

Diagnóstico precoz de la inflamación de la vía aérea en el fumador: la asignatura pendiente

A. Pacheco Galván

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

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) es una enfermedad heterogénea y su seña de identidad es la limitación crónica al flujo aéreo (LCFA) poco reversible, producida por la interacción entre el humo de tabaco, otros contaminantes ambientales, las infecciones y, más dudosamente, la inflamación bronquial eosinófila. Sin embargo, recientes investigaciones apuntan a que estos condicionantes deben ser revisados en el inicio de la enfermedad para mejorar la eficacia sobre su progresión. Este razonamiento se justifica porque es probable que reduzcamos demasiado el estudio e intervención en la EPOC a su fase más avanzada. El problema del excesivo y creciente número de pacientes con EPOC se ha vinculado a varios motivos: que la enfermedad es de comienzo insidioso y que, además, es evidente la subestimación de su morbilidad por parte del paciente, por lo que acude tarde a la intervención del especialista, y que no existe una óptima concienciación médica del problema epidemiológico, sobre todo en atención primaria. Y cuando se hacen programas activos de detección de la EPOC, los resultados no dejan de sorprender, como el ejemplo de un estudio reciente realizado en nuestro país, donde hasta un 22% de los casos de EPOC insospechada se diagnosticaron mediante un programa de cribado en una población fumadora seguida en atención primaria¹. Por otro lado, el futuro es poco esperanzador, ya que para el año 2020 se prevé que la EPOC pase de ser la sexta a la segunda causa de muerte en el mundo². Estos datos obligan a replantear si nos esforzamos lo suficiente en investigar la fase previa al desarrollo de la LCFA en la EPOC.

La EPOC se anuncia muchos años antes del comienzo de la LCFA, durante el período “no diagnóstico” de la espirometría, y el humo de tabaco casi siempre está en la escena, pero es seguro que cuenta en ciertas ocasiones con cómplices muy eficaces para colaborar en el desarrollo de la LCFA. Ahora el cambio en el enfoque de la EPOC resulta de considerar esta entidad, igual que ocurre con el asma, como un enfermedad inflamatoria de la vía aérea (IVA) y del parénquima que daña las es-

tructuras broncopulmonares, provoca remodelaciones anómalas en las mismas y deviene en pérdida de función pulmonar progresiva mucho antes que lo detecte la espirometría. La razón para criticar la visión funcional exclusivista que hasta ahora se tenía es que, cuando la espirometría detecta la LCFA según los parámetros aceptados, el problema ya está instaurado, o sea, que la inflamación de vía aérea-parénquima ya ha dejado su huella, y aunque se abandone el hábito de fumar el proceso inflamatorio puede resultar ya imparable³. De ahí la necesidad de revisar los acontecimientos inflamatorios durante la fase “silenciosa” de la espirometría, es decir, la necesidad de saber más sobre cómo se equiparan aquellos parámetros que aún no son patológicos (volumen espiratorio forzado en el primer segundo [FEV₁] > 80% y FEV₁/capacidad vital forzada [FVC] > 70%) con los síntomas que presenta el paciente y sobre todo con la IVA subyacente. Lo habitual durante ese período sin alteración espirométrica es que se etiquete al paciente de bronquitis crónica del fumador, un diagnóstico que quizá adolezca de falta de especificidad. El paciente, a su vez, responsabiliza de todos sus síntomas al tabaco como el causante global de su clínica y no se plantea consultar al médico, o éste le trata con antibióticos y algún mucolítico. Probablemente esté ocurriendo una paradoja, y es que al conceder excesivo protagonismo al tabaco nace el fracaso de la eficacia preventiva del deterioro acelerado de la función pulmonar que se desarrolla sólo en algunos fumadores.

Si la necesidad es perfilar mejor la IVA subyacente en el fumador, un ejemplo paralelo es el asma, donde existen tres períodos del desarrollo progresivo de la enfermedad: IVA subclínica, IVA sintomática y por último afectación de la función pulmonar^{4,5}. El hecho aislado de una espirometría en el rango de la normalidad en un fumador no es pues suficiente, sino que sería más eficaz conocer el ritmo de descenso de su FEV₁, y por eso los trabajos epidemiológicos que analizan los motivos del descenso del FEV₁ en el fumador merecen ahora la máxima atención para intentar aplicar a la clínica diaria lo que parece evidente en esos estudios.

Se sabe que sólo uno de cada 5 o 6 fumadores son susceptibles de desarrollar la EPOC, esto es, que a lo largo de muchos años desarrollan la LCFA por la declinación excesiva del FEV₁. El individuo que fuma tiene una caída anual del FEV₁ de aproximadamente 90 ml,

Correspondencia: Dr. A. Pacheco Galván.
Servicio de Neumología. Hospital Ramón y Cajal.
Ctra. Colmenar, km 9. 28034 Madrid. España.
Correo electrónico: apacheco@separ.es

Recibido: 9-12-2002; aceptado para su publicación: 3-2-2003.

comparados con los 20 ml por año del no fumador. Sin embargo, hace ya muchos años que Burrows et al⁶ establecieron, mediante modelos de regresión para predecir el futuro del FEV₁, que el tabaco sólo explica el 15% de la variabilidad del FEV₁. Así pues, es necesario explorar la presencia de otros factores de riesgo adicionales. Además de una pobre función pulmonar por afecciones bronquiales en la infancia y el escasamente frecuente déficit de alfa-1-antitripsina, el asma puede “conectar” el deterioro del FEV₁ y el hecho de fumar⁷. Más concretamente, la hiperreactividad bronquial (HRB) y la inflamación eosinófila de vía aérea. En estos últimos años se han publicado sobre el asma tres estudios epidemiológicos cuyas conclusiones no admiten dudas sobre la finalización del asmático en LCFA irreversible cuando se introduce adicionalmente el factor tabaco. Apostol et al⁸, en su estudio sobre 4.000 individuos, analizaron el deterioro del FEV₁ y concluyeron que una reducción patológica del FEV₁ se alcanzaba en el 17,8% de asmáticos que fuman, a diferencia del 8,5% en asmáticos que no fuman. Esta misma idea, la del sinergismo entre fumar y asma, se pone de manifiesto en el Copenhagen City Heart Study⁹, donde, tras estudiar a 17.000 sujetos durante 18 años, se concluye que a la edad de 60 años un fumador sin asma tiene un FEV₁ promedio de 3,05 l, comparado con los 1,99 l de un individuo de igual edad y altura, pero fumador y con asma. Finalmente, Tracey et al¹⁰, en un artículo sobre individuos fumadores de más de 65 años, señalaron que la atopía y el incremento de la HRB eran predictores significativos del deterioro acelerado del FEV₁. Se deduce de estos análisis que entre la inflamación ligada al asma y la producida por el humo de tabaco se mantiene un notable grado de sinergia que no podemos soslayar en el estudio del paciente individual. Estos estudios están en consonancia con la hipótesis holandesa de los trastornos obstructivos crónicos de vía aérea, la cual establece un origen común de asma y de la EPOC, vinculado en un principio a la sensibilización alérgica y a la HRB, así como a interacciones diversas en la evolución, incluyendo el tabaco, que abocan al final a distintos fenotipos de LCFA.

Desde hace muchos años se conoce que el humo de tabaco produce inicialmente una IVA permanente en los bronquiolos respiratorios sin destrucción de tejido ni fibrosis, por lo que se asume que es una IVA potencialmente reversible. Pero ¿los fumadores que desarrollan LCFA presentan una IVA distinta de aquellos que no la manifiestan? Los fumadores que desarrollan EPOC tienen un incremento de la inflamación y de la fibrosis además de una hipertrofia del músculo liso, y esa inflamación tiene un carácter progresivo. En la luz bronquial del paciente con EPOC existen neutrófilos y en la pared del bronquio hay un aumento del número de linfocitos CD8 cuando se comparan esas biopsias con las de fumadores que no desarrollan EPOC¹¹. No obstante, también se ha comprobado en otros estudios histológicos que la LCFA en fumadores, a diferencia de lo que ocurre en no fumadores, se asocia a la presencia de eosinófilos activados en la submucosa de grandes bronquios¹². El número de eosinófilos también está incrementado durante las exacerbaciones de la bronquitis crónica

(BC), y se ha demostrado recientemente que existe una relación de ese aumento con la presencia del quimioatrayente de eosinófilos RANTES, que no se sabe si se mantiene en la fase postaguda¹³. De hecho, la conocida eficacia de los corticoides en las reagudizaciones de la EPOC puede ser debida a que el patrón bronquial inflamatorio presenta una eosinofilia predominante en la vía aérea¹¹. De un tiempo a esta parte se publican cada vez más trabajos que ponen en entredicho los conceptos rígidos y excluyentes entre EPOC y asma desde el punto de vista de la IVA, y se describen con extraordinaria frecuencia entidades consideradas “puentes” entre la EPOC y el asma: EPOC eosinófila, EPOC con mastocitosis de mucosa bronquial, asma con predominio de neutrófilos, bronquitis eosinófila, etc. Algunos autores son partidarios de que se considere la LCFA como un síndrome, o el resultado final de varias causas que desembocan en obstrucción permanente de la vía aérea, y que abarcaría un amplio abanico, donde en sus dos extremos se situarían el asma juvenil extrínseca y el enfisema del fumador.

Hace ya más de 10 años se publicó un trabajo epidemiológico sobre la BC en su inicio que alertaba sobre la mayor declinación del FEV₁ cuando existía eosinofilia acompañante y señalaba el interés de investigar en esos casos el tratamiento temprano con esteroides por su potencial capacidad de enlentecer el deterioro del FEV₁¹⁴. El avance más importante en el análisis de la IVA es la disponibilidad del esputo inducido, una muestra fiable por ser reproducible, que analiza la IVA *in situ*, a diferencia de la eosinofilia en sangre, que se considera un marcador indirecto de la misma. Mediante el esputo inducido se describen ahora procesos como la bronquitis eosinófila (BE), que es una inflamación eosinófila de la vía aérea con más del 2% de eosinófilos en el esputo, sin que aún se haya detectado alteración alguna de la espirometría ni de la HRB. Se sabe muy poco de la verdadera frecuencia de la inflamación eosinófila temprana de la vía aérea, pero su búsqueda puede ser crucial y, por supuesto, también en fumadores, ya que es una inflamación que puede ser reversible con tratamiento antiinflamatorio. Contra el criterio simplista que sostiene que el paciente fumador presenta EPOC porque fuma, se alza el que intenta averiguar si un fumador concreto puede tener además alguna característica adicional, y se plantea analizar más profundamente su IVA temprana mientras nos mantenemos a la espera de que dentro de unos años el análisis genético nos señale claramente el paciente fumador susceptible a la pérdida acelerada del FEV₁.

El antiguo concepto clínico de BC como tos y/o expectoración que dura al menos tres meses durante dos años consecutivos ayuda poco a distinguir las formas iniciales de asma y BC. Sin embargo, sigue teniendo amplia vigencia esa definición, y suscita discrepancias porque su aplicación puede conseguir que no se indague más, al responsabilizar al tabaco de todos los síntomas, tanto los médicos como los pacientes. Los síntomas que diferencian la BC del asma han sido objeto de estudios que confirman variaciones en la verosimilitud de los diagnósticos establecidos. Por ejemplo, León Fábregas

et al¹⁵ demuestran el valor del cuestionario IAUTLD de síntomas respiratorios al conseguir diagnosticar correctamente al 91% de los bronquíticos crónicos y los asmáticos. Thiadens et al¹⁶, en Holanda, analizaron a 80 sujetos con síntomas de BC evaluados con cuestionarios, espirometría y test de metacolina, y encontraron que un 36,9% era en realidad pacientes asmáticos. Turner-Warwick y Openshaw¹⁷ señalaron que una historia de expectoración crónica no descartaba el diagnóstico de asma, pues hasta un 43% de sus pacientes asmáticos cumplían los criterios de BC. Es posible que la causa de estas discrepancias sea la escasa consistencia del diagnóstico de asma, sobre todo la de comienzo tardío, y también la confusión de los síntomas en los asmáticos que fuman. Según la última reunión de expertos del programa de Educación Nacional de Asma de EE.UU.¹⁸, el asma debe sospecharse igualmente en presencia de algunos de estos síntomas: tos, expectoración, sibilancias, tirantez torácica o disnea. Al respecto, el Normative Aging Study de 1995 establecía que los sujetos con síntomas respiratorios crónicos como asma, sibilancias, disnea, tos crónica y producción de esputo tenían más incremento de HRB y más eosinófilos en sangre que el grupo control de pacientes sin síntomas, una vez ajustados la edad y el hábito tabáquico¹⁹. Por todo ello, es muy posible que el asmático adulto con inflamación eosinófila bronquial achaque todos sus síntomas a la BC y siga fumando, en contra de la opinión generalizada de que el asmático fuma menos de lo habitual (es posible que esto sí ocurra en el asma extrínseca de la juventud). Existen muy pocos estudios que seleccionen a individuos fumadores en el grupo de los asmáticos por el temor a confundir asma con EPOC y, consiguientemente, es un tanto misteriosa la coexistencia de la IVA ligada al humo de tabaco con la IVA mediada por la inflamación bronquial eosinófila. Sin embargo, también existen estudios que, cuando analizan exclusivamente la LCFA sin etiquetarla de origen de BC o asma, demuestran que en los fumadores la producción prolongada de esputos y las sibilancias ocasionales son marcadores clínicos de la reacción inflamatoria de la mucosa que pueden traducir una HRB o una eosinofilia en sangre o en esputo, y ambos son indicadores de inflamación eosinófila de la mucosa bronquial^{4,19-21}. Es posible que los árboles (el humo de tabaco) no nos dejen ver el bosque (la reacción inflamatoria en toda su amplitud).

La BE se describe más a menudo desde que se introdujo el esputo inducido en la práctica clínica. Está presente en más del 20% de los pacientes que presentan tos crónica, también en el asma tipo tos (BC pero con HRB) y en los pacientes con síntomas respiratorios sin repercusión funcional e incluso con reflujo gastroesofágico²². La importancia del diagnóstico de BE reside en que su evolución puede conducir a LCFA irreversible y que se puede tratar eficazmente con corticoides inhalados²³. Esta entidad, que evidentemente también está asociada al asma, ha sido demostrada igualmente en estados preasmáticos (IVA subclínica) y, según una publicación reciente, queda claro su potencial patogénico, porque con un tratamiento escaso de tres meses con be-

clometasona no se pudo evitar que al cabo de un año se desarrollara plenamente un 13% de diagnósticos de asma⁵. En la EPOC se ha estudiado la IVA temprana menos intensamente que en el asma. Linden et al²⁴ demostraron mayor cantidad de marcadores derivados del neutrófilo y del eosinófilo en los lavados bronquiales de BC del fumador sin LCFA, cuando los compararon con los procedentes de bronquíticos crónicos portadores de LCFA. Por otro lado, se sabe que en los casos de BC que ya han desarrollado la EPOC hay dos tipos de IVA que se abren paso cada vez más nítidamente: la EPOC neutrófila y la EPOC eosinófila. La neutrofilia en la vía aérea es más evidente en la EPOC grave¹¹. Sin embargo, Chanez et al²⁵ demostraron en fumadores con LCFA sin rasgos de asma y prueba de broncodilatadores negativa que hasta el 50% de sus pacientes tenían en el lavado broncoalveolar más eosinófilos y más proteína catiónica del eosinófilo que el resto, y por ello respondían al ensayo esteroide. También Pizzichini et al²⁶ describieron que, a través del estudio del esputo inducido, más del 40% de los pacientes con EPOC tenían evidencia de inflamación crónica eosinófila.

A su vez, la HRB parece que asume un papel más activo en la detección de IVA tanto en el asma como muy probablemente en la BC, ya que debería considerarse un testigo de los síntomas respiratorios. Los desencadenantes de la HRB han sido separados en inductores e inductores. Dependiendo del grado de la HRB subyacente, los inductores pueden causar varios grados de obstrucción reversible aguda principalmente mediante el broncospasmo (p. ej., inhalación de humo, agentes farmacológicos o aire frío). Los inductores, en cambio, provocan la HRB a través de un proceso inflamatorio (infecciones virales, alérgenos inhalados, sensibilizantes de bajo peso molecular y ozono). Se desconoce si el humo del tabaco provoca HRB permanente a través de algún alérgeno presente en el humo al que serían susceptibles sólo determinados individuos. De ser cierto, serían en realidad fumadores "atípicos atípicos", valga la expresión. A este respecto es curiosa la reciente información procedente de Japón que apunta la posibilidad de que el humo del tabaco pueda inducir una IVA aguda eosinófila (neumonía eosinófila) en fumadores demostrada por un test de provocación con humo de tabaco y por una prueba de estimulación linfocítica positiva con extractos de cigarrillos²⁷.

Ya en 1976 Barter y Campbell²⁸ demostraron que aquellos fumadores que tenían un test de metacolina positivo sufrían con los años una mayor disminución del FEV₁ que los no reactivos. Numerosos trabajos publicados más tarde, que también han analizado la evolución paralela de la HRB y la espirometría, encuentran que, efectivamente, existe una relación significativa de la HRB no sólo con el deterioro acelerado del FEV₁, sino además con síntomas respiratorios de todo tipo (tos, disnea, expectoración, sensación de tirantez torácica, sibilancias, etc.)^{20,21}.

Después de todo lo expuesto, se estará de acuerdo en que el tabaco es el principal factor de riesgo para desarrollar la LCFA con escasa reversibilidad, pero ¿es suficiente conformarse con actuar solamente sobre el abandono del

tabaco para evitar la progresión de la inflamación de la vía aérea desde su fase inicial? Desde que Anthonisen et al²⁹ publicaron su conocido estudio epidemiológico que relaciona el tabaco y la LCFA y que ha refrendado recientemente, en general así se asume, pero la pregunta no contestada todavía sería: ¿tienen todos los fumadores la misma IVA? Dos elucubraciones finales al respecto: a) puede ser interesante realizar un examen amplio que incluya el esputo inducido y un test de HRB en todos los fumadores con síntomas respiratorios crónicos y con una espirometría en el rango de la normalidad, porque es posible que se identifique tempranamente a subgrupos de riesgo susceptibles de tratamiento antiinflamatorio, y justificar de paso, más si cabe, el consejo efectivo y razonado para que abandonen el hábito de fumar, y b) quizá es el momento de deslazar nuestra mente de la pureza dogmática que asigna el diagnóstico de BC-EPOC a un paciente fumador con síntomas crónicos, porque puede ocurrir que por pensar sólo en el humo no queramos saber nada del incendio. Es posible que con la aceptación del término “síndrome de la limitación crónica al flujo aéreo” se provoque una ampliación del campo de perspectiva, una disposición intelectual que casi siempre es recomendable para contemplar lo complejo.

BIBLIOGRAFÍA

- Miravittles M, Fernández I, Guerrero T, Murio C. Desarrollo y resultados de un programa de cribado de la EPOC en atención primaria. El Proyecto PADO. Arch Bronconeumol 2000;36:500-5.
- Murray CJ, López AD. Alternative projection of mortality by cause 1990-2020: global burden of disease study. Lancet 1997;349:1498-504.
- Shapiro SD. End-stage chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med 2001;164:339-40.
- Hahtela T. The importance of inflammation in early asthma. Respiratory Medicine 1987;89:461-2.
- Ryttilä P, Metso T, Heikkinen K, Saarelainen P, Helenius JJ, Hahtela T. Airway inflammation in patients with symptoms suggesting asthma but with normal lung function. Eur Respir J 2000;16: 824-30.
- Burrows B, Knudson RJ, Cline MG, Lebowitz MD. Quantitative relationships between cigarette smoking and ventilatory function. Am Rev Respir Dis 1977;115:195-205.
- O'Byrne PM, Postma DS. The many faces of airway inflammation. Am J Respir Crit Care Med 1994;159:S41-S66.
- Apostol GC, Jacobs DR, Tsai AW, Crow RS, Williams D, 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.
- Lange P, Parner J, Vestbo J, Schnohr P, Jensen G. A 15-year follow-up study of ventilation function in adults with asthma. N Engl J Med 1998;339:1194-200.
- Tracey M, Villar A, Dow L, Coggon D, Lampe FC, Holgate ST. The influence of increased bronchial responsiveness, atopy and serum IgE on decline in FEV₁. A longitudinal study in the elderly. Am J Respir Crit Care Med 1995;151:656-62.
- Saetta M. Airway inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med 1999;160:S17-S20.
- Lams BEA, Sousa AR, Rees PJ, Lee TH. Subepithelial immunopathology of the airways in smokers with and without chronic obstructive pulmonary disease. Eur Respir J 2000;15:512-6.
- Zhu J, Quiu YS, Majumdar S, Gamble E, Matin D, Turato G, et al. Exacerbations of bronchitis: bronchial eosinophilia and gene expression for IL-4, IL-5, and eosinophil chemoattractants. Am J Respir Crit Care Med 2001;164:109-16.
- Lebowitz MD, Postma DS, Burrows B. Adverse effects of eosinophils and smoking on the natural history of newly diagnosed chronic bronchitis. Chest 1995;108:55-61.
- León Fábregas M, De Diego Damiá A, Perpiñá Tordera M. Utilidad del cuestionario de síntomas respiratorios IAUULD para el diagnóstico diferencial del asma bronquial y la bronquitis crónica. Arch Bronconeumol 2000;36:441-9.
- Thiadsen HA, Postma DS, De Bock GH, Huysman DA, Van Houwelingen HC, Springer MP. Asthma in adult patients presenting with symptoms of acute bronchitis in general practice. Scand J Prim Health Care 2000;18:188-92.
- Turner-Warwick M, Openshaw P. Sputum in asthma. Postgrad Med J 1987;63(Suppl 1):79-82.
- US Department of Health and Human Services, Public Health Service. National Heart Lung and Blood Institute. Expert Panel Report II: guidelines for the diagnosis and management of asthma. Bethesda (Maryland): NIH Publication n.º 97.4051, 1997.
- Annema JT, Sparrow D, O'Connor GT, Rijcken B, Koeter GH, Postma DS, et al. 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.
- Hospers JJ, Postma DS, Rijcken B, Weiss ST, Schouten JP. Histamine airway hyper-responsiveness and mortality from chronic obstructive pulmonary disease: a cohort study. Lancet 2000;356:1313-7.
- 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.
- Gibson PG, Fugimura M, Niimi A. Eosinophilic bronchitis: clinical manifestations and implications for treatment. Thorax 2000;57:178-82.
- Brightling CE, Woltman G, Wardlaw AJ, Pavord ID. The development of irreversible airflow obstruction in a patient with eosinophilic bronchitis without asthma. Eur Respir J 1999;14:1228-30.
- Linden M, Rasmussen JB, Piitulainen E, Tunek A, Larson M, Tegner H, et al. Airway inflammation in smokers with nonobstructive and obstructive chronic bronchitis. Am Rev Respir Dis 1993;148: 1226-32.
- Chanez P, Vignola AM, O'Shaughnessy T, Enander I, Li D, Jeffery PK, et al. Corticosteroid reversibility in COPD is related to features of asthma. Am J Respir Crit Care Med 1997;155:1529-34.
- Pizzichini E, Pizzichini MMM, Gibson P, 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.
- Matsui S, Yamashita N, Maruyama M, Araya J, Oda H, Fujita T, et al. Acute eosinophilic pneumonia induced by cigarette smoking: positive lymphocyte stimulation test of a cigarette extract. Nihon-Kokyu-Kakkai-Zasshi 2000;38:807-11.
- Barter CE, Campbell AH. Relationship of constitutional factors and cigarette smoking to decrease in one-second expiratory volume. Am Rev Respir Dis 1976;113:305-14.
- Anthonisen NR, Connett JE, Murria RP. Smoking and lung function of lung health study participants after 11 years. Am J Respir Crit Care Med 2002;166:675-9.