

HIPERREACTIVIDAD BRONQUIAL INESPECIFICA Y ALTERACIONES EN LA ELECTROFISIOLOGIA Y CONTRACTILIDAD DEL MUSCULO LISO DE LA VIA AEREA

M. Perpiñá Tordera

Servicio de Neumología. Hospital La Fe. Valencia.

Introducción

El estudio de los músculos que intervienen en la respiración, constituye hoy uno de los pilares fundamentales en el que se sustentan muchos de nuestros conocimientos sobre la patogenia de las diversas enfermedades que cursan con limitación al flujo aéreo¹. Baste recordar a modo de ejemplo, las nuevas perspectivas que la investigación sobre fatiga muscular está aportando para la comprensión y tratamiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica².

El músculo liso de la vía aérea también ha sido objeto en los últimos años de un interés especial. En primer lugar, porque todavía se carece de una idea exacta de cuál es su papel en el tracto respiratorio. Las teorías formuladas al respecto han sido diversas e incluyen, entre otras, las siguientes: a) regular la ventilación regional y homogeneizar localmente los cocientes ventilación/perfusión; b) producir mediante su contracción, la apertura de los alveolos adyacentes o la estimulación de receptores a irritantes; c) controlar el volumen del espacio muerto; y d) estabilizar la vía aérea durante las maniobras de espiración forzada³. Sin embargo, ninguna de ellas resulta suficientemente satisfactoria y, en consecuencia, nos encontramos frente a una de las cuestiones más relevantes que permanecen sin resolver dentro del amplio capítulo de la fisiología pulmonar^{3,4}.

En segundo lugar, porque, sea cual sea su función en condiciones normales y como gráficamente ha señalado Otis, si algo hay cierto en relación a este músculo es que «su espasmo produce asma»⁵. Además —y este es el tema a desarrollar en la presente revisión— existen una serie de indicios que sugieren la posibilidad de qué anomalías en su comportamiento contráctil se encuentran implicadas, directa o indirectamente, en la patogenia de la hiperreactividad bronquial inespecífica. La validez de esta alternativa pato-

génica se ha comenzado a examinar mediante el análisis detallado de las curvas dosis-respuesta a agentes broncoconstrictores —tanto en asmáticos como en animales de experimentación— y, sobre todo, cuando se han empezado a descifrar los sistemas intracelulares que modulan la contracción y relajación del músculo bronquial. Esto último ha sido posible gracias a la electrofisiología y a la aplicación de procedimientos bioquímicos y radiobioquímicos. No deja de ser sorprendente que, para el estudio del músculo liso de la vía aérea, los laboratorios hayan incorporado con un importante retraso, este tipo de herramientas metodológicas que hace ya algún tiempo se vienen utilizando en músculos de otros territorios (vgr., el vascular).

No obstante, y antes de pasar a su descripción pormenorizada, conviene tener presente que los datos que a continuación se exponen, provienen en su gran mayoría de trabajos realizados en el animal de laboratorio y la investigación basada en análogos experimentales posee, junto a indudables ventajas, problemas de generalización que no deben ni pueden ser obviados a la hora de considerar la utilidad real de los hallazgos encontrados con ellos.

El músculo liso de la vía aérea en la patogenia de la hiperreactividad bronquial. Evidencias experimentales

Análisis in vivo e in vitro de las curvas dosis-respuesta con fármacos broncoconstrictores. Cuando se comparan las curvas dosis-respuesta que se obtienen en sujetos normales y asmáticos al administrar metacolina o histamina, se detectan importantes diferencias entre ellas. No sólo resultan distintas sus posiciones en el eje de ordenadas sino que, además su morfología no es igual y únicamente es posible alcanzar un «plateau» en los individuos sanos y en los asmáticos con ligera hiperreactividad bronquial⁶⁻⁹. Algunos autores interpretan esta respuesta especial del



árbol bronquial tras el estímulo farmacológico, desde una perspectiva exclusivamente mecanicista. Así, Peter Macklem¹ piensa que, en el paciente asmático, el grado de acortamiento del músculo liso de la vía aérea resulta mayor que en condiciones normales porque en él la resistencia elástica a la broncoconstricción es menor. En su opinión, en el asma posiblemente exista un desacoplamiento de la interdependencia entre la vía aérea y el parénquima que le rodea, de modo que el músculo de estos pacientes tiene que superar en su acortamiento unas cargas menores que en los individuos sanos.

Aun admitiendo el interés de ésta y otras hipótesis similares, no deja de ser llamativo que el tipo de desplazamiento que presentan las curvas de estos pacientes con respecto a las de la población normal, resulte similar al descrito por los farmacólogos en sus modelos de interacción fármaco-receptor, como hipersensibilidad postjuncional¹⁰. Esta forma particular de respuesta *in vitro*, se debe a alteraciones en el complejo sistema que, mediado por el Ca²⁺, el músculo emplea para ajustar de forma adecuada el binomio excitación-contracción¹¹.

A la vista de ello y dado que los estudios *in vivo* no permiten investigar este argumento con facilidad¹², la mayoría de los grupos interesados en el tema, han recurrido a la experimentación *in vitro*. Por razones obvias, son muy escasos los que se han podido realizar con músculo bronquial procedente de individuos exclusivamente asmáticos. Esto hace que se deban interpretar con cautela algunos de los trabajos en los que se comparan las sensibilidades que *in vivo* e *in vitro* presenta la vía aérea humana frente a diversos estímulos farmacológicos (histamina, metacolina, LTC₄)¹³. De hecho, la información que han aportado estos estudios, se refiere sobre todo a los mecanismos implicados en la génesis de la hiperreactividad bronquial detectada en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica; de entre los más de 150 casos analizados hasta la fecha, sólo unos 10 pudieron ser etiquetados con seguridad como asmáticos y el resto tenían una historia tabáquica importante y/o cumplían criterios de bronquitis crónica. En cualquier caso, los pocos estudios llevados a cabo con material de pacientes asmáticos, *si* demuestran (aunque no todos los resultados son concordantes) hipersensibilidad *in vitro* del músculo liso de la vía aérea a histamina, carbacol y LTC₄^{14,15}.

Mucha mayor información ha aportado la experimentación *in vitro* con animales de laboratorio sometidos a diversos modelos de asma experimental. Nosotros, en estudios previos, hemos podido comprobar que los preparados de vía aérea central y periférica del cobayo sensibilizado activamente con albúmina sérica bovina, desarrollan hiperrespuestas frente a una amplia gama de fármacos contracturantes^{16,17}. Esta potenciación inespecífica se traduce en las curvas dosis-respuesta de todos y cada uno de los agentes empleados, en dos datos importantes: 1) efectos máximos superiores y 2) concentraciones eficaces 50 % inferiores a las obtenidas para estos estímulos

en los reactivos procedentes de cobayos normales. Por tanto, en nuestras condiciones experimentales, las curvas obtenidas adoptan en el eje de ordenadas, una disposición similar a la que presentan el sujeto asmático y el sano cuando se les somete a un test de provocación bronquial (fig. 1). Resultados similares con histamina, han sido descritos por Anthonisen et al¹⁸, y Souhrada et al¹⁹, en perros y cobayos respectivamente, y utilizando modelos de sensibilización distintos al nuestro.

Así pues, el tipo de hiperreactividad detectado *in vitro* cumple criterios de supersensibilidad postjuncional y, en consecuencia, parece lógico admitir que, al menos en el cobayo, se producen cambios en el músculo liso del tracto respiratorio. Tales cambios, además, deben localizarse en algún paso del proceso de acoplamiento entre excitación y contracción mediado por el Ca²⁺. Por tanto, la cuestión a resolver es de qué manera se altera el sistema mensajero del Ca²⁺ y la información que él vehiculiza desde la superficie celular hasta su interior. Sobre este aspecto hay que indicar que la hiperrespuesta inespecífica detectada con nuestro modelo de asma, no se debe a un aumento en el número o en la sensibilidad de los diversos receptores farmacológicos presentes en el músculo, puesto que sustancias broncomotoras que no actúan a través de esos receptores de membrana, vgr; Cl₂, Ca y ClK, también ejercen aquí una mayor acción contracturante^{17,20}.

Aspectos electrofisiológicos y comportamiento mecánico del músculo liso de la vía aérea en animales sensibilizados. De acuerdo con Burnstock²¹, los músculos lisos pueden ser categorizados desde el punto de vista electrofisiológico, en dos grupos: los de tipo multiunitario y los de unidad múltiple. Los primeros, como por ejemplo el localizado en los grandes vasos sanguíneos, están constituidos por muchas unidades individuales, cada una de ellas formada por una sola célula muscular con su propia inervación y con escasas comunicaciones célula-célula. Estos músculos no desarrollan potencial de acción cuando son estimulados y tampoco presentan oscilaciones en su potencial de reposo ni experimentan respuestas miogénicas. Los valores del potencial de reposo oscilan entre -45 y -60 mV y la diferencia entre éste y el umbral mecánico viene a ser de tan sólo unos 5 mV³.

Por el contrario, los músculos de unidad única (intestino, arteriolas, uréteres) se caracterizan por presentar escasa inervación y muchas comunicaciones intercelulares de baja impedancia que hacen que todo él responda a la vez en presencia de estímulos adecuados. Además, sus potenciales de membrana experimentan oscilaciones, actividad de potencial de acción y una respuesta miogénica bien definida³.

El músculo liso del tracto respiratorio, al menos en las vías aéreas grandes, se comporta como músculo multiunitario, pero existen importantes variaciones interespecie. Por ejemplo, en el cobayo, el músculo traqueal experimenta oscilaciones eléctricas espontáneas conocidas como ondas lentas cuya frecuencia

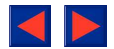
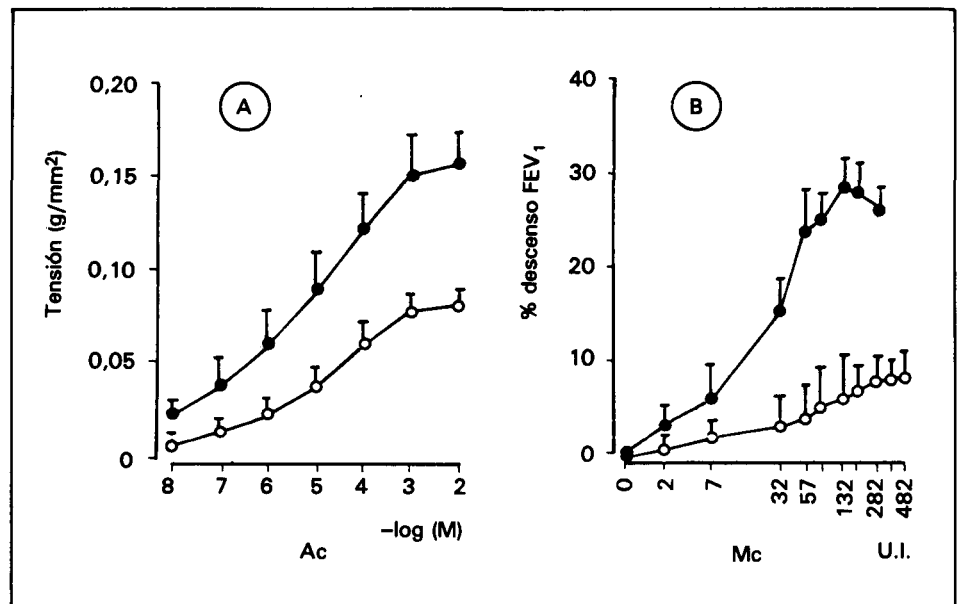


Fig. 1. Morfología de las curvas dosis-respuesta a agentes colinomiméticos [acetilcolina (Ac) y metacolina (Mc)] obtenidas, respectivamente, (A) *in vitro*, con tiras de parénquima pulmonar de cobayos normales (○) y sensibilizados (●) y (B) *in vivo*, en 10 sujetos normales (○) y 17 asmáticos ligeros (●). $-\log(M) = -\log(\text{Concentración molar})$; UI = unidades inhalatorias.



varía entre 0,8 y 1,6 Hz. Estas ondas son temperatura y Ca^{2+} dependientes, ya que se abolen con el enfriamiento, en medios libres de Ca^{2+} o en presencia de fármacos bloqueantes de este ión³.

El grupo de Souhrada ha analizado de forma sistemática las alteraciones que la sensibilización introduce en las propiedades electrofisiológicas del músculo liso de la vía aérea. En una serie de elegantes trabajos^{19,22,23} han demostrado que el músculo traqueal del cobayo sensibilizado *in vivo* o *in vitro* con albúmina y *Bacillus pertussis*, no sólo es más reactivo frente a la histamina, sino que además exhibe un aumento en la actividad de la bomba $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ ATPasa y una mayor polaridad. Esta hiperpolarización puede impedirse *in vitro* si se procede al calentamiento (60 °C durante 2 horas) del suero sensibilizante pero no se influye por la presencia en el baño de órganos de sustancias (difenhidramina, metisergida, indometacina, ETYA, cromoglicato disódico, FPL 55712) capaces de antagonizar algunos de los más importantes mediadores implicados en la inflamación y/o anafilaxia.

¿Cuál es el origen de estas alteraciones electrofisiológicas? No se ha identificado del factor o factores séricos termosensibles que la ocasionan y tampoco se conoce el lugar exacto donde ejercen su acción. No obstante, para Souhrada^{19,23} la disminución de la electronegatividad detectada en la célula muscular tras la sensibilización, es consecuencia de un aumento en la concentración de Na^+ intracelular. En su opinión, el factor sérico debe actuar sobre la membrana citoplásmica que, por mecanismos no bien conocidos, se vuelve entonces más permeable para el Na^+ extracelular. La mayor actividad de la bomba $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ ATPasa sería el mecanismo compensador por el que la célula intentaría mantener concentraciones de Na^+ normales. En este sentido hay que recordar que en cobayos sensibilizados se han descrito cambios en la

constitución lipídica de esta estructura celular, tales como disminución de gangliósidos²⁴ y aumento en la actividad de la lisofosfatidilcolina²⁵ y es un hecho demostrado que esta última tiene la capacidad de incrementar la permeabilidad iónica para el sodio en las membranas²⁶.

El músculo liso de animales sensibilizados también presenta alteraciones en sus propiedades mecánicas. Stephens et al, han podido comprobar cómo el músculo traqueal de perros sometidos a pretratamiento con ovaalbúmina más dinitrofenol, posee una capacidad de contracción y una velocidad máxima de acortamiento superiores a la que presentan los reactivos de perros normales³. Aunque en un principio se postuló que estas peculiaridades mecánicas podrían ser consecuencia de una «conversión» muscular (de multiunitario a músculo de unidad única) hoy se piensa más bien, que expresan la existencia de una amplificación de sus características normales³. Estudios bioquímicos realizados sobre miofibrillas de músculo traqueal canino sensibilizado, han detectado un incremento significativo en la actividad ATPasa de la actomiosina, posiblemente como expresión de una mayor tasa de fosforilación en las cadenas ligeras de su maquinaria contráctil^{3,27}.

En definitiva, los datos reseñados en este apartado indican que el músculo liso de la vía aérea tras la sensibilización, posee dos características: un posible aumento en su concentración intracelular de Na^+ y una mayor actividad ATPasa de la actomiosina. Estos hechos aparentemente inconexos, tienen en común el estar relacionados con la actividad del sistema mensajero del Ca^{2+} . En el primer caso, porque cualquier alteración en los gradientes de Na^+ repercute adicionalmente en los flujos transmembrana de Ca^{2+} . En el segundo, porque no hay que olvidar que el Ca^{2+} intracitoplásmico en el músculo liso es un estimulante

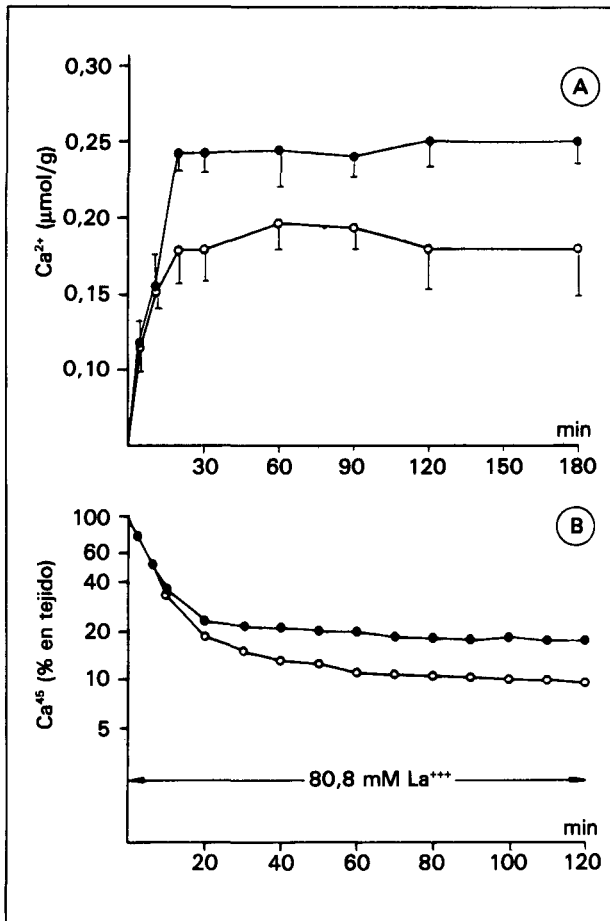
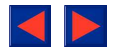


Fig. 2. Captaciones y flujos de salida de calcio de alta afinidad (A y B, respectivamente) en el músculo traqueal de cobayo normal (○) y sensibilizado (●). min = minutos; La⁺⁺⁺ = cloruro de lantano.

de la actividad miosin ATPasa³. Por tanto, es razonable pensar: a) que el músculo del tracto respiratorio experimenta un aumento de su concentración de Ca²⁺ intracitoplásmico en todos estos modelos de asma; y b) que este fenómeno debe tener una importante participación en la patogenia de la hiperreactividad bronquial, puesto que los niveles de Ca²⁺ libre citoplásmico constituyen la señal intracelular que modula el tono del músculo liso. Así las cosas, resulta lógico que el siguiente paso en esta línea de investigación debía incluir el estudio dinámico de los flujos de Ca²⁺ en el músculo traqueal normal y las posibles modificaciones ocasionadas por la sensibilización.

Estudios con material radioactivo. Recientemente hemos realizado una serie de experiencias en músculo traqueal de cobayo normal y sensibilizado, dirigidas a cuantificar dos fenómenos: a) las captaciones y flujos de salida de Ca⁴⁵ en condiciones basales y, b) las captaciones de Ca⁴⁵ inducidas por la presencia de fármacos broncoconstrictores que utilizan fundamentalmente Ca²⁺ intracelular (histamina) o extracelular (Cl₂ Ca y ClK). La metodología utilizada (empleo de

lantánidos trivalentes y diferentes concentraciones extracelulares de Ca²⁺), permite delimitar el Ca²⁺ presente en las zonas fisiológicamente significativas del tejido objeto de investigación.

En estos estudios comprobamos que, en ausencia de estímulo contracturante y utilizando soluciones de incubación con 0,03 mM de Ca²⁺ a fin de conseguir que los tejidos conservaran tan sólo la fracción de Ca²⁺ conocida como de «alta afinidad» (o de «depleción lenta»), las tráqueas de los cobayos sensibilizados contenían una mayor cuantía de Ca²⁺ ubicado en dicho «pool» intracelular²⁸ (fig. 2). Casi con toda certeza, este depósito específico de Ca²⁺ corresponde con el que un gran número de agonistas (vgr., histamina) emplean para producir las respuestas constrictrices, una vez se han unido en la membrana celular con sus respectivos receptores de superficie²⁹. La localización morfológica precisa del Ca²⁺ de «alta afinidad» no ha sido determinada con seguridad. Se estima que debe estar ubicado cerca de los receptores, es decir, en las proximidades del plasmalema, quizá en la superficie interna de esta estructura, o en las porciones del retículo sarcoplásmico contiguas a la membrana citoplásmica²⁹.

Al mismo tiempo, el análisis de las curvas de liberación de Ca⁴⁵ en estas particulares condiciones experimentales, nos puso de manifiesto no sólo una mayor presencia de material radioactivo en los tejidos de cobayos sensibilizados (fig. 2) sino, además, diferencias cualitativas en el Ca²⁺ de «depleción lenta». La descomposición matemática de dichas curvas demostró que, mientras que en los músculos normales están constituidas por tres componentes (uno inicial o rápido, uno intermedio y uno final, lento), en los tejidos de animales sensibilizados, las curvas presentan únicamente dos componentes (uno inicial o rápido y un segundo, lento)³⁰ (fig. 3).

Por otro lado, al analizar las captaciones de Ca⁴⁵ en presencia de los agentes contracturantes, se observó que: a) contracciones de similar magnitud en tráqueas de animales control y sensibilizado, pero producidas en estos últimos por dosis de fármaco significativamente más bajas, dieron lugar a captación de Ca²⁺ similares en ambos tipos de preparados; y b) frente a dosis equimolares de estímulo contracturante, los valores de captación fueron estadísticamente mayores en los tejidos de especímenes sensibilizados^{30,31}.

Interpretación global de los resultados

Analizada en conjunto toda la información hasta aquí expuesta, se puede concluir que, una vez producida la sensibilización, la maquinaria contráctil del músculo liso de la vía aérea dispone de una cantidad de Ca²⁺ intracitoplásmico superior que en el animal normal. En nuestra opinión, ello se debe en último extremo, a un doble mecanismo: 1) un aumento del Ca²⁺ en los depósitos celulares movilizables por diversos agonistas broncomotores; y 2) una mayor permeabilidad de la membrana citoplásmica para el Ca²⁺

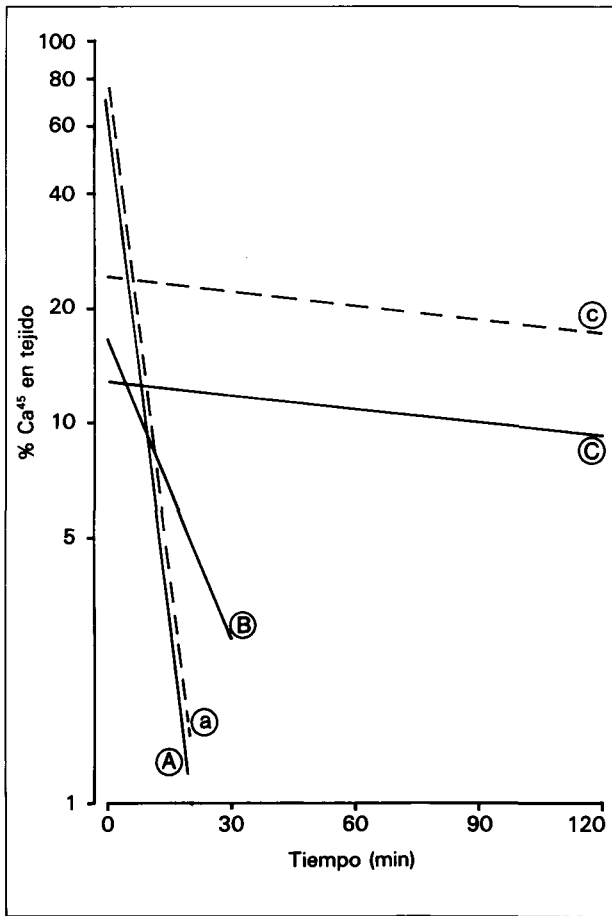
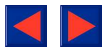


Fig. 3. Calcio de alta afinidad. Componentes de las curvas de salida de Ca^{45} en músculo traqueal de cobayos normales (trazo continuo) y sensibilizados (trazo discontinuo) y que responden, en cobayo normal a las ecuaciones (A + B + C):

$$70 \cdot e^{-\frac{\ln 2}{3.35} \cdot t} + 17 \cdot e^{-\frac{\ln 2}{11.45} \cdot t} + 13 \cdot e^{-\frac{\ln 2}{250.6} \cdot t}$$

y en cobayo sensibilizado (a+c):

$$76 \cdot e^{-\frac{\ln 2}{3.52} \cdot t} + 24 \cdot e^{-\frac{\ln 2}{246.8} \cdot t}$$

$\ln 2$ = logaritmo neperiano de 2; e = logaritmo en base 10; t = tiempo.

extracelular ya que la hiperreactividad se detecta también con sustancias que ejercen la contracción utilizando sólo la fuente de Ca^{2+} extracelular. Nosotros creemos con Souhrada que ambos hechos están ligados a anomalías en la membrana de la célula muscular. Como se dijo líneas arriba, las modificaciones bioquímicas en el sarcolema motivadas por los factores séricos termosensibles (¿anticuerpos reagínicos?), serían las determinantes del incremento en la permeabilidad para el Na^+ y quizá también para el Ca^{2+} . En cualquier caso, el aumento en la concentración intracelular de Na^+ , lleva aparejado tanto la hiperpolarización y la estimulación de la bomba electrogénica de Na^+ , como alteraciones adicionales sobre los flujos transmembrana del Ca^{2+} ¹⁹. En condiciones de reposo, los sistemas que regulan los niveles de Ca^{2+} intracelular mantendrían concentraciones de Ca^{2+} libre cito-

plásmico normales o próximos a los valores normales, ya que su actividad se vería estimulada por el propio aumento de Ca^{2+} en la célula. De esta manera se expulsaría dicho ión fuera de la célula muscular y/o se acumularía dentro de sus depósitos. Cuando el músculo se ve sometido a la acción de fármacos contracturantes, la mayor permeabilidad de la membrana para el Ca^{2+} y su mayor contenido en los depósitos de «alta afinidad», determinarían una biodisponibilidad de Ca^{2+} libre superior a la que aquellos producen en situaciones normales y, en definitiva, superior a la que en ese momento puede ser controlada por los mecanismos reguladores del Ca^{2+} intracelular.

Si la magnitud de la contracción producida por cualquier agente a una concentración determinada depende de la cantidad de Ca^{2+} libre intracitoplásmico que ocasiona y del número de moléculas de calmodulina subsiguientemente activadas, resulta lógico que, en presencia de estas alteraciones el músculo del animal sensibilizado responda más que el normal, aun cuando la dosis de estímulo broncoconstrictor sea igual para ambos.

Comentarios finales

Llegados a este punto y aun teniendo en cuenta las consabidas limitaciones que lleva aparejado todo trabajo *in vitro* con animales de laboratorio, cabe plantearse la siguiente pregunta: ¿qué lugar ocupan dentro del actual esquema patogénico de la hiperreactividad, estas alteraciones en la homeostasis del Ca^{2+} ? Sin ningún género de dudas, la interpretación clásica de la hiperreactividad bronquial experimentó un cambio significativo a partir del momento en que se demostró que la inflamación y el daño del epitelio respiratorio intervienen de forma significativa en la génesis de este fenómeno³². Ciertamente, los estudios llevados a cabo sobre cuestiones tales como: la identificación de los elementos celulares y mediadores que intervienen en dicha inflamación, sus efectos sobre la mucosa bronquial, la activación de reflejos axónicos antidrómicos y las acciones de determinados neuropeptidos sobre los elementos presentes en la mucosa respiratoria, están aportando día a día una importante fuente de conocimientos en este campo³³.

Sin embargo, si se analiza de forma cuidadosa la literatura que se ha ido generando al respecto, se pueden detectar una serie de observaciones que no parecen ajustarse a la secuencia: inflamación-daño en el epitelio de la vía aérea-hipersensibilidad, y que hacen pensar que no toda la hiperreactividad bronquial del individuo asmático se explique únicamente por la inflamación de la vía aérea. Veamos algunos de los más destacados. Hulbert et al³⁴ han observado la ausencia de signos inflamatorios en tráquea y vías respiratorias intrapulmonares de perros Basenji-Greyhound con hiperrespuesta a la metacolina y sin exposición al antiguo durante al menos un año. Por el contrario, el grupo de Pauwels ha demostrado en ratas, que la administración por vía aerosólica de endotoxina produce un significativo aumento del número de neutró-



filos en la vía aérea, pero no necesariamente un incremento de la reactividad bronquial inespecífica³⁵. Asimismo, Derksen et al³⁶ han descrito como, en ponies sensibilizados, la inhalación de *Micropolispora faeni* ocasiona inflamación de la vía aérea, pero no hipersensibilidad a agentes colinomiméticos. Por otro lado, es un hecho de observación habitual en la clínica diaria, que los pacientes con fibrosis quística o bronquiectasias —y por tanto portadores de inflamación importante en sus tractos respiratorios— por lo general y salvo excepciones, exhiben grados de hiperreactividad bronquial inespecífica ligeros o moderados e incluso, en muchos de ellos, no se detecta tal alteración. Además, y aunque posiblemente la hipersensibilidad en la obstrucción crónica al flujo aéreo tiene mecanismos distintos al de los asmáticos,³⁷ no deja de ser interesante el estudio realizado *in vitro* por De Jongste et al³⁸ utilizando bronquiolos de pacientes con y sin bronquitis crónica; estos autores demuestran que los efectos máximos alcanzados por histamina y metacolina son mayores en los reactivos de individuos con broncopatía crónica aunque la magnitud de la respuesta no correlaciona con el grado de inflamación de la vía aérea.

Por tanto, se disponen de algunas pruebas indicativas de que pueden existir inflamación sin hiperreactividad bronquial e hiperreactividad sin inflamación. De ser esto así, ¿qué ligazón existe entre el proceso inflamatorio de la vía aérea y los trastornos en el músculo liso respiratorio?; ¿son estos últimos una consecuencia de la acción directa de alguno de los mediadores de la inflamación (vgr., leucotrienos) sobre la célula muscular, como ha postulado Weiss³⁹ o, por el contrario nos hallamos ante dos fenómenos igualmente significativos para la génesis y el mantenimiento de la hiperreactividad pero no necesariamente interrelacionados desde una perspectiva etiológica?

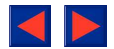
Con los conocimientos que hoy en día se poseen, no es posible decantarse a favor o en contra de una de estas dos posibilidades. No obstante, es oportuno señalar que, por ejemplo, el modelo de sensibilización utilizado en nuestro laboratorio no aparenta producir cambios inflamatorios en el tracto respiratorio. Además, todos los estudios farmacomecánicos y con material radioactivo hechos sobre fragmentos traqueales de animales sensibilizados, se practicaron sin que éstos se vieran expuestos en el baño de órganos a material antigénico. En todo caso, no se descarta que pudieran haberse producido alteraciones en el delicado funcionalismo de su mucosa a lo largo de la experimentación.

Sea como fuere, es indudable que al menos en determinados modelos de asma experimental, el músculo liso de la vía aérea juega *per se* un papel en la patogenia de la hiperexcitabilidad bronquial mucho más importante de lo que hasta hace poco se había pensado y que todavía hoy no ha recibido la suficiente atención, posiblemente porque la investigación en este campo ha estado dominada por las consideraciones inflamatorias y/o neurológicas. Queda para investigaciones futuras el determinar si también en el

asma humano están presentes estas alteraciones musculares y, en caso afirmativo, cuál es su relevancia para la comprensión de esta enfermedad.

BIBLIOGRAFIA

1. Macklem PT. The clinical relevance of respiratory muscle research. *Am Rev Respir Dis* 1986; 134:812-815.
2. Sharp JT. Therapeutic considerations in respiratory muscle function. *Chest* 1985; 88 (suppl):118S-123S.
3. Stephens NL. Airway smooth muscle. *Am Rev Respir Dis* 1987; 135:960-975.
4. Williams MH Jr. Why do the airways contain smooth muscle? *Lung* 1981; 159:291-293.
5. Otis AB. A perspective of respiratory mechanism. *J Appl Physiol* 1983; 54:1183-1187.
6. Pellicer Ciscar C, Perpiña Tordera M, Jorquera Nieto JL, Marco Martínez V. Morfología de la curva dosis-respuesta a la metacolina: diferencias entre sujetos asmáticos y normales. *Arch Bronconeumol* 1987; 23:128-135.
7. Michoud MC, Leloir J, Amyot R. Factors modulating the interindividual variability of airway responsiveness to histamine. The influence of H1 and H2 receptors. *Bull Eur Physiopathol Respir* 1981; 17:807-821.
8. Woolcock AJ, Salome CM, Yan K. The shape of the dose-response curve to histamine in asthmatic and normal subjects. *Am Rev Respir Dis* 1984; 130:71-75.
9. Sterk PJ, Daniel EE, Zamel N, Hargreave FE. Limited maximal airway narrowing in nonasthmatic subjects: role of neural control and prostaglandin release. *Am Rev Respir Dis* 1985; 132:865-870.
10. Fleming WW, McPhillips JJ, Westfall DP. Post-junctional supersensitivity and subsensitivity of excitable tissues of drugs. *Ergeb Physiol* 1973; 68:55-119.
11. Kalsner S. A new approach to the measurement and classification of forms of supersensitivity of autonomic effector responses. *Br J Pharmacol* 1974; 51:427-434.
12. Boushey HA, Holtzman MJ, Sheller JR, Nadel JA. Bronchial hyperreactivity. *Am Rev Respir Dis* 1980; 121:389-413.
13. Thompson NC. In vivo versus in vitro human airway responsiveness to different pharmacologic stimuli. *Am Rev Respir Dis* 1987; 136:S58-S73.
14. Schellenberg RR, Foster A. In vitro responses of human asthmatic airway and pulmonary vascular smooth muscle. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1984; 75:237-241.
15. Schellenberg RR, Duff MJ, Foster A, Pare MD. Asthmatic bronchial reactivity in vitro. *Proc Can Soc Clin Invest* 1985; A202.
16. Morcillo E, Perpiña M, Esplugues J. Hyperresponsiveness to autacoids and autonomic drugs in lung parenchymal strip from sensitized guinea-pigs. *Am Rev Respir Dis* 1984; 129:948-951.
17. Perpiña M, Palau M, Cortijo J, Fornas E, Ortiz JL, Morcillo E. Sources of calcium for the contraction induced by various agonists in trachealis from normal and sensitized guinea-pigs. *Respiration* 1989; 55:105-112.
18. Antonissen LA, Mitchell RW, Kroeger EA, Kepron W, Stephens NL, Bergen J. Histamine pharmacology in airway smooth muscle from a canine model of asthma. *J Pharmacol Exp Ther* 1980; 213:150-155.
19. Souhrada JF, Souhrada M. Significance of the sodium pump for airway smooth muscle. *Eur J Respir Dis* 1983; 64 (suppl 128):196-205.
20. Perpiña M, Cortijo J, Esplugues J, Morcillo EJ. Different ability of verapamil to inhibit agonist-induced contraction of lung parenchymal strips from control and sensitized guinea-pigs. *Respiration* 1986; 50:174-184.
21. Burnstock G. Purinergic nerves. *Pharmacol Res* 1972; 24:509.
22. Souhrada M, Souhrada JF. Reassessment of electrophysiological and contractile characteristics of sensitized airway smooth muscle. *Respir Physiol* 1981; 46:17-27.
23. Souhrada M, Souhrada JF. Immunologically induced alterations of airway smooth muscle cell membrane. *Science* 1984; 225:723-725.



24. Banerjee DK. Bronchial hyperreactivity associated with tracheal gangliosides. *Science* 1982; 218:569-571.
25. Nath P, Joshi AP, Agrawal KP. Biochemical correlates of airway hyperreactivity in guinea-pigs: role of lysophosphatidyl choline. *J Allergy Clin Immunol* 1983; 72:351-358.
26. Weltzein HU. Cytolytic and membrane-perturbing properties of lysophosphatidyl choline. *Biochem Biophys Acta*. 1979; 559:259-263.
27. Kong SK, Shiu RP, Stephens NL. Studies of myofibrillar ATPase in ragweed-sensitized canine pulmonary smooth muscle. *J Appl Physiol* 1986; 60:92-94.
28. Perpiñá M, Palau M, Fornas E. High affinity calcium in normal and sensitized guinea-pig trachealis muscle. *Eur Respir J* 1988; 1:191S.
29. Loutzenhiser R, Leyten P, Saida K, Van Breemen C. Calcium compartments and mobilization during contraction of smooth muscle. En: Grover AK, Daniel EE, eds. *Calcium and contractility: Smooth muscle*. Clifton, Humana Press 1985; 61-92.
30. Palau Benavent M. Importancia del calcio en los mecanismos patogénicos de la hiperreactividad bronquial: captación y flujos de Ca⁴⁵ en el músculo traqueal de cobayo normal y sensibilizado. Tesis Doctoral, Universidad de Valencia, 1988.
31. Perpiñá M, Palau M, Fornas E, Marco V. Sensitization increases ⁴⁵Ca uptake and responsiveness to contracturants of guinea-pigs trachealis muscle. 6th Annual Congress SEP, Amsterdam, Holanda 1987.
32. O'Byrne PM. Airway inflammation and airway hyperresponsiveness. *Chest* 1986; 90:575-577.
33. Snashall PD. Mechanism of hyperresponsiveness: General review. En: Nadel J, Pauwels R, Snashall PD, eds. *Bronchial hyperresponsiveness. Normal and abnormal control, assessment and therapy*. Oxford, Blackwell 1987; 257-314.
34. Hulbert WC, Man SFP, Mehta J, James EB, Hirshman CA. Hyperreactive basenji-greyhound dogs do not have inflamed airways. *Am Rev Respir Dis* 1987; 135:A504.
35. Pauwels R. Effect of inflammation on bronchial responsiveness. En: Nadel JA, Pauwels R, Snashall PD, eds. *Bronchial hyperresponsiveness. Normal and abnormal control, assessment and therapy*. Oxford, Blackwell 1987; 315-321.
36. Derksen FJ, Scott JS, Slocombe RF, Robinson NE. *Micropylispora faeni* causes airway inflammation but not hyperresponsiveness in sensitized ponies. *J Appl Physiol* 1987; 62:1398-1404.
37. Pride NB, Taylor RG, Lim TK, Joyce H, Watson A. Bronchial hyperresponsiveness as a risk factor for progressive airflow obstruction in smokers. *Bull Eur Physiopathol Respir* 1987; 23:369-375.
38. De Jongste JC, Mons H, Van Strik R, Bonta IL, Kerrebijn KF. Comparison of human bronchiolar smooth muscle responsiveness in vitro with histological signs of inflammation. *Thorax* 1987; 42:870-876.
39. Weiss EB, Bellino JR. Leucotriene-associated toxic oxygen metabolites induce airway hyperreactivity. *Chest* 1986; 89:709-716.