



XXXV Diada Pneumològica

Badalona · Barcelona · 31 març i 1 abril 2017

BCIN Badalona Centre Internacional de Negocis



Director de la Diada

José Sanz Santos

Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona

“La inflamometria en l’asma”

Dra. Astrid Crespo Lessmann

Hospital de la Santa Creu i Sant pau

www.pneumologia-santpau.com

Mètodes per mesurar la inflamació bronquial

- Invasius: Biòpsia bronquial

- No invasius:

- 1) Sput induït

- 2) Fracció exhalada de òxid nítric (FeNO)

- 3) Temperatura de l'aire exhalat (TAE)

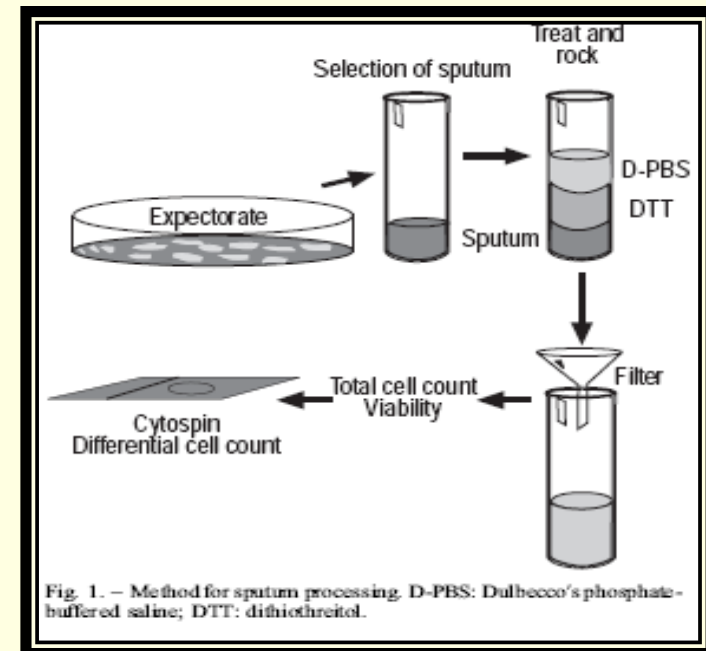
- 4) Detecció de compostos orgànics volàtils mitjançant nas electrònica (COVs)

- 5) Condensat de l'aire exhalat

1

Esput induït

- Exploració no invasiva més eficaç per valorar inflamació bronquial
- Obtenció, procés
- Sobrenedant i sediment cel·lular
- Valors de referència
- Interpretació clínica



Aplicabilitat pràctica de l'esput induït*

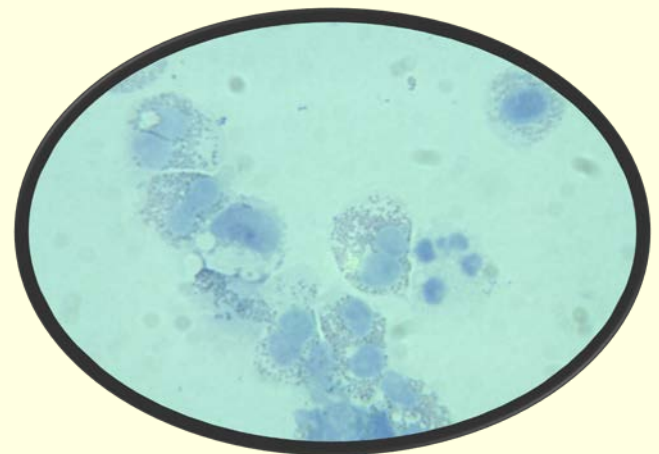
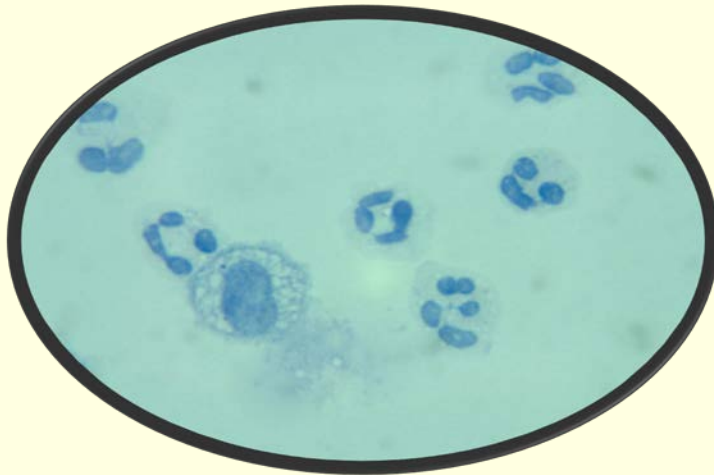
- Tos crònica
- Asma greu no controlat
- Asma amb dissociació clínica - FeNO
- Establir el fenotip inflamatori
- Ajustament i/o control del tractament
- Asma ocupacional (pre-post-exposició)
- Estudi de eosinofília perifèrica amb afectació pulmonar
- Altres malalties
- Investigació

	Todos (n = 171)	Asma (n = 103)
<i>Utilidad clínica global (contribución diagnóstica y/o terapéutica)</i>		
Sí (n, %)	115 (67,3)	74 (71,8)
No (n, %)	56 (32,7)	29 (28,2)

*Barril S. et al. *Arch Bronconeumol.* 2016; 52 (5):250-255.

Fenotips inflamatoris bronquials*

- Neutrofílic (>61%)
- Eosinofílic (>3%)
- Paucigranulocític (<61% y <3%)
- Mixte (>61% y >3%)



*Magnussen H, *Eur Respir J* 2000; 16:1175–1179.

Fenotips inflamatoris de l'esput induit a l'asma

	EOSINOFILIA <3%	EOSINOFILIA ≥3%
NEUTROFÍLIA <61%	PAUCIGRANULOCÍTICO <ul style="list-style-type: none">-Buen control-Asma intermitente-Asma no inflamatoria	EOSINOFILICO <ul style="list-style-type: none">-Asma alérgica-Atopia-Incumplimiento del tratamiento
NEUTROFÍLIA ≥61%	NEUTROFÍLICO <ul style="list-style-type: none">-Infección aguda o crónica-Tabaquismo y/o contaminación-Exposición laboral-Obesidad	MIXTO <ul style="list-style-type: none">-Asma aguda-Asma refractaria

Variabilidad del fenotipo inflamatorio del asma en el esputo inducido.

Frecuencia y causas

Arch Bronconeumol. 2016;52(2):76–81

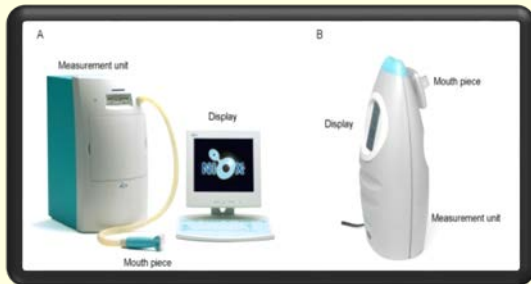
Guillermo Suárez-Cuartín, Astrid Crespo*, Eder Mateus, Montserrat Torrejón, Jordi Giner, Alicia Belda, David Ramos-Barbón, Alfons Torrego y Vicente Plaza

- 51,6% EOS; 29,1% Pauci; 16,1% Neu; 3,2% Mixtos.
- 61 patients (50,8% varen canviar fenotip inflamatori inicial).
- Major canvi en el fenotip eosinofílic.
- Tabac i exacerbació asmàtica recent. (OR: 6,44; $p=0,013$ y OR=5,84; $p=0,022$)

2

Fracció exhalada d'òxid nítric

- Reflexa inflamació bronquial → eosinofílica
- Factores que modifiquen els valors de la FeNO
- Valors de referència
<50ppb adults*



*GEMA (4.0). *Arch Bronconeumol* 2015;51 Suppl 1:2-54.

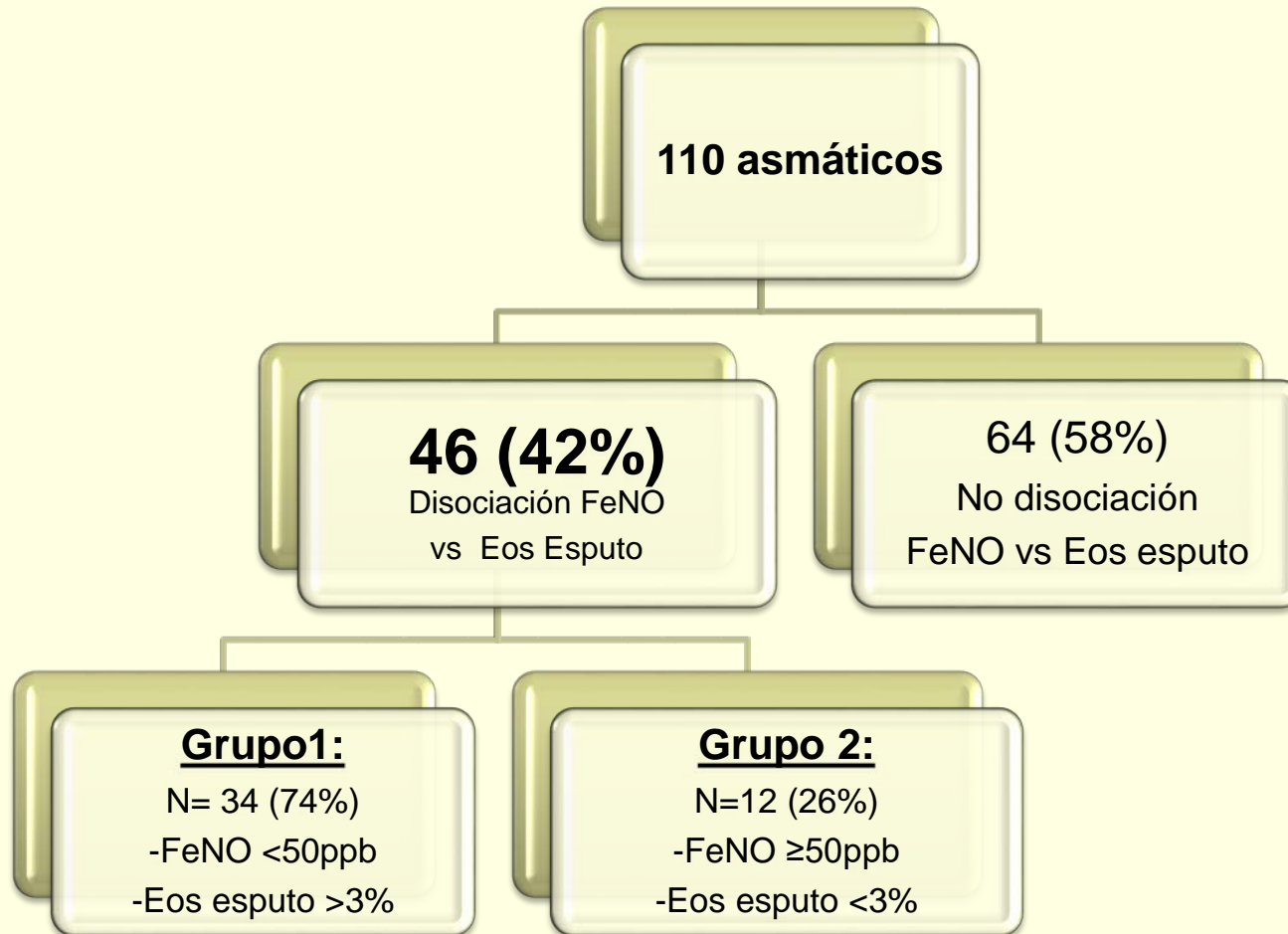
* Jones S et al. *Am J Respir Crit Care Med* 2001 Sep. 1;164(5):738-43.

Correlació FeNO amb eosinofilia

	Tipo de muestra	Correlación	Observaciones
Strunk (JIACI 2013)	Sangre periférica	$r = 0,51; P < 0,001$	144 niños (6-17 años) con asma persistente leve y moderada. Una correlación entre la FeNO, eosinofilia en sangre periférica y los niveles de IgE fueron encontrados.
Jatakanon (Thorax 1998)	Espuito inducido	$r = 0,48; P = 0,003$	35 pacientes con asma estable. Correlación entre la eosinofilia en el esputo, la FeNO y el PC ₂₀ (metacolina).
Jones (AJRCCM 2001)	Espuito inducido	$r = 0,62; P < 0,001$	78 pacientes con asma persistente leve y moderada. Correlación entre la FeNO y el control del asma.
Obata (ERJ 1999)	Espuito inducido	No correlación	17 adultos con asma ocupacional.
Warke (Thorax 2002)	Lavado broncoalveolar	$r = 0,78; P < 0,001$	71 niños (29 con asma atópica, 15 controles sanos atópicos, 27 controles sanos no atópicos).
Berry (ERJ 2005)	Lavado broncoalveolar	$r = 0,59; P < 0,001$	13 controles sanos.
	Espuito inducido	No correlación	25 pacientes con asma persistente leve-moderada. 27 pacientes con asma refractaria. El óxido nítrico alveolar fue medido.
Lim (Thorax 2000)	Biopsia bronquial	No correlación	32 pacientes. No correlación entre la FeNO, eosinofilia en la mucosa bronquial y otros marcadores de inflamación.

Clinical and inflammatory features of asthma with dissociation between fractional exhaled nitric oxide and eosinophils in induced sputum

Astrid Crespo, MD^{1,2}, Jordi Giner, PhD¹, Montserrat Torrejón¹, Alicia Belda¹, Eder Mateus, PhD¹, Carmen Granel, MD¹, Alfons Torrego, MD¹, David Ramos-Barbón, MD, PhD¹, and Vicente Plaza, MD, PhD^{1,2}



Característiques demogràfiques, clíniques i funcionals segons la dissociació entre la FeNO i la eosinofília a l'esputo induït (I)

	Grupo 1 FeNO ↓ Eos esputo ↑ (N = 34)	Grupo 2 FeNO ↑ Eos esputo ↓ (N = 12)	P
Mujeres, n (%)	21 (61,8)	5 (41,7)	0,227
Edad en años, media (DE)	53,09 (16)	43,08 (13,5)	0,150
Índice de masa corporal, (kg/m ²), media (DE)	27,04 (3,9)	24,23 (2,2)	0,107
Fumadores o ex-fumadores, n (%)	10 (29,4)	6 (50)	0,399
Asma bien controlada (ACT ≥ 20), n (%)	12 (35,3)	8 (66,7)	0,455
Asma persistente grave, n (%)	15 (44,1)	2 (16,7)	0,517
Visitas a ucias 12 meses, media (DE)	1,4 (2,9)	0	0,037
FEV ₁ (%), media (DE)	80,6 (23)	88,3 (16,3)	0,422
Rinitis, n (%)	25 (73,5)	9 (75)	0,924
Poliposis nasal, n (%)	12 (35,3)	2 (16,7)	0,350
Dosis altas de ICS (% pacientes tratados)	31,8	33,3	0,930

Características demográficas, clínicas y funcionales según la disociación entre la FeNO y la eosinofilia en el esputo inducido (II)

	Grupo 1 FeNO ↓ Eos esputo ↑ (N = 34)	Grupo 2 FeNO ↑ Eos esputo ↓ (N = 12)	P
Valores de la FeNO (ppb), media (DE)	25,35 (10,9)	85,25 (29,7)	0,001
Fenotipo inflamatorio predominante, n (%)	32 (94,1)	0	0,001
Eosinofílico			
Paucigranulocítico	0	11 (91,7)	
Recuento de Eos en esputo %, media (DE)	11,7 (8,9)	1,03 (0,9)	0,001
Recuento de Neu en el esputo, %, media (DE)	39,5 (20,7)	47,4 (21,4)	0,418
Prick test positivo, n (%)	24 (70,6)	11 (91,7)	0,037
Total IgE en suero, IU/mL, media (DE)	321,4 (721,3)	572,7 (337,7)	0,734
Recuento de eosinófilos en sangre periférica (x 10 ⁹ /L)	0,43 (0,3)	0,32 (0,1)	0,456
Eosinófilos en sangre periférica, %, media (DE)	5,7 (3,5)	4,5 (2,9)	0,459

Interpretació

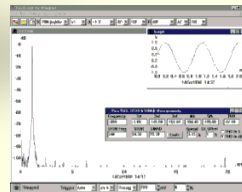
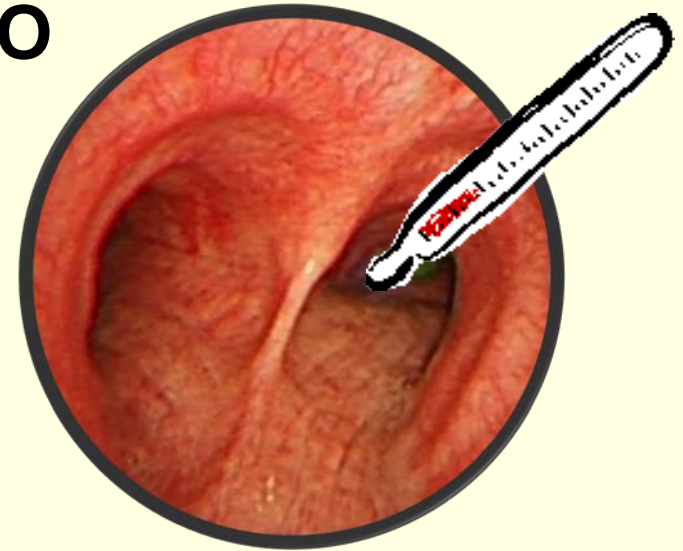
Características clínicas, biológicas y terapéuticas de los fenotipos del Asma Grave del adulto

	Clínica función pulmonar	Biomarcadores patogenia	Tratamiento
Asma alérgica Grupo 2	Síntomas alérgicos	IgE específica Citoquinas Th2 Periostina Esinófilos y neutrófilos esputo	Omalizumab Glucocorticoides Lebrikizumab Tralokinumab
Asma eosinofílica de inicio tardío Grupo 1	Sinusitis Menos alergia EREA	Corticorresistente IL-5 Cisteinil-leucotrienos Esinófilos en sangre y esputo	ARLT Mepolizumab Reslizumab Benralizumab Dupilumab
Asma y obesidad	Más en mujeres Muchos síntomas Menos HRB	Estrés oxidativo	Pérdida de peso ¿Antioxidantes?
Asma neutrofílica de inicio tardío	Menor FEV ₁ Mayor atrapamiento	Neutrófilos esputo Activación Th17 IL-8	Azitromicina ¿Anti IL-17?

3

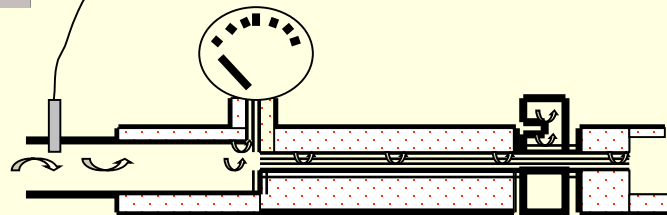
Temperatura de l'aire exhalat

INFLAMACIÓ



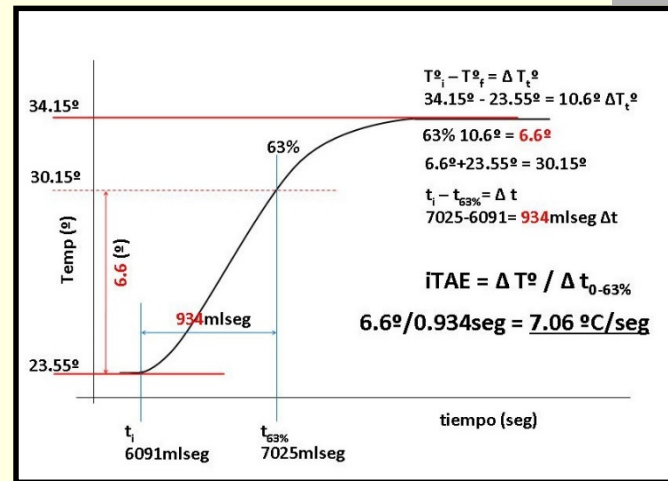
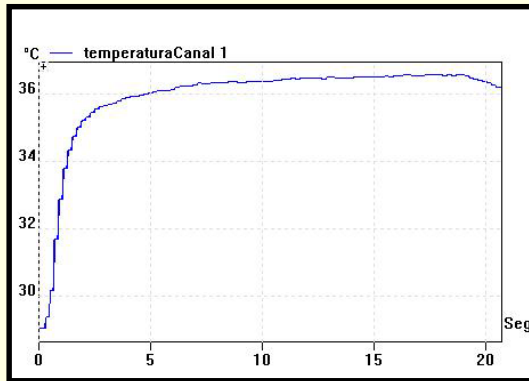
Termómetro

Espiración

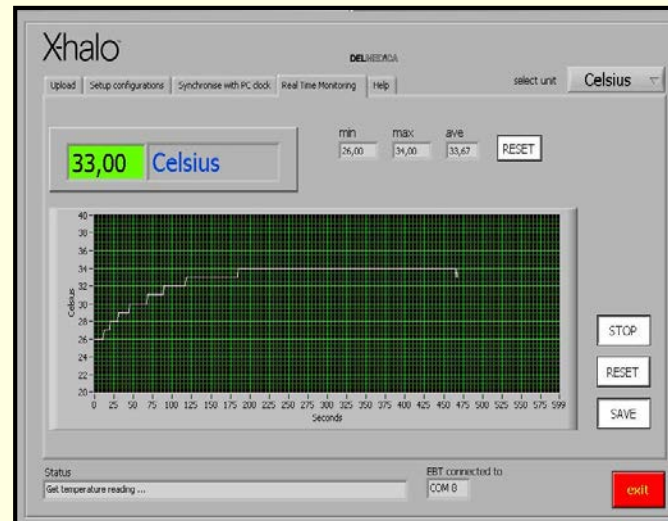


Tipus de mesura de la TAE

- iTAE
- TAE pico
- TAE plateau



X-Halo



TAE i asma

	Resultado	Observaciones
Paredi (AJRCCM 2002)	↑ Asmáticos	Asmáticos (N=19) Sanos (N=16) iTAE
	No diferencias	TAEpico
Popov (Resp Med 2007)	↑ Asma mal controlada	14 asmáticos TAEp ↓ TAEp → Tratamiento
García (Int J Tuberc Lung 2013)	↑ Asma mal controlada	50 asmáticos 50 sanos TAEp
Paredi Resp Res 2005)	No correlación	19 asmáticos iTAE y FeNO
Svensson (Respir 2014)	No correlación	20 asmáticos TAEp y FeNO
Piacentini (ERJ 2002)	Correlación	41 niños asma alérgica TAEp y: FeNO y Eos esputo (N=16)

Usefulness of the Exhaled Breath Temperature Plateau in Asthma Patients

Astrid Crespo Lessmann^{a,b} Jordi Giner^a Alfons Torrego^{a,b} Respiration
Montserrat Torrejón^a Alicia Belda^a Vicente Plaza^{a,b} DOI: 10.1159/000431259

- Observacional, transversal
- 69 pacients con asma

Probes que es van realitzar el mateix dia:

- FeNO
- Espirografia forçada
- Esputo induït
- Eosinòfils e IgE total en sang
- Prick test
- Qüestionari "Asthma Control Test"
- TAE plateau

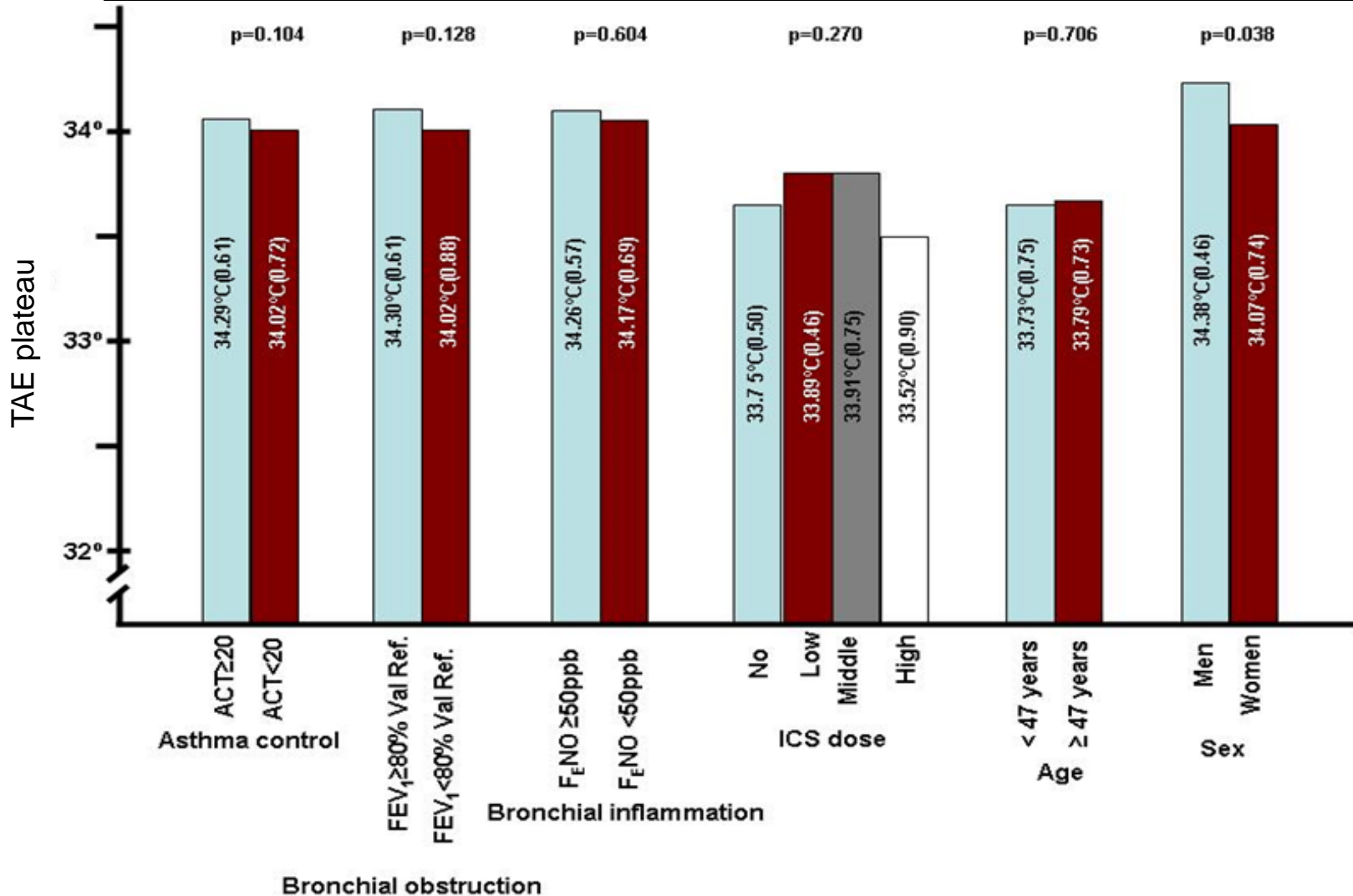
TAE plateau



- Respiración volumen circulante
- Inspiración nasal / espiración bucal
- “Plateau” = 20 seg con cambios $< 0.01^{\circ}\text{C}$
- Tiempo necesario (4 minutos aprox.)

Resultats

Comparación de los valores de la TAE plateau según las variables



TAE i fenotips inflamatoris bronquials

Fenotipo inflamatorio	TAE plateau
Paucigranulocítico N=23 (33,33%)	34,22°C (0,78)
Eosinofílico 35 (50,72%)	34,12°C (0,53)
Neutrofílico 11 (15,95%)	34,34°C (0,78)

(p=0,607)

TAE plateau i:

- Edat
- Temperatura ambiental
- Temperatura corporal

4

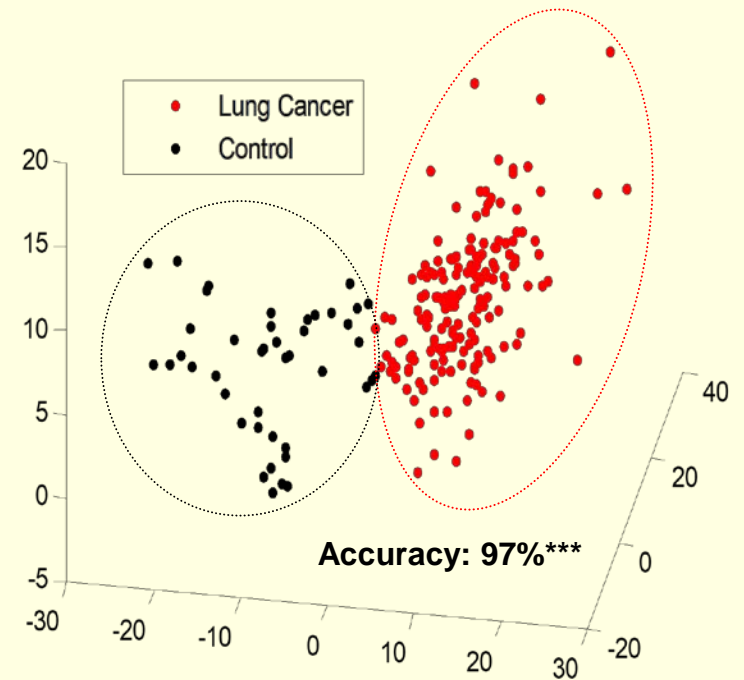
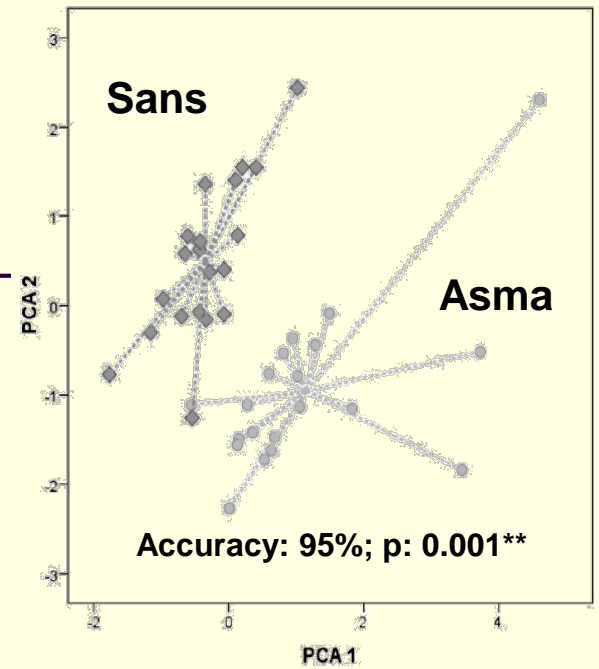
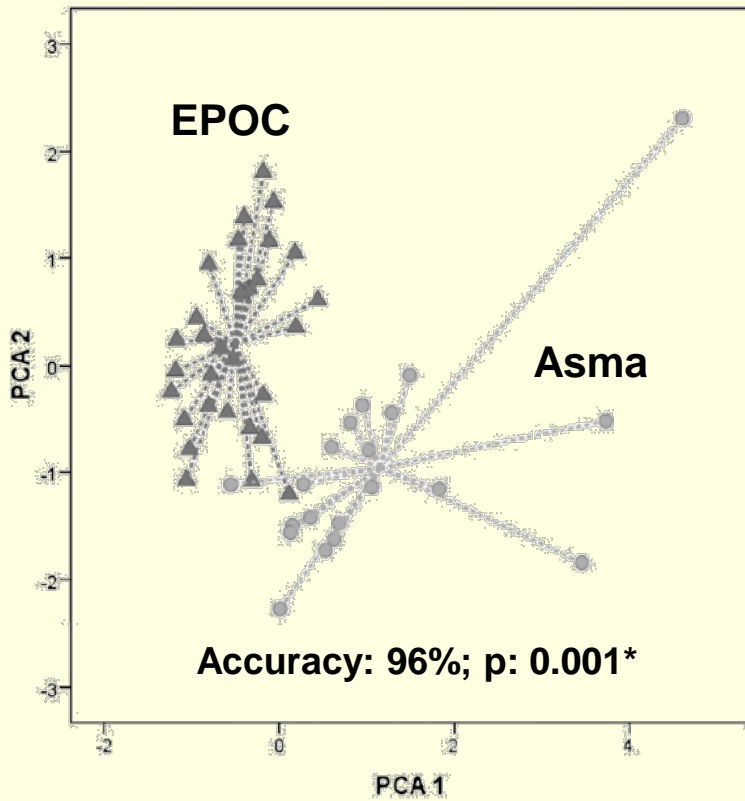
Detecció de compostos orgànics volàtils mitjançant nas electrònic

- ✓ **Sensors químics:**
 - ✓ canvis resistència elèctrica al exposar-se a COVs
- ✓ **Patró o “huella olfativa”**



Cyranose 320TM

Nas electrònica i patologies



*Fens, *AJCCM* 2009

**Dragonieri, *JACI* 2007

***Dragonieri, *PJ.Lung Cancer* 2012

Inflammatory Asthma Phenotype Discrimination Using an Electronic Nose Breath Analyzer

J Investig Allergol Clin Immunol 2015; Vol. 25(6): 334-342

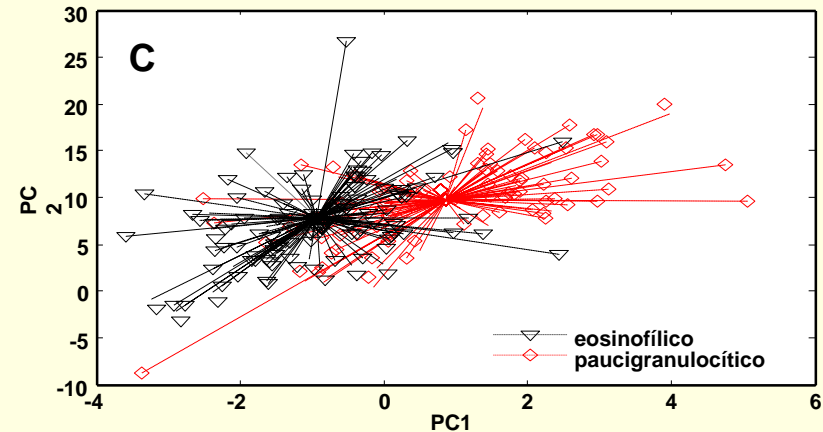
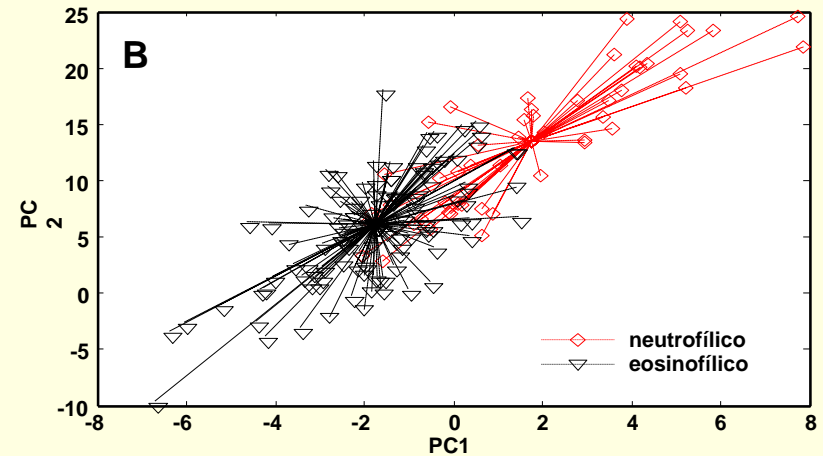
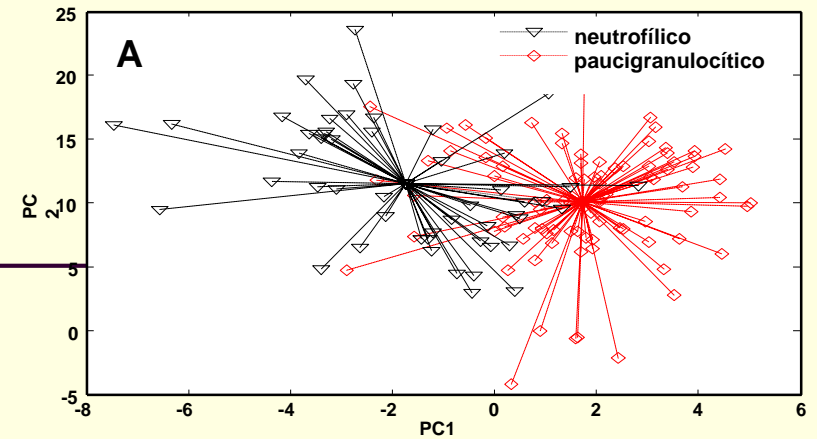
Plaza V¹, Crespo A^{1*}, Giner J¹, Merino JL², Ramos-Barbón D¹, Mateus EF¹,
Torrego A¹, Cosio BG³, Agustí A⁴, Sibila O¹

- Transversal
- 52 patients con asma
- FeNO, espirometria forçada, esput induït, eosinòfils e IgE total en sang, prick test, qüestionari “ACT”
- Compostos orgànics volàtils (nas electrònic)



Cyranose 320TM; Smith Detecciones, Pasadena, CA

**Comparació de les “huellas”
olfactives entre els diferents
fenotips inflamatoris d’asma
segons el recompte
leucocitari diferencial de
l’esput induït**



Anàlisi ROC entre les comparacions de les “huellas” olfactives entre els tres fenotipus inflamatoris bronquials d’ asma

	Fenotipo neutrofílico vs. paucigranulocítico	Fenotipo neutrofílico vs. eosinofílico	Fenotipo eosinofílico vs. paucigranulocítico
Cross-validation accuracy (%)	89 (p=0,001)	73 (p=0,008)	74 (p=0,004)
Sensibilidad	0,94	0,6	0,55
Especificidad	0,80	0,79	0,87
Valor predictivo positivo	0,89	0,54	0,61
Valor predictivo negativo	0,72	0,83	0,68
ROC	0,88	0,92	0,79

Conclusions

- Esput induït
- FeNO
- TAE
- Nas electrònica



Limitacions

Moltes gràcies

