

## Eosinófilos y obstrucción permanente al flujo aéreo

A. Pacheco Galván

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

Si se analizan las epidemiologías respectivas de la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC) y el asma, el tabaco es el factor de riesgo básico en EPOC a diferencia de la hipersensibilidad en asma. Sin embargo, una pregunta subyace sin respuesta a lo largo de las innumerables investigaciones clínicas en EPOC: ¿por qué solamente un 10 %-15 % de fuertes fumadores desarrollan obstrucción crónica al flujo aéreo?¹ En la historia natural de la EPOC es conocido que con la edad, disminuye el VEMS a un ritmo de 30 ml. por año, y esto supone que el individuo no fumador normalmente muestra un VEMS superior a 2 litros a los 75 años; pero si existe el factor de riesgo tabaco, el descenso es más pronunciado, y si el hombre o mujer es «susceptible al humo de tabaco» entonces la caída anual del VEMS llega a quintuplicarse, encontrándonos ya a los 60 años, con un VEMS inferior a 1 litro y con disnea incapacitante², características típicas del paciente habitualmente etiquetado de EPOC, frecuentemente fumador, que por la alta incidencia de reagudizaciones satura los Servicios de Neumología.

Otro determinante fundamental en la rápida progresión de la obstrucción al flujo aéreo en un individuo dado, es el nivel del VEMS alcanzado en la edad adulta, antes del comienzo del deterioro fisiológico mencionado, de tal manera que en individuos sanos se desarrolla un «plateau» entre los 20 y 40 años; pues bien aquellas incidencias que eliminen esa fase, como son la influencia del tabaco en la juventud o afecciones tipo bronquiolitis o asma incontrolada³ también ocasionan el advenimiento prematuro del VEMS anómalo.

### INFLAMACION EN ASMA Y EPOC

La investigación en EPOC a diferencia de asma, se ha centrado demasiado en los estadios finales de su desarrollo, con preocupación evidente en aspectos tales como: oxigenoterapia, rehabilitación, fatiga muscular, etc., en un intento de mejorar el pronóstico y la calidad de vida en esas circunstancias. Pero sólo desde hace poco tiempo se están analizando las bases de la inflamación inicial en EPOC con la intención de prevenir, o mejor, sentar los criterios de riesgo para la aceleración de la caída del VEMS, y es ahí donde trabajos recientes y cada vez más numerosos, apuntan a la posibilidad de la coincidencia de dos factores de riesgo básicos en la patología obstructiva crónica pulmonar: tabaco y atopia, como decisivos en la aparición prematura de obstrucción fija al flujo aéreo.

Parece que existe consenso amplio en que la alergia puede representar un factor de riesgo para obstrucción fija al flujo aéreo sólo en personas con historia de asma previa⁵. El grupo de Burrows publicó recientemente en *Chest* un interesante trabajo que menciona la relación citada, concluyendo que en las bronquitis crónicas (BC) diagnosticadas de nuevo, la eosinofilia así como el tabaco constituyen factores de primera línea en el deterioro rápido del VEMS⁴. Otro trabajo referido esta vez al estudio de la celularidad inflamatoria en asma y BC estableció sorprendentemente que el número de eosinófilos en biopsia bronquial no difería entre asma, BC y EPOC, aunque en la primera entidad estuvieran degranulados a diferencia de bronquitis y EPOC⁶. Los autores tienen especial cuidado en

excluir del estudio los pacientes afectos de bronquitis asmática, es decir, pacientes con hipersecreción mucosa crónica y/o tos durante tres meses al año, dos años seguidos, con alguna característica de alergia: rinitis perenne, test cutáneo positivo a aeroalergenos habituales o test de hiperreactividad bronquial (HRB) significativo, por el grado de solapamiento que se produce continuamente en los estudios de patología obstructiva crónica pulmonar cuando se introduce este grupo «intermedio». Otra entidad conflictiva en los estudios de patología de vía aérea es la bronquitis eosinófila, que cursa con tos crónica como síntoma aislado, respuesta normal de la vía aérea a metacolina, e inflamación eosinófila de vía aérea detectada por un porcentaje superior al 10 % de eosinófilos, en muestras citológicas de esputo<sup>7</sup>. No se conoce exactamente su frecuencia, sospechándose que algunos tosedores crónicos, etiquetados en principio como BC del fumador, sin HRB, podrían cumplir esos criterios. Tampoco se conoce si el curso evolutivo de esa entidad desemboca finalmente en asma o incluso obstrucción permanente bronquial, porque los casos publicados respondían muy bien a corticoterapia inhalada.

Esta inflamación eosinófila bronquial en bronquitis no asmáticas ha sido reconfirmada por investigadores italianos. Saetta et al<sup>8</sup>, demuestran por biopsias bronquiales que en asma la eosinofilia de vía aérea es una característica permanente aún en formas poco evolucionadas de la enfermedad, pero en BC la eosinofilia es mucho más evidente en las exacerbaciones que en las fases estables, lo que sugiere que se precise un desencadenante adicional para atraer eosinófilos en la mucosa bronquial. Es interesante suponer que esos desencadenantes podrían ser infecciones virales, que han demostrado capacidad de estimular citocinas proinflamatorias y moléculas de adhesión<sup>9</sup>, así como ser agentes inductores de eosinofilia en la vía aérea<sup>10</sup>. Y este mismo grupo investigador de la Universidad de Ferrara intenta diferenciar si las biopsias de BC sin obstrucción al flujo aéreo se diferenciaban de BC con obstrucción, y encuentran que: los sujetos con limitación al flujo aéreo tienen un mayor número de linfocitos T y macrófagos que las muestras de sujetos sin la limitación referida, detectándose sin embargo linfocitos B, mastocitos, eosinófilos y neutrófilos en cantidades similares en ambos grupos<sup>11</sup>. Ambas células, linfocitos T y macrófagos alveolares, participan en la presentación y recono-

cimiento de antígenos e interactúan con el sistema del tejido linfoide asociado a bronquio (BALT) para el procesamiento y memorización. Además el linfocito T tiene el título, por méritos acumulados, de «director de orquesta» de la inflamación alérgica bronquial<sup>12</sup>. El concepto todavía asumido por algunos grupos del predominio de neutrófilos en BC, se reafirmó por Thompson et al en 1989 al demostrar correlación entre neutrófilos en lavado broncoalveolar y nivel de deterioro del VEMS<sup>13</sup>, pero ya ha quedado demostrado posteriormente que no se tienen porqué reflejar los hallazgos inflamatorios de mucosa bronquial mediante las células provenientes de la luz broncoalveolar<sup>14</sup>.

Nos encontramos pues en la actualidad, que la investigación de los eventos celulares en el foco inflamatorio de asma y BC tiene puntos de contacto en celularidad vinculada a alergia, como los linfocitos T y los eosinófilos; y aunque en asma parece más evidente su expresión, no deja de ser llamativo que hasta su enfisema pulmonar, teórico punto opuesto a asma en el capítulo de enfermedades con obstrucción crónica al flujo aéreo, se hallan observados también esos mismos puntos de coincidencia. Haraguchi et al<sup>15</sup>, analizaron muestras procedentes de necropsias de parénquima pulmonar de enfisematosos y las compararon con asmáticos y sujetos sin patología pulmonar, y concluyen que el número de eosinófilos en tejido de vías aéreas periféricas es similar en enfisema con hipertrofia de glándulas mucosas y en asma. Se cree que el enfisema vinculado a BC o centrilobular, a diferencia del panlobular, tiene hipertrofia de glándulas mucosas, y es el asociado a BC del fumador en sus estadios finales de destrucción pulmonar. También fue en ese sentido sorprendente para la comunidad de neumólogos, la publicación reciente del grupo de Montreal que dirige Cosío, cuando objetivan que en enfisema, la extensión de destrucción pulmonar está directamente relacionada al número de macrófagos y linfocitos T en tejido y no al número de neutrófilos, que por su capacidad de segregar proteasas se creía básico para asentar la conocida teoría del desbalance proteasas-antiproteasas, que explicaría la destrucción de la unidad acinar en esta entidad<sup>16</sup>.

Varias células pueden ser consideradas claves en la inflamación crónica bronquial. Sin embargo, en asma la interacción de linfocitos T y eosinófilos parece ser de particular importancia. Una vez reconocido el antígeno por la célula T, estas células son

capaces de diferenciarse en poblaciones TH1 y TH2; los linfocitos TH2 elaboran IL4, un esencial cofactor para la producción de IgE, e IL5, una citocina que activa la diferenciación terminal del eosinófilo y su activación. Hoy es totalmente asumido que las proteínas derivadas de los gránulos citoplasmáticos del eosinófilo activado, junto a PAF y leucotrienos, juegan un papel fundamental en el inicio y mantenimiento de la inflamación crónica alérgica.

### HIPERREACTIVIDAD BRONQUIAL Y EOSINOFILIA EN ASMA Y EPOC

La HRB inespecífica puede ser definida como la sensibilidad del bronquio y tráquea a una variedad de estímulos farmacológicos y físicos que inducen broncoconstricción en algunos o todos los individuos. La HRB representa una respuesta fisiológica integrada que abarca: epitelio de vía aérea, mediadores químicos, el sistema nervioso autónomo, el músculo liso y el mecanismo de carga opuesto a la broncoconstricción. Un nivel alto de HRB es claramente una característica central del asma; también se asocia la presencia de HRB a síntomas como tos, sibilancias, flemas, episodios de bronquitis y disnea<sup>17</sup>.

Investigadores holandeses publicaron en 1961 la denominada «Hipótesis Holandesa», que sostiene que HRB y atopia representan «factores endógenos» que predisponen a un individuo dado para el desarrollo de «enfermedad pulmonar no específica crónica», un diagnóstico que agrupa todas las formas de obstrucción al flujo aéreo, reversible o irreversible<sup>18</sup>. Woolcock descubrió que los asmáticos tienen dos componentes de la curva dosis respuesta a metacolina o histamina que los distingue de individuos sanos. Uno es la simple desviación a la izquierda de la curva, consecuencia de la respuesta más sensible a dosis bajas de broncoconstrictor, y dos, la ausencia de «plateau» que tiene como consecuencia que la vía aérea del asmático no tiene límite a la broncoconstricción<sup>19</sup>. El edema asociado a la inflamación bronquial en asma, incrementaría el grosor de la pared, por lo que a un grado de acortamiento de la fibra muscular lisa inducido farmacológicamente, podría disminuir el calibre de vía aérea de forma desproporcionada. En EPOC, la pérdida de retracción elástica típica de la destrucción enfisematosa que se supone no existe en el

asma en su inicio, condiciona también una ausencia de freno a la contracción muscular, y este razonamiento ha supuesto a autores como Paré et al, a deducir que la HRB en EPOC es una consecuencia de la inflamación de EPOC, más que una predisposición<sup>20</sup>, a diferencia de lo que supone la Hipótesis Holandesa<sup>18</sup>. Pero cuando la inflamación bronquial en el asma se cronifica y progresa, y se establece la obstrucción fija al flujo aéreo, la causa del aumento de HRB obedece a causas similares a EPOC clásica del fumador, es decir: engrosamiento de pared bronquial y pérdida de la presión de retracción elástica. Bet et al<sup>21</sup>, demostraron que en asma con obstrucción fija y EPOC el fenómeno de la ausencia de «plateau» era similar en ambos grupos. Tal parece que en el curso evolutivo de asma, existe una diferencia entre los mecanismos responsables de HRB en su fase crónico-persistente, y los que ocurren agudamente en asociación a síntomas o exposición a alérgenos; en otras palabras, una vez que la remodelación arquitectural del bronquio sujeto a inflamación permanente tiene lugar, la diferencia objetivable entre HRB en BC del fumador, y la deducible de una inflamación alérgica cronificada tiene pocas diferencias. Tanto es así que la American Thoracic Society especifica que en el diagnóstico de asma: en presencia de obstrucción severa puede ser imposible distinguir asma de otros tipos de enfermedades pulmonares obstructivas, por lo que los criterios diagnósticos adicionales deben ser considerados, como la presencia de eosinofilia en sangre o esputo<sup>22</sup>.

El humo de tabaco se ha demostrado por numerosos trabajos que es un inductor de niveles altos de IgE sérica, al comparar su nivel en poblaciones fumadoras y no fumadoras<sup>23, 24</sup>. También este agente inhalante se ha asociado a eosinofilia<sup>25, 26</sup>. Una acción interesante de la exposición al humo de tabaco en la unidad alveolar es la demostrada como agente que interfiere con los procesos reparativos en el pulmón inhibiendo la función de enzimas críticos<sup>27</sup>. El asma, también ha sido definida no tanto como una enfermedad inflamatoria bronquial sino como una anomalía para reparar adecuadamente el daño causado por cualquier insulto inflamatorio.

En cuanto a HRB y tabaquismo, un problema permanente suscitado en estudios epidemiológicos es que los individuos jóvenes con HRB se abstienen de fumar, y entonces la interrelación de los

dos factores de riesgo, HRB y tabaco, parece difícil de demostrar. Aún así: se ha objetivado que la eosinofilia en sangre está inversamente relacionada con el nivel de VEMS y directamente relacionada a la caída anual del VEMS, por lo que es fácil deducir que la coincidencia de eosinofilia y el fumar puede tener efecto sinérgico para el deterioro de la función pulmonar<sup>26</sup>.

El estudio de las bases genéticas que determinan alergia y asma es lo suficientemente complejo como para esperar todavía resultados definitivos y adoptar consecuentemente definiciones más precisas. Los genes implicados en la respuesta alérgica bronquial se han objetivado en varios estadios de la inflamación alérgica: receptores de células T, más o menos activos, receptores de IgE en mastocitos y basófilos, déficit de antiproteasas y consecuente amplificación de la respuesta alérgica, defectos de los receptores beta-2, etc. El carácter no mendeliano simple de la herencia en atopia puede ser explicado por la compleja heterogeneidad de los genes responsables y también por factores exógenos que intervengan para que se pueda expresar el fenotipo<sup>28</sup>. Uno de esos factores puede ser, mientras no se demuestre lo contrario, el humo de tabaco.

Los datos extraídos de un reciente estudio, «The Normative Aging Study», al analizar 894 adultos con enfermedad pulmonar obstructiva, sugieren una fuerte relación entre contaje de eosinófilos en sangre, HRB y síntomas (asma, sibilancia, disnea, tos crónica y producción de flemas), después de excluir los sujetos con asma y tras ajustar los efectos de la edad y el fumar. Y también se correlacionan HRB y eosinófilos en individuos sin síntomas. Curiosamente, no existía asociación entre neutrófilos y síntomas de HRB lo que lleva a los autores a concluir que la inflamación de vía aérea, en su amplia acepción, está más vinculada a eosinófilos que a neutrófilos<sup>29</sup>. El mérito práctico del trabajo es que aún excluyendo sujetos con VEMS menor o igual al 60 % del ideal, sienta criterios claros de tratamiento antiinflamatorio al exponer, ya en fases tempranas de la obstrucción, que los sujetos con eosinofilia (más de 275 eosinófilos por mm<sup>3</sup>) o HRB, merecen terapia corticoidea. Otro trabajo reciente, partiendo del principio de que la respuesta broncodilatadora y la eosinofilia son las características básicas de asma, establece que las mismas pueden estar presentes en BC también<sup>30</sup>. No se analiza en cambio en nin-

guno de los estudios citados, si la eosinofilia en sangre, un marcador indirecto de la inflamación bronquial, se corresponde con eosinofilia en vía aérea, ya determinada por esputo, ya por lavado broncoalveolar, lo que prestaría aún más verosimilitud a la asociación mencionada.

## CONCLUSIONES

La presencia de eosinofilia en sangre en el estudio de patología obstructiva crónica pulmonar puede suponer un factor relacionado a alergia de origen conocido o no, vinculado a la presencia de inflamación crónica bronquial que a su vez cursa con HRB en numerosas ocasiones, y advierte la susceptibilidad de tratamiento antiinflamatorio ya en las fases iniciales del deterioro funcional. La presencia del factor riesgo tabaco podría en individuos afectados de algún grado de alergia colaborar decisivamente a la aceleración de la caída del VEMS. Hoy, a falta de determinar mejor los genes de la atopia, un marcador válido del riesgo de remodelación pulmonar anómala podría ser la eosinofilia en sangre, o mejor en el medio bronquial, a analizar por ejemplo mediante monitorización del esputo inducido en todas las afecciones que cursen con obstrucción al flujo aéreo, sea reversible o no.

## BIBLIOGRAFIA

1. U.S. Public Health Service. The Health consequences of smoking: chronic obstructive lung disease. A Report of the Surgeon General. Washington, DC: U.S. Government Printing Office, 1984.
2. American Thoracic Society. Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: S77-S120.
3. Tager, I. B.; Segal, M. R.; Speitzer, F. E., et al.: The natural history of forced expiratory volumes: effect of cigarette smoking and respiratory symptoms. *Am Rev Respir Dis* 1988; 138: 837-49.
4. Burrows, B.; Knudson, R. J.; Cline, M. G., et al.: A reexamination of risk factor ventilatory impairment. *Am Rev Respir Dis* 1988; 138: 829-36.
5. Lebowitz, M. D.; Postma, D. S.; Burrows, B.: Adverse effects of eosinophilia and smoking on the natural history of newly diagnosed chronic bronchitis. *Chest* 1995; 108: 55-61.
6. Lacoste, J. Y.; Bousquet, J.; Chanez, P., et al.: Eosi-

- nophilic and neutrophilic inflammation in asthma, chronic bronchitis and chronic obstructive pulmonary disease. *J Allergy Clin Immunol* 1993; 92: 537-48.
7. Gibson, P. G.; Hargreave, F.; Girgis-Gabardo, A., et al.: Chronic cough eosinophilic bronchitis: examination for variable airflow obstruction and response to corticosteroid. *Clin Exp Allergy* 1995; 25: 127-32.
  8. Saetta, M.; Di Stefano, A.; Maestrelli, P., et al.: Airway eosinophilia in chronic bronchitis during exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150: 1646-52.
  9. Humbert, M.; Devergne, O.; Cerrina, J., et al.: Activation of macrophages and cytotoxic cells during cytomegalovirus pneumonia complicating lung transplantation. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145: 1178-84.
  10. Coyle, A. J.; Errard, F.; Bertrand, C., et al.: Virus-specific CD8+ cells can switch to interleukin-5 production and induce airway eosinophilia. *J Exp Med* 1995; 181: 1229-33.
  11. Di Stefano, A.; Turato, G.; Maestrelli, P., et al.: Airflow limitation in chronic bronchitis is associated with T-lymphocyte and macrophage infiltration of the bronchial mucosa. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153: 629-32.
  12. Corrigan, C. J.; Kay, A. B.: The roles of inflammatory cells in the pathogenesis of asthma and of chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1991; 143: 1165-68.
  13. Thompson, A. B.; Daughton, G. A.; Robbins, M. A., et al.: Intraluminal airway inflammation in chronic bronchitis: characterization and correlation with clinical parameters. *Am Rev Respir Dis* 1989; 140: 1527-37.
  14. Maestrelli, P.; Saetta, M.; Di Stefano, A., et al.: Comparison of cell counts in sputum, bronchoalveolar lavage and bronchial biopsies in asthmatics. *J Allergy Clin Immunol* 1995; 95: 280-6.
  15. Haraguchi, M.; Shimura, S.; Shirato, K.: Morphologic aspects of airways of patients with pulmonary emphysema followed by bronchial asthma-like attack. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153: 638-43.
  16. Finkelstein, R.; Fraser, R. S.; Ghezzi, H.; Cosío, M. G.: Alveolar inflammation and its relation to emphysema in smokers. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: 1666-72.
  17. Rijcken, B.; Scouten, J. P.; Weiss, S. T., et al.: The relationship of nonspecific bronchial responsiveness to respiratory symptoms in a random population sample. *Am Rev Respir Dis* 1987; 136: 62-8.
  18. Orie, N. G. M.; Sluiter, H. J.; de Vries, K., et al.: The host factor in bronchitis. In: Orie, N. G. M., Sluiter, H. J., eds. *Bronchitis*. Assen, The Netherlands: Royal Vangorcum, 1961: 283-6.
  19. Woolcock, A. J.; Salome, C. M.; Yan, K.: The shape of the dose-response curve to histamine in asthmatics and normal subjects. *Am Rev Respir Dis* 1984; 130: 71-5.
  20. Paré, P. D.; Amour, C.; Taylor, S., et al.: Airway hyperreactivity in COPD. *Chest* 1987; 91: 40S-44S.
  21. Bel, E. H.; Zwinderman, A. H.; Timmers, et al.: The protective effect of a beta agonist against excessive airway narrowing in response to a bronchoconstrictor stimuli in asthma and chronic obstructive lung disease. *Thorax* 1991; 46: 9-14.
  22. American Thoracic Society. Guidelines for the evaluation of impairment/disability in patients with asthma. *Am Rev Respir Dis* 1993; 147: 1056-61.
  23. Gerrard, J. W.; Helner, D. C.; Ko, C. G., et al.: Immunoglobulin levels in smokers and non-smokers. *Ann Allergy* 1980; 44: 261-2.
  24. Burrows, B.; Halonen, M.; Barbee, R. A., et al.: The relationship of serum immunoglobulin E to cigarette smoking. *Am Rev Respir Dis* 1981; 124: 523-5.
  25. Halonen, M.; Barbee, R. A.; Lebowitz, M. D., et al.: An epidemiologic study of interrelationship of total serum immunoglobulin E, allergy skin-test reactivity, and eosinophilia. *J Allergy Clin Immunol* 1982; 69: 221-8.
  26. Kauffman, F.; Neukirch, F.; Korobaeff, M., et al.: Eosinophils, smoking, and lung function. An epidemiologic survey among 912 working men. *Am Rev Respir Dis* 1986; 134: 1172-5.
  27. Janoff, A.; Pryor, W. A.; Bengali, Z. H.: NHLBI Workshop Summary. Effects of tobacco smoke components on cellular and biochemical processes in the lung. *Am Rev Respir Dis* 1987; 136: 1058-64.
  28. Sanford, A.; Weir, T.; Paré, P.: The genetics of asthma. State of the Art. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153: 1749-65.
  29. Annema, J. T.; Sparrow, D.; O'Connor, et al.: Chronic respiratory symptoms and airway responsiveness to metacholine are associated with eosinophilia in older men: The Normative Aging Study. *Eur Respir J* 1995; 8: 62-9.
  30. Postma, D. S.; Lebowitz, M. D.: Persistence and new onset of asthma and chronic bronchitis evaluated longitudinally in a community population sample of adults. *Arch Intern Med* 1995; 155: 1393-99.

Dr. A. Pacheco Galván  
 Servicio de Neumología  
 Hospital «Ramón y Cajal»  
 Universidad de Alcalá  
 Carretera de Colmenar, km. 9,1  
 28034 Madrid