

El esputo inducido como procedimiento diagnóstico y de seguimiento en enfermedades respiratorias

J. Belda

Departament de Neumologia. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Universitat Autònoma de Barcelona.

El uso del esputo como muestra idónea para el estudio de las enfermedades respiratorias ha presentado diferentes ciclos de esplendor seguidos del consiguiente semiabandono. Las clásicas aplicaciones del esputo en el estudio de la hemorragia broncoalveolar, las infecciones respiratorias, el recuento de cuerpos extraños relacionados con patología laboral (asbesto, etc.) y los procesos neoformativos tuvieron su auge y, progresivamente, fueron decayendo. En la actualidad, el esputo, fundamentalmente el inducido, está experimentando un auge similar. La experiencia previa con las muestras de esputo generó que su uso se viese rodeado de un gran escepticismo en la comunidad neumológica internacional. La consecuencia fue que en el procesamiento de estas muestras se siguió una rigurosa protocolización y validaciones constantes. Probablemente, este hecho, junto con los avances en el conocimiento de la patogenia en neumología y de las nuevas técnicas de la inmunología, contribuyó a dar una mayor robustez a los resultados obtenidos.

El esputo inducido es una muestra de secreción de origen bronquial obtenida de pacientes que no expectoran espontáneamente y a quienes, por tanto, se les induce a producirlo habitualmente con suero salino. El esputo está compuesto básicamente de células que se encuentran inmersas en una trama de glucoproteínas, donde también quedan retenidas muchas sustancias incluyendo tanto productos celulares como extracelulares. Todo ello forma un microambiente muy particular que, se supone, refleja lo que sucede a nivel bronquial¹. La inducción del esputo con suero salino hipertónico para el diagnóstico de la tuberculosis y del carcinoma broncogénico data de los años sesenta², pero no fue hasta la década de los ochenta cuando volvió a resurgir con el auge de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) para el diagnóstico de la neumonía por *Pneumocystis carinii*³. La primera utilización mo-

derna con intención de cuantificar la inflamación en pacientes asmáticos data de 1989 con esputo espontáneo⁴ y de 1992 con esputo inducido⁵, aunque la presencia de células inflamatorias en el esputo de estos pacientes fue descrita un siglo antes (Gollast, 1889). Desde entonces su empleo se ha ido extendiendo, fundamentalmente en el asma pero también en otras patologías respiratorias como la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). El esputo inducido ha demostrado validez y reproducibilidad de los recuentos celulares y sustancias solubles suficientes para su uso clínico^{6,7}, y recientemente se han publicado valores de referencia en sujetos sanos^{8,9}.

La situación sanitaria actual de nuestro país justifica y promueve la restricción del gasto y la racionalidad en la utilización de los recursos económicos disponibles. El asma es una afección que figura entre las más frecuentes en el campo de las enfermedades crónicas respiratorias, lo que necesariamente genera un enorme gasto sanitario¹⁰. La monitorización de las enfermedades crónicas es una actividad importante de la práctica clínica basada en el seguimiento de la respuesta al tratamiento por la observación de datos objetivos. A partir de dicha observación se toman decisiones terapéuticas que pueden ser relevantes para el pronóstico a corto, medio o largo plazo de los pacientes. La monitorización se basa en la identificación de cambios en ciertas variables. La experiencia enseña que el cambio (generalmente su deterioro) supone una situación de riesgo y un posible efecto no deseado para el paciente. Habitualmente, las variables elegidas representan características propias de la enfermedad, que deben cumplir la premisa de ser fáciles de obtener y poder repetirse en futuras mediciones. Sobre ellas, aplicaríamos los conocimientos derivados de esa experiencia que, idealmente, se basaría en las pruebas científicas disponibles aunque, en muchos casos, se deriva de la propia práctica clínica no contrastada.

La monitorización es especialmente importante en enfermedades crónicas de curso paroxístico como el asma bronquial. La alternancia de crisis y períodos casi asintomáticos hace que el clínico intente evitar la aparición de nuevas crisis, a partir de datos obtenidos en fase estable. La dificultad viene determinada por el hecho de que, en el momento de estabilidad, la expresión de la enfermedad suele ser mínima y todo parece normal. En este tipo

Correspondencia: Dr. J. Belda.
Departament de Neumologia. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau.
Universitat Autònoma de Barcelona.
Sant Antoni Maria Claret, 167. 08025 Barcelona.

Recibido: 3-4-01; aceptado para su publicación: 12-4-01.

(Arch Bronconeumol 2001; 37: 271-273)

de enfermedades se hace necesario disponer de datos objetivos sobre los procesos patológicos subyacentes.

Así, en el manejo del asma aparecen dos situaciones diferentes en las que los médicos deben tomar decisiones. La primera situación es la del paciente sintomático durante un período más o menos largo, en quien el objetivo obvio es controlar sus síntomas. En esta situación todos los esfuerzos terapéuticos van dirigidos a suprimir los síntomas. La eficacia de las medidas adoptadas se basa en la apreciación de los síntomas subjetiva del paciente (y también del médico). Con esta estrategia surgen preguntas como: ¿es correcto el tratamiento esteroide o es que la inflamación no es la causa de la persistencia de los síntomas?; ¿es suficiente la dosis administrada?; ¿está controlada la inflamación cuando los síntomas están controlados?; ¿toma el paciente la medicación? La segunda situación es aquella en la que el paciente no presenta síntomas. Se ha conseguido un control total o parcial de la enfermedad. En esta situación, los esfuerzos terapéuticos van dirigidos a evitar la aparición de nuevas crisis. En la actualidad, la mejora conseguida en los fármacos antiasmáticos, apoyada por un mejor conocimiento de la enfermedad, ha hecho que esta segunda situación sea cada vez más frecuente. También surgen preguntas de interés para el clínico como: ¿podríamos reducir o suprimir la medicación con esteroides?; ¿está la inflamación controlada?; ¿cuál es el riesgo de presentar una nueva crisis?

La teoría dominante en la actualidad sobre la patología del asma implica a la inflamación bronquial como el mecanismo principal que produciría, directa o indirectamente, la aparición de las otras manifestaciones: limitación variable del flujo aéreo, hiperreactividad bronquial y, finalmente, los síntomas. Por tanto, si tuviésemos la posibilidad de medir directamente dicha inflamación, al menos en teoría, su monitorización sería el mejor procedimiento para controlar la enfermedad y aplicar el tratamiento adecuado en cada momento. La aparición de nuevos métodos no invasivos que se pueden repetir en el tiempo, como el esputo inducido o la determinación de gases exhalados, ha abierto el camino a estrategias basadas en marcadores de la inflamación para ajustar el tratamiento de los pacientes asmáticos. El coste y la complejidad que suelen asociarse a estas técnicas condicionan que su uso no pueda ser indiscriminado.

El estudio del recuento celular en las secreciones bronquiales, a través del esputo inducido, puede ser de gran utilidad en el tratamiento de pacientes con tos crónica, asma o limitación crónica al flujo aéreo⁷. En estos procesos, la presencia de eosinofilia en el esputo normalmente permitiría predecir una buena respuesta clínica al tratamiento corticoide¹¹⁻¹⁷, mientras que su ausencia inicial indicaría una resistencia a dicho tratamiento¹⁸. En pacientes con asma de difícil control, el estudio del esputo ayuda a determinar si la dosis de corticoides es suficiente, o indicar que el paciente no está cumpliendo con el tratamiento¹⁹. 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^{20,21}. La tos crónica sin eosinofilia en esputo no parece bene-

ficiarse del tratamiento corticoide²². Finalmente, los recuentos celulares en esputo también pueden ayudar a identificar la necesidad de otros fármacos. Por ejemplo, los agonistas β_2 de larga duración mejoran significativamente los síntomas y la función pulmonar, pero no reducen la eosinofilia en el esputo, e incluso pueden enmascararla²³. Sin embargo, cuando el paciente tiene un recuento celular normal y persisten los síntomas, los agonistas β_2 de larga duración ayudarían a controlar la enfermedad. De forma similar, los antagonistas de los leucotrienos han demostrado una acción antiinflamatoria que puede comprobarse a través de esputo inducido²⁴, y podrían indicarse en caso de persistencia de la eosinofilia o de los síntomas, a pesar de dosis elevadas de corticoides.

El uso del esputo inducido en la limitación crónica al flujo aéreo relacionada con el tabaquismo es especialmente destacable. Su interés en esta patología es bastante reciente, y parecen interesantes sus posibles aplicaciones clínicas y de investigación. Esta enfermedad (o conjunto de enfermedades) está generalmente asociada con neutrofilia en esputo y no suele responder al tratamiento corticoide^{25,26}. Así, aquellos pacientes que presentan eosinofilia en esputo serían los que sí responderían al tratamiento con corticoides, lo que mejora la disnea y los marcadores de la inflamación, aunque no se ha comprobado que afecte al FEV₁²⁷⁻³¹. La enorme cantidad de aspectos potencialmente valorables a través del esputo en esta patología, pero que aún no han sido explorados, permite predecir un gran auge en los próximos 2 o 3 años.

Algunos marcadores solubles determinados en muestras de esputo o sangre también podrían servir para monitorizar el tratamiento, y han sido propuestos con mayor o menor éxito. La proteína catiónica del eosinófilo (PCE), de nuevo aplicada al asma, es el mejor documentado. Su concentración en diversas muestras se ha relacionado con los síntomas, la obstrucción, la intensidad de la inflamación e incluso el pronóstico de exacerbaciones³². A pesar de ello, su valor para monitorizar el tratamiento antiinflamatorio es cuestionable debido a su irregular respuesta. Quizás sea útil determinarla en sangre y en pacientes con dificultad para realizar las técnicas antes mencionadas.

En conclusión, las estrategias clásicas parecen insuficientes para controlar la cronicidad de la inflamación de muchas patologías respiratorias que, como ocurre con el asma, pueden ser asintomáticas³³. Estas anomalías pueden llevar al denominado remodelado de la vía respiratoria, lo que puede suponer un empeoramiento a largo plazo del pronóstico de la enfermedad. Las nuevas estrategias para el seguimiento de las enfermedades respiratorias, basadas en la monitorización cuidadosa de la inflamación y dirigidas a casos seleccionados, pueden tener éxito, ya que ajustan las necesidades de medicación de un individuo en particular al grado de control de la inflamación que presenta dicho individuo. Las variables hoy más utilizadas (recuento de eosinófilos, PCE, IL-8, etc.) podrían no ser los marcadores definitivos, pero en un futuro cercano estudios longitudinales determinarán cuáles son los más útiles.

BIBLIOGRAFÍA

1. Fabbri LM, Durham S, Holgate ST, O'Byrne PM, Postma DS. Assessment of airway inflammation: an overview. *Eur Respir J* 1998; 26: 6S-8S.
2. Yue WY, Cohen SS. Sputum induction by newer inhalation methods in patients with pulmonary tuberculosis. *Dis Chest* 1967; 51: 614-620.
3. Luce JM. Sputum induction in the acquired immunodeficiency syndrome. *Am Rev Respir Dis* 1986; 133: 513-514.
4. Gibson PG, Girgis-Gabardo A, Morris MM, Mattoli S, Kay JM, Dolovich J et al. Cellular characteristics of sputum from patients with asthma and chronic bronchitis. *Thorax* 1989; 44: 693-699.
5. Pin I, Gibson PG, Kolendowicz R, Girgis-Gabardo A, Denburg JA, Hargreave FE et al. Use of induced sputum cell counts to investigate airway inflammation in asthma. *Thorax* 1992; 47: 25-29.
6. Holz O, Kips J, Magnussen H. Update on sputum methodology. *Eur Respir J* 2000; 16: 355-359.
7. Jayaram L, Parameswaran K, Sears MR, Hargreave FE. Induced sputum cell counts: their usefulness in clinical practice. *Eur Respir J* 2000; 16: 150-158.
8. Belda J, Leigh R, Parameswaran K, O'Byrne PM, Sears MR, Hargreave FE. Induced sputum cell counts in healthy adults. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 475-478.
9. Spanevello A, Confalonieri M, Sulotto F, Romano F, Balzano G, Migliori GB et al. Induced sputum cellularity. Reference values and distribution in normal volunteers. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 1172-1174.
10. Serra-Batlles J, Plaza V, Morejón E, Comella A, Bruges J. Costs of asthma according to the degree of severity. *Eur Respir J* 1998; 12: 1322-1326.
11. Brown RM. Treatment of chronic asthma with prednisone: significance of eosinophils in sputum. *Lancet* 1958; 2: 1245-1247.
12. Wong HH, Fahy W. Safety of one method of sputum induction in asthmatic subjects. *Am Respir Crit Care Med* 1997; 155: 299-303.
13. Hargreave FE. Induced sputum and response to glucocorticosteroids. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 102: S102-S105.
14. Claman DM, Boushey HA, Liu J, Wong H, Fahy JV. Analysis of induced sputum to examine the effects of prednisone on airway inflammation in asthmatic subjects. *J Allergy Clin Immunol* 1994; 93: 861-869.
15. Fahy JV, Boushey HA. Effect of low dose beclomethasone dipropionate on asthma control and airway inflammation. *Eur Respir J* 1998; 11: 1240-1247.
16. Turner MO, Jonhston PR, Pizzichini E, Pizzichini MMM, Hussack PA, Hargreave FE. Antiinflammatory effects of salmeterol compared with beclomethasone in eosinophilic mild exacerbations of asthma: a randomized, placebo controlled trial. *Can Respir J* 1998; 54: 108-114.
17. Pizzichini E, Clelland LJ, Efthimiadis A, Mahony J, Dolovich J, Hargreave FE. Sputum in severe exacerbations of asthma: kinetics of inflammatory indices after prednisone treatment. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155: 1501-1508.
18. Pavord ID, Brightling CE, Woltmann G, Wardlaw AJ. Non-eosinophilic corticosteroid unresponsive asthma. *Lancet* 1999; 353: 2213-2214.
19. Parameswaran K, Leigh R, Hargreave FE. Sputum eosinophilia count to assess compliance with corticosteroid therapy in asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104: 502-503.
20. Wong AG, Pavord I, Sears MR, Hargreave FE. A case for serial examination of sputum inflammatory cells. *Eur Respir J* 1996; 9: 2174-2175.
21. Hargreave FE, Leigh R. Induced sputum, eosinophilic bronchitis and COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 553-557.
22. Pizzichini MM, Pizzichini E, Parameswaran K, Clelland L, Efthimiadis A, Dolovich J et al. Non-asthmatic chronic cough: no effect of treatment with an inhaled corticosteroid in patients without sputum eosinophilia. *Can Respir J* 1999; 6: 323-330.
23. McIvor Ra, Pizzichini E, Turner MO, Hussack PA, Hargreave FE, Sears MR. Potential masking effects of salmeterol on airway inflammation. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 924-930.
24. Pizzichini E, Leff JA, Reiss TF, Hendeles L, Goulet LP, Wei LX et al. Montelukast reduces airway eosinophilic inflammation in asthma: a randomised, controlled trial. *Eur Respir J* 1999; 14: 12-18.
25. Keatings VM, Barnes PJ. Granulocyte activation markers in induced sputum: comparison between chronic obstructive pulmonary disease, asthma, and normal subjects. *Am Respir J Crit Care Med* 1997; 155: 449-453.
26. Keatings VM, Jatakanon A, Worsdell YM, Barnes PJ. Effects of inhaled and oral glucocorticosteroids on inflammatory indices in asthma and COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155: 541-548.
27. Saetta M, Stefano A, Maestrelli P, Turato G, Roggeri A. Airway eosinophilia in chronic bronchitis during exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150: 1646-1652.
28. Fujimoto K, Kubo K, Yamamoto H, Yamaguchi S, Matsuzawa Y. Eosinophilic inflammation in the airway is related to glucocorticoid reversibility in patients with pulmonary emphysema. *Chest* 1999; 115: 697-702.
29. Pizzichini E, Pizzichini MMM, Gibson P, Parameswaran K, Gleich GJ, Berman L et al. Sputum eosinophilia predicts benefit from prednisone in smokers with chronic obstructive bronchitis. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158: 1-7.
30. Brightling CE, Monteiro W, Ward R, Parker D, Morgan MD, Wardlaw AJ et al. Sputum eosinophilia and short-term response to prednisolone in chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. *Lancet* 2000; 356: 1480-1485.
31. Fujimoto K, Kubo K, Yamamoto H, Yamaguchi S, Matsuzawa Y. Eosinophilic inflammation in the airway is related to glucocorticoid reversibility in patients with pulmonary emphysema. *Chest* 1999; 115: 697-702.
32. Venge P, Bystrom J, Carlson M, Hakansson L, Karawacjzyk M, Peterson C et al. Eosinophil cationic protein (ECP): molecular and biological properties and the use of ECP as a marker of eosinophil activation in disease. *Clin Exp Allergy* 1999; 29: 1172-1186.
33. Belda J, Giner J, Casan P, Sanchis J. Mild exacerbations and eosinophilic inflammation in controlled asthma after one year of follow-up. *Chest* 2001; 119: 1011-1017.