

Análisis del condensado exhalado: ¿una técnica con futuro?

N. González-Mangado

Servicio de Neumología. Fundación Jiménez Díaz-UTE. Madrid. España.

Gran parte de las enfermedades respiratorias tienen un componente inflamatorio que, dada la accesibilidad del sistema respiratorio, debería de poder evaluarse de un modo incruento, con clara ventaja respecto a otros órganos internos. Para ello se han desarrollado diversas técnicas: lavado broncoalveolar, óxido nítrico exhalado, esputo inducido, condensación del vapor exhalado, etc. El esputo inducido lleva años usándose en centros especializados y el análisis del óxido nítrico se está consolidando y posiblemente se difundirá en cuanto los precios de los equipos sean más asequibles. Otra de las recientes técnicas es el análisis del condensado de aire exhalado (CAE). Esta técnica prometedora, que fue difundida a principios de la década de los ochenta por grupos de trabajo rusos, se ha utilizado bastante en los últimos años en la bibliografía médica y existen muchas publicaciones recientes al respecto.

Una de las mayores ventajas teóricas del CAE es la posibilidad de efectuar el análisis de un gran abanico de mediadores de la inflamación, estrés oxidativo e incluso marcadores tumorales en cualquier sujeto y sin necesidad de una gran colaboración. Existen, sin embargo, dudas razonables sobre el origen de las sustancias presentes en el CAE, ya que, aunque en su mayor parte provienen del arrastre de microgotas de la interfase de la vía respiratoria inferior (fluidos que recubren la vía respiratoria y alveolos), no se descarta su "contaminación" por sustancias procedentes de la orofaringe, la boca e incluso el tubo digestivo superior. Esto dificulta la interpretación de los resultados del análisis del CAE, especialmente en sujetos no intubados ni traqueotomizados.

Esta técnica se ha usado en niños¹ y en pacientes en ventilación mecánica². Se han encontrado diferencias en los marcadores de inflamación y de estrés oxidativo en más de una docena de enfermedades, incluso se ha señalado que esta técnica puede ser tan útil y sensible como para detectar alteraciones en sujetos fumadores respecto a no fumadores^{3,4} y hasta detectar incrementos de estos marcadores en sujetos sólo por el hecho de ser sometidos a una lobectomía⁵. Sin embargo, otros estudios dan la voz de alarma sobre la gran variabilidad de

los resultados obtenidos tanto en sujetos sanos como en los afectados de diversas enfermedades, con una gran superposición de los resultados entre las poblaciones⁶⁻⁸. Incluso en sujetos sanos se ha observado una gran variabilidad de un día a otro.

Si examinamos las publicaciones, gran parte de las que se muestran más optimistas respecto a esta técnica pertenecen al mismo grupo de investigadores^{1,4,5}. Sin embargo, Effros et al⁷ encontraron una gran variabilidad en los resultados y, en una reciente revisión⁸, insisten en los peligros y artefactos de esta técnica y en la posible contaminación oral por amonio, que según estos autores interfiere en la medición del pH, aunque otros investigadores discutan este punto⁹. Effros et al⁷ insisten también en la necesidad de evaluar el grado de dilución con un marcador fiable que permita comparar muestras, tanto las repetidas en un mismo sujeto en el mismo o en diferentes días como las de diferentes sujetos entre sí. En su estudio Van Hoydonck et al¹⁰ incluso se muestran incapaces de encontrar datos fiables de 8-isoprostano y peróxido de hidrógeno (H₂O₂) en sujetos sanos fumadores, debido a la gran variabilidad de los resultados. Por todas estas razones se hace necesaria la realización de estudios que evalúen el CAE sólo de la vía respiratoria inferior (en sujetos intubados o con traqueotomía) o con enfermedades digestivas (reflujo gastroesofágico) para valorar mejor la influencia de contaminaciones allende la vía respiratoria inferior.

En búsqueda de un marcador de dilución fiable se han efectuado intentos con iones, urea o concentración de proteínas, con resultados dispares. La utilización de la conductancia de la muestra puede ser un marcador útil y en este sentido se está trabajando actualmente, aunque los primeros resultados apuntan a la necesidad de una liofilización previa de la muestra⁸.

A pesar de la insistencia del grupo promotor¹¹ en la reproducibilidad de la medición de solutos, otros autores entran en la polémica insistiendo en los artefactos y problemas de la técnica y en la necesidad de una estandarización sólida, problema que llevó a las principales sociedades (American Thoracic Society y European Respiratory Society) a crear un grupo de trabajo (*task force*) para tratar de solucionar este conflicto, cuyo informe está próximo a aparecer. Asimismo, después de un período de entusiasmo inicial, muchos investigadores nacionales que trabajan en este campo han adoptado una postura de prudencia o incluso de cierto escepticismo.

Correspondencia: Dr. N. González-Mangado.
Servicio de Neumología. Fundación Jiménez Díaz-UTE.
Avda. Reyes Católicos, 2. 28040 Madrid. España.
Correo electrónico: ngonzalez@fjd.es

Recibido: 2-3-2005; aceptado para su publicación: 7-3-2005.

En este momento hay un grupo de investigadores, englobados en la Red Respira (www.redrespira.net), que ha iniciado una serie de proyectos, coordinados por nuestro compañero el Dr. P. Romero Colomer, con el fin de encontrar algunas respuestas útiles a todos estos problemas, poder estandarizar la técnica adecuadamente y aplicarla con garantía en futuros estudios.

En este número de ARCHIVOS DE BRONCONEUMOLOGÍA, De Lema y al¹² publican una nota técnica que confirma datos previos sobre la influencia del volumen minuto sobre el volumen de condensado recogido, aunque en este estudio no se evalúa la calidad de la muestra. En una reciente publicación McCafferty y al¹³ han mostrado una relación directa no sólo entre el volumen minuto y el agua exhalada, sino también con el volumen de condensado recogido. Además, demostraron que para el mismo volumen minuto, a mayor volumen corriente, mayor cantidad de condensado recogido. Uno de los puntos más interesantes de esta publicación es que no se alteraba significativamente la cantidad de nitritos y de proteínas ni al cambiar el volumen minuto ni al incrementar el volumen corriente, lo que significaría un gran paso hacia la estandarización si otros autores confirmasen dicha estabilidad de las mediciones. Con todo, estos datos entran en conflicto con los resultados de Gessner y al², publicados un poco antes, en sujetos sometidos a ventilación mecánica. Estos autores encontraron un incremento de los nitritos en relación con incremento del volumen corriente, con una correlación de 0,79 con este parámetro y de 0,6 con el volumen espirado por minuto. Estos datos, obviamente, son contradictorios con los mencionados de McCafferty y al¹³, pero estos autores realizaron el estudio en sujetos sanos y no se puede descartar que la dependencia del volumen para estos marcadores se produzca en situaciones de daño pulmonar importante pero no en sujetos sano. Nos falta también información acerca del efecto del flujo espiratorio en los distintos marcadores del condensado.

También en este número de la revista, Bruhn et al¹⁴ publican su experiencia con la medición del H₂O₂ en el CAE, en un grupo de 6 pacientes con síndrome de distrés respiratorio del adulto sometidos a ventilación mecánica, una situación que puede considerarse óptima para recoger una muestra representativa de daño pulmonar y, además, de un tipo de agresión pulmonar en la que cabe esperar (tal como habían apuntado otros trabajos) que se incrementen de manera muy apreciable los marcadores de la inflamación y del estrés oxidativo. Aunque el método de recolección utilizado (una manguera teflonada sumergida en hielo) es un sistema no estandarizado, la cantidad de líquido obtenido (2-8 ml/h) en 30 min/1 h de recogida de muestra se corresponde con lo obtenido por otros autores con equipos comerciales (4-12 ml/h). La relación del volumen recolectado con el tiempo y la ventilación minuto coincide con lo comentado más arriba. Sin embargo, los resultados con el H₂O₂ son sumamente preocupantes. Utilizando un método espectrofotométrico, ampliamente utilizado por otros autores con anterioridad y validado con una muestra de referencia, aplicado además con y sin la adición de catalasa, los autores de este trabajo encuentran

una gran variabilidad en los resultados del H₂O₂ a lo largo del tiempo. Pero lo más llamativo es que en la mitad de las muestras encontraron resultados incongruentes entre la absorción de onda y el color de la muestra, con sospecha de la presencia de contaminantes (micropartículas, etc.) originados en el mismo árbol bronquial que podrían alterar la lectura. Este trabajo añade un elemento más de confusión en la fiabilidad del método de medición del H₂O₂ utilizado como expresión del estrés oxidativo y obliga a una máxima prudencia en la interpretación tanto de los trabajos publicados como de los que puedan aparecer en un futuro, hasta que los diversos grupos mencionados aclaren la situación real y las posibilidades de esta técnica.

Agradecimientos

El autor quiere agradecer al Dr. P. Romero Colomer (coordinador del Proyecto CER –Condensado Exhalado–) su inestimable colaboración en la revisión de este editorial, así como sus sugerencias.

BIBLIOGRAFÍA

1. Carpagnano GE, Barnes PJ, Francis J, Wilson N, Bush A, Kharitonov SA. Breath condensate pH in children with cystic fibrosis and asthma: a new noninvasive marker of airway inflammation? *Chest*. 2004;125:2005-10.
2. Gessner C, Hammerschmidt S, Kuhn H, Lange T, Engelmann L, Schauer J, et al. Exhaled breath condensate nitrite and its relation to tidal volume in acute lung injury. *Chest*. 2003;124:1046-52.
3. Garey KW, Neuhauser MM, Robbins RA, Danziger LH, Rubinstein I. Markers of inflammation in exhaled breath condensate of young healthy smokers. *Chest*. 2004;125:22-6.
4. Carpagnano GE, Kharitonov SA, Foschino-Barbaro MP, Resta O, Gramiccioni E, Barnes PJ. Increased inflammatory markers in the exhaled breath condensate of cigarette smokers. *Eur Respir J*. 2003;21:589-93.
5. Moloney ED, Mumby SE, Gajdocsi R, Cranshaw JH, Kharitonov SA, Quinlan GJ, et al. Exhaled breath condensate detects markers of pulmonary inflammation after cardiothoracic surgery. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;169:64-9.
6. Montuschi P, Kharitonov SA, Ciabattini G, Barnes PJ. Exhaled leukotrienes and prostaglandins in COPD. *Thorax*. 2003;58:585-8.
7. Effros RM, Hoagland KW, Bosbous M, Castillo D, Foss B, Dunning M, et al. Dilution of respiratory solutes in exhaled condensates. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;165:663-9.
8. Effros RM, Dunning MB III, Biller J, Shaker R. The promise and perils of exhaled breath condensates. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2004;287:1073-80.
9. Wells K, Vaughan J, Pajewski TN, Hom S, Ngamtrakulpanit L, Smith A, et al. Exhaled breath condensate pH assays are not influenced by oral ammonia. *Thorax*. 2005;60:27-31.
10. Van Hoydonck PG, Wuyts WA, Vanaudenaerde BM, Schouten EG, Dupont LJ, Temme EH. Quantitative analysis of 8-isoprostane and hydrogen peroxide in exhaled breath condensate. *Eur Respir J*. 2004;23:189-92.
11. Zacharasiewicz A, Wilson N, Lex C, Li A, Kemp M, Donovan J, et al. Repeatability of sodium and chloride in exhaled breath condensates. *Pediatr Pulmonol*. 2004;37:273-5.
12. De Lema JB, González M, Casan P. Condensado de aire espirado: estandarización de la recogida de muestras en voluntarios sanos. *Arch Bronconeumol*. 2005;41:584-6.
13. McCafferty JB, Bradshaw TA, Tate S, Greening AP, Innes JA. Effects of breathing pattern and inspired air conditions on breath condensate volume, pH, nitrite, and protein concentrations. *Thorax*. 2004;59:694-8.
14. Bruhn A, Liberona L, Lisboa C, Borzone G. Limitaciones de la técnica de determinación de peróxido de hidrógeno en el condensado del aire espirado de pacientes con síndrome de distrés respiratorio del adulto. *Arch Bronconeumol*. 2005;41:42-6.