
EL ESPUTO INDUCIDO PERMITE GUIAR UNA ESTRATEGIA TERAPÉUTICA PARA LOGRAR EL CONTROL DEL ASMA BRONQUIAL.

THE INDUCED SPUTUM ALLOWS GUIDE A THERAPEUTIC STRATEGY TO CONTROL BRONCHIAL ASTHMA.

Dra. Elisa Margarita. Uribe Echevarría 1-2, Luciana Garcia, 2 Carolina Leimgruber, 2 Amado Quintar, 2 Agustín M Uribe Echevarría, 1; Cristina Maldonado

Resumen

A pesar de los avances fisiopatogénicos y terapéuticos, el asma permanece sin control.

El objetivo de este ensayo es mostrar evidencias clínicas-científicas que los instrumentos utilizados en el manejo del asma no son herramientas suficientes y proponer una estrategia para el abordaje y su control en forma objetiva, teniendo como blanco terapéutico la inflamación de la vía aérea según parámetros celulares del esputo inducido.

Evaluamos en 15 pacientes asmáticos bajo tratamiento: el grado de control del asma (GCA) en base a criterios clínicos, espirométricos y el cuestionario de control, según recomendaciones de GINA (Global Initiative for Asthma). Posteriormente todos los pacientes fueron sometidos a la recolección de una muestra de esputo inducido (EI) para realizar el recuento diferencial de células según técnica previamente validada.

Del total estudiados, obtuvimos que 7 pacientes, a pesar que se encontraban totalmente controlados según parámetros de GCA 5 presentaban un perfil inflamatorio en el recuento diferencial de células del EI que obligaron a ajustar las dosis del tratamiento antiinflamatorio. Un paciente parcialmente controlado según GCA, reveló parámetros inflamatorios en EI y se le modificó el tratamiento. En 7 pacientes no controlados según GCA, las características de las células inflamatorias en el EI permitieron modificar la estrategia terapéutica con lo que se logró controlar la enfermedad.

Concluimos que la inflamometría por medio del análisis celular del EI es la herramienta más apropiada para optimizar el tratamiento y alcanzar el verdadero control de la enfermedad. Aconsejamos incluir este procedimiento en la práctica clínica y sugerimos una estrategia para el manejo del asma bronquial.

Palabras clave: asma, control del asma, esputo inducido, estrategia guiada por esputo inducido.

Abstract

In spite of physiopathogenic and therapeutic advances, asthma remains uncontrolled.

The purpose of this test is to assess whether the instruments commonly used in the management of asthma are sufficient tools to control asthma, comparing the information provided by clinical evidence with cellular inflammatory parameters obtained through the analysis of induced sputum.

We studied 15 asthmatics under treatment, which were evaluated the asthma control status (ACS) by clinical and spirometrical criteria, according to GINA recommendations. Then each patient underwent to obtain a sample of induced sputum (IE) and it was further analysed as a previously validated tech

Instituto de Fisiopatología Torácica Hospital Italiano de Córdoba 1. Centro de Microscopía Electrónica. Facultad de Ciencias Médicas UNC 2.

Correspondencia: Uribe@cmefcm.uncor.edu

nique. From the total number of patients, 7 were total controlled patients according to ACS; only 2 of them had a normal IE cellular pattern while the other 5 presented an inflammatory profile in the differential cells count of the IE, forced to make adjustments in the anti-inflammatory treatment. One partially controlled patient by ACS, revealed inflammatory parameters in IE allowing modify the therapeutic schema. In 7 not controlled patients by ACS, the cellular inflammatory characteristics in IE, allowed modify therapeutic strategy which achieved control of the disease.

We concluded that inflamometry by IE cellular analysis is the tool that contributes to optimize the treatment and achieve true control of the disease. We suggest including this procedure in clinical practice and proposing a strategy for the management of asthma.

Key words: asthma, asthma control, induced sputum, strategy guided by induced putum

Introducción

El asma es una enfermedad bronquial inflamatoria crónica no curable pero controlable. Se ha comprobado que la calidad de vida alcanzada por los pacientes que han adquirido su control es idéntica a la de la población normal. Las evidencias en la vida real han demostrado que el control del asma no alcanza un nivel satisfactorio ⁽¹⁾, mientras existen muestras científicas que los medicamentos disponibles en la actualidad pueden alcanzar en la mayoría de los pacientes, los objetivos de control indicados por las guías internacionales y proveen calidad de vida por minimizar el impacto de la enfermedad y los efectos colaterales terapéuticos.

Las guías publicadas para el manejo del asma promueven el uso de múltiples indicadores como: síntomas, función pulmonar, antecedentes y cuestionarios que facilitan evaluar y guiar el tratamiento como así también insisten en la importancia de una buena relación médico paciente y en la educación de éste para optimizar su control ^(2,3). Sin embargo a pesar de estos lineamientos, no se ha logrado el verdadero control. El reporte de GINA 2002 hace referencia a que es razonable esperar que en la mayoría de los pacientes con asma el control de la enfermedad pueda y deba ser alcanzado y mantenido. A partir del 2005 GINA implementa un abordaje del manejo basado en el control del asma más que en la severidad de la misma ⁽²⁾

Las actuales guías proponen que la clasificación de severidad debe usarse para la evaluación inicial del paciente y debe ser tenida en cuenta como una característica importante del paciente. Sin embargo, evaluar el control del asma debe ser usado para monitorizar al paciente en el seguimiento a largo tiempo y el nivel de control debe guiar el tratamiento. Estas guías proponen que el control puede ser evaluado en base a las limitaciones a través de los síntomas, usando los cuestionarios validados de control del asma, pruebas funcionales y los futuros riesgos inherentes a la enfermedad como exacerbaciones, progresiva pérdida de la función pulmonar y efectos adversos relacionados al tratamiento ^(2,3).

El objetivo de este ensayo es proponer una estrategia simple y uniforme, válida para el manejo y control del asma en forma objetiva, teniendo como blanco terapéutico la inflamación de la vía aérea según parámetros celulares del esputo inducido.

Materiales y métodos

En relación a estos lineamientos propuestos por las guías actuales, evaluamos el grado de control del asma de una serie de pacientes asmáticos reclutados de la atención del consultorio externo de neumonología de la Institución en base a criterios clínicos, funcionales respiratorios y con el cuestionario de control del asma (ACT) ^(4,5). No debían estar con exacerbación del asma y no debían ser fumadores. Luego los pacientes fueron referidos

para la inducción de esputo para determinar la presencia y el tipo de componente inflamatorio involucrados (Inflamometría) a fin de tomar decisiones de tratamiento según el perfil inflamatorio. El estudio fue aprobado por el Comité de Ética en Investigación del Hospital Italiano de Córdoba.

La espirometría se realizó de acuerdo a las especificaciones de la ATS⁽⁶⁾. La inducción del esputo se realizó con un procedimiento previamente descrito⁽⁷⁾. En resumen, el procedimiento se inició 10 minutos después de la administración de 200 mg de salbutamol inhalado a través de la inhalación de aerosoles de solución salina en concentraciones crecientes (3%, 4% y 5%), cada inhalación de 7 minutos con intervalos de 5 minutos de forma consecutiva, hasta que el esputo se obtuvo suficiente para el análisis, o hasta que se produjo una disminución del Pico Flujo Espiratorio (PEF) del 20% en relación con el valor basal. La nebulización de solución salina se realizó con un nebulizador ultrasónico Ultraneb 2000, con una tasa de salida de 0,87 ml / min y partículas que presentan un diámetro medio de masa aerodinámico de 5 micras. Después de cada período de inhalación, el PEF fue medido para garantizar la seguridad de la prueba. Si hubo una disminución del PEF \geq 10% en relación al valor de referencia, la concentración salina no se incrementó. Las muestras de esputo fueron procesadas y analizadas dentro de las primeras 2 horas, según lo descrito previamente⁽⁷⁾. Se definió una muestra de esputo inducido adecuada para el análisis como aquella que contiene material expectorado con la viabilidad celular superior al 50% y la contaminación por células escamosas orofaríngeas inferior al 20%, así como de una cantidad suficiente para el recuento diferencial de 200 células. Resultados

Al evaluar a los pacientes según los criterios y parámetros recomendados por las guías, obtuvimos pacientes que se encontraban totalmente controlados, parcialmente controlados y no controlados (Tabla 1).

Al cotejar dichos resultados con los obtenidos con la inflamometría, los pacientes totalmente contro-

lados según los criterios de GINA revelaron en su mayoría un porcentaje de eosinófilos elevados superior al valor normal aceptado⁽⁸⁾ lo que requirió optimizar el tratamiento para alcanzar la normalidad del índice de inflamación, en lugar de reducir o suspender el tratamiento según las indicaciones propuestas por las guías. En los pacientes con asma parcialmente controlada, la inflamometría realizada con esputo inducido nos permitió optimizar la terapéutica para lograr el control clínico del paciente. En el total de los pacientes no controlados el análisis del esputo inducido orientó y/o obligó a modificar el esquema terapéutico según el perfil celular.

Discusión

Queda en evidencia que los parámetros clínicos-funcionales recomendados por las guías para hacer el seguimiento del asma, no son herramientas suficientes para lograr el verdadero control de la enfermedad. Sólo con ellos podemos evaluar un asma según el concepto de 40 años atrás, cuando se la definía como una enfermedad obstructiva manifestada a través de episodios de sibilancias y obstrucción reversible de la vía aérea (parámetros clínicos-funcionales)^(9,10)

Desde hace más de dos décadas disponemos de amplios conocimientos en su fisiopatología inflamatoria y de terapéutica que logran en su mayoría el control, sin embargo no hemos implementado la estrategia de su seguimiento.

Toda enfermedad crónica no curable es factible de ser controlable en su totalidad si se orienta la terapéutica al blanco de los parámetros fisiopatológicos. En el caso del asma bronquial sería lograr que el perfil de células inflamatorias de la vía aérea alcance los valores dentro del rango de la normalidad^(8,11).

¿Por qué elegir esputo inducido como herramienta para evaluar el control del asma?

Las guías de manejo del asma incluyen el uso de la espirometría principalmente el FEV1 como marcador del grado de obstrucción de la vía aérea⁽¹²⁾ y las puntuaciones de los cuestionarios de asma validados, para guiar la terapia^(4, 5,13-15).

Tabla 1. Serie de pacientes evaluados según lineamientos de GINA cotejados con el análisis de inflamometría por medio de la técnica de esputo inducido y la conducta adquirida consecuentemente.

Paciente	Diagnóstico		Cuestionario	Espirometría	Tratamiento	Inflamometría: Esputo Inducido	Conducta
			ACT			Eo-Neu (%)	
1	AIE -Rinitis	Controlado		Normal	β_2 demanda	0.8	Sin cambios
2	Asma-rinitis	Controlado		Normal	Bud nasal β_2 demanda	1	Sin cambios
3	Asma	Controlado		Normal	Bud 400	44	Aumentar dosis de corticoides inhalados
4	Asma	Controlado		Normal	Bud 400	27	Agregar montelukast
5	AIE	Controlado		Normal	β_2 demanda	8	Agregar montelukast
6	Asma	Controlado		Normal	Fluti 250	11	Aumentar dosis de corticoides inhalados
7	Asma	Controlado		Normal	Bud 800	50	Agregar montelukast
8	Asma-rinitis	Parcial controlado		Normal	Fluti nasal	20	Agregar esteroides inhalados
9	Asma-rinitis	No controlado		Leve	Bud 400	7.5	Aumentar dosis de corticoides inhalados
10	Asma	No controlado		Normal	Sal+Fluti 500	8	Agregar montelukast
11	Asma	No controlado		Normal	Bud 400	30	Aumentar dosis de corticoides inhalados
12	Asma	No controlado		Mod-erada	Bud+Form	75	Aumentar dosis de corticoides inhalados
13	Asma	No controlado		Mod-erada	Bud+Form	7.5	Aumentar dosis de corticoides inhalados
14	Asma	No controlado		Sev-erada	Bud+Form	15-63	Agregar montelukast Reducir dosis corticoides inhaladas
15	Asma	No controlado		Leve	Bud+Form	63	Aumentar dosis de corticoides inhalados

ACT: asthma control test; Espirometría: grado de obstrucción según FEV1. Eo-Neu: eosinófilos-neutrófilos; AIE: asma inducida por ejercicio. B2: B2 adrenérgicos; Bud: budesonide; Fluti: fluticasona; Bud+Form: budesonide + formoterol; Sal+Fluti: Salmeterol + fluticasona;

La espirometría es un método reproducible, en ciertos casos predice función y pronóstico como también respuestas al tratamiento. Sin embargo, hay una variación individual notable en los síntomas independientes del valor del FEV1. La respuesta sintomática y funcional de la terapéutica pueden ser independientes del FEV1, como puede no reflejar cambios para el control en el tiempo, lo cual influye en el deterioro progresivo de la función pulmonar y en el aumento de la frecuencia de exacerbaciones ⁽¹⁶⁾.

El incremento de los síntomas bronquiales es un aspecto fundamental de verdadera pérdida del control del asma. Obtener una puntuación de síntomas a través de los cuestionarios provee una rápida información de control en base a: síntomas del paciente, necesidad del uso de medicación de rescate y limitación en las actividades diarias. Sin embargo estos datos son retrospectivos y por lo tanto, incapaces de medir cambios súbitos y fluctuaciones de la enfermedad. Por otro lado ninguno predice exacerbaciones y por lo general reflejan la ocurrencia de síntomas más que su arribo inminente.

Desafortunadamente los marcadores de inflamación con técnicas no invasivas no están considerados dentro de las guías en el manejo del asma, argumentando que consumen tiempo en su realización y son costosos. El recuento celular del esputo inducido presenta una serie de ventajas en relación a los métodos más invasivos, como la broncofibroscopía. Seguridad y practicidad son las ventajas más obvias. Al ser una técnica no invasiva, el esputo inducido puede ser realizado en forma aleatoria y repetida ^(7,17) pero la recolección de la muestra de esputo inducido y su procesamiento requiere de profesionales entrenados y debe ser referido a centros de referencia. Numerosos estudios apoyan su utilidad en el manejo del asma bronquial ^(11,18-21). Otros métodos no invasivos que permiten medir biomarcadores de inflamación bronquial como el óxido nítrico exhalado (ONe), y el condensado de gas exhalado, son marcadores inflamatorios no específicos ya que incrementan en otras condiciones diferentes al asma. ⁽²²⁾

Propuesta para el control del asma. Estrategia guiada por esputo inducido.

Dada las evidencias demostradas con esta serie de casos clínicos y los estudios publicados, debería incluirse el análisis del esputo inducido que asegure el diagnóstico, titulación terapéutica y el control de la enfermedad.

El Gráfico 1 pretende esquematizar una propuesta de estrategia en el abordaje del asma guiada por esputo inducido.

En los pacientes asmáticos tratados y que se mantienen controlados según criterios estándares, el análisis de esputo inducido pudiera revelar un recuento diferencial de células normales según criterios previamente establecidos (11,19). En dichos pacientes podría intentarse una reducción o suspensión del esquema terapéutico y mantener controles con parámetros estándares y esputo inducido, por ejemplo en cada estación del año. Frente a la pérdida de control, se sugiere reiniciar el esquema terapéutico que lograba alcanzar su control. En los casos que a pesar de reunir criterios estándares de control, el esputo inducido revelase persistencia de eosinófilos superior al límite superior normal, se recomienda titular dosis de corticoides inhalados (CI) o agregar inhibidores de los receptores de leucotrienos (anti LT) hasta alcanzar valores celulares normales. Si el esputo inducido revelase un aumento de neutrófilos, se recomienda reducir la dosis de CI y/o agregar Anti LT.

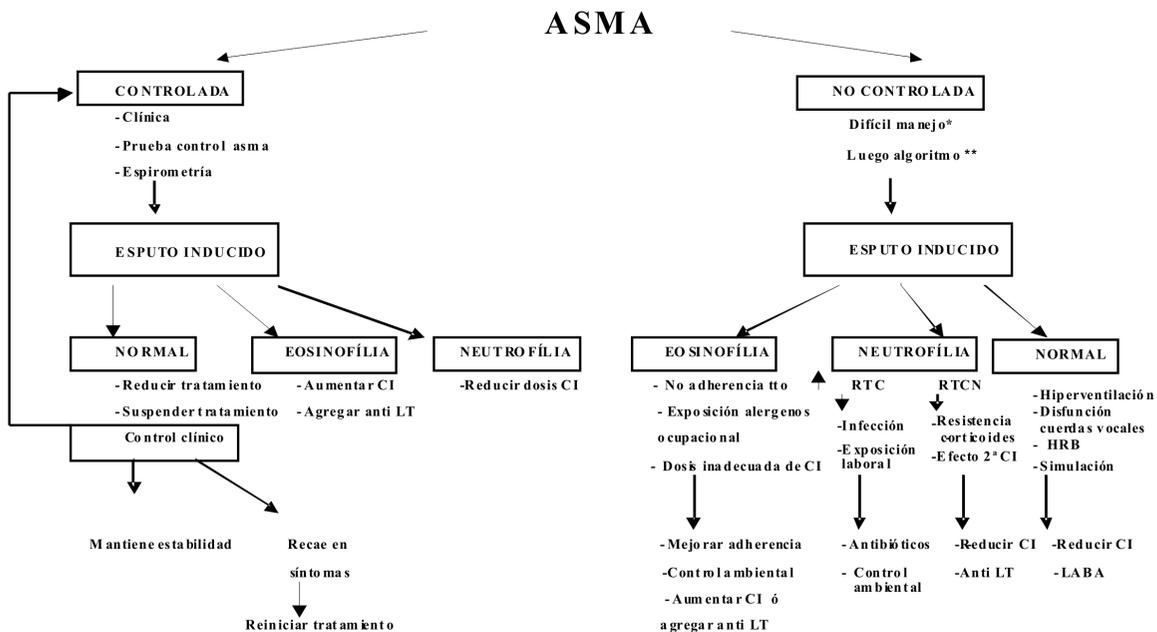
En los pacientes que no han logrado el control de la enfermedad a pesar del esquema terapéutico aplicado en cada caso, la recomendación es analizar al paciente en forma integral según los lineamientos propuestos por Barnes y Woolcock en asma de difícil manejo ⁽²³⁾. Si a pesar de ello no se lograra, se propone el algoritmo planteado por Jayaram y col. ⁽²⁴⁾ al que se le introducen algunas modificaciones propias. De esta manera si el análisis del esputo inducido mostrase un recuento de eosinófilos aumentado las causas posibles serían la falta de adherencia al tratamiento; exposición a alérgenos o elementos ocupacionales; o dosis inadecuada de CI. En dichas circunstancias se procederá consecuentemente a mejorar

la adherencia al tratamiento, controlar la exposición ambiental y ocupacional, y aumentar la dosis de CI o agregar anti LT según los casos respectivamente.

Si por el contrario el recuento diferencial de células del esputo inducido revelase un aumento de neutrófilos, se deberá considerar si cursa con recuento total de células (RTC) en el esputo in-

ducido aumentadas o normales. En el caso que el incremento de neutrófilos se acompañe de un aumento del RTC, las posibilidades diagnósticas serán las de un proceso infeccioso respiratorio en curso o se deba a exposición laboral. En consecuencia se tratará con antibióticos o se tomarán medidas de control ambiental según corresponda. Si el RTC revelase valores normales se deberá

Gráfico 1. Estrategia guiada por esputo inducido



* Barnes PJ, Woolcock AJ. (23)

**Jayaram L. (24)

CI: corticoide inhalado; tto: tratamiento; ↑ RTC: aumento de recuento total de células; RTCN: recuento total de células normal; Anti LT: inhibidores de los receptores de leucotrienos; HRB: Hiperreactividad bronquial; LABA: bronco dilatadores de acción prolongada.

considerar la resistencia a esteroides o efecto secundario a los mismos, debiéndose reducir la dosis de CI y agregar anti LT.

En los pacientes considerados no controlados, que a la vez se han sometido a una investigación minuciosa de las causas de asma de difícil manejo y el esputo inducido revelase una fórmula diferencial de células dentro de los parámetros normales, las causas posibles serán la hiperventilación o disfunción de cuerdas vocales, hiperreactividad bronquial (HRB) o que se trate de un paciente simulador. En todos los casos se suspenderá el tratamiento antiinflamatorio y se los tratará consecuentemente. En caso de HRB se agregará a los CI, broncodilatadores de acción prolongada.

Conclusiones

Las conclusiones de este ensayo respaldadas por la amplia experiencia científica de grupos de expertos, es que a pesar de los avances en los conocimientos fisiopatogénicos del asma y la disponibilidad de recursos terapéuticos óptimos, la enfermedad aún permanece sin control en la mayoría de los casos. En relación a las causas, si bien no definidas en su totalidad, las evidencias apuntan a que los instrumentos que hoy se proponen y utilizan no son lo suficientemente apropiados para conducir el manejo y control. La inflamometría en especial el análisis del esputo inducido es la herramienta más apropiada para alcanzar el verdadero control de la enfermedad, aconsejando a los especialistas respiratorios incluir este procedimiento en la práctica clínica.

Bibliografía

1. Rabe KF, Vermeire PA, Soriano JB And Maier WC. *Clinical management of asthma in 1999: the Asthma Insights and Reality in Europe (AIRE) study.* *Eur Respir J.* 2000 16: 802–807.
2. GINA (Global Initiative for Asthma). 2007 *Global Strategy for Asthma Management and prevention.* Available from <http://www.ginasthma.org>.
3. NAEP (National Asthma Education and Prevention

Program) (2007) *Expert Panel Report 3 (EPR-3): Guidelines for the Diagnosis and management of Asthma – Full Report.* Available from <http://www.nhlbi.nih.gov>

4. Nathan RA, Sorkness CA, Kosinski M, et al. *Development of the asthma control test: a survey for assessing asthma control.* *J Allergy Clin Immunol.* 2004 113(1): 59–65.

5. Schatz M, Sorkness CA, Li JT, Marcus P, et al. *Asthma Control Test: reliability, validity, and responsiveness in patients not previously followed by asthma specialists.* *J Allergy Clin Immunol.* 2006 117(3): 549–556.

6. Brusasco, R. Crapo and G. Viegi. “ATS/ERS task force: standardisation of lung function testing”. *Eur Respir J* 2005; 26: 319–338

7. Uribe Echevarría E, Pérez P, Bonaterra M, et al. *Safety, reproducibility and validity of induced sputum technique.* *Archivos de Alergia e Inmunología Clínica.* 2003; 34: 41-46.

8. Pizzichini E, Pizzichini MMM, Efthimiadis A, et al. *Indices of airway inflammation in induced sputum: reproducibility and validity of cell and fluid phase measurements.* *Am J Respir Crit Care Med.* 1996;154:308-317.

9. Ciba Guest Symposium. *Terminology, definitions and classifications of chronic pulmonary emphysema and related conditions.* *Thorax* 1959;14,286-299.

10. American Thoracic Society, Medical Section of the National Tuberculosis Association. *Chronic bronchitis, asthma, and pulmonary emphysema: a statement by the Committee on Diagnostic Standards for Non-tuberculous Respiratory Diseases.* *Am Rev Respir Dis.* 1962;85,762-768.

11. Moritz P, Steidle LJ, Felisbino MB, et al. *Determination of the inflammatory component of airway diseases by induced sputum cell counts: use in clinical practice.* *J Bras Pneumol.* 2008;34(11):913-921.

12. National Asthma Education and Prevention Program. *Expert Panel Report 3 (EPR-3): Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma - Summary Report 2007.* *J Allergy Clin Immunol.* 2007; 120: Suppl. 5, S94–S138.

13. Revicki D, Weiss KB. *Clinical assessment of asthma symptom control: review of current assessment instruments.* *J Asthma.* 2006; 43: 481–487.

14. Yawn BP, Brennenman SK, Allen-Ramey FC, et al. Assessment of asthma severity and asthma control in children. *Pediatrics*. 2006; 118: 322–329.
15. Juniper EF, Bousquet J, Abetz L, Bateman ED, GOAL Committee. Identifying 'well-controlled' and 'not well-controlled' asthma using the Asthma Control Questionnaire. *Respir Med*. 2006; 100: 616–621.
16. Cazzola, M. Asthma control: evidence-based monitoring and the prevention of exacerbations. *Breathe*. 2008; 4: 310-319.
17. Wong HH, Fahy JV. Safety of one method of sputum induction in asthmatic subjects. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997;156(1):299-303.
18. Fortuna AM, Feixas T, González M, Casan P. Diagnostic utility of inflammatory biomarkers in asthma: exhaled nitric oxide and induced sputum eosinophil count. *Respir Med*. 2007;101(11):2416-21.
19. Pavord ID, Sterk PJ, Hargreave FE, et al. Clinical applications of assessment of airway inflammation using induced sputum. *Eur Respir J Suppl*. 2002;37:S40-S3.
20. Ulińska D, Szmidi M. Usefulness of the eosinophil count in induced sputum of asthmatic patients. *Pneumonol Alergol Pol*. 2001;69(9-10):581-589.
21. Vlachos-Mayer H, Leigh R, Sharon RF, et al. Success and safety of sputum induction in the clinical setting. *Eur Respir J* 2000;16(5):997-1000.
22. Kharitonov SA, Barnes PJ. Exhaled markers of pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;163:1693-1722.
23. Barnes PJ and Woolcock AJ. Difficult asthma. *Eur Respir J* 1998; 12:1209-1218.
24. Jayaram L, Parameswaran K, Sears MR, and Hargreave FE. Induced sputum cell counts: their usefulness in clinical practice. *Eur Respir J* 2000; 16: 150-158.