

# A más de sesenta años de las hipótesis británica y holandesa del asma y la EPOC: ¿Y si las dos tienen algo de razón?

*More than Sixty Years after the British and Dutch Hypotheses for Asthma and COPD: What if both Hypotheses are Right at Some Point?*

Sívori, Martín<sup>1,2</sup> 

## Un poco de historia

El asma y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) son enfermedades heterogéneas obstructivas de la vía aérea, cuyas fisiopatologías distan mucho de ser completamente comprendidas aún hoy en día.

A más de 60 años de la generación, casi simultáneamente, de dos hipótesis sobre la génesis del asma y la bronquitis crónica asociada a la EPOC y, a pesar del tiempo transcurrido, con enfrentamientos a veces personales y apasionados, se las ha presentado generalmente como hipótesis contrapuestas: la afirmación de una, negaba la otra, y viceversa.<sup>1-8</sup>

Más de seis décadas han pasado desde entonces, y el objetivo de este manuscrito es revisar qué conceptos han quedado firmes con el paso del tiempo a la luz de las recientes investigaciones y que, a juicio del autor de este manuscrito, han sido relevantes.

## ¿Qué decía la hipótesis británica?

A principios de la década de 1950, la EPOC como tal no estaba descripta y Lynne McA Reid y Mc Lean asociaron al tabaquismo a la presencia de broncorrea, tos crónica, a cambios de la defensa mucosa bronquial, a la colonización bacteriana e infecciones frecuentes que llevaban a la génesis de la bronquitis crónica obstructiva. A esta hipó-

tesis se la conoció como “**hipótesis británica**” (Figura 1).<sup>1,2</sup>

## ¿Qué decía la hipótesis holandesa?

Debido a que el asma y la EPOC comparten algunos aspectos comunes, entre 1961 y 1964, el Dr. NG Dick Orié propuso desde su tesis doctoral en la Universidad de Groningen, Holanda, que el asma, la bronquitis crónica y el enfisema eran expresiones fenotípicas de la misma enfermedad y que evolucionaban una a otra a medida que se envejecía en relación con diferentes factores: *Bronchitis and Asthma may be found in one patient at the same age but as a rule there is a fluent development from bronchitis in youth to a more asthmatic picture in adults, which in turn develops into bronchitis of elderly patients* (Figura 2).<sup>3,4</sup>

A raíz del interés que despertó tan osada hipótesis, se generó en 1962 un Simposio Internacional en “Bronquitis Crónica”.<sup>5</sup> De la relación entre factores exógenos (medio ambiente, exposición a alérgenos y humo de tabaco) y endógenos (atopía e hiperreactividad bronquial), se expresaría de forma diferente la bronquitis crónica. Fue motivo de gran disputa entre investigadores del Reino Unido, resto de Europa y Estados Unidos de Norteamérica hasta años recientes.<sup>5-10</sup> Fue en 1969 que el Dr. Fletcher la caratuló como la **hipótesis holandesa**.

**Correspondencia:** Martín Sívori: E-mail: sivorimartin@yahoo.com

Rev Am Med Resp 2023;23:195-206  
<https://doi.org/10.56538/ramr.CXYQ1701>

<sup>1</sup>Centro Universitario de Neumología, Facultad de Medicina. Universidad de Buenos Aires.

<sup>2</sup>Unidad de Neumotisiología. Hospital Gral. Agudos Dr. J. M. Ramos Mejía. Buenos Aires.

THE LANCET]

ORIGINAL ARTICLES

[FEB. 6, 1954 275

## PATHOLOGY OF CHRONIC BRONCHITIS \*

LYNNE MCA. REID

M.B. Melb., M.R.C.P., M.R.A.C.P.

RESEARCH ASSISTANT, BROMPTON HOSPITAL, LONDON

*With illustrations on coloured plate*

THOUGH various pulmonary changes associated with chronic bronchitis have been described, they have not always been satisfactorily correlated with the natural history of the disease. The histological material on which this paper is based was derived from patients with chronic bronchitis at different stages of severity. In mild cases the principal change found was in the bronchi, where there was hypertrophy of the mucus-secreting elements, while in advanced cases additional pathological changes were irregularly distributed in the bronchioles and alveoli of the primary and secondary lobules. As is well

to them. Both these difficulties are increased when the normal pattern is disorganised by chronic bronchitis. Therefore, though the typical changes can be assessed by looking at single sections from random blocks, serial sections of the secondary lobules are necessary for a comprehensive study of a bronchiolar pathway. From the lungs obtained at the 16 necropsies a total of 225 blocks were examined. 14 blocks taken from 10 of the cases were sectioned serially. As the sections were 10  $\mu$  thick, 100 of them represented 1 mm. of lung. The routine practice was to stain every third by the Verhoeff-van-Gieson method in order to show muscle and elastic fibres. Intervening slides were stained to show special features such as mucus and fibrin.

## Normal Anatomy †

The primary lobule is defined as an alveolar duct and the alveoli it supplies (fig. 1). It is approximately spherical and only 1-5 mm. in diameter. Between 50 and 150

## THE HISTOLOGY OF GENERALIZED PULMONARY EMPHYSEMA

I. THE GENESIS OF THE EARLY CENTROLOBULAR LESION :  
FOCAL EMPHYSEMA<sup>1</sup>K. H. McLEAN<sup>2</sup>*From the Department of Pathology, University of Melbourne*Figura 1. Primeros manuscritos científicos sobre la hipótesis británica<sup>1,2</sup>

Figura 2. Foto del Dr. Dick Orie (1915-2006).

Fuente: <sup>6</sup>Postma. D, Quanjer P. In memoriam Dick Orie. Eur Respir J 2006;891-2.

## A MÁS DE 60 AÑOS DESPUÉS, ¿QUÉ NUEVA INFORMACIÓN HAY SOBRE LA HIPÓTESIS BRITÁNICA?

Cuando se formuló la hipótesis británica, varios hechos no se conocían, o no con la suficientemente profundidad como en la actualidad. Ellos son, a manera de ejemplo, la evolución al concepto de pre-EPOC, la importancia de la presencia de síntomas respiratorios en estadios tempranos de la EPOC, la

caracterización del fenotipo exacerbador frecuente y la importancia de la microbiota respiratoria. Todos ellos en la actualidad robustecen lo enunciado hace más de 60 años por Lynne McA Reid.<sup>1</sup>

## Síntomas respiratorios crónicos

Si bien los trabajos fundamentales de Fletcher y cols. demostraron que la bronquitis crónica (BC, tos y broncorrea crónica) y la obstrucción al flujo aéreo crónica eran dos situaciones clínicas separadas que podían estar asociados, y que no estaba relacionada con pérdida acelerada de la función pulmonar, otros estudios más recientes han retomado este concepto hasta llegar a la propuesta del estadio “pre-EPOC” que se desarrollará en el acápite siguiente. La broncorrea está asociada a mayor declinación del volumen espiratorio forzado del primer segundo (VEF<sub>1</sub>), y a mayor riesgo de desarrollar EPOC en fumadores jóvenes con BC.<sup>11-14</sup> También está asociada a mayor número y gravedad de las exacerbaciones.<sup>15</sup> Varios estudios de cohortes han estudiado en personas con función pulmonar preservadas, la presencia de síntomas respiratorios crónicos y su relación con la evolución hacia la EPOC.<sup>16-22</sup> En el estudio SALPADIA-1, se observó que las personas con broncorrea y función pulmonar casi normal (GOLD 1) presentaban mayor declinación del VEF<sub>1</sub> y consumo de recursos de salud en seguimiento a 3 años.<sup>16</sup> En el Copenhagen City Heart Study, se determinó a 5 años que el OR de la presencia de broncorrea como

factor de riesgo de EPOC era de 1,1 (0,9-1,4) y a 15 años 1,2 (0,9-1,6), sin embargo, la broncorrea estaba asociada a mayor declinación del  $VEF_1$  y morbilidad (hospitalización, OR 5,3 para hombres, 2,9-9,6; y 5,1 para mujeres, 2,5-10,3).<sup>17</sup> En la cohorte SPIROMICS, se determinó que los sujetos fumadores con función pulmonar normal ya presentaban aumento de celularidad inflamatoria en la mucosa bronquial vs. controles.<sup>18</sup> En la cohorte COPDGene, en fumadores con función pulmonar normal, se determinó declinación acelerada de la función pulmonar.<sup>19</sup> En la cohorte del Biobank del Reino Unido, 351 874 sujetos fueron seguidos a 9 años, y se relacionó la obstrucción al flujo aéreo con la presencia de síntomas respiratorios.<sup>20</sup> Se determinó, entre otros factores, que el deterioro de la función pulmonar estaba asociada fuertemente a la presencia de síntomas respiratorios y comorbilidades cardiovasculares (OR ajustados 2 [95% CI 1,91-2,14],  $p < 0,0001$ ) y 1,71 [1,64-1,83],  $p < 0,0001$ ).<sup>20</sup> El deterioro de la función pulmonar estuvo asociado a mortalidad global (HR 1,61 [95 % CI 1,53-1,69],  $p < 0,0001$ ) vs. controles.<sup>20</sup> Sherman y cols. en 3948 sujetos seguidos a 12 años, compararon aquellos con síntomas respiratorios (sibilancias persistentes, tos crónica, expectoración crónica o disnea) o sin estos en relación con el  $VEF_1$ , y ajustados por la exposición al tabaco y la altura. Los hombres con tos crónica y las mujeres con expectoración crónica presentaron pérdida acelerada del  $VEF_1$ .<sup>21</sup> Lange y cols., en un estudio en Copenhagen, de 13 756 seguidos a 10 años determinaron que la expectoración crónica estuvo asociado a mayor mortalidad global débilmente (RR = 1,1 mujeres y 1,3 hombres), pero en aquellos con obstrucción grave ( $VEF_1$  40%) fue mayor (RR 4,2)<sup>22</sup>. En la actualidad, la terapia sugerida por las guías GOLD está basada en la clasificación matrizal ABE, según la presencia de disnea, alteración de la calidad de vida y tipo y número de exacerbaciones.<sup>23</sup> Sin embargo, se ignora por el momento la presencia de broncorrea o tos crónicas o el grado de obstrucción bronquial en la decisión terapéutica. El  $VEF_1$  es un factor independiente de mortalidad, y fue usado como criterio de inclusión para el desarrollo clínico de los actuales broncodilatadores de acción prolongada y corticoides inhalados, y sus asociaciones en los últimos 20 años.<sup>24</sup> Sin embargo, recientes investigaciones demuestran, a manera de ejemplo, que no tienen la misma evolución un paciente

GOLD A o B con leve o grave obstrucción bronquial, sin embargo, esto no es tenido en cuenta por las actuales recomendaciones de tratamiento farmacológico de las guías GOLD.<sup>25,26</sup> Han y cols., recientemente, en personas con exposición a tabaco (>10 paquetes-año) y CAT > 10 (síntomas respiratorios), demostraron que la doble terapia broncodilatadora de acción prolongada no mejora la calidad de vida.<sup>27</sup>

### Concepto pre-EPOC

Todo lo históricamente reseñado arriba, es recientemente tomado por un grupo de reconocidos especialistas internacionales que publicaron un documento donde proponen retomar el concepto controvertido por las Guías GOLD 2001 del estadio 0 y cambiarlo por “pre-EPOC” en pacientes que no cumplen criterios actuales GOLD de EPOC, basado en tres dominios:<sup>28-30</sup>

A. Clínica: La presencia de broncorrea, tos, disnea y exacerbaciones.

B. Funcional. Pacientes con relación  $VEF_1$ /FVC mayor de 0,7 posbroncodilatadores, pero con signos de atrapamiento aéreo en la medición de volúmenes pulmonares o disminución de la DLCO (difusión de monóxido de carbono) o signos de obstrucción de la pequeña vía aérea.

C. Imágenes: Presencia en la tomografía computarizada de tórax de enfisema centrolobulillar, engrosamiento de las paredes bronquiales de la vía aérea mayor o signos de compromiso de la pequeña vía aérea.

### Microbiota y las enfermedades respiratorias

La comunidad microbiológica de bacterias, hongos, virus y arqueas que habitan nuestro cuerpo constituyen en su conjunto el “microbiota humano” y, si consideramos la carga genética en su conjunto, se la nombra como “microbioma humano”.<sup>31-33</sup> Las vías aéreas no son estériles y una comunidad de microorganismos la habitan e interactúan con nuestro organismo en equilibrio, en el estado saludable. Las vías aéreas inferiores tienen menor biomasa de microorganismos debido a los nutrientes más escasos y los mecanismos inmunológicos locales de aclaramiento mucociliar.<sup>31-33</sup> Los microorganismos penetran desde la orofaringe por microaspiraciones o dispersión a través de la mucosa.<sup>31-33</sup> Por ello, la microbiota respiratoria tiene una directa interacción con la del tubo digestivo, especialmente la de la vía

aérea superior.<sup>31-33</sup> La interacción de ambas microbiotas también se daría de forma sistémica a través de diversos metabolitos que las bacterias intestinales afectan el sistema inmune sistémico. Pero no solo involucran a las bacterias (las más estudiadas), sino también al microbioma y viroma pulmonar.<sup>31-33</sup> Al desequilibrio en esta interacción huésped-microorganismos se lo denomina “disbiosis”.<sup>31-35</sup> Puede estar provocado por antibióticos, alteraciones nutricionales o infecciones externas que alteran la flora residente comensal benigna. Existe evidencia cada año más sólida de que la alteración del microbioma tiene un papel en varias enfermedades en las últimas dos décadas.<sup>31-35</sup> Tanto en enfermedades de la vía aérea como asma, EPOC o fibrosis quística, como en otras consideradas ajenas a una relación con microorganismos tradicionalmente, como la fibrosis pulmonar idiopática, el cáncer o distrés agudo respiratorio del adulto.<sup>31-35</sup> En asma, la exposición en edad temprana a microorganismos tiene consecuencia en la sensibilidad a largo plazo.<sup>36</sup>

La primera generación de estudios fue descriptiva y evaluó la secuencia génica de 16S rRNA para caracterizar los microbiotas del tubo digestivo y respiratorio. Luego de los estudios *in vitro* e *in vivo* en animales, comenzaron los estudios controlados en humanos para evaluar la interacción huésped-microorganismo en las enfermedades. Están en desarrollo estudios de consorcios académicos multicéntricos, debido a la variabilidad poblacional y geográfica que influyen en los hallazgos y la estandarización de métodos y análisis de datos multiómicos más allá de las bacterias, que incluyen virus, hongos y arqueas. También se debe tener en cuenta la variabilidad interindividual en el curso de la enfermedad y la respuesta a los diversos tratamientos. Estamos en la puerta de una nueva era de la medicina de precisión donde el microbioma podría contribuir al entendimiento de nuevas formas de patogenia de enfermedades, sus diagnósticos y tratamientos.<sup>32</sup> La EPOC es un síndrome complejo caracterizado por diferentes fenotipos, todos con común denominador de la obstrucción crónica al flujo aéreo. La microbiota en la EPOC difiere sustancialmente de la de los individuos controles sanos, que se incrementa aún más durante las exacerbaciones.<sup>35</sup> La dinámica de los cambios obedece a múltiples factores, como son la heterogeneidad fenotípica

de la EPOC, los cambios fisiopatológicos, tratamientos impuestos (corticoides y antibióticos), el tabaquismo y las exacerbaciones.<sup>35</sup> El 40%-50% de las exacerbaciones son gatilladas por bacterias que incrementan la inflamación y obstrucción de la vía aérea y la broncorrea. Los géneros de bacterias involucrados más frecuentemente son *Streptococcus*, *Pseudomonas*, *Moraxella*, *Haemophilus*, *Neisseria*, *Achromobacter*, *Corynebacterium* y atípicos, como *Mycoplasma pneumoniae* y *Chlamydia pneumoniae*.<sup>35</sup> En particular con respecto a la EPOC, la carga bacteriana está relacionada con mayor incidencia de exacerbaciones y declinación de la función pulmonar.<sup>36</sup> Una determinada cepa genera una respuesta inmune específica. La aparición de una cepa diferente aumenta el riesgo de exacerbaciones.<sup>37</sup> Bafadhel y cols. determinaron diferencias fundamentales en la inmunoterapia.<sup>38</sup> El tipo de exacerbación puede ser predicho durante la fase estable de la EPOC. En las exacerbaciones frecuentes, el patrón tiende a repetirse. El fenotipo bacteriano se encontró en el 55% de los casos; el eosinofílico, en el 29%; viral, 28%; y el resto, paucinflamatoria. Los niveles de IL-6 y IL-8 pueden predecir en los exacerbadores frecuentes a los más proclives a exacerbarse.<sup>38</sup> A su vez, las infecciones virales pueden alterar el equilibrio del microbioma, lo que incrementa la sensibilidad a infecciones bacterianas secundarias y exacerbaciones asociadas.<sup>31-35</sup> Las infecciones por virus sincicial respiratorio, influenza A virus y rinovirus aumentan la expresión de moléculas de adhesión bacterianas (por ejemplo, ICAM-1, PAFR, CEACAM-1) en las células epiteliales, que promueven el desarrollo de *H. influenzae*, *S. pneumoniae* y *P. aeruginosa*.<sup>39,40</sup> Los virus respiratorios también deterioran el aclaramiento mucociliar y dañan las células epiteliales, ya que alteran la primera barrera de defensa de la mucosa del árbol respiratorio y permiten la invasión a través de ella de bacterias patógenas.<sup>39,40</sup> Interesantemente, las relaciones del microbioma del tracto gastrointestinal en modelos animales, los metabolitos de bacterias comensales del tubo digestivo protegen contra infecciones por virus respiratorios y, a su vez, otros producidos por el microbioma respiratorio lo protegen de infecciones bacterianas y virales.<sup>39,40</sup> Los hongos como el género *Aspergillus* han sido como etiología de exacerbaciones en asma, EPOC, fibrosis quística y bronquiectásicos.<sup>31</sup>

### Infecciones respiratorias y fenotipo exacerbador

La historia de infecciones graves en la niñez está asociada a reducción de la función pulmonar y presencia de síntomas respiratorios en la adultez.<sup>41</sup> Existe evidencia de que la infección por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) representa un riesgo aumentado de desarrollar EPOC (OR 1,14, IC95% 1,05-1,25), así como la tuberculosis.<sup>42, 43</sup> Desde los trabajos de Soler Cataluña y cols. donde se demostraba claramente cómo tener 1-2 exacerbaciones en el año previo, o incluso más, en comparación a no tenerlas presentaba un riesgo aumentado de mortalidad y hospitalización<sup>44</sup>. Donaldson y cols. demostraron que el subgrupo de pacientes que se exacerbaban frecuentemente tiene un declive acelerado de su función pulmonar.<sup>45</sup> Pero, además, todo ello, se asociaba a peor calidad de vida.<sup>46</sup> El estudio ECLIPSE brindó información complementaria acerca de cómo el subgrupo de pacientes exacerbadores frecuentes en el año previo, a lo largo de tres años de seguimiento, tenían más probabilidades de seguir exacerbándose, a la vez que lo inverso pasaba en los que nunca se habían exacerbado.<sup>47</sup> Las guías GOLD a partir del año 2011 consideraron esta condición como fenotipo que permitió calificar el mayor riesgo de morbimortalidad, y de condicionar su tratamiento farmacológico especial.<sup>23</sup>

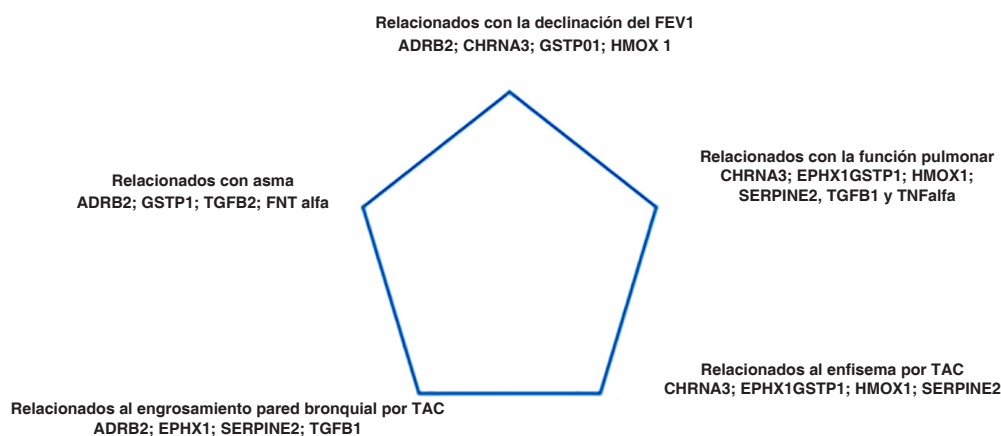
### MÁS DE 60 AÑOS DESPUÉS, ¿QUÉ NUEVA INFORMACIÓN HAY SOBRE LA HIPÓTESIS HOLANDESA?

Muchos avances en el campo de la genética en asma y la EPOC, el impacto del desarrollo neonatal en la función pulmonar, la exposición a gases de biomasa, la presencia de hiperreactividad bronquial en EPOC, el fenotipo agudizador eosinofílico en la EPOC (o superposición asma-EPOC) y el eosinófilo como biomarcador tendrían o tienen implicancias en el manejo actual. Han robustecido lo expuesto como hipótesis holandesa hace más de 60 años por Dick Orle.<sup>3-10</sup>

### Avances en genética en asma y EPOC

La revolución en investigación genética ha sido de los más maravillosos y rápidos avances en la comprensión de la fisiopatología y etiología de muchas enfermedades, entre ellas del asma y la EPOC, en los últimos veinte años a partir del desarrollo completo del Proyecto del Genoma Humano.

En 2011, Dirkje Postma retomó el tema de cómo se debería ver la hipótesis holandesa a la luz de los avances en genética y los factores ambientales comunes al asma y EPOC.<sup>48</sup> A partir de la carga genética, los diferentes factores ambientales (alérgenos, irritantes, tabaco, etc.), desencadenaban diferentes velocidades de crecimientos fetales del tejido pulmonar y luego del nacimiento, la genética en su relación con los factores ambientales (epigenética) permiten expresar los diferentes fenotipos clínicos (Figura 3).<sup>48</sup> Más de diez años después de la generación de la **hipótesis holandesa**, Fletcher y Peto, en su famoso estudio, habían determinado un grupo de personas que, por más que estuvieran expuestas al humo de tabaco, no desarrollarían EPOC (“no susceptibles” los llamaron), y otros que sí (“susceptibles”).<sup>11</sup> Kaneko y cols. han revisado la lista de genes comunes codificantes al desarrollo de asma y EPOC.<sup>49</sup> Por lo menos diez vías de señalización molecular han sido determinadas en la génesis asociada del asma y la EPOC, y cada uno está relacionada con varios genes regulatorios (Tabla 1).<sup>49</sup> Más recientemente, Agusti y Hogg resumieron los veintidós genes que están más relacionados con el desarrollo de la EPOC<sup>50</sup>. Ellos son: *TGFB2*, *PID1*, *RARB*, *EEFSEC*, *FAM13A*, *GSTCD*, *HHIP*, *TET2*, *DSP*, *HTR4*, *ADAM19*, *AGER*, *ADGRG6*, *ARMC2*, *SFTPD*, *RIN3*, *THSD4*, *CHRNA5*, *CCDC101*, *CFPDP1*, *MTCL1* y *CYP2A6*. Entre estos genes, se detallan los que se relacionan con otra teoría famosa que explica también parte de la fisiopatología de la EPOC: la de “proteasas y antiproteasas”.<sup>23, 39, 40, 50</sup> Desde el siglo pasado, la acción de las proteasas y la destrucción del tejido elástico pulmonar ha sido relacionada con el enfisema.<sup>23, 39, 40, 50</sup> Las principales proteasas son la elastasa del neutrófilo y la proteinasa-3. Las proteasas serinas son potentes estimulantes de la producción de muco e inducen broncorrea en los pacientes con bronquitis crónica. Más recientemente, se ha determinado que las metaloproteinasas MMP-1 y nueve derivadas de macrófagos y neutrófilos están sobreexpresadas en los pacientes con enfisema, e inducidas su síntesis por la acción del tabaco.<sup>23, 39, 40, 50</sup> Sin embargo, el tejido pulmonar normal está protegido de ellas por la actividad de las antiproteasas. El mayor inhibidor de las proteasas serinas es la proteína alfa-1 antitripsina, una alfa-1 globulina. El modelo de origen genético del enfisema por déficit de la alfa-1 antitripsina ha sido extensamente estudiado y hoy posible de diagnóstico precoz y terapia sustitutiva



**Figura 3.** Genes relacionados a ASMA y EPOC

**TABLA 1.** Señalización molecular y genes relacionados en asma y EPOC<sup>49</sup>

1. Señalización del receptor aril hidrocarbano
2. Rol de las citoquinas en comunicación células inmunitarias
3. Señal del receptor glucocorticoides
4. Señal IL-12 y su producción en macrófagos
5. Activación de células fibrosis hepática
6. Señal TREM1
7. Señal de Linfocito T y B
8. Reconocimiento de receptores en bacterias y virus
9. Producción de citoquinas y células epiteliales por IL-17 y IL17 F
10. Producción de citoquinas en macrófagos y LTh por IL-17 y IL17 F

con la proteína.<sup>23, 39, 40, 50</sup> Otro factor de importancia génica es la longitud acortada de los telómeros que está relacionado con la mayor susceptibilidad del enfisema.<sup>51, 52</sup> Morla y cols. en un interesante estudio controlado con personas normales demostraron que la longitud de los telómeros se acorta en los fumadores ( $p = 0,05$ ), y en especial a mayor carga tabáquica ( $p < 0,001$ ), y con obstrucción bronquial.<sup>52</sup> Incluso se ha determinado cuáles mutaciones del gen regulador de la telomerasa conllevan mayor riesgo de enfisema, fibrosis pulmonar idiopática, falla primaria en médula ósea y pérdida de pelo, y se heredan con dominancia autosómica.<sup>52</sup>

### Desarrollo neonatal y función pulmonar

La trayectoria de la evolución de las trayectorias del crecimiento de la función pulmonar está establecida desde la gestación, nacimiento, infancia y adolescencia.<sup>48, 53, 54</sup> El 50% de los pacientes que desarrollan EPOC no estaría vinculada a aceleración de la pérdida de la función pulmonar, sino a anormal crecimiento del pulmón gestacional y en la infancia temprana.<sup>55</sup> Los genes envueltos en

el desarrollo pulmonar, junto con la exposición materna al tabaco o gases de biomasa tienen importantes influencias en el desarrollo de asma y EPOC.<sup>48, 56, 57</sup> La expresión de genes diferentes durante el desarrollo de la vía aérea uterina, como la señal de los genes Wnt, ha sido asociada a la disminución de la función pulmonar en la niñez y asma,<sup>58, 59</sup> la aparición de hiperreactividad bronquial y sensibilización alérgica en diferente grado, que desencadenan cambios inflamatorios que retroalimenten el daño estructural de la vía aérea (remodelamiento, enfisema, enfermedad de la pequeña vía aérea, inflamación bronquial y broncorrea, etc.) hasta llegar a la obstrucción bronquial y expresar diferentes fenotipos.<sup>50</sup> Del 4% al 12% de la población general no tiene el  $VEF_1$  que está dentro del predicho para su género y edad; muchos de ellos tendrán limitación al flujo aéreo y aceleración de la pérdida del  $VEF_1$ , con incidencia más alta y a más temprana edad, que coexistirán con enfermedades cardíacas y metabólicas y mayor mortalidad.<sup>60</sup> Así no llegar al máximo  $VEF_1$  en la adultez temprana identifica un grupo de mayor

riesgo de desarrollar EPOC y otras enfermedades prevenibles y tratables.<sup>61</sup>

### Exposición a gases de biomasa y contaminación ambiental

Si bien la principal etiología de la EPOC en Occidente es el tabaquismo, en pueblos rurales y zonas urbanas sin acceso a gas natural, la combustión de biomasa (30%-75% combustión de biomasa es hogareña) es un reconocido factor de EPOC, incluso en algunas ocupaciones laborales.<sup>23, 62-64</sup> En el estudio PLATINO, el 12% de los pacientes con EPOC y el 29,7% en el estudio EPOC.AR no tenían antecedentes de tabaquismo, pero sí declaraban antecedente de exposición a gases de biomasa el 16% en PLATINO y el 42% en EPOC.AR.<sup>65, 66</sup> La combustión de madera, estiércol, carbón vegetal, residuos de cosecha, libera más de 250 compuestos orgánicos, líquidos volátiles y gases, el 90% en rango inhalable (monóxido de carbono, amoníaco, ácido cianhídrico, formaldehído, óxidos de nitrógeno y azufre, benceno, hidrocarburos aromáticos policíclicos [benzopireno], kerosene).<sup>23, 62-64</sup> El riesgo de EPOC es 2,44 ante la exposición a gases de biomasa. Se ha estimado que la exposición de más de 100 h/año es suficiente para generar síntomas respiratorios y más de 200 h/año obstrucción al flujo aéreo.<sup>62-64</sup> La EPOC vinculada a la inhalación de gases de biomasa tiene una diferente expresión fenotípica en comparación al del tabaquismo. Se ha observado mayor presencia de síndrome de superposición asma-EPOC e hiperreactividad bronquial, bronquiectasias, menor enfisema y más presencia de bronquitis crónica e hipertensión pulmonar. En las pruebas funcionales respiratorias menor compromiso del VEF<sub>1</sub>, con menor deterioro anual de él y no tanto compromiso de la prueba de DLCO<sub>2</sub>.<sup>3, 62-64</sup> En cuanto a la relación entre el desarrollo de EPOC y la contaminación ambiental, recientemente la Asociación Estadounidense de Tórax ha revisado toda la evidencia, y la consideró todavía insuficiente como para establecer una relación causa-efecto.<sup>67</sup> Con respecto al asma en niños existe fuerte evidencia de que la exposición prolongada por contaminación ambiental del tránsito de dióxido de nitrógeno y carbón negro está relacionada con la aparición de síntomas por asma, y sugestivo en adultos, aunque aún insuficiente evidencia. En asma, la polución ambiental de partículas de diámetro aerodinámico menor de

2,5 um y el ozono, generan remodelación de la vía aérea y aumento de su incidencia y gravedad.<sup>67</sup>

### EPOC e hiperreactividad bronquial

Varios estudios longitudinales han demostrado que el asma es factor de riesgo para el desarrollo de obstrucción al flujo aéreo crónica y EPOC, como el de Tucson que demostró doce veces más alto el riesgo, ajustado por la exposición al tabaquismo.<sup>68</sup> Incluso el patrón de crecimiento de la función pulmonar en niños con asma está asociado al desarrollo de EPOC a edad adulta temprana, hecho que ya había sido anticipado por Dick Orié.<sup>3, 4, 69</sup> Por otra parte, en el European Community Respiratory Health Survey, la hiperreactividad bronquial (HRB) es luego del tabaquismo es el factor independiente más asociado al desarrollo de EPOC.<sup>70</sup> La HRB no necesariamente está asociada al asma y de forma independiente está asociada al mayor riesgo de EPOC, mortalidad respiratoria y mayor declinación de la función pulmonar en EPOC leve.<sup>71, 72</sup>

### Fenotipo superposición ASMA-EPOC o agudizador eosinofílico en EPOC

En España, en el año 2012, Soler Cataluña y cols. publicaron un documento sobre la superposición asma-EPOC.<sup>73</sup> Las guías GESEPOC en ese mismo año incorporan el concepto, estableciendo criterios mayores y menores. Se deberían cumplir con dos mayores o un criterio mayor y dos menores.<sup>74</sup> Los criterios mayores fueron la prueba de broncodilatadores muy positiva (> 400 mL del VEF<sub>1</sub> o >15% de incremento), eosinofilia en esputo y antecedentes personales de asma. Los criterios menores fueron niveles plasmáticos de IgE total elevados, antecedentes personales de atopía y prueba con broncodilatadores al menos en dos ocasiones con incremento del VEF<sub>1</sub> > 200 mL o 12%.<sup>74</sup> A partir del 2014, las guías GINA y GOLD incorporaron simultáneamente el concepto fenotipo superposición asma-EPOC, teniendo en cuenta que este subgrupo de pacientes tienen peor calidad de vida, exacerbaciones frecuentes, deterioro acelerado de la función pulmonar, alta mortalidad y consumo de recursos de salud.<sup>75</sup> Dependiendo de los criterios usados, diferentes estudios encontraron una prevalencia entre el 15% y el 55%, pero en la vida real probablemente sea cercano al 15%-20% de los pacientes diagnosticados en la vida real en atención médica. Los criterios propuestos fueron edad mayor de 40 años, pero con síntomas en la infancia

o juventud; disnea al esfuerzo persistente pero variable; obstrucción a flujo aéreo no totalmente reversible y variable; historia familiar, personal de alergias, atopías o asma; síntomas que mejoran con tratamiento, pero que pueden progresar con mayor requerimiento de él; presencia de exacerbaciones y comorbilidades; eosinofilia en el esputo o neutrofilia. Se señaló la problemática en los pacientes añosos y fumadores con antecedentes de asma de hacer el diagnóstico diferencial entre ambas patologías, y se expresó a la superposición ASMA-EPOC no como una nueva enfermedad, sino como la forma de expresión fenotípica de enfermedades de la vía aérea, en las que subyacen complejos mecanismos fisiopatológicos en simultáneo. Sin y cols. también publicaron un documento de consenso sobre los criterios de definición la superposición ASMA-EPOC, en el que reúnen tres criterios mayores y, por lo menos, uno menor: los criterios mayores fueron persistente obstrucción al flujo aéreo ( $VEF_1$  FVC < 0,7 o del LLN) en individuos de 40 años o mayores; por lo menos, diez paquetes-año de tabaquismo o exposición a biomasa o historia de asma antes de los 40 años o respuesta a broncodilatadores en la espirometría mayor de 400 mL del  $VEF_1$ .<sup>76</sup> Los criterios menores fueron historia de atopía documentada o rinitis alérgica; respuesta de broncodilatadores en la espirometría mayor a 200 mL del  $VEF_1$  y el 12% del basal en dos más ocasiones; eosinofilia mayor de 300 cél./ul.<sup>76</sup> En la evolución del concepto, las guías GESEPOC a partir de la edición 2021 abandonan el concepto de ACOS y detallan que el fenotipo agudizador contiene una forma eosinofílica (antiguo ACOS) y no eosinofílica.<sup>77</sup> Se definió como fenotipo agudizador a todo paciente con EPOC que presente en el año previo dos o más agudizaciones ambulatorias, o una o más agudizaciones graves, que precisen atención hospitalaria. Estas exacerbaciones deben estar separadas al menos cuatro semanas desde la resolución de la exacerbación previa o seis semanas desde el inicio de los síntomas para diferenciar el nuevo evento de una recaída o de un fracaso terapéutico, considerando la eosinofilia como mayor de 300 cél./ul.<sup>77</sup>

### Eosinofilia como biomarcador en asma grave y EPOC, y tratamiento

El eosinófilo como célula está involucrado en complejas funciones de la inmunidad innata y adaptativa a infecciones (bacterias, virus, hongos y

parásitos), e involucrado en la patogénesis de neoplasias y enfermedades alérgicas.<sup>78, 79</sup> Es una célula multifuncional que interactúa con variadas células (linfocitos TH0, basófilos, endoteliales, macrófagos, plaquetas, fibroblastos y mastocitos), liberando moléculas y mediadores variados, con propiedades proinflamatorias, citotóxicas, quimioattractivas, proadherentes, regulación de la permeabilidad vascular y broncoconstrictoras.<sup>23,78-80</sup> Diversos factores afectan la variabilidad del número de eosinófilos en sangre periférica, pero pareciera ser mayor que valores más altos, y despreciable con <100 células/uL.<sup>80</sup> En EPOC, el número de eosinófilos en sangre periférica están en directa relación con la magnitud del efecto de los CI sobre la prevención de exacerbaciones.<sup>23, 80, 82</sup> Por debajo de 100 células/ul no habría tal efecto. Por arriba de 300 células/uL sería el mayor efecto buscado. Entre 100 y 300 se deben buscar otros predictores de respuesta.<sup>23, 80, 82, 83</sup> En los pacientes con exacerbaciones frecuentes, las Guías GOLD sugieren para inicio de tratamiento a los LAMA como monoterapia para escalar a LAMA/LABA o LABA/ICS.<sup>23</sup> Se prefieren estos últimos en pacientes con historia de asma, una exacerbación grave en el año previo o eosinofilia mayor de 300/ul.<sup>23</sup> Si han tenido más de dos exacerbaciones moderadas o uno con hospitalización en el año previo con más de 100 eosinófilos/ul, pueden ser tratados con ICS/LABA.<sup>23</sup> Los que están tratados con LAMA/LABA y siguen exacerbándose pueden escalar en caso de tener esos factores a triple terapia.<sup>23</sup> Entre 100 y 300 eosinófilos/ul existen factores que podrían predecir una mejor respuesta a CI como exfumadores, exacerbadores con corticoides sistémicos, más de dos exacerbaciones moderadas o una grave o coexistencia de asma y, por el contrario, el tabaquista actual, antecedentes de neumonía o enfermedades micobacterianas, exacerbaciones tratadas con antibióticos.<sup>83</sup>

En otro ejemplo de cómo ambas hipótesis comparten conceptos, existe evidencia creciente en pacientes con EPOC que el bajo recuento de eosinófilos está asociado a presencia mayor de proteobacterias, especialmente *Haemophilus*, y mayor incidencia de infecciones bacterianas y neumonía.<sup>80</sup>

En el asma grave, se han definido dos patrones fenotípicos inflamatorios: T2 alto (presente en el asma alérgica y eosinofílica) y no T2, o también llamado T2 bajo.<sup>84, 85</sup> Ambos fenotipos T2 alto suelen mostrar cierto grado de superposición. Los antecedentes clínicos (inicio temprano, antecedentes



familiares y personales de enfermedades atópicas) y la fracción de óxido nítrico exhalado, eosinofilia e IgE aumentada son buenos biomarcadores del fenotipo T2 alto. El asma T2 alérgica representa el 40%-50% del asma grave y tiene una base atópica, orquestada por la activación de las células T colaboradoras tipo 2 (Th2), la producción de interleuquinas (IL) 4, IL-5 e IL-13 y el cambio de isotipo en los linfocitos B hacia la producción de IgE. El asma T2 eosinofílica representa más del 25% del asma grave. Pueden asociarse con rinosinusitis crónica y pólipos nasales. El asma grave con T2 bajo se caracteriza por eosinófilos bajos en sangre periférica y en esputo, con un perfil paucigranulocítico o con neutrofilia, que se puede asociar a limitación crónica del flujo aéreo con atrapamiento y asociación con tabaquismo.<sup>86</sup> Se han desarrollado y comercializado diversos anticuerpos monoclonales para el fenotipo T2 alto.<sup>81</sup> El primer anticuerpo monoclonal desarrollado para el fenotipo alérgico mediado por IgE fue omalizumab. Luego se han desarrollado otros biológicos que suprimen la respuesta eosinofílica en pacientes con asma grave (inhibidores de la IL4, 5 y 13): mepolizumab y reslizumab son inhibidores de la IL 5, benralizumab es inhibidor del receptor  $\alpha$  de la IL 5 y dupilumab inhibidor de la subunidad  $\alpha$  del receptor de IL4 que interfiere la acción de las IL4 y IL13.<sup>81</sup> En nuestro país, se comercializan omalizumab, mepolizumab, benralizumab y dupilumab.

A diferencia del asma, todavía no hay comercializado ningún biológico a raíz de los pobres resultados en los estudios clínicos vinculados a la existencia del fenotipo T2 alto en EPOC.<sup>23,87</sup> Tanto mepolizumab (estudios METREX y METREO), como benralizumab (estudios GALATHEA y TER-RANOVA), no han encontrado beneficios clínicos significativos. Los estudios con dupilumab están en curso. Diferentes biológicos están siendo ensayados en estudios fase II para la inflamación neutrofílica no-T2, como anti-IL8, etarnacept e infliximab (anti-FNTalfa), sin lograr hasta ahora resultados alentadores como para pasar a estudios Fase III.<sup>23,87</sup>

## CONCLUSIONES

Ambas hipótesis formuladas hace más de 60 años, vistas en su origen como posiciones académicamente antagónicas, a la luz de los avances científicos podemos afirmar varias décadas después, que tienen mucha fundamentación científica que las

avalan y, por sobre todo, complementan.<sup>39, 86</sup> Pero existen otras consideraciones que detallan sus inexactitudes a la luz del conocimiento científico actual, como lo son en la hipótesis británica, que solo consideraron algunos pocos factores (tabaquismo e infecciones respiratorias) en la génesis de la bronquitis crónica obstructiva. Quizás el concepto más controvertido de la hipótesis holandesa fue considerar a ambas enfermedades como una evolución continua, ya que hay sobrada evidencia en concluir en la mayoría de los casos a que corresponden a dos enfermedades diferentes, aunque heterogéneas con sustanciales diferencias clínicas y fisiopatológicas, sin dejar de considerar que si hay un subgrupo de pacientes en que se superponen muchos aspectos fisiopatológicos y clínicos, por lo que algunos autores ya están proponiendo para el futuro considerar como más útil, atractivo y provocador en la clasificación de enfermedades obstructivas crónicas, la clasificación según los diferentes endotipos expresados.<sup>88</sup> Lejos de ver ambas hipótesis como modelos teóricos antagónicos, el avance en la genética hasta llegar al diagnóstico de un subtipo de origen genético del enfisema y su tratamiento sustitutivo, el entendimiento del impacto del desarrollo neonatal en la función pulmonar del adulto, la exposición a la biomasa del medioambiente y su interacción génica, el microbioma con su interacción con el huésped y su relación con la fisiopatología de la enfermedades respiratorias y exacerbaciones, el impacto de la hiperreactividad bronquial e inflamación eosinofílica y su potencial impacto en la predicción de exacerbaciones y del tratamiento de un subgrupo de pacientes con fenotipo exacerbador, la metabolómica, son todos buenos motivos para concluir que, cuando fueron formuladas ambas hipótesis, nadie hubiera imaginado que más de sesenta años después las dos teorías tenían algo de razón y sirvieron para entender mejor la génesis del asma y la EPOC.<sup>39, 89</sup>

## Conflicto de intereses

Conferencias para actividad de educación médica continua en asma y EPOC para Astra Zeneca, Glaxo SmithKlane y ELEA.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Reid L. Pathology of chronic bronchitis. *Lancet*. 1954;1:275-8. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(54\)91030-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(54)91030-2)
2. MacLean K H. The histology of generalized emphysema. *Australas Ann Med*. 1957;6:124-40. <https://doi.org/10.1111/imj.1957.6.2.124>
3. Orié NGM, Sluiter ID, De Vries K, Tammeling GJ, Witkop

- J. The host factor in bronchitis. In: Bronchitis. N.G.M. Orie, H.J. Sluiter eds, Royal Vangorcum, Assen, 1961, pp. 43-59.
4. Orie NG. Appendix on terminology of bronchitis. In: Bronchitis II. N.G.M. Orie, H.J. Sluiter eds, Royal Vangorcum, Assen, 1964, p. 398.
  5. Orie NGM, Sluiter HJ. Bronchitis: An international symposium. 1962.
  6. Postma D, Quanjer P. In memoriam Dick Orie. *Eur Respir J*. 2006;891-2. <https://doi.org/10.1183/09031936.00115706>
  7. Postma D, Marike Boezen H. Rationales for the Dutch Hypothesis: Allergy and Airway Hyperresponsiveness as genetic factors and their interaction with environment in the development of asthma and COPD. *Chest*. 2004;126: 96S-104S. [https://doi.org/10.1378/chest.126.2\\_suppl\\_1.96S](https://doi.org/10.1378/chest.126.2_suppl_1.96S)
  8. Hargreave FE, Parameswaran K. Asthma, COPD and bronchitis are just components of airway disease. *Eur Respir J*. 2006; 28: 264-7. <https://doi.org/10.1183/09031936.06.00056106>
  9. Barnes PJ. Against the Dutch hypothesis: asthma and chronic obstructive pulmonary disease are distinct diseases. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006; 174: 240-3. <https://doi.org/10.1164/rccm.2604008>
  10. Kraft M. Asthma and chronic obstructive pulmonary disease exhibit common origins in any country. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006; 174: 238-40. <https://doi.org/10.1164/rccm.2604007>
  11. Fletcher C, Peto R. The natural history of chronic airflow obstruction. *BMJ*. 1977;1:1645-8. <https://doi.org/10.1136/bmj.1.6077.1645>
  12. Gershon AS, Warner L, Cascagnette P, Victor JC, To T. Lifetime risk of developing COPD: a longitudinal population study. *Lancet*. 2011;378:991-6. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)60990-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60990-2)
  13. Allinson JP, Hardy R, Donaldson GC, Shaheen SO, Kuh D, Wedzicha JA. The presence of chronic mucus hypersecretion across adult life in relation to COPD development. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016;193:662-72. <https://doi.org/10.1164/rccm.201511-2210OC>
  14. Guerra S, Sherrill DL, Venker C, Ceccato CM, Halonn M, Martineaz FD: Chronic bronchitis before age 50 years predicts incident airflow limitation and mortality risk. *Thorax*. 2009;64:894-900. <https://doi.org/10.1136/thx.2008.110619>
  15. Kim V, Han MK, Vance GB, et al. The chronic bronchitis phenotype of COPD: an analysis of the COPD Gene Study. *Chest*. 2011;140:626-33. <https://doi.org/10.1378/chest.10-2948>
  16. Bridevaux PO, Gerbase MW, Probst-Hensch NM, Schindler C, Gaspoz JM, Rochat T. Long-term decline in lung function, utilization of care and quality of life in modified GOLD 1 COPD. *Thorax*. 2008;63:768-74. <https://doi.org/10.1136/thx.2007.093724>
  17. Vestbo J, Prescott E, Lange P, et al. Association of chronic mucus hypersecretion with FEV1 decline and COPD morbidity. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:1530-5. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.153.5.8630597>
  18. Woodruff PG, Barr G, Bleecker E, et al. et al Clinical significance of symptoms in smokers with preserved pulmonary function. *New Engl J Med*. 2016;374:1811-21. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1505971>
  19. Parekh TM, Bhatia S, Cherrington A, et al. Factors influencing decline in quality of life in smokers without airflow obstruction: The COPD Gene Study. *Respir Med*. 2020;161:105820. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2019.105820>
  20. Higbee DH, Dodd JW. Prevalence, risk factors and clinical implications of preserved ratio impaired spirometry. *Lancet Respir Med*. 2022;10:149-57. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(21\)00369-6](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(21)00369-6)
  21. Sherman CB, Xu X, Speizer FE, Ferris BC, Weiss ST, Dockery DW. Longitudinal lung function decline in subjects with respiratory symptoms. *Am Rev Respir Dis*. 1992;146:655-9. <https://doi.org/10.1164/ajrccm/146.4.855>
  22. Lange P, Nyboe J, Appleyard M, Jensen G, Schnohr P. Relation of ventilator impairment and of chronic mucus hypersecretion to mortality from obstructive lung disease and from all causes. *Thorax*. 1990;45:579-85. <https://doi.org/10.1136/thx.45.8.579>
  23. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD 2022. Acceso el 18 Septiembre de 2022 en <https://goldcopd.org/2022-gold-reports-2/>
  24. Sívori M, Fernández R. Clasificación de EPOC GOLD 2018: ¿Otra oportunidad perdida? *Rev Amer Med Respir*. 2018;2:140-2.
  25. Gedenbjerg A, Szepligeti SK, Holm Wackerhausen LM, et al. Prediction of mortality in patients with COPD with the new GOLD 2017 classification: a cohort study *Lancet Respir Med*. 2018;6:204-12. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(18\)30002-X](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(18)30002-X)
  26. Sívori M, Fernández R, Toibaro J, Velázquez Gortaire E. Supervivencia en una cohorte de pacientes con EPOC acorde a la clasificación GOLD 2017. *Medicina Buenos Aires*. 2019;79:20-8.
  27. Han MK, Ye W, Wang D, et al. Bronchodilators in tobacco-exposed persons with symptoms and preserved lung function. *New Engl J Med*. 2022;387:1173-84. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2204752>
  28. Mannino D. GOLD Stage 0 COPD: Is it real? Does it matter? *Chest*. 2006;130:309-10. [https://doi.org/10.1016/S0012-3692\(15\)51839-4](https://doi.org/10.1016/S0012-3692(15)51839-4)
  29. Vestbo J, Lange P. Can GOLD Stage 0 provide information of prognostic value in COPD? *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166:329-32. <https://doi.org/10.1164/rccm.2112048>
  30. Han M, Agusti A, Celli B, et al. From GOLD 0 to Pre-COPD. *Am J Respir Crit Care Med*. 2021;203:414-23. <https://doi.org/10.1164/rccm.202008-3328PP>
  31. Rogers GB, Wesselingh S. Precision respiratory medicine and the microbiome. *Lancet Respir Med*. 2016;4:73-82. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(15\)00476-2](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(15)00476-2)
  32. Rogers GB, Shaw D, Marsh R, et al. Respiratory microbiota: addressing clinical questions, informing clinical practice. *Thorax*. 2015;70:74-81. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2014-205826>
  33. Anonymous editorial. Harnessing the microbiome for lung health. *Lancet Respir Med*. 2019;7:827. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(19\)30307-8](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(19)30307-8)
  34. Budden KF, Shukla SD, Rehman SF, et al. Functional effects of the microbiota in chronic respiratory disease. *Lancet Respir Med*. 2019;7:1-14. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(18\)30510-1](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(18)30510-1)
  35. Toraldo DM, Conte L. Influence of the lung microbiota dysbiosis in COPD exacerbations: the controversial use of corticosteroid and antibiotic treatment and the role of eosinophils as a disease marker. *J Clin Med Re*. 2019;11:667-75. <https://doi.org/10.14740/jocmr3875>

36. Gloor GB, Hummelen R, Macklaim JM, et al. Microbiome profiling by Illumina sequencing of combinatorial sequence-tagged PCR products. *PlosOne*. 2010;5:1-15. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0015406>
37. Sethi S, Evans N, Grant BJB, Murphy TF. New strains of bacteria and exacerbations of COPD: *New Engl J Med*. 2002;347:465-71. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa012561>
38. Bafadhel M, McKenna S, Terry S, et al. Acute exacerbations of COPD: identification of biologic clusters and their biomarkers. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;184:662-71. <https://doi.org/10.1164/rccm.201104-0597OC>
39. Rennard SI. Chronic obstructive pulmonary disease: linking outcomes and pathobiology of disease modification. *Proc Am Thorac Soc* 2006;3(3): 276-80. <https://doi.org/10.1513/pats.200512-129SF>
40. Tam A, Din DD. Pathobiologic mechanisms of COPD. *Med Clin N Am*. 2012;96:681-98. <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2012.04.012>
41. De Marco R, Accordini S, Marcon A, et al. Risk factors for COPD in a European cohort of young adults: *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;183:891-7. <https://doi.org/10.1164/rccm.201007-1125OC>
42. Bigna JJ, kenne AM, Asangbeh SL, Sibetcheu AT. Prevalence of COPD in the global population with HIV: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob Health*. 2018;6:e193-e202. [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(17\)30451-5](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(17)30451-5)
43. Byrne AL, Marais BJ, Mitnick CD, Lecca L, Marks GB. Tuberculosis and chronic respiratory disease: a systematic review. *Int J Infect Dis*. 2015;32:138-46. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2014.12.016>
44. Soler Cataluña JJ, Martínez García MA, Román Sánchez P, Salcedo E, Navarro M, Ochando R. Severe acute exacerbations and mortality in patients with COPD. *Thorax*. 2005;60:925-31. <https://doi.org/10.1136/thx.2005.040527>
45. Donaldson GC, Seemungal TA, Bhowmik A, et al. Relationship between exacerbation frequency and lung function decline in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2002;57:847-52. <https://doi.org/10.1136/thorax.57.10.847>
46. Spencer S, Calverley PMA, Burge PS. Impact of preventing exacerbations on deterioration of health status in COPD: *Eur Respir J*. 2004;23:698-702. <https://doi.org/10.1183/09031936.04.00121404>
47. Hurst JR, Vestbo J, Anzueto A, et al. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2010;363:1128-38. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0909883>
48. Postma D, Kerkhof M, Boezen M, Koppelman G. Asthma and Chronic Obstructive Pulmonary Disease: common genes, common environments? *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;183:1588-94. <https://doi.org/10.1164/rccm.201011-1796PP>
49. Kaneko Y, Yatagai Y, Yamada H, et al. The search for common pathways underlying asthma and COPD. *Int J COPD* 2013;8:65-78. <https://doi.org/10.2147/COPD.S39617>
50. Agustí A, Hogg J. Update on the pathogenesis of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *New Engl J Med*. 2019;381:1248-56. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1900475>
51. Alder J, Guo N, Kembou F, et al. Telomere length is a determinant of emphysema susceptibility. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;184:904-11. <https://doi.org/10.1164/rccm.201103-0520OC>
52. Morlá M, Busquets X, Pons J, Sauleda J, MacNee W, Agustí AGN. Telomere shortening in smokers with and without COPD. *Eur Respir J*. 2006;27:525-8. <https://doi.org/10.1183/09031936.06.00087005>
53. Barker DJ, Godfrey KM, Fall C, Osmond C, Winter Pd, Shaheen SO. Relation of birth weight and childhood respiratory infection to adult lung function and death from chronic airways disease. *BMJ*. 1991; 303:671-5. <https://doi.org/10.1136/bmj.303.6804.671>
54. Martínez F. Early-life origin of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *New Engl J Med*. 2016;375:871-8. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1603287>
55. Lange P, Celli B, Agustí A, et al. Lung function trajectories leading to chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2015;373:111-22. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1411532>
56. Boy E, Bruce N, Delgado H. Birth weight and exposure to kitchen wood smoke during pregnancy in rural Guatemala. *Environ Health Perspect*. 2002;110:109-14. <https://doi.org/10.1289/ehp.02110109>
57. Sunyer J, Plana E, Dharmage S, Heinrich J, Jarvis D, DeMarco R, Norback D, Raheerison C, Villani S, et al. Early life origins of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2010;65: 14-20. <https://doi.org/10.1136/thx.2008.112136>
58. Postma DS, de Vries K, Koeter GH, Sluiter HJ. Independent influence of reversibility of air-flow obstruction and nonspecific hyperreactivity on the long-term course of lung function in chronic air-flow obstruction. *Am Rev Respir Dis*. 1986;134:276-80.
59. Sharma S, Tantisira K, Carey V, Murphy AJ, Lasky-Su J, Celedon JC, Lazarus R, Klanderman B, Rogers A, Soto-Quiros M, et al. A role for Wnt signaling genes in the pathogenesis of impaired lung function in asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;181:328-36. <https://doi.org/10.1164/rccm.200907-1009OC>
60. Agustí A, Noell G, Brugada J, Faner R. Lung function in early adulthood and health in later life: a transgenerational cohort analysis. *Lancet Respir Med*. 2017; 5:935-45. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(17\)30434-4](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(17)30434-4)
61. Agustí A, Faner R. Lung function trajectories in health and disease. *Lancet Respir Med*. 2019;7:358-64. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(18\)30529-0](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(18)30529-0)
62. Juneman A, Legarreta G. Inhalación de humo de leña: una causa relevante pero poco reconocida de EPOC. *Rev Arg Med Respir*. 2007;2:51-7.
63. Silva R, Oyarzun M, Olloquepui J, et al. Mecanismos patogénicos en la EPOC causada por exposición a humo de biomasa. *Arch Bronconeumol*. 2015;51:285-92. <https://doi.org/10.1016/j.arbres.2014.10.005>
64. Torres Duque CA, García Rodríguez MC, González García, EPOC por humo de leña: ¿un fenotipo deiferente o una entidad distinta? *Arch Bronconeumol*. 2016;52:425-31. <https://doi.org/10.1016/j.arbres.2016.04.004>
65. Menezes AM, Pérez Padilla R, Jardim JR, et al. COPD in five Latin American cities (the PLATINO Study): a prevalence study. *Lancet*. 2005;365:1875-81. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)67632-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)67632-5)
66. Echazarreta A, Arias S, del Olmo R, et al. Prevalencia de EPOC en 6 aglomerados urbanos de Argentina: el estudio EPOC.AR. *Arch Bronconeumol*. 2018;54:260-9. <https://doi.org/10.1016/j.arbres.2017.09.018>
67. Thurston G, Balmes JR, Garcia E, et al. Outdoor air pollution and new onset airway disease: An Official

- American Thoracic Society Workshop Report. *Ann Am Thorac Soc.* 2020;17:397-98. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.202001-046ST>
68. Silva GE, Sherrill DL, Guerra S, Barbee RA: Asthma as a risk factor for COPD in a longitudinal study. *Chest.* 2004;126:59-65. <https://doi.org/10.1378/chest.126.1.59>
69. McGeachie MJ, Yates KP, Zhou X, et al. Patterns of growth and decline in lung function in persistent childhood asthma. *N Engl J Med.* 2016;374:1842-52. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1513737>
70. Hoppers JJ, Postma DS, Rijcken B, et al. Histamine airway hyperresponsiveness and mortality from chronic obstructive pulmonary disease: a cohort study. *Lancet.* 2000;356:1313-7. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(00\)02815-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(00)02815-4)
71. Rijcken B, Schouten JP, Weiss ST, Speizer FE, Van der Lende R. The relationship of nonspecific bronchial response to respiratory symptoms in a random population sample. *Am Rev Respir Dis.* 1987;136:62-8. <https://doi.org/10.1164/ajrccm/136.1.62>
72. Tashkin DP, Altose MD, Connett JE, et al. Methacholine reactivity predicts changes in lung function over time in smokers with early chronic obstructive pulmonary disease. The Lung Health Study Research Group. *Am J Respir Crit Care Med.* 1996;153:1802-11. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.153.6.8665038>
73. Soler-Cataluna JJ, Cosío B, Izquierdo JL, López-Campos JL, Marín JM, Agüero R, et al. Documento de consenso sobre el fenotipo mixto EPOC-asma en la EPOC. *Arch Bronconeumol.* 2012;48:331-7. <https://doi.org/10.1016/j.arbres.2011.12.009>
74. Miravittles M, Soler Cataluña JJ, Calle M, et al. Guía española de la EPOC (GesEPOC) Tratamiento farmacológico de la EPOC estable. *Arch Bronconeumol.* 2012;48:247-57. <https://doi.org/10.1016/j.arbres.2012.04.001>
75. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Global Initiative for Asthma (GINA). Diagnosis of Asthma, COPD and Asthma-COPD overlap syndrome (ACOS). 2015. Global Initiative for Asthma website. Acceso el 27 de Septiembre de 2022 en <http://www.gin-asthma.org/>.
76. Sin JD, Miravittles M, Mannino DM, et al. What is asthma-COPD overlap syndrome? Towards a consensus definition from a round table discussion. *Eur Respir J.* 2016;48:664-73. <https://doi.org/10.1183/13993003.00436-2016>
77. Miravittles M, Calle M, Molina J, et al. Actualización de la Guía Española de la EPOC (GesEPOC). Tratamiento farmacológico. *Arch Bronconeumol.* 2022;58:69-81. <https://doi.org/10.1016/j.arbres.2021.03.005>
78. Asano K, Ueki S, Tamari M, et al. Adult-onset eosinophilic airway diseases. *Allergy.* 2020;75:3087-99. <https://doi.org/10.1111/all.14620>
79. Tefferi A. Blood eosinophilia: a new paradigm in disease, classification, diagnosis and treatment. *Mayo Clin Proc.* 2005;80:75-83. [https://doi.org/10.1016/S0025-6196\(11\)62962-5](https://doi.org/10.1016/S0025-6196(11)62962-5)
80. Singh D, Agustí A, Martínez F, et al. Blood eosinophils and COPD: A Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease Science Committee: 2022 review. *Am J Respir Crit Care Med.* 2022;206:17-24. <https://doi.org/10.1164/rccm.202201-0209PP>
81. Sívori M, Pascansky D. Asma grave T2 alto: análisis del diseño de los estudios clínicos de los nuevos biológicos. *Rev Am Med Respir.* 2022;1:98-115.
82. Mycroft K, Krenke R. Eosinophils in COPD-Current concepts and clinical implications. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2020;8:2565-74. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2020.03.017>
83. Stolz D, Miravittles M. The right treatment for the right patient with COPD: lessons from the IMPACT trial. *Eur Respir J.* 2020;55:2000881 <https://doi.org/10.1183/13993003.00881-2020>
84. Edris A, De Feyter S, Maes T, Joos G, Lahousse L. Monoclonal antibodies in type 2 asthma: systematic review and network meta-analysis. *Respiratory Research.* 2019; 20: 179. <https://doi.org/10.1186/s12931-019-1138-3>
85. Agache I, Beltran J, Akdis C, et al. Efficacy and safety of treatment with biologics (benralizumab, dupilumab, mepolizumab, omalizumab and reslizumab) for severe eosinophilic asthma. *Allergy.* 2020;75:1023-42. <https://doi.org/10.1111/all.14221>
86. Kuo CS, Pavlidis S, Loza M, Baribaud F, Rowe A, Pandis I, et al; U-BIOPRED Study Group. T-helper cell type 2 (Th2) and non-Th2 molecular phenotypes of asthma using sputum transcriptomics in U-BIOPRED. *Eur Respir J.* 2017;49:1602135. <https://doi.org/10.1183/13993003.02135-2016>
87. Donovan T, Milan SJ, Wang R, Bancho E, Bradley P, Crossingham I. Anti-IL-5 therapies for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Sys Rev.* 2020;12:CD013432. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD013432.pub2>
88. Soler X, Ramsdell JW. Are asthma and COPD a continuum of the same disease? *J All Clin Immunol Pract.* 2015; 489-95. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2015.05.030>
89. Ghebe M, Bafadhel M, Desai D, et al. Biological clustering supports both “Dutch” and “British” hypotheses of asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;135:63-72. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2014.06.035>