

Ateneo de un caso clínico: Mujer de 71 años con asma de difícil control

Autores: Gabriela Tabaj¹, Mariana Salomón¹, Cecilia González Ginestet¹, Georgina Gramblicka¹, María Victoria Gallardo¹, Paola Orausclio², Santiago Rossi², Karen Simón¹, Inés Cantarelli³, Glenda Ernst⁴, Patricia Malamud¹

Correspondencia:

Gabriela Tabaj
E-mail: gabrielatabaj@gmail.com

¹Servicio de Neumonología Clínica. Hospital del Tórax Dr. Antonio A. Cetrángolo

²Diagnóstico por Imágenes. Hospital del Tórax Dr. Antonio A. Cetrángolo

³Otorrinolaringología. Hospital del Tórax Dr. Antonio A. Cetrángolo

⁴Servicio de Neumonología Clínica. Hospital Británico de Buenos Aires

Dra. Salomón: Se presenta el caso de una mujer de 71 años de edad, tabaquista pasiva, con historia de internaciones múltiples debido a episodios agudos de asma bronquial. Como antecedentes de relevancia, ella presentaba hipertensión arterial, hipotiroidismo y diagnóstico de asma con atopía y rinitis alérgica desde la adolescencia. Refería un franco empeoramiento de los síntomas desde hacía aproximadamente 24 meses. Para su asma estaba en tratamiento con budesonide 640 mcg diarios, formoterol 18 mcg diarios, montelukast 10 mg diarios, tiotropio 18 mcg diarios. Además recibía fluticasona nasal, omeprazol 40 mg, cinitaprida, levotiroxina y losartán. Pese a estar tratada con la medicación antes mencionada, persistía sintomática desde el punto de vista respiratorio con sibilancias audibles, disnea y tos requiriendo en varias oportunidades internación en sala general. Ella negaba exposición a hongos domésticos, ácaros, no tenía animales ni hobbies. Realizaba los quehaceres de su hogar, pero no mezclaba lavandina con detergentes ni otros productos irritantes.

Dra. Malamud: ¿Cómo se interpretó el cuadro?

Dra. Salomón: El cuadro se interpretó como un asma grave no controlada.

Dra. Tabaj: ¿Podemos revisar los estudios complementarios?

Dra. Salomón: La espirometría era normal con un volumen espiratorio en el primer segundo de (VEF_1) de 1,69 litros lo que correspondía a 89% del valor predictivo. La prueba broncodilatadora era positiva. Los volúmenes pulmonares revelaron hiperinsuflación y atrapamiento aéreo con una capacidad pulmonar total (CPT) de 6,79 litros (143%), volumen residual (VR) de 4,19 litros (196%) y relación VR/CPT de 61. La capacidad de difusión de monóxido de carbono (DLCO) estaba aumentada (122%). Se realizó además “prick test”

o prueba de testificación cutánea para antígenos que fue positivo para ácaros domésticos, de depósito, pelo de perro y aspergillus.

Dra. Gramblicka: ¿en el laboratorio presentaba alguna alteración?

Dra. Salomón: Sí, se constató eosinofilia periférica de 48% (6 10e9/l) con inmunoglobulina E (IgE) de 1450 UI/l.

Dra. Tabaj: Es muy importante ante una paciente con asma no controlada, pese a un tratamiento optimizado, con eosinofilia en sangre periférica y valores tan elevados de IgE, descartar la presencia de otras entidades nosológicas que puedan empeorar el asma o bien descartar diagnósticos alternativos de eosinofilia pulmonares como las micosis broncopulmonares alérgicas y las vasculitis. ¿Se solicitaron más estudios de laboratorio?

Dra. González Ginestet: Sí, ante esa posibilidad se solicitaron las siguientes determinaciones: inmunodifusión para *Aspergillus* negativa, anticuerpos totales contra *Aspergillus* negativo, alérgenos del RAST 1 y 2 negativos, ANCA por inmunofluorescencia indirecta negativo.

Dra. Cantarelli: Además se realizó rinofibrolaringoscopia que informó epiglotis y cartílagos aritenoides congestivos y edematizados, corona laríngea congestiva y cuerdas vocales libres y móviles, compatible con laringitis por reflujo gastroesofágico.

Dra. Salomón: Ante la persistencia de los síntomas bronquiales y siguiendo con el tratamiento escalonado para asma, se decidió iniciar terapia con omalizumab (anticuerpo monoclonal anti IgE) a dosis de 600 mg cada 15 días durante 16 semanas. En el transcurso de dicho periodo, la paciente continuó sintomática, requirió dos internaciones en sala por asma aguda y persistió con síntomas diurnos diarios a pesar de estar con tratamiento óptimo. Más aún, se evidenció descenso paulatino del VEF_1 y se do-

cumentó un valor, luego de la última externación, de 0,96 litros (52%). Se indicó además macrólidos (azitromicina) trisemanal sin mejoría.

Dra. Malamud: Ante un cuadro de estas características, es fundamental descartar patologías asociadas. ¿Cómo continuaron el estudio de la paciente?

Dra. González Ginestet: Solicitamos tomografía computada de tórax de alta resolución (TCAR). Dra. Orausclio, ¿podemos revisar las imágenes?

Dra. Orausclio: La TCAR (Figuras 1 y 2) puso de manifiesto la presencia de áreas de mayor atenuación que alternaban con otras de menor atenuación conformando el patrón característico de “perfusión en mosaico”. En los cortes en espiración estas áreas se acentúan con lo cual inferimos que se trataba de atrapamiento aéreo. Además, se evidenciaron sutiles dilataciones bronquiales con engrosamiento de sus paredes, de aspecto inflamatorio crónico. Llamaba la atención la presencia de una reducción espiratoria de la luz de la vía aérea central. La TC de macizo cráneo facial no mostró particularidades.

Dra. Gramblicka: Ante la posibilidad de traqueo-malacia se solicitó videobroncoscopia que fue realizada en el Hospital Cetrángolo en donde no se evidenció ninguna alteración, a excepción de abundantes secreciones filamentosas. El recuento celular del lavado broncoalveolar (LBA) fue normal y los cultivos para gérmenes comunes, BAAR y hongos negativos.

Dra. Tabaj: Entonces estamos ante una paciente asmática de 71 años, no fumadora, con síntomas bronquiales persistentes pese a tratamiento con altas dosis de esteroides inhalados, beta agonistas de larga duración, antimuscarínicos de larga duración, anti-IgE y macrólidos; en la cual se han descartado entidades nosológicas como micosis broncopulmonar alérgica, bronquiectasias, sinusitis, compromiso de la vía aérea central.....Que

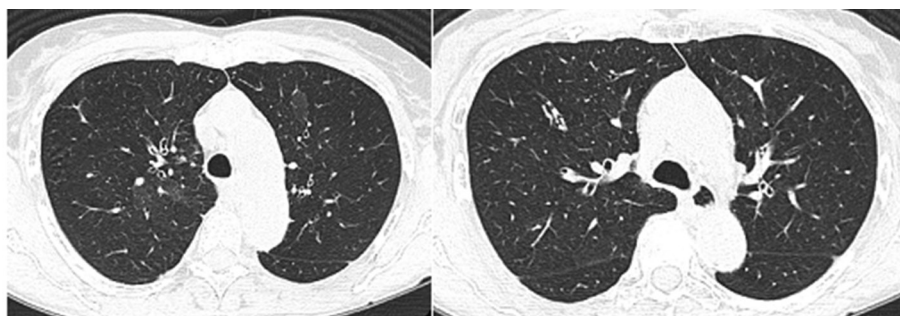
pese a todo evoluciona con deterioro de la función pulmonar..... Lo primero que uno se plantea es si realmente estamos ante un cuadro de “asma bronquial”.

Dra. Malamud: El asma bronquial es una enfermedad común, pero heterogénea, con compromiso inflamatorio crónico de la vía aérea. El asma se asocia a una historia de síntomas respiratorios (disnea, sibilancias, opresión torácica, tos) y a una limitación espiratoria variable al flujo aéreo. Remarquemos que tanto los síntomas como la repercusión funcional de limitación al flujo se caracterizan por su variación a través del tiempo y por la intensidad de su presentación. Múltiples factores pueden ser mencionados como los desencadenantes de dicha variación: ejercicio físico, cambios climáticos, infecciones virales respiratorias, exposición a alérgenos o irritantes.

Los pacientes pueden resolver los síntomas y la limitación al flujo de manera espontánea o a través de un tratamiento médico adecuado, pero también pueden desarrollar episodios de empeoramiento sintomático y funcional (exacerbaciones). La hiperreactividad bronquial a diversos estímulos y la inflamación crónica de la vía aérea se asocian al asma, aún en la ausencia sintomática y espirometría normal, con normalización tratamiento mediante.

El diagnóstico se basa en la historia episódica de síntomas respiratorios (variables en tiempo e intensidad, con empeoramiento nocturno –matutino, con desencadenantes identificados) asociado a una limitación espiratoria al flujo aéreo (variabilidad excesiva más limitación al flujo)¹⁻³.

Nuestra paciente presentaba una historia de años con síntomas episódicos recurrentes variables en intensidad, más variabilidad y obstrucción confirmada al flujo aéreo, reiteradas internaciones por exacerbación pese a un tratamiento optimi-



Figuras 1 y 2. Imágenes de la tomografía computada de tórax con cortes de alta resolución

zado acorde a severidad con buena adherencia y control de sus comorbilidades más la exclusión de diagnósticos alternativos.

Creo que se trata de un asma severa.

Dra. Gramblicka: Es fundamental en estos pacientes disponer de índices objetivos que nos permitan mejorar el control del asma y optimizar su tratamiento. Lo ideal, dado el carácter inflamatorio del asma bronquial, sería contar con un parámetro que midiera de forma no invasiva la inflamación de las vías respiratorias. El examen citológico de las muestras de esputo obtenidas de pacientes con patología inflamatoria, infecciosa o tumoral del aparato respiratorio se ha utilizado en clínica desde hace más de un siglo. Hallazgos como los cristales de Charcot-Leyden, espirales de Curschmann o cuerpos de Creola se han considerado como característicos en los pacientes con asma. Además, la determinación del número de eosinófilos en las muestras de esputo se ha postulado como un parámetro útil para el diagnóstico y control evolutivo del asma. Ya en la década de 1990 se rescató el análisis del esputo inducido mediante la inhalación de solución salina hipertónica⁴.

Dra. Ernst: En 1989, Gibson y colaboradores⁵ describieron un método para obtener muestras de esputo incluso en individuos que no presentaban expectoración de manera espontánea, basado en la inhalación de solución salina hipertónica. El estudio de estos especímenes (esputo inducido) despertó importantes expectativas, debido a su carácter poco invasivo. Particularmente, el estudio citológico de las muestras de esputo inducido permite diferenciar dos “patrones inflamatorios” diferentes: el de la inflamación eosinofílica y el de la neutrofílica.

Dra. Gallardo: En este caso sería de gran utilidad conocer el perfil celular del esputo ya que se constató que la eosinofilia en el esputo puede permitir diferenciar a sujetos asmáticos de individuos sanos o con otras enfermedades respiratorias como infecciones, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, etc.⁶ y que además; los valores de eosinófilos en el esputo se modificaban paralelamente a los cambios en la exposición alérgica y en el control clínico del asma⁷⁻⁹, lo que permitió establecer límites de normalidad en sus valores. Globalmente, la presencia de eosinofilia en el esputo permitiría predecir una buena respuesta clínica al tratamiento corticoide, mientras que su ausencia inicial indicaría una resistencia a dicho tratamiento. En pacientes con asma de difícil con-

trol, el estudio del esputo ayuda a determinar si la dosis de corticoides es suficiente o indicar que el paciente no está cumpliendo con el tratamiento. En pacientes con tos crónica que presentan eosinofilia en el esputo, los esteroides inhalados son igualmente eficaces, aunque en algunos casos la prednisona oral puede ser necesaria. La presencia de más de 2.5% de eosinófilos nos habla a favor de un “fenotipo eosinofílico”.

Dra. Malamud: Los pacientes con inflamación eosinofílica pudieran beneficiarse en su tratamiento con los anticuerpos monoclonales bloqueadores del Receptor de la IL-5, expresado en diversas células incluyendo eosinófilos y basófilos. Dicho bloqueo impide el reclutamiento, la activación y movilización de los eosinófilos, los que descienden en número en sangre periférica, médula ósea y tejidos, incluyendo vía aérea y parénquima pulmonar¹⁰.

Dra. González Ginestet: Se solicitó **análisis de esputo inducido** donde se observó un recuento de eosinófilos mayor de 20% (valor de referencia <2,5%) (ver figura 3); se inició ciclo de tratamiento con esteroides sistémicos por vía oral: meprednisona 40 mg diarios durante 15 días. Luego de dicho periodo, la paciente no presentó mejoría clínica ni funcional. A pesar de la baja sospecha de colapso dinámico de la vía aérea, decidimos internar de manera programada a la paciente con el objetivo de intentar una prueba terapéutica con ventilación no invasiva. Se realizó espirometría el día de la internación: CVF 1,84 (74%), VEF₁ 1,03 (56%) y relación VEF₁/CVF 56. Luego de 24 horas de la internación y sin mediar nuevo tratamiento, la paciente refirió sentirse francamente mejor. Se repitió espirometría que evidenció CVF 2,52 (101%), VEF₁ 1,74 (94%) y relación VEF₁/CVF 69 para un límite inferior a la normalidad (LIN) de 63. Ante la franca mejoría clínica y funcional, se re-interrogó a la paciente de manera dirigida y ella reveló que **dormía con almohada de plumas desde hacía aproximadamente 2 años, momento en el cual los síntomas habían empezado a empeorar.**

Dra. Salomón: La paciente fue dada de alta con instrucciones de desvincularse de la exposición a la almohada de plumas. Se suspendieron el omalizumab y la prednisona. Evolucionó de manera favorable con mejoría de los síntomas manteniendo valores espirométricos dentro de los parámetros normales. La última espirometría realizada luego de un mes de la externación sin esteroides sistémi-

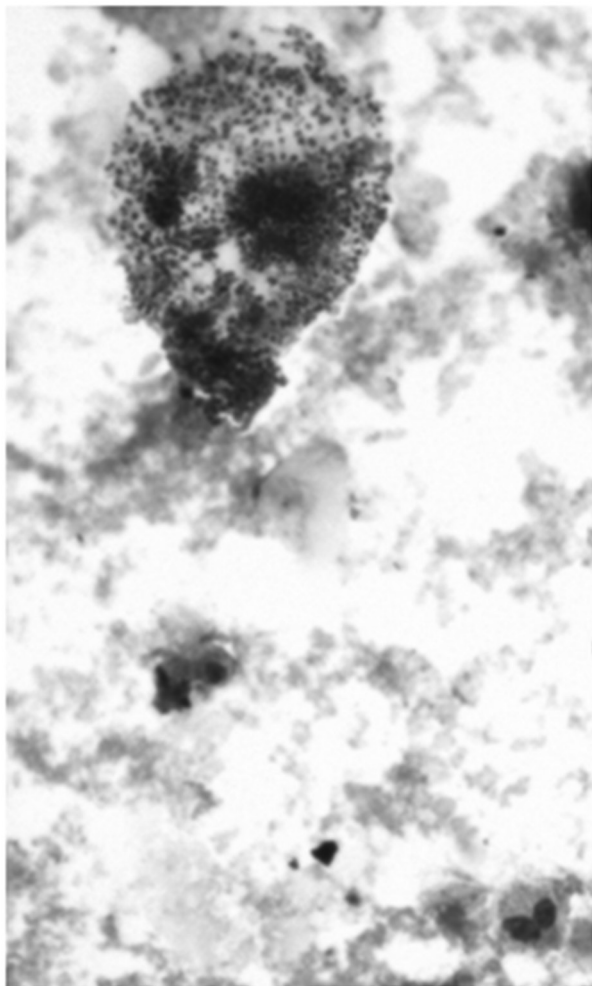


Figura 3. Microscopía del esputo inducido: se observa aumento del recuento de eosinófilos y la presencia de una colonia de bacterias

cos ni omalizumab y ya desvinculada del supuesto antígeno mostró una CVF de 2,63 l (106%), VEF₁ 1,83 l (98%) y VEF₁/CVF 73 (LIN 63).

Conflictos de interés: GT ha recibido financiación para asistir a congresos de medicina respiratoria por parte

de compañías de la industria farmacéutica: GSK, BI, DOSA, Novartis; ha participado como disertante en simposios organizados por la industria farmacéutica (BI) sobre Fibrosis Pulmonar Idiopática. GE ha recibido financiación para asistir a congresos de medicina respiratoria por parte de DOSA. IC ha recibido financiación por parte de las compañías farmacéuticas Casasco y Phoenix para hospedaje y beca en congresos de ORL. PM ha recibido financiación de Tuteur para asistencia al Congreso ERS 2015; participa como investigadora en estudios patrocinados por los laboratorios GSK, AstraZeneca, Pharmaxis.

Bibliografía

1. From the Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Global Initiative for Asthma (GINA) 2015. En: <http://www.ginasthma.org/>.
2. Consenso Latinoamericano sobre el Asma de Difícil Control. Actualización 2008. *Drugs of Today* 2008; 44: 1-43.
3. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *Eur Respir J* 2014; 43: 343-373.
4. Fahy JV, Liu J, Wong H et al. Cellular and biochemical analysis of induced sputum from asthmatic and from healthy subjects. *Am Rev Respir Dis* 1993; 147: 1126-1131.
5. Gibson PG, Girgis-Gabardo A, Morris MM et al. Cellular characteristics of sputum from patients with asthma and chronic bronchitis. *Thorax* 1989; 44: 689-92.
6. Olaguibel J, Álvarez M, García B et al. The study of the inflammation of the airway in bronchial asthma by cytological and chemical analysis in the fluid phase of samples taken by sputum induction. *An SistSanitNavar* 1998; 21: 173-186.
7. Álvarez MJ, Olaguibel JM, García BE et al. Comparison of allergen-induced changes in bronchial hyperresponsiveness and airway inflammation between mildly allergic asthma patients and allergic rhinitis patients. *Allergy* 2000; 55: 531-539.
8. Green RH, Brightling CE, McKenna S et al. Asthma exacerbations and sputum eosinophil counts: a randomised controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 1715-1721.
9. 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.
10. Castro M, Wenzel S, Bleeker E et al. Benralizumab, an anti-interleukin 5 receptor α monoclonal antibody, versus placebo for uncontrolled eosinophilic asthma: a phase 2b randomised dose-ranging study. *Lancet* 2014; 2: 879-890.