



Original

Utilidad del esputo inducido en la práctica clínica habitual



Silvia Barril, Laura Sebastián, Gianluca Cotta, Astrid Crespo, Eder Mateus, Montserrat Torrejón, David Ramos-Barbón y Vicente Plaza*

Unidad de Asma y Alergia, Servicio de Neumología, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Institut d'Investigació Biomèdica Sant Pau (IIB Sant Pau), Departament de Medicina, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 13 de abril de 2015

Aceptado el 9 de octubre de 2015

On-line el 3 de diciembre de 2015

Palabras clave:

Asma

Esputo inducido

Utilidad clínica

R E S U M E N

Objetivos: Determinar la utilidad general y específica (diagnóstica y/o terapéutica) del recuento de las células inflamatorias (RCI) del esputo inducido (EI) en situación de asistencia clínica real.

Métodos: Estudio retrospectivo que incluyó a los 171 pacientes que durante un año se les recogió un EI para determinar su RCI en un servicio de Neumología de un hospital de referencia. Observadores independientes al equipo médico habitual establecieron si la información proporcionada por el RCI del EI fue útil en la toma de decisiones diagnósticas y terapéuticas.

Resultados: Las causas más frecuentes que motivaron la solicitud del RCI del EI fueron: asma 103 (59,20%); asma de control difícil 34 (19,54%); tos crónica 19 (10,9%), y reflujo gastroesofágico 15 (8,6%). En 115 (67,3%) pacientes el RCI del EI resultó clínicamente útil (valoración general); en 98 (57,3%) proporcionó información diagnóstica, y en 85 (49,7%), información terapéutica relevante. En el asma, asma de control difícil, tos crónica y reflujo gastroesofágico fue útil en el 71,8, el 67,6, el 47,4 y el 60%, respectivamente.

Conclusiones: La información proporcionada por el RCI del EI resulta de gran utilidad en la práctica clínica, particularmente en el asma y la tos crónica. Estos resultados podrían proporcionar argumentos para recomendar la incorporación de la técnica en los servicios de Neumología de referencia y en las unidades de excelencia de asma.

© 2015 SEPAR. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Utility of Induced Sputum in Routine Clinical Practice

A B S T R A C T

Objective: To determine the general and specific utility in diagnosis and/or treatment of induced sputum (IS) inflammatory cell counts in routine clinical practice.

Methods: Retrospective study of 171 patients referred for clinical sputum induction over a 1-year period in the pulmonology department of a referral hospital. Independent observers established whether the information provided by IS inflammatory cell count was useful for making diagnostic and therapeutic decisions.

Results: The most frequent reasons for determination of IS inflammatory cell count were: asthma 103 (59,20%); uncontrolled asthma 34 (19,54%); chronic cough 19 (10,9%), and gastroesophageal reflux 15 (8,6%). In 115 patients (67,3%) it was generally useful for diagnosis and/or treatment; in 98 patients (57,3%) it provided diagnostic information and in 85 patients (49,7%) it assisted in therapeutic decision-making. In asthma, uncontrolled asthma, chronic cough and gastroesophageal reflux, the results were useful in 71,8%, 67,6%, 47,4% and 60%, respectively.

Conclusion: The information provided by IS inflammatory cell count is extremely useful in clinical practice, especially in asthma and chronic cough. These results may justify the inclusion of the IS technique in pulmonology departments and asthma units of referral centers.

© 2015 SEPAR. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Keywords:

Asthma

Induced sputum

Clinical utility

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: vpiazza@santpau.cat (V. Plaza).

Introducción

La inflamación bronquial es una alteración de gran relevancia en la patogenia de las principales enfermedades de la vía respiratoria, como el asma o la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). Evaluar el tipo e intensidad de la inflamación constituye una herramienta de gran interés en la valoración y en el control evolutivo de estas patologías, en particular de las formas más graves.

La biopsia bronquial endoscópica constituye el método de referencia para el estudio de la inflamación bronquial; sin embargo, se trata de una técnica invasiva, y por ello su empleo con finalidades clínicas es limitado¹. En este contexto nace el creciente interés en los procedimientos no invasivos, entre los que destacan técnicas como la medición de la fracción exhalada de óxido nítrico (FE_{NO}) y el recuento celular inflamatorio (RCI) en esputo inducido (EI).

Si bien la FE_{NO} identifica la inflamación bronquial eosinofílica, no reconoce otros tipos inflamatorios, limitando sus posibilidades de uso². El EI es una técnica validada y estandarizada, considerada como el *gold standard* entre los métodos no invasivos utilizados para evaluar la inflamación bronquial y discriminar los fenotipos inflamatorios³. Sus aplicaciones clínicas cada vez están mejor definidas. Entre ellas, el asma destaca por ser la enfermedad donde ofrece un mayor rendimiento, ya que supone una herramienta complementaria para su diagnóstico⁴, establece su fenotipo inflamatorio⁵ y permite ajustar y pronosticar la respuesta al tratamiento^{6,7}. Asimismo, su indicación en el manejo del paciente con asma de control difícil (ACD) se recoge tanto en guías nacionales como internacionales⁸⁻¹⁰. Aunque sus aplicaciones no se circunscriben únicamente al asma, destacan también en el estudio etiológico de la tos crónica^{11,12}, del reflujo gastroesofágico¹³ (RGE) y de otras entidades como la EPOC, enfermedades infecciosas, bronquitis eosinofílica, cáncer de pulmón, enfermedades pulmonares intersticiales o insuficiencia cardíaca¹⁴⁻¹⁹.

Sin embargo, a pesar de su validez y aplicabilidad, el RCI en EI no es una técnica utilizada habitualmente en la práctica clínica habitual, probablemente porque precisa de una determinada experiencia técnica, tanto para su obtención como para su manipulación y lectura, más la laboriosidad y el coste asociado del procedimiento. No obstante, a la vista del evidente interés de la información aportada por el estudio del EI¹⁰, resulta sorprendente su escasa utilización en los servicios de Neumología de alto nivel. Bajo dichas premisas nos planteamos el presente estudio, con el objetivo de evaluar la contribución del RCI en EI en la práctica asistencial.

Métodos

Diseño

Estudio retrospectivo y descriptivo efectuado en práctica asistencial habitual y diseñado para determinar la utilidad clínica del RCI en EI.

Población de estudio

Se incluyeron todos los pacientes a los que dentro de la rutina asistencial del servicio de Neumología de nuestro centro se les practicó un RCI en EI durante un año natural (mayo 2012-2013), independientemente del tratamiento previo que estuvieran recibiendo, que en muchos casos incluían glucocorticoides inhalados (GCI), en particular en los pacientes con asma. Se excluyeron

aquellos pacientes a los que se les había solicitado con fines exclusivamente de investigación.

Aspectos éticos y legales

Dado que se trataba de un estudio descriptivo, de naturaleza retrospectiva y efectuado en condiciones de práctica clínica habitual, únicamente se informó al Comité de Ética e Investigación Clínica de nuestro centro del interés de recoger dicha información de las historias clínicas de los pacientes. Todos los datos incluidos en el estudio fueron anónimos.

Variables

Principal

Proporción de pacientes en que el EI resultó clínicamente útil. Se consideró que el EI había sido útil cuando el RCI aportó información que permitió establecer un diagnóstico y/o cuando conllevó de forma directa una decisión en el manejo terapéutico. Estas premisas fueron evaluadas por 3 observadores independientes al equipo médico asistencial (SB, LS y GC) mediante revisión de la historia clínica.

En el grupo de asma se incluyeron pacientes en estudio por sospecha clínica y pacientes con diagnóstico ya establecido de asma. En el grupo de ACD todos los pacientes eran asmáticos con criterios de mal control. Se consideró que el EI había sido útil para el diagnóstico cuando la determinación de eosinofilia bronquial permitió diagnosticar a aquellos pacientes con historia clínica compatible de asma²⁰. Se catalogó también como útil en pacientes con diagnóstico de asma ya establecido y de ACD, cuando la determinación del fenotipo inflamatorio permitió esclarecer la naturaleza de sus síntomas respiratorios^{9,10,21}, bien porque se planteó un incumplimiento terapéutico, exposición a aeroalérgenos o tratamiento insuficiente ante un fenotipo eosinofílico, se sospechó de la presencia de errores diagnósticos, de otra enfermedad asociada o de corticorresistencia ante neutrofilia bronquial, o porque el fenotipo paucigranulocítico orientó a una eosinofilia controlada, diagnósticos de confusión o variables paucigranulocíticas. Referente a la contribución terapéutica, el EI se consideró de utilidad ante una eosinofilia bronquial cuando se decidió incrementar los GCI, iniciar glucocorticoides sistémicos (GCS), instaurar intervenciones para mejorar el cumplimiento o se plantearon antagonistas de los receptores de leucotrienos^{6,7}, cuando ante un fenotipo neutrofílico^{6,7} se inició antibioticoterapia, agonistas-β2 de acción prolongada o se redujeron las dosis de GCI, o en pacientes con un fenotipo paucigranulocítico se valoró añadir agonistas-β2 de acción prolongada o se redujeron las dosis de esteroides^{6,7}.

En el grupo de tos crónica se catalogó el RCI como útil cuando orientó hacia el motivo de la tos^{11,12}, bien porque ante una eosinofilia bronquial se sospechara de asma, bronquitis eosinofílica o causa ocupacional, o ante un fenotipo neutrofílico de bronquitis infecciosa o presencia de bronquiectasias. Se consideró que el EI había sido de utilidad terapéutica cuando estos hallazgos motivaron el inicio de GCI o antibioticoterapia. Finalmente, la determinación de lipófagos en pacientes en estudio por tos crónica o sospecha clínica de RGE permitió orientar hacia el diagnóstico de RGE. El inicio de antiácidos o de medidas antirreflujo fue considerado de contribución terapéutica.

Secundarias

De todos los pacientes incluidos se recogieron datos demográficos, clínicos y funcionales, así como las principales causas por las que se solicitó el EI y las características de la muestra obtenida (recuento celular, calidad de la muestra y fenotipo inflamatorio).

Procedimientos

Espirometría

Se realizó con un equipo Daptospir-600 (Sibelmed SA, Barcelona, España), por un técnico experimentado, siguiendo las recomendaciones SEPAR 2013²². Se utilizaron los valores de referencia establecidos para población mediterránea²³.

Fracción exhalada de óxido nítrico

Se efectuó mediante un equipo electroquímico (NO Vario Analyzer. FILT Lungen and Thorax diagnostic GmHb, Berlín, Alemania) a un flujo de 50 ml/s, siguiendo las recomendaciones de la ATS/ERS²⁴. Se consideró una elevación significativa cuando los valores resultaron ≥ 50 ppb²⁵.

Espufo inducido

El proceso de inducción y procesamiento del espufo fue realizado por profesionales sanitarios especialmente formados y cualificados, según el procedimiento estandarizado²⁶. Brevemente, la muestra se obtuvo tras nebulización de suero salino hipertónico al 3% mediante un nebulizador ultrasónico (Omron NEU07). Se realizaron espirometrías seriadas a lo largo de la inducción. Se suspendieron los procedimientos en que existía una caída de la FEV₁ $\geq 20\%$ de su valor inicial. Tras la obtención de la muestra, su procesamiento se realizó en el curso de las 2 h siguientes. Se seleccionaron de forma manual los cúmulos mucoides, separándolos de la saliva, y se trataron con dithiotreitol (Sputolysin®, Calbiochem Corp., San Diego, CA) en dilución 1:10. El volumen de dithiotreitol añadido fue 4 veces el peso en miligramos de los tapones seleccionados, más el mismo volumen de solución salina fosfatada. Se valoró la viabilidad celular (células vivas), su concentración (células/gramo de espufo) y el porcentaje de células escamosas, consideradas como contaminación de vías aéreas superiores, mediante hemocitómetro y tinción azul de tripano. Tras centrifugar se obtuvo un sedimento celular que se utilizó para determinar el recuento leucocitario diferencial, mediante tinción Wright-Giemsa, según el procedimiento descrito por Pizzichini et al.²⁷. Además, se identificaron los lipófagos utilizando la tinción de aceite O Rojo²⁸. La muestra fue catalogada como de «alta calidad» cuando tenía una concentración celular $>1 \times 10^6$ cel/g, una viabilidad $>40\%$ y una concentración de células epiteliales $<20\%$. A partir del recuento leucocitario diferencial, los EI se clasificaron en 4 fenotipos inflamatorios, de acuerdo con los criterios de Simpson et al.²⁹: eosinofílico (eosinófilos $>3\%$); neutrofílico (neutrófilos

$>61\%$); mixto (eosinófilos $>3\%$ y neutrófilos $>61\%$), y paucigranulocítico (eosinófilos $<3\%$ y neutrófilos $<61\%$)^{2,30}.

Asthma Control Test

En los pacientes con asma, para establecer el grado de control clínico de su enfermedad se utilizó dicho cuestionario, del que se dispone de una versión validada al castellano³¹. Se trata de un cuestionario de 5 preguntas que permite medir, en las últimas 4 semanas, el grado de control que el paciente asigna a su enfermedad. Las respuestas para cada pregunta se valoran individualmente de 1 a 5 puntos, resultando una puntuación total que oscila entre 5 (peor control posible) y 25 (mejor control posible). Una puntuación ≥ 20 puntos corresponde a «asma controlada» y ≤ 19 puntos a «asma no controlada». El asma no controlada se subdivide en «asma parcialmente controlada», entre 16 y 19 puntos, y «asma mal controlada», de 5 a 15 puntos.

Análisis estadístico

Los resultados se expresaron como medias y desviación estándar para las variables continuas con distribución normal. Para las variables continuas que no cumplían con la distribución normal los valores fueron expresados en mediana y rango intercuartílico, y para las variables categóricas se empleó la frecuencia y sus porcentajes. Para comparar datos demográficos y clínicos entre los 4 grupos se empleó el análisis de varianza (ANOVA) o el análisis Kruskal Wallis, según la normalidad de distribución de las variables. Las variables categóricas se compararon mediante la prueba Chi-cuadrado. Los resultados se consideraron significativos cuando se obtuvo $p < 0,05$. Todos los análisis se llevaron a cabo empleando el programa SPSS (v.22).

Resultados

De los 171 pacientes incluidos, 95 (55,6%) eran mujeres, con una media de edad de 50 (15) años. Los datos sociodemográficos y clínicos de la muestra analizada se recogen en la [tabla 1](#).

Los pacientes incluidos en el estudio se agruparon según el motivo por el que se solicitó el EI. Las causas más frecuentes que lo motivaron fueron el asma en general (103 [59,20%]) y el ACD (34 [19,54%]), para completar el proceso diagnóstico o determinar su fenotipo inflamatorio. Las siguientes causas en frecuencia fueron estudio de la tos crónica (19 [10,9%]) y sospecha de RGE (15 [8,6%]). Hubo 3 casos (1,7%) que se catalogaron como otras causas, y se excluyeron por su heterogeneidad.

Tabla 1
Características sociodemográficas y clínicas de toda la muestra analizada y en subgrupos según la causa por la que se solicitó el recuento de células inflamatorias del espufo inducido

	Todos (n = 171)	Asma (n = 103)	Asma control difícil (n = 34)	Tos crónica (n = 19)	RGE (n = 15)	p
Mujeres (n, %)	95 (55,6)	48 (46,6)	22 (64,7)	14 (73,7)	12 (80)	0,02
Edad (años)	50 \pm 15	48 \pm 15	52 \pm 15	54 \pm 15	55 \pm 15	0,13
FEV ₁ (% v.r.)	89 \pm 22	95 \pm 19	70 \pm 25	97 \pm 13	91 \pm 25	0,01
FE _{NO} (ppb)	32 \pm 25	35 \pm 26	32 \pm 22	24 \pm 30	15 \pm 9	0,04
Prick test positivos (n, %)	100 (58)	71 (69)	21 (62)	3 (16)	5 (33)	0,01
Pacientes en tratamiento con GCI (n, %)	142 (83)	89 (86,4)	34 (100)	11 (57,9)	8 (53,3)	0,01
Dosis GCI* (μ g)	800 (320-1.600)	720 (320-1.200)	1.600 (800-1.600)	800 (0-800)	0 (0-800)	0,01
Pacientes en tratamiento con GCS (n, %)	7 (4)	1 (0,9)	6 (17,6)	0 (0)	0 (0)	0,01
Pacientes en tratamiento con antileucotrienos (n, %)	66 (38,6)	41 (40,6)	24 (70,6)	0 (0)	1 (6,7)	0,01

FE_{NO}: fracción espirada de óxido nítrico; FEV₁: volumen espiratorio forzado en el primer segundo; GCI: glucocorticoide inhalado; GCS: glucocorticoide sistémico; RGE: reflujo gastroesofágico; v.r.: valor de referencia.

Valores expresados como media \pm desviación estándar, mediana (rango intercuartílico) o en porcentaje, como se indica.

* Dosis GCI equiparadas a budesónida.

Tabla 2
Características del esputo inducido

	Todos (n = 171)	Asma (n = 103)	Asma control difícil (n = 34)	Tos crónica (n = 19)	RGE (n = 15)	p
<i>Celularidad del esputo inducido</i>						
RCT (10 ³ cel/g)	1,56 (1-2,3)	1,8 (1-2,8)	1,58 (0,9-3,1)	1,38 (1,1-2,2)	1,46 (1,1-1,9)	0,64
Viabilidad celular (%)	51 (38-71)	50,5 (38-69)	59,1 (37,8-73,3)	48 (39,3-71)	38 (28,9-63)	0,49
Polimorfonucleares (%)	42 ± 24,8	40,1 ± 25,2	46,0 ± 25,2	40,5 ± 25,9	44,2 ± 23,8	0,4
Linfocitos (%)	0,7 (0,3-1)	0,7 (0-1)	0,6 (0,3-0,9)	0,7 (0,4-0,9)	0,6 (0,3-0,8)	0,37
Macrófagos (%)	43 (21,9-62,1)	45,3 (25,5-45,3)	32,8 (20,9-59)	47,3 (28,2-68,4)	49,3 (0,3-4)	0,53
Eosinófilos (%)	0,9 (0,3-4,6)	0,9 (0,3-5)	1,7 (0,3-7)	0,3 (0-1,1)	1 (0,3-4)	0,02
Lipófagos (%)	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-15)	7 (0-19)	0,01
<i>Calidad del esputo inducido</i>						
Baja (n, %)	52 (30,4)	31 (30,1)	11 (32,4)	4 (21,1)	6 (40,0)	0,93
Media (n, %)	21 (12,3)	12 (11,7)	4 (11,8)	3 (15,8)	2 (13,3)	
Alta (n, %)	98 (57,3)	60 (58,3)	19 (55,9)	12 (63,2)	7 (46,7)	
<i>Fenotipo inflamatorio</i>						
Neutrofílico (n, %)	29 (17)	16 (15,5)	7 (20,6)	3 (15,8)	3 (20,0)	0,16
Eosinofílico (n, %)	45 (26,3)	32 (31,1)	10 (29,4)	0 (0,0)	4 (26,7)	
Paucigranulocítico (n, %)	88 (51,5)	48 (46,6)	15 (44,1)	16 (84,2)	8 (53,3)	
Mixto (n, %)	9 (5,3)	7 (6,8)	2 (5,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	

El: esputo inducido; RCT: recuento celular total; RGE: reflujo gastroesofágico.

Valores expresados como media ± desviación estándar, mediana (rango intercuartílico) o en porcentaje, como se indica.

Según la gravedad de los pacientes con asma y ACD, se clasificaron como asma intermitente 10 (7,2%) casos, asma persistente leve 41 (29,9%), moderada 33 (24,1%) y grave 45 (32,8%). Hubo 8 casos (5,8%) en estudio por sospecha de asma. La media del *Asthma Control Test* (ACT) en el grupo asma fue de 21,36 (5,10), y la de ACD, de 15,79 (5,12).

En la **tabla 2** se recogen las características de los EI. En el RCI, el mayor porcentaje de eosinófilos se observó en el grupo de ACD y el de lipófagos en los de tos crónica y RGE. El EI fue catalogado de «alta calidad» en 98 (57,3%) casos. El fenotipo paucigranulocítico predominó en toda la muestra considerada globalmente (88 [51,5%]) y en los subgrupos de causas por las que se solicitó el EI, aunque el fenotipo eosinofílico destacó por ser el segundo en frecuencia en el grupo de asma y ACD: 32 (31,1%) y 10 (29,4%) casos, respectivamente.

Se observó una correlación débilmente positiva entre la edad y la neutrofilia en el RCI ($R = 0,15$, $p = 0,05$). Sin embargo, no se evidenció correlación entre la presencia de eosinófilos en EI y el FE_{NO} ($R = 0,12$, $p = 0,14$).

Finalmente el resultado del EI contribuyó en la toma de decisiones clínicas en 115 (67,3%) casos, con una aportación al diagnóstico en 98 (57,3%) pacientes y en la decisión terapéutica en 85 (49,7%). En la **tabla 3** se detallan los resultados según causas de solicitud. El grupo de asma general, seguido por ACD, destacaron por ser donde el EI facilitó mayor proporción de decisiones: 74 (71,8%) y 23 (67,6%), aunque no hubo diferencias en su utilidad entre las diferentes causas de solicitud. En el grupo de asma se observó una misma contribución al proceso diagnóstico (59 [57,3%]) y decisión terapéutica (58 [56,3%]). Sin embargo, en el grupo de ACD el EI

aportó información de mayor utilidad para la toma de decisiones diagnósticas (23 [67,6%]) que terapéuticas (15 [44,1%] pacientes); de forma similar, en el grupo de tos crónica el EI resultó más útil en el apartado diagnóstico (**tabla 3**). En los pacientes con sospecha de RGE la identificación de un número de lipófagos significativo apoyó el diagnóstico en 8 (53,3%) de los pacientes.

Discusión

La principal aportación del presente trabajo es que el RCI en EI es útil en la práctica clínica habitual, pues proporcionó información relevante para la toma de decisiones clínicas en dos terceras partes (67,3%) de los pacientes en los que se solicitó dicha exploración complementaria.

El asma es la enfermedad en la que existe más experiencia y mayor información sobre las aplicaciones del EI. En concordancia, el asma y el ACD fueron las principales causas por las que fue solicitado. Sus aplicaciones en el manejo diagnóstico se basan en su clásica relación con la eosinofilia en el esputo⁵. Tomando un punto de corte de un 1% de eosinófilos en esputo, el EI tiene una sensibilidad del 80% y una especificidad del 95% en la confirmación diagnóstica de asma²⁰. Aunque el hallazgo más característico sea la eosinofilia en esputo, una revisión sistemática que incluyó más de 25 estudios con pacientes con asma de diferentes poblaciones y gravedad³², y más recientemente un estudio que analizó 508 pacientes con asma³³, constataron que aproximadamente el 50% de estos pacientes cursaban con asma no eosinofílica. En nuestra muestra, la presencia de asma no eosinofílica fue superior a la

Tabla 3

Contribución de los resultados proporcionados por el recuento de células inflamatorias en el esputo inducido en la toma de decisiones clínicas globales y distribuidas en diagnósticas y terapéuticas

	Todos (n = 171)	Asma (n = 103)	Asma control difícil (n = 34)	Tos crónica (n = 19)	RGE (n = 15)	p
<i>Utilidad clínica global (contribución diagnóstica y/o terapéutica)</i>						
Sí (n, %)	115 (67,3)	74 (71,8)	23 (67,6)	9 (47,4)	9 (60)	0,19
No (n, %)	56 (32,7)	29 (28,2)	11 (32,4)	10 (52,6)	6 (40)	
<i>Contribución diagnóstica</i>						
Sí (n, %)	98 (57,3)	59 (57,3)	23 (67,6)	8 (42,1)	8 (53,3)	0,337
No (n, %)	73 (42,7)	44 (42,7)	11 (32,4)	11 (57,9)	7 (46,7)	
<i>Contribución terapéutica</i>						
Sí (n, %)	85 (49,7)	58 (56,3)	15 (44,1)	5 (26,3)	7 (46,7)	0,092
No (n, %)	86 (50,3)	45 (43,7)	19 (55,9)	14 (73,7)	8 (53,3)	

RGE: reflujo gastroesofágico.

Valores expresados como frecuencias absolutas y porcentajes.

descrita en la literatura. Sin embargo, la contribución del EI a la confirmación del diagnóstico o determinación del fenotipo inflamatorio fue del 67,6% en el ACD y del 57,3% en el asma.

Asimismo, determinar el fenotipo inflamatorio tiene importantes implicaciones terapéuticas, dado que presenta una respuesta al tratamiento antiinflamatorio diferente. Un estudio de Little et al.³⁴ observó que los pacientes con asma que cursaban con un incremento de eosinófilos en EI presentaban un incremento significativo del FEV₁ tras 2 semanas de tratamiento con GCS. Además, el uso del EI puede reducir el número de exacerbaciones en los pacientes asmáticos. Dos estudios^{6,7} realizados con pacientes asmáticos aleatorizados, en los que el ajuste del tratamiento se realizó según las recomendaciones de las guías de práctica clínica frente al recuento de eosinófilos en EI, evidenciaron una disminución en el número de exacerbaciones en los pacientes en los que el tratamiento se estableció según el RCI. Estos resultados se confirmaron en una reciente revisión sistemática³⁵ y se recogen en las últimas guías ATS/ERS sobre el manejo del asma grave²⁴, recomendando el ajuste del tratamiento en los pacientes con asma grave basándose en criterios clínicos junto con la monitorización de los niveles de eosinófilos en EI, en aquellos centros con experiencia. Los resultados obtenidos en nuestro estudio sobre la aportación del EI en las decisiones terapéuticas de los pacientes asmáticos se centraron en los fenotipos eosinofílico y neutrofílico, aunque en algunos casos la decisión de disminuir el tratamiento esteroideo se realizó ante un fenotipo paucigranulocítico y estabilidad siguiendo las guías de práctica clínica. No obstante, estas premisas solo se aplican en pacientes seleccionados, puesto que la monitorización de la eosinofilia en EI no está implementada como método de rutina en la práctica clínica habitual.

En el estudio de los pacientes con un cuadro de tos crónica, definido como tos de más de 3 semanas de evolución que no se relaciona con un proceso agudo inmediatamente previo, el EI está recomendado para completar el proceso diagnóstico^{11,12}. El hallazgo de eosinofilia bronquial en esta situación no solo puede orientar hacia los diagnósticos de asma, bronquitis eosinofílica o asma ocupacional, sino que además predice una respuesta favorable al tratamiento esteroideo. En nuestro estudio no se objetivó ningún caso de eosinofilia en EI en este grupo de pacientes. Sin embargo, en 3 (15,8%) pacientes se constató predominio de neutrofilia, que permitió sospechar una enfermedad infecciosa. El hallazgo de lipófagos (> 7%) en EI posee una sensibilidad del 90% y una especificidad del 89% para el diagnóstico de RGE¹³. Tanto en el grupo de los pacientes en estudio por tos crónica como por sospecha de RGE se encontraron 8 casos con presencia de lipófagos (> 7%) que explicó el 42,1% de las causas de tos crónica estudiadas y apoyó el 53,3% de las sospechas de RGE.

En nuestra muestra, coincidiendo con la literatura previa^{21,36}, se evidenció una tendencia al incremento de la neutrofilia bronquial con la edad. Sin embargo, se precisan más estudios para determinar si estos hallazgos pueden alterar el rendimiento diagnóstico del EI en los pacientes con edad avanzada.

A pesar de toda la bibliografía que describe las aportaciones del EI, un único estudio de Moritz et al.³⁷ que incluyó 151 EI constató que los resultados de la muestra fueron clínicamente útiles dentro de la práctica clínica habitual, porque modificaron el tratamiento médico en 82 (55%) de los casos, con una mayor aportación en los pacientes asmáticos, donde la dosis del tratamiento esteroideo fue modificada en 48 pacientes (64,7%). Los resultados de nuestro estudio centrados en la aportación terapéutica no difieren mucho de los descritos por Moritz et al. Sin embargo, consideramos esencial incluir la aportación en el proceso diagnóstico para valorar su utilidad real.

Pese las limitaciones que conlleva ser un estudio retrospectivo (que por ejemplo en el caso del asma imposibilita establecer las posibles mejoras en el riesgo futuro), observadores independientes

al equipo médico asistencial habitual valoraron la utilidad de la muestra, para intentar disminuir el sesgo de subjetividad. Asimismo, las técnicas de inducción, procesamiento y valoración de los EI se realizaron bajo protocolo sistematizado, por personal técnico con amplia experiencia y cumpliendo un estricto control de calidad de nuestro laboratorio. Todo ello contribuyó a aminorar la potencial variabilidad entre observadores en los RCI y la variabilidad técnica en la recogida y procesado de las muestras.

En conclusión, la utilidad del RCI en EI mostrada en el presente estudio para la toma de decisiones clínicas, particularmente en 2 procesos prevalentes como el asma y la tos crónica, proporciona argumentos para recomendar su uso en la práctica clínica al menos en los centros de Neumología de referencia, especialmente en los dotados con unidades de excelencia de asma.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Muñoz AM, Torrego A. Broncoscopia. En: Plaza V, editor. *Inflamometría en asma, EPOC y rinitis*. Barcelona: Viguera; 2012. p. 191–204.
- Haldar P, Ravord ID. Noneosinophilic asthma: A distinct clinical and pathologic phenotype. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;119:1043–52.
- Djukanović R, Sterk PJ, Fahy JV, Hargreave FE. Standardized methodology of sputum induction and processing. *Eur Respir J*. 2002;20 Suppl:1–52.
- Brightling CE. Clinical applications of induced sputum. *Chest*. 2006;129:1344–8.
- Green RH, Brightling CE, Woltmann G, Parker D, Wardlaw AJ, Pavord ID. Analysis of induced sputum in adults with asthma: Identification of subgroup with isolated sputum neutrophilia and poor response to inhaled corticosteroids. *Thorax*. 2002;57:875–9.
- Jatakanon A, Lim S, Barnes PJ. Changes in sputum eosinophils predict loss of asthma control. *Am J Crit Care Med*. 2000;161:64.
- Green RH, Brightling CE, McKenna S, Hargadon B, Parker D, Bradding P, et al. Asthma exacerbations and sputum eosinophil counts: A randomised controlled trial. *Lancet*. 2002;360:1715–21.
- López-Viña A, Agüero-Balbín R, Aller-Alvarez JL, Bazús-González T, Cosío BG, de Diego-Damiá A, et al. Normativa SEPAR para el asma de control difícil. *Arch Bronconeumol*. 2005;41:513–23.
- Guía Española para el Manejo del Asma (GEMA 4.0). *Arch Bronconeumol*. 2015;5:1–68.
- Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL, Bush A, Castro M, Sterk PJ, et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *Eur Respir J*. 2014;43:343–73.
- De Diego Damiá A, Plaza Moral V, Garrigues Gil V, Izquierdo Alonso JL, López Viña A, Mullol Miret J, et al. Normativa SEPAR sobre la tos crónica. *Arch Bronconeumol*. 2002;38:236–45.
- Morice AH, McGarvey L, Pavord I. Recommendations for the management of cough in adults. *Thorax*. 2006;61 Suppl 1:1–24.
- Parameswaran K, Anvari M, Efthimiadis A, Kamada D, Hargreaves FE, Allen CJ. Lipid-laden macrophages in induced sputum are a marker of oropharyngeal reflux and possible gastric aspiration. *Eur Respir J*. 2000;16:1119–22.
- Siva R, Green RH, Brightling CE, Shelley M, Hargadon B, McKenna S, et al. Eosinophilic airway inflammation and exacerbations of COPD: A randomised controlled trial. *Eur Respir J*. 2007;29:906–13.
- McWilliams T, Wells AU, Harrison AC, Lindstrom S, Cameron RJ, Foskin E. Induced sputum and bronchoscopy in the diagnosis of pulmonary tuberculosis. *Thorax*. 2002;57:1010–4.
- Brightling CE, Ward R, Goh KL, Wardlaw AJ, Pavord ID. Eosinophilic bronchitis is an important cause of chronic cough. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;160:406–10.
- Agustí C, Xaubet A, Montón C, Solé M, Soler N, Carrión M, et al. Induced sputum in the diagnosis of peripheral lung cancer not visible endoscopically. *Respir Med*. 2001;95:822–8.
- 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.
- Leigh R, Sharon RF, Efthimiadis A, Hargreave FE, Kitching AD. Diagnosis of left-ventricular dysfunction from induced sputum examination. *Lancet*. 1999;354:833–4.
- Hunter CJ, Brightling CE, Woltmann G, Wardlaw AJ, Pavord ID. A comparison of the validity of different diagnostic tests in adults with asthma. *Chest*. 2002;12:1051–7.
- Woodruff PG, Khashayar R, Lazarus SC, Janson S, Avila P, Boushey HA, et al. Relationship between airway inflammation, hyperresponsiveness, and obstruction in asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2001;108:753–8.
- García-Río F, Calle M, Burgos F, Casan P, del Campo F, Gáldiz JB, et al. Normativa SEPAR. Espirometría. *Arch Bronconeumol*. 2013;49:338–401.

23. Roca J, Sanchis J, Agusti-Vidal A, Segarra F, Navajas D, Rodriguez-Roisin R, et al. Spirometric reference values from a Mediterranean population. *Bull Eur Physio-pathol Respir*. 1986;22:217–24.
24. ATS/ERS recommendations for standardized procedures for the online and offline measurement of exhaled lower respiratory nitric oxide and nasal nitric oxide, 2005. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;171:912–30.
25. Dweik RA, Boggs PB, Erzurum SC, Irvin CG, Leigh MW, Lundberg JO, et al. An official ATS clinical practice guideline: Interpretation of exhaled nitric oxide levels (FENO) for clinical applications. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;184:602–15.
26. Djukanovic R, Sterck PJ, Fahy JV, Hargreave FE. Standardised methodology of sputum induction and processing. *Eur Respir J Suppl*. 2002;37:1–2.
27. Pizzichini E, Pizzichini MM, Efthimiadis A, Evans S, Morris MM, Squiallance D, et al. Indices of airway inflammation in induced sputum: Reproducibility and validity of cell and fluid-phase measurements. *Am J Respir Crit Care Med*. 1996;154:308–17.
28. Green RM. Grant/Riverside Methodist Hospitals. Grant Histology Procedure Manual; 1994.
29. Simpson JL, Scott R, Boyle MJ, Gibson PG. Inflammatory subtypes in asthma: assessment and identification using induced sputum. *Respirology*. 2006;11:54–61.
30. Magnussen H, Holz O, Sterk PJ, Hargreave FE. Noninvasive methods to measure airway inflammation: Future considerations. *Eur Respir J*. 2000;16:1175–9.
31. Vega JM, Badia X, Badiola C, López-Viña A, Olaguibel JM, Picado C, et al. Validation of the Spanish version of the Asthma Control Test (ACT). *J Asthma*. 2007;44:867–72.
32. Douwes J, Gibson P, Pekkanen J, Pearce N. Non-eosinophilic asthma: Importance and possible mechanisms. *Thorax*. 2002;57:643–8.
33. Schleich FN, Manise M, Sele J, Henket M, Seidel L, Louis R. Distribution of sputum cellular phenotype in a large asthma cohort: Predicting factors for eosinophilic vs neutrophilic inflammation. *BMC Pulm Med*. 2013;13:11.
34. Little SA1, Chalmers GW, MacLeod KJ, McSharry C, Thomson NC. Non-invasive markers of airway inflammation as predictors of oral steroids responsiveness in asthma. *Thorax*. 2000;55:232–4.
35. Petsky HL, Cates CJ, Lasserson TJ, Li AM, Turner C, Kynaston JA, et al. A systematic review and meta-analysis: Tailoring asthma treatment on eosinophilic markers (exhaled nitric oxide or sputum eosinophils). *Thorax*. 2012;67:199–208.
36. Thomas RA, Green RH, Brightling CE, Birring SS, Parker D, Wardlaw AJ, et al. The influence of age on induced sputum differential cell counts in normal subjects. *Chest*. 2004;126:1811–4.
37. Moritz P1, Steidle LJ, Felisbino MB, Kleveston T, Pizzichini MM, Pizzichini E. Determination of the inflammatory component of airway diseases by induced sputum cell counts: used in clinical practice. *J Bras Pneumol*. 2008;34:913–21.