

la evolución clínica del paciente con IC o viceversa.

Los beta bloqueantes han demostrado gran beneficio en el tratamiento de la falla cardíaca. A pesar de la disminución de la morbimortalidad en los pacientes con disfunción sistólica, este grupo farmacológico persiste en desuso en pacientes que presentan EPOC concomitante por miedo a producir broncoespasmo. Un estudio realizado por Heller y colaboradores demuestra que las dos patologías más frecuentes por la cual los profesionales de la salud contraindicar los beta-bloqueantes son el asma y EPOC.

La evidencia actual demuestra que los beta bloqueantes son seguros, eficaces y bien tolerados en pacientes con EPOC. Beta bloqueantes cardioselectivos pueden administrarse de forma segura en paciente con enfermedad respiratoria, incluso en aquellos que presentan obstrucción reversible del flujo aéreo

Estudios recientes demuestran que además de reducir la morbimortalidad cardiovascular, los beta bloqueantes cardioselectivos reducen la mortalidad y las exacerbaciones de la EPOC cuando se agregan al tratamiento broncodilatador

Existen pocas evidencias en cuanto a la inhibición del eje renina angiotensina aldosterona en los pacientes con EPOC e IC, algunos estudios demuestran su beneficio en pacientes con IC que presentan EPOC por sus efectos vasodilatadores y al disminuir la inflamación.

Los broncodilatadores presentan efectos secundarios como la taquicardia que puede aumentar el consumo miocárdico de oxígeno, provocando un efecto deletéreo sobre la IC. Para el tratamiento se prefieren broncodilatadores de larga duración y en lo posible que produzcan menos taquicardia como el tiotropio

Los corticoides inhalados presentan ventajas frente a los orales ya que producen menos retención hidrosalina por lo que el riesgo de descompensación de IC es menor

## PRONÓSTICO

Los pacientes con EPOC, en particular aquellos con insuficiencia cardíaca concomitante, presentan un mayor riesgo de hospitalización y muerte por enfermedades cardiovasculares, independientemente de la presencia de factores de riesgo cardiovascular. En pacientes con insuficiencia cardíaca, la presencia de comorbilidades no cardíacas, incluyendo la EPOC, ha sido fuertemente asociada con los resultados clínicos adversos. Un estudio recientemente publicado, a través de varios estudios mediante modelos multivariados, demostró que la EPOC es siempre un predictor independiente de muerte y hospitalización en pacientes con insuficiencia cardíaca.

En contraste con estas observaciones, se encontró, en una cohorte de ancianos y pacientes estables con insuficiencia cardíaca crónica que sólo la EPOC grave (estadios III y IV según la definición de los criterios GOLD) se asoció con un curso de efectos adversos. Las diferencias en los resultados pueden atribuirse en parte a la definición adoptada de EPOC, debido a que el diagnóstico de la EPOC sobre la base de mediciones objetivas de la función respiratoria identifica a los pacientes en todos los grados de severidad de la enfermedad, incluso aquellos con síntomas mínimos que por lo general no buscan atención médica.

Más allá del deterioro de la función pulmonar, según lo expresado, la disminución del VEF1 ha demostrado ser un fuerte predictor independiente de mortalidad cardiovascular. Las investigaciones recientes se han centrado en la interacción entre la inflamación sistémica y obstrucción al flujo aéreo

como una posible explicación para la desarrollo de la lesión cardíaca en pacientes con EPOC. Más allá de los mecanismos involucrados las enfermedades cardiovasculares son la principal causa de morbilidad y mortalidad en pacientes con EPOC, independientemente de otros factores de riesgo como el tabaquismo.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Villar Alvarez F., Mendez Bailon M., de Miguel Díez J. Enfermedad pulmonar obstructiva crónica e insuficiencia cardíaca. Arch Bronconeumol. 2009; 45(8):387-393.
2. de Miguel Díez J., Gómez García T, Puente Maestu L. Comorbilidades de la EPOC. Arch Bronconeumol. 2010;46(Supl 11):20-25
3. World J Cardiol 2010 October 26; 2(10): 305-307 ISSN 1949-8462 (online)
4. Mascarenhas J, Azevedo A, Bettencourta P. Coexisting chronic obstructive pulmonary disease and heart failure: implications for treatment, course and mortality. Current Opinion in Pulmonary Medicine 2010, 16:106-111
5. Wiley J. Cardioselective beta-blockers for chronic obstructive pulmonary disease (Review) 2008. Cochrane Collaboration.
6. Short PM, Lipworth S, Douglas Elder D HJ, Schembri S, Lipworth BJ. Effect of  $\beta$  blockers in treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a retrospective cohort study. BMJ 2011; 342:d2549.
7. Dransfield MT, Rowe SM, Johnson JE, Bailey WC, Gerald LB. Use of beta blockers and the risk of death in hospitalised patients with acute exacerbations of COPD. Thorax. 2008;63(4):301- 305.

## Inmunología del asma y la EPOC, ¿existe punto de encuentro?

**Dra. Nadia Reyes**

Residente de Clínica Médica. Hospital Maciel. Facultad de Medicina. UdelaR. Montevideo.

**Dr. Martín Yandian**

Residente de Clínica Médica. Hospital Maciel. Facultad de Medicina. UdelaR. Montevideo.

**Dra. Karina Guaragna**

Residente de Clínica Médica. Hospital Maciel. Facultad de Medicina. UdelaR. Montevideo.

El asma y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) son consideradas distintas enfermedades obstructivas pulmonares con diferencias en el diagnóstico y tratamiento. Sin embargo existe un fenotipo clínico que combina características de ambas y es sustentado por el perfil inflamatorio común. Entender la historia natural, factores de riesgo y mecanismos moleculares involucrados en estos casos de superposición, podría tener implicancias no sólo en la prevención y el tratamiento, sino en comprender la conexión existente entre ambas.

La EPOC y el asma comparten una serie de similitudes clínicas que, a menudo, hacen compleja su diferenciación, especialmente en pacientes fumadores con historia de atopia.<sup>(1)</sup> Ambas se caracterizan por obstrucción de la vía aérea, que es variable y reversible en el asma pero es progresiva y en gran parte irreversible en la EPOC. En ambas hay inflamación crónica del tracto respiratorio, mediada por el aumento en la expresión de múltiples proteínas inflamatorias como citoquinas, quimioquinas, moléculas de adhesión, enzimas y

receptores. También comparten la existencia de exacerbaciones agudas donde la intensidad de la inflamación aumenta.<sup>(2)</sup>

Sin embargo, hay diferencias marcadas en el patrón inflamatorio que ocurre en el tracto respiratorio, con diferentes células inflamatorias reclutadas, diferentes mediadores producidos, distintas consecuencias de la inflamación y distinta respuesta al tratamiento. La inflamación en el asma involucra predominantemente la gran vía aérea, y a pesar de que la pequeña vía aérea puede también afectarse en las formas más severas de la enfermedad, el parénquima pulmonar no está afectado. Al contrario, la EPOC afecta predominantemente la pequeña vía aérea y el parénquima pulmonar, a pesar de que cambios inflamatorios similares pueden encontrarse en la gran vía aérea. Estas diferencias en la distribución de la enfermedad pueden en parte reflejar la distribución de agentes desencadenantes inhalados como alérgenos en asma y humo de tabaco en EPOC. En ambas enfermedades hay fenotipos clínicamente reconocibles. La mayoría de los asmáticos son atópicos, pero unos pocos no lo son, y éstos a menudo tienen una forma más severa de la enfermedad. En la EPOC se desarrolla obstrucción de la pequeña vía aérea y/o enfisema, alteraciones que limitan progresivamente el flujo aéreo y usualmente son causados por el humo de tabaco.<sup>(2)</sup>

Las diferencias entre el asma y la EPOC en la inflamación se basan en distintos mecanismos inmunológicos subyacentes. Los linfocitos T (LT) tienen un rol crucial en ambas, ya que definen el tipo de respuesta inflamatoria y cambios estructurales en la vía aérea.<sup>(2)</sup>

## CÉLULAS Y MEDIADORES INFLAMATORIOS

Existen muchas diferencias en el patrón inflamatorio entre el asma leve y la EPOC. El patrón de células inflamatorias encontradas en el tracto respiratorio de pacientes con asma difiere de aquellos con EPOC, lo que se explica por los mecanismos inmunológicos que conducen a estas dos enfermedades.<sup>(2)</sup> La histología de ambas es diferente.

En el asma se ve un infiltrado eosinófilo y mastocitos junto con LT activados en la mucosa. También se evidencian cambios estructurales en la mucosa como depósito de colágeno subepitelial lo que ocasiona engrosamiento de la membrana basal, hipertrofia e hiperplasia del músculo liso, desprendimiento de células epiteliales, mayor angiogénesis e hiperplasia de glándulas mucosas. Por el contrario en la EPOC, se ve un infiltrado de LT y neutrófilos, la fibrosis se da a nivel de la pequeña vía aérea y las células epiteliales muestran una pseudoestratificación relacionada con la respuesta a los irritantes ambientales<sup>2</sup>. La fibrosis que rodea a la pequeña vía aérea se piensa sea el mecanismo principal por el que se desarrolla obstrucción irreversible de la vía aérea en los pacientes con EPOC. Al igual que en el asma, también hay hiperplasia de glándulas mucosas. Una diferencia marcada entre ambas enfermedades es que la destrucción de las paredes alveolares (enfisema) ocurre solamente en la EPOC, siendo el resultado de la degradación del tejido conectivo mediado por proteasas, particularmente elastina, y la apoptosis de neumonocitos tipo 1 y células endoteliales.<sup>(4)</sup>

Los **mastocitos** juegan un rol principal en el asma a través de la liberación de mediadores inflamatorios en respuesta a los alérgenos ambientales. La acción de los mastocitos explica la hiperreactividad bronquial de los pacientes asmáticos y que ésta sea variable y potencialmente reversible. Por el contrario en la EPOC los mastocitos no tienen un rol relevante, lo que explica la poca broncoconstricción variable en esta enfermedad.<sup>(2)</sup>

La inflamación en el asma característicamente es eo-

sinofílica y la que ocurre en la EPOC es neutrofílica. El rol funcional de los **eosinófilos** en el asma no está claro pero se plantea que no participan en la hiperreactividad bronquial y sí en el desarrollo de fibrosis subepitelial. Llamativamente, la presencia de eosinófilos parece ser un buen marcador de la respuesta a los corticoides. A diferencia del asma, los pacientes con EPOC tienen un aumento de los **neutrófilos** en el esputo y esto se relaciona con la severidad de la enfermedad.<sup>(2)</sup>

Las **células dendríticas** juegan un rol importante en el asma participando en la inflamación crónica además de la presentación antigénica.<sup>(2)</sup>

Los **macrófagos** participan tanto en el asma como en la EPOC, pero su presencia es mucho más numerosa en la EPOC. Existe creciente evidencia de que los macrófagos inician la inflamación en la EPOC, a través de mediadores que atraen neutrófilos, monocitos y LT; y liberación de proteasas.

## RESPUESTA INMUNE

Los mecanismos inmunológicos que conducen a los diferentes procesos inflamatorios encontrados en el asma y en la EPOC son mediados por diferentes poblaciones de LT. Comprender estos mecanismos puede llevar al desarrollo de tratamientos más específicos. En individuos normales existe un predominio de LTh1, mientras que en el asma los LT vírgenes se diferencian hacia la subpoblación Th2 que juegan un rol central en la inflamación alérgica presente en el asma. En la EPOC, los LT que se acumulan en la vía aérea son principalmente Th1. Sin embargo, en las secreciones de pacientes con EPOC también existe un aumento de los Th2; en el mismo sentido, en el asma severa hay una activación de linfocitos Th1 así como de Th2, haciendo menos clara la distinción entre los patrones de ambas enfermedades. Tanto los LT reguladores como los LTh17 y las NK participan en ambas enfermedades pero su rol aún permanece incierto. Los LT CD8 predominan sobre los CD4 en la vía aérea y el parénquima pulmonar de los pacientes con EPOC, perpetuando la inflamación Th1. A través de la acción de los LT citotóxicos provocan apoptosis de los neumonocitos conduciendo al enfisema. Se ha demostrado la presencia de LT citotóxicos en el asma severa y con obstrucción irreversible al flujo aéreo.<sup>(2)</sup> La infiltración linfocítica llevaría a la inflamación crónica dado el estímulo constante de irritantes, alérgenos, antígenos bacterianos y virales, o por fenómenos autoinmunes que perpetuarían la inflamación y en consecuencia el daño pulmonar<sup>2</sup>.

Las células B tienen un rol importante en el asma a través de la producción de IgE específica. Su bloqueo con el anticuerpo monoclonal omalizumab reduce la respuesta a los alérgenos, la inflamación de la vía aérea y las exacerbaciones, indicando que la IgE conduce a la inflamación alérgica que se ve en el asma. Se ha sugerido que en la EPOC puede haber un componente autoinmune como resultado de la exposición de nuevos epítopes antigénicos secundarios a la inflamación crónica con daño tisular, lo cual perpetuaría la inflamación.<sup>(2)</sup>

## SIMILITUDES ENTRE ASMA Y EPOC

Si bien la inflamación y los mecanismos inmunológicos de ambas enfermedades son francamente diferentes como se ha descrito, hay varias situaciones en las que se vuelven similares tornándose difícil la distinción entre ambas.

### Asma severa

El patrón inflamatorio en el asma severa en comparación con el asma leve, es mucho más similar al que ocurre

en el EPOC, con aumento en el número de neutrófilos en el esputo, aumento del estrés oxidativo y pobre respuesta a los corticoides. Más aun, mientras que en el asma leve predomina la respuesta Th2, en el asma severa hay un componente mixto Th1-Th2 y un aumento en los LT CD8. La inflamación neutrofílica en los casos de asma severa podría ser inducida a través de los LTh17. Asimismo, una inflamación neutrofílica se puede encontrar en pacientes asmáticos fumadores, que además tienen pobre respuesta a los corticoides.

### EPOC reversible

Este subgrupo de pacientes con reversibilidad a los broncodilatadores presenta aumento de los eosinófilos en el esputo inducido y mejor respuesta al tratamiento con corticoides, característicos del asma. Probablemente se trate de pacientes que tienen concomitancia de ambas enfermedades.

### Exacerbaciones agudas

En ambas enfermedades los episodios de exacerbación se asocian con un incremento de la inflamación de la vía aérea, aumento en el número de células y altas concentraciones de los mediadores inflamatorios. Sin embargo, con cambios en el patrón inflamatorio característico de ambas enfermedades. Por ejemplo, en las exacerbaciones de asma desencadenadas por virus hay un aumento tanto de los eosinófilos como de los neutrófilos, mientras que en el EPOC exacerbado hay un aumento de los eosinófilos. Por lo tanto, durante los episodios de exacerbación el patrón inflamatorio de asma y EPOC se entremezcla.<sup>(2)</sup>

### IMPLICANCIAS TERAPÉUTICAS

Teniendo en cuenta los patrones inflamatorios e inmunológicos no debiera sorprender que la respuesta a los tratamientos antiinflamatorios sea diferente.

### Respuesta a los corticoides

En el asma se observa generalmente una buena respuesta a los corticoides que actúan mediante el reclutamiento de la enzima histona nuclear desacetilasa (HDAC2). Ésta actúa desacetilando los genes involucrados en la inflamación, suprimiendo su expresión y así la respuesta inflamatoria. En la EPOC hay una disminución en la expresión y actividad de la HDAC2 debido a un aumento en el estrés oxidativo y nitrativo. Bajas concentraciones de teofilina restaurarían la actividad normal de la HDAC2 revirtiendo la resistencia a los corticoides en la EPOC. La pobre respuesta a los corticoides observada en el asma severa y en asmáticos fumadores, también puede deberse a reducción en los niveles y función de HDAC2 por la razón antedicha.<sup>(2)</sup>

**Inmunomoduladores.** Dado que la respuesta inflamatoria involucra mecanismos inmunológicos, se podría suponer que serían útiles en el tratamiento de estas dos enfermedades. Aunque ha habido intentos de inhibir específicamente varias citoquinas tanto en el asma como en la EPOC, los resultados han sido decepcionantes. Una razón importante es que existen muchas citoquinas involucradas y redundancia considerable en sus efectos.<sup>(4)</sup> Actualmente se encuentran en investigación diferentes tratamientos inmunomoduladores como vacunas de ADN o péptidos de LT. La supresión de los LT podría ser útil en el tratamiento de ambas patologías.<sup>(2)</sup> La ciclosporina A mostró un leve beneficio pero con efectos tóxicos, por lo que no se recomienda su uso. Todavía faltan estudios de otros inmunomoduladores menos tóxicos como el micofenolato mofetilo, tacrolimus o rapamicina, todos utili-

zados para prevenir el rechazo de trasplantes. Inmunomoduladores específicos de linfocitos TH2 han sido probados sin éxito.

### Otros tratamientos

Se encuentran en investigación otras terapias como la inhibición de factores transcripcionales y moléculas vinculadas a la cascada de señales intracelulares. También se encuentran en desarrollo inhibidores de quimiocinas, tanto en asma con en la EPOC.

Si bien existen tratamientos altamente efectivos para el asma leve, no sucede lo mismo con el asma severa y el asma en pacientes fumadores utilizando las estrategias actuales. Sin embargo, debido a las similitudes de estas dos últimas formas con la EPOC, es probable que los nuevos tratamientos antiinflamatorios que sean efectivos para la EPOC, lo sean también para el asma refractaria.<sup>2</sup>

### BIBLIOGRAFÍA

1. Cosío, B. G. et al. EPOC y asma. Arch Bronconeumol. 2010; 46 (Supl 8): 2-7.
2. Barnes, P.J. Immunology of asthma and chronic obstructive pulmonary disease. Nat Rev Immunol 2008; 8: 183-192.
3. Barquet, V; Irueta, S; Grille, S. Reacciones de Hipersensibilidad. En: Inmunopatología. Montevideo: Oficina del libro-FEF-MUR. 2011. p. 43-64.
4. Barnes, P.J. The cytokine network in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. J Clin Invest 2008; 118: 3546-3556.
5. Guerra, S. Asthma and Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2009; 9(5): 409-416.

## Aspectos conceptuales de clasificación y tratamiento del asma enfermedad

### Dra. Helena Machado

Residente de Clínica Médica. Hospital Pasteur. Facultad de Medicina. UdelaR. Montevideo.

### Dra. Melina Rubiños

Residente de Clínica Médica. Hospital Pasteur. Facultad de Medicina. UdelaR. Montevideo.

### Dra. Mariana González

Residente de Clínica Médica. Hospital Pasteur. Facultad de Medicina. UdelaR. Montevideo.

### Dra. Valeria Elustondo

Residente de Clínica Médica. Hospital Pasteur. Facultad de Medicina. UdelaR. Montevideo.

### Dr. Ignacio Borgia

Residente de Clínica Médica. Hospital Pasteur. Facultad de Medicina. UdelaR. Montevideo.

### Dra. Marina Rodríguez

Residente de Clínica Médica. Hospital Pasteur. Facultad de Medicina. UdelaR. Montevideo.

### Dr. Alfredo Ibarra

Residente de Clínica Médica. Hospital Pasteur. Facultad de Medicina. UdelaR. Montevideo.

### INTRODUCCIÓN

El asma es una enfermedad que incluye diversos feno-