

Bronquitis eosinofílica no asmática

SANTIAGO QUIRCE

Servicio de Alergia, Hospital Universitario La Paz, Madrid

Correspondencia: Santiago Quirce Gancedo
Hospital La Paz. Servicio de Alergia
P. Castellana, 261. 28046 Madrid

e-mail: squirce@terra.es

RESUMEN

La bronquitis eosinofílica no asmática (BENA) es una enfermedad caracterizada por tos crónica e inflamación bronquial eosinofílica, muy similar a la que se observa en el asma. No obstante, a diferencia del asma, no cursa con obstrucción variable al flujo aéreo ni hiperreactividad bronquial. La BENA es una causa relativamente frecuente de tos crónica aislada, por lo que es muy importante tenerla en consideración en el diagnóstico diferencial de la tos crónica.

Las diferencias en la función pulmonar que se observan entre el asma y la BENA podrían ser debidas a la microlocalización de mastocitos en el músculo liso bronquial que se observa en el asma pero no en la BENA. También podría deberse al aumento en la producción de PGE2 en las vías respiratorias de los pacientes con BENA, lo que protegería frente al desarrollo de hiperreactividad bronquial.

El diagnóstico de BENA se efectúa basándose en la clínica, la ausencia de hiperreactividad bronquial y la presencia de eosinofilia en el esputo, una vez que se han descartado otras causas de tos crónica.

La tos generalmente responde bien al tratamiento con corticosteroides inhalados, aunque la dosis y duración difieren entre los pacientes. Esta enfermedad puede ser pasajera, recurrente o persistente. En ocasiones los pacientes pueden requerir ciclos de tratamiento con corticosteroides orales.

PALABRAS CLAVE: asma, bronquitis, eosinofilia bronquial, esputo inducido, hiperreactividad bronquial.

Introducción

La bronquitis eosinofílica no asmática (BENA) fue descrita por Gibson et al¹ en 1989 en un grupo de 7 pacientes no fumadores, que presentaban tos y expectoración matutina de más de 3 meses de duración, y que no tenían ninguna enfermedad conocida que pudiera explicar sus síntomas. En la actualidad se considera que la BENA es una causa relativa-

mente frecuente de tos crónica, que sería responsable del 10 al 30% de los casos de tos crónica aislada remitidos al especialista para estudio^{2,3}. Esta enfermedad se caracteriza por la presencia de tos persistente e inflamación bronquial eosinofílica, similar a la que se observa en el asma. No obstante, a diferencia del asma, la BENA no presenta obstrucción variable al flujo aéreo ni hiperreactividad bronquial¹.



Características clínicas y funcionales

La bronquitis eosinofílica no asmática cursa con tos persistente, seca o productiva de esputo poco abundante, por lo general sin disnea ni sibilancias, que mejora notablemente con corticosteroides inhalados (CI)¹⁻⁵. Lo característico de esta enfermedad es que los pacientes que la padecen presentan eosinofilia en el esputo ($\geq 3\%$), pero a diferencia de lo que sucede en el asma, tienen unas pruebas de función pulmonar normales (FEV₁, FVC y FEV₁/FVC sin alteraciones) y no muestran hiperreactividad bronquial (HRB) a metacolina, histamina ni adenosina¹⁻⁵. Estos pacientes también tienen una mayor sensibilidad del reflejo de la tos a capsaicina. La BENA suele aparecer en individuos de mediana edad, generalmente no fumadores, en los que la prevalencia de atopia es similar a la de población general y menor, por tanto, que en los pacientes con asma.

Patogenia

Se barajan varias hipótesis que tratan de explicar por qué los pacientes con BENA no muestran obstrucción al flujo aéreo ni HRB, que se discuten a continuación.

Inflamación de baja actividad

Se ha sugerido que los pacientes con BENA podrían tener un tipo de inflamación de la vía aérea menos activa o agresiva, con una menor liberación de mediadores proinflamatorios, pero esta hipótesis no se ha visto corroborada por los datos experimentales. Brightling et al⁴ midieron la concentración de varios mediadores proinflamatorios en el sobrenadante de muestras de esputo inducido en pacientes con asma, pacientes con bronquitis eosinofílica y en individuos control. Las concentraciones de proteína catiónica del eosinófilo y de cisteinil leucotrienos eran significativamente más altas en los pacientes con bronquitis eosinofílica o con asma en comparación con los individuos controles, sin que existieran diferencias significativas entre los dos grupos con enfermedad. Sin embargo, en los pacientes con bronquitis

eosinofílica, las concentraciones medias de histamina y de PGD₂ en el esputo eran significativamente mayores que en aquéllos con asma. Estos datos indican que los pacientes con BENA tienen un grado inflamación bronquial al menos tan activo como en el asma.

Inflamación confinada a la vía aérea superior

Otra hipótesis sostiene que en la bronquitis eosinofílica la inflamación de las vías respiratorias estaría localizada principalmente en las vías respiratorias altas, basándose en la presencia habitual de síntomas nasales en estos pacientes⁶. No obstante, no se ha encontrado una eosinofilia llamativa ni hiperrespuesta a metacolina en la vía aérea superior en un grupo de pacientes con bronquitis eosinofílica, a pesar de que estos pacientes presentaban, por lo general, síntomas de vías altas⁶. Además, la expresión de citocinas del tipo Th2 (IL-4, IL-5) en los linfocitos del lavado broncoalveolar (LBA) y en muestras de biopsias bronquiales de pacientes con asma o bronquitis eosinofílica es muy similar⁷.

Desplazamiento de la curva de hiperreactividad bronquial

Los pacientes con bronquitis eosinofílica podrían tener cierto grado de HRB debido a la inflamación bronquial, pero que permanecería dentro de los límites de la normalidad debido a que la reactividad bronquial basal estaría muy desplazada a la derecha en las curvas dosis-respuesta³. No obstante, todos los pacientes con bronquitis eosinofílica tienen valores que están dentro de la normalidad en los tests de HRB a metacolina y adenosina y, además, en muchos casos se observa una meseta o plateau en las curvas dosis-respuesta³.

Microlocalización de los mastocitos en la pared bronquial

El análisis inmunohistoquímico de muestras de biopsia bronquial obtenida de pacientes con asma, pacientes con bronquitis eosinofílica e individuos control reveló que el nú-

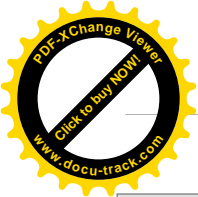


TABLA I. Similitudes y diferencias entre el asma y la bronquitis eosinofílica no asmática.

	ASMA	BRONQUITIS EOSINOFÍLICA
Patogenia	Mediada por IgE No mediada por IgE	Desconocida ¿Sensibilización alérgica?
Síntomas	Disnea, tos, sibilancias	Tos aislada
Atopia	Frecuente	Igual que población general
Obstrucción variable FA	Presente	Ausente
Hiperreactividad bronquial	Presente	Ausente
Eosinofilia en el esputo	Habitualmente	Siempre al diagnóstico
FeNo	Aumentado	Aumentado
Hipersensibilidad reflejo tos	Normal o aumentada	Aumentada
Infiltración eosinofílica en la biopsia bronquial y LBA	Sí	Sí
Aumento de VEGF y de la permeabilidad vascular	Sí	¿?
Infiltración del músculo liso bronquial por mastocitos	Sí	Ausente
Prostaglandina E2 VRI	Disminuida	Aumentada

Fa: flujo aéreo; VRI: vía respiratoria inferior

mero de mastocitos que infiltraba los haces de músculo liso bronquial en los pacientes con asma era mucho más alto que en los paciente con bronquitis eosinofílica o en los individuos control⁸. Además, en los pacientes con asma existía una correlación significativa entre el número de mastocitos que infiltraban el músculo liso bronquial y el grado de HRB a metacolina. Otro estudio reciente ha corroborado que el nú-

mero de mastocitos que infiltran la capa muscular bronquial es el único componente de la remodelación bronquial en el asma que se asocia con la HRB⁹. Estos importantes hallazgos han llevado a sugerir que, en el asma, el infiltrado de mastocitos en el músculo liso bronquial y la interacción entre ambos tipos celulares (miocitos y mastocitos) serían responsables de la HRB típica de esta enfermedad¹⁰.



Brightling et al¹¹ observaron que tanto el asma como la bronquitis eosinofílica se caracterizaban por la presencia de eosinofilia en el esputo inducido y en el fluido del LBA, por un aumento del número de eosinófilos en el epitelio y la submucosa bronquial y por un mayor grosor de la *lamina reticularis* de la membrana basal. La concentración media de FeNO era significativamente más alta en los pacientes con asma o bronquitis eosinofílica que en los controles. No existían diferencias entre los grupos en cuanto a la integridad del epitelio bronquial, el número de linfocitos T, mastocitos o macrófagos subepiteliales¹¹. Además, no se han encontrado diferencias significativas en el grosor del músculo liso bronquial ni en el depósito de colágeno entre los pacientes con asma y con bronquitis eosinofílica⁹.

Permeabilidad microvascular

Kanazawa y cols¹² sugieren que la producción del *factor de crecimiento endotelial vascular* (VEGF) y la permeabilidad microvascular en la vía aérea están aumentadas en el asma pero no en la bronquitis eosinofílica. El aumento de la permeabilidad vascular en la vía aérea inducido por el VEGF, con el consiguiente edema de la pared bronquial y estrechamiento del lumen, podría explicar por qué la HRB aparece en el asma y no en la bronquitis eosinofílica. La concentración del VEGF en el esputo de los pacientes con asma se correlaciona inversamente con la HRB (PC₂₀ metacolina) y directamente con el grado de vascularización submucosa y el índice de permeabilidad vascular¹². Otro estudio, sin embargo, no ha encontrado diferencias significativas en la concentración de VEGF en el esputo ni en el grado de remodelación vascular que se observa en pacientes con asma y bronquitis eosinofílica¹³.

Aumento de la PGE₂ en la vía respiratoria inferior

Sastre et al¹⁴ han analizado la hipótesis de que la diferente reactividad bronquial en los pacientes con bronquitis eosinofílica y asma pudiera deberse a un desequilibrio en la producción de mediadores lipídicos broncoconstrictores (LTC₄) y broncoprotectores (PGE₂). Para ello midieron las concen-

traciones de citocinas, mediadores proinflamatorios y eicosanoides en el esputo de 13 pacientes con bronquitis eosinofílica no asmática, 13 pacientes con asma, y 11 controles sanos. El ARNm para las citocinas se midió por PCR en tiempo real, y los mediadores de la inflamación, la PGE₂ y LTC₄ mediante inmunoensayos. El porcentaje medio de eosinófilos en el esputo fue similar en el asma (17,4%) y la bronquitis eosinofílica (24,4%). Los niveles de ARNm para IL-5, IL-4, IL-10, IL-13, interferón γ (IFN- γ), IL-2, VEGF y el factor transformador del crecimiento β (TGF- β) eran similares en ambas enfermedades. La concentración de cisteinil leucotrienos estaba elevada también en ambos trastornos. Sin embargo, la concentración de PGE₂ en el esputo estaba muy elevada en pacientes con bronquitis eosinofílica (838,3 \pm 612 pg/ml) al compararla con la de los asmáticos (7,54 \pm 2,14 pg/ml) y los controles (4 \pm 1,3 pg/ml). Estos datos sugieren que la marcada diferencia en la reactividad bronquial en pacientes con asma y bronquitis eosinofílica podría deberse a diferencias en la producción de PGE₂ en la vía respiratoria¹⁴. Puesto que la PGE₂ tiene acciones antiinflamatorias, broncodilatadoras y broncoprotectoras actuando sobre los receptores prostanoideos EP₂ y EP₄, este hallazgo podría explicar la ausencia de HRB en los pacientes con bronquitis eosinofílica¹⁵.

La tabla 1 muestra un análisis comparativo de las principales similitudes y diferencias entre el asma y la BENA.

Etiología

En la mayoría de los casos no se conoce o no se ha investigado la causa de esta enfermedad. No obstante, la exposición a aeroalérgenos ocupacionales, tales como el látex¹⁶, harina de trigo¹⁷, alfa-amilasa fúngica¹⁸, esporas de champiñones¹⁹, acrilatos²⁰, isocianatos¹⁷, humos de soldadura y formaldehído²¹, cloramina²² y compuestos epoxi²³ puede inducir una bronquitis eosinofílica sin asma. Puesto que la BENA puede ocurrir como consecuencia de la exposición a sustancias ocupacionales, se ha acuñado el término de BENA ocupacional, y se han propuesto los criterios diagnósticos de esta nueva enfermedad profesional².



Diagnóstico

Hay que sospechar la presencia de bronquitis eosinofílica en todo paciente con tos que dure más de tres semanas (aunque para poder etiquetarla de tos crónica propiamente dicha deberían ser 8 semanas), sin datos de obstrucción variable al flujo aéreo (espirometría normal y prueba broncodilatadora negativa), test de HRB a metacolina o histamina negativo, y sin evidencia radiológica de enfermedad pulmonar. Una vez descartadas las principales causas de tos crónica (reflujo gastroesofágico, rinitis con goteo nasal posterior, tratamiento con IECAs, etc) debe investigarse la posible presencia de una BENA, para lo que se debe realizar un examen citológico del esputo (espontáneo o inducido) y comprobar si la eosinofilia es igual o superior al 3%. Los criterios diagnósticos de esta enfermedad se muestran en la tabla 2².

Determinación de óxido nítrico exhalado

La utilidad de la medición del FeNO en el diagnóstico de la BENA se ha analizado en pocos artículos. Oh et al²⁵ han estudiado la validez de las determinaciones de FeNO en la investigación de la tos crónica, especialmente en la BENA. La concentración de FeNO y los eosinófilos en el esputo inducido estaban significativamente más elevados en los pa-

cientes con asma y BENA que en otros grupos de pacientes con tos. Los niveles de FeNO y el número de eosinófilos en el esputo se correlacionaban significativamente en los grupos con asma y BENA. En los pacientes sin asma, la sensibilidad y la especificidad de la medición del FeNO para detectar BENA, utilizando un punto de corte de 31,7 ppb, era del 86% y 76%, respectivamente. El valor predictivo positivo y negativo era del 47% y 95%, respectivamente. Por tanto, las mediciones de FeNO pueden ser una prueba muy útil en la evaluación inicial de la tos crónica, resultando especialmente útil para descartar BENA²⁵. Berlyne et al²⁶ encontraron niveles de FeNO significativamente más altos en pacientes con BENA que en los pacientes con asma.

Tratamiento y pronóstico

Todo paciente con BENA debe ser tratado con corticosteroides inhalados (CI), ya que este tratamiento produce una mejoría tanto de las manifestaciones clínicas como de la eosinofilia en el esputo¹⁻⁵. Las dosis de CI deben ser similares a las empleadas habitualmente en el tratamiento del asma, y pueden modificarse según la respuesta clínica y el grado de eosinofilia en el análisis sucesivo de muestras de esputo inducido. El tratamiento con CI no sólo disminuye drásticamente la eosinofilia del esputo, sino también la in-

TABLA II. Criterios diagnósticos de la bronquitis eosinofílica no asmática².

1. Tos crónica aislada
2. Eosinofilia en el esputo ($\geq 3\%$)
3. Espirometría normal
4. Variabilidad circadiana del PEF menor del 20%
5. PC20 metacolina o histamina > 16 mg/ml
6. Se han descartado otras enfermedades que cursan con tos.



TABLA III. Recomendaciones terapéuticas para los pacientes con tos crónica debida a bronquitis eosinofílica no asmática³⁰.

- Debe tenerse en cuenta la posibilidad de que exista una causa relacionada con la exposición laboral (opinión de expertos, grado de recomendación E/A).
- Cuando se identifica como agente causal un alérgeno o sensibilizante químico, el mejor tratamiento es la evitación (opinión de expertos, grado de recomendación E/A).
- El tratamiento de primera elección son los corticosteroides inhalados (evidencia baja, grado de recomendación B).
- Si no hay mejoría con corticosteroides inhalados a altas dosis deberían utilizarse los corticosteroides orales (opinión de expertos, grado de recomendación E/A).

tensidad y sensibilidad del reflejo de la tos⁶. En ocasiones también se ha observado un descenso de los valores de la HRB, aunque ésta permanezca siempre dentro de la normalidad³.

La historia natural y evolución de la bronquitis eosinofílica no se conoce por el momento. En algunos casos se ha observado una progresión a obstrucción permanente al flujo aéreo²⁷. Park et al²⁸ han analizado de forma prospectiva la recurrencia de la bronquitis eosinofílica y el posible des-

arrollo de una obstrucción crónica al flujo aéreo en estos pacientes. Se incluyó inicialmente a 36 pacientes que fueron seguidos hasta un máximo de 48 meses y que fueron tratados con CI. La tos se resolvió con este tratamiento a los 2 meses en el 75% de los pacientes y a los 4 meses en todos ellos. Cinco de los 24 pacientes (21%) en seguimiento presentaron un nuevo episodio de bronquitis eosinofílica entre 4 y 6 meses después de la resolución del primer episodio y tras haber suspendido los CI. Se observó una disminución progresiva del FEV1 mayor del 20% en 3 de los pacientes, incluyendo un individuo que desarrolló asma al noveno mes. No obstante, la mayoría de los pacientes (79%) mostraron un curso favorable y no tuvieron recaídas de la tos²⁸.

Berry et al²⁹ siguieron a 52 pacientes con BENA, a 32 de ellos durante ≥ 1 año (duración media del seguimiento 3,1 años, rango 1-6 años). En esta cohorte, 3 pacientes desarrollaron asma (9%), 5 pacientes mostraron un FEV1/FVC (post-broncodilatador) $< 70\%$ (16%), en un paciente se observó una completa resolución de la tos y la eosinofilia (3%), en 13 casos tos persistente y eosinofilia en esputo $> 3\%$ en ocasiones (41%), en 7 tos persistente y eosinofilia $< 3\%$, y 3 pacientes permanecieron asintomáticos pero con eosinofilia $> 3\%$ en alguna ocasión. Por lo tanto, en los pacientes con BENA lo más frecuente durante el seguimiento fue la recurrencia y cronificación de la enfermedad²⁹.

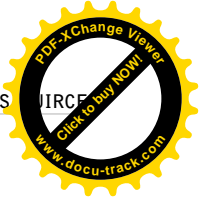
La tabla 3 muestra las recomendaciones de Brightling et al para el tratamiento de la BENA según la Guía de Práctica Clínica basada en pruebas del *American Collage of Chest Physicians*³⁰.

BIBLIOGRAFÍA

1. Gibson PG, Dolovich J, Denburg EH, et al. Chronic cough: eosinophilic bronchitis without asthma. *Lancet* 1989;1:1346-8.
2. Brightling CE, Ward R, Goh KL, et al. Eosinophilic bronchitis is an important cause of chronic cough. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:406-10.



3. Gibson PG, Hargreave FE, Girgis-Gabardo A, et al. Chronic cough with eosinophilic bronchitis: examination for variable airflow obstruction and response to corticosteroid. *Clin Exp Allergy* 1995;25:127-32.
4. Brightling CE, Ward R, Woltmann G, et al. Induced sputum inflammatory mediator concentrations in eosinophilic bronchitis and asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:878-82.
5. Gibson PG, Fujimura M, Niimi A. Eosinophilic bronchitis: clinical manifestations and implications for treatment. *Thorax* 2002;57:178-82.
6. Brightling CE, Ward R, Wardlaw AJ, Pavord ID. Airway inflammation, airway responsiveness and cough before and after inhaled budesonide in patients with eosinophilic bronchitis. *Eur Respir J* 2000;15:682-6.
7. Brightling CE, Symon FA, Birring SS, et al. TH2 cytokine expression in bronchoalveolar lavage fluid T lymphocytes and bronchial submucosa is a feature of asthma and eosinophilic bronchitis. *J Allergy Clin Immunol* 2002;110:899-905.
8. Brightling CE, Bradding P, Symon FA, et al. Mast-cell infiltration of airway smooth muscle in asthma. *N Eng J Med* 2002;346:1699-705.
9. Siddiqui S, Mistry V, Doe C, et al. Airway hyperresponsiveness is dissociated from airway wall structural remodeling. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122:335-41.
10. Siddiqui S, Hollins F, Saha S, Brightling CE. Inflammatory cell microlocalisation and airway dysfunction: cause and effect? *Eur Respir J* 2007;30:1043-56.
11. Brightling CE, Symon FA, Birring SS, et al. Comparison of airway immunopathology of eosinophilic bronchitis and asthma. *Thorax* 2003;58:528-32.
12. Kanazawa H, Nomura S, Yoshikawa J. Role of microvascular permeability on physiologic differences in asthma and eosinophilic bronchitis. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;169:1125-30.
13. Siddiqui S, Sutcliffe A, Shikotra A, et al. Vascular remodeling is a feature of asthma and nonasthmatic Eosinophilic bronchitis. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120:813-9.
14. Sastre B, Fernández-Nieto M, Mollá R, et al. Increased prostaglandin E2 levels in the airway of patients with eosinophilic bronchitis. *Allergy* 2008;63:58-66.
15. Vancheri C, Mastruzzo C, Sortino MA, Crimi N. The lung as a privileged site for the beneficial actions of PGE2. *Trends Immunol.* 2004;25:40-6.
16. Quirce S, Fernández-Nieto M, de Miguel J, Sastre J. Chronic cough due to latex-induced eosinophilic bronchitis. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108:143.
17. Di Stefano F, Di Giampaolo L, Verna N, Di Giacacchino M. Occupational eosinophilic bronchitis in a foundry worker exposed to isocyanate and a baker exposed to flour. *Thorax* 2007;62:368-70.
18. Barranco P, Larco JI, Fernandez-Nieto M, Pedrosa M, Quirce S. Eosinophilic bronchitis caused by alpha-amylase in a baker. *J Invest Allergol Clin Immunol* 2008;18:494-5.
19. Tanaka H, Saikai T, Sugawara H, et al. Workplace-related chronic cough on a mushroom farm. *Chest* 2002; 122:1080-5.
20. Lemièrre C, Efthimiadis A, Hargreave FE. Occupational eosinophilic bronchitis without asthma: an unknown occupational airway disease. *J Allergy Clin Immunol* 1997;100: 853-3.
21. Yacoub MR, Malo JL, Labrecque M, Cartier A, Lemièrre C. Occupational eosinophilic bronchitis. *Allergy* 2005;60:1542-4.
22. Krakowiak AM, Dudek W, Ruta U, Palczynski C. Occupational eosinophilic bronchitis without asthma due to chloramine exposure. *Occup Med (Lond)* 2005;55:396-8.
23. Kobayashi O. A case of eosinophilic bronchitis due to epoxy resin system hardener, methle endo methylene tetrahydro phthalic anhydride. *Aerugi* 1994;43:660-2.
24. Quirce S. Eosinophilic bronchitis in the workplace. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2004;4:87-91.
25. Oh MJ, Lee JY, Lee BJ, Choi DC. Exhaled nitric oxide measurement is useful for the exclusion of non-asthmatic eosinophilic bronchitis in chronic cough patients. *Chest.* 2008 Jun 26. [Epub ahead of print].
26. Berlyne GS, Parameswaran K, Kamada D, Efthimiadis A, Hargreave FE. A comparison of exhaled nitric oxide and induced sputum as markers of airway inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 2000;106:638-44.
27. Brightling CE, Woltmann G, Wardlaw AJ, Pavord ID. Development of irreversible airflow obstruction in a patient with eosinophilic bronchitis without asthma. *Eur Respir J* 1999;14:1228-30.



28. Park SW, Lee YM, Jang AS, et al. Development of chronic airway obstruction in patients with eosinophilic bronchitis: a prospective follow-up study. *Chest* 2004;125:1998-2004.
29. Berry MA, Hargadon B, McKenna S, et al. Observational study of the natural history of eosinophilic bronchitis. *Clin Exp Allergy* 2005;35:598-601.
30. Brightling CE. Chronic cough due to nonasthmatic eosinophilic bronchitis. ACCP Evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2006;129:116S-121S.