



**COMPARACIÓN DE DIFERENTES PARÁMETROS DE EVALUACIÓN EN
SUJETOS CON ASMA MODERADA ESTABLE SIN EXACERBACIÓN
MICROBIANA, TRATADOS CON SALMETEROL-FLUTICASONA VS
CICLESONIDA Y SALBUTAMOL A DEMANDA**

Informe Final (Período 2007-2009) Proyecto: 06/J275

Sagua M*, Elías P**, Telechea A*, Molina A***, Garófoli A****, Fazio C****,
Montbrun M*, Yunes R**, Montoya P. **_****

*Área Microbiología, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de
Cuyo

**Área Farmacología, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de
Cuyo

***Área Clínica Médica, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de
Cuyo

****Servicio de Neumonología, Hospital Militar Mendoza

RESUMEN

El asma es una entidad clínica caracterizada por la combinación de tres factores: obstrucción de la vía aérea con reversibilidad espontánea y/o farmacológica, hiperreactividad bronquial e inflamación local. Existen numerosas alternativas farmacológicas para el tratamiento de esta enfermedad. En el presente trabajo se compararon parámetros de evaluación del estado asmático moderado, los episodios de exacerbación de etiología bacteriana y la colonización bucal por hongos en dos grupos de pacientes; 15 tratados con ciclesonida en dosis alta y salbutamol a demanda y 13 con salmeterol fluticasona en dosis fija durante 300 días de tratamiento. Hasta el momento se observó que ambas alternativas terapéuticas son válidas para el control de la enfermedad, ya que a pesar de la presencia en esputo, de bacterias potencialmente capaces de producir exacerbaciones, estas no ocurrieron durante el tiempo del estudio. La colonización por hongos de la cavidad oral se presentó en ambos grupos. Los parámetros de función pulmonar fueron comparables.

Introducción

El asma bronquial crónico de severidad moderada es una entidad clínica y funcional, caracterizada por importante obstrucción bronquial, acompañada de tos, disnea y sibilancias, resultados estos, del importante proceso inflamatorio local e hiperreactividad de la vía aérea (11). Algunas propuestas terapéuticas, promueven la utilización de combinación de agonistas de acción prolongada más corticoides inhalados (2). Sin embargo en el presente trabajo se evaluó la utilidad de la monoterapia con corticoides inhalados como ciclesonida y un beta-agonista de acción corta (salbutamol) a demanda comparado con el tratamiento de rutina consistente en un beta-agonista de acción prolongada como el salmeterol más fluticasona (5). Para ello se midieron en los pacientes incluidos en el estudio, parámetros indicadores de obstrucción de vía aérea y proceso inflamatorio presentes en la misma.

Se utilizaron diferentes métodos de medición de la inflamación local, como la evaluación de la celularidad de la expectoración caracterizada por aumento de eosinófilos y otras células, resistencia de la pequeña y gran vía aérea y la capacitancia reactiva del pulmón por medio de nuevos métodos diagnósticos como el Sistema de Oscilometría de Impulso (IOS) (7,9). Esta herramienta de última generación, detecta tempranamente los cambios en la función pulmonar originado por diversas enfermedades respiratorias como asma, EPOC, etc.) midiendo resistencia R5-R15 como indicadores de la resistencia de la pequeña vía aérea, R5 resistencia total y R25 resistencia de la gran vía aérea (4).

Son esperables las exacerbaciones de etiología bacteriana en estos pacientes cuando son colonizados principalmente por *Streptococcus pneumoniae*, *Branhamella catarrhalis* y *Haemophilus influenza* (3,10). Un efecto adverso

frecuente en pacientes con asma crónico que utilizan corticoides inhalados a largo plazo es la colonización orofaríngea por hongos.

Los objetivos del presente proyecto fueron: - 1-Determinar dos grupos de pacientes con asma moderada, tratados con una combinación de un agonista de acción prolongada más corticoide inhalado y otro grupo con monodroga (ciclesonida) y beta agonista (salbutamol) a demanda respectivamente, que reúnan todos los criterios de inclusión y ninguno de exclusión previstos para el estudio 2- Efectuar medición del proceso inflamatorio a través de: espirometría espiratoria forzada, Sistema de Oscilometría de Impulso (IOS) y celularidad del esputo inducido 3- Descartar la colonización bacteriana por agentes etiológicos que exacerban la enfermedad por cultivos de esputo obtenido por inducción con solución salina 3% , 4-Determinar la colonización con hongos, fundamentalmente del género *Candida* en cavidad orofaríngea, 5- Comparar incidencia de exacerbaciones bacterianas en ambos grupos de pacientes, 6- Evaluar la calidad de vida de los pacientes mediante un cuestionario estandarizado.

Materiales y métodos

Diseño del estudio:

En la Figura 1, se presenta el diseño abreviado del presente trabajo, donde se observan las condiciones farmacológicas previas de los pacientes para ingreso al protocolo y los diferentes procedimientos llevadas a cabo en las visitas médicas programadas a lo largo de 300 días de tratamiento.

Métodos estadísticos:

Se utilizó Test de Fisher, t de Student y Chi Cuadrado

Selección de los pacientes

Se pre seleccionaron 33 sujetos asmáticos moderados que concurrían al Instituto de Salud Respiratoria (INSARES), ubicado en ciudad de Mendoza, con firma previa de consentimiento informado para su ingreso al estudio. Se llevaron a cabo análisis clínicos de rutina, espirometría forzadas pre y post broncodilatador y cuestionarios de calidad de vida para conocer el “estatus” inicial de los pacientes. Cinco de ellos que habían sido preseleccionados no reunieron los criterios de inclusión. Tres de los cuales si bien tenían FEV₁ (Volumen espiratorio forzado en el primer segundo) acordes para su ingreso al estudio, no cumplieron con los valores de reversibilidad bronquial post broncodilatador (salbutamol 400 µg) mayor al 12 % o de más de 200 ml. Los dos pacientes restantes no ingresaron por valores fuera de rango normal en sus análisis clínicos de función hepática (µGT (gamma glutamil transpeptidasa y fosfatasa con valores altos).

Durante este período se encontraban con regimenes de corticoides inhalados y broncodilatadores estables con formoterol/budesonida o su equivalente (con un mínimo de 21 días sin cambios terapéuticos antes del ingreso al estudio) y un período intermedio de lavado (washout) sin corticoides inhalados de 15 días y mantenimiento a demanda con salbutamol (beta agonista de acción corta). Luego de efectuar los procedimientos finales de selección, se determinaron aleatoriamente dos grupos de pacientes, que cumplían con todos los criterios de inclusión y ninguno de exclusión: Grupo I (13 sujetos con indicación de una combinación de salmeterol-fluticasona en dosis fija de 50/250 mg dos veces por día y el Grupo II (15 sujetos con indicación de ciclesonida en dosis diaria de 640 mg y salbutamol a demanda).

En la Tabla 1, se muestran las características demográficas de los pacientes ingresados al estudio, al igual que los valores espirométricos y de reversibilidad bronquial ante la administración de 400 mcg de salbutamol, la cual fue mayor al 12 % en todos los casos, como condición de ingreso al protocolo.

Laboratorio de Función Pulmonar

Las espirometrías y la Oscilometría se llevaron a cabo entre las 7 y las 11 de la mañana con indicación previa a los pacientes de 12 h previas de abstinencia a salbutamol.

Espirometrías forzadas

Se llevaron a cabo en espirómetro COSMED® y se midieron Volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV₁), Capacidad Vital Forzada (CVF) y FEF25-75 (MEF). Se realizaron tres maniobras reproducibles y se seleccionó la mejor para la tabulación. Para determinar porcentaje de reversibilidad bronquial, se dispensaron 4 disparos (puff) de salbutamol en aerosol (400 mcg) , se dejó actuar durante 15 min y se realizó espirometria forzada post broncodilatador. Se efectuó corrección manual de los parámetros espirométricos utilizando la siguiente fórmula según normas internacionales:

$$\frac{\text{FEV1 post broncodilatador (L)} - \text{FEV1 pre broncodilatador (L)}}{\text{FEV1 pre broncodilatador (L)}} \quad \boxed{\% \text{ de reversibilidad}}$$

Sistema de Oscilometría de Impulso (IOS)

Se utilizó Oscilómetro Jaeger Master Screen®. Las mediciones R5-15, R25 y R5 se efectuaron a volumen corriente según indicación para este procedimiento. Se realizaron tres maniobras y se seleccionó la mejor.

Control de la colonización bacteriana por cultivo de esputo inducido.

Se recolectó muestra de esputo inducido con solución salina al 3% suministrada a través de un nebulizador ultrasónico en tres etapas de 7 min, recolectando entre medio la secreción obtenida. Parte de la muestra se utilizó para efectuar cultivo en medio agar sangre, agar chocolate y agar Levine para enterobacterias. Las placas se incubaron 48 h a 35°C en 5% de CO₂ y se efectuaron las pruebas bioquímicas de tipificación.

Citología diferencial de esputo inducido:

Se procesó parte de la muestra de esputo inducido por técnica de Popov (6) al cual se adicionó ditiotreitól (DTT) al 0.1 %, 1.5 veces el peso del material seleccionado en mg. Este agente dispersante actúa rompiendo los puentes disulfuro y liberando a las células de la matriz mucoproteica. Se filtró y se realizaron los extendidos en portaobjetos a través de la citocentrifugación. Posteriormente se efectuaron coloraciones con (Hemacolor Satín Set- Harleco-EMD Chemicals Inc.). Los extendidos se montaron con Bálsamo de Canada y leídos en la finalización del protocolo para su lectura por dos operadores diferentes en forma simultánea. Se determinó porcentaje de eosinófilos, neutrófilos, linfocitos y macrófagos.

Colonización de la cavidad orofaríngea con hongos de género *Candida*

Se obtuvo la muestra por hisopado de mucosa yugal y se realizó siembra en medios selectivos y diferenciales para hongos. Se tipificaron los aislamientos positivos.

Cuestionario de Calidad de vida

Se usó Asthma Control Test versión 2002 de ®Quality Metric Incorporated. Se adjunta en Figura 2. Esta encuesta permite semicuantificarse con la suma final de cada uno de sus ítems, obteniéndose un rango comprendido entre 25

(control muy satisfactorio de la enfermedad) y 5 (paciente no controlado satisfactoriamente). El uso de la citada encuesta fue aprobado por el Comité de Docencia e Investigación Independiente.

Resultados

Se seleccionaron 28 pacientes asmáticos moderados que cumplían los criterios de inclusión y ninguno de exclusión y con firma previa de consentimiento informado. Se determinaron dos grupos: Grupo I (13 pacientes) de los cuales 8 fueron hombres y 5 mujeres, en edades comprendidas entre 25 y 75 años y el Grupo II (15 pacientes), 6 hombres y 9 mujeres. Todos los participantes fueron no fumadores. En Tabla 1 se observa que el porcentaje de reversibilidad al broncodilatador tuvo una media de 21.53 % para el grupo SF (salmeterol-fluticasona) con un rango comprendido entre 13.2% y 44.0% y de 19.44 para Grupo C (ciclesonida, salbutamol a demanda) con rango de entre 12.1% y 40.8%. En Figura 3 se muestran dos espirometrías forzadas realizadas en la Visita 1 a los pacientes SF-4 y C. El primero demuestra un FEV1 basal de 1.99 L y FEV1 post salbutamol de 2.40 L. La reversibilidad obtenida, fue del +20.7% indicada por el mismo espirómetro. El gráfico del sujeto C muestra un FEV1 pre de 1.76 y FEV1 post de 1.87, con lo cual se obtuvo una reversibilidad del +6.3%, y no pudo incluirse en el estudio por no superar uno de los criterios de inclusión (reversibilidad mayor al 12%).

En Tabla 2, se presenta los valores de FEV1 y CVF obtenidos en ambos grupos de pacientes en visitas II y III a los 60 y 120 días de tratamiento respectivamente y en Tabla 3 las mismas mediciones en Visita IV y V a los 180 y 240 días.

En Tabla 4, se compararon los valores espirométricos iniciales en Visita 1 y los finales registrados en visita VI a los 300 días de tratamiento en ambos grupos de pacientes. Se efectuaron los cálculos estadísticos en base a los valores de FEV₁ que representan una medida indirecta de la mejoría o no de la vía aérea sometida a los dos tratamientos propuestos con corticoides inhalados. La media del FEV₁ del grupo SF en visita 1 fue de 2.11 ± 0.65 y en visita VI de 2.65 ± 0.77 , lo que permite apreciar aumento de este parámetro lo que se interpretó como mejoramiento significativo en los parámetros espirométricos de los pacientes luego de 12 meses de tratamiento ($p < 0.0001$).

Este fenómeno también se demostró para el grupo tratado con ciclesonida con medias del FEV₁ en visita 1 y 6, 2.66 ± 0.54 y 2.93 ± 0.65 respectivamente. ($p < 0.002$).

En Tabla 5, están registrados los valores de R₅, R₁₅ y R₂₅ de los pacientes en el día 0 (visita 1) y día 300 (visita 6). Las medias correspondientes a las visitas 1 y 6 para el grupo salmeterol-fluticasona fueron 0.55 ± 0.06 y 0.44 ± 0.06 , corroborándose la mejoría de los pacientes medidos a través de la disminución de la resistencia total de la vía aérea R₂₅ ($p < 0.0001$). Los valores de éste parámetro para el grupo tratado con ciclesonida presentó también diferencia significativa entre la visita basal y visita final, con medias de 0.55 ± 0.07 y 0.42 ± 0.09 ($p < 0.0007$).

El control de la colonización bacteriana de la vía aérea inferior, llevado a cabo mediante cultivos seriados de esputo inducido, está representado por los aislamientos bacterianos de Tablas 6 y 7. Los valores porcentuales totales en Grupo SF y Grupo C de los aislamientos de microbiota transitoria se muestran en tabla 8.

Si bien en ambos grupos de pacientes se obtuvieron aislamientos de *S. pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* y *Branhamella catarrhalis*, dicha colonización no estuvo relacionada con exacerbaciones de asma ni aumento en la sintomatología de los pacientes. Cabe aclarar que las bacterias mencionadas se interpretaron como colonización transitoria, caracterizada en todos los casos con bajos recuentos. Hasta el momento no existieron diferencias significativas entre ambos grupos de pacientes tratados.

La colonización por hongos del género *Candida* en la cavidad bucofaríngea de los pacientes de cada rama de tratamientos, se observan en las Tablas 9 y 10, advirtiéndose en Tabla 11 un porcentaje total de portación micótica del 45.7% para el grupo salmeterol-fluticasona y 54.3% para el de ciclesonida con respecto al número total de aislamientos, lo cual no demostró diferencias significativas en la portación de hongos entre uno y otro grupo. Cabe destacar que a lo largo de los 300 días de tratamiento 6 pacientes del SF y 8 del Grupo C no presentaron colonización por estas bacterias, potenciales agentes relacionados con la exacerbación de la enfermedad.

En el Cuadro 1, se presentan los valores normales de los distintos tipos celulares en esputo inducido de pacientes no asmáticos, según FE Hargreave. La tabla 12 presenta los porcentajes de eosinófilos presentes en la misma muestra analizada para los pacientes tratados con una y otra rama de tratamiento, obteniéndose en visita 1 y 6 una media porcentual de 24.1 ± 10.3 y 11.2 ± 3.7 para el grupo SF y de 18.7 ± 9.7 y 9.5 ± 5.3 respectivamente para los pacientes del grupo ciclesonida, demostrándose una diferencia significativa entre el inicio y el final de ambos tratamientos

($p < 0.001$) evidenciado por la disminución de eosinófilos en las muestras estudiadas, lo cual no sólo permite evaluar la eficacia de los tratamientos, sino la adherencia de los pacientes a los mismos, ya que ante el abandono de la medicación (corticoides) el valor de los eosinófilos en esputo aumentaría rápidamente a los valores iniciales elevados.

Las encuestas ATC de calidad de vida del paciente realizadas en las visitas programadas rindieron valores comprendidos entre 25 y 15 para el grupo SF y entre 20 y 15 para el grupo medicado con ciclesonida, lo cual demostró para ambos grupos que el control de su enfermedad fue satisfactorio, ya que en ningún caso se obtuvieron valores de 5 o menores que hubieran catalogado a los pacientes como asmáticos “no controlados” en su enfermedad. Sin embargo se pudo observar que los pertenecientes al grupo tratado con monodroga utilizaron más fármacos de rescate (puff diarios con salbutamol) que el grupo salmeterol-fluticasona sin que esto hubiera sido interpretado como exacerbaciones sino como un aumento de signos y síntomas fácilmente controlable por el broncodilatador, que no requirió elevar la dosis de corticoides inhalados diarios.

Discusión

Los tratamientos habituales para el asma moderado, promueven la utilización de combinación de beta agonistas de acción prolongada más corticoides inhalados. Se postula en el presente estudio, que la utilización de corticoide administrado por vía inhalatoria a dosis mas alta como monoterapia, no produciría efectos adversos sistémicos y sería tan eficaz como aquellas propuestas de uso combinado, mejorando la adherencia “*compliance*” del paciente, lo que se reflejará un índice menor de abandono del tratamiento,

hecho éste tan frecuente en pacientes con patología crónicas y con una igual o menor cantidad anual de exacerbaciones de etiología bacteriana como así también de colonización orofaríngea por hongos.

La eficacia de un tratamiento puede evaluarse no sólo a través de la signo-sintomatología del paciente sino por medio de la utilización de técnicas objetivas que monitorean el estado inflamatorio de la vía aérea. En este trabajo se utilizaron métodos de diagnóstico y seguimiento tradicionales como la espirometría forzada y de última generación como el Sistema de oscilometría de impulso. En la actualidad el IOS, nueva técnica utilizada en los laboratorios de función pulmonar de última generación, detecta tempranamente los cambios en la funcionalidad pulmonar originados por diversas enfermedades como el asma., midiendo R5-R15 como indicadores de la resistencia de la pequeña vía aérea, R5 resistencia total y R25 de la resistencia de la gran vía aérea.

La introducción de un método no invasivo como el análisis del esputo inducido es una técnica segura para el análisis de la celularidad y componentes bioquímicos de la secreción de vías aéreas, lo que nos ha permitido también la medición del proceso inflamatorio

El esputo inducido, utilizado primariamente para investigar infecciones del tracto respiratorio inferior como tuberculosis y *Pneumocystis jirovecii* demostró ser una importante herramienta para el monitoreo clínico de la inflamación de la vía aérea en el asma. Estudios recientes de Gershman y col, han demostrado que la fracción del esputo obtenido durante los primeros 12 minutos del procedimiento de inducción pueden ser más de origen central, lo cual es demostrado por encontrar más eosinófilos y neutrófilos y pocos macrófagos; mientras la fracción obtenida luego de los 12 minutos de inducción contiene

más macrófagos y proteínas surfactantes, sugiriendo ser de la región alveolar (1). Un incremento de porcentaje de eosinófilos en esputo fue visto en 92% de asmáticos con alto porcentaje de eosinófilos en esputo con una sensibilidad y especificidad de eosinófilos en esputo son 85.6% y 92.6%. Los pacientes con asma moderada o severa persistente tienen el porcentaje más alto que el asma leve. Se ha demostrado en el presente trabajo que el porcentaje de este tipo celular disminuye considerablemente, cuando los pacientes son tratados con corticoides inhalados, pudiendo llegar en muchos casos a presentar valores normales similares a los presentados por FE Hargreave para sujetos no asmáticos.

De esta forma, los eosinófilos en esputo podrían ser usados para determinar la mínima dosis efectiva de esteroides en un asmático y controlar la adherencia al tratamiento, ya que el retiro del mismo se traduce en una elevación de estos marcadores de la inflamación en esputo. Por otra parte algunos autores sugieren correlación entre eosinófilos en esputo y los valores de FEV1 y ratifican la validez de esta técnica en la investigación de la inflamación de la vía aérea es un método válido.

Variados son los alérgenos que han sido implicados como desencadenantes de crisis de asma, entre ellos bacterias y virus. El neumococo, *Branhamella catharralis* y *Haemophilus influenza* al igual que especies de *Chlamydia* se han estudiado como disparadores de asma en personas adultas. Estos constituyen la llamada flora transitoria, formada por microorganismos que en un momento dado pueden formar parte de la flora del cuerpo pero que son potencialmente patógenas, es eliminada por una antibioticoterapia específica, sin reproducirse posteriormente (12). El porcentaje de portadores varía de una población a otra

y depende de múltiples factores como edad, sexo, hábitos higiénicos, alimentarios y condiciones ambientales.

Si bien el número de pacientes estudiados en el presente estudio, sugiere parcialmente la utilidad de los parámetros de evaluación indirecta del proceso inflamatorio de la vía aérea para comparar dos tratamientos farmacológicos de elección para el asma, no permitió definir conclusiones con potencia estadística que defina a una de los dos alternativas terapéuticas como mejor que la otra, si bien se pudo observar que el control de los pacientes fue buena para ambas ramas, hecho éste evidenciado a través de las pruebas de función pulmonar, la disminución el porcentaje de eosinófilos y las encuestas de calidad de vida. Además el número muestral fue pareció ser insuficiente para determinar la prevalencia de exacerbaciones de etiología bacteriana así como la portación orofaríngea de hongos, evento adverso frecuente de los pacientes tratados con corticoides inhalados. Se pretende completar en una segunda etapa de este proyecto un número mayor de sujetos estudiados para mejorar las limitaciones metodológicas a la hora de establecer conclusiones estadísticamente significativas.

Referencias bibliográficas

1. Gershman NH, Wong HH, Liu JT, Mahlmeister MJ, Fahy JV. Comparison of two methods of collecting induced sputum in asthmatic subjects. *Eur Respir J* 1996;9:2448-2453.
2. Global Strategy for Asthma management and Prevention. GINA. NIH-Publication Nro:023659. January 1996.
3. Hand D, Madison W. Infection as cause of Asthma. *Ann Allergy* 1994;73:276-278.
4. Linares P., Concha M., Meter P. Relation between spirometry and respiratory resistance and reactance measured by impulse oscillometry asthmatic. *Rev Chil Enferm Respir* 2002;18 n.2 Santiago abril-02
5. Manning P, Gibson PG, Lasserson TJ. Ciclesonida versus otros esteroides inhalados para el tratamiento del asma crónica en niños y adultos (Revisión Cochrane traducida). *Biblioteca Cochrane Plus*, 2008; 3. Oxford.
6. O'Byrne PM, Inman MD. Induced sputum to assess airway inflammation in asthmatic patient. *Allergy Clin Immunol* 2000;103:202-230.
7. Polosa R, Renaud L, Cacciola R, Prosperine G, Crimi N, Djukanovic R. Sputum eosinophilia is more closely associated with airway responsiveness to bradykinin than methacoline in asthma. *Eur Respir J* 1998;12(3):551-556.
8. Popov TA, Pizzichini MMM, Pizzichini R, Kolendovich R, Punthakee Z, Dolovich J, Hargreave FE. Some technical factors influencing the induction of sputum for cell analysis. *Eur Respir J* 1995;8:559-565. .
9. Rosi E, Ronchi MC, Grazzini M, Duranti R, Scano G. Sputum analysis, bronchial hyperresponsiveness and airway function in asthma results of factor analysis. *J Allergy Clin Immunol* 1999;103:232-237.

10. Seddon PC, Sunderland D, O'halloran SM, Hart CA, Heaf DP. Branhamella catarrhalis colonization in preschool asthmatics. *Pediatr Pulmonol* 1997;13:133-135.
11. Vivanco J, y col. *Enfermedades del Tórax*. 2001. Vol 44.Nro2.
12. Vázquez NF, Casados RJS, Beltrán GF. Oropharyngeal bacterial flora in asthmatic and health subjects. *Rev Alerg Mex* 1998;45:31-35.

Diseño del protocolo

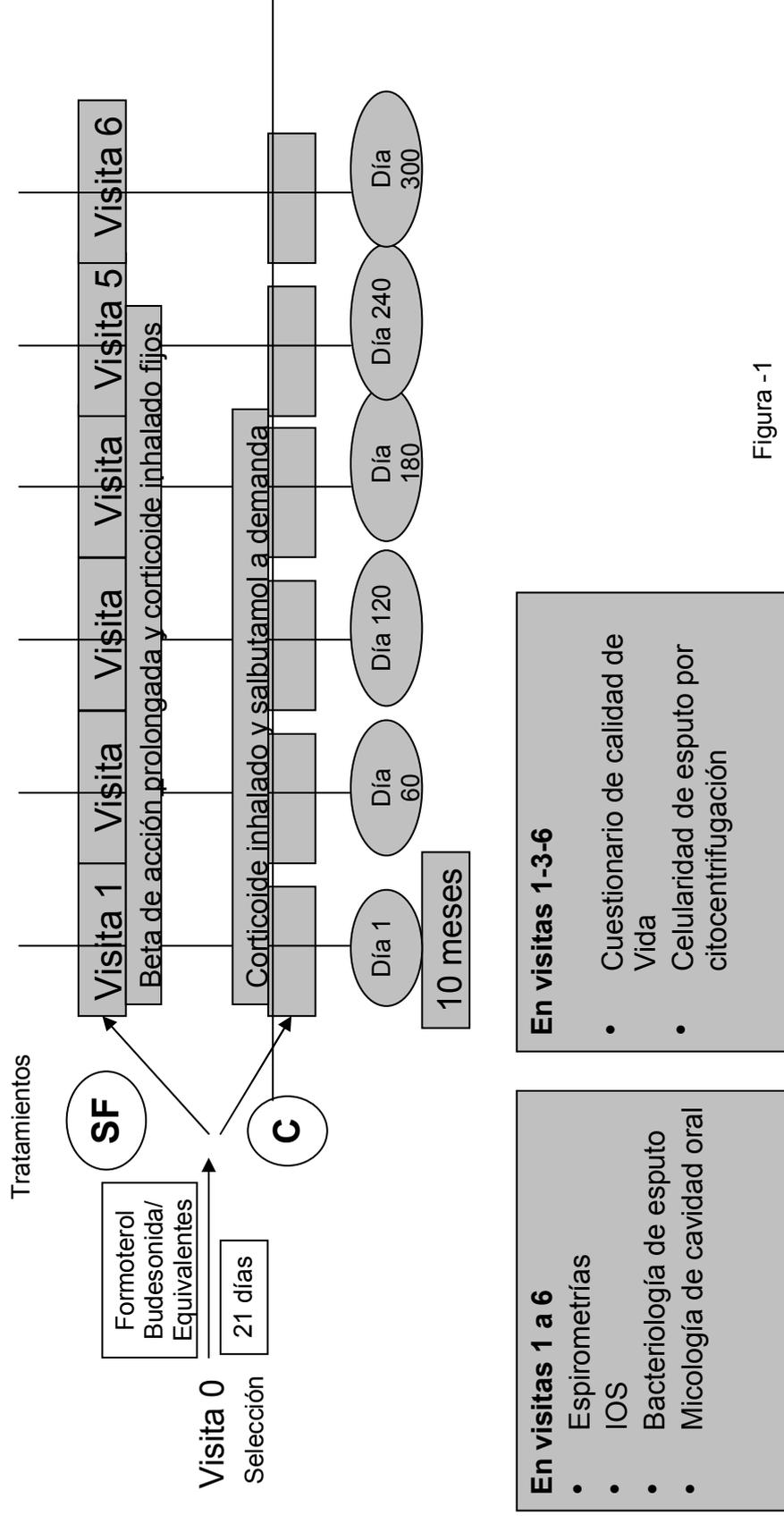


Figura -1

Características de los pacientes estudiados

Grupo	Edad	Sexo	Altura (cm)	Peso (kg)	Tabaco	FEV1 pre (L)	FEV1 post (L)	REV %	Grupo	Edad	Sexo	Altura	Peso	Tabaco	FEV1 pre (L)	FEV1 post (L)	REV %
SF-1	46	M	174	80	no	2.94	3.39	15.4	C-1	49	F	177	132	no	2.61	2.93	12.2
SF-2	53	M	170	77	no	1.82	2.25	23.3	C-2	23	F	163	65	no	2.46	3.00	21.9
SF-3	32	M	172	85	no	2.38	3.02	26.6	C-3	29	F	160	59	no	2.00	2.75	37.5
SF-4	52	F	168	52	no	1.99	2.40	20.7	C-4	44	F	160	77	no	2.28	2.56	12.2
SF-5	25	M	173	68	no	2.86	3.51	23.7	C-5	21	M	174	57	no	2.74	3.86	40.8
SF-6	36	M	180	80	no	3.24	3.71	14.6	C-6	64	M	163	70	no	1.83	2.16	18.0
SF-7	52	F	152	66	no	1.28	1.56	21.8	C-7	42	F	164	64	no	1.96	2.38	21.4
SF-8	75	F	152	80	no	0.93	1.34	44.0	C-8	36	M	175	79	no	2.89	3.36	16.2
SF-9	68	M	162	68	no	1.60	1.83	14.6	C-9	57	M	169	78	no	3.10	3.51	13.2
SF-10	53	M	163	68	no	2.06	2.32	13.2	C-10	37	F	158	59	no	2.79	3.10	11.1
SF-11	39	F	153	47	no	1.90	2.34	16.2	C-11	67	F	156	67	no	2.46	2.87	16.6
SF-12	33	F	160	73	no	2.23	2.83	26.8	C-12	33	m	180	78	no	2.94	3.44	17.0
SF-13	45	M	167	81	no	2.19	2.61	19.1	C-13	26	F	160	58	no	3.17	3.86	21.7
									C-14	31	M	181	87	no	3.96	4.49	13.3
									C-15	27	F	167	54	no	2.74	3.25	18.6

Tabla 1: Se observan características demográficas de los dos grupos de pacientes (SF y C) y valores espirométricos de inclusión

FEV1 pre: Volumen espiratorio forzado en el primer segundo Pre broncodilatador.

FEV1 post: Volumen espiratorio forzado en el primer segundo post broncodilatador

REV: Porcentaje de reversibilidad del FEV1 luego de 400 mcg de salbutamol

	GRUPO 1 (n:13)			GRUPO 2 (n:15)		
	VISITA 1 (día 0)	VISITA 2 (día 60)	VISITA 3 (día 120)	VISITA 1 (día 0)	VISITA 2 (día 60)	VISITA 3 (día 120)
Microbiota transitoria						
<i>Streptococcus pyogenes</i>	-	1	-	-	2	1
<i>Escherichia coli</i>	2	1	2	1	2	3
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1	-	1	-	-	1
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1	2	1	-	1	2
<i>Staphylococcus aureus</i>	1	5	5	1	4	3
<i>Enterobacter sp</i>	1	1	-	1	-	-
<i>Branhamella catarrhalis</i>	-	1	2	-	1	2
<i>Haemophilus sp</i>	2	3	3	2	3	1
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	-	1	2	-	1	1
<i>Haemophilus influenza</i>	-	1	1	-	1	-
<i>Proteus sp</i>	1	-	1	-	-	1

Tabla 6: Nro de aislamientos de microbiota transitoria obtenidos en los primeros 4 meses de estudio. Muestra analizada : esputo inducido con solución salina hipersalada 3%

Microbiota transitoria	GRUPO 1 (n:13)			GRUPO 2 (n:15)		
	VISITA 4 (día 0)	VISITA 5 (día 60)	VISITA 6 (día 120)	VISITA 4 (día 0)	VISITA 5 (día 60)	VISITA 6 (día 120)
<i>Streptococcus pyogenes</i>	-	2	1	-	0	1
<i>Escherichia coli</i>	3	0	2	0	4	5
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	-	-	1	-	1	1
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2	1	0	-	1	2
<i>Staphylococcus aureus</i>	2	4	3	2	5	3
<i>Enterobacter sp</i>	0	1	0	-	-	-
<i>Branhamella catarrhalis</i>	3	4	0	3	1	2
<i>Haemophilus sp</i>	1	0	2	3	3	1
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	1	1	3	3	4	3
<i>Haemophilus influenza</i>	-	1	1	2	0	1
<i>Proteus sp</i>	-	-	1	2	-	1

Tabla 7: Nro de aislamientos de microbiota transitoria. Muestra analizada : esputo inducido con solución salina hipersalada 3%

	GRUPO 1 (n:13 pacientes)		GRUPO 2 (n:15 pacientes)	
	Nro	%	Nro	%
Aislamientos				
<i>Streptococcus pyogenes</i>	4	4.81	4	4.39
<i>Escherichia coli</i>	10	12.04	15	16.48
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	3	3.61	3	3.29
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	7	8.43	6	6.59
<i>Staphylococcus aureus</i>	20	24.09	18	19.78
<i>Enterobacter sp</i>	3	3.61	1	1.09
<i>Branhamella catarrhalis</i>	10	12.04	9	9.89
<i>Haemophilus sp</i>	11	13.25	15	16.48
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	9	10.84	11	12.08
<i>Haemophilus influenza</i>	4	4.81	5	5.49
<i>Proteus sp</i>	3	3.61	4	4.39
TOTAL	83	100	91	100

Tabla 8: Aislamientos de microbiota transitoria total al cabo de 300 días de tratamiento

Portación de hongos en cavidad orofaríngea							
Grupo 1 (n:13)	VISITA 1 (día 0)	VISITA 2 (día 60)	VISITA 3 (día 120)	Grupo 2 (n:15)	VISITA 1 (día 0)	VISITA 2 (día 60)	VISITA 3 (día 120)
Sujeto SF-1	-	C albicans	C albicans	Sujeto C-1	-		
Sujeto SF-2	-	Candida *	Candida *	Sujeto C-2	-	C.albicans	C. albicans
Sujeto SF-3	-	-		Sujeto C-3	-		C.albicans
Sujeto SF-4	-	C albicans		Sujeto C-4	-		
Sujeto SF-5	-	C albicans		Sujeto C-5	-	C albicans	
Sujeto SF-6	-	-		Sujeto C-6	-		
Sujeto SF-7	-	-	C albicans	Sujeto C-7	-		
Sujeto SF-8	-	-		Sujeto C-8	-		C. albicans
Sujeto SF-9	-	-		Sujeto C-9	-		
Sujeto SF-10	-	C albicans		Sujeto C10	-		
Sujeto SF-11	-			Sujeto C11	-		
Sujeto SF-12	-			Sujeto C12	-	C.albicans	
Sujeto SF-13	-			Sujeto C13	-		
				Sujeto C14	-		
				Sujeto C15	-		C .albicans

Tabla 9: Aislamientos de hongos del género *Candida* en visitas 1,2 y 3 * especie de *Candida* no *albicans*

Portación de hongos en cavidad orofaríngea							
Grupo 1 (n:13)	VISITA 4 (día 0)	VISITA 5 (día 60)	VISITA 6 (día 120)	Grupo 2 (n:15)	VISITA 4 (día 0)	VISITA 5 (día 60)	VISITA 6 (día 120)
Sujeto SF-1	-	-	C albicans	Sujeto C-1	-	-	-
Sujeto SF-2	-	Candida *	-	Sujeto C-2	-	Candida	C. albicans
Sujeto SF-3	-	-	-	Sujeto C-3	-	-	C. albicans
Sujeto SF-4	C albicans	-	C albicans	Sujeto C-4	-	-	-
Sujeto SF-5	-	C albicans	-	Sujeto C-5	-	C albicans	C albicans
Sujeto SF-6	-	-	-	Sujeto C-6	-	-	-
Sujeto SF-7	-	-	C albicans	Sujeto C-7	-	C albicans	C albicans
Sujeto SF-8	-	-	-	Sujeto C-8	C. albicans	-	-
Sujeto SF-9	-	-	-	Sujeto C-9	-	-	-
Sujeto SF-10	C albicans	-	-	Sujeto C-10	-	-	C. albicans
Sujeto SF-11	-	-	-	Sujeto C-11	-	-	-
Sujeto SF-12	-	-	-	Sujeto C-12	-	C. albicans	C. albicans
Sujeto SF-13	-	-	C albicans	Sujeto C-13	-	-	-
				Sujeto C-14	-	-	-
				Sujeto C-15	-	C. albicans	C. albicans

Tabla 10: Aislamientos de hongos del género *Candida* en visitas 4, 5 y 6

* especie de *Candida* no *albicans*

Portación de hongos en cavidad orofaríngea en 300 días de tratamiento, n: 35 aislamientos totales					
Grupo 1 (n:13)	Nro aislamientos	%	Grupo 2 (n:15)	Nro aislamientos	%
Sujeto SF-1	3		Sujeto C-1	0	
Sujeto SF-2	3*		Sujeto C-2	4	
Sujeto SF-3	0		Sujeto C-3	2	
Sujeto SF-4	3		Sujeto C-4	0	
Sujeto SF-5	2		Sujeto C-5	3	
Sujeto SF-6	0		Sujeto C-6	0	
Sujeto SF-7	2		Sujeto C-7	2	
Sujeto SF-8	0		Sujeto C-8	2	
Sujeto SF-9	0		Sujeto C-9	0	
Sujeto SF-10	2		Sujeto C-10	0	
Sujeto SF-11	0		Sujeto C-11	0	
Sujeto SF-12	0		Sujeto C-12	3	
Sujeto SF-13	1		Sujeto C-13	0	
			Sujeto C-14	0	
			Sujeto C-15	3	
TOTAL					

Tabla 11: Aislamientos del Género *Candida* durante 300 días de tratamiento