

J. de Miguel Criado,  
S. Quirce Gancedo

Servicio de Alergia.  
Fundación Jiménez Díaz.  
Madrid

## Revisión

### Bronquitis eosinofílica sin asma: una causa importante de tos crónica

El estudio de la causa de una tos crónica puede resultar una tarea complicada y en ocasiones infructuosa. Las causas que más frecuentemente se relacionan con la tos crónica son el asma bronquial, el reflujo gastroesofágico, el goteo nasal posterior y el tratamiento con fármacos inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECAs). Sin embargo, existen otras posibles causas de tos crónica. Recientemente se ha descrito una nueva entidad clínica, denominada bronquitis eosinofílica sin asma, que se manifiesta clínicamente con tos seca o poco productiva, persistente o crónica, que cursa sin disnea ni sibilancias, y que mejora notablemente con corticosteroides inhalados. Lo característico de esta entidad es que los pacientes que la padecen presentan eosinofilia en el esputo, pero tienen unas pruebas de función respiratoria normales, al contrario de lo que ocurre en el asma bronquial. Es decir, estos enfermos presentan tos crónica con eosinofilia en el esputo mayor del 3%, similar a la que presentan los enfermos con asma, pero no muestran obstrucción variable al flujo aéreo, no tienen variabilidad de los registros del pico de flujo expiratorio (PEF) diarios ni presentan hiperreactividad bronquial frente a agentes farmacológicos como metacolina o histamina. La bronquitis eosinofílica sin asma debe tenerse en cuenta en el diagnóstico diferencial de la tos crónica.

**Palabras clave:** Asma. Bronquitis eosinofílica. Eosinofilia. Esputo. Tos crónica.

### Eosinophyllic bronchitis without asthma: an important cause of chronic cough

The study the causes of chronic cough may represent a complicated and sometimes fruitless task. The causes most frequently associated to chronic cough are bronchial asthma, gastro-esophageal reflux disease, posterior nasal drip and therapy with angiotensin converting enzyme inhibitors (ACEI). However, further possible causes of chronic cough do exist. A new clinical entity has been recently described, termed "eosinophyllic bronchitis without asthma", which clinically manifests only through persistent or chronic dry or scarcely productive cough without dyspnoea or wheezing and which evidences remarkable improvement under therapy with inhaled corticosteroids. The characteristic feature of this entity is that the patients evidence sputum eosinophyllia but have normal lung function tests, contrary to the findings in bronchial asthma. Thus, the patients present chronic cough with sputum eosinophyllia in excess of 3%, similar to that observed in patients with asthma, but they evidence no variable airflow

Correspondencia:  
Jaime de Miguel Criado.  
Servicio de Alergia  
Fundación Jiménez Díaz.  
Avda. Reyes Católicos, 2  
28040 Madrid  
E-mail: jmiguel@fjd.es  
E-mail: sequirce@fjd.es

obstruction, no variability in the daily PEFR measurements, and no bronchial hyperreactivity in response to pharmacologic agents such as histamine or metacholine. Eosinophyllic bronchitis without asthma must be kept in mind in the differential diagnosis of chronic cough.

**Key words:** Asthma. Eosinophyllic bronchitis. Eosinophyllia. Sputum. Chronic cough.

**L**a tos crónica, un motivo de consulta frecuente en la práctica médica diaria, es un síntoma molesto e incapacitante para el paciente. Se denomina tos crónica a aquella que dura más de tres semanas sin evidencia clínica o radiológica de enfermedad pulmonar<sup>1</sup>. Su etiología es múltiple y abarca desde la patología que no compromete la vida del paciente, como el goteo nasal posterior (por rinitis o sinusitis), el reflujo gastroesofágico o el tratamiento con fármacos inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, hasta otras que sí pueden hacerlo, como son el asma bronquial o el cáncer de pulmón<sup>1,2</sup> (tabla I). Por este motivo, es muy importante realizar un diagnóstico certero, aunque en ocasiones esto puede resultar difícil, para instaurar el tratamiento más adecuado.

En los últimos años se han publicado varios artículos en los que se describe una enfermedad consistente en tos persistente, seca o poco productiva, sin disnea ni sibilancias, que mejora claramente con tratamiento con corticosteroides inhalados<sup>3-8</sup>. Lo característico de esta entidad es que los pacientes que la padecen presentan eosinofilia en el esputo mayor del 3% (valor normal <2%), pero con unas pruebas de función pulmonar normales y sin hiperreactividad bronquial inespecífica, al contrario de lo que ocurre en el asma bronquial<sup>9-11</sup>. Por tanto, tienen valores del volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV<sub>1</sub>) normales y no muestran variabilidad significativa de los registros diarios del pico de flujo espiratorio (PEF) (menor del 20% durante al menos 2 semanas). La ausencia de hiperreactividad bronquial se demuestra mediante la prueba de hiperreactividad bronquial con agentes farmacológicos, como metacolina o histamina, observándose una PC<sub>20</sub> (concentración de metacolina/histamina que produce una caída del FEV<sub>1</sub> del 20%) mayor de 16 mg/ml<sup>11</sup>. Estos enfermos también presentan una mayor sensibilidad del reflejo de la tos a capsaicina, que mide la concentración mínima de capsaicina con la que se producen cinco o más accesos de tos. A esta nueva entidad clínica se la conoce actualmente como bronquitis eosinofílica sin asma<sup>10,11</sup>.

**Tabla I.** Principales causas de tos crónica aislada.

| Causa                              | Frecuencia (%) |
|------------------------------------|----------------|
| Rinitis                            | 24             |
| Asma                               | 17,6           |
| Postinfección viral                | 13,2           |
| Bronquitis eosinofílica            | 13,2           |
| Reflujo gastroesofágico            | 7,7            |
| Inexplicable                       | 6,6            |
| EPOC                               | 6,6            |
| Bronquiectasias                    | 5,5            |
| Tos inducida por IECAs             | 4,4            |
| Cáncer de pulmón                   | 2,2            |
| Alveolitis fibrosante criptogénica | 1,1            |

EPOC= enfermedad pulmonar obstructiva crónica; IECA= inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina.

\*Tomado de Brightling et al<sup>2</sup>

La bronquitis eosinofílica suele aparecer en individuos de mediana edad, generalmente no fumadores. En estos pacientes la presencia de atopia no es más frecuente que en la población general<sup>1-3</sup>, y es menos frecuente que la encontrada en los pacientes que padecen asma<sup>4</sup>.

Se conoce muy poco acerca de las causas, la evolución e incidencia de la bronquitis eosinofílica debido a que esta patología ha sido infradiagnosticada o diagnosticada erróneamente como tos equivalente asmática o tos que responde a corticosteroides inhalados. La bronquitis eosinofílica puede estar producida por sensibilización a aeroalergenos comunes<sup>10,12</sup> o alergenios presentes en el medio laboral. Entre los escasos agentes etiológicos de bronquitis eosinofílica descritos se encuentran los acrilatos<sup>13</sup>, la bucilamina<sup>14</sup> y el látex<sup>15</sup>. Respecto a este último, recientemente hemos estudiado a una mujer de 31 años, enfermera de profesión, no fumadora, que llevaba usando guantes de látex desde hacía 15 años y que presentaba urticaria de contacto con ellos desde hacía diez. En los últimos 5 años esta paciente comenzó a presentar accesos de tos seca persistente, sin sibilancias ni disnea, que empeoraba claramente en el medio laboral y mejoraba durante los fines de semana y vacaciones. En el estudio realizado destacaba la ausencia de alteraciones en las pruebas de función respiratoria y la presencia de una marcada eosinofilia en el esputo inducido<sup>15</sup>. La paciente se sometió a una provocación bronquial específica con guantes empolvados de látex, sin presentar caídas significativas del FEV<sub>1</sub>, pero sí un aumento importante de la eosinofilia en el esputo obtenido a las 24 horas de la provocación con látex. Tras ser tratada con corticosteroides inhalados (budesonida) la paciente

quedo asintomática y presentó una normalización de la cifra de eosinófilos en el esputo.

## PATOGENIA

La inflamación por eosinófilos es una característica típica del asma bronquial y se considera la base de la hiperreactividad de la vía aérea y de otras anomalías de la función pulmonar presentes en el asma, pero también puede ocurrir en pacientes sin dichas alteraciones y sin asma<sup>9</sup>.

La razón por la cual existe una ausencia de hiperreactividad de la vía aérea inferior en la bronquitis eosinofílica es aún desconocida y hay diversas teorías que intentan explicarlo.

Una hipótesis es que la inflamación por eosinófilos de la vía aérea en esta entidad sea menos activa que en el asma, con una menor liberación de mediadores efectores de la inflamación. A este respecto, Brightling et al.<sup>4</sup> midieron la concentración de mediadores en un grupo de sujetos con bronquitis eosinofílica sin asma, y la compararon con la de un grupo de pacientes asmáticos y con un grupo control, y encontraron que la eosinofilia del esputo en pacientes con asma y con bronquitis eosinofilia era similar. La medida de cisteinil-leucotrienos y de la proteína catiónica de los eosinófilos (ECP) fue mayor en los sujetos con asma y bronquitis eosinofílica que en los sujetos controles. En la bronquitis eosinofílica la concentración en el esputo de prostaglandina D<sub>2</sub> (PGD<sub>2</sub>) e histamina fue significativamente mayor que en el asma y que en sujetos normales. Esto indica que tanto en el asma como en la bronquitis eosinofílica existe una inflamación activa de la vía aérea. La elevación de la histamina junto con la PGD<sub>2</sub> sugiere una activación de los mastocitos más que de los basófilos, ya que éstos sólo producen histamina y no PGD<sub>2</sub>. Esta activación de los mastocitos parece ser una característica de la bronquitis eosinofílica, ya que se ha encontrado un mayor número de mastocitos en el cepillado bronquial respecto al del asma. Se ha visto que en el asma los mastocitos infiltran el músculo liso bronquial y pueden contribuir a la broncoconstricción intermitente mediante la liberación local, en las proximidades del músculo liso, de triptasa y de autacoides. En la bronquitis eosinofílica existe la posibilidad de que los mastocitos estén localizados exclusivamente en el epitelio bronquial, de manera que los mediadores de la inflamación alcanzarían el músculo liso en menor concentración que en el asma, pero estarían presentes en altas concentraciones en el lavado broncoalveolar (BAL) y en el esputo.

Otras hipótesis especulan con la posibilidad de que la inflamación se produciría en diferentes localizaciones de la vía aérea en cada una de estas entidades y esto sería lo que marcaría la diferencia. La bronquitis eosinofílica se acompaña comúnmente de síntomas de las vías aéreas superiores, por lo que se pensó que la inflamación podría estar confinada a la vía aérea superior. Sin embargo, la bronquitis eosinofílica no se asocia típicamente con eosinofilia en el lavado nasal ni hay hiperreactividad de la vía aérea superior<sup>4</sup>. Gibson y et al<sup>16</sup> mostraron que el grado de eosinofilia, la concentración de factor estimulador de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF) y del gen que codifica la expresión de la interleucina (IL-5) eran similares en el BAL en pacientes con asma y con bronquitis eosinofílica, lo que sugiere que el lugar de la inflamación es la vía aérea inferior. Además, la buena respuesta al tratamiento con corticosteroides inhalados, que mejoran la gravedad de la tos y reducen la eosinofilia del esputo, que a su vez se asocia con un significativo descenso de la sensibilidad a la tos, apoyaría la presencia de inflamación en la vía aérea inferior<sup>8</sup>.

También se cree que la falta de hiperreactividad bronquial que se produce en la bronquitis eosinofílica sería debida a la integridad del epitelio bronquial<sup>4</sup>. En el asma, al perderse dicha integridad, habría una mayor cantidad de mediadores de la broncoconstricción cercanos al músculo liso. Además, se perdería la actividad de sustancias broncoprotectoras como la prostaglandina E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>), pero no se han encontrado diferencias en el número de células del BAL, ni en la concentración de PGE<sub>2</sub> ni se han realizado biopsias bronquiales que lo demuestren.

La hipótesis más extendida para explicar la ausencia de hiperreactividad bronquial en la bronquitis eosinofílica postula que podría existir un cierto incremento de la hiperreactividad de la vía aérea debida a la inflamación bronquial, pero que, aun así, permanecería dentro del rango considerado como normal, ya que estos enfermos partirían de un grado de reactividad bronquial basal menor que los individuos sanos<sup>4,8-11</sup>. Además, se ha comprobado que, a pesar de tener unas pruebas de función respiratoria normales y ausencia de hiperreactividad bronquial, sí estos pacientes se tratan con corticosteroides inhalados, dichos parámetros mejoran.

## DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO

Lo primero que habría que realizar es un estudio para esclarecer la causa de la tos. Para ello podrían seguir el protocolo diagnóstico propuesto por Brightling et al<sup>2</sup> (fig. 1).

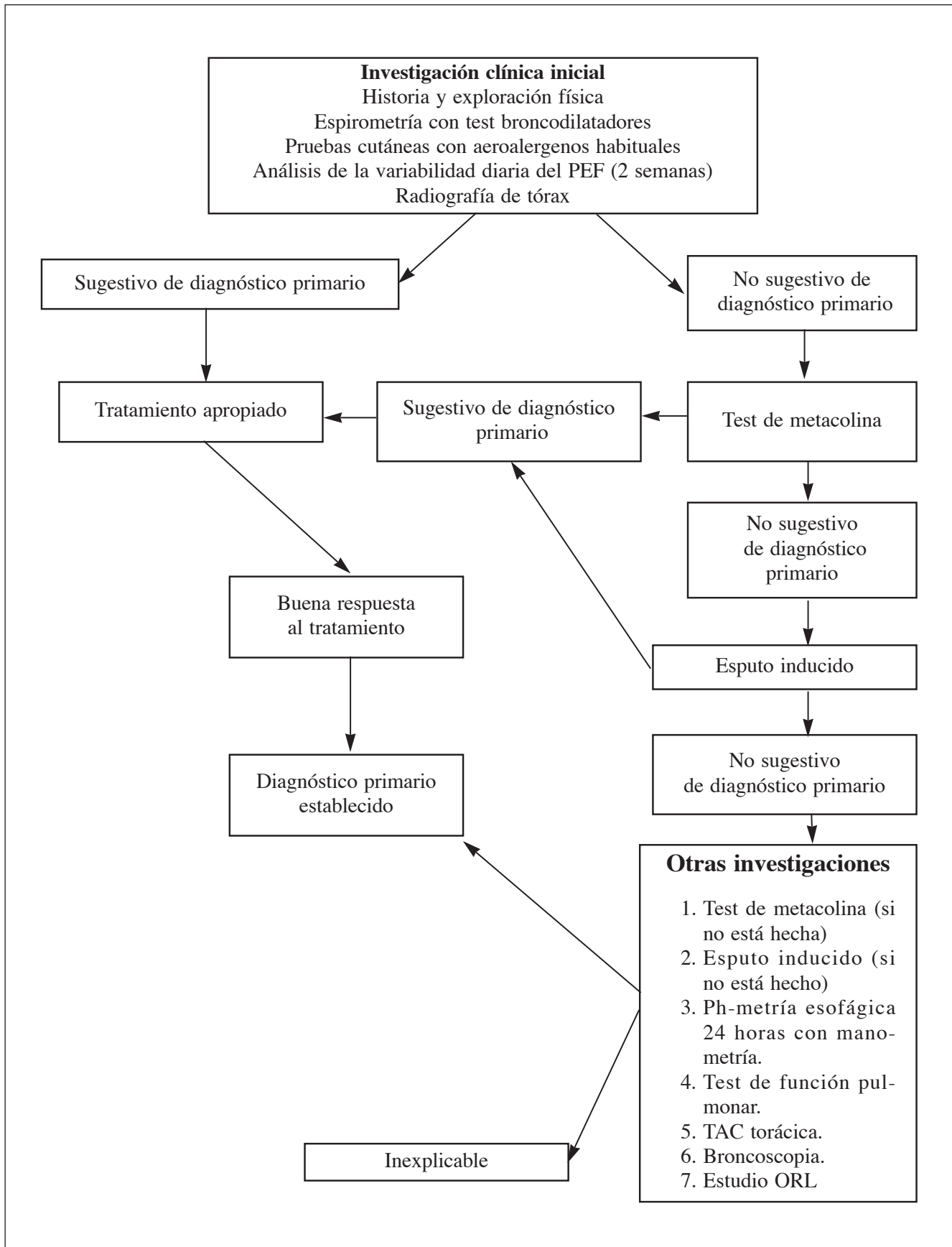


Fig. 1. Algoritmo diagnóstico de la tos crónica (Tomado del Brightling et al<sup>2</sup>)

Hay que sospechar la presencia de bronquitis eosinofílica ante todo paciente con tos crónica o tos que dura más de tres semanas, sin síntomas de obstrucción variable al flujo aéreo y sin evidencia radiológica de enfermedad pulmonar. Se deben descartar las principales causas de tos crónica: la rinitis con goteo nasal posterior, la tos como equivalente asmático y el reflujo gastroesofágico<sup>17,18</sup> (Tabla I). Estas tres entidades son las responsables de la mayoría de los casos de tos crónica. Una vez descartadas estas causas debe investigarse la posible presencia de una bronquitis eosinofílica que, según los autores, supone del 10 al 15% de los casos de tos crónica<sup>1,2,18</sup>. Por este motivo, en un paciente con tos crónica que no presenta síntomas o evidencia de obstrucción variable del flujo aéreo ni hiperreactividad bronquial inespecífica (PC<sub>20</sub> metacolina superior a 16 mg/ml) se debe realizar un examen citológico del esputo y comprobar si la eosinofilia es superior al 3%. En este supuesto, estaremos ante un caso de bronquitis eosinofílica sin asma<sup>10,11</sup> (tabla II).

La importancia de realizar un diagnóstico temprano y adecuado de la bronquitis eosinofílica es que, al menos inicialmente, es una causa de tos que responde correctamente al tratamiento con corticosteroides inhalados<sup>8,10-12</sup>. Brightling y et al<sup>9</sup> han descrito el caso de un paciente con tos crónica, diagnosticado de bronquitis eosinofílica, que se siguió a lo largo de dos años y que acabó desarrollando una obstrucción progresiva al flujo aéreo, a pesar de recibir tratamiento con  $\beta_2$  agonistas inhalados y prednisolona oral. Este paciente no respondía a los  $\beta_2$  agonistas inhalados, por lo que se cree que esta obstrucción no era debida a broncospasmo sino a la propia inflamación bronquial. Por este motivo, es importante comenzar un tratamiento con corticosteroides inhalados de forma temprana, a pesar de presentar pruebas de función respiratorias normales y ausencia de hiperreactividad bronquial.

Hay dos aspectos importantes que la mayoría de los autores destacan. El primero es la necesidad de incluir esta enfermedad en el algoritmo diagnóstico de la tos crónica, ya que existen en la actualidad técnicas no invasivas de estudio de la inflamación bronquial, como el esputo inducido, que permiten realizarlo rápida y eficazmente. Los algoritmos diagnósticos actuales no incluyen la investigación de la inflamación de la vía aérea y pueden no reconocer a los pacientes con esta enfermedad<sup>2,12</sup>. El segundo aspecto importante es que todo paciente con bronquitis eosinofílica debe ser tratado con corticosteroides inhalados. Los pacientes con bronquitis

eosinofílica no tienen hiperreactividad bronquial, como se demuestra por presentar una prueba de metacolina o histamina negativa y, por lo tanto, no tienen asma. Por ello, se cuestiona la necesidad del tratamiento con corticosteroides inhalados, pero la respuesta a dicho tratamiento tanto en el asma como en la tos crónica asociada con la bronquitis eosinofílica parece depender de la presencia de eosinófilos en el esputo. Por este motivo, los pacientes con bronquitis eosinofílica no deben ser privados de este tratamiento, ya que produce una mejoría tanto de las manifestaciones clínicas como de la eosinofilia en el esputo<sup>2</sup>.

## CONCLUSIONES

El reconocimiento de los pacientes con tos crónica causada por bronquitis eosinofílica sin asma es importante, ya que es posible un tratamiento médico eficaz. Por tanto, la investigación de la inflamación de la vía aérea, mediante el estudio citológico del esputo, debe incluirse como parte importante del algoritmo diagnóstico de la tos crónica, ya que es un método diagnóstico muy útil, sencillo, seguro y rentable y que va a aportar gran cantidad de información. Además, sin el estudio de la eosinofilia en el esputo no sería posible diagnosticar entidades como la bronquitis eosinofílica. Los pacientes con bronquitis eosinofílica presentan valores normales en las pruebas de función respiratoria y ausencia de hiperreactividad bronquial. También se ha comprobado que la inflamación de la vía aérea superior no es pronunciada en la bronquitis eosinofílica, a pesar de que esté comúnmente asociada con síntomas de las vías aéreas superiores, ya que no se acompaña de eosinofilia en el lavado nasal ni de hiperreactividad de la vía aérea superior.

**Tabla II.** Criterios diagnósticos de bronquitis eosinofílica sin asma<sup>a</sup>

- Presencia de tos crónica persistente
- No síntomas de obstrucción variable al flujo aéreo
- Valores normales en la espirometría
- Variabilidad del PEF diario normal (menor del 20% durante un período de 2 semanas)
- PC<sub>20</sub> metacolina o histamina > 8 mg/ml
- Eosinofilia en el esputo (>3%)

PEF=pico de flujo espiratorio.

<sup>a</sup>Tomado de Brightling et al<sup>2</sup>

El tratamiento con corticosteroides inhalados mejora la eosinofilia del esputo, así como la gravedad y sensibilidad del reflejo de la tos, lo que sugiere la existencia de una asociación causal entre la inflamación y la tos. También se ha visto una mejoría de los valores de las pruebas de función respiratoria, aunque éstas permanezcan siempre dentro de la normalidad.

Nosotros hemos demostrado que la inhalación de aeroalergeno (partículas de látex) puede causar bronquitis eosinofílica, pero aún se conoce muy poco acerca de la etiología y la evolución de esta enfermedad.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Brightling CE, Pavord I.D. Eosinophilic bronchitis. What and why is it important? *Clin Exp Allergy* 2000; 30: 4-6.
- Brightling CE, Ward R, Goh KL, Wardlaw AJ, Pavord ID. Eosinophilic bronchitis is an important cause of chronic cough. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 406-410.
- Brightling CE, Pavord ID. Eosinophilic bronchitis: an important cause of prolonged cough. *Ann Med* 2000; 32: 446-451.
- Brightling CE, Ward R, Woltmann G, Bradding P, Sheller JR, Dworski R, et al. Induced sputum inflammatory mediator concentrations in eosinophilic bronchitis and asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 878-882.
- Cockcroft DW. Eosinophilic bronchitis as a cause of cough. *Chest* 2000; 118: 277.
- Fujimura M. Eosinophilic bronchitis is an important cause of chronic cough. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 1764-1765.
- McGarvey L, Heaney L, MacMahon J, Ennis M. Eosinophilic bronchitis is an important cause of chronic cough. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 1763-1765.
- Brightling CE, Ward R, Wardlaw AJ, Pavord ID. Airway inflammation, airway responsiveness and cough before and after inhaled budesonide in patients with eosinophilic bronchitis. *Eur Respir J* 2000; 15: 682-686.
- Brightling CE, Woltmann G, Wardlaw AJ, Pavord ID. Development of irreversible airway obstruction in a patient with eosinophilic bronchitis without asthma. *Eur Respir J* 1999; 14: 1228-1233.
- Gibson PG, Hargreave FE, Girgis-Gabardo M, Morris M, Denburg JA, Dolovich J. Chronic cough with eosinophilic bronchitis: examination for variable airflow obstruction and response to corticosteroid. *Clin Exp Allergy* 1995; 25: 127-132.
- Gibson PG, Dolovich J, Denburg J, Ramsdale EH, Hargreave EH. Chronic cough: eosinophilic bronchitis without asthma. *Lancet* 1989; 1: 1346-1348.
- Hargreave FE, Leigh R. Induced sputum, eosinophilic bronchitis and chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: S53-57.
- Lemière C, Efthimiadis A, Hargreave FE. Occupational eosinophilic bronchitis without asthma: an unknown occupational airway disease. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 100: 852-853.
- Ogawa H, Fujimura M, Heki U, Kitagawa M, Matsuda T. Eosinophilic bronchitis presenting with only severe dry cough to bucillamine. *Respir Med* 1995; 89: 219-221.
- Quirce S, Fernández-Nieto M, de Miguel J, Sastre J. Chronic cough due to latex-induced eosinophilic bronchitis. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108: 143.
- Gibson PG, Zlatic K, Scott J, Sewell W, Woolley K, Santos N. Chronic cough resembles asthma with IL-5 and granulocyte macrophage colony stimulating factor gene expression in bronchoalveolar cells. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 101: 320-326.
- Niimi A, Amitani R, Suzuki K, Murayama T, Kuze F. Eosinophilic inflammation in cough variant asthma. *Eur Respir J* 1998; 11: 1064-1069.
- Carney IK, Gibson PG, Murree-Allen K, Saltos N, Olson LG, Hensley MJ. A systematic evaluation of mechanisms in chronic cough. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156: 211-216.