



Original

Variabilidad del fenotipo inflamatorio del asma en el esputo inducido. Frecuencia y causas



Guillermo Suárez-Cuartín, Astrid Crespo*, Eder Mateus, Montserrat Torrejón, Jordi Giner, Alicia Belda, David Ramos-Barbón, Alfons Torrego y Vicente Plaza

Servicio de Neumología, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Institut d'Investigació Biomèdica Sant Pau (IIB Sant Pau), Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 9 de noviembre de 2014

Aceptado el 16 de marzo de 2015

On-line el 4 de mayo de 2015

Palabras clave:

Asma
Esputo inducido
Fenotipo
Eosinófilos
Neutrófilos

R E S U M E N

Introducción: Estudios recientes han constatado variabilidad del fenotipo inflamatorio del asma en el recuento de las células inflamatorias del esputo inducido (EI). El objetivo del presente estudio fue determinar la frecuencia y los factores que condicionan la variabilidad del fenotipo inflamatorio del EI.

Métodos: Estudio observacional retrospectivo que incluyó 61 pacientes asmáticos a los que se les practicó un mínimo de dos EI en un período de 5 años. Los pacientes fueron clasificados según su fenotipo inflamatorio y posteriormente agrupados según la variabilidad del fenotipo (eosinofílicos persistentes, no eosinofílicos persistentes y eosinofílicos intermitentes). De todos los casos incluidos se recogieron datos demográficos y clínico-funcionales, así mismo se valoró los factores que pudiesen influir en la variabilidad del EI.

Resultados: De los 61 pacientes, 31 (50,8%) presentaron un cambio del fenotipo inflamatorio inicial. De estos, 16 (51,6%) eran eosinofílicos, 5 (16,1%) neutrofílicos; 1 (3,2%) mixto y 9 (29,1%) paucigranulocíticos. Según la variabilidad, 18 pacientes (29,5%) se clasificaron como eosinofílicos persistentes, 17 (27,9%) no eosinofílicos persistentes y 26 (42,6%) eosinofílicos intermitentes. El tabaquismo y una exacerbación asmática reciente se asociaron significativamente con mayor riesgo de variabilidad del fenotipo inflamatorio del EI (OR=6,44; p=0,013; IC95%=1,49-27,80 y OR=5,84; p=0,022; IC95%=1,29-26,37, respectivamente).

Conclusión: La mitad de los pacientes asmáticos modifican el fenotipo inflamatorio del EI, predominando los de fenotipo eosinofílico. Esta variabilidad se asocia al tabaquismo y a una exacerbación asmática reciente. Los datos sugieren que estos factores podrían influir en la determinación del fenotipo inflamatorio del EI en la práctica clínica habitual.

© 2014 SEPAR. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Variability in Asthma Inflammatory Phenotype in Induced Sputum. Frequency and Causes

A B S T R A C T

Introduction: Recent studies have found variability in asthma inflammatory phenotypes determined by the inflammatory cells in induced sputum (IS). The aim of this study was to determine the frequency and factors affecting inflammatory phenotype variability in IS.

Methods: Retrospective observational study that included 61 asthmatic patients who underwent at least two IS tests over a period of 5 years. They were classified according to their baseline inflammatory phenotype and subsequently grouped according to phenotype variability (persistent eosinophilic, persistent non-eosinophilic and intermittent eosinophilic). Demographic, clinical and functional data and factors potentially influencing IS variability were collected in all cases.

Results: Of the 61 patients, 31 (50.8%) had a change with respect to baseline inflammatory phenotype. Of these, 16 (51.6%) were eosinophilic, 5 (16.1%) neutrophilic, 1 (3.2%) mixed and 9 (29.1%) paucigranulocytic. According to phenotype variability, 18 patients (29.5%) were classified as persistent eosinophilic,

Keywords:

Asthma
Induced sputum
Phenotype
Eosinophils
Neutrophils

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: acrespo@santpau.cat (A. Crespo).

17 (27.9%) non-persistent eosinophilic, and 26 (42.6%) intermittent eosinophilic. Smoking and recent asthma exacerbation were significantly associated with increased risk of variability of the IS inflammatory phenotype (OR = 6.44; $p = .013$; 95% CI = 1.49-27.80 and OR = 5.84; $p = .022$; 95% CI = 1.29-26.37, respectively).

Conclusion: Half of asthma patients, predominantly those with eosinophilic phenotype, present a change in IS inflammatory phenotype. This variability is associated with smoking and recent asthma exacerbation. Data suggest these factors can modify the classification of IS inflammatory phenotype in clinical practice.

© 2014 SEPAR. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

El estudio de la inflamación bronquial en el asma se ha convertido en una herramienta de gran utilidad para la caracterización y seguimiento de los pacientes. El desarrollo de técnicas no invasivas, como el recuento de células inflamatorias en el esputo inducido (EI), se ha revelado como una técnica de utilidad al permitir caracterizar el fenotipo inflamatorio del asma grave e individualizar el tratamiento de cada paciente^{1,2}. En este contexto, la identificación del fenotipo inflamatorio proporcionada por el EI es superior a la obtenida con la determinación de la fracción exhalada del óxido nítrico (FE_{NO})³. Diversas guías de práctica clínica recomiendan su utilización en la valoración clínica de los pacientes con asma grave no controlada^{1,4}.

En el asma se han descrito cuatro fenotipos inflamatorios según la celularidad del EI: eosinofílico, neutrofílico, mixto y paucigranulocítico⁵. La identificación de estos fenotipos, no es solo una mera cuestión académica, sino que implica aspectos terapéuticos diferenciales. Los pacientes con fenotipos no eosinofílicos, a diferencia de los eosinofílicos, responden menos al tratamiento con glucocorticoides inhalados (GCI)^{6,7}. Se ha sugerido asimismo que los pacientes con fenotipo neutrofílico podrían responder favorablemente a tratamientos prolongados con macrólidos⁸, y posiblemente a tiotropio⁹.

No obstante, se ha cuestionado la fiabilidad proporcionada por el recuento de celularidad en el EI, dado que en algunos estudios recientes se han observado cambios en la proporción de las células inflamatorias del EI de un mismo paciente, obtenidos en momentos diferentes. Se ha observado que dicha variabilidad puede aparecer a lo largo del día¹⁰, por efecto del tratamiento con GCI^{11,12}, o a lo largo del curso evolutivo de la enfermedad, tanto en adultos¹³ como en niños¹⁴. Sin embargo, en otros estudios no se observó dicha variabilidad^{6,15}. En todo caso, en la actualidad se recomienda efectuar más de una determinación en cada paciente para establecer el correcto fenotipo inflamatorio^{14,16,17}.

Independientemente de la controversia sobre la existencia y frecuencia de dicha variabilidad, se dispone de escasa información sobre los factores relacionados con la misma. Conocer las causas de la variabilidad del recuento de las células inflamatorias en el EI es un hecho de gran trascendencia en la práctica clínica. Por un lado, para conocer las eventuales limitaciones de la técnica del EI en la identificación de los patrones inflamatorios del asma; y por otro, para prevenirlas o evitarlas, en caso de que ello fuera posible. En dicho contexto, los objetivos principales del presente estudio fueron determinar la frecuencia de la variabilidad del fenotipo inflamatorio del asma obtenido en el EI e identificar factores que pudiesen ocasionar dichos cambios.

Métodos

Diseño

Estudio observacional retrospectivo, en el que se analizaron los EI de 61 pacientes con asma, bajo tratamiento de mantenimiento, entre 18 y 85 años. Se estableció el diagnóstico de asma,

cuando existían síntomas compatibles y limitación variable del flujo aéreo confirmada (prueba broncodilatadora positiva, variabilidad del flujo espiratorio máximo diurno >20% durante 2 semanas, o prueba de provocación bronquial con metacolina positiva), según los criterios de la Guía Española para el Manejo del Asma⁴. Los datos de este estudio se obtuvieron a partir de la historia clínica de pacientes que acudieron a consultas monográficas de asma del hospital y a los que se les había realizado una determinación de EI por motivos clínicos (disociación clínica-FE_{NO}, mal control del asma, y/o sospecha de reflujo gastroesofágico asociado) o bien por formar parte de otro estudio (para conocer el fenotipo inflamatorio). A todos ellos se les habían realizado al menos dos EI en el período comprendido entre los años 2008 y 2013. El diseño del estudio cumplió con los principios de la Declaración de Helsinki (1964) y formó parte de un subanálisis de otro estudio aprobado por el Comité de ética del Hospital (ClinicalTrials.gov: NCT02028637).

Procedimientos

Se recogieron datos demográficos y clínicos, tales como sexo, edad y antecedente de tabaquismo, definido como consumo de tabaco activo o ex fumadores de menos de un año de evolución. La clasificación de gravedad del asma, al igual que la estratificación de las dosis de GCI, se establecieron de acuerdo con las directrices de la Guía Española para el Manejo del Asma (GEMA)⁴ y la Global Initiative for Asthma (GINA)¹⁸. Se utilizó el Asthma Control Test (ACT), cuestionario de autoevaluación validado al español diseñado para valorar el control del asma¹⁹. Se definió como exacerbación asmática a cualquier episodio (infeccioso o no) que produjera un cambio en el estado clínico previo del paciente, independientemente de la gravedad del evento, según los criterios de la ATS/ERS²⁰. El cambio en las dosis de glucocorticoides se definió como cualquier modificación en el tratamiento del paciente que implicara el inicio, aumento, suspensión o descenso de la terapia glucocorticoidea inhalada o sistémica. Los datos clínicos y complementarios incluidos se limitaron a aquellos determinados en los tres meses previos a la recogida de la muestra del EI. Así los procedimientos se realizaron de la siguiente forma: el *prick test* cutáneo a aeroalérgenos comunes, según el procedimiento estándar²¹. Las mediciones espirométricas se realizaron con un equipo Dataspir-600 (Sibelmed SA, Barcelona, España) siguiendo las recomendaciones de la normativa SEPAR 2013^{22,23}. La medición de la FE_{NO} se realizó con un equipo electroquímico (NO Vario Analyzer. FILT Lungen and Thorax diagnostic GmbH, Berlín, Alemania) a un flujo de 50 mL/s, siguiendo las recomendaciones de la ATS/ERS 2005²⁴, se consideró una elevación significativa de la FE_{NO} cuando los valores resultaron igual o superiores a 50 ppb²⁵. La determinación de la IgE sérica total se realizó mediante ImmunoCAP (Phadia 250). La inducción y el procesado de la muestra de esputo se realizaron según el procedimiento estandarizado descrito por Pizzichini et al.: todos los pacientes fueron premedicados con 200 µg de salbutamol inhalado. Tras 10 minutos de broncodilatación, el EI se obtuvo tras la inhalación de un aerosol de solución hipertónica durante 7 minutos por cada concentración (3, 4 y 5%). Las partículas se generaron mediante un nebulizador ultrasónico

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/4202780>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/4202780>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)