



Editorial

El esputo inducido como método para el estudio de la inflamación bronquial

Induced Sputum as a Method for the Study of Bronchial Inflammation

Luis Prieto

Departamento de Medicina, Facultad de Medicina y Odontología, Universidad de Valencia, Valencia, España

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^{1,2}. No obstante, muchos pacientes con patología inflamatoria crónica del aparato respiratorio no presentan expectoración de manera espontánea, lo que evidentemente representa un importante inconveniente para la implementación clínica de este tipo de estudios.

En 1989, Gibson et al³ describieron un método para obtener especímenes de esputo incluso en individuos que no presentaban expectoración de manera espontánea, basado en la inhalación de solución salina hipertónica. El estudio de los especímenes de esputo obtenidos de esta manera (esputo inducido) despertó importantes expectativas, pues representaba un método para acceder al estudio de la inflamación en el pulmón mediante una exploración poco invasiva⁴. En particular, el estudio citológico de las muestras de esputo inducido y de los marcadores de inflamación eosinofílica o neutrofílica, así como de determinadas citocinas y quemocinas ofrecía, por primera vez, la posibilidad de progresar, utilizando métodos poco cruentos, en el conocimiento de los mecanismos y de monitorizar la evolución de las enfermedades inflamatorias del aparato respiratorio, entre las que el asma y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) son especialmente relevantes⁵.

En pacientes con asma o EPOC, el estudio de marcadores en esputo inducido que faciliten la identificación de grupos de pacientes con diferentes grados de severidad y de control, así como la predicción de la respuesta al tratamiento con fármacos antiinflamatorios (esteroides inhalados, antagonistas de cisteinil-leucotrienos) y el desarrollo de estrategias terapéuticas para diferentes fenotipos inflamatorios resultan especialmente atractivos desde un punto de vista clínico. Concretamente, podría resultar interesante desarrollar marcadores en muestras de esputo inducido que per-

mitan identificar a la población con riesgo elevado de desarrollar un determinado proceso. Un ejemplo podría ser la descripción de marcadores en esputo útiles para identificar el riesgo de desarrollar EPOC en individuos con síntomas mínimos o en fumadores asintomáticos. Un segundo escenario podría estar representado por la identificación de marcadores en esputo que permitan evaluar el riesgo de desarrollar asma en los pacientes con rinitis alérgica, pues algunos datos experimentales sugieren que una proporción de pacientes con rinitis alérgica sin asma presenta un incremento de eosinófilos en muestras de esputo inducido⁶ y quizás un riesgo elevado de desarrollar asma. Es indudable que, en estos casos, sólo los estudios prospectivos podrán aportar información relevante desde el punto de vista pronóstico, pero desgraciadamente la investigación de estos aspectos se ha abordado muy excepcionalmente.

La utilidad de la identificación de marcadores de inflamación en muestras de esputo inducido para el control del asma ha sido estudiada por algunos autores durante los últimos años. Estos estudios⁷⁻⁹ han comparado un algoritmo para ajustar el tratamiento basado en las guías clínicas con el ajuste del tratamiento guiado por el número de eosinófilos en esputo. En el algoritmo terapéutico basado en la citología de esputo, las dosis de esteroides se adecuaron al grado de reducción de los eosinófilos en esputo y también se redujeron cuando la eosinofilia era <3%. Se utilizaron broncodilatadores cuando los síntomas persistían a pesar de la disminución del porcentaje de eosinófilos hasta valores inferiores al indicado previamente. Los resultados fueron consistentes en los tres estudios y demostraban una reducción significativa de las exacerbaciones del asma cuando la enfermedad se manejó utilizando el recuento de eosinófilos en esputo. Más recientemente se ha comunicado que la concentración de interferón gamma en las muestras de esputo inducido obtenidas de asmáticos durante una exacerbación de origen vírico alcanzaba su nivel máximo al cabo de 3 a 5 días del inicio del proceso, lo que permite postular la hipótesis de que intervenciones terapéuticas instauradas durante este período pudieran ser exitosas¹⁰. Lógicamente esta hipótesis debe confirmarse en futuros estudios prospectivos.

Desde otro punto de vista, el estudio de muestras de esputo inducido ha permitido progresar definitivamente en el conocimiento de los mecanismos patogénicos involucrados en el desarrollo del asma y en la relación entre inflamación e hiperrespuesta bronquial. Investigaciones realizadas en Canadá hace

Véase contenido relacionado en DOI: [10.1016/j.arbres.2011.01.003](https://doi.org/10.1016/j.arbres.2011.01.003).Correo electrónico: prieto.jes@gva.es

algunos años identificaron pacientes con tos crónica que respondían al tratamiento con esteroides, pero que no presentaban hiperrespuesta bronquial. Estos pacientes no sufrían asma, pero fueron tratados con éxito con medicación antiasmática (concretamente, con esteroides inhalados). El análisis citológico de las muestras de esputo inducido permitía identificar un marcado aumento de eosinófilos y la entidad se ha denominado bronquitis eosinofílica sin asma¹¹. Estos hallazgos permitieron aventurar las primeras dudas acerca de la hasta entonces firmemente establecida relación entre inflamación eosinofílica e hiperrespuesta bronquial. Unos años después, Turner et al¹² describieron individuos con asma que presentaban síntomas, necesidad del β -adrenérgico de rescate e hiperrespuesta bronquial, pero cifras normales de eosinófilos en esputo. Estas observaciones entraban en directa confrontación con la naturaleza eosinofílica del asma y condujeron al concepto de asma neutrofílica. Estudios posteriores han concluido que, en una proporción considerable de casos, el predominio de neutrófilos en las muestras de esputo de estos individuos con asma podía deberse al tratamiento con esteroides inhalados. Además, parece claro que el predominio de neutrófilos o de eosinófilos en las muestras de esputo inducido de los pacientes con asma no es un hallazgo persistente y que ambos patrones inflamatorios pueden desarrollarse en un mismo paciente en diferentes momentos y situaciones clínicas. Probablemente esto indica que la clasificación del asma en fenotipos eosinofílico, neutrofílico y paucigranulocítico, como han propuesto algunos autores¹³, no es realista. No obstante, parece evidente que la identificación de un patrón citológico no eosinofílico en el esputo inducido de un paciente con asma que permanece sintomático a pesar del tratamiento con esteroides permite presuponer que el incremento de las dosis de esteroides probablemente no aportará beneficio alguno para el control del proceso.

Aunque la mayoría de las investigaciones en muestras de esputo inducido se han realizado en pacientes con asma o EPOC, el estudio de muestras de esputo obtenidas mediante nebulización ultrasónica de salino hipertónico ha mostrado utilidad para progresar en el conocimiento de la patogenia de otras enfermedades pulmonares, como tumores, enfermedades infecciosas y procesos que predominantemente afectan al parénquima pulmonar¹⁴⁻¹⁶. En lo que se refiere a la patología pulmonar intersticial, el análisis de muestras de esputo inducido se ha utilizado en estudios de pacientes con fibrosis pulmonar idiopática, sarcoidosis, alveolitis alérgica extrínseca, enfermedades pulmonares intersticiales asociadas a conectivopatías, enfermedad de Crohn y bronquiolitis obliterativa en trasplantados de pulmón. Una revisión de los hallazgos y de la utilidad clínica del estudio de muestras de esputo inducido en estos procesos se ha publicado recientemente¹⁷.

En el presente número de *Archivos de Bronconeumología*, Bellido-Casado et al¹⁸ han estudiado el perfil inflamatorio de las muestras de esputo inducido obtenidas de pacientes con síndrome de Sjögren primario, un proceso sistémico de origen autoinmune que se caracteriza por un infiltrado linfocitario de las glándulas exocrinas, con la consiguiente destrucción y atrofia glandular. En esta población, los autores han analizado también las manifestaciones clínicas, función pulmonar y respuesta bronquial a la inhalación de un broncoconstrictor directo (metacolina). Utilizando un punto de corte para el porcentaje de linfocitos en esputo inducido del 2,6%, los autores encontraron un incremento de estas células en 24 de los 35 pacientes analizados (69%). Curiosamente, la tos se identificó más frecuentemente en el grupo de pacientes con perfil citológico de esputo normal (73%) que en aquéllos con perfil patológico (29%, $P = 0,02$), mientras que la presencia de labilidad bronquial (hiperrespuesta bronquial o broncodilatación significativa tras la inhalación de 200 μ g de salbutamol) se identificaba más frecuentemente en el grupo de pacientes con perfil citológico patológico. Finalmente, los pacientes con perfil citológico de esputo patológico presentaban un incremento del volumen residual, comparado con

los individuos con perfil citológico normal. Todos estos hallazgos sugieren que, en muchos pacientes con síndrome de Sjögren primario, existe también un infiltrado inflamatorio linfocitario en el pulmón, que probablemente es responsable de ciertas alteraciones estructurales en los bronquios y en el parénquima. Estas alteraciones de la estructura se manifiestan mediante un incremento de la labilidad bronquial y probablemente de la respuesta bronquial a agonistas broncoconstrictores directos, aunque esto último necesita confirmarse en estudios realizados sobre un número mayor de pacientes. Todos estos hallazgos sugieren que el estudio citológico de muestras de esputo inducido puede resultar útil para identificar la afectación inflamatoria pulmonar en los pacientes con síndrome de Sjögren y que, como afirman los autores del estudio¹⁸, esta entidad debería incluirse en el diagnóstico diferencial de la tos crónica.

A la vista del evidente interés de la información aportada por el estudio de las muestras de esputo inducido, resulta difícil comprender que no se haya introducido en la práctica clínica rutinaria. Una importante limitación de este método de estudio de la inflamación es la laboriosidad de la técnica, lo que hace difícil su incorporación a la rutina clínica. Una solución para este inconveniente podría residir en la automatización del método de análisis de los especímenes de esputo, pero los intentos realizados en este sentido o bien no han tenido éxito o no han sido aceptados universalmente.

Bibliografía

- Hansel TT. The cardinal importance of sputum. *Clin Exp Allergy*. 1994;24:695-7.
- Cofdosh S, Zaccheo CW, Segal MS. The cytology and histochemistry of sputum cells: preliminary differential counts in chronic bronchitis. *Am Rev Respir Dis*. 1962;85:635-48.
- 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;44:689-92.
- Pin I, Gibson PG, Kolendowicz P, Girgis-Gabardo A, Demburg JA, Hargreave FE, et al. Use of induced sputum cell counts to investigate airway inflammation in asthma. *Thorax*. 1992;47:25-9.
- Paggiaro PL, Chanez P, Holz O, Ind PW, Djukanovic R, Maestrelli P, et al. Sputum induction. *Eur Respir J*. 2002;22 Suppl 37:3s-8s.
- Gutiérrez V, Prieto L, Torres V, Morales C, González E. Peak flow variability and sputum eosinophilia in allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 1998;81:143-50.
- Green R, Brightling CE, McKenna S, Hargadon B, Parker D, Bradding P, et al. Asthma exacerbations and sputum eosinophil counts: a randomized controlled trial. *Lancet*. 2002;360:1715-21.
- Jayaram I, Pizzichini MM, Cook RJ, Boulet LP, Lemiere C, Pizzichini E, et al. Determining asthma treatment by monitoring sputum cell counts: effect on exacerbations. *Eur Respir J*. 2006;27:483-94.
- Chlumsky I, Striz I, Terl M, Vondracek J. Strategy aimed at reduction of sputum eosinophils decreases exacerbation rate in patients with asthma. *J Int Med Res*. 2006;34:129-39.
- Zhang D, Xia J, Chen X. Tendencias temporales de las concentraciones de citocinas Th1 y Th2 en esputo inducido de pacientes asmáticos durante infecciones víricas agudas de las vías respiratorias superiores. *Arch Bronconeumol*. 2010;48:459-65.
- Gibson PG, Dolovich J, Denburg J, Ramsdale EH, Hargreave FE. Chronic cough: eosinophilic bronchitis without asthma. *Lancet*. 1989;1:1346-8.
- Turner MO, Hussack P, Sears MR, Dolovich J, Hargreave FE. Exacerbations of asthma without sputum eosinophilia. *Thorax*. 1995;50:1057-61.
- Simpson JL, Scott R, Boyle MJ, Gibson PG. Inflammatory subtypes in asthma: assessment and identification using induced sputum. *Respirology*. 2006;11:54-61.
- Bechtel JJ, Petty TL, Saccomanno C. Five year survival and later outcome of patients with x-ray occult lung cancer detected by sputum cytology. *Lung Cancer*. 2000;30:1-7.
- Beeh KM, Beier J, Koramann O, Buhl R. Neutrophilic inflammation in induced sputum of patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Sarcoid Vasc Diffuse Dis*. 2003;20:138-43.
- Morse M, Kessler J, Albrecht S, Kim R, Thakur R, Nthobatsang R, et al. Induced sputum improves the diagnosis of pulmonary tuberculosis in hospitalized patients in Gaborone, Botswana. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2008;12:1279-85.
- Economidou F, Samara KD, Antoniou KM, Sifakakos NM. Induced sputum in interstitial lung diseases: normal insights in the diagnosis, evaluation and research. *Respiration*. 2009;77:351-8.
- Bellido-Casado J, Plaza V, Díaz C, Geli C, Domínguez J, Margarit G, et al. Inflamación bronquial, clínica respiratoria y función pulmonar en el síndrome de Sjögren primario. *Arch Bronconeumol*. 2011;47:330-4.