

La inflamación en el asma: aspectos diagnósticos y marcadores de la evolución

J. Belda

Departamento de Neumología. Hospital de la Santa Creu i de Sant Pau. Universidad Autónoma de Barcelona. Barcelona. España.

Introducción

Esta revisión pretende centrarse en los aspectos más prácticos del estudio de la inflamación en el asma bronquial. Por una parte, se revisará el papel de marcadores sencillos de la inflamación en el diagnóstico de la enfermedad y, por otra, se estudiará la información que sobre la evolución de la enfermedad puede aportar el estudio de la inflamación. Esta información puede ayudar a responder cuestiones de interés clínico, como la respuesta al tratamiento, el grado de gravedad o el riesgo de presentar exacerbaciones.

El asma: una enfermedad inflamatoria

No es posible entender la importancia de la inflamación en el asma si no se entiende la naturaleza y el significado que la inflamación tiene en el individuo sano no asmático. Es necesario recordar que la inflamación es un mecanismo de defensa del organismo frente a las agresiones externas o internas, cuyo objetivo final es devolver el organismo a su equilibrio e integridad previos, mediante la neutralización del agente causante, la reparación del daño producido y la eliminación de los restos tisulares y celulares necróticos. La inflamación se presenta en 2 fases: aguda y crónica. La inflamación aguda ocurre en un tiempo corto de minutos, horas o días y se caracteriza fundamentalmente por su naturaleza vascular. Desde un punto de vista práctico, esta fase, que también aparece en las agudizaciones de las enfermedades crónicas, es difícil de estudiar por la situación clínica del paciente y hay, por lo tanto, poca información acerca de la utilidad de su monitorización en la práctica clínica. Por el contrario, la inflamación crónica es más duradera y se caracteriza por un infiltrado de células hemáticas en el tejido que perdura durante semanas, meses o años. Esta fase de la inflamación es la que típicamente se observa en la fase crónica de las enfermedades denominadas “inflamatorias” como el asma bronquial.

La presencia en los pacientes asmáticos de una inflamación bronquial donde predominan los eosinófilos se describió hace décadas, aunque su significado no se entendió probablemente hasta los trabajos de Bousquet et al¹ y otros al final de la década de los ochenta. En los últimos 10 o 15 años la importancia concedida a esta inflamación ha cambiado de forma radical, y actualmente se considera que la inflamación es la característica principal de la enfermedad. La inflamación bronquial del asma causaría directa o indirectamente la aparición de todas las manifestaciones típicas de la enfermedad (síntomas, broncoconstricción e hiperrespuesta), las exacerbaciones e incluso las alteraciones estructurales que sufren las vías aéreas de los pacientes asmáticos².

Por lo tanto, si tuviésemos la posibilidad de medir directamente dicha inflamación, al menos en teoría, su monitorización sería el mejor procedimiento para controlar la enfermedad y aplicar el tratamiento adecuado en cada momento.

Monitorización no invasiva de la inflamación en el asma

Tradicionalmente, el estudio de los procesos inflamatorios de las enfermedades pulmonares implicaba métodos invasivos o semiinvasivos como la broncoscopia. En la actualidad se reserva para la broncoscopia el papel de método de referencia para los estudios histológicos básicamente estáticos de la inflamación bronquial. Los nuevos métodos no invasivos disponibles aportan la importante ventaja adicional de que se pueden repetir en el tiempo, lo que posibilita la monitorización del proceso o de la respuesta al tratamiento. Las muestras obtenidas con estos métodos permiten determinar múltiples marcadores de la inflamación utilizando técnicas citológicas, bioquímicas, inmunológicas o moleculares. Esto ha permitido establecer estrategias basadas en los marcadores de la inflamación para ajustar el tratamiento de los pacientes asmáticos. Sin embargo, el coste y la complejidad que suelen asociarse a estas técnicas implican que su uso no pueda ser indiscriminado y que se reserven para los casos de difícil manejo en hospitales de referencia. Naturalmente, esta situación podría cambiar con el abaratamiento y sencillez de ciertas técnicas, como el óxido nítrico exhalado (NOe).

Correspondencia: Dr. J. Belda.
Departamento de Neumología. Hospital de la Santa Creu i de Sant Pau.
Sant Antoni Maria Claret, 167. 08025 Barcelona. España.
Correo electrónico: jbelda@hsp.santpau.es

Entre los métodos no invasivos que permiten estudiar la inflamación en el asma figuran la inducción del esputo, la recogida de gases exhalados o del condensado del aire exhalado, que facilitan las muestras correspondientes donde se pueden determinar muchos marcadores de la inflamación. Entre los más extendidos se encuentran el recuento de eosinófilos en el esputo inducido y el NOe, que son técnicas complementarias que proporcionan una información diferente. El recuento celular del esputo inducido aportaría información relacionada con las células participantes en la inflamación de la vía aérea, pero resulta complicado, desagradable y caro. Por su parte, la técnica del NOe se realiza de forma sencilla y rápida, y es un marcador inespecífico de la presencia de un proceso inflamatorio subyacente. Sin embargo, el coste inicial del equipo necesario para su medida es alto. Por otra parte, una vez que se superen los problemas iniciales de estandarización en su recolección y la posible contaminación orofaríngea, el estudio de mediadores de la inflamación en el condensado del aire exhalado puede ser una tercera opción que parece muy prometedora. Probablemente en los próximos años observaremos la implantación definitiva de estos métodos en la clínica diaria y cambiará de manera radical nuestra forma de controlar el asma.

El diagnóstico del asma basado en los marcadores de la inflamación

El diagnóstico del asma se basa en la realización de mediciones seriadas del flujo espiratorio máximo o espirometrías que confirmen la variabilidad de la obstrucción bronquial y corroboren el diagnóstico clínico del asma^{2,3}. En caso de duda, se suele recurrir a demostrar la reversibilidad de la broncoconstricción, ya sea con broncodilatadores o con corticoides. Sin embargo, en algunos casos de asma leve persistente, y en prácticamente todos los pacientes con asma leve intermitente, no es fácil demostrar alteraciones funcionales. Además, el uso de los medidores de flujo espiratorio máximo requiere la colaboración y destreza del paciente, algo que no siempre se consigue. Esto hace necesario recurrir al uso de pruebas de laboratorio que pongan de manifiesto la hiperrespuesta del asma, aunque su sensibilidad también puede ser variable⁴. Un problema diferente son los pacientes con asma grave y limitación crónica al flujo aéreo, en quienes los métodos convencionales son difíciles de aplicar.

Esto ha promovido la búsqueda de pruebas sencillas que faciliten o mejoren el diagnóstico del asma. Estudios recientes han establecido que el NOe diferencia con un alto grado de poder discriminatorio a los sanos de los asmáticos, por lo que podría utilizarse para el diagnóstico del asma⁵⁻⁷. Datos similares se han publicado respecto al recuento de eosinófilos. El asma bronquial se asocia con eosinofilia en alrededor del 80% de los pacientes no tratados con esteroides⁸ y hasta en el 50% de los tratados que tienen síntomas⁹. Ambos, el NOe y el recuento de eosinófilos en el esputo, podrían estar indicados en el diagnóstico del asma^{10,11}. Esta interesante posibilidad debe considerarse con cuidado. Los

estudios mencionados no indican que la demostración de una inflamación de la vía aérea sea una prueba que discrimine entre enfermedades respiratorias. La propuesta consiste en utilizar los marcadores de la inflamación, como el NOe o los eosinófilos, para confirmar la sospecha clínica de asma y diferenciar los posibles asmáticos de los sanos (no a los afectados de otras enfermedades respiratorias). Desde este punto de vista, su uso sería similar al de una prueba broncodilatadora o de la metacolina. Obviamente, serían necesarios estudios más amplios que incluyesen a pacientes con otros procesos respiratorios para conocer el verdadero valor discriminatorio de estas pruebas. *A priori*, el NOe sería muy sensible, ya que detectaría cualquier situación inflamatoria (incluidas las infecciones) pero poco específico. Por su parte, el recuento de eosinófilos sería mucho más específico, al detectar sólo las enfermedades con inflamación eosinofílica y clínica de asma (básicamente algunas rinitis, bronquitis eosinofílica no asmática, asma bronquial, Churg-Strauss y algunas alveolitis alérgicas extrínsecas), pero menos sensible al ser la eosinofilia en el esputo un fenómeno periódico en algunos asmáticos.

Más allá del asma bronquial, los marcadores de la inflamación podrían ayudar en el diagnóstico diferencial de otros procesos respiratorios frecuentemente asociados al asma, como la enfermedad respiratoria laboral (asma ocupacional) y la tos crónica.

En los algoritmos actuales de abordaje diagnóstico de la tos crónica, el recuento celular en el esputo inducido ocupa un papel relevante¹². Permite establecer el tipo de inflamación predominante que determina la respuesta al tratamiento esteroideo¹³: neutrofilia¹⁴⁻¹⁶ o, en el 40%, eosinofilia^{16,17}. La constatación de eosinofilia en ausencia de otros criterios de asma permite el diagnóstico de bronquitis eosinofílica^{18,19}. Permite el diagnóstico de broncoaspiraciones asociadas al reflujo gastroesofágico como causa simple o combinada de tos crónica, a través del estudio de las inclusiones lipídicas en los macrófagos²⁰. En nuestra experiencia, la presencia de gran cantidad de monocitos, que suelen ser escasos en las vías respiratorias (< 10%) pero muy abundantes en las fosas nasales, indica fuertemente la existencia de un drenaje posnatal cuando la prueba ha sido convenientemente realizada.

El asma ocupacional es otra indicación habitual del recuento de eosinófilos en el esputo inducido²¹. En este caso, se combina una determinación en exposición con otra tras un período prudencial postexposición. Tanto la aparición o el incremento de los eosinófilos en el esputo tras la exposición laboral sin otras causas que lo justifiquen, como su desaparición o reducción al separar al paciente del ambiente laboral, indican de forma indiscutible el diagnóstico. Sin embargo, cuando la relación no es obvia entre la exposición y el cambio en los eosinófilos, la utilidad de la prueba es dudosa. Aún más, algunos contaminantes laborales producen una respuesta asmática predominantemente neutrofílica que no tienen reflejo sobre los eosinófilos, lo que complicaría su diagnóstico. Sin embargo, un citograma completo del esputo inducido también detectaría el efecto de la exposición estudiada, y se abre la puerta para estudiar otros marcadores citológicos (CD4/CD8, etc.).

Aspectos evolutivos y marcadores de la inflamación

La monitorización de las enfermedades crónicas es una actividad importante de la práctica clínica que implica el seguimiento de la respuesta al tratamiento basado en datos objetivos. A partir de dicha observación se toman decisiones terapéuticas que pueden ser revelantes para el pronóstico a corto, medio o largo plazo de los pacientes. La monitorización se basa en la identificación de cambios en ciertas variables. Algunos mediadores de la inflamación determinados en muestras de NOe, condensado del aire exhalado o esputo inducido se han propuesto como marcadores de la inflamación asmática. Hasta ahora, el condensado del aire exhalado se ha utilizado exclusivamente en investigación y no hay elementos suficientes para que se le incluya en esta revisión. Igual sucede con la mayoría de mediadores de la inflamación descritos en la bibliografía, ya sea en los gases exhalados como en el esputo inducido. Sin embargo, de todos los estudiados, el NOe y el recuento de eosinófilos en esputo se han incluido en un número suficiente de publicaciones para que pueda analizarse su posible utilidad en la práctica clínica habitual.

El NOe es el marcador de la inflamación más estudiado entre los gases exhalados. Aunque identificado inicialmente como contaminante ambiental, el óxido nítrico (NO) es un importante mediador inflamatorio con un amplio espectro de acción. Esta molécula se originaría a partir de la metabolización del aminoácido L-arginina al convertirse en L-citrulina por acción de la enzima NO sintetasa. En una de sus isoformas, la NO sintetasa puede ser inducida para producir grandes cantidades de NO. Dicho mecanismo explicaría las elevadas cantidades de NO que se encuentran en el aire exhalado de pacientes asmáticos²²⁻²⁴. Los corticoides pueden inhibir esta enzima y, debido a esto, la concentración de NO en aire exhalado decrece después del tratamiento con dichos fármacos, un efecto que puede utilizarse para monitorizar la cumplimentación y adhesión de los pacientes asmáticos al tratamiento^{25,26}. Aunque la determinación de NOe requiere un equipo relativamente costoso, no es en absoluto invasiva, no existe riesgo de broncoconstricción para el paciente y el resultado es inmediato. Sin embargo, cuando se compara su capacidad de respuesta a los corticoides con el recuento simple de eosinófilos en el esputo inducido parece ser un marcador menos sensible²⁷.

El estudio del recuento celular en las secreciones bronquiales a través del esputo inducido puede ser de gran utilidad en el tratamiento de pacientes con tos crónica, asma o limitación crónica al flujo aéreo²⁸. En estos procesos, la presencia de eosinofilia en esputo normalmente permitiría predecir una buena respuesta clínica al tratamiento corticoide, mientras que su ausencia indicaría una resistencia a dicho tratamiento²⁹⁻³¹. En pacientes con asma de difícil control ayuda a determinar si la dosis de corticoides es suficiente o a determinar que el paciente no está cumpliendo con el tratamiento³². Así, la persistencia de una inflamación eosinofílica mantenida en el tiempo parece ser un marcador de asma poco controlada³³. Además, algunos estudios han podido establecer una cier-

ta correlación entre la eosinofilia o neutrofilia y la gravedad de la enfermedad³⁴, lo cual resulta muy interesante para su tratamiento. Finalmente, los recuentos celulares en esputo también pueden ayudar a identificar la necesidad de otras medicaciones. Por ejemplo, los agonistas β_2 de larga duración mejoran significativamente los síntomas y la función, pero no reducen la eosinofilia en el esputo, e incluso pueden enmascararla³⁵. Sin embargo, cuando el paciente tiene un recuento celular normal y persisten los síntomas, los agonistas β_2 de larga duración ayudarían a controlar la enfermedad. De forma similar, los antagonistas de los leucotrienos han demostrado una acción antiinflamatoria que puede comprobarse a través de esputo inducido³⁶ y podrían indicarse en caso de persistencia de la eosinofilia o de los síntomas, a pesar de dosis elevadas de corticoides.

Aunque las evidencias antes descritas podrían justificar la monitorización de los eosinófilos en el esputo o el NOe en casos concretos de pacientes con asma de difícil control o asma grave, no demuestran que dicha estrategia sea superior a las tradicionales descritas en las guías de asma y basadas en los síntomas y la función pulmonar. Hasta el momento, un solo trabajo ha enfrentado ambas estrategias. Green et al³⁷ evaluaron el recuento de eosinófilos y, en su defecto, el NOe en 74 asmáticos con asma de moderada a grave durante 12 meses (9 visitas). Modificaban el tratamiento de los pacientes basándose en dichos parámetros (< 1% de eosinófilos o < 8 ppb de NOe: reducir el tratamiento; 1-3% de eosinófilos: mantenerlo igual; > 3% de eosinófilos o > 8 ppb de NOe: aumentarlo) o bien en las recomendaciones de la guía británica para el manejo del asma. Los pacientes guiados por los marcadores de la inflamación presentaron menos exacerbaciones graves (35 frente a 109) y menos hospitalizaciones (1 frente a 6). Aunque los pacientes incluidos en ambas estrategias consumieron una cantidad similar de corticoides inhalados, aquellos sin eosinofilia y controlados con los marcadores de la inflamación utilizaron muchas menos dosis que los pacientes sin eosinofilia controlados con la guía británica. Este estudio indica que una estrategia basada en el control de la inflamación es superior a las estrategias tradicionales, si bien es cierto que el consumo de recursos no se evaluó y su coste, si se utilizara de forma indiscriminada, podría anular los posibles beneficios.

En conclusión, las estrategias clásicas basadas en la monitorización de los síntomas y de la obstrucción bronquial pueden ser insuficientes en algunos casos. Esta falta de control puede llevar al denominado remodelado de la vía respiratoria, lo que puede suponer un empeoramiento a largo plazo del pronóstico del asma. Las nuevas estrategias basadas en la monitorización cuidadosa de la inflamación y dirigidas a casos seleccionados proponen variaciones controladas en la dosis de esteroides inhalados, en vez de aplicar un incremento de la dosis indiscriminado o, todo lo contrario, insuficiente. Esta estrategia puede tener éxito cuando se adapta a las necesidades de un individuo en particular y se basa en el control de su inflamación. Los estudios que vayan apareciendo en el futuro irán perfilando qué parámetros son potencialmente más útiles para guiar el diagnóstico y el manejo del asma.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bousquet J, Chnez P, Lacoste J, Barneon G, Ghavanian N, Enander I. Eosinophilic inflammation in asthma. *N Engl J Med* 1990; 323:1033-9.
2. National Institute of Health and National Heart LaBI. Global initiative for asthma. Global strategy for asthma management and prevention. NHLBI/WHO workshop report. Updated April 2002. NIH Publication 2002; n.º 02-3659.
3. Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica y Sociedad Española de Medicina Familiar y Comunitaria. Recomendaciones para la atención del paciente con asma. *Arch Bronconeumol* 1998; 34:394-9.
4. James A, Ryan G. Testing airway responsiveness using inhaled methacholine or histamine. *Respirology* 1997;2:97-105.
5. Dupont LJ, Demedts MG, Verleden GM. Prospective evaluation of the validity of exhaled nitric oxide for the diagnosis of asthma. *Chest* 2003;123:751-6.
6. Malmberg LP, Pelkonen AS, Haahtela T, Turpeinen M. Exhaled nitric oxide rather than lung function distinguishes preschool children with probable asthma. *Thorax* 2003;58:494-9.
7. Deykin A, Massaro AF, Drazen JM, Israel E. Exhaled nitric oxide as a diagnostic test for asthma: online versus offline techniques and effect of flow rate. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:1597-601.
8. Pavord ID, Pizzichini M, Pizzichini E, Hargreave FE. The use of induced sputum to investigate airway inflammation. *Thorax* 1997; 52:498-501.
9. Louis R, Lau LC, Bron A, Roldaan A, Radermecker M, Djukanovic R. The relationship between airways inflammation and asthma severity. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:9-16.
10. Hunter CJ, Brightling CE, Woltmann G, Wardlaw AJ, Pavord ID. A comparison of the validity of different diagnostic tests in adults with asthma. *Chest* 2002;121:1051-7.
11. McGarvey LP. Cough. 6: which investigations are most useful in the diagnosis of chronic cough? *Thorax* 2004;59:342-6.
12. Chaudhuri R, McMahon AD, Thomson LJ, MacLeod KJ, McSharry CP, Livingston E, et al. Effect of inhaled corticosteroids on symptom severity and sputum mediator levels in chronic persistent cough. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:1063-70.
13. Smith AD, Cowan JO, Filsell S, McLachlan C, Monti-Sheehan G, Jackson P, et al. Diagnosing asthma: comparisons between exhaled nitric oxide measurements and conventional tests. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;169:473-8.
14. Jatakanon A, Laloo U, Lim S, Chung KF, Barnes PJ. Increased neutrophils and cytokines, TNF-alpha and IL-8, in induced sputum of non-asthmatic patients with chronic dry cough. *Thorax* 1999;54:234-7.
15. Pizzichini MM, Pizzichini E, Parameswaran K, Clelland L, Efthimiadis A, Dolovich J, et al. Nonasthmatic chronic cough: no effect of treatment with an inhaled corticosteroid in patients without sputum eosinophilia. *Can Respir J* 1999;6:323-30.
16. 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;160:406-10.
17. 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;156:211-6.
18. Wong AG, Pavord ID, Sears MR, Hargreave FE. A case for serial examination of sputum inflammatory cells. *Eur Respir J* 1996;9:2174-5.
19. Hargreave FE, Leigh R. Induced sputum, eosinophilic bronchitis, and chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160(5 Pt 2):53-7.
20. Parameswaran K, Anvari M, Efthimiadis A, Kamada D, Hargreave FE, Allen CJ. Lipid-laden macrophages in induced sputum are a marker of oropharyngeal reflux and possible gastric aspiration. *Eur Respir J* 2000;16:1119-22.
21. Lemiere C. The use of sputum eosinophils in the evaluation of occupational asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2004;4:81-5.
22. Olin AC, Alving K, Toren K. Exhaled nitric oxide: relation to sensitization and respiratory symptoms. *Clin Exp Allergy* 2004;34:221-6.
23. Kharitonov SA, Barnes PJ. Clinical aspects of exhaled nitric oxide. *Eur Respir J* 2000;16:781-92.
24. Jatakanon A, Kharitonov S, Lim S, Barnes PJ. Effect of differing doses of inhaled budesonide on markers of airway inflammation in patients with mild asthma. *Thorax* 1999;54:108-14.
25. Jatakanon A, Uasuf C, Mazziak W, Lim S, Chung KF, Barnes PJ. Neutrophilic inflammation in severe persistent asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160(5 Pt 1):1532-9.
26. Kharitonov SA. Exhaled markers of inflammatory lung diseases: ready for routine monitoring? *Swiss Med Wkly* 2004;134:175-92.
27. Berlyne GS, Parameswaran K, Kamada D, Efthimiadis A, Hargreave FE. A comparison of exhaled nitric oxide and induced sputum as markers of airway inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 106:638-44.
28. Jayaram L, Parameswaran K, Sears MR, Hargreave FE. Induced sputum cell counts: their usefulness in clinical practice. *Eur Respir J* 2000;16:150-8.
29. Green RH, Brightling CE, Woltmann G, Parker D, Wardlaw AJ, Pavord ID. Analysis of induced sputum in adults with asthma: identification of subgroup with isolated sputum neutrophilia and poor response to inhaled corticosteroids. *Thorax* 2002;57:875-9.
30. Douwes J, Gibson P, Pekkanen J, Pearce N. Non-eosinophilic asthma: importance and possible mechanisms. *Thorax* 2002;57:643-8.
31. Turner MO, Hussack P, Sears MR, Dolovich J, Hargreave FE. Exacerbations of asthma without sputum eosinophilia. *Thorax* 1995;50:1057-61.
32. Parameswaran K, Leigh R, Hargreave FE. Sputum eosinophil count to assess compliance with corticosteroid therapy in asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104(2 Pt 1):502-3.
33. Jatakanon A, Lim S, Barnes PJ. Changes in sputum eosinophils predict loss of asthma control. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:64-72.
34. Gronke L, Kannies F, Holz O, Jorres RA, Magnussen H. The relationship between airway hyper-responsiveness, markers of inflammation and lung function depends on the duration of the asthmatic disease. *Clin Exp Allergy* 2002;32:57-63.
35. McIvor RA, Pizzichini E, Turner MO, Hussack P, Hargreave FE, Sears MR. Potential masking effects of salmeterol on airway inflammation in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158:924-30.
36. Pizzichini E, Leff JA, Reiss TF, Hendeles L, Boulet LP, Wei LX, et al. Montelukast reduces airway eosinophilic inflammation in asthma: a randomized, controlled trial. *Eur Respir J* 1999;14:12-8.
37. Green RH, Brightling CE, McKenna S, Hargadon B, Parker D, Bradding P, et al. Asthma exacerbations and sputum eosinophil counts: a randomised controlled trial. *Lancet* 2002;360:1715-21.