, Chiba R, Takahashi T, Motomiyama, Tanemura M. Hyperreactive site in the airway tree of asthmatic patients recorded by thickening of bronchial muscles: a morphometric study. *Am Rev Respir Dis* 1990;141:1327-32.
15. Panettieri R, Yadish P, Rubinstein VA, Kelly AM, Kolikoff LJ. Histamine induces proliferation and C-fos transcription in cultured airway smooth muscle. *Am J Physiol* 1990;259:L365-71.
16. Noveral JP, Roseberg SM, Aubar RA, Pawlowski NA, Grunstein MM. Role of endothelin-I in regulating proliferation of cultured rabbit ASM cells. *Am J Physiol* 1992;7:L317-24.
17. Hirst SJ, Bares PJ, Twort CHL. Quantifying proliferation of cultured human and rabbit airway smooth muscle cells in response to serum and platelet-derived growth factor. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1992;7:574-81.
18. Hirst SJ, Webb BJL, Giembyez MA, Barnes PJ, Twort HC. Inhibition of fetal calf serum stimulated proliferation of rabbit cultured tracheal smooth muscle cells by selective inhibitors of protein kinase C and protein tyrosine kinase. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;12:149-61.
19. Stewart AG, Tomlinson PR, Wilson J. Airway wall remodeling in asthma: a novel target for the development of antiasthma drugs. *Trends Pharmacol Sci* 1993;14:275-8.
20. Noveral JP, Grunstein MM. Adrenergic receptor mediated regulation of cultured rabbit airway smooth muscle proliferation. *Am J Physiol* 1994;11:L291-9.
21. Johnson PRA, Carey D, Armour CL, Black JL. PGE and heparin are antiproliferative mediators for human airway smooth muscle cells in culture. *Am J Physiol* 1995; 13:L514-9.
22. Hislop A, Haworth S. 1989. Airway size and structure in the normal fetal and infant lung and the effect of premature delivery and artificial ventilation. *Am Rev Respir Dis* 1989;140:1717-26.
23. Smith P, Janiga K, Bruce M. Strain increases airway smooth muscle cell proliferation. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1994;10:85-90.

24. Lambert RK, Wiggs BR, Kuwano K, Hogg JC, Paré PD. Functional significance of increased airway smooth muscle in asthma and COPD. *J Appl Physiol* 1993;74:2771-81.
25. Barnes PJ. Is asthma a nervous disease? *Chest* 1995;107:119S-124S.
26. Karlson J, Sant'Ambrosio G, Widdicombe JG. Afferent neural pathways in cough and reflex bronchoconstriction. *J Appl Physiol* 1988;65:1007-23.
27. Barnes PJ. Effect of nedocromil sodium on airway sensory nerves. *J Allergy Clin Immunol* 1993;92:182-6.
28. Barnes PJ. Neural control of human airways in health and disease. *Am Rev Respir Dis* 1986;134:1289-314.
29. Rebuck AS, Chapman KR, Abboud R, Paré PD, Kreishman H, Wolkoven, Vickerson P. Nebulized anticholinergic and sympathomimetic treatment of asthma and chronic obstructive airway disease in the emergency room. *Am J Med* 1987;82:59-64.
30. Barnes PJ. Muscarinic receptor subtypes in airways. *Life Sci* 1993;52:521-8.
31. Patel HJ, Barnes PJ, Takahashi T, Tadjkarimi S, Yacoub MH, Belvisi MG. Characterization of prejunctional muscarinic autoreceptor in human and guinea pig trachea in vitro. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:872-8.
32. Minette PAH, Lammers J, Dixon CMS, McCusker MT, Barnes PJ. A muscarinic agonist inhibits reflex bronchoconstriction in normal but not in asthmatic subjects. *J Appl Physiol* 1989;67:2461-5.
33. Fryer AD, Jacoby DB. Parainfluenza virus infection damages inhibitory M<sub>2</sub> muscarinic receptors on pulmonary parasympathetic nerves in the guinea-pig. *Br J Pharmacol* 1991;102:267-71.
34. Rousell JE, Haddad E, Mak JCW, Banes PJ. Transcriptional down regulation of M<sub>2</sub> muscarinic receptor gene expression in human embryonic lung (HEL 295) cells by protein kinase C. *J Biol Chem* 1995;270:7213-8.
35. Myers AC, Udem BJ. Electrophysiological effects of tachykinins and capsaicin on guinea pig parasympathetic ganglia. *J Physiol* 1993;470:666-79.
36. Ward JK, Belvisi MG, Fox AJ, Miura M, Tadjkarimi S, Yacoub MH, Barnes PJ. Modulation of cholinergic neural bronchoconstriction by endogenous nitric oxide and vasoactive intestinal peptide in human airways in vitro. *J Clin Invest* 1993;92:736-41.
37. Miura M, Ichinose M, Kimura K, Katsumata UK, Takahashi T, Inoue H, Takishima T. Dysfunction of nonadrenergic noncholinergic inhibitory system after antigen inhalation in actively sensitized cat airways. *Am Rev Respir Dis* 1992;145:70-4.
38. Belvisi MG, Ward JK, Tadjkarimi S, Yacoub MH, Banes PJ. Inhibitory NANC nerves in human airways: differences in disease and after extrinsic denervation [abstract]. *Am Rev Respir Dis* 1993;147:A286.
39. Michoud MC, Jeaneret-Grosjean A, Cohen A, Amyot R. Reflex decrease of histamine induced bronchoconstriction after laryngeal stimulation in asthmatic patients. *Am Rev Respir Dis* 1988;138:1548-52.
40. Belvisi MG, Stretton CD, Miura M, Verleden GM, Tadjkarimi S, Yacoub MH. Inhibitory NANC nerves in human tracheal smooth muscle: a quest for the neurotransmitter. *J Appl Physiol* 1992;73:2505-10.
41. Ollereshaw S, Jarvis D, Woolcock A, Sullivan C, Sheibner T. Absence of immunoreactive vasoactive intestinal polypeptide in tissue from the lungs of patients with asthma. *N Engl J Med* 1989;320:1244-8.
42. Howarth PH, Springall DR, Redington AE. Neuropeptide containing nerves in bronchial biopsies from asthmatic and non asthmatic subjects. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1995;13:288-96.
43. Barnes PJ, Baraniuk J, Belvisi MG. Neuropeptides in the respiratory tract. *Am Rev Respir Dis* 1991; 144:1187-98,1391-9.
44. Offerenshaw SL, Jarvis D, Sullivan CE, Woolcock AJ. Substance P immunoreactive nerves in airways from asthmatics and non-asthmatics. *Eur Respir J* 1991;4:673-82.
45. Bienenstock J, Macqueen G, Sestini P, Marshall JS, Stead RH, Perdue MH. Mast cell nerve interactions in vitro and in vivo. *Am Rev Respir Dis* 1991;143:S55-8.
46. Tomaki M, Ichinose M, Miura M, Hirayama Y, Yamauchi H, Nakajima M. Elevated substance P content in induced sputum from patients with chronic bronchitis. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151:613-7.
47. Fuller RW, Dixon CMS, Barnes PJ. The bronchoconstrictor response to inhaled capsaicin in humans. *J Appl Physiol* 1985; 85:1080-4.
48. Cheung D, Timmers MC, Zwinderman AH, J den Harting J, Dijkman K, Sterk PJ. Neonatal endopeptidase activity and airway hyperresponsiveness to neurokinin A in asthmatic subjects in vivo. *Am Rev Respir Dis* 1993;48:1467-73.

49. Fox AJ, Barnes PJ, Urban I, Dray A. An in vitro study of the properties of single vagal afferents innervating guinea pig airways. *J Physiol* 1993;469:21-35.
50. Leon A, Buriani A, Dal Tosso R, Fabris M, Romanello S, Aloe I. Mast cell synthesize store and release nerve growth factor. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994;91:3739-43.
51. Springall DR, Polak JM, Howard I, Power RF, Krause S, Banner RN. Persistence of intrinsic neurones and possible phenotype changes after extrinsic denervation of human respiratory tract by heart lung transplantation. *Am Rev Respir Dis* 1990;141:1538-46.
52. Stretton CD, Mak JCW, Belvisi MB, Yacoub MH, Barnes PJ. Cholinergic control of human airways in vitro following extrinsic denervation of the respiratory tract by heart lung transplantation. *Am Rev Respir Dis* 1990;142:1030-3.
53. Corris PA, Dark JH. Aetiology of asthma: lessons from lung transplantation. *Lancet* 1993;341:1369-71.
54. Busse WW, Kiecolt-Glasser JK, Coe C, Martin RJ, Parke SR. Stress and asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151:249-52.
55. Tandom MK, Soh PF, Wood AT. Acupuncture for bronchial asthma? A double blind crossover study. *Med J Aust* 1991;155:409-12.

Recibido: 13 de marzo del 2000. Aprobado: 29 de abril del 2000.

*Dra. María Victoria Picó Bergantiños.* Calle Libertad No. 277 apto. 7 entre Juan Bruno Zayas y Cortina, Santos Suárez, municipio 10 de Octubre, Ciudad de La Habana, Cuba.