



ARCHIVOS DE BRONCONEUMOLOGIA

www.archbronconeumol.org



EPOC y asma

Borja G. Cosío^{a,b,*}, Federico Fiorentino^b y Sergio Scrimini^b

^aCiber de Enfermedades Respiratorias

^bServicio de Neumología, Hospital Universitario Son Dureta, Palma de Mallorca, España

RESUMEN

Palabras clave:
Overlap
Hiperreactividad
Atopia
Corticosteroides inhalados

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica y el asma son dos enfermedades inflamatorias muy prevalentes, caracterizadas por obstrucción del flujo aéreo, que tienen diferentes mecanismos patogénicos y diferentes grados de respuesta al tratamiento antiinflamatorio. Sin embargo, en la práctica clínica aparecen con frecuencia presentaciones clínicas que solapan ambas enfermedades y que no están claramente representadas en los ensayos clínicos. Estos pacientes pueden tener una pérdida acelerada de la función pulmonar y un pronóstico peor, por lo que es importante su identificación temprana. Biomarcadores, como la hiperreactividad bronquial o el óxido nítrico en aire exhalado, han mostrado resultados desiguales. Su caracterización fenotípica nos permitiría individualizar y optimizar el tratamiento con corticosteroides inhalados.

© 2010 SEPAR. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Chronic obstructive pulmonary disease and asthma

ABSTRACT

Keywords:
Overlap
Hyperreactivity
Atopy
Inhaled corticosteroids

Chronic obstructive pulmonary disease and asthma are both highly prevalent inflammatory diseases characterized by airway obstruction with distinct pathogenic mechanisms and different degrees of response to antiinflammatory therapy. However, forms of presentation that show overlap between both diseases and which are not clearly represented in clinical trials are frequently encountered in clinical practice. These patients may show accelerated loss of pulmonary function and have a worse prognosis. Therefore their early identification is essential. Biomarkers such as bronchial hyperreactivity or nitric oxide in exhaled air have yielded discrepant results. Phenotypic characterization will allow treatment with inhaled corticosteroids to be individually tailored and optimized.

© 2010 SEPAR. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

EPOC y asma: prevalencia

En el año 2007 la Organización Mundial de la Salud estimó que aproximadamente 210 millones de personas en el mundo presentan enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), de los cuales 80 millones se encuentran en el rango clasificatorio de grave o moderado. Asimismo, 3 millones de personas murieron debido a esta enfermedad en el año 2005 y se estima que la EPOC se convertirá en la tercera causa de muerte hacia el año 2030¹. De acuerdo con la misma organización, 300 millones de personas tiene asma y 255.000 personas murieron de esta enfermedad en el año 2005². En España, los da-

tos publicados en el año 2009 a través del estudio EPI-SCAN³ sitúan la prevalencia de la EPOC en el 10,2% para la población comprendida entre los 40 y los 80 años de edad. La mayor frecuencia se observó en el sexo masculino, en el que se asocian factores de riesgo como la edad avanzada, el consumo de tabaco y un nivel educativo bajo. Respecto al asma y su prevalencia, el estudio ISAAC español⁴, realizado en niños entre 6 y 7 años y adolescentes entre 13 y 14 años, mostró cifras del 10,9 y el 12,8%, respectivamente. En adultos, la prevalencia en España es menor que en países anglosajones y centroeuropeos, con una prevalencia que varía entre el 4,7% en Albacete y el 1% en Huelva, según el Estudio Europeo de Salud Respiratoria⁵. En personas adultas jóve-

*Autor para correspondencia.
Correo electrónico: borja.cosio@ssib.es (B.G. Cosío).

nes, en el estudio IBERPOC se destacó un porcentaje del 4,9% de pacientes incluidos que manifestaron haber sido diagnosticados de asma⁶.

Similitudes y diferencias

La EPOC y el asma comparten una serie de similitudes clínicas que, a menudo, hacen compleja su diferenciación, en especial en pacientes fumadores con historia de atopía. Sin embargo, en la mayoría de los casos, ambos procesos pueden tener una base patogénica y fisiopatológica fácilmente diferenciable. Las características clínicas compartidas por ambas enfermedades se basan en la inflamación y la obstrucción de la vía aérea, y esta última es poco reversible y progresiva en la EPOC, así como variable y reversible en el asma. Asimismo, la localización de la respuesta inflamatoria entre estas afecciones también presenta diferencias, lo que permite ubicar la afectación predominante de la EPOC en la vía aérea periférica y en el parénquima pulmonar, en contraste con el parénquima pulmonar y la afectación panfocal de la vía aérea en el asma. El recuento celular obtenido a partir del lavado bronquio-alveolar, esputo inducido y biopsias bronquiales en pacientes con EPOC, demuestra la presencia predominante de neutrófilos, linfocitos T CD8+ y abundantes macrófagos. En el asma, eosinófilos, mastocitos, linfocitos T CD4+ y un número menor de macrófagos se dan cita en las muestras representativas del árbol traqueobronquial mencionadas anteriormente⁷. Los mediadores inflamatorios también difieren y, en el caso de la EPOC, desempeñan un papel predominante el leucotrieno B4 (LTB4), la interleucina (IL) 8 y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), entre otros. En el asma se han encontrado múltiples variables inflamatorias⁸ representadas por la histamina, leucotrienos, IL-4, IL-5 y IL-13. La fracción del óxido nítrico exhalado (FeNO) en pacientes con asma se encuentra aumentada, reflejo de la mayor inflamación eosinofílica. El papel del estrés oxidativo, aunque presente en ambas situaciones, es más predominante en la EPOC que en el asma, como consecuencia de la mayor activación de neutrófilos y macrófagos asociada al efecto deletéreo del humo del cigarrillo. La presencia de hiperrespuesta bronquial (HRB), definida como una "respuesta broncoconstrictora exagerada a una variedad de estímulos físicos, químicos o biológicos", es característica del asma y se correlaciona parcialmente con la gravedad de la enfermedad y con marcadores de inflamación. En la EPOC, como discutiremos más adelante, la presencia de HRB no se considera un hallazgo predominante. Sin embargo, al analizar el comportamiento de la HRB en personas mayores de 65 años, fumadores y no fumadores, se encontró una asociación con la excesiva pérdida de la función pulmonar medida a través del volumen respiratorio máximo en el primer segundo (FEV₁)⁹. La consecuencia de la cascada inflamatoria en ambas enfermedades provoca una pérdida progresiva y poco reversible de la función pulmonar en la EPOC, que se caracteriza por una bronquiolitis que evoluciona a fibrosis, donde es posible observar zonas de metaplasia epitelial de las células productoras de moco. El remodelado de la vía aérea presente en el asma, debido al depósito de colágeno subepitelial y a la hipertrofia del músculo liso bronquial, puede ser la causa de la progresión de la pérdida de función pulmonar en el asma persistente (fig. 1).

Sin embargo, hay situaciones en las que el perfil inflamatorio del asma y la EPOC son similares.

Asma grave

A diferencia del asma leve, el patrón inflamatorio consiste en un predominio de neutrófilos en el esputo, incremento de IL-8, TNF- α y estrés oxidativo. Desde el punto de vista terapéutico, presenta pobre respuesta al tratamiento con corticoides. A diferencia del asma leve, en el que predomina la respuesta Th2, en el asma grave se encuentra un componente mixto Th1 y Th2 en las biopsias bronquiales y aumento de los linfocitos T CD8+.

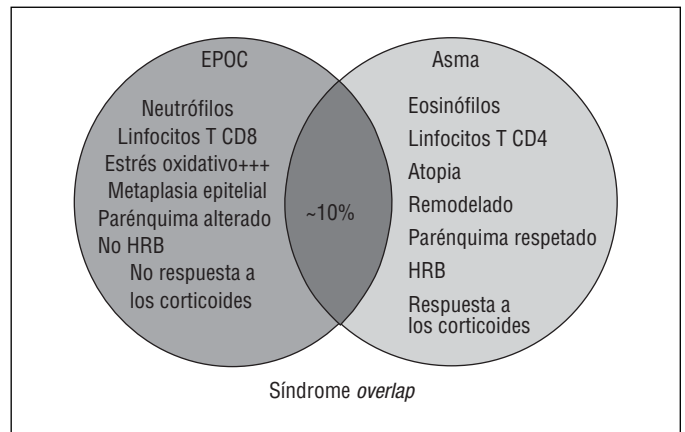


Figura 1. Características de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y asma. Síndrome de solapamiento.

lica similar al de la EPOC se encuentra en pacientes asmáticos fumadores, los cuales también presentan escasa respuesta a los corticoides tanto inhalados como sistémicos¹⁰.

EPOC con reversibilidad

Este subgrupo de pacientes con reversibilidad a los broncodilatadores presentan aumento de los eosinófilos en el esputo inducido, incremento de los valores de FeNO y mejor respuesta al tratamiento con corticoides^{11,12}, todos característicos del asma.

Exacerbaciones

Las exacerbaciones del asma y la EPOC pueden tener desencadenantes comunes (virus, bacterias, contaminación ambiental, humos). En ambas enfermedades, las exacerbaciones se asocian con un incremento de la inflamación de la vía aérea, aumento del número de células y concentraciones mayores de citocinas proinflamatorias. Las exacerbaciones de asma y desencadenadas por virus cursan con aumento de neutrófilos y de eosinófilos, mientras que en las exacerbaciones de la EPOC pueden presentar eosinofilia en el esputo¹⁰.

Respuesta a corticosteroides

A pesar de estar describiendo dos enfermedades inflamatorias que afectan a la vía aérea, la respuesta al tratamiento antiinflamatorio con corticosteroides no es la misma para ambas afecciones, consecuencia de los diferentes mecanismos y características del proceso inflamatorio subyacente. Mientras que en el caso del asma, los corticosteroides son el tratamiento fundamental por su efecto antiinflamatorio, que se traduce en una reducción de la sintomatología, prevención de las exacerbaciones y preservación de la función pulmonar¹³, en el caso de la inflamación presente en la EPOC, los corticosteroides, tanto inhalados como sistémicos, no tienen un gran efecto antiinflamatorio¹⁴, ni previenen la pérdida progresiva de la función respiratoria. Esto quedó demostrado en varios megaestudios que investigaron si el tratamiento con corticosteroides inhalados (CSI) puede detener la pérdida progresiva de FEV₁, que caracteriza a la EPOC¹⁵⁻¹⁸. Todos ellos englobaban a un número elevado de pacientes y tenían un mínimo de 3 años de duración, pero ninguno de ellos demostró que el empleo crónico de CSI reduzca la tasa de caída de función pulmonar en pacientes con EPOC¹⁵. La falta aparente de efectividad de los CSI en el proceso inflamatorio que subyace a la EPOC^{14,19,20} se ha explicado por una pérdida de potencia de estos fármacos en presencia de una carga oxidativa elevada que podría inactivar unas enzimas fundamentales para su correcto funcionamiento, las histona deacetilasas (HDAC)²¹. La respuesta pobre al tra-

tamiento con corticoides en pacientes con asma grave también se ha relacionado con la alteración de la función de la HDAC²². Actualmente, se está investigando si el empleo de fármacos que restauren la función de HDAC, como la teofilina a dosis bajas²³⁻²⁵, pudieran revertir la aparente resistencia a los corticoides de la EPOC.

No obstante, hay algunos casos de pacientes con EPOC que muestran mejoría después del tratamiento con CSI, y que presentan un proceso inflamatorio que se caracteriza por una presencia mayor de eosinófilos y FeNO elevado, similar al encontrado en pacientes asmáticos²⁶. Estos pacientes no están generalmente representados en las guías de tratamiento, ya que la mayoría de ensayos clínicos realizados con corticoides inhalados solos o en combinación con broncodilatadores de efecto prolongado^{15,27-29} de forma sistemática excluyeron a pacientes con diagnóstico de asma, atopía, individuos con aumento del 12% o más de 200 ml del FEV₁ posbroncodilatadores y, por supuesto, no realizaron test de broncoprovocación.

Del mismo modo, también hay casos de pacientes con asma grave y una respuesta reducida al tratamiento con CSI, que también comparte características con la EPOC, como el predominio de neutrófilos y el aumento del estrés oxidativo. Muchos pacientes asmáticos son también excluidos de estudios clínicos para la detección de la eficacia de los corticoides inhalados, por ser fumadores. Teniendo en cuenta que aproximadamente el 30% de los asmáticos fuman, los resultados de estos ensayos clínicos no serían aplicables a este gran porcentaje. Más aun considerando cierta ineficacia de los corticoides en asmáticos fumadores en comparación con asmáticos no fumadores, debido a una relativa resistencia a los corticoides³⁰.

Estos casos pueden corresponder con lo que se ha denominado síndrome de solapamiento u *overlap* entre asma y EPOC, como se describe a continuación.

Solapamiento entre asma y EPOC

Hasta el momento, hemos intentado diferenciar los aspectos más relevantes de la EPOC y del asma. Pero, ¿qué sucede con los pacientes que quedan *atrapados* a medio camino entre la EPOC y el asma, compartiendo factores de riesgo, aspectos clínicos, fisiopatológicos, e incluso predictores de respuesta al tratamiento? El término del síndrome *overlap* entre EPOC y asma tiene como base la situación de solapamiento entre un aumento en la variabilidad al flujo aéreo en pacientes con obstrucción reversible e incompleta y exposición a humo de tabaco. La American Thoracic Society, en sus guías de 1995, ya identificaba diferentes patrones de enfermedad obstructiva de la vía aérea que se solapaban³¹. En un intento de cuantificar este solapamiento utilizando grandes estudios poblacionales, se encontró que entre un 17 y un 19% de los pacientes pueden tener cierto grado de solapamiento entre asma, enfisema y bronquitis crónica³².

Es posible que la prevalencia de este solapamiento aumente con la edad. Al estudiar a personas mayores de 55 años con enfermedad obstructiva de la vía aérea en fase estable (EPOC-asma) y caracterizar la frecuencia del síndrome *overlap* y su patrón de inflamación, se observó que un porcentaje del 65% presentó un síndrome de *overlap*, y sólo el 21 y el 16% pudo ser diagnosticado de EPOC y asma, respectivamente³³.

El grupo de pacientes *overlap* eran predominantemente exfumadores, un 64% eran atópicos y mostraban un patrón inflamatorio de características neutrofílicas. La necesidad de utilización de corticoides, presencia de bronquitis crónica y colonización bacteriana para los pacientes *overlap* fue similar al grupo EPOC.

Como resultado de la búsqueda de una mejor caracterización fenotípica mejor de las enfermedades en la vía aérea, Weatherall et al³⁴ describen 5 subgrupos fenotípicos de pacientes con obstrucción al flujo aéreo por algoritmo de agrupamiento (*cluster* análisis). Una de las intenciones principales de este estudio fue no excluir a pacientes. Se realizó un análisis aleatorizado poblacional, cuestionario clínico, pruebas de función respiratoria, medición del FeNO, muestras sanguíneas y tomografía computarizada de tórax, y se obtuvieron 5 grupos diferenciados. El subgrupo 1 se caracteriza por obstrucción al flujo aéreo grave y variable con hiperreactividad bronquial, atopía, consumo de tabaco y producción de esputo y podría corresponder con el grupo de *overlap* mencionado anteriormente; el subgrupo 2 se correspondería con el fenotipo enfisematoso; el subgrupo 3, con asma atópico e inflamación eosinofílica; el subgrupo 4, con moderada obstrucción sin otras características fenotípicas dominantes, y el subgrupo 5, formado por no fumadores con bronquitis crónica (tabla 1). Las ventajas obvias de la clasificación por fenotipos es que se puede lograr una mejor caracterización de los pacientes e individualizar el tratamiento para optimizar el beneficio.

Factores de riesgo

La patogenia y la historia natural de este síndrome de solapamiento entre asma y EPOC es motivo de debate. Hay numerosos factores de riesgo para el desarrollo de pérdida acelerada de función pulmonar que muchas veces interactúan entre sí mismos, lo cual potencia un efecto conjunto. Entre ellos hay que destacar: la edad avanzada, la exposición al humo del tabaco (dependiente de la dosis) en edades previas al desarrollo pulmonar completo, historia de asma infantil, infecciones de repetición y exacerbaciones de procesos pulmonares crónicos.

La hipótesis holandesa (término utilizado a partir de 1969), publicada por Orie et al³⁵ en el año 1961, consideró a la EPOC (bronquitis crónica y enfisema) y el asma como dos aspectos diferentes de una misma enfermedad crónica pulmonar no específica. Asimismo, afirmaron que la patogenia de esta entidad está afectada por factores endógenos y exógenos. La característica fisiopatológica principal es la obstrucción difusa de la vía aérea, y el factor hereditario de predisposición al desarrollo de HRB es un agente de susceptibilidad clave. Los factores endógenos más relevantes, para esta hipótesis son la edad, el sexo, la HRB y la atopía. Los factores exógenos destacados en la década del 1960 eran los alérgenos, las infecciones y los contaminantes como el humo del tabaco (similares a los actuales). A favor de esta teoría, y con respecto al abuso del tabaco, sólo un 10-15% de los fumadores desarrolla EPOC, con lo cual se asume una posible predisposición genética para esta enfermedad. Más aun, no todos los niños o adultos jóvenes expuestos al tabaco desarrollan asma, aunque se ha demostrado que, cuando los pulmones no han alcanzado su desarrollo

Tabla 1
Algoritmo de agrupamiento (*cluster* análisis) de las enfermedades obstructivas de la vía aérea

Subgrupo 1	Subgrupo 2	Subgrupo 3	Subgrupo 4	Subgrupo 5
Asma atópica Bronquitis crónica Enfisema (<i>overlap</i>)	Enfisema	Asma atópica	Obstrucción al flujo aéreo leve	Obstrucción al flujo aéreo y producción de esputo
Obstrucción al flujo aéreo grave Reversibilidad Tabaquismo Peor calidad de vida IgE	Obstrucción al flujo aéreo Mayor historia de tabaquismo	IgE FeNO Eosinófilos Atopia	Variabilidad PEF Atopia	Mayor producción de esputo No tabaquismo

FeNO: fracción del óxido nítrico exhalado; Ig: inmunoglobulina; PEF: pico de flujo espiratorio.

llo óptimo, una exposición activa y prolongada al humo del cigarrillo puede predisponer a la aparición de enfermedad crónica pulmonar no específica, al interactuar con la predisposición genética. En contra, y como hemos expuesto anteriormente, las características inflamatorias y de respuesta al tratamiento, son distintas para ambas situaciones. La confirmación de esta aproximación clásica a la enfermedad pulmonar obstructiva está pendiente de confirmar mediante el estudio genético de la EPOC y el asma.

Hiperreactividad bronquial en la EPOC. Prevalencia y valor pronóstico

La relación fisiopatológica entre HRB y EPOC es un área de importante controversia, ya que todavía hay numerosos interrogantes sobre el papel de la HRB en la patogenia de la EPOC, su impacto en la pérdida progresiva de la función pulmonar y en la mortalidad, y la potencial utilidad de la HRB como objetivo de la estrategia terapéutica. Los mecanismos que influyen en la HRB son: la inflamación de la vía aérea, la alteración de la neuroregulación y los cambios estructurales, de los cuales la inflamación es el mayor determinante del grado de HRB. En el estudio Lung Health Study, la prevalencia de HRB a la metacolina en una población de 5.662 participantes con EPOC leve fue del 63 y el 87% en varones y mujeres, respectivamente³⁶. El humo de cigarrillo es un factor de riesgo adicional para el incremento de la HRB en EPOC. En una cohorte de individuos con EPOC, los fumadores activos presentaron un incremento de la HRB dos veces mayor que los fumadores intermitentes y más de tres veces superior que los exfumadores en un período de seguimiento de 5 años³⁷.

En relación con la HRB como factor predictor de pérdida de la función pulmonar, en el estudio SAPALDIA³⁸ se mostró que individuos con HRB inicialmente asintomáticos presentaban un riesgo mayor de desarrollar síntomas respiratorios, asma y EPOC. Además, se observó, confirmando estudios previos³⁷, que los fumadores activos con HRB presentan mayor disminución anual del FEV₁.

Hay evidencia de que la HRB es también un factor pronóstico de mortalidad en pacientes con EPOC. En un estudio poblacional que incluyó individuos que realizaron prueba de provocación bronquial con histamina y a los que se evaluó durante 30 años, la HRB demostró una asociación significativa con mortalidad por EPOC directamente relacionada con la gravedad de la respuesta a la histamina. Si bien esta tendencia fue más pronunciada en pacientes con EPOC fumadores, también se verificó en no fumadores³⁹.

Corticoides inhalados en EPOC: búsqueda del fenotipo respondedor

Los objetivos del tratamiento de la EPOC son reducir los síntomas, aumentar la capacidad de ejercicio, mejorar la calidad de vida, prevenir la progresión de la enfermedad y disminuir la frecuencia y la gravedad de las exacerbaciones.

El tratamiento farmacológico de la EPOC en su fase estable consiste en broncodilatadores y corticoides inhalados que deben indicarse de forma escalonada, de acuerdo con los síntomas y la gravedad de la enfermedad⁴⁰. Si bien los broncodilatadores agonistas betaadrenérgicos y los anticolinérgicos han demostrado eficacia en atenuar los síntomas, principalmente la disnea (como consecuencia de los cambios en los volúmenes pulmonares al disminuir el volumen residual y la hiperinsuflación dinámica), los antiinflamatorios tienen efectos más modestos. Como se ha mencionado anteriormente, los CSI no modifican la pendiente de caída del FEV₁ a largo plazo, pero reducen la frecuencia de las exacerbaciones y mejoran la calidad de vida de pacientes sintomáticos con FEV₁ < 50% y exacerbaciones frecuentes¹⁵. Los CSI en combinación con betaagonistas de acción prolongada en pacientes con EPOC de grado moderado-grave fue más efectivo que los componentes por separado y el placebo en la reducción de las exacerbaciones, en la mejoría de la función pulmonar y de la calidad de

vida^{28,29}, lo que justifica su recomendación en este grupo de pacientes. En el estudio TORCH²⁸, el tratamiento combinado con fluticasona/salmeterol presentó además una reducción de la mortalidad en el grupo tratado con el tratamiento combinado, aunque no alcanzó significación estadística. Este estudio también levantó la alerta sobre una señal de mayor riesgo de neumonías en pacientes tratados con fluticasona, que se ha confirmado en otros estudios⁴¹ y se ha apoyado por diversos metaanálisis⁴², si bien este efecto adverso no parece asociarse a una mortalidad mayor.

Considerando el extenso uso de los corticoides en EPOC, las controversias todavía existentes en cuanto a sus efectos⁴³, los riesgos de su uso prolongado y la evidencia que indica la existencia de un subgrupo de pacientes "respondedores a los esteroides", se hace necesaria la búsqueda de una estrategia que permita un enfoque más selectivo, que maximice los beneficios y minimice los riesgos.

Predictores de respuesta a los corticoides en la EPOC

La presencia de pacientes con EPOC y asma con respuestas diferentes a los CSI probablemente refleja la existencia de una variedad de fenotipos de enfermedad de las vías aéreas que se caracterizan por procesos patogénicos, expresión clínica y respuesta terapéutica diferenciados³⁴, como hemos explicado anteriormente. En este contexto, se han explorado algunos biomarcadores potencialmente capaces de predecir la respuesta al tratamiento con CSI. Una serie de estudios demuestran que la mayoría de los pacientes que responden a los corticoides presentan inflamación eosinofílica de las vías aéreas. Ampliamente demostrado en asma, también en EPOC, la eosinofilia en el esputo inducido se asocia a la respuesta a corticoides sistémicos e inhalados a corto plazo^{12,44}. En el estudio de Leigh et al⁴⁵, que incluyó a 40 individuos con EPOC moderada-grave, hubo un 38% de pacientes con esputo eosinofílico (definido con eosinófilos $\geq 3\%$). En este grupo, el tratamiento con budesónida a dosis altas normalizó los eosinófilos, disminuyó la disnea y produjo un incremento pequeño, pero estadísticamente significativo, del FEV₁ comparado con placebo. Los pacientes sin eosinofilia no mostraron beneficios.

Teniendo en cuenta que el FeNO se correlaciona con la inflamación eosinofílica de la vía aérea y que es una medición más simple y rápida que el esputo inducido, en varios trabajos se ha explorado su valor como predictor de respuesta al tratamiento antiinflamatorio en la EPOC. Si bien el FeNO es un biomarcador eficiente en predecir la respuesta favorable en asma⁴⁶, los resultados en EPOC no son tan claros. Dummer et al⁴⁷ estudiaron la potencialidad del FeNO en predecir la respuesta a corto plazo a la prednisona (4 semanas) y demostraron sólo un valor limitado en predecir un aumento del FEV₁. El hallazgo más importante fue el valor predictivo negativo de una FeNO baja (87% para FeNO < 25 ppb), una clara evidencia de que un valor normal es de utilidad en predecir la ausencia de resultados favorables. En la misma línea, en un estudio reciente se demuestra que valores elevados de FeNO bronquial, pero no alveolar, se asociaron con la disminución de síntomas y mejoría de función pulmonar tras 4 semanas de tratamiento con fluticasona inhalada en pacientes con EPOC⁴⁸.

Tratamiento de EPOC con hiperreactividad bronquial

Como hemos mencionado, la HRB es otro componente posible de la enfermedad de las vías aéreas. Es bien conocido que los pacientes asmáticos disminuyen la HRB a estímulos directos e indirectos con los esteroides inhalados, y que incluso la determinación de la dosis óptima para alcanzar el control de la enfermedad a largo plazo se logra de modo más efectivo con la medición de la HRB, que tan sólo a partir de síntomas y valores espirométricos⁴⁹. Ahora bien, los estudios disponibles en EPOC son más difíciles de interpretar. El estudio de mayor envergadura que evaluó la reactividad bronquial a la metacolina como un objetivo secundario del tratamiento fue llevado a cabo por el Lung

Health Study Group¹⁸ con triamcinolona inhalada. El grupo tratado no mostró cambios en la tasa de caída de la función pulmonar, aunque sí disminuyó la HRB, los síntomas y la utilización de servicios médicos. En este estudio no se evaluó mortalidad ni exacerbaciones, ni estaba diseñado para evaluar la capacidad de la reactividad bronquial de predecir el tipo de respuesta al tratamiento. De todas maneras, otros estudios con menor número de pacientes no demostraron cambios en la reactividad bronquial al usar otros corticoides inhalados. En un estudio reciente que evaluó la efectividad de la combinación budesónida-formoterol más tiotropio o placebo, y que no excluyó a pacientes hiperreactivos, se demostraron importantes efectos en la función pulmonar, síntomas y, sobre todo, exacerbaciones, lo cual puede indicar un camino a seguir a la hora de seleccionar a pacientes para este tipo de ensayos⁵⁰.

Conclusiones

Cada vez se reconoce con más evidencia que los criterios diagnósticos actuales de asma y EPOC no describen completamente todas las variedades fenotípicas que presentan las enfermedades inflamatorias de las vías aéreas. Sin embargo, aquellos criterios se aplican de modo riguroso en la inclusión de pacientes en los ensayos clínicos, con lo cual se pierde la posibilidad de diferenciar y evaluar con más precisión el efecto del tratamiento disponible en los distintos fenotipos clínicos. Al relacionar la evidencia existente a favor de la efectividad del tratamiento antiinflamatorio en los procesos inflamatorios eosinofílicos, con el algoritmo de agrupamiento, se podría indicar que el grupo de pacientes con fenotipo de solapamiento entre asma y EPOC (*cluster 1*) es la subpoblación que más se beneficiaría con los CSI y broncodilatadores. Los desafíos para el futuro son evaluar la efectividad del tratamiento en este grupo de pacientes con características clínicas de asma y EPOC superpuestas, evaluar el papel de la HRB en la predicción de respuesta y, posiblemente, utilizar biomarcadores de inflamación neutrofílica, considerando el creciente desarrollo e investigación de tratamientos que disminuyen la selección neutrofílica en procesos inflamatorios crónicos de la vía aérea.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- WHO. Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Fact sheet 315. November 2009. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs315/en/index.html> 2010
- WHO. Asthma. Fact sheet 307. May 2008. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs307/en/index.html> 2008
- Miravittles M, Soriano JB, García-Río F, Muñoz L, Duran-Tauleria E, Sanchez G, et al. Prevalence of COPD in Spain: impact of undiagnosed COPD on quality of life and daily life activities. *Thorax*. 2009;64:863-8.
- Carvajal-Uruena J, García-Marcos L, Busquets-Monge R, Morales Suarez-Varela M, García de Andonin N, Batlles-Garrido J, et al. Variaciones geográficas en la prevalencia de síntomas de asma en los niños y adolescentes españoles. *International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) fase III España*. *Arch Bronconeumol*. 2005;41:659-66.
- Martínez-Moratalla J, Almar E, Sunyer J, Ramos J, Pereira A, Payo F, et al. Estudio Europeo del Asma. Identificación y tratamiento de individuos con criterios epidemiológicos de asma en adultos jóvenes de cinco áreas españolas. *Arch Bronconeumol*. 1999;35:223-8.
- Sobradillo V, Miravittles M, Jiménez CA, Gabriel R, Viejo JL, Masa JF, et al. Estudio IBERPOC en España: prevalencia de síntomas respiratorios habituales y de limitación crónica al flujo aéreo. *Arch Bronconeumol*. 1999;35:159-66.
- Barnes PJ. Mechanisms in COPD: differences from asthma. *Chest*. 2000;117(2 Suppl):10S-4S.
- Barnes PJ, Chung KF, Page CP. Inflammatory mediators of asthma: an update. *Pharmacol Rev*. 1998;50:515-96.
- 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(3 Pt 1):656-62.
- Barnes PJ. Immunology of asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Nat Rev Immunol*. 2008;8:183-92.
- Papi A, Romagnoli M, Baraldo S, Braccioni F, Guzzinati I, Saetta M, et al. Partial reversibility of airflow limitation and increased exhaled NO and sputum eosinophilia in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;162:1773-7.
- Brightling CE, Monteiro W, Ward R, Parker D, Morgan MD, Wardlaw AJ, et al. Sputum eosinophilia and short-term response to prednisolone in chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2000;356:1480-5.
- Bateman ED, Hurd SS, Barnes PJ, Bousquet J, Drazen JM, Fitzgerald M, et al. Global strategy for asthma management and prevention: GINA executive summary. *Eur Respir J*. 2008;31:143-78.
- Keatings VM, Jatakanon A, Worsdell YM, Barnes PJ. Effects of inhaled and oral glucocorticoids on inflammatory indices in asthma and COPD. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997;155:542-8.
- Burge PS, Calverley PM, Jones PW, Spencer S, Anderson JA, Maslen TK. Randomised, double blind, placebo controlled study of fluticasone propionate in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease: the ISOLDE trial. *BMJ*. 2000;320:1297-303.
- Vestbo J, Sorensen T, Lange P, Brix A, Torre P, Viskum K. Long-term effect of inhaled budesonide in mild and moderate chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. *Lancet*. 1999;353:1819-23.
- Pauwels RA, Lofdahl CG, Laitinen LA, Schouten JP, Postma DS, Pride NB, et al. Long-term treatment with inhaled budesonide in persons with mild chronic obstructive pulmonary disease who continue smoking. *European Respiratory Society Study on Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. *N Engl J Med*. 1999;340:1948-53.
- Effect of inhaled triamcinolone on the decline in pulmonary function in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2000;343:1902-9.
- Culpitt SV, Maziak W, Loukidis S, Nightingale JA, Matthews JL, Barnes PJ. Effect of high dose inhaled steroid on cells, cytokines, and proteases in induced sputum in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;160(5 Pt 1):1635-9.
- Culpitt SV, Rogers DF, Shah P, De Matos C, Russell RE, Donnelly LE, et al. Impaired inhibition by dexamethasone of cytokine release by alveolar macrophages from patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;167:24-31.
- Barnes PJ, Ito K, Adcock IM. Corticosteroid resistance in chronic obstructive pulmonary disease: inactivation of histone deacetylase. *Lancet*. 2004;363:731-3.
- Cosío BG, Mann B, Ito K, Jazrawi E, Barnes PJ, Chung KF, et al. Histone acetylase and deacetylase activity in alveolar macrophages and blood mononocytes in asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;170:141-7.
- Barnes PJ. Theophylline in chronic obstructive pulmonary disease: new horizons. *Proc Am Thorac Soc*. 2005;2:334-9.
- Barnes PJ. Theophylline: new perspectives for an old drug. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;167:813-8.
- Ito K, Lim S, Caramori G, Cosío B, Chung KF, Adcock IM, et al. A molecular mechanism of action of theophylline: Induction of histone deacetylase activity to decrease inflammatory gene expression. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2002;99:8921-6.
- Fabbri LM, Romagnoli M, Corbetta L, Casoni G, Busljetic K, Turato G, et al. Differences in airway inflammation in patients with fixed airflow obstruction due to asthma or chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;167:418-24.
- Calverley P, Pauwels R, Vestbo J, Jones P, Pride N, Gulsvik A, et al. Combined salmeterol and fluticasone in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2003;361:449-56.
- Calverley PM, Anderson JA, Celli B, Ferguson GT, Jenkins C, Jones PW, et al. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2007;356:775-89.
- Szafranski W, Cukier A, Ramirez A, Menga G, Sansores R, Nahabedian S, et al. Efficacy and safety of budesonide/formoterol in the management of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J*. 2003;21:74-81.
- Thomson NC, Shepherd M, Spears M, Chaudhuri R. Corticosteroid insensitivity in smokers with asthma: clinical evidence, mechanisms, and management. *Treat Respir Med*. 2006;5:467-81.
- American Thoracic Society. Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995;152(5 Pt 2):S77-121.
- Soriano JB, Davis KJ, Coleman B, Visick G, Mannino D, Pride NB. The proportional Venn diagram of obstructive lung disease: two approximations from the United States and the United Kingdom. *Chest*. 2003;124:474-81.
- Gibson PG, Simpson JL. The overlap syndrome of asthma and COPD: what are its features and how important is it? *Thorax*. 2009;64:728-35.
- Weatherall M, Travers J, Shirtcliffe PM, Marsh SE, Williams MV, Nowitz MR, et al. Distinct clinical phenotypes of airways disease defined by cluster analysis. *Eur Respir J*. 2009;34:812-8.
- Orie NG, Slutten HJ, De Vrie K, Tammeling GJ. [Chronic nonspecific respiratory diseases.] *Ned Tijdschr Geneesk*. 1961;105:2136-9.
- Kanner RE, Connett JE, Altose MD, Buist AS, Lee WW, Tashkin DP, et al. Gender difference in airway hyperresponsiveness in smokers with mild COPD. *The Lung Health Study*. *Am J Respir Crit Care Med*. 1994;150:956-61.
- Wise RA, Kanner RE, Lindgren P, Connett JE, Altose MD, Enright PL, et al. The effect of smoking intervention and an inhaled bronchodilator on airways reactivity in COPD: the Lung Health Study. *Chest*. 2003;124:449-58.
- Brutsche MH, Downs SH, Schindler C, Gerbase MW, Schwartz J, Frey M, et al. Bronchial hyperresponsiveness and the development of asthma and COPD in asymptomatic individuals: SAPALDIA cohort study. *Thorax*. 2006;61:671-7.

39. 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.
40. Peces-Barba G, Barbera JA, Agusti A, Casanova C, Casas A, Izquierdo JL, et al. Guía clínica SEPAR-ALAT de diagnóstico y tratamiento de la EPOC. *Arch Bronconeumol*. 2008;44:271-81.
41. Wedzicha JA, Calverley PM, Seemungal TA, Hagan G, Ansari Z, Stockley RA. The prevention of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations by salmeterol/fluticasone propionate or tiotropium bromide. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;177:19-26.
42. Singh S, Amin AV, Loke YK. Long-term use of inhaled corticosteroids and the risk of pneumonia in chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis. *Arch Intern Med*. 2009;169:219-29.
43. Suissa S, McGhan R, Niewoehner D, Make B. Inhaled corticosteroids in chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc*. 2007;4:535-42.
44. Brightling CE, McKenna S, Hargadon B, Birring S, Green R, Siva R, et al. Sputum eosinophilia and the short term response to inhaled mometasone in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2005;60:193-8.
45. Leigh R, Pizzichini MM, Morris MM, Maltais F, Hargreave FE, Pizzichini E. Stable COPD: predicting benefit from high-dose inhaled corticosteroid treatment. *Eur Respir J*. 2006;27:964-71.
46. Smith DF, Toft DO. Steroid receptors and their associated proteins. *Mol Endocrinol*. 1993;7:4-11.
47. Dummer JF, Epton MJ, Cowan JO, Cook JM, Condliffe R, Landhuis CE, et al. Predicting corticosteroid response in chronic obstructive pulmonary disease using exhaled nitric oxide. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;180:846-52.
48. Lehtimäki L, Kankaanranta H, Saarelainen S, Annala I, Aine T, Nieminen R, et al. Bronchial nitric oxide is related to symptom relief during fluticasone treatment in COPD. *Eur Respir J*. 2010;35:72-8.
49. Sont JK, Willems LN, Bel EH, Van Krieken JH, Vandenbroucke JP, Sterk PJ. Clinical control and histopathologic outcome of asthma when using airway hyperresponsiveness as an additional guide to long-term treatment. The AMPUL Study Group. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;159(4 Pt 1):1043-51.
50. Welte T, Miravittles M, Hernandez P, Eriksson G, Peterson S, Polanowski T, et al. Efficacy and tolerability of budesonide/formoterol added to tiotropium in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;180:741-50.