

Inflamación pulmonar y sistémica en 2 fenotipos de EPOC

José Luis Izquierdo^a, Carlos Almonacid^a, Trinidad Parra^b y Jaime Pérez^b

^aServicio de Neumología. Hospital Universitario. Guadalajara. España.

^bUnidad de Investigación. Hospital Universitario. Guadalajara. España.

OBJETIVO: Investigar si los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) con un mismo grado de limitación ventilatoria, pero diferente fenotipo clínico, presentan diferencias en el grado de respuesta inflamatoria pulmonar y/o sistémica.

PACIENTES Y MÉTODOS: Se estudió a 15 varones fumadores sin EPOC (grupo control) y a 39 varones con EPOC en situación clínica estable. Usando la relación factor de transferencia de monóxido de carbono/volumen alveolar (TLCO/VA%), se dividió a los pacientes con EPOC en 2 grupos: *a*) EPOC de predominio enfisema (EPOC-A; n = 15), y *b*) EPOC de predominio bronquitis crónica (EPOC-B; n = 24). La correcta clasificación de los pacientes se confirmó analizando aspectos clínicos y técnicas de imagen.

RESULTADOS: Las concentraciones medias \pm DE de interleucina-8 (IL-8) y de 8-isoprostano en el condensado de aire exhalado (CAE) fueron significativamente menores ($p < 0,05$ para la IL-8 y $p < 0,01$ para el 8-isoprostano) en los pacientes con predominio enfisematoso (IL-8: $0,34 \pm 0,70$ pg/ml; 8-isoprostano: $0,07 \pm 0,26$ pg/ml) que en los pacientes con bronquitis crónica (IL-8: $2,32 \pm 3,10$ pg/ml; 8-isoprostano: $1,77 \pm 2,98$ pg/ml) o que en los controles (IL-8: $3,14 \pm 4,59$ pg/ml; 8-isoprostano: $1,92 \pm 2,84$ pg/ml). Los valores de IL-8, leucotrieno B₄ y 8-isoprostano en el CAE se relacionaron significativamente con los valores de TLCO/VA% ($r = 0,30$, $p < 0,05$; $r = 0,29$, $p < 0,05$, y $r = 0,46$; $p < 0,01$, respectivamente), pero no con el volumen espiratorio forzado en el primer segundo. Existió una relación negativa entre los valores de IL-8 ($r = -0,31$; $p < 0,05$) y 8-isoprostano ($r = -0,51$; $p < 0,001$) en suero y CAE. Sin embargo, esta correlación no fue significativa para el leucotrieno B₄. No se observaron diferencias significativas entre fumadores activos y ex fumadores para IL-8, leucotrieno B₄ y 8-isoprostano en suero y CAE.

CONCLUSIONES: Los resultados de este estudio indican que en pacientes con EPOC la presencia de un fenotipo enfisematoso se acompaña de una menor respuesta inflamatoria y menor estrés oxidativo en el pulmón.

Palabras clave: EPOC. Fenotipo. Inflamación. Estrés oxidativo.

Systemic and Lung Inflammation in 2 Phenotypes of Chronic Obstructive Pulmonary Disease

OBJECTIVE: To study whether patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) at the same level of flow limitation but with different clinical phenotypes present different degrees of systemic and/or pulmonary inflammation.

PATIENTS AND METHODS: We studied 15 male smokers without COPD (control group) and 39 males with COPD in stable clinical condition.

The COPD patients were assigned to 2 groups based on the ratio of carbon monoxide diffusing capacity (DLCO) to alveolar volume (DLCO/VA) expressed as a percentage as follows: *a*) mainly emphysema (n=15) and *b*) mainly chronic bronchitis (n=24). Classification was determined by comparing both clinical features and diagnostic images.

RESULTS: Mean (SD) concentrations of interleukin 8 (IL-8) and 8-isoprostane in exhaled breath condensate (EBC) were significantly lower in patients with mainly emphysema (IL-8, $0,34 [0,70]$ pg/mL; 8-isoprostane, $0,07 [0,26]$ pg/mL) than in patients with chronic bronchitis (IL-8, $2,32 [3,10]$ pg/mL; 8-isoprostane, $1,77 [2,98]$ pg/mL) or in the controls (IL-8, $3,14 [4,59]$ pg/mL; 8-isoprostane, $1,92 [2,84]$ pg/mL); $P < .05$ for IL-8 comparisons and $P < .01$ for 8-isoprostane.

IL-8, leukotriene B₄, and 8-isoprostano in EBC correlated significantly with DLCO/VA (% of predicted) ($r=0,30$, $P < .05$; $r=0,29$, $P < .05$; and $r=0,46$, $P < .01$, respectively) but not with forced expiratory volume in 1 second. There was a negative correlation between EBC and serum levels of both IL-8 ($r=-0,31$; $P < .05$) and 8-isoprostane ($r=-0,51$; $P < .001$). The correlation between leukotriene B₄ concentrations in EBC and serum was not significant, however.

No significant differences were found between smokers' and ex-smokers' serum levels of IL-8, leukotriene B₄, 8-isoprostane in serum or EBC.

CONCLUSIONS: The results indicate that COPD patients with an emphysematous phenotype have a less intense inflammatory response and less oxidative stress in the lung.

Key words: COPD. Phenotype. Inflammation. Oxidative stress.

Proyecto financiado por Neumomadrid y SESCAM GC03002.

Correspondencia: Dr. J.L. Izquierdo.
Servicio de Neumología. Hospital Universitario.
Donantes de Sangre, s/n. 19002 Guadalajara. España.
Correo electrónico: jlizquierdo@sescam.org

Recibido: 19-9-2005; aceptado para su publicación: 15-11-2005.

Introducción

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) es un trastorno pulmonar inflamatorio que puede acompañarse de manifestaciones sistémicas¹. Actualmente una de las hipótesis más aceptadas para explicar la patogenia

de la EPOC es que la respuesta inflamatoria y el estrés oxidativo son los principales causantes de los cambios que se observan en las vías aéreas y en el parénquima pulmonar de estos pacientes. Sin embargo, una de las principales dificultades a la hora de abordar el estudio de la EPOC es que se trata de un proceso poco homogéneo². La EPOC agrupa una serie de procesos cuyo rango va desde el ambiguo término de "bronquitis asmática" hasta el enfisema bulloso. Lógicamente, el diferente sustrato morfológico de las lesiones debería condicionar diferencias en las respuestas clínicas, funcionales y en el pronóstico. Esta disparidad puede confirmarse fácilmente en la clínica diaria, donde, para un mismo grado de limitación al flujo aéreo, podemos encontrar respuestas terapéuticas y cursos evolutivos muy diferentes.

Hasta la fecha la mayor parte de los estudios que han investigado los marcadores inflamatorios y el estrés oxidativo en la EPOC han analizado los resultados de forma global, a pesar de que es un trastorno en el que pueden observarse diferentes grados de lesión en la vía aérea, en el parénquima pulmonar o a nivel sistémico. Posiblemente estas diferencias son las responsables de que, con el mismo grado de obstrucción al flujo aéreo, los pacientes presenten importantes diferencias en su situación clínica, en su deterioro funcional y en la presencia de comorbilidades.

Los fenotipos clásicos del enfisematoso (tipo A) o del bronquítico crónico (tipo B) son hallazgos frecuentes, a pesar de que el grado de solapamiento que existe en muchos pacientes hace difícil establecer puntos de corte estrictos que permitan dirigir el tratamiento. Sin embargo, demostrar diferencias en estos 2 grupos puede ser relevante, ya que, aunque pueda haber pacientes con lesiones mixtas, tal distinción puede ayudarnos a diseñar nuevas estrategias en el manejo de la EPOC o a entender mejor la variabilidad que se observa en estos pacientes.

El objetivo de este estudio es investigar si los pacientes con EPOC, con un mismo grado de limitación ventilatoria pero con diferente fenotipo clínico, presentan diferencias en el grado de respuesta inflamatoria pulmonar y/o sistémica.

Pacientes y métodos

Pacientes

Estudiamos a 15 varones fumadores sin EPOC (grupo control) y a 39 varones con EPOC en situación clínica estable. Tanto los controles como los pacientes habían fumado al menos 20 paquetes-año y no habían presentado ninguna exacerbación en los 3 meses previos al estudio. La EPOC se definió tomando como referencia la Global Initiative for Obstructive Lung Disease (GOLD)³. Todos los pacientes con EPOC habían recibido corticoides inhalados de forma regular durante los 3 meses previos al estudio (250 µg de fluticasona cada 12 h o 400 µg de budesonida cada 12 h). En todos los casos la valoración se realizó en una única visita, en la que, además de la evaluación clínica, se practicaron pruebas de función respiratoria, analítica elemental, determinación de proteína C reactiva de alta sensibilidad, anticuerpos antinucleares y recogida de condensado de aire exhalado (CAE). No se aceptó para el estudio a los pacientes con otras enfermedades pulmonares o sistémicas.

En función del factor de transferencia de monóxido de carbono corregido por el volumen alveolar (TLCO/VA%) se dividió a los pacientes con EPOC en 2 grupos: *a*) EPOC de predominio enfisema si el cociente TLCO/VA% era menor del 80% del teórico (EPOC-A; n = 15), y *b*) EPOC de predominio bronquitis crónica si los valores de TLCO/VA% eran superiores al 80% (EPOC-B; n = 24). La correcta clasificación de los pacientes se confirmó analizando aspectos clínicos y mediante técnicas de imagen, entre ellas, la tomografía axial computarizada (TAC) de tórax. La presencia o ausencia de hallazgos clinicoradiológicos indicativos de enfisema permitió confirmar la correcta inclusión de los pacientes en cada grupo, pero estos datos no se usaron como criterio de asignación ni se analizaron cuantitativamente. Las características de los sujetos estudiados se presentan en la tabla I. El estudio fue aprobado por el Comité de Ética del Hospital de Guadalajara y se obtuvo el consentimiento informado de todos los pacientes.

Función pulmonar

La espirometría, los volúmenes pulmonares y la prueba de difusión se realizaron mediante el sistema Master Lab (Jaeger, Würzburg, Alemania). Como valores teóricos se utilizaron los de la Comunidad Europea del Carbón y el Acero. Los valores de la prueba de difusión se corrigieron para el valor de hemoglobina mediante el método de Cotes et al⁴.

Obtención y procesamiento del condensado de aire exhalado

Las muestras del CAE se obtuvieron a la misma hora del día utilizando el condensador Anacon (Biostec, Valencia, España). Ningún paciente fumó en las 12 h previas a la recogida del CAE. Todos respiraron por la boca durante 15 min a volumen corriente, con oclusión nasal, utilizando un sistema valvular que evitaba la reinhalación y la contaminación con saliva. Todas las determinaciones se realizaron en condiciones estables de temperatura y humedad. El volumen medio (± desviación estándar) de CAE recogido fue de 2,02 ± 0,76 ml en los

TABLA I
Características de la población de estudio

	Controles	EPOC-B	EPOC-A
Edad (años)	56 ± 6	67 ± 8	68 ± 9
IMC (kg/m ²)	26 ± 3	27 ± 4	24 ± 4
Paquetes-año de cigarrillos	35 ± 24	46 ± 16	60 ± 25
Disnea (escala MRC) ^a	0,06 ± 0,25	1,42 ± 0,72	2,06 ± 0,59
FEV ₁ (l)	3,9 ± 0,7	1,48 ± 0,4	1,37 ± 0,52
FEV ₁ (%)	107 ± 18	54 ± 12	55 ± 16
FVC (l)	4,62 ± 0,7	2,95 ± 0,7	3,0 ± 0,6
FVC (%) ^b	104 ± 13	83 ± 14	92 ± 17
TLC (%)	99 ± 14	103 ± 4	113 ± 18
RV (%)	107 ± 39	141 ± 50	162 ± 42
TLCO (%) ^c	102 ± 24	94 ± 22	55 ± 10
TLCO/VA (%) ^c	113 ± 18	115 ± 25	61 ± 10
Neutrófilos × 10 ³ /ml	4,1 ± 1,5	5,1 ± 1,7	4,6 ± 1,1
Eosinófilos × 10 ³ /ml	1,77 ± 1,3	2,0 ± 1,1	0,86 ± 0,6
Linfocitos × 10 ³ /ml	2,6 ± 0,8	2,1 ± 0,6	1,9 ± 0,5
Inmunoglobulina E (UI/ml)	193 ± 240	134 ± 168	43 ± 53
ANA (positivo)	0	0	0
Fumadores activos	15/15	10/24	4/15

Valores expresados como media ± desviación estándar.

IMC: índice de masa corporal; MRC: Medical Research Council; FEV₁: volumen espiratorio forzado en el primer segundo; FVC: capacidad vital forzada; TLC: capacidad pulmonar total; RV: volumen residual; TLCO: factor de transferencia de monóxido de carbono; VA: volumen alveolar; ANA: anticuerpos antinucleares; EPOC-A y EPOC-B: enfermedad pulmonar obstructiva crónica con predominio de enfisema y con predominio de bronquitis crónica, respectivamente.

^ap < 0,01 entre ambos grupos de EPOC. ^bp < 0,05 entre ambos grupos de EPOC. ^cp < 0,000 entre ambos grupos de EPOC.

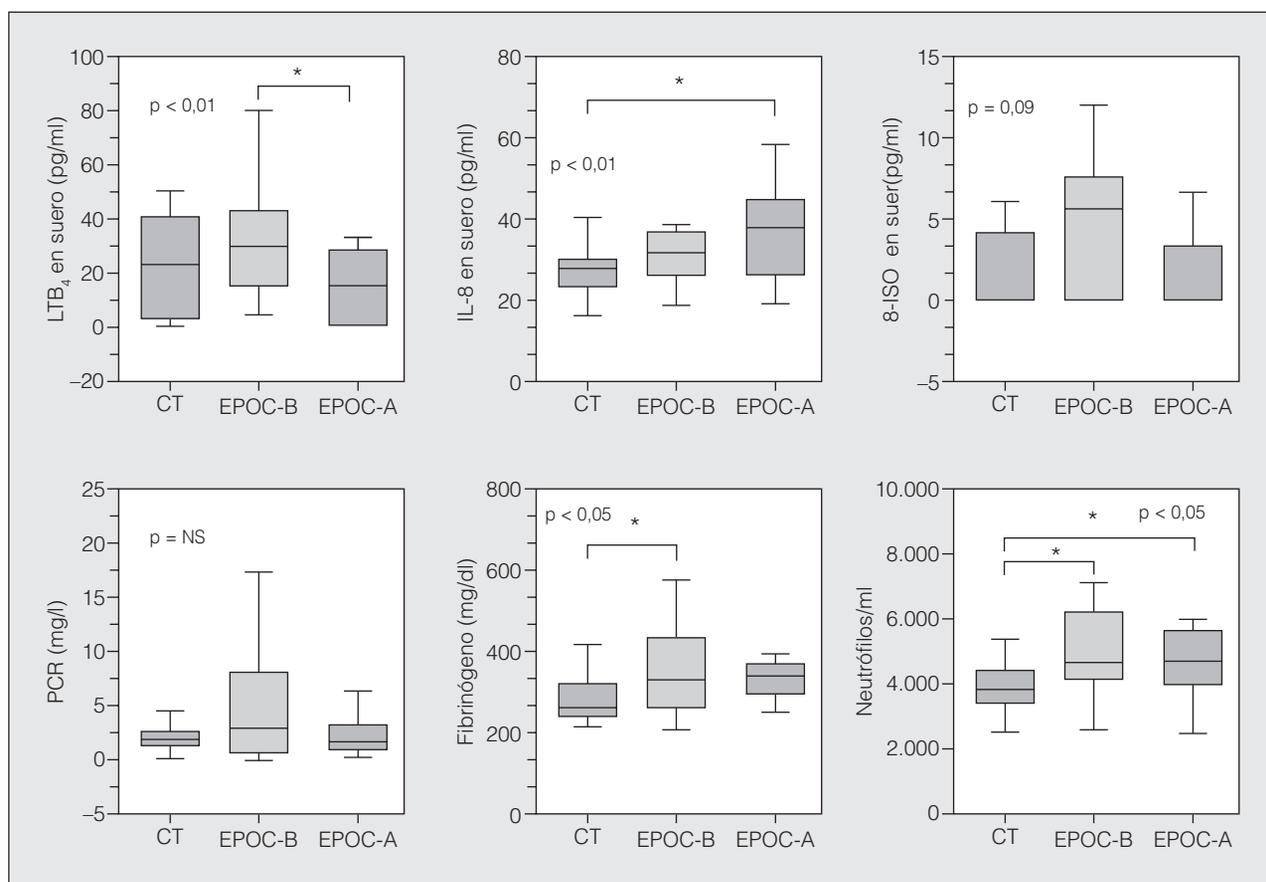


Fig. 1. Concentraciones de 8-isoprostano (8-ISO) y marcadores inflamatorios en el suero de los diferentes grupos. Los resultados se expresan como mediana, intercuartiles (caja) y rango. LTB₄: leucotrieno B₄; PCR: proteína C reactiva; IL-8: interleucina-8; CT: grupo control; EPOC-A y EPOC-B: enfermedad pulmonar obstructiva crónica con predominio de enfisema y con predominio de bronquitis crónica, respectivamente; NS: no significativo. *Diferencias significativas entre medias mediante el test de Dunn.

controles, de $2,42 \pm 1,17$ ml en los pacientes con EPOC-B y de $1,81 \pm 0,97$ en los pacientes con EPOC-A. Las muestras se distribuyeron en alícuotas de 200 μ l y algunas se almacenaron a -70°C para un análisis posterior. Otras muestras se liofilizaron. Las concentraciones de amilasa fueron indetectables en todas las muestras, lo que excluye contaminación salival.

Medida de interleucina-8, leucotrieno B₄, 8-isoprostano y pH

La interleucina-8 (IL-8) se analizó mediante un equipo de enzimoimmunoanálisis (BD Biosciences, San Diego, California, EE.UU.), sin reactividad cruzada identificada. Las muestras se liofilizaron y reconstruyeron en un cuarto del volumen original.

La cuantificación del leucotrieno B₄ (LTB₄) se realizó en la muestra sin liofilizar mediante un equipo específico (Cayman Chemical Company, Ann Arbor, Michigan, EE.UU.), con una reactividad cruzada con moléculas de la familia menor de los leucotrienos del 0,01%.

Analizamos el 8-isoprostano (8-ISO) como marcador de estrés oxidativo pulmonar. La cuantificación se realizó utilizando un equipo específico (Cayman Chemical Company, Ann Arbor, Michigan, EE.UU.).

En todos los casos las concentraciones por debajo del límite de detección se catalogaron como indetectables.

El pH del CAE se midió, sin gasear, inmediatamente después de su obtención. Las muestras se analizaron con un acidímetro (pH-Meter CG 840; Schott Ibérica, España).

Análisis estadístico

Los datos que mostraban una distribución normal se presentan como medias (\pm desviación estándar). La comparación de medias se realizó con los tests de Anova y de la t de Student con corrección de Bonferroni. Cuando los datos no presentaban una distribución normal se utilizaron pruebas no paramétricas. En estos casos se utilizaron los tests de Kruskal-Wallis y de Dunn para detectar diferencias entre grupos. La relación entre variables se analizó con el test de Spearman. Se consideró significativo un valor de $p < 0,05$.

Resultados

En la tabla I y en la figura 1 puede observarse que los pacientes con EPOC presentaron un número de neutrófilos significativamente mayor que el grupo control (EPOC-A: $4,6 \pm 1,1 \times 10^3/\text{ml}$; EPOC-B: $5,1 \pm 1,7 \times 10^3/\text{ml}$; controles: $4,1 \pm 1,5 \times 10^3/\text{ml}$). Sin embargo, no se observaron diferencias significativas entre los 2 fenotipos de EPOC. Respecto al grupo control, se observaron concentraciones séricas significativamente más elevadas de IL-8 en los pacientes enfisematosos (EPOC-A: $29,37 \pm 15,03$ pg/ml; EPOC-B: $29,17 \pm 32,89$ pg/ml; controles: $13,45 \pm 7,78$ pg/ml) y de fibrinógeno en el grupo bronquitis crónica (EPOC-A: 350 ± 102 mg/dl; EPOC-B:

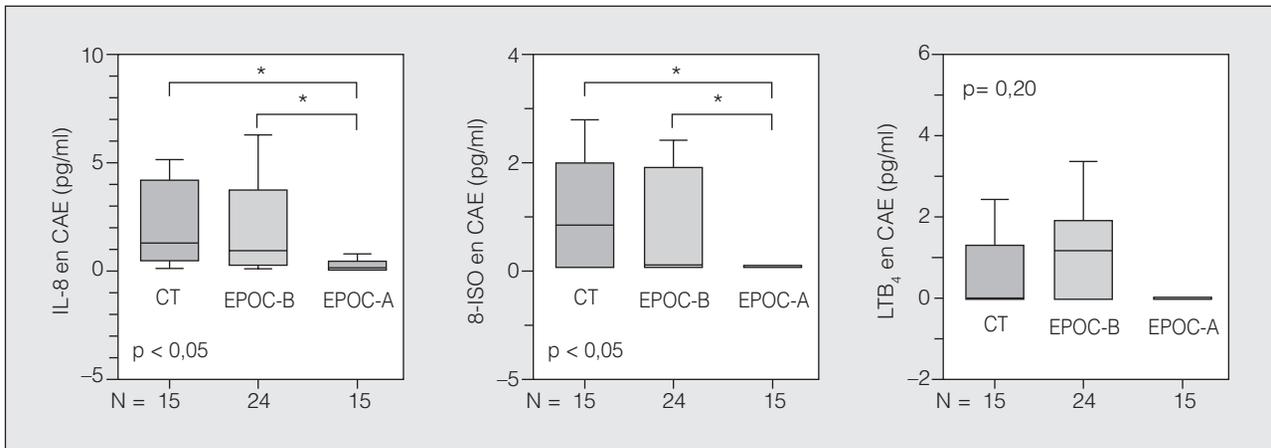


Fig. 2. Concentraciones de interleucina-8 (IL-8), 8-isoprostano (8-ISO) y leucotrieno B₄ (LTB₄) en el condensado de aire exhalado (CAE) de los grupos estudiados. Los resultados se expresan como mediana, intercuartiles (caja) y rango. CT: grupo control; EPOC-A y EPOC-B: enfermedad pulmonar obstructiva crónica con predominio de enfisema y con predominio de bronquitis crónica, respectivamente. *Diferencias significativas entre medias mediante el test de Dunn.

353 ± 180 mg/dl; controles: 246 ± 117 mg/dl). Sin embargo, tampoco se observaron diferencias significativas de estos parámetros entre los 2 fenotipos de EPOC. Cuando se analizaron los 3 grupos, no se observó un incremento estadísticamente significativo de 8-ISO y de la proteína C reactiva de alta sensibilidad. Los valores séricos de LTB₄ se encontraron significativamente reducidos en el grupo EPOC-A comparado con el grupo EPOC-B y control, respectivamente (fig. 1).

Las concentraciones de IL-8 y de 8-ISO en el CAE fueron significativamente menores (IL-8: p < 0,05; 8-ISO: p < 0,01) en los pacientes con predominio enfisematoso (IL-8: 0,34 ± 0,70 pg/ml; 8-ISO: 0,07 ± 0,26 pg/ml) que en los bronquíticos crónicos (IL-8: 2,32 ± 3,10 pg/ml; 8-ISO: 1,77 ± 2,98 pg/ml) o que en los controles (IL-8: 3,14 ± 4,59 pg/ml; 8-ISO: 1,92 ± 2,84 pg/ml). Aunque no se confirmó una diferencia significativa (p = 0,20) para LTB₄, sí fue posible observar una tendencia para valores más reducidos en el grupo EPOC-A (fig. 2). La muestra del pH en el CAE presentó valores significativamente más reducidos en los pacientes con EPOC que en grupo control, pero no identificamos diferencias significativas entre los 2 fenotipos de pacientes (fig. 3).

Los valores de IL-8, LTB₄ y 8-ISO en el CAE se relacionaron significativamente con los valores de TLC₀/VA% (r = 0,30, p < 0,05; r = 0,29, p < 0,05, y r = 0,46; p < 0,01, respectivamente), pero no con el volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV₁). Existió una relación negativa significativa entre IL-8 (r = -0,31; p < 0,05) y 8-ISO (r = -51; p < 0,001) en suero y CAE. Sin embargo, esta relación no fue significativa para el LTB₄. No se demostraron diferencias significativas para IL-8, LTB₄ u 8-ISO en suero y CAE entre fumadores activos y ex fumadores.

Discusión

Este estudio presenta 2 hallazgos relevantes. En primer lugar, hemos observado que, en una población bien

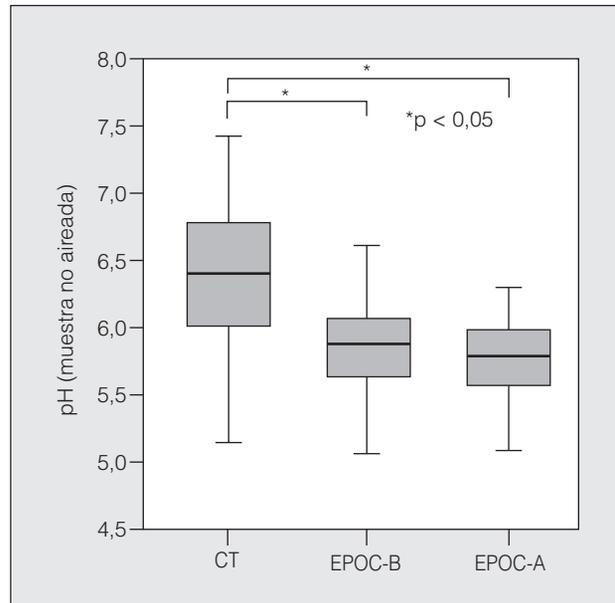


Fig. 3. Los valores del pH en la muestra del condensado de aire exhalado (CAE) fueron significativamente menores en los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), pero no se observaron diferencias significativas entre los 2 fenotipos. CT: grupo control; EPOC-A y EPOC-B: EPOC con predominio de enfisema y con predominio de bronquitis crónica, respectivamente.

definida de pacientes con EPOC, aquellos que presentan un fenotipo clínico de enfisema presentan valores más reducidos de IL-8 y de 8-ISO en el CAE. En segundo lugar, en pacientes con EPOC es posible observar un incremento en suero de IL-8 y otros marcadores inflamatorios, pero estas diferencias no se confirmaron entre los 2 fenotipos analizados. Por el contrario, los pacientes con EPOC-A presentaron una reducción significativa de LTB₄ en suero en comparación con el fenotipo EPOC-B y los controles. Estos resultados y la falta de relación positiva entre los valores de IL-8, LTB₄ y 8-ISO en el CAE y suero indican que las concentraciones

nes de marcadores inflamatorios y de estrés oxidativo pueden ser relativamente diferentes a nivel local y a nivel sistémico.

Resulta evidente que un mejor conocimiento de las manifestaciones pulmonares y sistémicas que acontecen en los pacientes con EPOC puede permitirnos un abordaje más dirigido, cuyo resultado podría ser un manejo más adecuado de estos pacientes.

Actualmente el tratamiento más habitual del paciente con EPOC incluye medicación inhalada. En presencia de inflamación o estrés oxidativo pulmonar, cuando se administra una medicación por vía inhalada, ésta puede modificar el proceso inflamatorio en las vías aéreas y en el parénquima pulmonar. Por este motivo, resulta lógico pensar que puede ser útil identificar qué pacientes tienen mayor actividad inflamatoria y/o oxidativa en el pulmón, independientemente de los valores del FEV₁. Una mejor caracterización de los diferentes fenotipos de EPOC podría permitirnos conocer mejor por qué la respuesta al tratamiento o la evolución clínica puede ser diferente con valores similares de FEV₁. Esta misma aproximación ha sido propuesta por Engelen et al^{5,6}. Estos autores fueron capaces de demostrar diferencias significativas en las características constitucionales no sólo entre pacientes con EPOC y controles, sino también entre pacientes con EPOC con predominio de bronquitis crónica y de enfisema, clasificados en este caso por parámetros clínicos estándar y TAC torácica⁷.

Hasta la fecha, cuando se ha analizado la respuesta inflamatoria o el grado de estrés oxidativo en el pulmón, no se ha tenido en cuenta que las diferencias que histológicamente pueden verse en el parénquima pulmonar y/o en las vías aéreas pueden traducirse en diferentes respuestas locales y/o sistémicas⁸⁻¹⁴. La característica más importante del enfisema pulmonar es la pérdida de parénquima pulmonar, vasos y pequeñas vías aéreas. Por este motivo podemos conjeturar que los pacientes con mayores cambios enfisematosos podrían tener, en conjunto, menos carga inflamatoria y estrés oxidativo pulmonar y, si éste es el origen de los cambios séricos, esto también debería ocurrir a nivel sistémico. Independientemente, algunos fumadores con enfisema pulmonar podrían tener lesiones panacinares, que se caracterizan por un bajo grado de inflamación en las pequeñas vías aéreas^{2,15}.

En los últimos años ha existido un gran interés por el análisis de diversos componentes recogidos en el CEA como un método no invasivo para estudiar la respuesta inflamatoria y oxidativa en el pulmón¹⁶. La detección de mediadores no volátiles y de marcadores inflamatorios como la IL-8, el 8-ISO, el LTB₄ y el pH puede ayudar a detectar lo que sucede en el aparato traqueobronquial y en los alveolos. Si éste es el origen de estos marcadores, la pérdida de parénquima, vasos y pequeñas vías aéreas debería asociarse con un descenso de mediadores en el CAE de este subgrupo de pacientes con EPOC.

Nuestro estudio, que debe considerarse piloto, apunta a que, para el mismo grado de limitación ventilatoria, los sujetos con predominio enfisematoso tienen menores títulos de marcadores inflamatorios en el CAE. Desde el punto de vista clínico estos hallazgos pueden ex-

plicar en parte por qué los pacientes con predominio enfisematoso pueden tener una menor respuesta funcional al tratamiento¹⁷⁻¹⁹.

Estas diferencias han sido mucho menos evidentes en suero. Actualmente no se conocen bien los mecanismos que participan en la inflamación sistémica en los pacientes con EPOC. De hecho, estos mecanismos pueden ser diversos. Si el origen de la inflamación sistémica se localiza en el pulmón, cualquier tratamiento, como los corticoides inhalados, capaz de reducir la respuesta inflamatoria pulmonar podría ser útil a nivel local y sistémico. De hecho, recientemente se ha propuesto esta hipótesis para explicar la reducción de los episodios cardíacos con corticoides inhalados en pacientes con EPOC. Otro posible mecanismo de las alteraciones sistémicas de la EPOC es que estén inducidas directamente por el humo del tabaco. En nuestro estudio no hemos encontrado diferencias significativas para la IL-8, LTB₄ o 8-ISO en suero y CAE entre fumadores activos y ex fumadores, lo que indicaría que su origen reside en la respuesta inflamatoria, no en una acción directa del humo del tabaco. Finalmente, una tercera posibilidad es que algunas de las alteraciones descritas en la circulación periférica sean la causa, no una consecuencia, de la EPOC⁷. Nuestros datos evidencian algunas diferencias en los marcadores sistémicos entre los fumadores del grupo control y los fenotipos de EPOC. Sin embargo, las diferencias fueron mucho más acentuadas en el CAE. Esto indica que las respuestas local y sistémica pueden tener características específicas y que pueden ser relativamente independientes del humo del tabaco.

Aunque el uso de corticoides inhalados en los pacientes con EPOC puede interferir en los resultados de algunos mediadores séricos²⁰, el tratamiento fue uniforme en todos los pacientes con EPOC. Por el contrario, el impacto de este tratamiento es poco relevante en los valores de los mediadores analizados en el CAE²¹.

Una limitación importante de nuestro estudio es que actualmente no existe ningún punto de corte bien establecido para distinguir las EPOC de tipos A y B. De hecho, un porcentaje elevado de pacientes con EPOC pueden tener un importante grado de solapamiento¹⁵. Aunque nosotros utilizamos las técnicas de imagen (TAC) y las características clínicas para confirmar ambos fenotipos, el criterio principal para establecer los 2 grupos de EPOC fue la existencia de un valor reducido de TLCO/VA%. Hasta la fecha diversos estudios que han relacionado las lesiones enfisematosas macroscópicas con diversas pruebas de función pulmonar han presentado relaciones débiles, indicando importantes discrepancias. Sin embargo, McLean et al²² han descrito que la prueba de difusión expresada como coeficiente (relación capacidad de difusión de monóxido de carbono/volumen alveolar) presenta buenas correlaciones con la superficie alveolar por unidad de volumen. Esta relación fue constante independientemente de la presencia, tipo o gravedad del enfisema macroscópico, que es el que puede detectarse por técnicas radiológicas. Dado que esta prueba no se ve afectada por trastornos en la distribución de la ventilación en pacientes con obstrucción grave al flujo aéreo, la existencia de valores redu-

cidos de TLCO/VA%, en ausencia de otras enfermedades, refleja el grado de enfisema, independientemente de que pueda haber anomalías asociadas en las vías aéreas^{22,23}. De hecho, las relaciones de los marcadores del CAE con el TLCO/VA%, pero no con el FEV₁%, induce a pensar que para el mismo grado de obstrucción al flujo aéreo la presencia de enfisema pulmonar modifica el grado de estrés oxidativo y de inflamación pulmonar en la EPOC. La simplicidad de la prueba de difusión, su buena reproducibilidad, su aportación a la valoración global de los cambios que acontecen en el pulmón y las dificultades de estandarización y evaluación cuantitativa, de una forma reproducible, de los hallazgos de la TAC nos inclinaron a utilizar este parámetro como criterio de selección, empleando la TAC y los hallazgos clínicos como elementos cualitativos de confirmación.

Otra limitación de nuestro estudio es que en algunos casos las pruebas no fueron lo suficientemente sensibles y, en términos generales, los marcadores obtenidos en el CAE no pudieron evaluarse de forma reproducible^{24,25}. Sin embargo, a pesar de la gran variabilidad de esta técnica, nosotros hemos realizado un esfuerzo por controlar los aspectos técnicos durante todas las fases del análisis²⁶. Además, la consistencia de los resultados, con claras diferencias entre los 2 fenotipos de EPOC, apunta a que estas diferencias no pueden explicarse por variables técnicas que pueden interferir en los resultados de las muestras obtenidas en el CAE.

En conclusión, los resultados de este estudio indican que en una población homogénea de pacientes con EPOC la presencia de un predominio enfisematoso disminuye el grado de inflamación y de estrés oxidativo en el pulmón. Aunque en la práctica clínica existe un elevado número de pacientes con un importante grado de solapamiento, en los que las diferencias pueden no ser tan evidentes, tener en consideración estos hallazgos puede ser relevante para poder interpretar todos los aspectos relacionados con la patogenia y la respuesta al tratamiento de estos pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Celli BR, MacNee W. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. *Eur Respir J*. 2004;23:932-46.
2. Kim WD, Eidelman D, Izquierdo JL, et al. Centrilobular and panlobular emphysema in smokers. Two distinct morphological and functional entities. *Am Rev Respir Dis*. 1991;144:1385-90.
3. Pauwels RA, Buist AS, Calverley PMA, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO global initiative for chronic obstructive lung disease (GOLD) workshop summary. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;163:1256-76.
4. Cotes JE, Dabbs JM, Elwood PC, et al. Iron-deficiency anaemia: its effect on transfer factor for the lung (diffusing capacity) and ventilation and cardiac frequency during submaximal exercise. *Clin Sci*. 1972;42:325-35.
5. Engelen MP, Deutz NE, Mostert R, et al. Response of whole-body protein and urea turnover to exercise differs between patients with chronic obstructive pulmonary disease with and without emphysema. *Am J Clin Nutr*. 2003;77:868-74.
6. Engelen MP, Schools AM, Lamers RJ, et al. Different patterns of chronic tissue wasting among patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Nutr*. 1999;18:275-80.
7. Agusti AG, Noguera A, Sauleda J, et al. Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J*. 2003;21:347-60.
8. Dekhuijzen PN, Aben KK, Dekker I, et al. Increased exhalation of hydrogen peroxide in patients with stable and unstable chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 1996;154:813-6.
9. Hill AT, Bayley D, Stockley RA. The interrelationship of sputum inflammatory markers in patients with chronic bronchitis. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;160:893-8.
10. Montuschi P, Kharitonov SA, Ciabattini G, et al. Exhaled leukotrienes and prostaglandins in COPD. *Thorax*. 2003;58:585-8.
11. Seggev JS, Thornton WH Jr, Edes TE. Serum leukotriene B₄ levels in patients with obstructive pulmonary disease. *Chest*. 1991;99:289-91.
12. Yamamoto C, Yoneda T, Yoshikawa M, et al. Airway inflammation in COPD assessed by sputum levels of interleukin-8. *Chest*. 1997;112:505-10.
13. Montuschi P, Collins JV, Ciabattini G, et al. Exhaled 8-isoprostane as an *in vivo* biomarker of lung oxidative stress in patients with COPD and healthy smokers. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;162:1175-7.
14. Montuschi P, Kharitonov SA, Ciabattini G, et al. Exhaled leukotrienes and prostaglandins in COPD. *Thorax*. 2003;58:585-8.
15. Saetta M, Kim WD, Izquierdo JL, et al. Extent of centrilobular and panacinar emphysema in smokers' lungs: pathological and mechanical implications. *Eur Respir J*. 1994;7:664-71.
16. Kharitonov SA, Barnes P. Exhaled markers of pulmonary disease. *Am J Crit Care Med*. 2001;163:1693-722.
17. Izquierdo Alonso JL, Sánchez Hernández I, Fernández Francés J, et al. Utility of transfer factor to detect different bronchodilator responses in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respiration*. 1998;65:282-8.
18. Weir DC, Gove IR, Robertson AS, et al. response to corticosteroids in chronic airflow obstruction: Relationship to emphysema and airways collapse. *Eur Respir J*. 1991;4:1185-90.
19. Eliasson O, Degraff AC. The use of criteria for reversibility and obstruction to define patient groups for bronchodilator trials. *Am Rev Respir Dis*. 1985;132:858-64.
20. Pinto-Plata VM, Mullerova H, Toso JF, Feudjo-Tepie M, Soriano JB, Vessey RS, et al. C-reactive protein in patients with COPD, control smokers, and non-smokers. *Thorax*. 2006;61:23-8.
21. Montuschi P. Exhaled breath condensate analysis in patients with COPD. *Clin Chim Acta*. 2005;356:22-34.
22. McLean A, Warren PM, Gillooly M, McNeer W, Lamb D. Microscopic and macroscopic measurements of emphysema: relation to carbon monoxide gas transfer. *Thorax*. 1992;47:144-9.
23. Izquierdo Alonso JL, Juretschke Moragues MA, Ramos Martos A, et al. Utility of complete dead space washout by real time gas analysis in the measurement of transfer factor in patients with chronic airflow limitation. *Respiration*. 1996;63:339-45.
24. Van Hoydonck PGA, Wuyts WA, Vanaudenaerde BM, et al. Quantitative analysis of 8-isoprostane and hydrogen peroxide in exhaled breath condensate. *Eur Respir J*. 2004;23:189-92.
25. Hyde RW. I don't know what you guys are measuring but you sue are measuring it. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;165:561-4.
26. Horvath I, Hunt J, Barnes PJ. On behalf of the ATS/ERS Task Force on Exhaled Breath. ATS/ERS TASK FORCE. Exhaled breath condensate: methodological recommendations and unresolved questions. *Eur Respir J*. 2005;26:523-48.