

Sputum Inflammatory Patterns are Associated with Distinct Clinical Characteristics in Subjects with Occupational Asthma Independently from the Causal Agent

Año	Revista	FI	Tema	Autores	Volumen/Páginas
2022	J Investig Allergol Clin Immunol.	8,185	Circunstancias especiales	Miguères N, Vandenplas O, Walusiak-Skorupa J, Wiszniewska M, Munoz X, Romero-Mesones C, et al.	Nov 8:0

Texto en inglés

Background and objectives: clinical heterogeneity in sensitizer-induced occupational asthma (OA) and its relationship to airway inflammatory profiles remain poorly elucidated. To further characterize the interactions between induced sputum inflammatory patterns, asthma-related outcomes and the high- or low-molecular-weight category of causal agents in a large cohort of subjects with OA.

Methods: this multicenter, retrospective, cross-sectional study was conducted among 296 subjects with OA ascertained by a positive specific inhalation challenge who completed induced sputum assessment before and 24 hours after challenge exposure.

Results: multivariate logistic regression analysis revealed that sputum eosinophilia $\geq 3\%$ was significantly associated with a high dose of inhaled corticosteroid (odds ratio [95% confidence interval], 1.31 [1.11-1.55] for each 250- μg increment in daily dose), short-acting b2-agonist use less than once a day (3.54 [1.82-7.00]), and the level of baseline nonspecific bronchial hyperresponsiveness (mild: 2.48 [1.21-5.08]); moderate/severe: 3.40 [1.44-8.29]). Sputum neutrophilia $\geq 76\%$ was associated with age (1.06 [1.01-1.11]), male gender (3.34 [1.29-9.99]), absence of corticosteroid use (5.47 [2.09-15.16]), short-acting b2-agonist use once or more a day (4.09 [1.71-10.01]), ≥ 2 severe exacerbations during the last 12 months at work (4.22 [1.14-14.99]), and isolated early reactions during the SIC (4.45 [1.85-11.59]).

Conclusions: the findings indicate that sputum inflammatory patterns in subjects with OA are associated with distinct phenotypic characteristics and further highlight the differential effects of neutrophils and eosinophils on asthma-related outcomes. These associations between inflammatory patterns and clinical characteristics share broad similarities with what has been reported in nonoccupational asthma and are not

related to the type of causal agent.

Los patrones inflamatorios del esputo se asocian con distintas características clínicas en sujetos con asma ocupacional independientemente del agente causal

Antecedentes y objetivos: la heterogeneidad clínica en el asma ocupacional (AO) inducida por sensibilizantes y su relación con los perfiles inflamatorios de las vías respiratorias siguen estando poco dilucidadas. Caracterizar mejor las interacciones entre los patrones inflamatorios del esputo inducido, los resultados relacionados con el asma y la categoría de alto o bajo peso molecular de los agentes causales, en una gran cohorte de sujetos con AO.

Métodos: este estudio multicéntrico, retrospectivo y transversal se llevó a cabo entre 296 sujetos con AO determinados por una provocación inhalatoria específica positiva que completaron la evaluación del esputo inducido antes y 24 horas después de la provocación.

Resultados: el análisis de regresión logística multivariante reveló que la eosinofilia en esputo $\geq 3\%$ se asociaba significativamente con una dosis alta de corticosteroide inhalado (*odds ratio* [intervalo de confianza del 95%], 1,31 [1,11-1,55] por cada incremento de 250- μg en la dosis diaria), el uso de agonistas b2 de acción corta menos de una vez al día (3,54 [1,82-7,00]) y el nivel de hiperreactividad bronquial inespecífica basal (leve: 2,48 [1,21-5,08]; moderada/grave: 3,40 [1,44-8,29]). La neutrofilia en esputo $\geq 76\%$ se asoció con la edad (1,06 [1,01-1,11]), el sexo masculino (3,34 [1,29-9,99]), la ausencia de uso de corticosteroides (5,47 [2,09-15,16]), el uso de agonistas b2 de acción corta una o más veces al día (4,09 [1,71-10,01]), ≥ 2 exacerbaciones graves durante los últimos 12 meses en el trabajo (4,22 [1,14-14,99]) y reacciones precoces aisladas durante la provocación bronquial específica (4,45 [1,85-11,59]).

Conclusiones: los hallazgos indican que los patrones inflamatorios del esputo en sujetos con AO se asocian con características fenotípicas distintas y destacan aún más los efectos diferenciales de los neutrófilos y los eosinófilos en los resultados relacionados con el asma. Estas asociaciones entre patrones inflamatorios y características clínicas comparten amplias similitudes con lo notificado en el asma no ocupacional y no están relacionadas con el tipo de agente causal.

Comentario del autor (Manuel Rial Prado)

La cohorte E-PHOCAS es una cohorte europea multicéntrica de 1518 sujetos con asma ocupacional. Esta cohorte tiene como objetivo reclutar a todos los pacientes con asma ocupacional por diversos agentes ocupacionales. Se incluyen

pruebas de provocación bronquial específica en 20 centros europeos entre 2006 y 2018. Los sujetos elegibles para el análisis de este estudio fueron los que disponían de muestras de esputo inducido recogidas antes y 24 horas después de la provocación específica. A lo largo de los años durante los cuales se realizó el esputo inducido, un total de 651 sujetos se sometieron a un procedimiento de provocación bronquial específica en estos ocho centros. De estos, 361 (55,4%) completaron al menos una inducción de esputo. Doscientos noventa y seis sujetos tenían datos completos sobre los porcentajes de eosinófilos y neutrófilos de las muestras de esputo previas y posteriores a la provocación.

El patrón paucigranulocítico mostró la mediana más alta del cociente FEV_1/FVC , pero la diferencia solo fue significativa en comparación con los patrones eosinofílicos. Los sujetos con un patrón paucigranulocítico mostraron con menor frecuencia hiperrespuesta bronquial inespecífica. El patrón neutrofílico se caracterizó por la tasa más alta de mal control del asma. Los sujetos con un patrón neutrofílico presentaron la tasa más baja de tratamiento con ICS, una mayor tasa de reacciones inmediatas aisladas tras la exposición de provocación al agente causal en comparación con los patrones eosinofílico y paucigranulocítico, pero esta tasa fue similar a la registrada en el patrón granulocítico mixto (64,3%). El patrón granulocítico mixto presentó la mayor proporción de sujetos que experimentaron dos o más exacerbaciones graves durante los últimos 12 meses en el trabajo. Los sujetos con un patrón eosinofílico posprovocación específica, mostraron una tendencia hacia el mayor uso de ICS mientras estaban expuestos en el trabajo. Estos sujetos fueron tratados con un ICS con una frecuencia significativamente mayor (79,6%) que aquellos con un patrón neutrofílico (47,8%), pero su uso de corticoide inhalado no difirió de los sujetos con un patrón granulocítico mixto o paucigranulocítico. El patrón eosinofílico se asoció con el mayor recuento basal de eosinófilos en sangre y el mayor aumento de Fe_{NO} tras la prueba de provocación bronquial específica, en comparación con los patrones neutrofílico y paucigranulocítico, pero estos índices no fueron significativamente diferentes del patrón granulocítico mixto.

El análisis multivariante reveló que la neutrofilia en esputo $\geq 76\%$ tras la provocación se asociaba de forma significativa e independiente con la edad avanzada, un peor control del asma, exacerbaciones graves del asma más frecuentes y un uso bajo de ICS durante la exposición en el trabajo, aunque la neutrofilia del esputo no se asoció a una función pulmonar inferior en esta cohorte. Otra observación interesante fue la asociación entre la neutrofilia del esputo tras la prueba de provocación y las reacciones asmáticas inmediatas aisladas, que no se ha descrito tras pruebas de inhalación con alérgenos inhalantes comunes en sujetos con asma alérgica. Los hallazgos de este estudio desafían el concepto tradicional de categorizar los agentes causantes del AO en agentes alto y bajo peso molecular, presumiendo implícitamente que actúan a través de diferentes mecanismos fisiopatológicos subyacentes. Este estudio

aporta pruebas convincentes de que la categoría de peso molecular del agente causal no determina el patrón de inflamación de las vías respiratorias, aunque los agentes de alto y bajo peso se asocian a características clínicas distintas, especialmente las relativas a las características clínicas “relacionadas con IgE”.

Este amplio estudio de cohortes indica que los patrones inflamatorios del esputo se asocian a distintos fenotipos clínicos de asma ocupacional. Sin embargo, las asociaciones entre los patrones inflamatorios del esputo y las características fenotípicas del asma ocupacional comparten amplias similitudes con lo que se ha descrito en el asma no ocupacional. Además, los datos aportan pruebas definitivas de que un agente ocupacional sensibilizante puede inducir el asma ocupacional a través de diferentes vías inflamatorias, independientemente de su peso molecular.