

## Pruebas diagnósticas en la inflamación asmática

N. Cobos Barroso

Unidad de Neumología Pediátrica y Fibrosis Quística.  
Hospital Universitario Materno-infantil Vall D'Hebron. Barcelona.

(An Esp Pediatr 2001; 54 [Supl 2]: 6-8)

### INTRODUCCIÓN

En la actualidad, se acepta de manera universal que el asma es una enfermedad inflamatoria crónica, que cursa con episodios de obstrucción bronquial total o parcialmente reversible y con una reconocida y demostrable hipersensibilidad de la vía aérea, que conocemos con el nombre de hiperrespuesta bronquial (HRB)<sup>1</sup>. Es la enfermedad crónica más frecuente que padecen los niños, y su prevalencia aumenta año tras año, sin que hayan podido establecerse exactamente cuál o cuáles son las causas que lo determinan.

Es evidente que si admitimos como hecho fundamental en el asma la inflamación crónica de la vía aérea, el control evolutivo y terapéutico de la enfermedad, pasa obligatoriamente por la monitorización del grado de inflamación de la vía aérea.

Existen en la literatura muchos trabajos que muestran cómo la biopsia bronquial e incluso el lavado broncoalveolar (LBA) son métodos directos que permiten estudiar con gran rigor científico la intensidad y las características de los fenómenos inflamatorios propios de dicha patología. Así, se ha podido demostrar que la inflamación bronquial existe incluso en el asma leve<sup>2</sup>. Sin embargo, es evidente que estos métodos no son utilizables en la práctica clínica diaria, y mucho menos en pediatría.

En la clínica habitual, el control del asma se basa en la sintomatología, la función pulmonar y muy raramente en la valoración de la HRB. Pero no todos los trabajos demuestran una buena correlación entre el grado de obstrucción de la vía aérea y la intensidad de la inflamación o entre ésta y la HRB<sup>3</sup>.

Partiendo de estos hechos, no debe extrañarnos que surja la necesidad de disponer de marcadores obtenidos de forma no invasiva, que se correspondan con los marcadores obtenidos en la luz bronquial (LBA) o en la propia pared bronquial mediante la biopsia.

Estos marcadores deberían cumplir de forma ideal una serie de condiciones tales como:

- 1 Ser liberados por las células asociadas a la inflamación asmática.
- 2 De medición sencilla, sensible, específica y repetitiva.
- 3 Demostrar su liberación mediante pruebas de provocación específicas.
- 4 Correlacionarse con la gravedad de la enfermedad.
- 5 Disminuir con el tratamiento antiinflamatorio adecuado.
- 6 Aumentar en las exacerbaciones y de manera ideal, antes de que apareciera la sintomatología clínica, a fin de poder establecer un tratamiento precoz y eficaz.

En este sentido, diversos métodos pretenden mediante técnicas no agresivas, con determinaciones en sangre, esputo, orina o aire exhalado obtener una buena correlación con los valores de los mismos parámetros obtenidos mediante el LBA o la biopsia bronquial.

Los niveles de histamina aumentan durante la fase precoz de la reacción alérgica, pero no ocurre así durante la reacción tardía, por lo que no se emplea actualmente como marcador de la inflamación asmática.

La mieloperoxidasa que es un marcador de activación de los neutrófilos, no aumenta en el asma.

La determinación en sangre de LTE<sub>4</sub>, LTC<sub>4</sub> y LTD<sub>4</sub>, requieren un tecnología muy compleja.

Es típico del asma el aumento de eosinófilos en sangre en el esputo y en la mucosa respiratoria, por lo que a priori resulta mucho más interesante medir los productos secretados tras la activación de los eosinófilos, que el número de los mismos. Las cuatro sustancias principales secretadas en este tipo de inflamación son la peroxidasa del eosinófilo (EPO), la proteína catiónica eosinofílica (PCE), la proteína X del eosinófilo (PXE) y la proteína básica (PBE). Además, segregan otros mediadores no preferidos tales como prostaglandinas, leucotrienos y PAF.

La extracción sanguínea siempre resulta un método invasivo, y fundamentalmente cuando se trata de niños. Por otro lado, los estudios de la PCE y de la PXE constituyen

determinaciones caras, difíciles de manipular y de resultados controvertidos, puesto que aumentan también en otros procesos alérgicos distintos del asma. Sin embargo algunos estudios indican que las determinaciones de la PCE sérica y de la PCE en orina reflejan el estado del asmático atópico<sup>4,5</sup>.

El examen del esputo proporciona un método directo de estudiar de forma no invasiva la inflamación de las vías aéreas. Los marcadores más útiles a este nivel son el número de eosinófilos y la PCE en el esputo inducido. Tiene el inconveniente de que es un método costoso y de procesamiento algo complicado, por lo que hasta ahora se ha utilizado fundamentalmente en investigación y menos en la práctica clínica. Diversos trabajos muestran su buena correlación con el grado de inflamación de la vía aérea<sup>6</sup>. A pesar de todo, el estudio del esputo inducido constituye un método de dudosa aplicación en el campo de la pediatría.

En estos últimos años, se han puesto en marcha diversos métodos para valorar la inflamación bronquial, mediante el estudio de algunos gases en el aire exhalado, en un intento de identificar, determinar y valorar nuevos marcadores que cumplan con las características que ya hemos reconocido anteriormente. Nos referimos fundamentalmente al monóxido de carbono (CO), al peróxido de hidrógeno (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) y al óxido nítrico (ON).

Aunque la determinación del CO y del H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> en el aire espirado es motivo actual de diversas líneas de investigación, todavía no se ha demostrado su utilidad en la práctica clínica.

Por el contrario, el estudio del ON en el aire exhalado es el que ha despertado mayor interés<sup>7</sup>, puesto que se ha demostrado de manera evidente, su fácil determinación y su íntima relación con la inflamación asmática.

Hasta hace algunos años, el ON era conocido como un gas letal de naturaleza exógena. En 1991 ya se había demostrado la existencia de ON en el aire exhalado, como producto de síntesis endógena tanto en seres humanos como en animales<sup>8</sup>. En el año 1992, el fue nominado "molecula del año"<sup>9</sup>.

El ON se forma a partir del aminoácido L-arginina por medio de la enzima, óxido nítrico sintetasa (ONS) de la cual existen 3 isoformas, dos constitucionales y una inducible. La forma inducida (i-ONS) se sintetiza tras la inducción provocada por citocinas (IFN-gamma, IL-1B, y TNF-alfa), endotoxinas (lipopolisacáridos bacterianos) y exotoxinas (shock tóxico).

Las formas constitucionales están relacionadas con determinadas funciones fisiológicas del aparato respiratorio, tales como vasodilatación pulmonar, broncodilatación leve, neurotransmisión, aclaramiento mucociliar y otras).

La forma inducible participa en las enfermedades inflamatorias de las vías aéreas y en la defensa contra las infecciones. La forma inducible se inhibe por la acción de los corticoides, pero no las formas constitucionales.

El ON actúa como modulador de la diferenciación celular, ya que a altas concentraciones inhibe la diferenciación de células Th en Th-1 productoras de IL-2 e IFN-gamma y por el contrario favorece el aumento de células Th-2, secretoras de IL-4, IL-5, e IL-10, que favorecen la producción de IgE y el cúmulo de eosinófilos facilitando el desarrollo de la inflamación en las vías aéreas de los asmáticos<sup>10</sup>.

La medición del ON en el aire exhalado se realiza mediante quimioluminiscencia, técnica basada en la reacción del ON con el ozono generando NO<sub>2</sub>, el cual al estabilizarse emite una radiación lumínica proporcional a la concentración de ON en el aire exhalado. Se expresa en unidades ppb (parts per billion)<sup>11</sup>.

Recientemente se han publicado las recomendaciones europeas para la medición de la concentración del ONE mediante una Task Force Report<sup>12</sup>.

La técnica de la medición es muy sencilla y sensible, y se ha demostrado que también es repetitiva<sup>13</sup>. La medición del ONE puede repetirse a cortos intervalos de tiempo, sin que signifique ninguna incomodidad para el enfermo, ni que se afecte la producción endógena de ON.

Desde hace ya algunos años, sabemos con certeza, que el ON exhalado (ONE) se halla elevado en los pacientes asmáticos con respecto a la población normal<sup>14,15</sup>.

En un estudio realizado por nuestro grupo, determinamos los valores normales de ONE en nuestra población infantil, comprobamos también que los niños asmáticos tienen el ONE elevado con respecto a la población normal<sup>16</sup> y que la administración de corticoides inhalados disminuía significativamente estos valores<sup>17</sup>.

Peter Barnes y su grupo, han demostrado que los niveles de ONE aumentan tras la provocación antigénica. Efectúan el test de provocación con el alérgeno que ha producido la reacción cutánea mayor con el prick test, y comprueban que en los individuos que presentan una respuesta dual se produce un aumento significativo del ONE pero solamente durante la reacción tardía. En los individuos que sólo presentan la reacción inmediata, no se produce ningún cambio en el ONE<sup>18</sup>.

El ONE se correlaciona también con la frecuencia de la sintomatología y el uso de beta-agonistas, y está mucho más elevado en aquellos pacientes con asma grave, en situaciones tales en las que la función pulmonar no refleja la realidad clínica del paciente<sup>19</sup>.

Durante la crisis aguda de asma se produce una gran elevación del ONE que se reduce rápidamente con la administración de corticoides, al mismo tiempo que mejora la función pulmonar, la sintomatología y la exploración física<sup>20</sup>.

Parece pues evidente que el ONE cumple con muchas de las condiciones que se requieren para que un marcador de la inflamación asmática pueda resultar útil. Lo sintetizan las células que participan en la inflamación asmática, aumenta tras la provocación con antígenos específicos, se correlaciona con la sintomatología y necesidad de beta-agonistas, aumenta en las exacerbaciones, disminuye

e incluso se normaliza tras el tratamiento con corticoides, y su determinación resulta no invasiva, sencilla, rápida y no esfuerzo dependiente.

Por consiguiente, si estudios longitudinales con grandes grupos de pacientes confirman los resultados obtenidos hasta este momento, la determinación del ONE promete ofrecernos la posibilidad de monitorizar la eficacia del tratamiento antiastmático en los niños, y tal vez permitirnos la caracterización diagnóstica del lactante y del niño pequeño con bronquitis obstructivas recurrentes.

## BIBLIOGRAFÍA

- Guidelines for the diagnosis and management of asthma. EPR 2. NIH Publication n.º 97-4051. National Institutes of Health.
- Vignola AM, Canez P, Campbell AM et al. Airway inflammation in mild intermittent and persistent asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158: 403-409.
- Crimi E, Spanavello A, Neri M et al. Dissociation between airway inflammation and airway hyperresponsiveness in allergic asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 4-8.
- Venge P. Role of eosinophils in childhood asthma inflammation. *Pediatr Pulmonol* 1995; 11: 34-35.
- Kristiansson S, Strannegard IL, Strannegard O, Peterson C, Enander I, Wennergren G. Urinary eosinophil protein X in children with atopic asthma: a useful marker of antiinflammatory treatment. *J. Allergy Clin Immunol* 1996; 97: 1179-1187.
- Irfi-Veen JC, de Gouw HW, Smits HH et al. Repeatability of cellular and soluble markers of inflammation in induced sputum from patients with asthma. *Eur Respir J* 1996; 9: 2441-2447.
- Cobos Barroso N. Óxido nítrico exhalado: aplicaciones en pediatría. *Arch Bronconeumol* 1998; 34: 371-373.
- Koshland DE Jr. The molecule of the year. *Science* 1992; 258: 1861.
- Gustafsson LE, Leone AM, Persson MG, Wiklund NP, Moncada S. Endogenous nitric oxide is present in the exhaled air of rabbits guinea pig and humans. *Biochem Biophys Res Commun* 1991; 181: 852-857.
- Koshland DE Jr. The molecule of the year. *Science* 1992; 258: 1861.
- Chang Rh, Ling Feng MH, Liu WH, Lai M. Nitric oxide increased interleukin 4 expression in T lymphocytes. *Immunology* 1997; 30: 364-369.
- Cobos N, Reverté C. Óxido nítrico exhalado: un nuevo marcador de la inflamación. En: Cobos Barroso N, ed. *Asma, enfermedad crónica infantil*. Barcelona: Doyma, 1998; 2: 19-43.
- Kharitonov S, Alving K, Barnes PJ. "EFS task force report". Exhaled and nasal nitric oxide measurements: recommendations. *Eur Respir J* 1997; 10: 1683-1693.
- Gabbay E, Fisher AJ, Small T, Leonard AJ, Corris PA. Exhaled single breath nitric oxide measurements are reproducible, repeatable, and reflect levels of nitric oxide found in the lower airways. *Eur Respir J* 1998; 2: 467-472.
- Alving K, Weitzberg E, Lundberg JM. Increased amount of nitric oxide in exhaled air of asthmatics. *Eur Respir J* 1993; 6: 1368-1370.
- Kharitonov SA, Yates DH, Robbins RA, Logan-Sinclair R, Shirebourne EA, Barnes PJ. Increased nitric oxide in exhaled air of asthmatic patients. *Lancet* 1994; 343: 133-135.
- Cobos N, Reverté C, Gartner S, Moreno A, Liñan S, González M. Óxido nítrico exhalado y nasal en niños normales y asmáticos. *An Esp Pediatr* 1998; 49: 241-247.
- Gartner S, Reverté C, Cobos N, Moreno A, Liñan S, Pena M. Efecto de la budesonida inhalada sobre el óxido nítrico exhalado y la proteína catiónica eosinofílica. *An Esp Pediatr* 1998; 48 (Supl 110): 44.
- Paredi P, Leckie MJ, Horvath I, Allegra L, Kharitonov SA, Barnes PJ. Changes in exhaled carbon monoxide and nitric oxide levels following allergen challenge in patients with asthma. *Eur Respir J* 1999; 13: 48-52.
- Stirling RG, Kharitonov SA, Campbell D et al. Exhaled NO is elevated in difficult asthma and correlates with symptoms and disease severity despite treatment with oral and inhaled corticosteroids. *Thorax* 1998; 53: 1030-1034.
- Lanz MJ, Donald YM, Leung CW, White. Comparison of exhaled nitric oxide to spirometry during emergency treatment of asthma exacerbations with glucocorticoids in children. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1999; 82: 161-164.