

Características asmáticas en pacientes fumadores con enfisema avanzado

A. Pacheco^a, L. Máiz^a, J. Gaudó^a, M.J. Pavón^a, M. Cuevas^b y S. Quirce^c

^aServicio de Neumología. Hospital Ramón y Cajal. Universidad de Alcalá. Madrid. España.

^bServicio de Inmunología. Hospital Ramón y Cajal. Universidad de Alcalá. Madrid. España.

^cServicio de Alergia. Fundación Jiménez Díaz. Madrid. España.

OBJETIVOS: La mayoría de los neumólogos asumen que el asma crónica y el enfisema asociado al fumar difieren tanto en su origen como en el tipo de inflamación, pero es difícil que se estudie a individuos que presenten simultáneamente ambos procesos. Nosotros pretendemos averiguar mediante un análisis prospectivo si una porción de pacientes fumadores con enfisema avanzado tienen un perfil asmático, lo que supondría un solapamiento de ambas entidades.

PACIENTES Y MÉTODO: Se estudió a una población de 23 fumadores afectados de obstrucción moderada a grave al flujo aéreo y con criterios radiológicos de enfisema avanzado. Se analizó en todos los pacientes el perfil asmático definido mediante 5 características: respuesta aguda positiva a broncodilatadores, eosinofilia en sangre periférica, eosinófilos en esputo significativos, IgE sérica total significativa e IgE específica positiva a alérgenos comunes y hongos. Se consideró presente el perfil asmático si se daban en un paciente tres o más de las características citadas. El análisis estadístico se hizo construyendo intervalos de confianza sobre los casos positivos totales para estimar la proporción poblacional.

RESULTADOS: De los 23 pacientes, en 21 se pudo analizar al menos 4 de las características. De los 21 pacientes, 10 (48%) presentaban un perfil asmático, es decir, tenían tres o más de las características antes señaladas. Este dato supone una proporción positiva de la presencia de características asmáticas de entre el 17,6 y el 79,6% de la población analizada con enfisema avanzado, con un intervalo de confianza del 99,9% de probabilidad.

CONCLUSIONES: En el enfisema asociado en principio al hábito de fumar se podría admitir que al menos un 17,6% de los pacientes presentan un perfil asmático evidente, lo que supone un alto grado de solapamiento entre asma y enfisema del fumador, y por eso no se desmiente la teoría holandesa sobre el origen común de las enfermedades obstructivas crónicas que sostiene una base inicial de sensibilización alérgica e hiperreactividad bronquial e influencias diversas, como el humo de tabaco, en la evolución final a largo plazo.

Palabras clave: *Enfisema. Asma. Atopia. Hiperreactividad bronquial. Inmunoglobulina E.*

Asthmatic characteristics in smokers with advanced emphysema

OBJECTIVES: Most pneumologists assume that chronic asthma and emphysema associated with smoking differ both in their etiology and type of inflammation. However, it is difficult to study subjects who have both diseases simultaneously. We designed a prospective study to determine whether or not some advanced emphysema patients who are smokers have an asthmatic profile suggesting the two diseases overlap.

PATIENTS AND METHOD: Twenty-three smokers with moderate to severe obstruction and radiologic signs of advanced emphysema were studied. The following signs of asthma were analyzed for all patients: positive acute response to bronchodilators, eosinophilia in peripheral blood, significant eosinophilia in sputum, significant total serum immunoglobulin E (IgE) and specific IgE positive for common allergens and fungi. An asthmatic profile was defined as the presence of 3 or more of the aforementioned signs. Statistical analysis was by calculation of the confidence interval on the total number of positive cases to estimate the population percentage.

RESULTS: Data on at least 4 characteristics were available for 21 of the 23 patients. Ten (48%) of the 21 had asthmatic profiles (3 or more of the aforementioned characteristics). This finding suggests that asthmatic characteristics are present in between 17.6 and 79.6% of the studied population with advanced emphysema, with a confidence interval of 99.9%.

CONCLUSIONS: We conclude that emphysema initially associated with smoking may mean that at least 17.6% of patients have a clear asthmatic profile, which indicates a high degree of overlap between asthma and emphysema in smokers. Thus, our findings are consistent with the Dutch theory that chronic obstructive diseases have a common origin in underlying allergic sensitization and bronchial hyperresponsiveness alongside various other influential factors such as tobacco smoking over the course of disease.

Key words: *Emphysema. Asthma. Atopy. Bronchial hyperresponsiveness. Immunoglobulin E.*

Introducción

De acuerdo con Burrows¹, en el adulto parecen existir al menos dos formas distintas de obstrucción crónica

Correspondencia: Dr. A. Pacheco Galván.
Servicio de Neumología. Hospital Ramón y Cajal. Universidad de Alcalá.
Ctra. Colmenar, km 9. 28034 Madrid. España.

Recibido: 29-5-2002; aceptado para su publicación: 23-10-2002.

al flujo aéreo (OCFA) persistentes, una de curso insidioso relacionada con el hábito de fumar y otra que puede tener una base asmática y parece estar relacionada con la atopia y elevadas concentraciones séricas de IgE; el pronóstico de esta última forma de OCFA es más favorable que la forma insidiosa porque su curso se podría modificar con la medicación. Este mismo autor estableció un grupo intermedio de OCFA, compuesto

por pacientes con ambas características, enfisema y asma, aunque no quedaba clara la frecuencia real del grupo.

La coexistencia en un mismo paciente de la inflamación de vía aérea producida por el humo de tabaco y la inflamación derivada del asma puede ser de interés por la sinergia que se pueda producir y, consecuentemente, por una mayor aceleración de la caída del volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV₁), un dato que no ha sido suficientemente demostrado^{2,3}. Es posible que falten resultados sobre esa coexistencia porque la mayoría de los trabajos prospectivos extensos y con poder estadístico se llevan a cabo con grupos estancos de pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y con asma sin permitir el estudio de un grupo intermedio de pacientes con asma que además fumen⁴. Sin embargo, hay publicaciones recientes que ponen de manifiesto que algunos fumadores con EPOC tienen características de la inflamación bronquial más vinculadas al asma, como son el engrosamiento de la membrana basal reticular o la eosinofilia en esputo^{5,6}. El origen de esta inflamación podría ser porque se produce en una EPOC clásica del fumador que tiene asma sobreañadida, o por el contrario por tratarse de un asmático que ha evolucionado a enfisema por la aceleración del descenso del FEV₁ debida al efecto adicional del humo de tabaco⁷.

El objetivo de este estudio es analizar si en el enfisema vinculado al fumador pueden coexistir características mensurables más dependientes del asma y con qué frecuencia se manifiestan. Para tal fin, se estudiaron la sensibilización alérgica y el test de respuesta a broncodilatadores betaadrenérgicos (RBD) como características del asma en una serie de 23 pacientes fumadores con criterios radiológicos y funcionales de enfisema avanzado, que fueron referidos consecutivamente a nuestra Unidad de Trasplante Pulmonar para evaluar las posibilidades de tratamiento con trasplante pulmonar o con cirugía de reducción de volumen.

Material y métodos

Pacientes

La población estudiada comprende a 23 pacientes fumadores o ex fumadores de sexo masculino afectados de OCFA moderada o grave en fase estable y de disnea incapacitante, que fueron enviados consecutivamente al Hospital Ramón y Cajal para eventual tratamiento de trasplante pulmonar o de cirugía de reducción de volumen. El estudio de estos pacientes fue prospectivo y protocolizado, y todos ellos presentaban criterios radiológicos y funcionales de enfisema avanzado. Todos fueron previamente tratados con una combinación de anticolinérgicos, betaadrenérgicos, corticoides inhalados, antibióticos y oxígeno. Ninguno tomaba regularmente corticoides por vía oral o parenteral. El promedio de edad de los pacientes fue de 66 años (rango, 55-80). Todos eran fumadores o ex fumadores con un índice paquete/año de 30 o mayor. Las variables analizadas en el grupo fueron: parámetros espirométricos basales y de respuesta a broncodilatadores, eosinófilos en sangre periférica, eosinófilos en esputo, concentración sérica de IgE y de IgE específica a aeroalergenos habituales y hongos. La gradación de la OCFA se estableció de acuerdo con los criterios de la American Thoracic Society (ATS), esto es, estadio I: FEV₁ mayor del 50% del previsto; estadio II:

FEV₁ igual al 39-49% del previsto, y estadio III: FEV₁ menor del 35% del previsto⁸. Todos los pacientes se incluyeron en los estadios II o III. En todos los casos existían criterios funcionales, distintos de los espirométricos, y radiológicos concordantes con enfisema avanzado, es decir, capacidad de difusión para CO (DLCO) inferior al 50% de la prevista; volumen residual superior al 200% del previsto, y capacidad pulmonar total (TLC) mayor del 125% de la prevista, y con los criterios de enfisema avanzado en la tomografía axial computerizada (TAC) torácica, como son la radiolucencia y los quistes aéreos junto a oligohemia⁹. Se obtuvo el consentimiento escrito de todos los participantes y el estudio fue aprobado por el Comité Ético local.

Para tener suficiente consistencia en la definición objetiva de sensibilización alérgica, se requirió en cada paciente una suma de análisis como la eosinofilia de sangre y esputo, y las concentraciones de IgE total sérica e IgE específicas a diversos alérgenos¹⁰. Adicionalmente se definió el perfil asmático como la presencia en un paciente dado de tres o más de estas 5 características mensurables: IgE total sérica elevada, incremento de la cifra de eosinófilos en sangre, incremento de la cifra de eosinófilos en esputo, presencia significativa de IgE específica a alérgenos comunes u hongos, más una respuesta aguda positiva a un broncodilatador, equivalente a la presencia de hiperreactividad bronquial, como dato indicador prácticamente universal de asma (tabla I).

Pruebas inmunológicas

Se realizaron pruebas inmunológicas séricas (IgE específicas) contra los siguientes hongos: *Candida albicans*, *Mucor racemosus*, *Penicillium notatum*, *Alternaria alternata*, *Aspergillus fumigatus*, *Cladosporium herbarum*, *Trichophyton mentagrophytes*, así como contra *Lolium perenne*, *Dermato-phagoides pteronyssinus* y epitelio de perro y de

TABLA I
Características de los pacientes (n = 23)
con porcentaje de positivities

Características	
Edad media (DE)	69,5 (6,05)
Fumar	100%
IgE sérica total, kU/l	256 (400,7)
IgE total > 100 kU/l	63%
FEV ₁	36,4% (7,71)
DLCO	37% (12)
RBD	65%
Eosinófilos incrementados en sangre	56%
Eosinófilos incrementados en esputo	34%
RAST positivo	47%

DE: desviación estándar; FEV₁: volumen espiratorio forzado en el primer segundo; DLCO: capacidad de difusión para CO; RBD: respuesta positiva a broncodilatadores (véase texto).

TABLA II
Variables analizadas

1. Respuesta aguda a broncodilatadores positiva (FEV ₁ > 12% y 200 ml)
2. Eosinofilia en sangre periférica (> 275 eosinófilos/ml)
3. Eosinófilos en esputo (< 4% eosinófilos en dos muestras o > 10% eosinófilos en una)
4. IgE sérica total significativa (media edad ± 1,96 DE)
5. IgE específica significativa a aeroalergenos comunes y hongos
Con tres o más características: perfil asmático presente

gato. La IgE sérica total y las IgE específicas (RAST) se determinaron por fluoroenzimoinmunoanálisis (CAP System, Pharmacia Diagnostics, Uppsala, Suecia) y los resultados se expresaron en kU/l. La IgE sérica se consideró elevada cuando las concentraciones fueron más altas que el promedio del valor esperado de acuerdo con la edad $\pm 1,96$ DE. Teniendo en cuenta la edad promedio de nuestros pacientes (55 años), se consideró que un valor de IgE sérica total de 100 kU/l o mayor discriminaba correctamente entre casos positivos y negativos, según estudios previos comprobados en nuestro medio¹¹.

Pruebas de función pulmonar

Las pruebas de función pulmonar se llevaron a cabo en el hospital. Una enfermera especializada midió el FEV₁ y la capacidad vital forzada (FVC) con un espirómetro Vmax 20 (Sensor Medics Corporation, Yorba Linda, CA, EE.UU.). El FEV₁ fue medido antes y después de 10 min de la inhalación de 200 µg de salbutamol desde un inhalador que libera 100 µg por dosis. El test broncodilatador se consideró positivo (RBD positivo) cuando el incremento de FEV₁ fue del 12% o mayor, con un incremento en valor absoluto adicional igual o mayor de 200 ml. El RBD positivo a salbutamol inhalado se consideró como una prueba de valor similar a la de la hiperreactividad bronquial, al estar contraindicada una prueba broncoconstrictora cuando el paciente presenta un FEV₁ previo a la prueba un 70% inferior del previsto¹². Los volúmenes pulmonares restantes, volumen residual y CPT se determinaron por pletismografía corporal. La DLCO fue medida por la técnica de la respiración única.

Recuento de eosinófilos

La eosinofilia en sangre periférica se definió como un recuento de eosinófilos en sangre periférica de 275 células/ml o superior¹³. El recuento diferencial de células en esputo se llevó a cabo por el método de May-Grunwald-Giemsa y se consideró significativo cuando era al menos del 4% de eosinófilos en dos ocasiones, o de más del 10% de eosinófilos en una ocasión. Las muestras de esputo se obtuvieron espontáneamente a primera hora de la mañana y se enviaron durante tres días consecutivos. Así como el recuento de eosinófilos en sangre se pudo realizar en todos los casos, sólo fue posible obtener muestra de esputo válida para analizar eosinófilos en 16 pacientes de los 23 iniciales (tabla II). Un paciente de la serie consecutiva inicial de 24 fue descartado para el estudio porque presentaba adicionalmente infiltrados pulmonares compatibles con síndrome de infiltrado pulmonar con eosinofilia.

Análisis estadístico

Se utilizó el procedimiento estándar para calcular las estimaciones de proporciones de población a fin de construir intervalos de confianza del total de casos positivos. Un contraste se consideró estadísticamente significativo cuando el valor de p era inferior a 0,05. Debido al pequeño tamaño de la muestra se construyeron intervalos de confianza conservado-

res, del 99% de probabilidad. Las diferencias del valor teórico fueron testadas usando el test binomial con un valor probatorio de 0,01 (véase más adelante). El poder de estas comparaciones fue computado para suministrar el nivel de seguridad en las comparaciones¹⁴.

Resultados

De los 23 pacientes sólo en 21 casos se estudiaron al menos 4 variables (tabla III), ya que en 7 no se pudieron analizar los eosinófilos en esputo por la imposibilidad de obtener una muestra. Para resaltar la relevancia de los criterios diagnósticos se estableció una serie de tablas de contingencia entre las siguientes variables, medidas de en a dos: IgE-total superior a 100 kU/l, RBD positiva, cifra de eosinófilos en sangre significativa, cifra de eosinófilos en esputo significativa y RAST.

Se halló una asociación significativa entre eosinófilos en esputo y RBD positiva (prueba exacta de Fisher, p = 0,026). La variable eosinófilos en esputo también se correlacionó positivamente con una cifra de eosinófilos en sangre aumentada (prueba exacta de Fisher, p = 0,013). Estas correlaciones positivas indican que, en nuestra experiencia, el incremento de eosinófilos en esputo se produce cuando existe RBD positiva o una cifra de eosinófilos en sangre significativa. Debido a que no se encontró dependencia entre los eosinófilos en sangre y la RBD positiva (prueba exacta de Fisher, p = 0,074), la variable eosinófilos en esputo se consideró superflua cuando se usa para criterios diagnósticos, una vez medidas la RBD y la cifra de eosinófilos en sangre, ya que el 100% de los casos los pacientes con una cifra de eosinófilos en esputo positiva tenía las dos variables presentes, tanto eosinófilos en sangre como RBD positiva. Así pues, los eosinófilos en esputo son de poca ayuda cuando se registran a la vez la RBD y los eosinófilos en sangre, dada su dependencia con los mismos. Ningún otro par de variables fueron correlacionadas a un nivel de significación de p de 0,05 o menor.

Una vez deducida la independencia de las variables una a una, se propusieron las 4 variables válidas para considerar casos positivos de perfil asmático en aquellos pacientes que cumplían tres o más variables positivas: IgE total, RBD positiva, eosinófilos en sangre positivo o RAST positivo. Se encontró a 10 pacientes que cumplían estas condiciones de un total de 21 sujetos analizados, con lo que se objetiva una proporción empírica de 0,48. Por tanto, con esta muestra y un intervalo de confianza del 99,9%, la proporción de perfil asmático en una población con enfisema grave estaría entre el 17,6 y el 79,6% de los pacientes. Este intervalo de confianza es bastante amplio dado el pequeño tamaño de la

**TABLA III
Resultados**

Variables	N.º de casos analizados	Casos positivos	Casos negativos	Proporción de positivities
Respuesta aguda a broncodilatadores	22	15	7	68,1%
Eosinofilia en sangre periférica	23	13	10	56,5%
Eosinófilos en esputo	16	8	8	50%
IgE sérica total significativa	22	14	8	63,6%
IgE específica significativa	23	11	12	47,8%

muestra analizada, cifrada en 21 pacientes.

Discusión

El estado actual de la bibliografía respecto a los procesos que cursan con OCFA sigue todavía sin aclarar el papel del asma como factor de riesgo para el desarrollo de EPOC-enfiseма del fumador¹⁵. Muchos investigadores consideran en principio que, en los casos de enfiseма, no deberían darse características asmáticas. Sin embargo, la mayoría de los autores también acepta que entre enfiseма y asma existe un amplio grado de solapamiento. Nuestros resultados apuntan a que casi la mitad de los enfermos con enfiseма avanzado ($FEV_1 < 50\%$ del previsto) presentan características asmáticas, por lo que este trabajo contribuirá aún más a la polémica sobre la conceptualización clínica de las relaciones entre enfiseма y asma.

El papel de la inflamación eosinófila o de la inflamación neutrófila en la evolución de la función pulmonar en la EPOC es un motivo de discusión en la actualidad¹⁶. Existen cada vez más pruebas de la vinculación entre EPOC del fumador y el asma crónica, sobre todo desde que se publican resultados fiables sobre la inflamación en bronquios o parénquima pulmonar a través del análisis histológico de enfisemas avanzados, y también desde que se ha generalizado la incorporación del esputo inducido en la práctica clínica. Sólo recientemente se han publicado trabajos sobre la inflamación de los tejidos en enfiseма que han apuntado la posibilidad de una predisposición alérgica en algunos pacientes con enfiseма grave¹⁷⁻¹⁹. Nagai et al¹⁹ analizaron muestras pulmonares procedentes de necropsias de 41 pacientes con EPOC y estudiaron las relaciones entre las mismas y la respuesta a broncodilatadores; dichos autores observaron que el FEV_1 estaba afectado negativamente por la eosinofilia bronquial para unos parámetros dados de enfiseма y, además, demostraron que la respuesta a broncodilatadores se asociaba a eosinofilia bronquial¹⁹. Y cuando se hace una selección estricta de fumadores con EPOC sin que tengan antecedentes de asma ni prueba de broncodilatadores positiva, la biopsia bronquial detecta, en casi la mitad de los pacientes, inflamación eosinófila y engrosamiento de la membrana basal reticular, como apuntan Chanez et al⁵. Este mismo autor dedujo que dentro del grupo de las EPOC parece existir un subgrupo que tiene buena respuesta a corticoides orales en el FEV_1 , y que la inflamación subyacente en esos casos tiene características asmáticas.

Respecto a la contribución del esputo inducido, se ha demostrado que hasta el 40% de los pacientes con EPOC pueden tener inflamación eosinófila de la vía aérea²⁰. La existencia de eosinofilia en el esputo en las exacerbaciones en pacientes fumadores con EPOC se ha atribuido al efecto del humo del tabaco, pero también puede deberse a otras causas como alérgenos inhalados o sustancias químicas sensibilizantes⁶. Sin embargo, la importancia es doble cuando se detecta la existencia de la bronquitis eosinófila, un hallazgo típico de la inflamación asmática, definida como la bronquitis

con eosinófilos en esputo en cifras superiores al 2,5%, ya que responde a la corticoterapia y también porque puede evolucionar a una OCFA irreversible^{21,22}. Y todavía existe mucho desconocimiento sobre la historia natural de la bronquitis eosinófila, una entidad que se sabe que puede pasar inadvertida o manifestarse mediante un síndrome de tos crónica o con otros síntomas respiratorios, como expectoración crónica. En nuestro estudio objetivamos que el 50% de los pacientes con enfiseма avanzado de los que se pudo obtener muestra presentaba eosinofilia en esputo significativa (8 de 16 casos). También demostramos que, cuando la eosinofilia en esputo está presente, el paciente tendría en el 100% de los casos una RBD positiva y además eosinofilia en sangre significativa. Así pues, según nuestro estudio, se podría predecir la existencia de bronquitis eosinófila por la coexistencia en un paciente dado de eosinofilia en sangre significativa y RBD positiva, aunque, dado el pequeño número de pacientes de este estudio, se necesitaría confirmar este aserto con un estudio más amplio.

Como al asma se puede definir como una inflamación eosinófila de la vía aérea con criterios adicionales de sensibilización alérgica e hiperreactividad bronquial, se incluyen aquí estos análisis en pacientes con enfisemas que cursan con OCFA moderada o avanzada, para dilucidar si están o no presentes ambas entidades. Ya que se ha publicado que los fumadores de cigarrillos pueden tener concentraciones incrementadas de IgE sérica y de eosinófilos en sangre³, aquí reconocemos la presencia de por lo menos tres variables como dato indicativo de asma implícita. Nosotros encontramos que el 48% de los enfisemas graves (10 de 21 pacientes) tenían al menos tres características vinculadas al asma, que definimos como presencia de perfil asmático. El dato ampliado con un intervalo de confianza del 99% de probabilidades pone de manifiesto que entre el 17,6 y el 79,6% de los pacientes con enfiseма avanzado tendrían dicho perfil.

El papel de la sensibilización alérgica y la hiperreactividad bronquial como factores de riesgo para la EPOC es todavía poco claro. La tasa de declinación del FEV_1 se ha asociado con una IgE sérica elevada y con eosinofilia en sangre periférica, aunque la declinación es mayor en el asma intrínseca que en la extrínseca^{23,24}. Si todos nuestros pacientes eran fumadores o ex fumadores significativos, el perfil asmático presente podría haber contribuido a la aceleración de la caída del FEV_1 , un razonamiento ya expuesto en el estudio epidemiológico sobre 4.000 individuos de Apostol et al, quienes señalaron que la combinación de asma y hábito tabáquico tenía un efecto sinérgico sobre el descenso del FEV_1 ²⁵. La hiperreactividad bronquial como dato aislado no es lo suficientemente sensible y específica para el diagnóstico de asma, ya que el efecto geométrico del estrechamiento de la vía aérea puede causar hiperreactividad en los pacientes con OCFA de cualquier causa. Sin embargo, estudios como el Lung Health Study demostraron que la hiperreactividad bronquial en fumadores seguidos durante 5 años fue un factor indudable para colaborar en el descenso acelerado de la función pulmonar²⁶.

En nuestro estudio no exponemos los datos de ante-

cedentes asmáticos de los pacientes, lo que puede constituir *a priori* un defecto en el proceso de selección de los mismos, pero creemos que si sólo nos basamos, para el diagnóstico de asma en el adulto, en los síntomas clínicos, podemos confundir el diagnóstico con EPOC, sobre todo si el paciente es también fumador¹⁷. Otra limitación de nuestro estudio es que no registramos la respuesta de FEV₁ a un tratamiento prolongado con corticoides, que no se realizó previamente en ningún paciente. Una serie de espirometrías seriadas durante un largo tiempo tendría más objetividad para el diagnóstico de asma, pero no disponemos de esos datos en este estudio²⁷. De ahí que se necesiten otros estudios más objetivos para acercarse lo más posible al diagnóstico de asma, como la biopsia bronquial o el análisis del esputo u otros parámetros de sensibilización alérgica como los expuestos en este estudio. En nuestra experiencia, los pacientes fumadores o ex fumadores adultos que presentan dificultad para etiquetarlos de asma o enfisema del fumador pueden constituir un porcentaje significativo de los portadores de OCFA, y por ello podrían ser objeto de estudios más extensos que el aquí expuesto para refrendar o refutar las conclusiones.

Nuestros resultados sobre la estrecha vinculación entre asma y enfisema del fumador dan cobertura a la hipótesis o teoría holandesa del origen y desarrollo de la OCFA, que presume una interacción entre factores genéticos y ambientales en todos los pacientes con enfermedad pulmonar crónica no específica, ya sean asma o EPOC, ya que sospechamos que nuestros datos del perfil asmático están presentes porque el asma y el enfisema están implícitos en un mismo paciente¹⁰. Por tanto, y de acuerdo con la mencionada hipótesis, puede ser de interés investigar la sensibilización alérgica y la respuesta aguda a broncodilatadores también en los pacientes con enfisema avanzado o, mejor todavía, en las fases incipientes de la declinación del FEV₁, por la posibilidad entonces de mejorar el curso de éste mediante terapia antiinflamatoria, y no sólo evitando el hábito tabáquico.

BIBLIOGRAFÍA

- Burrows B. Epidemiologic evidence for different types of chronic airflow obstruction. *Am Rev Respir Dis* 1991;143:1452-5.
- Weiss ST. Atopy as a risk factor for chronic obstructive pulmonary disease. Epidemiologic evidence. *Am J Crit Care Med* 2000; 162(Suppl):134-6.
- O'Connor GT, Sparrow D, Weiss ST. A prospective longitudinal study of methacholine airway responsiveness as a predictor of pulmonary function decline: the Normative Aging Study. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:87-92.
- Jeffery PK. Remodeling in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164(Suppl):28-38.
- Chanez P, Vignola AM, O'Shaughnessy T, Enender I, Li D, Jeffery K. Corticosteroid reversibility in COPD is related to features of asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155:1529-34.
- Hargreave FE, Leigh R. Induced sputum, eosinophilic bronchitis, and chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:553-7.
- Lange P, Parner J, Vestbo J, Shnorh P, Jensen G. A 15-year follow-up study of ventilatory function in adults with asthma. *N Engl J Med* 1999;339:1194-2000.
- American Thoracic Society. ATS statement standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152(Suppl):77-121.
- Cooper JD, Trulock EP, Triantafyllou AN, Patterson GA, Pohl MS, Deloney PA, et al. Bilateral pneumectomy (volume reduction) for chronic obstructive pulmonary disease. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995;109:106-19.
- Sluiter HJ, Koeter GH, De Monchy JGR, Postma DS, DE Vries K, Orié NGM. The Dutch Hypothesis (chronic non-specific lung disease) revisited. *Eur Respir J* 1991;4:479-89.
- Pacheco Galván A. Hipersensibilidad a *Candida albicans* en una población afecta de obstrucción crónica al flujo aéreo. Análisis mediante marcadores inmunológicos específicos [tesis doctoral]. Madrid: Universidad de Alcalá, 1998.
- American Thoracic Society. Guidelines for the evaluation of impairment/disability in patients with asthma. *Am Rev Respir Dis* 1993;147:1056-61.
- Annema JT, Sparrow D, O'Connor GT, Rijcken B, Koeter GH, Postma DS, et al. ST. Chronic respiratory symptoms and airway responsiveness to methacholine are associated with eosinophilia in older men; the Normative Aging Study. *Eur Respir J* 1995;8:62-9.
- Cohen J. Statistical power analysis for the behavioral sciences. 2nd edition. Hillsdale: Lawrence Earlbaum Associates, 1988.
- Reed Ch E. The natural history of asthma in adults: the problem of irreversibility. *J Allergy Clin Immunol* 1999;103:539-47.
- Balzano G, Stefanelli F, Iorio C, De Felice A, Melillo EM, Martucci M, et al. Eosinophilic inflammation in stable chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:1486-92.
- Fujimoto K, Kubo K, Yamamoto H, Yamaguchi S, Matsuzawa Y. Eosinophilic inflammation in the airway is related to glucocorticoid reversibility in patients with pulmonary emphysema. *Chest* 1999;115:697-702.
- Haraguchi M, Shimura S, Shirato K. Morphologic aspects of airways of patients with pulmonary emphysema followed by bronchial asthma-like attack. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:638-43.
- Nagai A, Thurlbeck WM, Cono K. Responsiveness and variability of airflow obstruction in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151:635-9.
- Pizzichini E, Pizzichini MMM, Gibson PG, Parameswaran K, Gleich GJ, Berman L, et al. Sputum eosinophilia predicts benefit from prednisone in smokers with chronic obstructive bronchitis. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158:1511-7.
- Gibson PG, Fujimura M, Niimi A. Eosinophilic bronchitis: clinical manifestations and implications for treatment. *Thorax* 2002; 57:178-82.
- Brightling CE, Woltman G, Wardlaw AJ, Pavord ID. Development of irreversible airflow obstruction in a patient with eosinophilic bronchitis without asthma. *Eur Respir J* 1999;14:1228-30.
- Annesi I, Orszczyzn MP, Frette C, Neukirch F, Orvoen E, Kauffmann F. Total circulating IgE and FEV₁ in adult men. An epidemiologic longitudinal study. *Chest* 1992;101:642-8.
- Cline MG, Dodge R, Lebowitz MD, Burrows B. Determinants of percent predicted FEV₁ in current asthmatic subjects. *Chest* 1994; 106:1089-93.
- Apostol GC, Jacobs DR, Tsai AW, Crow RS, Williams OD, Townsend MC, et al. Early life factors contribute to the decrease in lung function between ages 18 and 40. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:166-72.
- Tashkin DP, Altose MD, Connett JE, Kanner RE, Lee WW, Wise RA. Methacholine reactivity predicts changes in lung function over time in smokers with early chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:1802-11.
- US Department of Health and Human Services, Public Health Service, National Heart Lung and Blood Institute. Bethesda (Maryland): Expert Panel report II: guidelines for the diagnosis and management of asthma; april 1997. NIH Publication n.º 97-4051.