

UTILIDAD EN LA PRÁCTICA CLÍNICA DE LA DETERMINACIÓN DE EOSINÓFILOS EN EL ESPUTO INDUCIDO DEL PACIENTE CON ASMA GRAVE

J.A. Delgado Torralbo, A.P. Gómez-Bastero Fernández, J.S. Gordillo Fuentes, V. Sánchez Margalet.

Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla.

RESUMEN

En los últimos años, la determinación de marcadores inflamatorios ha cobrado importancia. Los eosinófilos en el esputo inducido son un ejemplo de ello en el caso del asma grave.

Objetivos: valorar la eosinofilia en esputo como marcador de exacerbaciones, control de la enfermedad y decisión terapéutica. Determinar un punto de corte que indique un peor control del asma.

Método: estudio descriptivo prospectivo de serie de casos de asma grave eosinofílico, a los que se le realizó una prueba de esputo inducido, cuantificando el porcentaje de eosinófilos.

Resultados: se estudiaron 59 pacientes, con edad media de $51,55 \pm 13,5$ años. La mayoría con Índice de Masa Corporal (IMC) > 25 . Un 65% fueron mujeres. Respecto a la función pulmonar, lo más frecuente fue la obstrucción moderada y el 68,4% algún biológico. La media de eosinófilos en sangre fue $333,62 \pm 475$ y en el esputo $7,94 \pm 11,43\%$. Se logró establecer un punto de corte del 4% en el nivel de eosinófilos, relacionado con variables clínicas de control de enfermedad (tandas de corticoides y agudizaciones) para definir peor control ($p = 0,013$ y $0,033$). Fue más significativo en tratados con biológicos. Supuso cambios terapéuticos en el 62,3% y al año una mejora en el ACT de 2,65 puntos. Se estableció correlación entre FeNO y eosinófilos en esputo (coef Pearson $-0,280$; $p = 0,033$).

Conclusiones: el conteo de eosinófilos en el esputo inducido podría ser un marcador de utilidad en la valoración del control del asma grave eosinofílico y en la toma de decisiones.

Palabras clave: Espudo, eosinófilos, asma, anticuerpos monoclonales, exacerbación.

USEFULNESS IN CLINICAL PRACTICE OF THE DETERMINATION OF EOSINOPHILS IN THE INDUCED SPUTUM OF PATIENTS WITH SEVERE ASTHMA

ABSTRACT

In recent years, the determination of inflammatory markers has gained importance. Eosinophils in induced sputum are an example of this in severe asthma.

Objectives: assess sputum eosinophilia as a marker of exacerbations, disease control and therapeutic decision. Determine a cut-off point that indicates worse asthma control.

Method: prospective descriptive study of a series of cases of severe eosinophilic asthma, who underwent an induced sputum test, quantifying the percentage of eosinophils.

Results: 59 patients were studied, with a mean age of 51.55 ± 13.5 years. The majority had a Body Mass Index (BMI) > 25 . 65% were women. Regarding lung function, the most frequent was moderate obstruction and 68.4% some biological. The mean number of eosinophils in blood was 333.62 ± 475 and in sputum $7.94 \pm 11.43\%$. It was possible to establish a cut-off point of 4% in the level of eosinophils, related to clinical variables of disease control (courses of corticosteroids and exacerbations) to define worse control ($p = 0.013$ and 0.033). It was more significant in those treated with biologicals. It involved therapeutic changes in 62.3% and meant an improvement in the ACT of 2.65 points after one year. A correlation was established between FeNO and sputum eosinophils (Pearson coefficient -0.280 ; $p = 0.033$).

Conclusions: eosinophil count in induced sputum could be a useful marker in assessing control of severe eosinophilic asthma and in decision making.

Keywords Mesh: Sputum, eosinophil, asthma, monoclonal antibodies, exacerbation.

INTRODUCCIÓN

El asma grave constituye un síndrome heterogéneo con múltiples variantes clínicas y se define como aquella que requiere múltiples fármacos y en altas dosis, para mantener el control, o la que permanece mal controlada a pesar de los escalones terapéuticos 5 y 6 de la Guía Española para el Manejo del Asma (GEMA)¹. En términos generales, la prevalencia de asma grave se ha estimado que corresponde al 5 - 10% de la población total asmática². La inflamación bronquial supone un aspecto esencial en su patogenia por lo que lograr cuantificarla es prioritario³.

Diversas guías clínicas, recomiendan la utilización del esputo inducido (EI) en la valoración clínica de los pacientes con asma grave no controlada⁴, aunque hoy por hoy, ninguna contempla la obligación de medir biomarcadores de inflamación para el seguimiento de los pacientes. No obstante, en varios estudios, la determinación del número de eosinófilos se ha postulado como un parámetro útil para el diagnóstico y seguimiento del asma⁵. El estudio de estos marcadores facilita la clasificación de los pacientes en distintos grupos según el grado de severidad de la enfermedad, así como la predicción de la respuesta al tratamiento, permitiendo el desarrollo de estrategias terapéuticas más eficaces y enfocadas según su perfil inflamatorio⁶.

Recibido: 07.08.2022 Aceptado: 07.11.2022

Dr. José Antonio Delgado Torralbo.
joseantoniodelgadotorralbo@gmail.com

En los pacientes con asma grave, especialmente en los que reciben glucocorticoides orales (GCO), hay una baja correlación entre eosinofilia en sangre y en el esputo, y la persistencia de eosinofilia en el esputo, puede reflejar respuesta insuficiente al tratamiento con un fármaco biológico⁷. Algunos artículos en los últimos años han propuesto un algoritmo de tratamiento en función del número de eosinófilos en esputo, usando el umbral del 3% para la menor necesidad del uso de corticoides^{6, 8}. Un estudio más reciente, confirmó la relación entre el control del asma y los eosinófilos en el esputo en la práctica clínica real, determinando que la variación de éstos influye en la estabilidad de la enfermedad, reflejado en un descenso de 0,5 en el *Asthma Control Questionnaire* (ACQ)⁹. También se ha determinado la correlación entre la fracción exhalada de óxido nítrico (FeNO) y eosinófilos en EI¹⁰.

En los últimos años ha aumentado el interés por mejorar la valoración periódica de los pacientes, en la búsqueda de una medicina personalizada, que en el asma se hace especialmente fundamental. Por ello, es esencial la validación de algún marcador objetivo, que indique el control de la enfermedad y que, además, suponga un cambio en la actitud terapéutica del clínico en caso de la ausencia de estabilidad. Para ello se presenta este estudio cuyo objetivo fundamental es valorar la utilidad de la medición de los eosinófilos en el esputo inducido, como marcador de control del asma grave de fenotipo eosinofílico.

Objetivos:

- Validez de la determinación de los eosinófilos en esputo, como marcador de exacerbaciones y control de la enfermedad.
- Validez de la determinación de los eosinófilos en esputo, como marcador para la realización de modificaciones en el tratamiento.
- Establecer un punto de corte en el porcentaje de eosinófilos en esputo que suponen un peor control clínico del paciente.
- Relación con otros marcadores de inflamación más usados habitualmente como el FeNO.

MATERIAL Y MÉTODO

Se realizó un estudio observacional prospectivo, llevado a cabo en la unidad especializada de asma del servicio de Neumología del Hospital Universitario Virgen Macarena entre enero de 2016 y octubre de 2019, con inclusión de pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de asma grave establecido según el consenso ATS/ERS¹¹ a los que, previa firma de consentimiento informado, se les realizó un EI, mediante el procedimiento estándar recomendado por SEPAR¹².

Los pacientes elegidos se encontraban clínicamente estables o tras cuatro semanas de una exacerbación. Todos estaban en tratamiento con dispositivos inhalados que incluían alguna molécula de corticoide en el momento de la determinación. La mayoría habían iniciado un tratamiento monoclonal (anti-IgE o anti IL-5) al menos en los tres meses previos a la determinación.

Se descartaron pacientes embarazadas o con comorbilidades tales como insuficiencia cardíaca, hipertensión pulmonar, enfermedad intersticial difusa, aspergilosis broncopulmonar alérgica, tuberculosis activa, infección bronquial crónica por bronquiectasias, y aquellos con incapacidad para realizar la técnica. No se estableció ningún protocolo específico para los pacientes tratados con fármacos biológicos, recibiendo sus dosis habituales.

Se recogieron variables demográficas (edad, sexo, índice de masa corporal y hábito tabáquico), respiratorias (función pulmonar mediante espirometría basal y posbroncodilatación), analíticas (Inmunoglobulina E total, eosinófilos en sangre periférica, vitamina D), comorbilidades, tratamiento (dosis de corticoides inhalados; siguiendo el esquema de la *Global Initiative for Asthma* (GINA) (tabla1), dosis de corticoides orales y moléculas biológicas) y de control de enfermedad (FeNO, test de control del asma: *Asthma Control Test* (ACT) y test de adhesión a inhaladores (TAI); todos ellos medidos en el momento de la realización del EI.

Tabla 1: Dosis equivalentes de las diferentes moléculas de corticoides inhalados disponibles y clasificados según las dosis. Global Initiative for Asthma Global Strategy for Asthma Management and Prevention 2016. Disponible en: www.ginasthma.org

Corticoides inhalados	Dosis total (mcg)		
	Baja	Media	Alta
Dipropionato Beclometasona (CFC)	200-500	>500-1000	>1000
Dipropionato Beclometasona (HFA)	100-200	>200-400	>400
Budesonida (DPI)	200-400	>400-800	>800
Ciclesonida (HFA)	80-160	>160-320	>320
Propionato de fluticasona (DPI o HFA)	100-250	>250-500	>500
Fluorato de fluticasona	<100	>100-200	>200
Fluorato de mometasona	110-220	>220-440	>440
Acetonido de triamcinolona	400-1000	>1000-2000	>2000

Para llevar a cabo el análisis, se tomaron como variables de resultado, las agudizaciones bronquiales tanto ambulatorias como hospitalarias, ciclos de corticoides orales e ingreso en unidad de cuidados intensivos en el año siguiente. Se definió como agudización asmática al episodio de broncoespasmo que se manifiesta con un aumento progresivo de la disnea, tos, sibilancias y opresión torácica asociados a la disminución del flujo espiratorio (FEV1 o PEF).

También se definió variable resultado, los cambios terapéuticos llevados a cabo. El método de selección de pacientes, medición de variables y seguimiento, se resumen en la **figura 1**. El trabajo sigue las recomendaciones de estudios observacionales STROBE. El proyecto fue aprobado por el CEIC del centro y todos los pacientes firmaron el consentimiento informado.

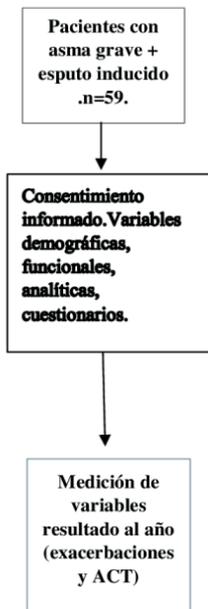


Figura 1: Diagrama de representación del estudio.

Métodos de medición: se realizó espirometría mediante espirómetro *Jaeger Viasys Mastercope*, realizando tres maniobras reproducibles, siguiendo las recomendaciones SEPAR y una cuarta tras la administración de salbutamol o ipratropio. Los valores de referencia se obtuvieron a partir de la ecuaciones de predicción recomendadas por la ATS/ERS, estableciendo el límite inferior en el 80% (Quanjer *et al*). La determinación del FeNO se realizó mediante Niox Vero de Biolink Medical con una única medición, con un punto de corte de 40 ppb para indicar inflamación eosinofílica. Todo ello se llevó a cabo en el laboratorio de función pulmonar de la unidad, acreditado para ello. La valoración del control de la enfermedad se llevó a cabo mediante el ACT, que es un cuestionario, que contiene cinco preguntas que se relacionan con la frecuencia de síntomas y la necesidad de uso de medicación de rescate, en las últimas cuatro semanas. Su puntuación oscila entre los cinco puntos, que indica un mal control, hasta los 25, que significaría un control total. Varios estudios, han establecido el punto de corte, que señalaría el control del asma en los 20 puntos. Por debajo de 15 puntos, la enfermedad estaría mal controlada¹³.

El TAI consiste en dos cuestionarios complementarios, uno de ellos compuesto por diez ítems (auto cumplimentado por el paciente), que identifica a los pacientes con pobre adherencia y su nivel, y otro de doce que orienta el patrón de adherencia, que introduce dos cuestiones relacionadas con los cuidados médicos. Respecto al de diez, que es el que se ha utilizado en el estudio, cada ítem se puntúa entre 1 (baja adherencia) y 5 (alta adherencia), pudiéndose obtener un total de 50 puntos, que señalaría una óptima adherencia, entre 46 y 49 puntos, adherencia intermedia y ≤ 45 , pobre adherencia¹⁴

Análisis estadístico: todos los datos y análisis estadísticos fueron procesados usando *SPSS Statistics* (IBM *SPSS Statistics for Macintosh*, version 24.0; IBM Corp., Armonk, NY, EE. UU.). Las variables cualitativas se expresaron como frecuencias y las cuantitativas se describieron como media \pm desviación estándar. Las variables cualitativas se compararon usando la razón de verosimilitud o la prueba exacta de Fisher. Antes de las comparaciones, se evaluó la normalidad de las variables cuantitativas usando la prueba de Shapiro-Wilk. Si los datos seguían una distribución normal, se utilizó la prueba t de Student para muestras independientes (2 medias) o el análisis de varianza, ANOVA (más de 2 medias). Para las distribuciones no normales se empleó la prueba de U de Mann-Whitney o la prueba de Kruskal-Wallis. Para las muestras pareadas se utilizó la prueba de Wilcoxon. La determinación del punto de corte se llevó a cabo mediante el cálculo y la representación de la curva ROC y el área debajo de la curva (AUC) y la elección del punto con mejor sensibilidad y menor número de falsos positivos (1- especificidad). Para medir la correlación entre dos variables cuantitativa continuas se utilizó el coeficiente de correlación de Pearson.

RESULTADOS

Análisis descriptivo: fueron 59 pacientes los que cumplieron los criterios de inclusión, realizándose la técnica del esputo inducido en el laboratorio de función pulmonar mediante protocolo estándar.

En primer lugar, se analizaron las características demográficas, pudiendo describir el perfil de paciente incluido en el estudio, como mujer de mediana edad, sin hábitos tóxicos y sobrepeso, coincidiendo con lo descrito en otros estudios. Respecto a las variables de función pulmonar definieron un paciente tipo, con obstrucción moderada al flujo aéreo. La mayoría presentaron prueba broncodilatadora negativa, lo que podría indicar cierta remodelación de la vía aérea.

Respecto a las variables analíticas, la media de eosinófilos (Eo) en el esputo fue: $7,94 \pm 11,43\%$ y la de eosinófilos en sangre fue: $333,62 \pm 474,8$ células por mcl de sangre, suponiendo cifras elevadas, sin relación estadísticamente significativa entre ambas. Los valores de vitamina D estaban en los valores bajos de la normalidad, sin diferencias en función del valor de eosinófilos.

Respecto al tratamiento, la mayoría recibían dosis altas de corticoides inhalados y el 27,6% tomaban dosis equivalentes de prednisona de $14,16 \pm 14,3$ mg.

En relación con el control de enfermedad, en el momento inicial, el FeNo medio estaba por encima del límite de la normalidad y el ACT indicaba un mal control del asma. Todo ello se resume en la **tabla 2**.

Tabla 2: Tabla de variables demográficas, analíticas, funcionales respiratorias y de control de la enfermedad de los pacientes de la muestra.

VARIABLES	Media	Desviación estándar	Unidad
N= 59			
Edad	51,55	13,476	años
Sexo	Hombre: 35	Mujer: 65	%
IMC	27,40	4,642	Kg/m ²
Tabaquismo	Sí: 28,81%	No: 71,19%	
IPA	5,27	11,787	Paquetes/año
Eoesputo	7,94	11,430	%
Eosangre	333,62	474,787	µl
Ig E	389,43	436,372	KU/l
Vit D	24,12	9,272	ng/ml
FEV1 cc	1995,25	777,949	cc
FEV1 %	68,55	22,65	%
FVC cc	2872,07	949,598	cc
FVC %	77,80	21,195	%
ACT	16,12	5,617	puntos
TAI	49,57	1,444	puntos
FeNO	34,57	31,285	ppb
Agudizaciones	0,34	1,010	veces
CI	Dosis media: 22	Dosis alta: 78	%
CO	3,91	9,722	mg

Si se distribuyen los resultados según un punto de corte de 55 años, se observa un mayor patrón inflamatorio en los menores de esta edad ($p = 0,018$, Eo esputo: $9,43 \pm 12,905$). Respecto a las variables FeNO y eosinófilos en esputo, ambas presentaron una correlación negativa débil estadísticamente significativa ($p = 0,033$), con una fórmula del cálculo de la pendiente de FeNO = $40,719 + (-0,763 \times \text{Eo esputo})$. La curva se muestra en la **figura 3**.

Tratamientos biológicos: a 42 pacientes (71,2%), se les administraba algún tratamiento biológico, siendo el mepolizumab el más frecuente (50%). En la **figura 2** se muestra la distribución, sin demostrar ninguno de ellos superioridad en relación con el control de la enfermedad.

TERAPIA BIOLÓGICA

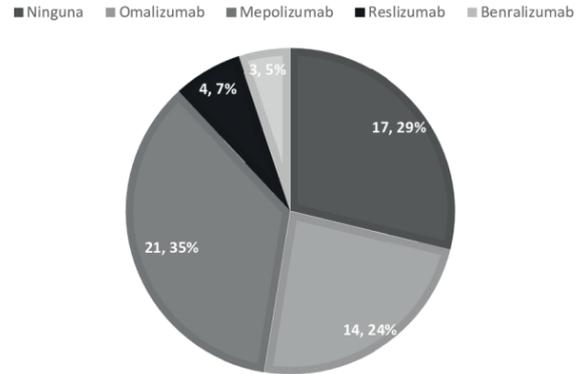
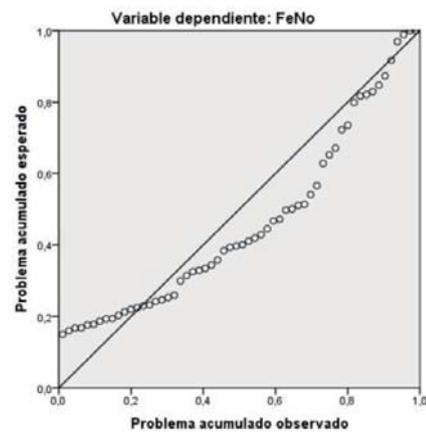


Figura 2: Representación gráfica de los diferentes tratamientos biológicos de la muestra de pacientes y su porcentaje sobre el total.



Resultados			
Coef corr. Pearson	-0,280	P=0,033	
Rho de Spearman	-0,350	P=0,007	
Modelo	Cte.: 40,719	Eoesputo: -0,763	P < 0,001

Figura 3: Representación gráfica de la correlación entre los eosinófilos en esputo y el FeNO. FeNO: fracción exhalada de óxido nítrico. Eo: Eosinófilos.

Se observó que aquellos pacientes tratados con estos fármacos presentaban menor conteo de eosinófilos en sangre ($p = 0,02$), mayor en esputo ($p = 0,04$) y recibían más dosis de corticoides orales ($p = 0,003$); además, en general, fueron más agudizadores ($p = 0,002$). Estos datos, junto con otros generales, se muestran en la **tabla 4**. En la **tabla 5**, se muestran las diferencias entre variables de pacientes tratados con omalizumab frente a los tratados con mepolizumab. En los segundos, se observó una correlación significativa entre las medidas de los eosinófilos en el EI y las variables de control de la enfermedad (ACT, corticoides orales y agudizaciones).

Tabla 4: Tabla comparativa de diferentes variables entre pacientes con y sin tratamiento biológico. IMC: Índice de Masa Corporal, ACT: test de control del asma; FEV1: Fracción exhalada durante el primer Segundo; FVC: Capacidad Vital Forzada; IgE: Inmuno globulina E; FeNO: Fracción exhalada de Óxido Nítrico.

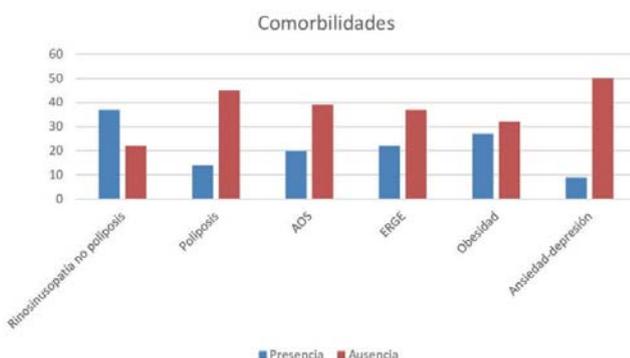
	Tratamiento biológico (n=42)	Sin tratamiento biológico (n=17)	Significación estadística
Eosinófilos en esputo	9,36±12,925	4,45±5,221	p=0,04
Edad	51,95±12,916	51,76±14,674	p=0,941
IMC	28,35±4,966	26,81±3,834	p=0,183
Paquetes-año	3,24±10,654	10,59±13,375	p=0,007
ACT	16,05±5,383	16,31±6,374	p=0,281
FEV1 cc	1910,49±767,072	2141,18±787,392	p=0,775
FEV1 %	65,65±23,998	73,06±17,894	p=0,176
FVC cc	2795,85±904,06	3060±1092,056	p=0,225
FVC %	76,66±23,498	79,88±15,504	p=0,128
IgE total	416,16±491,132	345,44±291,545	p=0,138
Eosinófilos sangre	174,76±299,188	743,35±593,18	p=0,022
Vitamina D	26,04±9,412	20,22±8,449	p=0,865
FeNO	30,68±30,04	43,94±33,148	p=0,682
Corticoides orales	5,43±11,235	0,25±1	p=0,003
Agudizaciones	1,31±1,932	0,24±0,970	p=0,001

Comorbilidades: las comorbilidades son un factor importante en el control del asma y en la aparición de agudizaciones. En este perfil de pacientes, los resultados reflejaron que las más frecuentes fueron las de la esfera otorrinolaringológica, siendo especialmente relevante, la poliposis nasal. El síndrome de apnea hipopnea del sueño (SAHS) se relacionó significativamente con el índice de masa corporal (IMC), ($p = 0,001$) y mayor dosis de corticoides orales ($p = 0,007$). En general, todas las comorbilidades aumentaban el riesgo de agudizaciones de forma estadísticamente significativa, a excepción de la obesidad. En el caso concreto de la poliposis nasal, en nuestra serie fueron menos agudizadores ($p = 0,017$), aunque si tenemos en cuenta el global de las rinosinusopatías presentaron mayor número de exacerbaciones ($p = 0,002$). Las comorbilidades en general y las presentes en los pacientes tratados con omalizumab y mepolizumab se representan en la **figura 4** y la **tabla 6**.

Tabla 5: Tabla que muestra los resultados en las diferentes variables, diferenciando Omalizumab y Mepolizumab, incluyendo las correlaciones con las variables de control de enfermedad, donde los eosinófilos en esputo, se muestran más útiles con Mepolizumab. IMC: Índice de Masa Corporal, ACT: test de control del asma; FEV1: Fracción exhalada durante el primer Segundo; FVC: Capacidad Vital Forzada; IgE: Inmunoglobulina E; FeNO: Fracción exhalada de Óxido Nítrico; Eo: eosinófilos.

	Omalizumab (n=14)	Mepolizumab (n=21)	Significación estadística.
Eosinófilos en esputo	12,46±12,697	9,86±14,767	p=0,942
Edad	48,92±14,003	54,24±10,784	p=0,302
IMC	29,54±6,333	27,33±4,211	p=0,091
Paquetes-año	1,31±3,25	2,52±4,771	p=0,079
ACT	16,31±4,922	17,10±5,924	p=0,108
FEV1 cc	1806,92±617,878	2085,50±843,093	p=0,55
FEV1%	62,69±26,467	68,3±25,895	p=0,615
FVC cc	2580,77±574,811	3115,50±1015,327	p=0,134
FVC%	77,55±27,551	77,9±23,624	p=0,413
IgE total	759,43±521,779	235,89±376,283	p=0,077
Eosinófilos sangre	334,62±478,968	102,86±136,02	p=0,015
Vitamina D	27,54±3,385	26,22±11,868	p=0,082
FeNO	18,31±14,608	33,55±33,457	p=0,038
Corticoides orales	7,50±17,516	4,17±6,390	p=0,008
Agudizaciones	1,31±1,437	1,10±2,211	p=0,688
Correlación Eoesputo- ACT	Coef Pearson:0,109	Coef Pearson:-0,498	p=0,723/ p=0,022
Correlación Eoesputo- CO	Coef Pearson:-0,410	Coef Pearson:0,619	p=0,186/ p=0,003
Correlación Eoesputo-Tandas CO	Coef Pearson:0,380	Coef Pearson:0,516	p=0,201/ p=0,017
Correlación Eoesputo-agudizaciones	Coef Pearson:0,183	Coef Pearson:0,496	p=0,549/ p=0,022
Correlación Eoesputo-agudizaciones año previo inicio tto	Coef Pearson:0,3	Coef Pearson:0,658	p=0,319/ p=0,001

Estadística de control de enfermedad mediante esputo inducido: los pacientes con cifras menores del punto de corte de 16 puntos en el ACT presentaron claramente mayor número de eosinófilos en esputo ($p = 0,000$), una cifra menor en el TAI (test de adhesión a inhaladores; $p = 0,006$), realizaron más tandas de corticoides orales ($p = 0,031$) y, globalmente, mayor número de agudizaciones ($p = 0,045$). Se realizó un análisis cuantitativo mediante curvas ROC, para relacionar los valores obtenidos en el EI con aquellas variables clínicas de control de la enfermedad a lo largo del año siguiente, con el objetivo primario de obtener un punto de corte a partir del cual aumentan las agudizaciones y el uso de tandas de corticoides orales, obteniendo los resultados que se expresan en la **figura 2** con sus respectivos puntos de corte.



	Omalizumab	Mepolizumab	Significación estadística
Rinosinusopatía no poliposis	n=5	n=15	p=0,08
Poliposis	n=1	n=5	p=0,37
AOS	n=4	n=10	p=0,477
ERGE	n=2	n=9	p=0,14
Obesidad	n=8	n=11	p=0,728
Ansiedad-depresión	n=0	n=5	p=0,132

Figura 4 y Tabla 6: Gráfico de comorbilidades generales y tabla comparativa de las comorbilidades comparando Omalizumab y Mepolizumab. AOS: Apnea Obstructiva del Sueño; ERGE: Enfermedad por reflujo Gastroesofágico.

La relación era aún mayor cuando se seleccionaban aquellos pacientes en tratamiento con fármacos biológicos y con corticoides inhalados (CI) a dosis altas, como se refleja en la figura 2, presentando un área bajo la curva mayor y por tanto con mayor significación estadística (0,724 frente a 0,853). También se analizaron las curvas obtenidas en los pacientes tratados en concreto con mepolizumab, dado que fue el fármaco más usado en esta serie, se mostró un área bajo la curva de 0,90 (IC 95% 0,77-1; p = 0,004) y un punto de corte de 4,45% para una sensibilidad del 100% y una especificidad del 73,3%.

Cambios terapéuticos según variable esputo inducido y control de la enfermedad: los pacientes que se encontraban con un tratamiento biológico previo a la realización del EI, supusieron un 44,3% (27). Tras la determinación del valor del EI, se produjo un cambio terapéutico en el 62,3% (38). Los cambios que se realizaron y su porcentaje se muestran en la tabla 3. Fue destacable, que la modificación más frecuente, fue el inicio de terapia biológica (36,06%). La realización de cambios en el tratamiento de los pacientes se tradujo en un descenso del número de agudizaciones (p < 0,001). El porcentaje

de eosinófilos en el EI supuso un marcador para realizar modificaciones terapéuticas (p = 0,043). Para la mayoría de los pacientes con tratamiento biológico previo, el EI contribuyó a la decisión clínica de realizar cambios (p < 0,001). No se observaron diferencias en este sentido respecto al tratamiento monoclonal utilizado. Respecto a la percepción del control de la enfermedad del paciente, medido por el cuestionario ACT, se observó una mejoría en la puntuación estadísticamente significativa (p < 0,001), con una media de 2,65 ± 4,64 puntos.

DISCUSIÓN

Hoy, el EI es el único método directo no invasivo, que permite la valoración de las células inflamatorias que se relacionan con el asma¹⁰. Ya desde el año 1997, con el estudio de Ronchi, *et al.* se sugirió como un marcador de monitorización de la enfermedad³⁰. El efecto del tratamiento con corticoides inhalados (CI) en el número de eosinófilos en EI en nuestra investigación, muestra una tendencia a reducirlos, sobre todo en los que toman dosis elevadas. En la mayor parte de estudios realizados, se cuantificó tras un periodo de lavado de corticoides o previo a iniciarlos¹⁴; no obstante, existen algunos que reflejan una tendencia similar a la nuestra^{15, 16}. Es conveniente aclarar, que los pacientes de este estudio, se encontraban en tratamiento con estos en el momento de la recogida de la muestra, lo que permitiría reflejar el efecto en vida real y aportaría entidad a esta investigación.

Por otra parte, varios metaanálisis publicados, han sugerido el beneficio de la monitorización de los eosinófilos en el EI para establecer modificaciones en el tratamiento, que se reflejasen en la reducción de las exacerbaciones, siendo superior al beneficio observado monitorizando las variables clínicas^{11, 12}. La principal novedad que incluye la presente investigación, es la inclusión de pacientes con tratamientos biológicos y su utilidad en la toma de decisiones. En 2017, Demarche, *et al.* relacionó las fluctuaciones en el conteo de eosinófilos en esputo (incrementos entre 3,5 y 4,3%) con el control del asma, medido en el cuestionario ACQ (*Asthma Control Questionnaire*)⁶, sin llegar a establecer una cifra de referencia que indicase estabilidad de la enfermedad. En este estudio observacional prospectivo, encontramos un punto de corte asociado a un peor control del asma, sensiblemente mayor a otros previos, en los que se estableció en el 3%⁴, aportando su uso en práctica clínica. De igual modo, es interesante destacar, que el corte presenta una fuerza estadística mayor cuando se seleccionaron pacientes en tratamiento con biológicos y CI a dosis altas, lo que reflejaría a un perfil de paciente grave, donde sería de mayor utilidad.

En nuestra serie de casos, como se ha señalado anteriormente, el 71% se encontraban en tratamiento con algún fármaco monoclonal, correspondiendo en su mayoría a mepolizumab. En los resultados expuestos, los pacientes tratados con biológicos presentaron mayor conteo de eosinófilos en esputo. Dado que el mayoritario fue el mepolizumab; se podría explicar por la propia cinética del eosinófilo, que según algunos trabajos, permanecen más tiempo en las vías respiratorias que en la sangre²⁷.

Para la indicación y monitorización de la anti-interleucina 5, se ha utilizado el conteo de eosinófilos en sangre periférica, bajo el umbral de las 150 células/microlitro y las variables clínicas²⁸. Con este estudio, se sugiere el empleo del porcentaje de eosinófilos en el E como biomarcador válido para el seguimiento de la eficacia de estos fármacos y en especial del mepolizumab. Por otro lado, la relación de marcadores inflamatorios en el E con otras medidas de estimación indirecta (FeNo, proteína catiónica eosinofílica o eosinofilia sérica) ha sido controvertida, con estudios que han sugerido una correlación positiva¹⁷⁻¹⁹, otros negativa²⁰ y otros con resultado discordante⁷.

En nuestro estudio se ha establecido una correlación negativa, sugiriendo que el FeNo no sería un marcador óptimo para el seguimiento de este perfil de pacientes, sobre todo los tratados con mepolizumab. La explicación más plausible, es que el FeNo está mediado por la IL-13 y la IL-4, que se relacionan con la estimulación de la Inmunoglobulina E y la estimulación de colonias de mastocitos, no reflejando efecto directo sobre el eosinófilo, que supone su principal diana²⁹. Añadido a los resultados aportados, como subanálisis, respecto a la edad, los pacientes mayores tienden a presentar un mayor perfil inflamatorio en el esputo (eosinófilos, neutrófilos e interleucina-6) y, por tanto, peor control de la enfermedad que los jóvenes¹³. Según los resultados aportados, indicarían lo contrario; los pacientes menores de 55 años presentaron mayor inflamación y se agudizaron más, suponiendo, con todas las limitaciones, un giro a lo publicado hasta ahora al respecto.

Con relación a las comorbilidades, el asma se asocia con frecuencia a complicaciones rinosinuales, enfermedad por reflujo gastroesofágico, apnea del sueño, trastornos tiroideos o depresión y ansiedad^{21, 22}. En el grupo de asma grave, es fundamental su control²³. En los datos mostrados, existe una tendencia a que los pacientes con eosinofilia en esputo y en sangre periférica presenten mayor ansiedad y depresión, pero parece que esto no influyó en su percepción de la enfermedad; sin

embargo, resultaría contradictorio, ya que presentaron mayor número de agudizaciones, que estaría acorde con lo publicado hasta el momento. Como explicación a esto, resaltamos las limitaciones de los cuestionarios auto cumplimentados por el paciente.

Los pacientes obesos, presentan en general más síntomas, más exacerbaciones y peor calidad de vida²⁴. En nuestro caso, la obesidad no supuso un factor que incrementase las agudizaciones, incluso presentaron niveles de FeNo menores, lo que va en la dirección contraria a estudios anteriores. La rinitis es un factor que se asocia a mal control del asma²⁵, lo que se corrobora con nuestros resultados; sin embargo, en el concreto de la poliposis nasosinusal obtuvimos lo contrario. Esto puede deberse al impacto positivo de los fármacos biológicos sobre esta entidad concreta, ampliamente desarrollado en la literatura.

Respecto a la percepción de control de la enfermedad por parte del paciente, se ha observado con anterioridad una relación entre la puntuación del ACT con la función pulmonar, el uso de medicación de rescate, exacerbaciones, calidad de sueño y trabajo y la productividad²⁶. Los datos aportados van en esa dirección, reflejando que aquellos con un ACT que indicaban falta de control presentaron valores mayores de eosinófilos en esputo, tuvieron una adhesión menor al tratamiento y, globalmente, agudizaron más, reflejando su validez como factor subjetivo del control de enfermedad, como se refleja en esta investigación.

A pesar de nuestros resultados, el estudio presenta varios sesgos. En primer lugar, el número de pacientes es pequeño y se trata de un estudio observacional. Los datos no serían generalizables a todos los pacientes asmáticos, sino a un grupo muy concreto de ellos que, como hemos explicado, serían los graves de perfil eosinofílico, especialmente los tratados con monoclonales. No se ha podido tener en cuenta el impacto del tratamiento con biológicos sobre el porcentaje de eosinófilos, ya que los pacientes ya estaban siendo tratados al menos durante los tres meses previos, al igual que ocurre con el tratamiento oral con corticoides, respecto al que además desconocemos la dosis de inicio y si los pacientes se encontraban en desescalada. A pesar de ello, los resultados respecto al control de la enfermedad son bastante similares a los de estudios anteriores.

CONCLUSIONES

La determinación de eosinófilos en esputo en la práctica clínica, puede ser un indicador objetivo del control del asma grave que facilite la toma de decisiones clínicas, especialmente en pacientes tratados con fármacos biológicos.

BIBLIOGRAFÍA

- GEMA 4.4- Guía Española para el manejo del asma. Madrid: Comité Ejecutivo de la GEMA; 2019.
- Hekking P-PW, Wener RR, Amelink M et al. The prevalence of severe refractor y asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2015; 135: 896-902.
- Barril S, Sebastián L, Cotta G et al. Utilidad del esputo inducido en la práctica clínica habitual. *ArchBronconeumol.*, 52 (2016) pp.250-255.
- Suárez-Cuartín G, Crespo A, Mateus E et al. Variabilidad del fenotipo inflamatorio del asma en el esputo inducido. Frecuencia y causas. *ArchBronconeumol*. 52 (2016) pp.76-81.
- Prieto L. El esputo inducido como método para el estudio de la inflamación bronquial. *ArchBronconeumol*. 47 (2011) pp.323-24.
- R. Green, C.E. Brightling, S. McKenna et al. Asthma exacerbations and sputum eosinophil counts: a randomized controlled trial. *Lancet*, 360 (2002), pp. 1.715-1.721.
- Mukherjee M, Nair P. Blood or sputum eosinophils to guide asthma therapy. *Lancet RespirMed*. 2015; 3: 824-5.
- Chlumsky I, Striz I, Terl Mel et al. Strategy aimed at reduction of sputum eosinophils decreases exacerbation rate in patients with asthma. *J Int Med Res*, 34 (2006), pp. 129-139.
- Sophie F, Demarche MP, Florence N et al. Asthma control and sputum eosinophils: a longitudinal study in daily practice. *J Allergy Clin ImmunolPract*, 5(2017), pp 1.336-43.
- Malerba M, Ragnoli B, Randaeli A et al. Usefulness of Exhaled Nitric Oxide and Sputum Eosinophils in the Long-term Control of Eosinophilic Asthma. *Chest*, 134 (2006), pp. 734-39.
- Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *Eur Respir J*, 43 (2014), pp. 343-373.
- Almonacid C, Macida V, Briones A et al. Inflamometría en asma y cómo medir la inflamación bronquial. Manual SEPAR de procedimientos. (2015), pp. 31-46.
- Jia CE, Zhang HP, Lv Y et al. The Asthma Control Test and Asthma Control Questionnaire for assessing asthma control: Systematic review and meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol*. 2013; 131(3): 695-703.
- Plaza V, Giner J, Calle M et al. Impact of patient satisfaction with his or her inhale ron adherence and asthma control. *Allergy Asthma Proc*. 2018; 18; 39(6): 437-444.
- Spahn JD. Asthma biomarkers in sputum. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2012 Aug; 32(3), pp 387-399.
- Kansal P, Nandan D, Agarwal S et al. Correlation of induced sputum eosinophil levels with clinical parameters in mild and moderate persistent asthma in children aged 7-18 years. *J Asthma*. 2018 Apr; 55(4): 385-390.
- Aldridge RE, Hancox RJ, Robin Taylor D et al. Effects of terbutaline and budesonide on sputum cells and bronchial hyperresponsiveness in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 1.459-64.
- Cowan DC, Cowan JO, Palmay R et al. Effects of steroid therapy on inflammatory cell subtypes in asthma. *Thorax* 2010; 65: 384-90.
- Jayaram L, Pizzichini E, Lemièrre C et al. Steroid naive eosinophilic asthma: anti-inflammatory effect of fluticasone and montelukast. *Thorax* 2005; 60: 100-5.
- Bacci E, Cianchetti S, Ruocco L et al. Comparison between eosinophilic markers in induced sputum and blood in asthmatic patients. *Clin Exp Allergy* 1998; 28: 1.237-43.
- Basyigit I, Yildiz F, Kacar Ozkara S et al. Effects of different antiasthmatic agents on induced sputum and eosinophil cationic protein in mild asthmatics. *Respirology* 2004; 9: 514-20.
- Strunk RC, Szefer SJ, Phillips BR et al. Relation ship of exhaled nitric oxide to clinical and inflammatory markers of persistent asthma in children. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 112; 883-892.
- Jatakanon A, Lim S, Kharitonov SA et al. Correlation between exhaled nitric oxide, sputum eosinophils, and methacholine responsiveness in patients with mild asthma. *Thorax* 1998; 53: 91-95.
- Mattes J, Storm van's Gravesande K, Reining U et al. NO in exhaled air is correlated with markers of eosinophilic air way inflammation in corticosteroid dependent childhood asthma. *Eur Respir J* 1999; 13: 1.391-1.395.
- Obata H, Ditttrick M, Chan H et al. Sputum eosinophils and exhaled nitric oxide during late asthma reaction in patient with western red cedar asthma. *Eur Respir J* 1999; 13: 489-495.
- Boulet LP, Boulay MÈ. Asthma-related comorbidities. *Expert Rev Respir Med*. 2011; 5(3): 377-93.
- Hassani M, Tak T, Van Aalst C et al. Differential effects of short- and long-term treatment with mepolizumab on eosinophil kinetics in blood and sputum in eosinophilic asthma. *iScience*. 2021; 24(8): 102913. doi: 10.1016/j.isci.2021.102913.
- Yancey SW, Keene ON, Albers FC et al. Biomarkers for severe eosinophilic asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2017; 140(6): 1.509-1.518. doi: 10.1016/j.jaci.2017.10.005.
- Soto Campos JG. Asma. Los monoclonales que vienen. *Rev. Asma*. 2016; 1(3): 69-81.
- Ronchi MC, Piragino C, Rosi E et al. Do sputum eosinophils and ECP relate to the severity of asthma? 1997; 10: 1.809-1.813. Doi:10.1183/09031936.97.10081809.

AGRADECIMIENTOS:

A todos los pacientes que participaron en el estudio por su contribución a la mejora de su calidad de vida y a la unidad de asma del Hospital por su afán de incrementar el conocimiento de la enfermedad.