



# IMPORTANCIA Y SIGNIFICADO DE LA HIPERREACTIVIDAD BRONQUIAL INESPECIFICA EN LA LIMITACION CRONICA AL FLUJO AEREO

M. Perpiñá Tordera y L. Sánchez Agudo\*

Servicio de Neumología. Hospital La Fe. Valencia y  
\* Servicio de Neumología. Hospital Victoria Eugenia. Madrid.

El término hiperreactividad bronquial inespecífica define una situación de mayor sensibilidad de la vía aérea, por la cual, estímulos de muy diversa naturaleza (físicos, químicos o farmacológicos) son capaces de provocar una broncoconstricción superior a la observada en condiciones normales<sup>1</sup>. Durante algún tiempo fue considerada como una peculiaridad específica del asma bronquial y, por tanto, un criterio útil para poder categorizar las diversas enfermedades de la vía aérea: su presencia era indicativa de asma y prácticamente excluía los diagnósticos de bronquitis crónica o enfisema<sup>2-4</sup>.

Sin embargo, la realidad es que este hecho no puede ser considerado *sensu strictu* como un elemento capaz de establecer tal distinción de una manera definitiva. Estudios practicados durante los últimos años en grandes grupos de población, han dejado fuera de toda duda que, en contra de lo que se suponía, la hiperreactividad no es una característica exclusiva del asma, ya que también se detecta en otras situaciones<sup>1,5</sup>. Una de ellas es, precisamente, la limitación crónica al flujo aéreo (LCFA), en donde, además, ejerce una notable influencia sobre la evolución de su historia natural, comportándose en este sentido con un valor predictivo propio, de entidad similar al FEV<sub>1</sub> basal<sup>6-9</sup>. Como ya demostraran, entre otros, Barter y Campbell<sup>10</sup> y Pride et al<sup>11</sup>, cuanto mayor es el grado de hiperreactividad en este tipo de pacientes, mayor es el deterioro anual de la función pulmonar y menor es su supervivencia.

Sin duda alguna, estas observaciones han enriquecido nuestro conocimiento sobre la LCFA al permitirnos avanzar en el terreno de la identificación de los factores que modifican su pronóstico a largo plazo, pero, al mismo tiempo, han abierto nuevos interrogantes de cuya solución nos encontramos todavía distantes. En nuestra opinión, merecen destacarse, sobre todo, dos cuestiones que, a su vez, están íntimamente relacionadas entre sí. La primera de ellas hace referencia al origen y naturaleza de la hiperreactividad bronquial en la LCFA y la segunda se plantea si esta hiperreactividad precede a la aparición de la enfermedad pulmonar crónica o, por el contrario, es una consecuencia de la misma.

Sabemos que en el asma esta respuesta anómala se debe en gran medida a una contracción exagerada del músculo liso de la vía aérea, motivada posiblemente por el acúmulo de células inflamatorias en la mucosa del tracto respiratorio y la subsiguiente liberación de mediadores, capaces no sólo de dañar el epitelio, sino también de alterar el control neural del tono bronquial y/o de modificar directamente el comportamiento contráctil del propio músculo liso<sup>12</sup>. Mucho menos clara resulta la patogenia de la hiperreactividad en la LCFA. Los resultados más recientes indican que ésta es, en algunos aspectos, diferente de la que se detecta en los asmáticos puesto que: a) los pacientes con LCFA no suelen responder a la hiperventilación isocápnica con aire frío o a la inhalación con metoxamina; b) son más sensibles a la histamina que a la metacolina; y, c) en ellos, la intensidad de la hiperreactividad guarda una estrecha relación con el grado de obstrucción bronquial basal<sup>11,13</sup>.

Por otro lado, la experimentación *in vitro* con preparados de vía aérea, está aportando también algunos datos de particular interés en este terreno, aunque la información de que se dispone es todavía poco concluyente y contradictoria. Por razones obvias, los estudios practicados sobre bronquio aislado de individuos exclusivamente asmáticos, son escasos y la mayor parte de la información disponible procede de trabajos en los que se han empleado fragmentos de vía aérea de sujetos con signos clínicos compatibles con bronquitis crónica y grados diversos de obstrucción bronquial que, al mismo tiempo, padecían diversos tipos de neoplasia pulmonar. En los especímenes de pacientes asmáticos, algunos autores han detectado una menor capacidad de respuesta tras la estimulación  $\beta$ -adrenérgica y un aumento significativo de los efectos máximos evocados por histamina, carbacol o leucotrieno C<sub>4</sub><sup>14</sup>. Esta mayor contracción frente a histamina o colinomiméticos también es posible observarla en los bronquiolos de sujetos con bronquitis crónica pero —y ello no deja de ser llamativo— sin que la hiperrespuesta correlacione con la intensidad de la inflamación presente en los especímenes y, además sin modificaciones en el grado de relajación inducida por el isoproterenol<sup>15,16</sup>.



Así pues, existen datos suficientes como para poder aventurar que nos encontramos frente a dos formas de hiperreactividad que, aun compartiendo algunas características comunes, deben tener un origen distinto, y ello lleva a plantearnos la segunda de las cuestiones a las que líneas arriba hacíamos mención: ¿qué nexo de unión existe entre LCFA e hiperreactividad bronquial? ¿Es esta última una mera consecuencia de la primera, un síntoma más con una determinada carga en el pronóstico final o, por el contrario, es una condición previa a la aparición de la enfermedad pulmonar?

Desde los trabajos iniciales de Orié et al<sup>17</sup>, algunos autores mantienen la teoría conocida comúnmente como «hipótesis holandesa», de que la hipersensibilidad precede a la obstrucción crónica de la vía aérea, o dicho con otras palabras, que los sujetos que con el tiempo desarrollan este proceso, tienen como elemento distintivo una hiperreactividad inespecífica «endógena» similar a la de los asmáticos y, en consecuencia, que sólo en ellos la inhalación del humo de cigarrillo es capaz de originar la enfermedad pulmonar. Sin embargo, y tal y como cabía esperar a la vista de lo comentado líneas arriba, los estudios transversales llevados a cabo, entre otros, por el grupo de Pride<sup>11,13</sup>, parecen indicar que la hiperreactividad de los pacientes con LCFA se adquiere por lo general después de iniciado el hábito tabáquico y, en gran medida, es una consecuencia directa o indirecta del mismo. En su opinión, el mecanismo por el cual el humo de tabaco ocasiona la hiperreactividad se debe, sobre todo, a «factores geométricos», es decir, a la reducción de calibre que la vía aérea experimenta en su presencia —por el edema, inflamación e hipersecreción mucosa— y no tanto al fenómeno inflamatorio *per se* o a las alteraciones inmunológicas que el uso continuado de este tóxico también produce<sup>11,13</sup>. Ello no quiere decir que toda la hiperreactividad en la LCFA tenga este origen; como el mismo Pride ha señalado, no se puede descartar que en un determinado porcentaje de pacientes exista además una hiperreactividad previa, quizá similar a la que presentan los enfermos asmáticos, o que el tabaco sea capaz de «destapar» la existencia de una hiperexcitabilidad bronquial endógena<sup>14</sup>. Así pues, aunque existen algunos datos que ponen en tela de juicio la validez de la hipótesis holandesa en su formulación inicial, ésta ha tenido el mérito de llamar la atención sobre el binomio hiperreactividad —tabaquismo y su importancia para el desarrollo de la LCFA. Con los datos actualmente disponibles se puede afirmar que, en presencia de esta combinación, las posibilidades de que se establezca con el paso del tiempo la enfermedad pulmonar crónica son ciertamente elevadas.

En definitiva, en toda esta discusión subyace una pregunta fundamental: ¿son el asma y la LCFA entidades nosológicas netamente diferenciadas tanto en lo que concierne a su génesis como a su estructura formal o, por el contrario, representan formas distin-

tas de expresión de un mismo proceso subyacente? De una manera intuitiva y por razones de orden práctico, la mayoría de los clínicos tienden a establecer diferencias claras entre estas dos entidades, pero sabemos que en muchas ocasiones no resulta fácil la distinción. Posiblemente, sólo cuando seamos capaces de definir con exactitud los aspectos más substantivos de cada una de ellas y los mecanismos patogénicos de sus manifestaciones, podremos establecer tanto sus rasgos comunes, como aquellos que los diferencian y, en último extremo, qué tipo de pruebas hay que aplicar para poder realizar con seguridad sus respectivos diagnósticos.

## BIBLIOGRAFIA

1. Boushey HA, Holtzman MJ, Sheller JR, Nadel JA. Bronchial hyperreactivity. *Am Rev Respir Dis* 1980; 121:389-413.
2. Tiffeneau R. L'hyperexcitabilité acétylcholinique du poumon, critère physio-pharmacodynamique de la maladie asthmatique. *Presse Med* 1955; 63:227-230.
3. American Thoracic Society Committee on Diagnostic Standards for non-tuberculous disease. Definitions and clarification of chronic bronchitis, asthma, and pulmonary emphysema. *Am Rev Respir Dis* 1962; 85:762-769.
4. Parker CD, Bilbo RE, Read CE. Methacholine aerosol as test for bronchial asthma. *Arch Intern Med* 1965; 115:452-458.
5. Cockcroft DW, Berscheid BA, Murdock KY. Unimodal distribution of bronchial responsiveness in a random human population. *Chest* 1983; 83:751-754.
6. Wanderbergh E, Clement J, Vande Woestijne JP. Course and prognosis of patients with advanced chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Med* 1973; 55:736-746.
7. Kanner RE, Renzetti AD Jr, Standish WM, Barkman HW Jr, Klauber MR. Predictors of survival in subjects with chronic airflow obstruction. *Am J Med* 1983; 74:249-255.
8. Kanner RE. The relationship between airway responsiveness and chronic airflow limitation. *Chest* 1984; 86:54-57.
9. Yan K, Salome CM, Woolcock AJ. Prevalence and nature of bronchial hyperresponsiveness in subjects with chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1985; 132:25-29.
10. Barter CE, Campbell AH. Relationship of constitutional factors and cigarette smoking to decrease in 1-second forced expiratory volume. *Am Rev Respir Dis* 1976; 113:305-314.
11. 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.
12. O'Byrne PM. Airway inflammation and airway hyperresponsiveness. *Chest* 1986; 90:575-577.
13. Pride NB. Bronchial hyperreactivity in smokers. *Eur Respir J* 1988; 1:485-487.
14. Thomson NC. *In vivo* versus *in vitro* human airway responsiveness to different pharmacologic stimuli. *Am Rev Respir Dis* 1987; 136:S58-S73.
15. 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.
16. De Jongste JC, Sterk PJ, Willems LNA, Mons H, Timmers MC, Kerrebijn KJ. Comparison of maximal bronchoconstriction *in vivo* and airway smooth muscle responses *in vitro* in nonasthmatic humans. *Am Rev Respir Dis* 1988; 138:321-326.
17. Orié NGM, Sluiter JH, De Vries K, Tammeling GJ, Witkop J. The host factor in bronchitis. En: *Bronchitis: An international symposium*. University of Groningen. Assen, Royal Van Gorcum 1961; 43-59.