

## Factores de riesgo relacionados entre EPOC y asma crónica: implicaciones evolutivas y terapéuticas

A. Pacheco Galván y M. García Salmones

Servicio de Neumología. Hospital Ramón y Cajal. Universidad de Alcalá. Madrid.

Hace unos años en el curso de un debate sobre EPOC y medicación broncodilatadora, había mucho público, prácticamente todo el Congreso Nacional, y alguien expuso las dificultades ocasionales para el diagnóstico diferencial entre asma y EPOC, cuando pidió la palabra un reconocido fisiólogo respiratorio y sentenció que una cosa es asma y otra muy diferente EPOC, aquella vinculada al estado de hipersensibilidad y la EPOC ligada a la obstrucción propiciada por el humo de tabaco. Pensamos que de alguna manera acababa de decir que sólo hay mujeres de raza negra o blanca (u hombres), anulando de un plumazo el magnífico abanico de tonalidades cutáneas diversas.

Nuestra especialidad tiene todavía un problema sin resolver en la definición correcta de las entidades que cursan con obstrucción crónica al flujo aéreo (OCFA), una condición o estado fisiológico donde existe obstrucción al flujo aéreo crónica o recurrente, dada la fuerte superposición que se produce entre ellas, probablemente porque hasta ahora se ha basado la diferenciación exclusivamente en criterios no inflamatorios, verosímelmente por la dificultad de acceso al órgano. Así, en la EPOC, se agrupan curiosamente la bronquitis crónica definida en términos clínicos y el enfisema pulmonar definido en términos anatómicos siendo la obstrucción al flujo aéreo, que puede ser parcialmente reversible, el estado patofisiológico común. Y aunque sea rechazado por algunos estudiosos, aquí se van a establecer bases de discusión para introducir una ampliación: el asma, que de una forma práctica se aplica también en esa definición de EPOC cuando cursa con obstrucción fija, dadas las dificultades para diferenciarla entonces de bronquitis y enfisema que tienen OCFA reversible. El único nexo de unión entre las tres entidades hoy sigue siendo la OCFA, por lo que la OCFA a nuestro entender más merecería ser un síndrome en el que los factores decisivos en origen, contribuyentes en mayor o menor proporción a su desarrollo podrían ser: el humo de tabaco y otros contaminantes ambientales, y el estado atópico.

La relación entre infiltración inflamatoria y activación celular, y severidad de la enfermedad en asma y EPOC está pobremente definida, ya que nos encontramos en la fase inicial del análisis de las propiedades de las células inflamatorias y el entorno neurógeno en pared bronquial y ácido, aunque ya se vislumbra en un futuro próximo que los criterios patológicos (celulares) mejorarán la distinción clínica y el tratamiento entre pacientes con enfermedad de vía aérea.

La inflamación bronquial en asma ha recibido desde hace 15 años a esta parte un enorme esfuerzo investigador y sólo más recientemente en la EPOC —especialmente el tipo bronquitis crónica—, se están analizando sus componentes celulares una vez superadas la influencia del humo de tabaco y la teoría de la hipersecreción mucosa crónica como decisivas o exclusivas en su etiopatogenia, y así, ya existen numerosos estudios que señalan varios puntos de contacto con asma<sup>1-3</sup>. Incluso el análisis citológico de la inflamación alveolar en EPOC tipo enfisema pulmonar, teórico punto opuesto y por tanto claramente diferente a asma en el capítulo OCFA, ha revelado hipótesis de base celular similares en ambas entidades<sup>4,5</sup>, debido al protagonismo de células esenciales desde el punto de vista inmunológico. El enfisema asociado al fumar, vinculado hasta ahora casi exclusivamente a la teoría del desbalance entre proteasas y anti-proteasas, con el neutrófilo o macrófago activados por el humo de tabaco como células claves, ha sido estudiado recientemente por investigadores canadienses mediante inmunohistoquímica en piezas pulmonares provenientes de cirugía. Concluyen que: si la inflamación está mediada predominantemente por neutrófilos no hay destrucción pulmonar, contrariamente a lo que ocurre si el predominio en el tejido enfermo es de macrófagos activados o linfocitos T<sup>5</sup>. Y si se trata de diferenciar el enfisema centrilobular del panacinar, sólo el primero, relacionado a la bronquitis crónica, se ha visto asociado a mayor número de linfocitos T, siendo las únicas células entre un amplio espectro que se han vinculado por su número con la presencia de hiperreactividad bronquial (HRB). El tipo panacinar también asociado al tabaco verosímelmente tiene diferente patogenia porque no concurre al parecer esa citada reacción inmunológica mediada por el linfocito T<sup>6</sup>. Hay cada vez más evidencias de que el linfocito T activado es la célula clave —di-

Correspondencia: Dr. A. Pacheco Galván.  
Jerez, 19. 28230 Las Rozas. Madrid.

Recibido: 10-2-97; aceptado para su publicación: 19-2-97.

*Arch Bronconeumol* 1997; 33: 412-417

rector de orquesta— en la inflamación bronquial tanto en asma crónico como en bronquitis crónica o enfisema de tipo centrilobulillar<sup>2,5-7</sup>. Los linfocitos T activados son especiales entre las células inflamatorias en el sentido de que son las únicas células que pueden directamente reconocer antígenos a través de receptores específicos y por tanto iniciar una respuesta inflamatoria con la consecuente liberación de citocinas<sup>8</sup>.

La definición de bronquitis crónica (BC) se aplica a sujetos con secreción mucosa excesiva en vía aérea que conduce a tos productiva crónica, que ocurre la mayoría de días durante al menos 3 meses y durante 2 años sucesivos<sup>9</sup>. La inflamación de vía aérea ha sido identificada recientemente en pacientes con bronquitis crónica durante las exacerbaciones y consiste en acumulación de neutrófilos, eosinófilos, linfocitos T activados y macrófagos<sup>3</sup>. La causa primaria de bronquitis crónica es sin duda el humo de tabaco; no obstante, permanece oscuro por qué sólo una pequeña proporción, quizás entre un 10%-15%, de fuertes fumadores desarrollan OCFA.

El asma se define como obstrucción al flujo aéreo reversible total o parcialmente, con HRB no específica como característica adicional importante y además con repercusión en la práctica, ya que se ha demostrado que la HRB se correlaciona tanto con la severidad de la enfermedad como con la necesidad de medicación<sup>10,11</sup>. El problema planteado continuamente en términos definitorios entre asma y EPOC está en que la EPOC pueda ser conceptualizada como obstrucción irreversible o escasamente reversible, y el asma crónica también puede desarrollar irreversibilidad de la obstrucción al flujo aéreo<sup>12</sup>. Para complicar más el intento de separación, un potencial nexo de unión entre asma y EPOC, la HRB inespecífica, ha sido demostrado también en EPOC<sup>13</sup>.

Para analizar la etiopatogenia de asma o EPOC nada mejor que indagar los factores de riesgo para evaluar tanto su origen como su potencial desarrollo. Como factor de riesgo diáfano para desarrollar OCFA, ya precozmente, está el déficit heredado de alfa-1-antitripsina, pero sólo ocurre en una pequeña proporción de pacientes<sup>14</sup>. Recientemente, Postma et al han demostrado que una región del cromosoma, la 5q1-q 33, particularmente rica en genes que son implicados en la inflamación alérgica, podría manifestar una alta susceptibilidad al estado de hipersensibilidad en sus portadores, aun sin un desencadenante claro<sup>15</sup>. Otra teoría para explicar la susceptibilidad de sólo algunos fumadores para desarrollar OCFA se basa en la existencia de una infección pulmonar adicional, concretamente por adenovirus. El grupo de Hogg de Vancouver aplicando la técnica de la PCR e hibridación in situ en muestras de tejido pulmonar demostró que el diagnóstico de EPOC del fumador se correlaciona con un alto número de copias de ADN de adenovirus en el tejido, por lo que se infiere que una infección latente por adenovirus puede amplificar la reacción inflamatoria producida por el humo de tabaco<sup>16</sup>.

Un atractivo nexo de unión entre asma y EPOC, aplicable al origen de ambos procesos, supuso el conocimiento en 1961 de la llamada hipótesis holandesa de la OCFA por lo que se asumía que la atopía y la HRB pueden ser factores predisponentes para el desarrollo futuro

de OCFA: esto es, que la constitución atópica puede ser un factor determinante en todos los tipos de OCFA, asma y EPOC<sup>17</sup>. Esta hipótesis holandesa difiere de la hipótesis británica que diferencia los individuos susceptibles que fuman de los asmáticos, porque producen secreciones bronquiales abundantes y la inflamación por el humo de tabaco les lleva al trastorno obstructivo del flujo aéreo. El reconocimiento años más tarde de las anomalías de la vía aérea pequeña —lesiones típicas del fumador con bronquitis crónica— combinadas con enfisema introdujo el término de EPOC, diferente a asma. En nuestro país nos hemos decantado claramente por los británicos en detrimento de los continentales (holandeses), al menos en este dilema. Pero en la investigación mundial al respecto, se tienden puentes cada vez más claros entre las dos opiniones divergentes.

La intervención norteamericana verosimilmente para apaciguar las posturas encontradas en Europa empezó con Burrows, quien en sus estudios epidemiológicos logró relacionar alergia y HRB, con OCFA, solamente en el denominado síndrome de la “bronquitis asmática crónica”, pero no en enfisema<sup>18</sup>. Los individuos con bronquitis asmática crónica parecen tener un mejor pronóstico y una mayor prevalencia de características alérgicas comparados con pacientes con bronquitis sin fondo atópico, los cuales parecen progresar más hacia enfisema. ¿Qué porcentaje se asume de cada grupo? El conocido grado de superposición entre bronquitis crónica y enfisema produciendo EPOC impide, excepto en los extremos del abanico, cualquier diferenciación. Este epidemiólogo norteamericano simplifica el problema a dos troncos de origen de la OCFA: la forma lenta e insidiosa asociada al consumo de tabaco que lleva a enfisema y la forma de bronquitis asmática asociada a atopía; no obstante, la forma con los dos factores de riesgo asociados permanece críptica.

Aunque la respuesta broncodilatadora y la eosinofilia significativas son las claves para el diagnóstico de asma, Postma y Lebowitz publicaron recientemente un trabajo epidemiológico que muestra que estas características pueden estar también presentes en bronquitis crónica<sup>19</sup>. Burrows mantuvo en un editorial, en 1989, que el incremento de la HRB vinculada a un estado atópico constituye un factor de riesgo para el que se inicia en el hábito tabáquico, y esto lo puntualizó en un trabajo de seguimiento funcional sobre 9 niños con alergia y expuestos al humo de tabaco<sup>20,21</sup>. Pero argumentaba, por otro lado, que las características de la inflamación de la mucosa bronquial en el típico fumador no atópico desahacen esa conexión —la hipótesis holandesa— porque no existen características de ese estado tanto en epitelio como en regiones subepiteliales y, además, no se objetivan características clínicas de estado atópico como: IgE sérica aumentada, tests cutáneos positivos o eosinofilia, al menos en el grupo con enfisema puro. ¿Es que realmente los individuos fumadores son profundamente analizados en sus potenciales características atópicas?

El estudio de las bases genéticas que determinan alergia y asma es lo suficientemente complejo para esperar todavía resultados más concluyentes y adoptar consecuentemente definiciones más precisas. Los genes

implícitos en la respuesta alérgica bronquial se han objetivado en: receptores de células T, más o menos activos, receptores de IgE en mastocitos y basófilos, déficit de antiproteasas y consecuente amplificación de la inflamación alérgica, defectos de los receptores beta-2 adrenérgicos, etc. Por otro lado, el carácter no mendeliano simple de la herencia en atopia puede ser explicado por la heterogeneidad de genes responsables, y también por factores ambientales que necesariamente intervengan para poderse expresar el fenotipo<sup>22</sup>. Uno de estos factores ambientales, ¿podría ser el humo de tabaco?

Si analizamos ahora más los estudios clínicos, un error frecuente de los grupos que estudian la OCFA es la metodología de selección de grupos de pacientes, estableciendo casi siempre el asma en sus estadios iniciales, sin obstrucción permanente comparándola a bronquitis crónica y enfisema en sus estadios finales, o bien, asumen que un paciente dado entra en el grupo de asmáticos simplemente porque ha tenido crisis de disnea sibilante en su historial. Parece en cualquier caso que se van delimitando grupos clínico-epidemiológicos en OCFA: asma crónica, bronquitis asmática (fumador con característica de asma), bronquitis crónica sin características de asma y enfisema, en cuanto se estudian estos procesos con una evolución similar. Con esta información, el clínico se ve obligado consecuentemente a agotar las posibilidades de alergia en sus pacientes con OCFA, pues su presencia puede tener una repercusión pronóstica, al vincularse un mayor grado de la misma a la acción antiinflamatoria, es decir a un mayor componente de HRB, consecuencia de la inflamación subyacente. Nuestro grupo presentó en el último Congreso de la ERS un estudio de alergia en 35 pacientes adultos mayores de 60 años fumadores con OCFA, en el que el 37,1% presentaban IgE específica a *Candida albicans*, un hongo oportunista cuando el medio se ve sometido a antibioterapia o corticoterapia continuas, algo muy frecuente en este tipo de pacientes, pero, sin embargo, escasamente analizado en los tests cutáneos habituales<sup>23</sup>.

El problema de al menos una parte de individuos que abocan a OCFA es que pueden tener según lo expuesto un fondo atópico insospechado o claramente expresado, más la influencia del humo de tabaco u otros agentes inflamatorios como infecciones o provenientes del medio laboral. Varios trabajos apuntan a la posibilidad de que el fumar de forma activa o pasiva puede estimular la expresión de atopia<sup>24</sup>. El mismo grupo investigador de la Universidad de Arizona publicó recientemente en *Chest* que en las bronquitis crónicas diagnosticadas de nuevo y asociadas al fumar, la eosinofilia, así como el tabaco constituyen factores de primera línea en el deterioro rápido del VEMS<sup>25</sup>. Un punto de encuentro por el comienzo, entre los dos procesos, asma y EPOC: fumar y atopia. Entonces ¿se asume que la bronquitis del fumador que evoluciona rápidamente —deterioro del VEMS— en su inicio puede ser una bronquitis crónica asmática? ¿Prestamos suficiente atención a estas fases iniciales?

La presencia de un número significativo de eosinófilos en sangre o muestras intralveolares en el curso de

OCFA se ha expuesto en numerosos trabajos recientes. Saetta et al objetivaron mediante biopsias bronquiales en las exacerbaciones de bronquitis crónica 30 veces más eosinófilos que en las biopsias obtenidas en condiciones basales<sup>3</sup>. Lacoste et al concluyen que hay una señal quimioatrayente para la migración de eosinófilos tanto en asma como en bronquitis crónica, aunque la degranulación eosinófila es más evidente en asma<sup>26</sup>. Haraguchi et al, en un análisis morfométrico comparativo de pulmones procedentes de necropsias de pacientes con enfisema y ataques de disnea sibilante y de pacientes con asma, muestran que el número de eosinófilos en pared de vías aéreas periféricas es similar en ambos grupos, y claramente aumentado con respecto a un grupo control sin enfermedad pulmonar<sup>4</sup>. Por último, en un trabajo epidemiológico publicado en 1989, *The Normative Aging Study*, se analizó en 778 varones de mediana edad la interrelación entre fumar, marcadores objetivos de alergia y respuesta a metacolina, concluyendo que tanto la IgE sérica como la eosinofilia se relacionaban de forma estadísticamente significativa a la HRB y que los fumadores tenían significativamente mayor IgE total en suero y más eosinófilos en sangre que la población no fumadora. La conclusión de los autores es que fumar y la atopia pueden actuar sinérgicamente para incrementar el grado de HRB<sup>27</sup>. Este incremento en el grado de HRB se ha demostrado ya en numerosos informes que constituye un factor de riesgo de primera línea en el pronóstico de la OCFA<sup>19,28,29</sup>, pero no olvidemos que la HRB constituye una manifestación básica del diagnóstico objetivo de asma bronquial. Lo que ocurre es que la HRB está directamente relacionada con la inflamación de vía aérea, pero repercute en su concepción el control neuronal y los mediadores celulares diversos, así como las alteraciones estructurales de la unidad acinar tanto en EPOC como en asma.

Woolcock descubrió que los asmáticos tienen dos componentes de la curva dosis-respuesta a metacolina o histamina que los distinguen de un paciente normal: primero la simple desviación a la izquierda de la curva consecuencia de la respuesta más sensible a dosis bajas de broncoconstrictor, y segundo la ausencia del desarrollo del *plateau*, que tiene como consecuencia que la vía aérea del asmático no tiene límite a la broncoconstricción<sup>30</sup>. ¿Pero cuál es la relación entre la ausencia de *plateau* y la inflamación crónica alérgica? El edema asociado a la inflamación incrementa el grosor de la pared bronquial, por lo que a un grado dado de acortamiento de la fibra muscular lisa, farmacológicamente inducido, podría disminuir el calibre de la vía aérea de forma desproporcionada. La fibra muscular del asmático en experimentos in vitro al parecer se muestra mucho más sensible a agentes constrictivos de vía aérea que los tejidos de pacientes con EPOC, aunque Fish sorprendentemente demostró que el aumento de la HRB fue menor en aquellos que tenían peor función, cuando el asmático se desplazaba hacia la obstrucción fija, probablemente porque la vía aérea del asmático con enfermedad más evolucionada presentaría una estructura menos "deformable" por mayor fibrosis<sup>31</sup> y en consecuencia: ya no es tan brillante el grado de HRB cuando el asmático llega

a la obstrucción fija. En EPOC, la pérdida de retracción elástica típica de la destrucción enfisematosa, que se supone no existe en asma en su inicio, condiciona también una ausencia de freno a la contracción muscular y por consiguiente a la reducción del calibre de vía aérea. Estos razonamientos han hecho que autores como Paré deduzcan que la HRB en EPOC es una consecuencia de la inflamación típica de EPOC, más que una predisposición<sup>32</sup>, a diferencia de lo que supone la referida hipótesis holandesa<sup>17</sup>. Este mismo autor, sin embargo, asume años más tarde que la causa del aumento de la HRB en asma crónico y EPOC es similar: engrosamiento de pared bronquial y pérdida de la presión de retracción elástica. Así, en el enfisema de tipo centrilobular, el grupo de Cosío de Montreal demuestra mayor engrosamiento de la pared interna de la vía aérea pequeña, que se correlacionaba a mayor HRB, a diferencia del enfisema de tipo panlobular, ambos en población fumadora<sup>6</sup>.

Parece entonces que es en la investigación de las consecuencias en la estructura y función pulmonar de la inflamación crónica alérgica a largo plazo donde se abren perspectivas muy interesantes, y el grado de diferenciación entre las entidades que cursan con OCFA se hace todavía más complejo. En el niño asmático tratado con corticoides inhalados se produce una mejora de síntomas así como un lento y progresivo descenso de la HRB pero sin retornar nunca a la normalidad presumiblemente porque se han producido ya cambios irreversibles en mayor o menor grado en la estructura de vía aérea y el medio que la rodea, como son: edema, depósito de proteoglicanos, hipertrofia de músculo liso e hiperplasia, fibrosis y disminución de la presión de retracción elástica. Todos estos cambios –remodelación pulmonar– son hipotéticamente los responsables futuros de una excesiva respuesta a cualquier estímulo. Esta noción sirve para asumir ahora que el asma no es tanto una enfermedad inflamatoria bronquial como una anomalía para reparar adecuadamente el daño causado por cualquier agresión inflamatoria.

En el asmático que preserva su función pulmonar existe HRB algo más difícil de demostrar en el fumador con bronquitis crónica; sin embargo, cuando el VEMS del asmático disminuye en fase estable por debajo del 70% del ideal, se parece en su HRB a un bronquítico en que está ligada proporcionalmente al nivel de descenso del FEV1<sup>33</sup>. El fenómeno del máximo estrechamiento de la vía aérea cuando se estimula con un broncoconstrictor fue reexaminado por Bel et al, comparando pacientes con asma con obstrucción fija (a diferencia de otros autores como Woolcock que estudiaron asma sin obstrucción permanente) y pacientes con EPOC. Demostraron que no había diferencias significativas entre los dos grupos pues no encontraron el fenómeno del *plateau* en 3 de 12 pacientes con asma y en 4 de 11 con EPOC, de lo que se deduce que el fenómeno citado, la ausencia de *plateau*, no es exclusivo del asmático<sup>34</sup>. En resumen, nuestro estado actual de conocimiento con respecto a la HRB en el asmático es que al parecer existe una diferencia entre los mecanismos responsables de HRB en el asma crónico persistente, y los mecanismos que ocurren agudamente, en asociación a síntomas o exposición a

alergenos; en otras palabras, que una vez tiene lugar la remodelación arquitectural cicatricial del bronquio sujeto a inflamación permanente, la diferencia objetivable entre HRB en OCFA del fumador y la deducible de una inflamación alérgica crónica tiene pocas diferencias, si alguna, en el capítulo de análisis de la HRB. De hecho, las numerosas condiciones asociadas a HRB, como fibrosis quística, fallo cardíaco, displasia broncopulmonar, infección viral, contaminantes atmosféricos, rinitis alérgica o incluso individuos catalogados como normales, así como asma y EPOC, motivan que esta exploración sufra una merma importante en su especificidad, más evidente cuando hay obstrucción permanente al flujo aéreo.

Volvamos al comienzo, cuando se inicia la inflamación bronquial en asma y EPOC, y adquiere características de cronicidad. El linfocito T, una vez ha reconocido el antígeno en las capas subepiteliales de la vía aérea, se activa y es una fuente de interleucina 5 (IL-5), una linfocina que se ha demostrado que específicamente estimula la supervivencia del eosinófilo y activa su madurez<sup>8</sup>. La inflamación eosinófila bronquial parece permanente en asma<sup>35</sup>, pero mediante estudios citohistológicos bien planteados solamente se ha observado eosinofilia en las exacerbaciones en bronquitis crónica, suponiéndose con ello que la bronquitis crónica precisaría un desencadenante para la afluencia de eosinófilos en vía aérea que podría ser la infección viral, bacterias o contaminantes ambientales; los virus ya han demostrado un papel de estímulo de citocinas proinflamatorias y moléculas de adhesión<sup>36</sup> e incluso de inductores de eosinofilia en vía aérea<sup>37</sup>.

Ante el cruce de conceptos de atopia y contaminantes ambientales, ya se adoptan definitivamente puntos de vista prácticos aceptados, por ejemplo, por la ATS que, en 1993, especifica en el diagnóstico de asma: que en presencia de obstrucción severa puede no ser posible distinguir asma de otros tipos de enfermedades pulmonares obstructivas por lo que criterios diagnósticos adicionales deben ser considerados como la presencia de eosinofilia en sangre o esputo<sup>38</sup>. Bajo esta premisa, llevamos a cabo recientemente en el servicio un trabajo retrospectivo sobre 70 casos de OCFA y fumadores, ingresados por reagudizaciones respiratorias con afectación funcional en estadios I y II de la ATS<sup>9</sup> y revisamos los hemogramas, tanto al ingreso, como en fase estable, considerando ésta separada al menos 3 meses del ingreso, desechando asimismo para el análisis del grupo casos como: eosinofilia tras leucocitosis con desviación a la izquierda, así como asociados a fiebre del heno, vasculitis, cáncer de cualquier tipo y síndromes de infiltrado pulmonar y eosinofilia, manteniendo como cifra frontera la de 275 eosinófilos por mm<sup>3</sup>, igual que la establecida en el trabajo *The Normative Aging Study*, y objetivamos que el 40% de pacientes mantenían eosinofilia significativa (datos no publicados). ¿Es posible que sean bronquíticos crónicos asmáticos que han evolucionado a obstrucción fija grave?, y, desde el punto de vista práctico: ¿en este grupo de pacientes no debería haber sido la terapia antiinflamatoria bronquial mucho más agresiva ya en el inicio de la evolución? Verosíblemente una gran

parte de la población con EPOC, de haber tenido terapia preventiva antiinflamatoria a largo plazo, no habría tenido tiempo de desarrollar obstrucción fija.

Desde el punto de vista de la terapia en OCFA, se acepta que el tratamiento antiinflamatorio puede ser decisivo por estar justificado ante una inflamación de vía aérea que desemboca en alteraciones estructurales fijas. Saetta et al demostraron que solamente en asma, a diferencia de la eosinofilia en la reagudización de bronquitis crónica, existía incremento de la expresión de interleucina 5<sup>39</sup>, y Hoshi et al objetivaron que las células presentes en el esputo de asma mostraban inmunotinción para IL-5 a diferencia de la bronquitis crónica, con predominio de IL-8<sup>40</sup>. Un interés renovado en la inactivación de citocinas esenciales en el proceso inflamatorio puede llevar a terapias muy selectivas, como la inactivación de IL-5 como citocina clave en asma. Así, en el trabajo de Mauser et al sobre monos, al administrarles anticuerpos monoclonales anti IL-5 previamente a la inhalación de un extracto de *Ascaris suum*, se redujeron marcadamente la inflamación bronquial y la HRB<sup>41</sup>.

En cuanto a la conducta terapéutica en OCFA procedente de fumadores –la EPOC todavía clásica–, también perseguimos la reversibilidad potencial y evitar los efectos de una cicatrización o remodelación anómalas, ante una inflamación de características menos conocidas que la del asma en su inicio, y también de evolución crónica y progresiva. El National Heart, Lung and Blood Institute, de Bethesda, realizó un estudio sobre las consecuencias del humo de tabaco sobre células y procesos bioquímicos en pulmón y sobre los mecanismos de reparación ante el daño inflamatorio, y sugiere, entre otras cosas, que el fumar interfiere con los procesos reparativos porque se inhiben las funciones de enzimas claves como la transglutaminasa, necesaria al parecer para la correcta reparación que sigue al daño inflamatorio de cualquier tipo<sup>42</sup>.

Pero existe un problema permanente de manejo terapéutico adicional al cese de fumar: el uso único de broncodilatadores o la adición de antiinflamatorios es un motivo de polémica continua en la investigación sobre patología obstructiva de vía aérea. Se suele afirmar que el mejor test para inflamación de vía aérea es comprobar si un paciente responde o no a fármacos antiinflamatorios, a falta de parámetros objetivos para su evaluación cuantitativa; pero ¿durante cuánto tiempo? En el caso de cesar de fumar, que verosíblemente tiene efectos antiinflamatorios también, ya se sabe que no tiene repercusión inmediata sobre el VEMS, pero es altamente efectivo a largo plazo por atenuar la aceleración de descenso del mismo. Recientemente investigadores holandeses analizando la influencia de esteroides inhalados en la calidad de vida de pacientes con asma y EPOC demuestran que, aparte de una mejora evidente en la función pulmonar, los síntomas respiratorios mejoran claramente, pero sólo a partir del cuarto mes en asmáticos y a partir del séptimo en EPOC<sup>43</sup>. Sin embargo, otros autores como Pride et al no demuestran estas mejoras tras 12 meses de budesonida en 14 fumadores, pero sus pacientes muestran escasa alteración inicial del VEMS y les aplican menos dosis de fármaco que la uti-

lizada en el anterior trabajo citado<sup>44</sup>. Kerstjens et al estudian un grupo de pacientes con un amplio espectro de OCFA, incluyendo asma y EPOC, mezclados al azar, y los trataron en grupos terapéuticos separados con: corticoides inhalados más terbutalina, bromuro de ipratropio o placebo, mostrando que el subgrupo de corticoides mejoraron cuando se compararon con el subgrupo de anticolinérgicos o placebo<sup>45</sup>.

Van Schayck et al, en un trabajo aleatorio sobre tratamiento broncodilatador en asma y bronquitis crónica, examinaron el efecto de un broncodilatador sobre la progresión de ambos procesos, en un total de 144 pacientes afectados de OCFA moderada, analizados durante 2 años, suministrando el medicamento en dos grupos, bien a demanda, bien continuamente, y concluyen que el tratamiento continuo sin tratamiento antiinflamatorio adicional acelera el deterioro de la función ventilatoria. La explicación de los autores es que el tratamiento broncodilatador, salbutamol o anticolinérgicos, no influencia el proceso inflamatorio bronquial que sigue su curso inalterable, aunque el paciente no lo perciba<sup>46</sup>. El tratamiento broncodilatador exclusivo podría tener así un efecto enmascarador sobre el deterioro de la función pulmonar y esto puede ser más evidente aún con el uso de los beta-2-adrenérgicos de larga acción cuando suprimen síntomas como la disnea matutina.

Heargrave mantiene que la reversibilidad rápida y completa de la OCFA con broncodilatadores sugiere problemas relacionados a constricción del músculo liso más que a una inflamación de vía aérea; sin embargo, una pobre respuesta a broncodilatadores induce a pensar que la obstrucción sea principalmente debida a otras manifestaciones de la inflamación de vía aérea y es una indicación de corticoterapia<sup>47</sup>. Quizá la mayor contribución de este y otros trabajos similares de la escuela holandesa de OCFA es que asma y bronquitis crónica merecen una disposición terapéutica similar sobre todo en las fases iniciales, en el sentido de aplicar tratamiento broncodilatador a demanda, pero si la necesidad de los mismos se incrementa hay que aplicar tratamiento con corticoides inhalados a largo plazo, un plan bien diseñado y ya consensuado en el tratamiento del asma crónica y persistente<sup>48</sup>.

En conclusión, creemos que las últimas investigaciones de inflamación de vía aérea apuntan a hallazgos comunes en asma crónica persistente y bronquitis crónica e incluso en enfisema, con una interrelación entre factores de riesgo, destacando entre ellos la influencia de humo de tabaco y atopia, relación aún más clara cuando se produce un efecto de adición. Aunque la intensidad de la HRB sea discriminatoria y relacionada al pronóstico, su falta de especificidad, sobre todo en casos avanzados de asma y EPOC, debería abrir paso a datos más específicos de diferenciación, esencialmente celulares, y su influencia en los procesos de inflamación-reparación. Las investigaciones dirigidas en ese sentido, entre las que cabe mencionar la monitorización continua no invasiva de la inflamación mediante análisis de marcadores en células en esputo inducido, con seguridad alumbrarán nuevas posibilidades de diagnóstico clínico y pronóstico, ya en las fases iniciales de estas entidades, todavía agrupadas hoy día bajo criterios preponderantemente funcionales.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Thompson AB, Daughton D, Robbins RA et al. Intraluminal airway inflammation in chronic bronchitis. *Am Rev Respir Dis* 1989; 140: 1.527-1.537.
2. Saetta M, Di Stefano A, Maestrelli P et al. Activated T-lymphocytes and macrophages in bronchial mucosa of subjects with chronic bronchitis. *Am Rev Respir Dis* 1993; 147: 301-306.
3. Saetta M, Di Stefano A, Maestrelli P et al. Airway eosinophilia in chronic bronchitis during exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150: 1.646-1.652.
4. Haraguchi M, Shimura S, Shirato K. Morphological aspects of airways of patients with pulmonary emphysema followed by bronchial asthma-like attack. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153: 638-643.
5. Finkelstein R, Fraser RS, Ghezzi H, Cosio MG. Alveolar inflammation and its relation to emphysema in smokers. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: 1.666-1.672.
6. Finkelstein R, Ma HD, Ghezzi H et al. Morphometry of small airways in smokers and its relationship to emphysema type and hyperresponsiveness. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: 267-276.
7. Kay AB. Lymphocytes in asthma [editorial]. *Respiratory Medicine* 1991; 85: 87-90.
8. Corrigan CJ, Kay AB. The roles of inflammatory cells in the pathogenesis of asthma and of chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1991; 143: 1.165-1.168.
9. American Thoracic Society. Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: 77-120.
10. Hargreave FE, Ryan G, Thomson NC et al. Bronchial responsiveness to histamine or methacholine in asthma: measurement and clinical significance. *J Allergy Clin Immunol* 1981; 68: 347-355.
11. Juniper EF, Frith PA, Hargreave FE. Airway responsiveness to histamine and methacholine: relationship to minimum treatment to control symptoms of asthma. *Thorax* 1981; 36: 575-579.
12. Brown PJ, Greville HW, Fiucane KE. Asthma and irreversible airflow obstruction. *Thorax* 1984; 39: 131-136.
13. Woolcock AJ. Bronchial hyperreactivity in COPD. *Chest* 1984; 85 (Supl): 20-23.
14. Morse JO, Lebowitz MD, Knudson RJ, Burrows B. Relation of protease inhibitor phenotypes to obstructive lung disease in a community. *N Engl J Med* 1977; 296: 1.190-1.194.
15. Postma DS, Bleecker ER, Amelung PJ et al. Gene susceptibility to asthma: bronchial responsiveness coinherited with a major gene for atopy. *N Engl J Med* 1995; 333: 894-900.
16. Matsuse T, Hayashi S, Kuwano K et al. Latent adenoviral infection in the pathogenesis of chronic airways obstruction. *Am Rev Respir Dis* 1992; 146: 177-184.
17. Orié NGM, Sluiter HJ, De Vries K et al. The host factor in bronchitis. En: Orié NGM, Sluiter HJ, eds. *Bronchitis*. Assen, The Netherlands: Royal Vangorcum, 1961; 43-59.
18. Burrows B, Knudson RJ, Cline MG, Lebowitz MD. A reexamination of risk factors for ventilatory impairment. *Am Rev Respir Dis* 1988; 138: 829-836.
19. Postma D, Lebowitz MD. Persistence and new onset of asthma and chronic bronchitis evaluated longitudinally in a community population sample of adults. *Arch Intern Med* 1995; 155: 1.393-1.399.
20. Burrows B, Martínez FD. Bronchial responsiveness, atopy, smoking, and chronic obstructive pulmonary disease. Editorial. *Am Rev Respir Dis* 1989; 140: 1.515-1.517.
21. Martínez FD, Antognoni G, Macri F et al. Parental smoking enhances bronchial responsiveness in nine -year- old children. *Am Rev Respir Dis* 1988; 138: 518-523.
22. Sanford A, Weir T, Paré O. The genetics of asthma. State of the art. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153: 1.749-1.765.
23. Pacheco A, Cuevas M, Quirce S, Sánchez-Cano M, Tamayo J, Sueiro A. Hypersensitivity to *Candida albicans* in older age patients with COPD. *Eur Respir J* 1996; 9: 88.
24. Burrows B, Halonen M, Barbee RA et al. The relationship of serum immunoglobulin E to cigarette smoking. *Am Rev Respir Dis* 1981; 124: 523-525.
25. Lebowitz MD, Postma DS, Burrows B. Adverse effects of eosinophilia and smoking on the natural history of newly diagnosed chronic bronchitis. *Chest* 1995; 108: 55-61.
26. Lacoste JY, Bousquet J, Chanez P et al. Eosinophilic and neutrophilic inflammation in asthma, chronic bronchitis and chronic obstructive pulmonary disease. *J Allergy Clin Immunol* 1993; 92: 537-548.
27. O' Connor GT, Sparrow D, Segal MR, Weiss ST. Smoking, atopy, and metacholine airway responsiveness among middle-aged and elderly men. The Normative Aging Study. *Am Rev Respir Dis* 1989; 140: 1.520-1.526.
28. Postma D, Sluiter HJ. Prognosis of chronic obstructive pulmonary disease: the Dutch experience. *Am Rev Respir Dis* 1989; 140: 100-105.
29. Anthonisen NR. Prognosis in chronic obstructive pulmonary disease: results from multicenter clinical trials. *Am Rev Respir Dis* 1989; 140: 95-99.
30. Woolcock AJ, Salome CM, Yan K. The shape of the dose-response curve to histamine in asthmatics and normal subjects. *Am Rev Respir Dis* 1984; 130: 71-75.
31. Fish JE, Shaver JR, Peters SP. Airway hyperresponsiveness in asthma. Is it unique? *Chest* 1995; 107: 154-156.
32. Paré PD, Amour C, Taylor S et al. Airway hyperreactivity in COPD. *Chest* 1987; 91: 40-44.
33. Ramsdale EH, Roberts RS, Morris MM et al. Differences in responsiveness to hyperventilation and metacholine in asthma and chronic bronchitis. *Thorax* 1985; 40: 422-426.
34. Bel EH, Zwinderman AH, Timmers MC et al. The protective effect of a beta 2 agonist against excessive airway narrowing in response to bronchoconstrictor stimuli in asthma and chronic obstructive lung disease. *Thorax* 1991; 46: 9-14.
35. Djukanovic R, Wilson JW, Britten KM. Mucosal inflammation in asthma. *Am Rev Respir Dis* 1990; 142: 434-457.
36. Humbert M, Devergne O, Cerrina J et al. Activation of macrophages and cytotoxic cells during cytomegalovirus pneumonia complicating lung transplantation. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145: 1.178-1.184.
37. Coyle AJ, Erard F, Bertrand C et al. Virus-specific CD8+ cells can switch to interleukin 5 production and induce airway eosinophilia. *J Exp Med* 1995; 181: 1.229-1.233.
38. American Thoracic Society. Guidelines for the evaluation of impairment/disability in patients with asthma. *Am Rev Respir Dis* 1993; 147: 1.056-1.061.
39. Saetta M, DiStefano A, Maestrelli P et al. Airway eosinophilia and expression of interleukin 5 protein in asthma and in exacerbations of chronic bronchitis. *Clin Exp Allergy* 1996; 26: 766-774.
40. Hoshi H, Ohno I, Hnma M. IL-5 and GM-CSF immunostaining of sputum cells in bronchial asthma and chronic bronchitis. *Clin Exp Allergy* 1995; 25: 720-728.
41. Mauser PJ, Pitman AM, Fernández X et al. Effects of an antibody to interleukin-5 in a model of asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 13: 360-365.
42. Janoff A, Pryor WA, Bengali ZH. Effects of tobacco smoke components on cellular and biochemical processes in the lung. *Am Rev Respir Dis* 1987; 136: 1.058-1.064.
43. Van Schayck CP, Dompeling E, Rutten M et al. The influence of an inhaled steroid on quality of life in patients with asthma or COPD. *Chest* 1995; 107: 1.199-1.205.
44. Watson A, Lim TK, Joyce H, Pride N. Failure of inhaled corticosteroids to modify bronchoconstrictor or bronchodilator responsiveness in middle-aged smokers with mild airflow obstruction. *Chest* 1992; 101: 350-355.
45. Kerstjens HAM, Brand PLP, Hughes MD et al. A comparison of bronchodilator therapy with or without inhaled corticosteroid therapy for obstructive airways disease. *N Engl J Med* 1992; 327: 1.413-1.419.
46. Van Schayck CP, Dompeling E, Van Herwaarden CLA et al. Bronchodilator treatment in moderate asthma or chronic bronchitis: continuous or on demand? A randomised controlled study. *BMJ* 1991; 303: 1.426-1.431.
47. O'Byrne PM, Hargreave FE. Non-invasive monitoring of airway inflammation. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150: 100-102.
48. British Thoracic Society. Guidelines for management of asthma in adults I. Chronic persistent asthma. *Br Med J* 1990; 301: 651-653.