

Bronquitis crónica y EPOC. ¿Dos caras de una misma moneda?

ALFREDO DE DIEGO DAMIA

Servicio de Neumología
Hospital Universitario La Fe.
Avda. Campanar. Valencia 46009

e-mail: dediego_alf@gva.es

RESUMEN

La relación entre la Bronquitis Crónica y el desarrollo de la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC) ha sido motivo de controversia desde hace muchos años. La hipótesis predominante durante mucho tiempo señalaba que la inflamación/infección bronquial originada como consecuencia del tabaco o la polución era un paso necesario para el desarrollo de enfisema y obstrucción bronquial. El estudio epidemiológico de Fletcher y Peto, que ha sido referencia durante muchos años para conocer la historia natural de la EPOC, demostró sin embargo que un número significativo de pacientes con obstrucción al flujo aéreo no había presentado síntomas de bronquitis crónica. Estudios posteriores han mostrado resultados muy diversos, e incluso contradictorios, posiblemente como consecuencia de la variabilidad con la que se recogen los síntomas a lo largo de la evolución de la enfermedad. En el momento actual, los estudios histológicos e inmunológicos muestran una diversidad de respuestas frente a los productos del humo de tabaco; de tal forma, que en la bronquitis crónica los efectos inflamatorios son más prominentes alrededor de las glándulas bronquiales, mientras que en otros pacientes se sitúan en las células secretoras o en el parénquima pulmonar. La diversidad fenotípica de la EPOC sigue siendo en la actualidad motivo de estudio y aún no es posible establecer conclusiones unidireccionales entre la presencia de bronquitis crónica y el desarrollo de la EPOC.

PALABRAS CLAVE: EPOC, Hipersecreción bronquial, historia natural.

Introducción

Tradicionalmente, las dos partes opuestas que componen una moneda son denominadas de forma diferencial con el fin de poder reconocer su distinto valor u origen. La probabilidad de que una misma moneda muestre dos caras similares, salvo error del acuñador, es casi nula; de ahí que el término "dos caras de una misma moneda" se emplee en el

lenguaje coloquial para expresar aspectos, ideas u opiniones contrarias de un mismo proceso. Sirva este preámbulo, en el supuesto planteado de la bronquitis crónica y la EPOC, para reflejar un conflicto del que hoy se cumplen 50 años cuando el simposio CIBA decidió unificar todas aquellas enfermedades respiratorias no atribuibles a otras enfermedades que cursaban con tos, expectoración y disnea bajo el término de Enfermedad Pulmonar Crónica Inespecífica¹.



Hipótesis holandesa vs hipótesis británica

En 1959, el simposio CIBA reconoció la existencia de procesos respiratorios diferentes sobre los que existía una gran confusión terminológica en función del entorno geográfico en el que se utilizaban. Uno de los logros iniciales de esta reunión fue definir las características diferenciales de las patologías más comunes incluidas en el epígrafe de las enfermedades pulmonares obstructivas. En este grupo se incluyeron el asma, la bronquitis crónica y el enfisema, cada una de las cuales se definían con términos distintos. La bronquitis y el asma eran diagnosticadas mediante criterios clínicos mientras que el enfisema requería unos hallazgos anatómicos. A pesar de las buenas intenciones de los asistentes a la reunión, ya se intuyó en este mismo foro que el concepto unificador tendría poco futuro. En el año 1960, en otra reunión realizada en la ciudad de Groningen con el lema de "Bronquitis Crónica" algunos investigadores, plantearon la tesis de que el asma y la bronquitis crónica no eran más que expresiones de una misma enfermedad, moduladas de forma distinta según los agentes externos, y unidas por el nexo común de la atopia y la hiperreactividad bronquial². Esta teoría, denominada por Fletcher en 1969 como "hipótesis holandesa" en honor a los estudios de la Escuela de Groningen del profesor Dick Orié², se mostraba en clara oposición a la entonces predominante "hipótesis británica" que propugnaba a la infección bronquial y la polución ambiental como elemento patogénico fundamental en el desarrollo de la EPOC. Los autores británicos defendían, que el humo de tabaco y la polución eran factores irritantes desencadenantes de la hipersecrección bronquial. En pacientes con bronquitis crónica, las infecciones repetidas de las vías aéreas conducían progresivamente a la aparición de la obstrucción al flujo aéreo. Los autores estadounidenses distinguían por aquellas fechas, un fenotipo distinto de pacientes cuya manifestación principal era la disnea, al que posteriormente denominaron, EPOC tipo A o "soplador rosado" en contraposición al bronquítico crónico o EPOC tipo B. En el año 1962, el comité para la estandarización de los diagnósticos de enfermedades respiratorias no tuberculosas de la Sociedad Torácica Americana, en contraposición a la hipótesis holandesa, bajo el epígrafe Enfermedad Pul-

monar Obstructiva Crónica (EPOC), trata de diferenciar en su clasificación el asma y bronquitis asmática del resto de enfermedades obstructivas que incluían la bronquitis crónica y el enfisema. Desde entonces, mucho se ha investigado y publicado sobre la clasificación nosológica de estas enfermedades. En el momento actual, la definición más utilizada para el conjunto de estas enfermedades es la propugnada desde la Organización Mundial de la Salud y el programa Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD)³ que define la EPOC como "un estado patológico caracterizado por una limitación al flujo aéreo no totalmente reversible. La limitación al flujo aéreo es habitualmente progresiva y asociada con una respuesta inflamatoria anormal de los pulmones frente a partículas nocivas o gases".

Si se tuviera que resumir los avances más significativos acontecidos desde el año 1959 con respecto a la clásica controversia, se agruparían en tres puntos: la necesidad de objetivar siempre la obstrucción funcional al flujo aéreo como criterio diagnóstico, la aceptación generalizada del término Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica y el papel preponderante del tabaco como inductor de la enfermedad.

Bronquitis crónica e historia natural de la EPOC

El término bronquitis crónica, tal como se entiende hoy en día, fue introducido en 1965 por el comité para el estudio de la bronquitis crónica del Medical Research Council (MRC)⁴. Aunque la definición se estableció como herramienta epidemiológica para el diagnóstico de la hipersecrección bronquial crónica, que tenía lugar la mayoría de los días durante al menos tres meses al año y durante dos años consecutivos, en realidad, la bronquitis crónica era considerada como una enfermedad individual con unas características clínicas diferenciadas y a consecuencia del humo de tabaco. En este mismo informe del MRC se recomendaba dividir este proceso en tres subtipos: bronquitis crónica simple, si cumplía los criterios anteriores; bronquitis mucopurulenta crónica o recurrente, si el esputo era, además, purulento; y, bronquitis obstructiva crónica si ésta se asociaba a obstrucción al flujo aéreo. La idea que soportaba esta división era que la historia natural de la enfermedad obstructiva, tal como la entendía la escuela

británica, pasaba necesariamente por los tres estadios, y el enfisema o la obstrucción al flujo aéreo era sólo la consecuencia final de la bronquitis crónica. El criterio clínico utilizado para definir la bronquitis crónica, perpetuado a través de cuestionarios de síntomas, más o menos estandarizados, continúa 45 años después siendo utilizado en la práctica clínica diaria para definir una patología cuya relación con la EPOC es aún motivo de controversia

En oposición a esta hipótesis, Charles Fletcher y Peto (5) demostraron en un estudio llevado a cabo en una población londinense de 792 trabajadores de Correos, todos ellos varones, seguidos durante 9 años, que una proporción considerable de individuos con obstrucción al flujo aéreo no presentaban síntomas de hipersecrección bronquial crónica. Este trabajo, a pesar de la brevedad de su período de seguimiento, ha sido considerado durante muchos años un referente para entender la historia natural de la EPOC. En opinión de los autores, la hipótesis británica no tenía fundamento y por tanto, la bronquitis crónica y la obstrucción funcional al flujo aéreo representaban formas diferentes de

respuesta al humo de tabaco. En este estudio, sólo un subgrupo de pacientes (13%), fue susceptible al humo de tabaco. En dichos pacientes, el deterioro progresivo de la función pulmonar estaba en relación con los años de hábito tabáquico activo y mejoraba de forma significativa tras el cese del tabaquismo, más cuánto antes se produjese el cese. (Figura 1). Este hecho, ha servido de base errónea para decir, durante muchos años, que sólo un 15% de los fumadores desarrollan EPOC, ya que en realidad es el 50% de los fumadores los que en su evolución presentan alteración en su función. En el trabajo, se observó que el descenso anual del FEV1 se producía de forma independiente de la presencia o no de hipersecrección bronquial, y sólo se rectificaba, como antes se dijo, en caso de abandono del tabaco. Según los autores, los síntomas de bronquitis crónica, en ausencia de obstrucción al flujo aéreo, representan una condición benigna que no evoluciona necesariamente hacia la EPOC. Las conclusiones del estudio de Fletcher echaron por tierra la teoría de la bronquitis crónica cómo paso previo y abrieron la puerta a nuevos interrogantes, tanto desde el punto de vista epidemiológico: ¿qué significado tiene entonces la

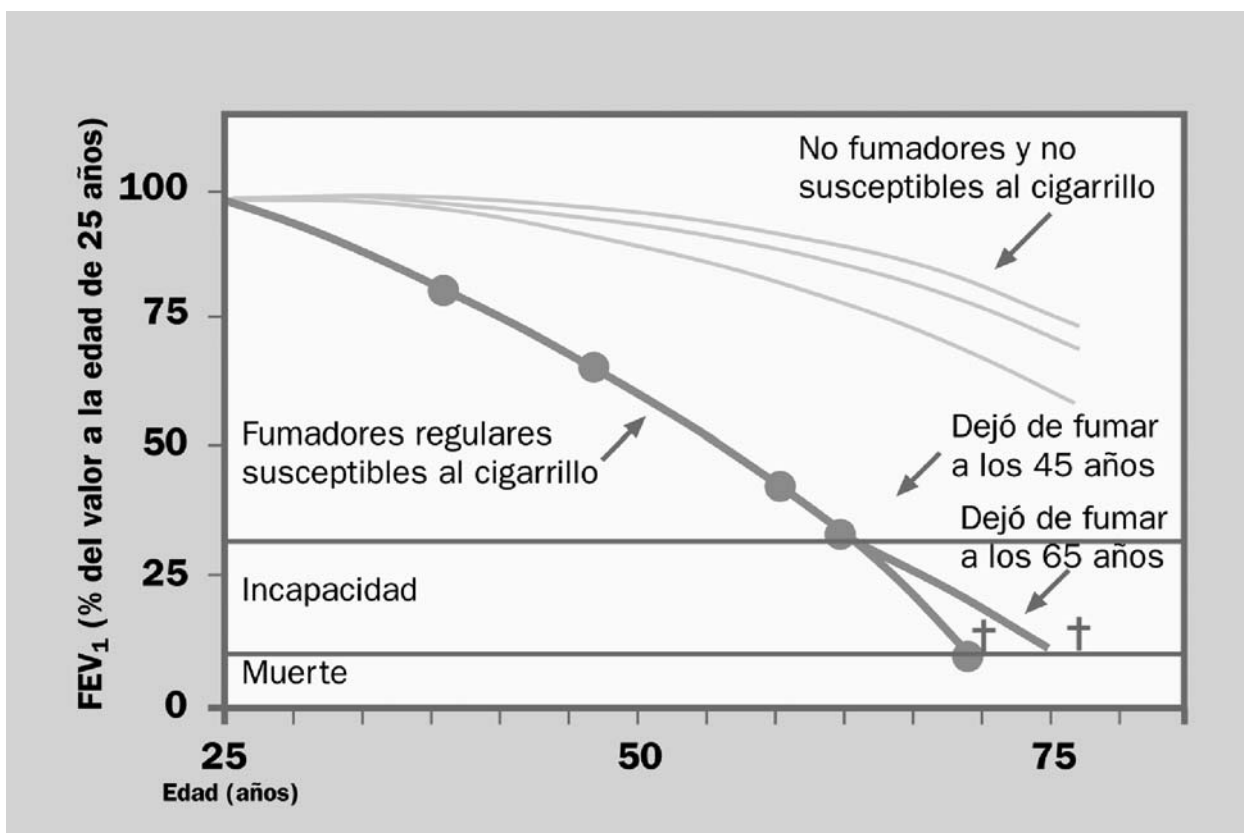


Figura 1. Curvas de evolución del FEV1 en función de la edad y del hábito tabáquico. Modificada de Referencia 5.

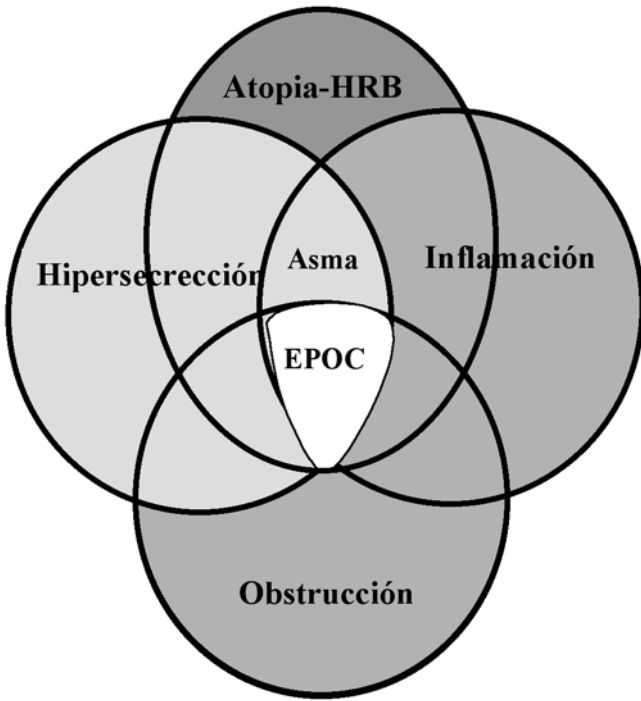


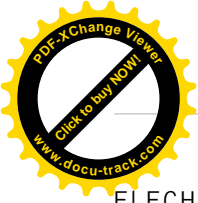
Figura 2. Diagrama de Venn en la Clasificación fenotípica de la EPOC.

bronquitis crónica en el desarrollo y evolución de la EPOC? , como etiopatogénico, ¿qué papel juega la infección/inflamación crónica de las glándulas bronquiales en el curso de la EPOC?.

Tras los resultados del estudio de Fletcher, se han realizado varios trabajos epidemiológicos para dar respuesta a la misma pregunta. A favor de los datos de Fletcher figuran un estudio prospectivo francés⁶ en trabajadores parisinos controlados durante 20 años y un trabajo realizado por Peto et al, en el que se analizaba la relación entre mortalidad y tabaco durante un seguimiento longitudinal de 25 años⁷. Ambos trabajos confirmaban la ausencia de relación predictiva entre la bronquitis crónica y la mortalidad o el deterioro de la función pulmonar. Consecuente con su idea, y en un editorial publicado con motivo de los 25 años del simposio CIBA, Fletcher propuso que el término bronquitis crónica se reservase sólo para denominar la presencia clínica de hipersecreción bronquial crónica, independiente de la causa o enfermedad que la provoque, similar a lo que antiguamente se conocía como "catarro bronquial", y que desapareciese de la literatura científica el término "obstructiva" asociado a la bronquitis⁸.

En años más recientes, dos grandes estudios epidemiológicos han tratado de dar respuesta, pero han añadido aún más controversia, a este interrogante. Estos trabajos son el Copenhagen City Heart Study⁹ y la European Community Respiratory Health Survey (ECHRS)¹⁰. En el primer estudio, los autores utilizan de forma retrospectiva los datos de una muestra de 14.233 ciudadanos de la ciudad de Copenhague seguidos durante 5 y 15 años. De la muestra, un 5,8% de la población total y un 7,2 % de los fumadores referían síntomas de bronquitis crónica, clasificados, en este caso, como estadio 0 según la Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) (individuos sintomáticos con un índice de FEV1/FVC > 0.7). A los 5 y 15 años, un 13% y un 20% de ellos, respectivamente, habían desarrollado obstrucción al flujo aéreo. Estos valores, sin embargo, no eran diferentes a los datos recogidos en individuos fumadores sin bronquitis crónica y por tanto cabía concluir que la bronquitis crónica no representaba un riesgo especial en sujetos fumadores que aún no habían desarrollado obstrucción al flujo aéreo.

Los resultados no coincidían con los datos obtenidos previamente en la misma población y publicados por el mismo grupo de investigadores¹¹. En este trabajo anterior, la hipersecreción bronquial sí se asociaba con una mayor disminución anual del FEV1 y hospitalización a causa de la EPOC, tras ajustar por edad, sexo y tabaquismo. En este estudio, se observó además cómo las mujeres fumadoras tenían una mayor susceptibilidad al humo de tabaco y un descenso mayor del FEV1. Resulta pues curioso leer cómo los mismos autores que en 1996 se inclinaban por revivir la hipótesis británica, tan sólo 5 años después, al revisar sus propios datos, llegan a conclusiones opuestas. La razón según ellos mismos es simple, el criterio clínico que define la bronquitis crónica es muy variable en los pacientes según el momento evolutivo y es interpretado de forma muy diferente por los pacientes. Por otro lado, y ésta quizás sea la causa principal, en el análisis del segundo trabajo sólo se incluyó a los pacientes en estadio GOLD 0, es decir con FEV1/FVC>0.7. La conclusión final es que sólo en el caso de pacientes con obstrucción al flujo aéreo ya establecida, la presencia de hipersecreción bronquial se asocia a un pronóstico peor. Cierta o no, la realidad es que a partir de este estudio, los supuestos pacientes "en riesgo" o estadio 0 ya no figuran en la estadificación propuesta por la GOLD.



El ECHRS es un estudio multicéntrico internacional de enfermedades respiratorias realizado sobre individuos jóvenes (20-44 años) que fueron seguidos durante un periodo entre 5,8-11,4 años. En esta muestra de 5002 pacientes sin asma y con función respiratoria normal, el número de casos nuevos de EPOC fue de 123 (2,8/1000 sujetos/año). Después de ajustar por hábito tabáquico y otras variables, la bronquitis crónica, a pesar de la variabilidad con la que era referida por los sujetos en las distintas fases, sí era un factor de riesgo asociado con la aparición de EPOC. En los pacientes con síntomas persistentes de bronquitis crónica durante todo el seguimiento, el riesgo de desarrollar la EPOC era tres veces superior. Lindberg et al en un estudio prospectivo¹² realizado en 1000 individuos suecos controlados durante 10 años, observaron que la incidencia de EPOC era del 13% en sujetos sin obstrucción al flujo aéreo. En este grupo, la bronquitis crónica se asociaba en un 46% con el riesgo mayor de padecer EPOC.

Recientemente, un estudio poblacional llevado a cabo de forma prospectiva en 1412 individuos sanos (21-80 años) sin alteración funcional respiratoria (Tucson Epidemiological Study of Airway Obstructive Disease (TESAOD))¹³ demostró que la presencia de bronquitis crónica aumentaba el riesgo de desarrollar EPOC sólo en sujetos fumadores menores de 50 años (hazard ratio 2,2). En esta población, un 42% de los pacientes con bronquitis desarrollaron obstrucción al flujo aéreo frente al 23% de los sujetos sin bronquitis crónica. La posible causa de porqué esta relación sólo se observaba en población joven, refuerza aún más la hipótesis de la asociación entre bronquitis crónica y la EPOC. Los síntomas de hipersecreción bronquial en una fase evolutiva más precoz, son más fácilmente atribuidos al tabaquismo y no consecuencia de infecciones respiratorias. Los estudios de Fletcher y Peto tenían la limitación de incluir sólo población de sexo masculino, dada la baja incidencia de tabaquismo en las mujeres en aquella época. Con el fin de analizar la historia natural de la EPOC y conocer la influencia del diagnóstico previo de síntomas respiratorios en población que incluyese ambos sexos, Kohansal et al. (14) rediseñaron recientemente las curvas evolutivas del FEV1 utilizando los datos de la cohorte de descendientes de Framingham, incluyendo en su muestra una población entre 13-80 años que fue controlada durante 26 años. En

estos nuevos modelos evolutivos observaron que el tabaquismo aumenta el riesgo de descenso del FEV1 tanto en varones como en mujeres pero que existe una amplia variabilidad de la susceptibilidad a este efecto entre pacientes fumadores. Esta susceptibilidad es mayor en pacientes con síntomas de tos/expectoración al inicio del estudio, corrobora de forma indirecta que la bronquitis crónica -o hipersecreción bronquial- sigue siendo un factor predictivo asociado a un deterioro mayor de la función pulmonar.

Probablemente éstos sean ya los últimos estudios que se publiquen sobre este tema. Las herramientas utilizadas hasta el momento para el diagnóstico de bronquitis crónica o EPOC, cuestionarios de síntomas o espirometría respectivamente, son las mismas desde hace 50 años y a pesar de su gran utilidad, son insuficientes por sí solas para investigar una enfermedad tan compleja, de la que se han llegado a describir hasta 26 rasgos fenotípicos¹⁵. En los estudios multidimensionales que definen la heterogeneidad de la EPOC no parece, sin embargo, que la hipersecreción bronquial juegue un papel fundamental, a pesar de que un 34% de los pacientes con EPOC refieren en algún momento tos y expectoración crónica¹⁶. De hecho el índice pronóstico más utilizado en la actualidad como es el BODE¹⁷ no recoge esta característica en su definición. La aproximación fenotípica de la EPOC ha evolucionado en estos años del clásico diagrama de Venn (Figura 2) hacia los análisis multidimensionales o los sistemas complejos¹⁸. En estos nuevos modelos de entender hoy en día las enfermedades, entre las cuales se incluye la EPOC, resulta imposible encontrar cuales son las caras de la moneda especialmente si que ésta no sólo tiene dos lados.

Diferencias patológicas entre bronquitis crónica y EPOC

Cercanas a la controversia epidemiológica, se sitúan también las diferentes interpretaciones sobre la patogenia de la bronquitis crónica y la EPOC. Los mecanismos que pueden llevar a la hipersecreción bronquial de los pacientes con bronquitis crónica son tres: aumento en la producción a través de una sobreexpresión de los genes de la mucina, aumento en la producción secundario a hiperplasia/hipertrofia de células mucosas o hipersecreción de las mucinas almace-



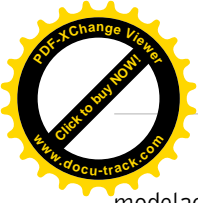
nadas. Las mucinas detectadas en las secreciones de las vías aéreas son una mezcla de glicoproteínas oligoméricas, MUC5AC y MUC5B, sintetizadas respectivamente en las células caliciformes y células mucosas de las glándulas submucosas. En pacientes con bronquitis crónica y/o EPOC existe un aumento en la producción de mucinas similar al que ocurre en pacientes con infección bronquial, lo que sugiere una relación entre la inflamación y la infección en la EPOC¹⁹. Las mucinas una vez sintetizadas son almacenadas en la superficie apical y liberadas por degranulación bajo el estímulo de diversas sustancias. Los factores capaces de aumentar tanto la producción como la secreción incluyen citocinas proinflamatorias (IL4, IL13, TNF-alfa, factor de crecimiento epidérmico (EGF), exoproductos bacterianos, ATP, UTP, contaminantes ambientales y la elastasa neutrofílica. Muchos de estos estímulos actúan a través de una vía de traducción de señal similar como son la vía de las quinasas y el estado redox .

Durante mucho tiempo se ha pensado que la hipersecreción bronquial en la EPOC guardaba una relación directa con el estímulo del tabaco sobre las glándulas, bien fuera a través de receptores nerviosos o de forma secundaria por la hiperplasia glandular. Este último hecho, fue sugerido hace varias décadas por Reid²⁰ al relacionar el grosor de la capa glandular de la mucosa con la presencia de bronquitis crónica en necropsias de pacientes fallecidos por EPOC. Aunque en aquel momento, la autora no pudo demostrar en su famoso "índice" una relación con la inflamación glandular, hoy en día se conoce que los síntomas de bronquitis crónica se asocian con una respuesta inflamatoria en el aparato mucoscretor de los bronquiolos con un diámetro entre 2-4 mm. Los estudios histológicos del grupo de Marina Saetta²¹ sirvieron para demostrar que en pacientes fumadores con bronquitis crónica el fenómeno inflamatorio se produce fundamentalmente en las glándulas bronquiales de las vías más centrales mientras que en los fumadores sin bronquitis crónica los fenómenos inflamatorios afectan fundamentalmente a los bronquiolos respiratorios o al parénquima alveolar. La inflamación del compartimento glandular en los pacientes con bronquitis crónica se caracteriza por un infiltrado celular con predominio de neutrófilos y macrófagos así como una proporción aumentada de linfocitos CD8²². Este infiltrado linfocitario se asocia a una producción mayor de IL13, capaz de aumentar también la producción de mucina en pacientes fumadores²³. Por otro

lado, la activación de los receptores de la EGF intervienen en la reparación celular y aumento en la síntesis de mucinas. Entre las sustancias capaces de aumentar la expresión de EGFR figuran el stress oxidativo, que puede ser inducido por el propio tabaco^{24,25} o los neutrófilos. La ausencia de eosinofilia en las mucosa y el escaso valor diferenciador del índice de Reid fueron otros hallazgos importantes del estudio de Saetta. La infiltración de neutrófilos tanto a nivel glandular como en la submucosa, es crucial para entender la patología de la bronquitis crónica. La liberación de elastasa neutrofílica ejerce un efecto no sólo de destrucción tisular sino también favoreciendo la secreción de las mucinas. El flujo aumentado de neutrófilos hacia el interior de la luz bronquial viene modulada por la acción de diversas citocinas (IL8, TNF-alfa) liberadas a partir de macrófagos y células epiteliales tras ser estimulados por el tabaco. Los niveles de estas citocinas se encuentran significativamente aumentados en el moco de pacientes con EPOC²⁶. La neutrofilia juega también un papel fundamental en el desarrollo y progresión de la EPOC en fumadores, independientemente de la bronquitis crónica. Son múltiples los estudios que han encontrado una correlación significativa entre la presencia de neutrófilos en muestras procedentes de las vías aéreas, tanto en esputo como en LBA, y el grado de obstrucción al flujo aéreo²⁷.

La compartimentalización de los neutrófilos en la luz bronquial, constituye una de las características diferenciadoras entre los pacientes con EPOC^{28,29}. En los pacientes fumadores que no desarrollan EPOC no se produce este aumento tan significativo de los neutrófilos. En un estudio del grupo de Groningen³⁰, en muestras procedentes de esputo y biopsias en pacientes con EPOC, se observó que los pacientes con criterios clínicos de bronquitis crónica presentan un número mayor de eosinófilos en la luz bronquial. La acción de los eosinófilos sería crucial según estos autores para entender la hipersecreción mediada por la acción de los cisteinil-leucotrienos o el TGF- sobre las células glandulares³¹. El hecho de que los pacientes con bronquitis crónica y mayor eosinofilia puedan representar un subfenotipo histológico distinto explicarían alguna de las diferencias en la respuesta terapéutica y pronóstica a los esteroides inhalados de los pacientes con bronquitis crónica.

Los pacientes con EPOC sin bronquitis crónica muestran hallazgos de respuesta inflamatoria anormal predominantemente en las vías aéreas pequeñas junto a fenómenos de re-



modelación en las paredes alveolares con destrucción y aumento de los espacios alveolares. En el año 2004, Hogg y cols, estudiaron 159 muestras de piezas quirúrgicas de vías aéreas pequeñas en pacientes con EPOC de diferentes grados de evolución, incluyendo 39 individuos con GOLD 0³². Se observó una obstrucción progresiva según el nivel de gravedad de los bronquiolos caracterizado por un exudado inflamatorio de células y moco en la luz así como remodelación de la mucosa bronquial. A diferencia de otros estudios, en éste las células predominantes eran linfocitos B y linfocitos CD8, y llamaba la atención la aparición de abundantes folículos linfoides en la pared, tanto más numerosos cuanto mayor era la gravedad de la EPOC. Estos folículos linfoides, constituían según los autores la base para entender la hipótesis de una alteración en la respuesta inmunitaria adaptativa al tabaco como hecho fundamental en la patogenia de la EPOC. En un estudio posterior, el mismo grupo de trabajo, demostró que existía una relación significativa entre la presencia de obstrucción intraluminal de moco y la mortalidad a largo plazo en 101 pacientes sometidos a cirugía de reducción de volumen pulmonar³³.

La importancia de este hallazgo contrasta con los resultados de los estudios epidemiológicos antes mencionados, en los que no existía una relación tan clara entre la hipersecreción bronquial y la evolución de la EPOC. La distinta localización de las alteraciones inflamatorias, bien sea en las glándulas de las vías aéreas o en las cercanías de las células caliciformes secretoras, la mayor o menor presencia de folículos linfoides podría justificar estas diferencias. En estas interpretaciones, algunos autores han propuesto que el evento inicial diferenciador podría ser la transformación de células indiferenciadas (stem-cells) de las vías aéreas en células secretoras, como parte del proceso de reparación celular³⁴. En cualquier caso, según Hogg aunque exista una disociación clásica entre inflamación de las vías aéreas y producción de moco, éste siempre representa el principal factor pronóstico.

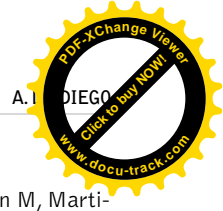
La teoría patogénica de la EPOC actualmente predominante propugna que el tabaco, con sus múltiples componentes xenobióticos -incluidos agentes infecciosos- y los radicales libres liberados como consecuencia de su acción, es capaz de modificar la respuesta inmunitaria innata. Los productos derivados del daño epitelial interactúan con los receptores tipo Toll de las células dendríticas y ponen en marcha una cascada inflamatoria con liberación de mediadores que per-

petúan aún más el daño al parénquima pulmonar³⁵. Estos mismos productos pondrían a su vez en marcha alteraciones en la respuesta inmunológica adaptativa, a través del reclutamiento e infiltración de linfocitos CD8 y la formación de los folículos linfoides de células B. Estas alteraciones justifican a nivel sistémico la aparición de fenómenos de autoinmunidad y alteraciones en órganos distintos al pulmón al reconocer patrones antigénicos similares. En los últimos años, un modelo mediado por los linfocitos T reguladores trata de justificar estas diferencias. La expresión de estas células reguladoras puede estar aumentada o disminuida, tanto de forma innata como adaptativa tras la estimulación por infecciones o humo de tabaco. La respuesta, inhibición de la liberación de TNF alfa o distintos patrones de citocinas, sería la responsable de la distinta expresión fenotípica de la EPOC.

A pesar de todo lo expuesto anteriormente sigue siendo una incógnita el hecho de por qué no todos los fumadores desarrollan patología respiratoria o lo hacen de diferente forma en función de la localización del fenómeno inflamatorio. Se ha propuesto diferencias genéticas en la susceptibilidad al tabaco. En un estudio realizado en Suecia sobre 44000 individuos del registro sueco de gemelos, sólo se observó un efecto genético moderado sobre la incidencia de la bronquitis crónica. En este estudio, los genes implicados en la predisposición hereditaria a la bronquitis crónica eran independientes de los genes asociados al efecto del hábito tabáquico³⁶.

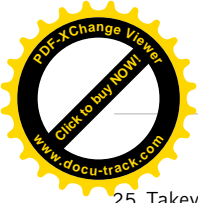
Conclusiones

A pesar del camino transcurrido en estos 50 últimos años, la relación entre la hipersecreción bronquial y la evolución o pronóstico de la EPOC sigue siendo una gran desconocida. La poca importancia que se ha dado en los grandes estudios longitudinales de la EPOC a las manifestaciones clínicas derivadas de las alteraciones en la secreción bronquial, frente a otros parámetros funcionales o pronósticos, hace que, hoy en día, la bronquitis crónica siga siendo una entidad difícil de categorizar. Aceptar como una misma cara de la moneda a ambas entidades, la EPOC y la bronquitis crónica, sigue adoleciendo de estudios más amplios y un conocimiento mejor de las alteraciones del aparato mucociliar en la EPOC.



BIBLIOGRAFÍA

1. Vermeire PA, Pride NB. A "splitting" look at chronic nonspecific lung disease (CNSLD): common features but diverse pathogenesis. *Eur Respir J* 1991 Apr;4(4):490-6.
2. Vestbo J, Prescott E. Update on the "Dutch hypothesis" for chronic respiratory disease. *Thorax* 1998 Aug;53 Suppl 2:S15-S19.
3. Rabe KF, Hurd S, Anzueto A, Barnes PJ, Buist SA, Calverley P, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. *Am J Respir Crit Care Med* 2007 Sep 15;176(6):532-55.
4. Definition and classification of chronic bronchitis for clinical and epidemiological purposes. A report to the Medical Research Council by their Committee on the Aetiology of Chronic Bronchitis. *Lancet* 1965 Apr 10;1(7389):775-9.
5. Fletcher C, Peto R. The natural history of chronic airflow obstruction. *Br Med J* 1977 Jun 25;1(6077):1645-8.
6. Kauffmann F, Drouet D, Lellouch J, Brille D. Twelve years spirometric changes among Paris area workers. *Int J Epidemiol* 1979 Sep;8(3):201-12.
7. Peto R, Speizer FE, Cochrane AL, Moore F, Fletcher CM, Tinker CM, et al. The relevance in adults of air-flow obstruction, but not of mucus hypersecretion, to mortality from chronic lung disease. Results from 20 years of prospective observation. *Am Rev Respir Dis* 1983 Sep;128(3):491-500.
8. Fletcher CM, Pride NB. Definitions of emphysema, chronic bronchitis, asthma, and airflow obstruction: 25 years on from the Ciba symposium. *Thorax* 1984 Feb;39(2):81-5.
9. Vestbo J, Lange P. Can GOLD Stage 0 provide information of prognostic value in chronic obstructive pulmonary disease? *Am J Respir Crit Care Med* 2002 Aug 1;166(3):329-32.
10. de MR, Accordini S, Cerveri I, Corsico A, Anto JM, Kunzli N, et al. Incidence of chronic obstructive pulmonary disease in a cohort of young adults according to the presence of chronic cough and phlegm. *Am J Respir Crit Care Med* 2007 Jan 1;175(1):32-9.
11. Vestbo J, Prescott E, Lange P. Association of chronic mucus hypersecretion with FEV1 decline and chronic obstructive pulmonary disease morbidity. Copenhagen City Heart Study Group. *Am J Respir Crit Care Med* 1996 May;153(5):1530-5.
12. Lindberg A, Jonsson AC, Ronmark E, Lundgren R, Larsson LG, Lundback B. Ten-year cumulative incidence of COPD and risk factors for incident disease in a symptomatic cohort. *Chest* 2005 May;127(5):1544-52.
13. Guerra S, Sherrill DL, Venker C, Ceccato CM, Halonen M, Martinez FD. Chronic bronchitis before age 50 years predicts incident airflow limitation and mortality risk. *Thorax* 2009 Oct;64(10):894-900.
14. Kohansal R, Martinez-Cambolor P, Agusti A, Buist AS, Mannino DM, Soriano JB. The natural history of chronic airflow obstruction revisited: an analysis of the Framingham offspring cohort. *Am J Respir Crit Care Med* 2009 Jul 1;180(1):3-10.
15. Garcia-Aymerich J, Agusti A, Barbera JA, Belda J, Ferrero E, Ferrer A, et al. [Phenotypic heterogeneity of chronic obstructive pulmonary disease]. *Arch Bronconeumol* 2009 Mar;45(3):129-38.
16. Kanner RE, Anthonisen NR, Connett JE. Lower respiratory illnesses promote FEV(1) decline in current smokers but not ex-smokers with mild chronic obstructive pulmonary disease: results from the lung health study. *Am J Respir Crit Care Med* 2001 Aug 1;164(3):358-64.
17. Cote CG, Pinto-Plata VM, Marin JM, Nekach H, Dordelly LJ, Celli BR. The modified BODE index: validation with mortality in COPD. *Eur Respir J* 2008 Nov;32(5):1269-74.
18. Puhan MA, Garcia-Aymerich J, Frey M, ter RG, Anto JM, Agusti AG, et al. Expansion of the prognostic assessment of patients with chronic obstructive pulmonary disease: the updated BODE index and the ADO index. *Lancet* 2009 Aug 29;374(9691):704-11.
19. Caramori G, Casolari P, Di GC, Saetta M, Baraldo S, Boschetto P, et al. MUC5AC expression is increased in bronchial submucosal glands of stable COPD patients. *Histopathology* 2009 Sep;55(3):321-31.
20. REID L. Measurement of the bronchial mucous gland layer: a diagnostic yardstick in chronic bronchitis. *Thorax* 1960 Jun;15:132-41.
21. Di SA, Turato G, Maestrelli P, Mapp CE, Ruggieri MP, Roggeri A, 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 Feb;153(2):629-32.
22. Saetta M, Turato G, Facchini FM, Corbino L, Lucchini RE, Casoni G, et al. Inflammatory cells in the bronchial glands of smokers with chronic bronchitis. *Am J Respir Crit Care Med* 1997 Nov;156(5):1633-9.
23. Maestrelli P, Saetta M, Di SA, Calcagni PG, Turato G, Ruggieri MP, et al. Comparison of leukocyte counts in sputum, bronchial biopsies, and bronchoalveolar lavage. *Am J Respir Crit Care Med* 1995 Dec;152(6 Pt 1):1926-31.
24. Takeyama K, Fahy JV, Nadel JA. Relationship of epidermal growth factor receptors to goblet cell production in human bronchi. *Am J Respir Crit Care Med* 2001 Feb;163(2):511-6.



25. Takeyama K, Jung B, Shim JJ, Burgel PR, Dao-Pick T, Ueki IF, et al. Activation of epidermal growth factor receptors is responsible for mucin synthesis induced by cigarette smoke. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2001 Jan;280(1):L165-L172.
26. Keatings VM, Collins PD, Scott DM, Barnes PJ. Differences in interleukin-8 and tumor necrosis factor-alpha in induced sputum from patients with chronic obstructive pulmonary disease or asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1996 Feb;153(2):530-4.
27. Stanescu D, Sanna A, Veriter C, Kostianev S, Calcagni PG, Fabbri LM, et al. Airways obstruction, chronic expectoration, and rapid decline of FEV1 in smokers are associated with increased levels of sputum neutrophils. *Thorax* 1996 Mar;51(3):267-71.
28. Saetta M, Turato G, Maestrelli P, Mapp CE, Fabbri LM. Cellular and structural bases of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001 May;163(6):1304-9.
29. Saetta M, Di SA, Turato G, Facchini FM, Corbino L, Mapp CE, et al. CD8+ T-lymphocytes in peripheral airways of smokers with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998 Mar;157(3 Pt 1):822-6.
30. Snoeck-Stroband JB, Lapperre TS, Gosman MM, Boezen HM, Timens W, Ten Hacken NH, et al. Chronic bronchitis sub-phenotype within COPD: inflammation in sputum and biopsies. *Eur Respir J* 2008 Jan;31(1):70-7.
31. Guddo F, Vignola AM, Saetta M, Baraldo S, Siena L, Balestro E, et al. Upregulation of basic fibroblast growth factor in smokers with chronic bronchitis. *Eur Respir J* 2006 May;27(5):957-63.
32. Hogg JC, Chu F, Utokaparch S, Woods R, Elliott WM, Buzatu L, et al. The nature of small-airway obstruction in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2004 Jun 24;350(26):2645-53.
33. Sciruba FC, Martinez FJ, Rogers RM, Make BJ, Criner GJ, Cherniack RM, et al. Relationship between pathologic characteristics of peripheral airways and outcome after lung volume reduction surgery in severe chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc* 2006 Aug;3(6):533-4.
34. Sueblinvong V, Loi R, Eisenhauer PL, Bernstein IM, Suratt BT, Spees JL, et al. Derivation of lung epithelium from human cord blood-derived mesenchymal stem cells. *Am J Respir Crit Care Med* 2008 Apr 1;177(7):701-11.
35. Cosio MG, Saetta M, Agusti A. Immunologic aspects of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2009 Jun 4;360(23):2445-54.
36. Hallberg J, Dominicus A, Eriksson UK, Gerhardsson d, V, Pedersen NL, Dahlback M, et al. Interaction between smoking and genetic factors in the development of chronic bronchitis. *Am J Respir Crit Care Med* 2008 Mar 1;177(5):486-90.

