



11231
14
**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES
RESPIRATORIAS**

**“DIFERENCIAS EN LA CELULARIDAD EN
EXPECTORACION EN PACIENTES CON ASMA
ESTABLE Y ASMA EN CRISIS”**

291530

T E S I S

**PARA OBTENER EL GRADO DE
ESPECIALISTA EN:**

NEUMOLOGIA

P R E S E N T A:

DR. JOSE DE JESUS RODRIGUEZ AVILA

ASESORES

**DR. JORGE SALAS HERNANDEZ
DRA. ROCIO CHAPELA MENDOZA**

INER

MEXICO, D.F. **INER**

**INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES
RESPIRATORIAS**

DIRECCION DE ENSEÑANZA



MAYO DE 2004



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

INDICE DE CONTENIDOS

RESUMEN	2
INTRODUCCION	3
OBJETIVOS	7
MATERIAL Y METODOS	8
Pacientes	8
Espirometría	9
Citología de expectoración	9
RESULTADOS	12
DISCUSION	14
CONCLUSIONES	18
BIBLIOGRAFIA	19

RESUMEN

En el estudio clínico del paciente asmático no contamos con herramientas para conocer el grado y tipo de inflamación de la vía aérea. La expectoración acompaña a esta enfermedad y es posible realizar en ella diversos estudios, sin riesgo y en múltiples ocasiones o situaciones. El objetivo del presente trabajo fue conocer el número y tipo de células inflamatorias presentes en la expectoración de pacientes con asma, correlacionando estos datos con el estado clínico y funcional y con el uso de diferentes antiinflamatorios esteroideos.

El trabajo fue observacional, prospectivo, transversal y comparativo. Se estudiaron 77 pacientes adultos, que fueron divididos en dos grupos: Estables (GE) N=55 y en crisis (GC) N= 22, a quienes se les realizó espirometría y citología en expectoración con cuenta diferencial. En el GE, 29 pacientes no usaban esteroides, 22 utilizaban beclometasona y 4 prednisona. En el GC, 4 pacientes utilizaban dosis altas de prednisona y 18 metilprednisolona.

Se encontró que el número total de células estaba aumentado en el GC y los eosinófilos elevados en ambos grupos, especialmente en el GC. Se encontró también una significativa correlación negativa entre el VEF1 y el porcentaje de eosinófilos. En este estudio, aunque sin significancia estadística, el número de eosinófilos fue menor en el grupo que utilizaba beclometasona.

Se concluye que el estudio de la expectoración de los pacientes asmáticos puede ser útil para la evaluación de la inflamación bronquial y servir como parámetro de seguimiento.

Palabras clave: Asma, inflamación, eosinófilos, expectoración.

INTRODUCCION

El asma se define como una enfermedad inflamatoria crónica de las vías aéreas inferiores, en donde se involucra una amplia variedad de células y mediadores químicos, en particular las células cebadas, eosinófilos, linfocitos, neutrófilos y células epiteliales. En individuos susceptibles, esta inflamación bronquial causa episodios de sibilancias, disnea, opresión retroesternal y tos, especialmente por las noches y al despertar. Los episodios, por lo general, se asocian a obstrucción de las vías aéreas, generalizada y de grado variable, la cuál en la mayoría de los casos es reversible espontáneamente o con tratamiento. Así mismo, la inflamación crónica causa también un aumento en la respuesta bronquial a una variedad de estímulos (hiperreactividad bronquial), así como fibrosis de la membrana basal, remodelación, que contribuye a los cambios persistentes de la función (1).

Diversos y muy variados son los factores que pueden predisponer o exacerbar los síntomas bronquiales, entre los más frecuentes destacan los alérgenos, las infecciones respiratorias, el ejercicio, la exposición a irritantes de tipo ocupacional y ambiental, algunos fármacos y las emociones. Sin embargo, cualquiera de ellos tiene como vía común el estímulo de diversas células inflamatorias, entre las que destacan las células cebadas y los eosinófilos (2-3).

Una vez expuesto el bronquio a un estímulo, consecuentemente se genera a los pocos minutos una respuesta temprana, en la que predomina la contracción del músculo liso bronquial, así como un proceso inflamatorio en el que predomina la actividad de las células cebadas. La respuesta tardía se presenta, generalmente, de 6 a 8 horas después de la exposición al estímulo y en ella se agregan edema de la mucosa e hipersecreción de moco (4). El proceso inflamatorio se multiplica y, entonces, adicionalmente a las células cebadas intervienen los eosinófilos, neutrófilos, basófilos, linfocitos y plaquetas. Paralelamente al incremento en la población celular, a largo plazo ocurren otras alteraciones inflamatorias como son la hiperplasia de las

células caliciformes, metaplasia epitelial, depósito de tejido conectivo en la membrana basal y denudamiento del epitelio (5).

De acuerdo a los actuales lineamientos de diagnóstico y tratamiento del asma, desde un punto de vista práctico, el asma se valora en base a criterios clínicos y funcionales; los cuáles permiten al médico establecer la gravedad y el pronóstico del paciente y en consecuencia planear la estrategia de seguimiento.

El criterio clínico está basado en la determinación de la frecuencia e intensidad de la disnea, las sibilancias y la tos; en cambio, el criterio funcional se sustenta por el grado de limitación del flujo aéreo medido a través de la espirometría, especialmente por medio del parámetro de volumen espiratorio forzado del primer segundo (VEF1).

Ambos criterios reflejan de manera sencilla, segura y no invasiva, el estado general de la vía aérea del paciente, sin embargo a través de ellos no es posible determinar el grado de componente inflamatorio ni el grado de espasmo muscular, involucrados en cada caso en particular.

Siendo el asma una enfermedad crónica, predominantemente de tipo inflamatorio, el papel de algunas técnicas para evaluar este componente en la práctica clínica rutinaria, no ha sido plenamente establecido.

En un inicio, los datos más relevantes acerca de la inflamación de la vía aérea de los pacientes asmáticos, fueron obtenidos de los estudios histológicos realizados en autopsias de pacientes fallecidos por crisis de asma severa.

Desde hace más de 3 décadas, diversos investigadores han estudiado la inflamación bronquial, de manera indirecta, a través de la determinación de las características de la expectoración de los enfermos asmáticos. En este aspecto, son bien conocidos los cambios importantes en las

características físico-químicas de la expectoración y el frecuente incremento en la cuenta de eosinófilos tanto en sangre periférica como en expectoración (6-7).

Durante la mitad de los años 80's, el empleo de procedimientos invasivos, como la fibrobroncoscopia, como el método para recuperar células de la vía aérea a través del lavado bronquioalveolar y la obtención de tejido por medio de biopsia de la mucosa bronquial, fue desarrollado en proyectos de investigación en pacientes con formas leves y moderadas de asma (8)

Este método diagnóstico invasivo, permitió el reconocimiento de la participación de la inflamación en la patogenia del asma, aún en los pacientes en buenas condiciones clínicas y funcionales.

Desafortunadamente, la fibrobroncoscopia no es un método diagnóstico rutinario para evaluar el asma, debido a que implica riesgos por ser un procedimiento invasivo, el equipo necesario no se encuentra disponible en la mayoría de los centros hospitalarios -aún en el segundo nivel de atención- y el personal que lo realiza y que procesa las muestras obtenidas debe ser entrenado especialmente, por lo que hasta el momento la fibrobroncoscopia en asma continúa siendo una herramienta más con fines de investigación.

En la actualidad se exploran otras técnicas diagnósticas, como la determinación del óxido nítrico en el aire exhalado de los pacientes, si bien se abre la posibilidad de que pueda ser un útil método diagnóstico, no invasivo, también es cierto que muy probablemente resulte costoso, lo cual limitaría su aplicación.

La expectoración es uno de los síntomas que acompaña al asma, puede ser abundante o escasa, fluida o extraordinariamente adherente y, sobre todo en niños pequeños, ser causa de muerte por obstrucción total de las vías aéreas pequeñas. Este material obtenido en forma espontánea, puede ser estudiado, sin molestias para el enfermo, tantas veces como se requiera.

En una muestra de expectoración es posible determinar, mediante técnicas sencillas y de bajo costo, el número y el tipo de células presentes, así como los cambios que suceden después del empleo de ciertas intervenciones, como por ejemplo el uso de medicamentos antiinflamatorios y/o broncodilatadores o el resultado del reto bronquial con agresores; también, es posible observar cambios ante situaciones clínicas como agudizaciones; por lo tanto, es posible que refleje de manera directa y no invasiva el grado y tipo de inflamación de las vías aéreas en el asmático.

OBJETIVO

El objetivo del presente trabajo fue conocer el número y tipo de células presentes en la expectoración espontánea de pacientes con asma estable y en crisis, correlacionando estos datos con el grado de severidad de los síntomas, el estado funcional respiratorio y el uso de diferentes antiinflamatorios esteroideos.

MATERIAL Y METODOS

El diseño del estudio es observacional, prospectivo, transversal y comparativo en pacientes con asma estable y asma en crisis. El protocolo fue aprobado por los Comités de Investigación Clínica y Bioética de la institución. A todos los pacientes se les invitó a participar en forma voluntaria, el proyecto les fue explicado y posteriormente firmaron un consentimiento informado.

Pacientes.

Todos los sujetos fueron pacientes adultos con diagnóstico establecido de asma, atendidos regularmente en la Clínica de Asma del Instituto, a quienes se les efectuó un interrogatorio dirigido sobre su sintomatología previa y actual, así como los medicamentos utilizados en las dos semanas previas al estudio, seguida de la exploración física tanto de vías aéreas superiores como de tórax.

Los pacientes fueron divididos en dos grupos: estables (GE), aquellos que acudían regularmente a su cita de control programada en la consulta externa, en quienes los síntomas no habían variado en el último mes y cuya espirometría era similar a la inmediata anterior. El segundo grupo, fue conformado por pacientes en crisis (GC), quienes habían sido admitidos en el servicio de urgencias por aumento importante en la frecuencia e intensidad de los síntomas respiratorios, con presencia de signos de decompensación y demostración de obstrucción funcional.

Fueron excluidos aquellos pacientes con infección bronquial o de vía aérea superior en el momento del estudio o con historia de haberla padecido en las últimas 4 semanas. También, se excluyeron a aquellos pacientes que no fueron capaces de proporcionar una muestra de expectoración o que estuvieran utilizando medicamentos diferentes a esteroides o broncodilatadores.

Espirometría.

A todos los sujetos les fue realizada una espirometría por personal previamente capacitado, siguiendo las recomendaciones técnicas internacionales, mediante un espirómetro de turbina Pony (Cosmed, Italia) que reúne los criterios de equipo aceptados por la American Thoracic Society (ATS).

De este estudio, sólo fueron considerados tres parámetros: Volumen Espiratorio Forzado del primer segundo (FEV1, por sus siglas en inglés), Capacidad Vital Forzada (CVF) y Flujo Espiratorio Máximo (FEM).

A los pacientes estables se le instruyó para suspender el uso de broncodilatador inhalado por lo menos 8 horas antes de presentarse a la espirometría, la cuál siempre fue realizada por la mañana. En cambio, a los pacientes en crisis se les realizó la espirometría en las primeras horas de su ingreso al servicio de urgencias, por lo que todos ellos habían estado recibiendo broncodilatadores estimulantes beta-2 adrenérgicos inhalados, metilprednisolona (60 mg cada 6 horas i.v.) y oxígeno por puntas nasales a 3 l. por minuto. Los 4 pacientes en crisis no internados en urgencias hicieron la espirometría después de 4 horas de haber utilizado el broncodilatador inhalado y habiendo utilizado entre 40 y 60 mg de prednisona oral 8 horas antes.

Citología de expectoración.

La muestra de expectoración fue proporcionada espontáneamente por el enfermo después de habersele realizado la espirometría. Los criterios para considerar una expectoración adecuada y tomada en cuenta para el estudio fueron:

- a) Macroscópicamente sin aspecto purulento.
- b) Microscópicamente con presencia de células de epitelio cilíndrico ciliado y macrófagos.

c) Las muestras conteniendo predominio de células de epitelio plano escamoso fueron descartadas ya que se consideran contaminadas con saliva y /o células de orofaringe.

El procesamiento de la expectoración fue realizado de acuerdo a la metodología empleada comunmente, la cuál consiste en:

Cuantificación del volumen total de expectoración. Posteriormente la muestra fue transferida a una caja de Petri en donde se separaron los tapones o fragmentos de moco de la saliva y se cuantificó el volumen de moco. Una vez separado el moco se añadieron 2 ml. de carbowax para impedir el estallamiento de las células y conservar su morfología. Posteriormente la muestra fue resuspendida en 30 ml. de solución buffer de fosfatos (PBS), con el fin de obtener una suspensión homogénea y que las células inflamatorias se separaran del moco. Esta muestra fue colocada en una mezcladora durante 3 a 4 segundos. El homogeneizado fue vertido en tubos de ensayo de 10 ml. y centrifugado a 1500 rpm durante 15 minutos. El sobrenadante se decantó y el precipitado conteniendo el paquete celular fue resuspendido en PBS y agitado en un vórtex. Se tomaron 40 microlitros de la resuspensión y se depositaron en un tubo de ensayo con 40 microlitros de azul tripán o cristal violeta como colorantes, posteriormente se colocaron en un hemocitómetro o cámara de Newbauer para su observación al microscopio (40x) y llevar a cabo el conteo total. De la resuspensión obtenida se obtuvo un aspirado con una pipeta Pasteur y se depositaron unas gotas en 2 laminillas previamente etiquetadas. Las muestras fueron fijadas con etanol al 95%, para después teñirlas con la técnica de Papanicolaou y Hematoxilina/Eosina. Se contaron un total de 200 células por laminilla diferenciándose células epiteliales, neutrófilos, eosinófilos, linfocitos y macrófagos.

El conteo se reportó en células/ml de acuerdo a la siguiente fórmula:

$$\frac{\text{Número de células contadas} \times \text{Dilución} \times 10 \times 10000}{\text{Número de cuadrantes}}$$

En donde la dilución es 1:2 (Factor de dilución 2).

10 = volumen de la cámara de Newbauer o hemocitómetro.

10000 = conversión de milímetros cúbicos a mililitros.

Numero de cuadrantes = 4

Las células obtenidas fueron expresadas de manera diferencial por mililitro de expectoración, así como en porcentaje.

El análisis estadístico se realizó en el paquete computarizado SYSTAT, las correlaciones del VEF1 contra eosinófilos totales se realizaron utilizando la r de Pearson y se consideró significativa una $p < 0.05$. La comparación de la celularidad en los grupos estudiados se efectuó con el análisis de varianza de una vía (ANOVA) y se consideró significativamente una $p < 0.05$.

RESULTADOS

Fueron estudiados clínica y funcionalmente 99 pacientes, sin embargo 22 de ellos fueron excluidos del estudio debido a que las muestras de expectoración fueron inadecuadas, por lo que finalmente se incluyeron en el estudio a 77 pacientes, 55 en el grupo estable (GE) y 22 en el grupo en crisis (GC).

La edad promedio fue mayor para los GC (52 años) que para los GE (38 años). El tiempo promedio de evolución de la enfermedad de los pacientes del grupo de asma estable fue de 12.5 años, mientras que en los enfermos en crisis fue de 14 años. Los parámetros funcionales muestran mayor obstrucción para los enfermos con asma en crisis: CVF 78% del predicho, FEV₁ 54% del predicho y FEM 51% del predicho, en comparación con 90%, 71% y 66%, respectivamente, de el grupo de pacientes estables. Todos estos parámetros mostraron grandes desviaciones (cuadro I).

El promedio del número de células totales por mililitro de expectoración fue de 2, 353, 611 en el GC, mientras que en el GE fue de 1. 830, 084. La cuenta diferencial expresada en porcentaje mostró una elevación en los eosinófilos y los macrófagos, en el grupo en crisis; sin embargo, ninguno de estos datos alcanzó significancia estadística (cuadro II).

La correlación entre el FEV₁ con el número de eosinófilos totales en expectoración para cada paciente, mostró una correlación negativa estadísticamente significativa ($r=0.25$, $p<0.05$) (gráfica 1).

En relación con el empleo de medicamentos en estos pacientes, se encontró que 29 enfermos no utilizaban ninguno, 22 del GE utilizaban beclometasona inhalada, 4 del mismo grupo utilizaban prednisona oral a dosis bajas de mantenimiento (10 a 20 mg. diarios), 4 del GC utilizaban prednisona oral a dosis de 40 a 60 mg y a 18 del GC, aquellos admitidos en urgencias, se les administraba metilprednisolona a la dosis señalada (cuadro III).

Al correlacionar las células encontradas en la expectoración en relación con el uso de diferentes los esteroides, se encontró que en los pacientes tratados con prednisona, la celularidad es menor a la encontrada en el grupo de beclometasona y en el de metilprednisolona (1, 145, 625 vs. 2, 145, 227 y 2, 353,611 células/ml, respectivamente). De manera interesante, se observó que esta celularidad es menor que la de los pacientes asmáticos estables que no empleaban esteroides; sin embargo, en este grupo sin uso de medicamentos antiinflamatorios la cuenta total es menor que la de los casos tratados con beclometasona y metilprednisolona.

El análisis de la diferencial de las células en relación con el tipo de esteroides no mostró diferencias estadísticamente significativas, sin embargo, llama la atención que existe una disminución porcentual de eosinófilos en el grupo de beclometasona a pesar de que la celularidad total es alta.

DISCUSION

El reconocimiento de la inflamación de las vías aéreas inferiores, es un concepto fundamental para comprender la patogenia del asma. La diversidad de las células inflamatorias involucradas, su interrelación y la amplia gama de mediadores químicos participantes implican una complicada red de eventos que suceden en el árbol bronquial.

La célula cebada o mastocito, juega un importante papel en la generación de la inflamación, especialmente durante la fase temprana (9). La liberación de potentes mediadores químicos preformados y formados *de novo*, algunos que promueven y perpetúan la inflamación bronquial, otros tienen propiedades quimiotácticas de otras células inflamatorias y algunos otros que producen daño epitelial directo, son algunos de los medios por los que estas células son consideradas como fundamentales en esta enfermedad.

Por otra parte, es bien conocida, desde hace varias décadas, la relación entre asma y eosinófilos. Clásicamente, este grupo celular muestra un incremento en la sangre periférica, pero no se había determinado cual era su papel como promotor de la inflamación bronquial. Ahora sabemos que esta célula estimula el inicio y la permanencia de la inflamación y el daño tisular, mediante la liberación de la Proteína Catiónica Eosinofílica y la Proteína Básica Mayor, causantes de importante lesión y destrucción del epitelio respiratorio. El número de eosinófilos se encuentra aumentado en las vías aéreas y en sangre periférica cuando hay evidencia de actividad de la enfermedad (10, 11). En algunos estudios este incremento se ha correlacionado con la gravedad de los cambios en la función pulmonar (12).

Los neutrófilos se han asociado a la respuesta aguda observada en las biopsias de pacientes con asma leve (13). Sin embargo, el incremento conjunto de neutrófilos y eosinófilos se relaciona principalmente con la respuesta tardía del asma (14-15).

Otras células inflamatorias, como son los linfocitos, los macrófagos y los basófilos, también se enlazan en estos eventos a través de la liberación de enzimas proteolíticas y factores quimiotácticos.

Hasta el momento, desde un punto de vista práctico, el médico cuenta para el estudio del enfermo asmático con la evaluación, en algunos casos subjetiva, de los datos clínicos, y con la determinación de las pruebas de función respiratoria, ambos criterios indican de manera general e indirecta el resultado de la suma de eventos promotores de la inflamación bronquial, de la contracción del músculo liso bronquial y del daño estructural; sin embargo, no permiten discernir en que grado están contribuyendo cada uno de estos elementos en la obstrucción.

Para estudiar la inflamación se han utilizado diferentes métodos, el estudio histopatológico de tejido bronquial de autopsias, la cuantificación de células especializadas, el estudio cualitativo y cuantitativo de mediadores químicos, de factores crecimiento, de sustancias broncoconstrictoras y broncodilatadoras del epitelio, la evaluación de la respuesta inmune, por citar sólo algunos ejemplos. Más recientemente, se ha intentado reconocer la utilidad de la fibrobroncoscopia, que por tratarse de un método invasivo, de alta especialidad, con riesgos y costoso, no es posible utilizarla como parte del arsenal diagnóstico en el estudio diario del paciente asmático.

El estudio de la expectoración podría darnos datos confiables en relación con lo que está sucediendo en el árbol bronquial, es un producto que se obtiene espontáneamente o que puede ser inducido sin riesgos, y en el cual se pueden hacer estudios tan sencillos como es la cuenta de células y el porcentaje de ellas, hasta sofisticados como son la medición de diferentes moléculas, marcadores celulares y actividad celular.

En este estudio, encontramos que, como era de esperarse, el número de células y de eosinófilos fueron mayores en los pacientes en crisis y que, en todos los casos, la cuenta de eosinófilos se encontró por arriba en comparación con lo esperado para sujetos sanos, en los que mediante

fibrobroncoscopia, se encuentra un 88% de macrófagos, un 12% de linfocitos y prácticamente ningún eosinófilo o linfocito (16).

El eosinófilo, se describe como la célula clave en el proceso inflamatorio de los pacientes asmáticos y el aumento en su número y actividad se correlaciona con un deterioro en las pruebas de función pulmonar. Así, observamos en este trabajo una correlación inversa del FEV1 con el número total de eosinófilos ($r=0.25$, $p<0.05$), similar a los resultados obtenidos en muestras tomadas en lavado broncoalveolar, en donde la cuenta de eosinófilos correlaciona con el grado de obstrucción de la vía aérea (17-19).

Actualmente se recomienda el uso de esteroides en todos los casos de asma persistente para controlar la inflamación, sin embargo, hay quien sostiene que la medicación con esteroides no tiene efecto en el grado de eosinofilia en expectoración, al igual que los beta-2 agonistas y la teofilina (4). En nuestro estudio, aunque sin significancia estadística, el número de eosinófilos fue menor en el grupo de pacientes que utilizaban beclometasona, un esteroide inhalado que, a dosis mucho menores que los esteroides utilizados por vía sistémica, es capaz de controlar con gran eficacia al asma que requiere tratamiento sostenido.

Llama la atención el que en los pacientes que no usaban ningún esteroide, estas células se encontraran en mayor número que en el grupo de beclometasona, aún cuando ambos fueron parte del grupo de pacientes estables. Por otra parte, los casos que utilizaban metilprednisolona o prednisona son casos graves en los cuales estos medicamentos no parecen haber sido capaces de controlar el número de eosinófilos.

En algunos estudios se ha reportado un incremento de neutrófilos en las fases temprana y tardía del asma, mientras que en otros no se reporta tal incremento (19-20). En nuestros pacientes no observamos cambios porcentuales en ellos ni en los linfocitos, mientras que los macrófagos se elevaron en relación con el aumento total del número de células.

El no encontrar diferencias significativas en la mayoría de los parámetros, podría deberse al diferente número en los grupos estudiados y a las amplias desviaciones en cada medición, sin embargo, algunos de los datos muestran tendencias que nos hacen suponer que el estudio de la expectoración del paciente asmático puede ser un método útil en la evaluación de la inflamación bronquial del paciente asmático y en el seguimiento de la respuesta al tratamiento.

CONCLUSIONES

En general, en los pacientes asmáticos existe una correlación inversa entre la cuenta total de eosinófilos en expectoración y el VEF1 ($r=0.25$, $p<0.05$).

No tuvieron significancia estadística las diferencias en otras células, sin embargo, existe una tendencia al aumento de células totales y eosinófilos en los pacientes en crisis y una disminución de eosinófilos en aquellos que utilizaban beclometasona.

El estudio de la expectoración del paciente asmático es un método sencillo, no invasivo, de bajo costo, más accesible en los diferentes niveles de atención a la salud, que puede ser útil para la evaluación de la inflamación bronquial y servir como parámetro de seguimiento.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Guidelines for the diagnosis and management of asthma. Expert panel report 2. National Institutes of Health, USA. 1997.
2. **Laitinen LA., Heino M., Laitinen A., Kava T., Haahtela T.** Damage of airway epithelium and bronchial reactivity in patients with asthma. *Am Rev Respir Dis*; 131: 599-606. 1985.
- 3.- **Boushey H. and Holtzman M.** Experimental airway inflammation and hiperreactivity. *Am Rev Respir Dis*; 13: 312-313, 1985.
- 4.- **De Monchy J., Kauffman H., Venge P.** et al. Bronchoalveolar eosinophilia during allergen induced late asthmatic reactions. *Am Rev Respir Dis*; 131: 373-377. 1985.
- 5.- **Nadel J.** Inflammation and asthma. *J Allergy Clin Immunol*; 75: 651-653. 1984.
6. **Pin I., Freitag A., O'Byrne P.,** et al. Changes in the cellular profile of induced sputum after allergen- induced asthmatic responders. *Am Rev Respir Dis*; 145: 1265-1269. 1992.
- 7.- **O'Connell M., Baird L., Campbell A.** Sputum Eosinophilia in Chronic Bronchitis and Asthma. *Respiration*; 35: 65-72. 1978.
- 8.- **Van Vyve T., Chanez P., Lacoste J.,** et al. Comparison between bronchial and alveolar samples of bronchoalveolar lavage fluid in Asthma. *Chest*; 102: 356-360. 1992.
- 9.- **Gibson P., Girgis-Gabardo A., Morris M.,** et al. Cellular characteristic of sputum from patients with asthma and chronic bronchitis. *Thorax*; 44: 693-699. 1989.
- 10.- **Horn B., Robin E., Theodore J., and Van Kessel A.** Total eosinophil counts in the management of bronchial asthma. *N Eng J Med*; 292: 1152-5. 1975.
- 11.- **Bradley BL., Azzawi M., Jacobson M, Assoufi B., Collins JV., Irani AM., Schwartz LB., Durham SR., Jeffery PK., Kay AB.** Eosinophils, T-lymphocytes, mast cells, neutrophils, and macrophages in bronchial biopsy specimens from atopic subjects without asthma and normal

ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA

control subjects and relationship to bronchial hyperresponsiveness. *J Allergy Clin Immunol*; 88: 661-74. 1991.

12.- **Openshaw P., Turner-Warwick M.** Observations on sputum production in patients with variable airflow obstruction; implications for the diagnosis of asthma and chronic bronchitis. *Respiratory Medicine*; 83: 25-31. 1989

13.- **Busse WW., Parry DE.** The biology of asthma. In: *Pulmonary Diseases and disorders*. Chap 47. Ed Fishman A. Ed. Mc Graw-Hill 1998, Third ed. 1998. U.S.A.

14.- **Griffin E., Hakansson L.** et al Blood eosinophil number and activity in relative to lung function in patients with asthma and with eosinophilia. *J Allergy Clin Immunol*; 87: 548-557. 1991.

15.- **Walker C., Kaegi M, Braun P. an Blaser K.** Activated T cells and eosinophilia in bronchoalveolar lavages from subjects with asthma correlated with disease severity. *J Allergy Clin Immunol*; 88: 935-942. 1991.

16.- **Selman M.** Lavado bronquioalveolar, En: *Neumopatías intersticiales difusas*, capítulo 3. Editorial Médica Panamericana, 1996. 1ª. Edición, México.

17.- **Pin I., Gibson P., Kolendowicz R.,** et al. Use of induced sputum cell counts to investigate airway inflammation in asthma. *Thorax*; 47: 25-29. 1992.

18.- **Bousquet J., Chanez P., Lacoste JY., Barneon G.,** et al. Eosinophilic inflammation in asthma. *N Eng J Med*; 323: 1033-9. 1990.

19.- **Adelroth E., Rosenhall L, Johansson SA., Linden M, Vege P.** Inflammatory cells and eosinophilic activity in asthmatics investigated by bronchoalveolar lavage. *Am Rev Respir Dis*; 142: 91-99. 1990.

20.- **Fabbri L., Boschetto P. and Zocca E.** Bronchoalveolar neutrophilia during late asthmatic

Cuadro I. CARACTERISTICAS GENERALES DE LOS PACIENTES PROMEDIO \pm DESVIACIÓN ESTÁNDAR *

	ASMA ESTABLE	ASMA EN CRISIS
Número	55	22
Edad (años)	38 \pm 14	52 \pm 13
Evolución (años)	12.5 \pm 14.5	14 \pm 16
CVF %	90 \pm 25	78 \pm 24.6
VEF1 %	71.5 \pm 27.15	54 \pm 21.8
FEM %	66.5 \pm 32.5	51 \pm 51.5

* No se encontraron diferencias estadísticamente significativas por prueba de t de Student entre los grupos estudiados

CVF = Capacidad Vital Forzada, expresada en porcentaje del predicho.

VEF1 = Volumen espiratorio forzado en el primer segundo, expresado en porcentaje del predicho.

FEM = Flujo espiratorio máximo, expresado en porcentaje el predicho.

Cuadro II. CELULARIDAD EN EXPECTORACION*

	ASMA ESTABLE	ASMA EN CRISIS
Número	55	22
Células totales (cels/ml)	1,830,084	2,353,611
Eosinófilos (%)	3 (3.6)	4.6 (3.7)
Linfocitos (%)	12.7 (6.8)	11.4 (6.3)
Neutrófilos (%)	31.7 (18.4)	35.3 (17.5)
Macrófagos (%)	45.8 (19.2)	61.1 (91)

Las células totales, los eosinófilos y los macrófagos se encuentran incrementados en el grupo en crisis en comparación con el grupo de enfermos con asma estable, sin embargo la diferencia observada no fue estadísticamente significativa. Para los otros grupos celulares las cifras son similares.

* Los valores son promedios con DE.

Cuadro III. CELULARIDAD Y ESTEROIDES*

	SIN ESTEROIDES	BECLOMETASONA	PREDNISONA	METILPREDNISOLONA
Número	29	22	8	18
Células totales (cels/ml)	1, 779, 827	2, 145, 227	1, 145, 625	2, 353, 611
Eosinófilos (%)	3.5 (4)	1.7 (1.4)	4.6 (5.2)	4.6 (3.7)
Linfocitos (%)	12.4 (8.7)	13.6 (4.1)	11.3 (5.4)	11.4 (6.3)
Neutrófilos (%)	64 (38)	55 (29)	74 (47)	68 (34)
Macrófagos (%)	44.5 (32)	51 (13)	37.5 (19)	61 (91)

Los pacientes fueron divididos en 4 grupos de acuerdo al uso y tipo de esteroides empleados. La celularidad en expectoración se encontró ligeramente disminuida en el grupo tratado con prednisona; en contraparte, la celularidad total fue mayor en los casos agudizados atendidos en el servicio de urgencias, que requirieron el empleo de metilprednisolona. De manera interesante, la beclometasona disminuyó la población celular de eosinófilos, incluso comparativamente con los pacientes que no usaban esteroide. En ninguno de los grupos se encontraron diferencias estadísticamente significativas.

* Los valores son promedios con DE.

Fig. 1. Correlación entre el VEF1 y la cuenta total de eosinófilos en expectoración. El VEF1 se expresa en litros y los eosinófilos en células por mililitro de expectoración. Se observa una correlación negativa estadísticamente significativa ($r = -0.25$, $p < 0.05$).

