

Sputum Eosinophilia and Magnetic Resonance Imaging Ventilation Heterogeneity in Severe Asthma

Año	Revista	FI	Tema	Autores	Volumen/Páginas
2018	Am J Respir Crit Care Med	15.24	Diagnóstico	Svenningsen S, Eddy RL, Lim HF, Cox PG, Nair P, Parraga G	197(7): 876-84

Texto en inglés

RATIONALE

Inflammation and smooth muscle dysfunction are integral components of severe asthma that contribute to luminal obstruction causing airflow limitation, ventilation heterogeneity, and symptoms. This is important for guiding treatment decisions directed at the inflammatory (e.g., anti-T-helper cell type 2 monoclonal antibodies) and noninflammatory, smooth muscle-mediated (e.g., bronchial thermoplasty) components of severe asthma.

OBJECTIVES

To investigate the contribution of eosinophilic bronchitis and smooth muscle dysfunction to magnetic resonance imaging (MRI) ventilation heterogeneity in patients with severe asthma.

METHODS

We measured the inhaled hyperpolarized gas MRI response to salbutamol as a marker of smooth muscle dysfunction, and sputum eosinophils as a marker of airway inflammation, and their contributions to ventilation heterogeneity (quantified as the ventilation defect percent [VDP]) in 27 patients with severe asthma. Spirometry and forced oscillation airway resistance measurements were also acquired pre- and postsalbutamol. Patients were dichotomized on the basis of sputum eosinophilia, and pre- and postsalbutamol VDP and physiological measurements were evaluated

MEASUREMENTS AND MAIN RESULTS

MRI VDP improved with salbutamol inhalation in patients in whom sputum eosinophilia was uncontrolled ($\geq 3\%$, $n = 16$) ($P = 0.002$) and in those in whom it was controlled ($< 3\%$, $n = 11$) ($P = 0.02$), independent of improvements in FEV_1 , indicating smooth muscle response. In those patients in whom sputum eosinophilia was uncontrolled, greater VDP persisted postsalbutamol ($P = 0.004$). Postsalbutamol VDP correlated with sputum eosinophils ($r = 0.63$; $P = 0.005$).

CONCLUSIONS

In patients with severe asthma, MRI regionally identifies the inflammatory and noninflammatory components of airway disease. Ventilation heterogeneity persists postsalbutamol in patients with uncontrolled eosinophilic bronchitis, which may be the functional consequence of airway inflammation.

RATIONALE Inflammation and smooth muscle dysfunction are integral components of severe asthma that contribute to luminal obstruction causing airflow limitation, ventilation heterogeneity, and symptoms. This is important for guiding treatment decisions

INTRODUCCIÓN

La inflamación y la disfunción del músculo liso son componentes integrales del asma grave que contribuyen a la obstrucción luminal que causa limitación del flujo de aire, heterogeneidad en la ventilación y síntomas. Esto es importante para orientar las decisiones de tratamiento del asma grave dirigidas a los componentes inflamatorios (por ejemplo, anticuerpos monoclonales) y no inflamatorios, mediado por el músculo liso (por ejemplo, termoplastia bronquial).

OBJETIVOS

Investigar la contribución del asma eosinofílica y la disfunción del músculo liso a la heterogeneidad en la ventilación por imágenes de resonancia magnética (IRM) en pacientes con asma grave.

MÉTODOS

Se midió la respuesta de un gas hiperpolarizado por IRM al salbutamol como un marcador de disfunción del músculo liso, y los eosinófilos del esputo como un marcador de inflamación de las vías respiratorias, y sus contribuciones en la heterogeneidad de la ventilación (cuantificada como el porcentaje de defectos de ventilación [VDP]) en 27 pacientes con asma. La espirometría y la medición de la resistencia de las vías aéreas mediante oscilometría forzada también se realizaron antes y después del salbutamol. Los pacientes fueron dicotomizados basándose en la eosinofilia del esputo, y se evaluaron las mediciones fisiológicas (VDP) previas y postsalbutamol.

MEDICIONES Y RESULTADOS PRINCIPALES

El VDP de la IRM mejoró con la inhalación de salbutamol en pacientes en los que la eosinofilia del esputo no estaba controlada ($\geq 3\%$, $n = 16$) ($p = 0,002$) y en aquellos en los que estaba controlada ($< 3\%$, $n = 11$) ($p = 0,02$) independientemente de las mejoras en el FEV₁, lo que indica una respuesta muscular leve. En aquellos pacientes en los que la eosinofilia del esputo no estaba controlada, un VDP mayor persistía en el postsalbutamol ($p = 0,004$). Un VDP postsalbutamol se correlacionó con eosinófilos de esputo ($r = 0,63$; $p = 0,005$).

CONCLUSIONES

En pacientes con asma grave, las IRM identifican regionalmente los componentes inflamatorios y no inflamatorios de la enfermedad de las vías respiratorias. La heterogeneidad de la ventilación persiste en las pruebas postsalbutamol en pacientes con asma eosinofílica no controlada. Esto puede ser la consecuencia funcional de la inflamación continua de las vías respiratorias.

Comentario del autor (Dra. Astrid Crespo Lessman)

Las imágenes de resonancia magnética (IRM) mediante gas hiperpolarizado se utilizaron en estudios previos para medir la heterogeneidad de la ventilación regional, que es una consecuencia funcional de la obstrucción de la vía aérea, esta heterogeneidad de la ventilación por RM fue un factor predictivo del control del asma. Sin embargo, no se habían realizado estudios hasta ahora que investigaran la contribución de la disfunción del músculo

liso en esta heterogeneidad de pacientes con asma grave. A diferencia de las IRM, las pruebas de función pulmonar y los síntomas no son específicos para valorar la etiología o la ubicación regional de la obstrucción luminal de los pacientes con asma. El objetivo principal de este estudio fue determinar el papel de la eosinofilia en las vías aéreas (medida mediante citometría cuantitativa del esputo) y la disfunción del músculo liso (medido usando la respuesta broncodilatadora al salbutamol) en la obstrucción luminal observada en las IRM como defectos de ventilación en pacientes con asma grave.

A 27 pacientes retrospectivamente dicotomizados con asma eosinofílica no controlada (n = 16) y asma eosinofílica controlada (n = 13) se les realizó una espirometría, una oscilometría y una IRM con gas hipermetabolizado, pre y postsalbutamol en las visitas de los días 1 y 14. En éstas, se realizó esputo inducido para el análisis cuantitativo de la inflamación de la vía aérea. Como resultados de este estudio, hay que destacar que la heterogeneidad de la ventilación fue anormal prebroncodilatador para ambos grupos y que mejoró con la inhalación de salbutamol en los pacientes con asma eosinofílica no controlada y controlada, independientemente de las mejoras en el FEV₁, lo que indica una respuesta del músculo liso en ambos tipos de pacientes. Aunque un subconjunto de defectos de ventilación fue sensible al broncodilatador, los defectos de ventilación focal fueron no sensibles al posbroncodilatador significativamente mayores y más persistentes en los pacientes con asma no controlados. Las anomalías de ventilación residual que no respondieron al tratamiento broncodilatador estuvieron fuertemente correlacionadas con el porcentaje de eosinófilos en el esputo inducido (eosinofilia de las vías respiratorias). Los autores sugieren que la obstrucción luminal causada por desechos celulares pudiese contribuir a las anomalías en la ventilación persistentes en las pruebas posbroncodilatadoras. Estos hallazgos fueron apoyados por una persistencia en las mediciones de la resistencia pulmonar medida por oscilometría.

La disfunción del músculo liso observada a través de este estudio se puede utilizar para guiar la termoplastia bronquial en pacientes específicos y podría ayudar a dirigir tratamientos en función a su etiología inflamatoria (anticuerpos monoclonales anti-Th2) y no inflamatoria (termoplastia bronquial). Actualmente se están realizando estudios de intervención que incluyen ensayos clínicos aleatorios con valoración de la heterogeneidad de ventilación en IRM para dirigir la terapia personalizada en asma grave.