

Unidad 5A. Asma grave infantil: marcadores clínicos y biológicos

Javier Torres Borrego: Unidad de Alergia Neumología Infantil. Hospital Materno-Infantil Reina Sofía. Universidad de Córdoba. Córdoba. España.

INTRODUCCIÓN

El asma es un síndrome heterogéneo y muy complejo que incluye diferentes patrones o fenotipos clínicos en función de los síntomas, progresión, patrón de exacerbaciones o respuesta a tratamiento entre otras características. La fisiopatología subyacente varía considerablemente entre los distintos fenotipos. El concepto endotipo incluye a subgrupos de pacientes que comparten un mismo sustrato fisiopatológico que se traduce en los fenotipos observables.

El término control se aplica a enfermedades crónicas con escasas expectativas de curación, como es el caso del asma. En otros procesos (diabetes, hipertensión) existen parámetros objetivos para medir el control, mientras que en el asma esta medición se basa en el número de crisis de asma, los síntomas intercríticos y en la función pulmonar.

En España en torno al 9% de niños asmáticos presenta asma grave. Esta se define como la que precisa glucocorticoides inhalados (GCI) a dosis altas (budesonida [BDS] ≥ 800 $\mu\text{g}/\text{día}$ o fluticasona [FT] ≥ 500 $\mu\text{g}/\text{día}$) + un segundo fármaco adyuvante (agonistas β_2 -adrenérgicos de acción larga [LABA] o antagonistas de los receptores de los leucotrienos [ARLT]), pudiendo conseguir o no con ello el control de los síntomas.

En el asma **no controlada**, los pacientes presentan **al menos uno** de los siguientes criterios:

- Síntomas frecuentes según cuestionarios validados (ACQ $> 1,5$; ACT < 20).
- ≥ 2 ciclos (de > 3 días) corticoides sistémicos el año previo.
- Crisis graves que requieran > 1 ingreso el año previo.
- Volumen espiratorio forzado (FEV₁) $< 80\%$.

Un biomarcador se define como una característica que puede ser medida objetivamente, pudiendo ser utilizada como indicador de procesos fisiológicos o patológicos, así como marcador de respuestas a intervenciones terapéuticas.

MARCADORES CLÍNICOS. FENOTIPOS

El diagnóstico de asma es clínico, basado en la anamnesis y exploración física compatibles y en la demostración de obstrucción al flujo aéreo. Es fundamental disponer de marcadores que permitan identificar los distintos subtipos de asma grave, conocer su fisiopatología y respuesta al tratamiento, permitiendo una medicina personalizada dirigida a los mecanismos inflamatorios subyacentes en cada paciente.

El asma grave es muy heterogénea, con fenotipos diferenciados, definidos en función del patrón clínico (historia natural, crisis, síntomas intercríticos, necesidad de tratamiento, atopia, pronóstico y función pulmonar, entre otros), los desencadenantes y el patrón inflamatorio de la vía aérea (fenotipo eosinofílico, neutrofílico y paucigranulocítico o no inflamatorio). El abordaje multidimensional de grandes clústeres de pacientes permite combinar cada fenotipo con datos genéticos y biológicos en análisis de *arrays*, posibilitando el conocimiento de diferentes endotipos fisiopatológicos (subgrupos de pacientes que comparten un mismo mecanismo molecular responsable)³. Es de esperar que el conocimiento de endotipos mejorará con el desarrollo de los tratamientos biológicos específicos.

Se han establecido numerosas clasificaciones fenotípicas del asma grave en niños, aunque son poco operativas en la práctica clínica. En general, el asma alérgica (inflamación Th2) tiene mejor respuesta a corticoides, mientras que otros subtipos precisarán tratamientos alternativos.

Un grupo de cinco sociedades científicas propuso en 2009 la siguiente clasificación, con nueve fenotipos agrupados en tres categorías:

Fenotipos de asma recomendados por la Task Force ERS/ATS/NHLBI/AAAAI/NIAID en 2009	
Asma inducida por desencadenantes	Alérgica No alérgica Inducida por ácido acetilsalicílico (AAS) Inducida por infecciones Inducida por ejercicio
Presentación clínica	Sibilancias del lactante (preasma) Episódicas (virales) Multidesencadenantes Asma manifestada por crisis Asociada a obstrucción irreversible
Marcadores inflamatorios	Eosinofílica y neutrofílica

MARCADORES DE GRAVEDAD Y CONTROL DEL ASMA

A partir de 2008, tanto el control como la gravedad del asma se asocian a los requerimientos de medicación que precisan los pacientes, siendo el asma grave cuando precisa tratamiento en escalones 4/6 de las guías. Muchas de esas asmas “graves” *a priori* serán realmente asmas de control difícil, consecuencia de la falta de adherencia, comorbilidades o factores ambientales, entre otros.

La clasificación del asma ha pasado de estar centrada en la frecuencia e intensidad de los síntomas (asma episódica o persistente) a estar enfocada en los pacientes (asma controlada, parcialmente controlada, o no controlada).

Las guías internacionales recomiendan monitorizar el control del asma pediátrica en cada visita de seguimiento por medio de la evaluación de los síntomas, la calidad de vida, la función pulmonar, el cumplimiento terapéutico y opcionalmente algunos marcadores inflamatorios. Existen cuestionarios cumplimentados por el paciente o sus padres que miden el grado de control y permiten su seguimiento evolutivo, validados para su uso tanto en investigación como en la práctica clínica, aunque no deben emplearse como única herramienta dada su escasa fiabilidad. También existen cuestionarios validados para medir la calidad de vida percibida por el paciente y sus familiares, aunque no se recomienda su empleo en la práctica asistencial. Un problema común a todas las herramientas de valoración del control es que no existe correlación entre sus resultados y los valores de función pulmonar o la FeNO, y no valoran el coste económico de la enfermedad.

Existen varios cuestionarios validados para “cuantificar” el control del asma en niños, como el Cuestionario de asma en niños (CAN), el Asthma Control Test® (ACT) o el Asthma control Questionnaire (ACQ-7).

MARCADORES DE FUNCIÓN RESPIRATORIA

El estudio en la cohorte de Dunedin (Nueva Zelanda) muestra que la función pulmonar a los 6 años permanece encarrilada hasta la edad adulta. Por ello sería deseable reconocer y tratar precozmente a los niños con riesgo de presentar asma moderada-grave.

La sensibilidad de la espirometría para distinguir la gravedad es baja, y el punto de corte de $FEV_1 < 80\%$ sobre el predicho no es capaz en asmáticos no seleccionados (es decir, no seguidos en unidades especializadas) de distinguir entre asma leve-moderada y asma grave, por lo que se ha propuesto elevar el punto de corte de normalidad al 90% sobre el predicho. En el asma grave, incluso no estando controlada, los valores de FEV_1 basales son en la mayoría de los casos normales o casi normales con disociación entre los síntomas, la inflamación y la función pulmonar.

El cociente FEV_1/FVC se correlaciona algo mejor con la gravedad, aunque casi el 50% de niños con asma grave persistente tiene este valor normal. Por otro lado, pese a que desde la Pediatría se ha señalado clásicamente que la obstrucción de la vía fina ocurre en un estadio precoz del asma y esta se vería mejor representada por la disminución de los mesoflujos (flujos que tienen lugar entre el 25% y el 75% de la FVC), algunos autores señalan que los valores de FEF_{25-75} se correlacionan estrechamente con los valores de FEV_1 y por tanto no añaden información relevante ni contribuyen a la toma de decisiones clínicas.

Debido a la gran variabilidad en las tablas de valores de la espirometría, en los últimos años se propugna el uso unificado de nuevos valores espirométricos de referencia, evaluados conforme al *z-score* (con rango de normalidad entre $\pm 1,64$ desviaciones estándar [DE]), en lugar de usar el porcentaje sobre el valor teórico. Estas ecuaciones de referencia están validadas en España para preescolares y para escolares de 7 a 14 años.

Otras técnicas de función pulmonar, como la oscilometría de impulsos (OI), que mide cambios en la resistencia de las vías respiratorias en respiraciones a volumen corriente, y el estudio de la resistencia interrumpida (RINT), permanecen fuera del ámbito clínico rutinario.

OBTENCIÓN Y MEDICIÓN DE MARCADORES

El principal sustrato fisiopatológico del asma es la inflamación bronquial. Por ello, el marcador ideal debería reflejar detectar el tipo y grado de inflamación, así como la respuesta al tratamiento. En el asma infantil, además, la obtención de dichos marcadores debería realizarse mediante técnicas no invasivas. Dada la importancia de la inflamación eosinofílica en el asma grave pediátrica, su identificación es prioritaria.

La biopsia endobronquial (BEB), transbronquial (BTB) y el lavado bronquioalveolar (LBA) obtenidos mediante broncoscopia flexible (BF) constituyen el patrón oro para valorar la inflamación y el remodelado bronquial en el asma. No obstante, es un procedimiento invasivo con limitaciones técnicas y éticas, especialmente en niños, por lo que los escasos estudios incluyen un número limitado de pacientes y además los hallazgos pueden estar artefactados como consecuencia del procesamiento de las muestras o el tratamiento recibido por los pacientes. Además, la BEB solo aporta información de la afectación de las capas superficiales en las vías respiratorias grandes, existen datos escasos de controles pediátricos sanos, y no se puede repetir con facilidad, motivos por lo que no se usa en la práctica clínica habitual.

Estas limitaciones han estimulado la búsqueda de marcadores de inflamación que puedan reflejar la alteración de las vías aéreas y contribuir a mejorar el tratamiento de la enfermedad al detectar dianas terapéuticas. Se han estudiado marcadores en diversas muestras biológicas: sangre periférica, orina, esputo inducido, aire espirado y condensado del aire espirado.

La técnica del esputo inducido se realiza tras la inhalación de suero salino hipertónico a concentraciones crecientes (3, 4 y 5%), el material obtenido se separa de la saliva y se trata con ditiotreitól (DTT) al 0,1%. Tras eliminar el moco mediante filtración, se centrifuga y se obtienen una fase líquida, para análisis de mediadores inflamatorios y de remodelado, y otra sólida, para análisis de células mediante microscopio electrónico o citometría de flujo.

Para obtener el condensado del aire espirado el paciente respira a volumen corriente durante 10 minutos a través de un circuito sometido a enfriamiento (0° a -20°), obteniéndose dos tipos de componentes, volátiles (agua y CO_2) y no volátiles (proteínas y citocinas). Su composición puede verse afectada por la contaminación de saliva y respiración nasal.

Marcadores histológicos

En el asma se produce descamación epitelial, engrosamiento de la membrana basal (fundamentalmente a costa de depósitos subepiteliales de colágeno), hiperplasia glandular e

hipertrofia del músculo liso. Además, se observan mastocitos activados y aumento de eosinófilos infiltrando el músculo liso y la submucosa.

En niños menores de 2 años con sibilancias no se observa engrosamiento de MBR ni infiltración eosinofílica de los tejidos. En cambio, estos hallazgos sí están presentes a partir de los 3 años, lo que lleva a pensar en una ventana de oportunidad en la que la actuación sobre determinados pacientes en los dos primeros años de vida podría cambiar la evolución natural del asma. Lo ideal sería disponer de marcadores que seleccionasen esos pacientes sobre los que actuar.

Marcadores citológicos

El recuento diferencial de células en el LBA de niños sanos tiene la siguiente distribución aproximada: macrófagos 85-90%, linfocitos 7,5-10%, neutrófilos 1-3%, eosinófilos 0-0,2%. Tanto el LBA como la citología del esputo se han usado para evaluar la respuesta al tratamiento, pero no tienen una aplicación sistematizada en niños.

En el asma grave las células inflamatorias están activadas en la vía aérea a pesar del tratamiento. Estas células incluyen linfocitos T, mastocitos, macrófagos y células estructurales, y peculiarmente eosinófilos, que no suelen encontrarse en otros tipos de inflamación. En algunos tipos de asma, especialmente en niños pequeños, los neutrófilos juegan también un papel importante.

Inflamación eosinofílica (Th2)

Suele ser alérgica, en general con buena respuesta a GCI. Se asocia a eosinofilia en sangre $> 300/\mu\text{l}$; IgE total $> 100 \text{ UI/l}$ y FeNO $> 30 \text{ ppb}$.

Existe un subgrupo de asma grave con inflamación eosinofílica sin atopia (asma Th2 no alérgica), que presenta niveles normales de IgE. Este hallazgo desafía a la reacción entre atopia y eosinofilia, que aparece en estos casos independientemente de la exposición a alérgenos. Se deben al predominio de nuocitos (células linfoides innatas) que producen grandes cantidades de IL-5 e IL-13, pero no de IL-4, en respuesta a agresión de la barrera epitelial por noxas externas como infecciones víricas, mediadas por IL producidas por el epitelio (IL-33, IL-25, TSLP).

Inflamación neutrofílica (no Th2)

Predomina en adultos con asma grave de inicio tardío, sin historia de alergia en la infancia. Responden mal a GCI, tienen síntomas persistentes y mayor riesgo de exacerbaciones graves. Parece relacionada con la exposición a patógenos que desencadenan inflamación neutrofílica, con predominio de mediadores de inflamación no Th2, como el leucotrieno B4, la IL-8, la proteína inflamatoria 1α del macrófago (MIP- 1α) o el factor de necrosis tumoral α (FNT- α), que inducen quimiotaxis, activación del neutrófilo y aumento de las moléculas de adhesión endotelial.

Dado que los corticoides inducen la apoptosis de eosinófilos e inhiben la de los neutrófilos, el predominio neutrofílico en asma grave puede en parte corresponder a un epifenómeno derivado del empleo prolongado de corticoides a dosis altas, actuando como marcador de resistencia a los mismos.

Marcadores inflamatorios

El control del asma se aborda en la práctica asistencial desde un punto de vista clínico (síntomas y uso de medicación de rescate) y funcional, con escasa atención a los factores inflamatorios. Aunque existen numerosas líneas de investigación para encontrar marcadores sensibles y específicos de asma grave, su uso clínico aún no está sistematizado.

Respuestas inflamatorias en el asma

Existen dos subpoblaciones de linfocitos T colaboradores (LTh) según los receptores expresados en su superficie, denominadas Th1 y Th2, con diferentes perfiles de producción de citocinas. Ambas subpoblaciones se inhiben mutuamente y se encuentran en estado de equilibrio.

Los LTh1 producen IL-2, interferón gamma (IFN- γ) y factor de necrosis tumoral β (FNT- β), induciendo respuestas frente a gérmenes intracelulares debido a la capacidad de activar macrófagos y otros mecanismos de inmunidad celular. Además, inducen a los linfocitos B a producir anticuerpos fijadores del complemento.

Los Th2 liberan entre otras IL-4, IL-5, IL-13, cuyas funciones principales son inducir la síntesis de anticuerpos IgE por parte de las células plasmáticas y la quimiotaxis de eosinófilos.

En los niños **atópicos** la **respuesta Th2** está potenciada, y la respuesta Th1 se encuentra disminuida, lo que **favorece la producción de IgE** y la respuesta inflamatoria alérgica ante proteínas comunes (alérgenos) que son inocuas para el resto de la población. En el asma infantil, especialmente en el asma grave, existe predominio de inflamación mediada por respuestas LTh2.

MARCADORES DE INFLAMACIÓN Th2

Eosinofilia en sangre periférica

Se considera que existe eosinofilia a partir de 300 células/ μ l. Este es un hallazgo inespecífico, que puede aparecer también en enfermedades atópicas, parasitarias y autoinmunes.

Eosinofilia en esputo

La citología del esputo contiene una mayoría de macrófagos. El porcentaje normal de eosinófilos en esputo es 1-2%. Se eleva en la exposición alérgeno-específica, en crisis de asma y disminuye con el tratamiento corticoideo (los corticoides estimulan la apoptosis de linfocitos T y eosinófilos).

Bromotirosina en orina (BT)

La bromotirosina es una huella biológica de la actividad peroxidasa de los eosinófilos, y por tanto un marcador indirecto de su activación. La elevación combinada de BT y de FeNO predicen una mejor respuesta a GCI.

Fracción exhalada de óxido nítrico (FeNO)

El óxido nítrico (NO) se produce en condiciones normales a bajas concentraciones por la enzima óxido nítrico sintetasa (NOS). En alérgicos o asmáticos, citocinas inflamatorias (especialmente IL-4, IL-13) estimulan la producción de cifras elevadas de NO por parte de la NOS inducible (iNOS). Los valores de FeNO se correlacionan mejor con la eosinofilia de la mucosa que con la eosinofilia de la luz bronquial (representada en el esputo inducido) y pueden medirse en una única espiración mediante diferentes técnicas en modo offline y online, permitiendo este último el uso de dispositivos portátiles de fácil uso.

Es un marcador de inflamación alérgica más que de asma propiamente dicha, por tanto, su mayor utilidad es indicar la presencia de fenotipo eosinofílico e inflamación mediada por Th2 (endotipo más frecuente en niños), así como para evaluar la respuesta a GCI, con posibilidad de un análisis seriado. Así, en presencia de asma grave, un valor de FeNO inferior a 20 partes por billón (ppb) es indicador de inflamación no eosinofílica y de falta de respuesta a GCI, mientras que los niveles superiores a 35 ppb sugieren alta probabilidad de respuesta a los mismos. En presencia de asma controlada sugiere adherencia al tratamiento con GCI, que se puede medir evolutivamente.

La FeNO se correlaciona con los niveles de eosinófilos en esputo y sangre y los niveles séricos de proteína catiónica del eosinófilo y de IgE. Es el marcador más usado en el asma pediátrica por ser una técnica no invasiva, rápida y reproducible. No obstante, no permite localizar el origen de la inflamación y está sometido a factores confusores (atopia, cantidad de flujo espirado, contaminación nasal, dieta, ejercicio, exposición a tabaco entre otros) y los datos son contradictorios respecto a su validez como predictor de pronóstico, función pulmonar y respuesta al tratamiento.

Pese a los datos esperanzadores, una revisión sistemática sobre la utilidad de FeNO en el control del asma infantil concluye que no existe suficiente evidencia científica para recomendar su uso de forma rutinaria, pues constituye un marcador inespecífico de inflamación más que de asma, y su uso clínico no se asocia con disminución de síntomas ni con prevención de exacerbaciones, mejoría de función pulmonar o disminución del tratamiento con corticoides inhalados.

Principales citocinas relacionadas con respuestas Th2

- IL-4:
 - Induce la producción de IgE por los linfocitos B.
 - Activa las células endoteliales para que recluten eosinófilos.
 - Induce la expresión de receptores de baja afinidad de la IgE.
 - Induce expresión de iNOS.
 - Disminuye la producción de IFN- γ . Un cociente IL-4/IFN- γ elevado indica predominio de inflamación Th2.
 - Promueve la diferenciación de monocitos a células dendríticas.
- IL-9: estimula la diferenciación y proliferación de mastocitos.
- IL-13:
 - Induce la producción de IgE por los linfocitos B.
 - Induce la expresión de receptores de baja afinidad de la IgE.
 - Activa células endoteliales para que recluten eosinófilos, basófilos y linfocitos.
 - Induce expresión de iNOS.

- Mediador esencial en el asma y la hiperreactividad bronquial.
- IL-5:
 - Induce la maduración de eosinófilos a partir de precursores en la médula ósea.
 - Factor quimiotáctico de los eosinófilos, los activa y prolonga su supervivencia.

MARCADORES DE INFLAMACIÓN NO RELACIONADOS CON TH2

Neutrófilos en esputo

La neutrofilia en las vías respiratorias es frecuente en las crisis de asma, pero su hallazgo en el esputo intercrisis en el asma grave es incierto, puesto que puede corresponder a un epifenómeno derivado del tratamiento con GCI (que inhiben su apoptosis mientras que aumentan la de los eosinófilos). Son marcadores de asma neutrofílica la mieloperoxidasa y la elastasa de neutrófilos.

Marcadores de activación neutrofílica

La IL-17 promueve inflamación neutrofílica y juega un papel en enfermedades autoinmunes como la psoriasis y la espondilitis anquilosante. Se encuentra elevada en LBA y BEB de asmáticos graves. La IL-8 es una quimiocina que promueve la quimiotaxis y la degranulación neutrofílica. Otro marcador del endotipo de asma neutrofílica con Th2 baja es el FNT- α .

Marcadores de estrés oxidativo y acidificación

En niños asmáticos se han determinado niveles de 8-isoprostano, peróxido de hidrógeno y la 3-nitrotirosina en el condensado del aire espirado (CAE) como marcadores de estrés oxidativo. Aunque podrían predecir las exacerbaciones y algunos estudios muestran correlación entre estos marcadores y el nivel de gravedad, control y respuesta a GCI, los resultados en general son contradictorios. El pH suele ser normal en el CAE, pero el hallazgo de pH inferior a 6,5 podría constituir el marcador de algún subfenotipo específico.

Marcadores de origen epitelial

- IL-25 e IL-33. Producidas por el epitelio expuesto a alérgenos e infecciones, inducen diferenciación de nuocitos (células innatas linfoides tipo 2), que son fuente de IL-5 e IL-13. Participan en respuestas inflamatorias eosinofílicas no alérgicas.
- Linfopoyetina tímica estromal (TSLP). Induce la diferenciación Th2 en las vías respiratorias. Estudios genéticos en atópicos evidencian polimorfismos de TSLP asociados a hiperreactividad, asma y eosinofilia.

MICROBIOMA DE LAS VÍAS RESPIRATORIAS

Mediante la amplificación de la expresión génica de material de ARN obtenido del cepillado bronquial es posible analizar el microbioma de las vías respiratorias. La disbiosis es característica en el asma grave, observándose un predominio de *Actinobacterias* y *Klebsiella* en el cepillado bronquial de asmáticos graves, en comparación con asma leve-moderado y controles sanos.

Existen diferentes patrones de microbioma que se correlacionan con respuestas inflamatorias asociadas fenotipos característicos. Por ejemplo, en el AG asociado a obesidad, no eosinofílico,

destacan los *Firmicutes* y los *Bacteroidetes* que, al ser representantes de la microbiota intestinal, sugieren la posibilidad de presencia de reflujo gastroesofágico (RGE) y broncoaspiración.

Se ha asociado un predominio relativo de *Proteobacteria* (que incluye *Enterobacterias*, *Neisserias* y *Pasteurellas*) en el asma grave, con peores resultados en los cuestionarios de control del asma (ACQ), mientras que en pacientes estables y controlados predominan las *Actinobacterias*.

La microbiota de las vías aéreas también puede ser un reflejo de adherencia y respuesta o resistencia a corticoides.

BIOMARCADORES DE REMODELADO

El epitelio bronquial, en contacto con unos 10 000 litros de aire diarios, constituye una barrera fundamental frente a agresiones externas (irritantes, alérgenos, agentes con acción proteolítica y virus, entre otros). La descamación epitelial conlleva una mayor penetración de dichos agentes externos, mayor pérdida de agua e hiperreactividad bronquial (HRB) al estar más expuestos los receptores nerviosos.

La inflamación persistente y la reparación recurrente tras el daño tisular crónico definen el inicio del remodelado de las vías aéreas, en virtud del cual las estructuras son reparadas de forma anómala. El remodelado se caracteriza por los siguientes cambios estructurales, que una vez establecidos son refractarios a tratamiento: metaplasia de glándulas mucosas, fibrosis subepitelial, con depósitos de colágeno y engrosamiento de la membrana basal reticular, hiperplasia e hipertrofia de músculo liso, neovascularización y proliferación de terminaciones nerviosas. Se ha comparado el remodelado con una curación de herida por segunda intención, en la que se mantienen continuamente procesos de inflamación y cicatrización.

Destaca el concepto de unidad trófica epitelio-mesenquimal (UTME), compuesta por epitelio y tejido conectivo. Ambos tejidos tienen una estrecha relación durante el desarrollo embrionario pulmonar que desaparece una vez se ha completado este (aproximadamente a los 3 años de vida). Se postula que en el asma esta relación entre ambos tejidos se restablece, causando una proliferación celular desordenada en respuesta al estrés oxidativo y un depósito excesivo de colágeno en la lámina propia.

El engrosamiento de la pared del bronquio con su mayor rigidez, la disminución de la luz y el acortamiento de la vía aérea causan pérdida de función pulmonar, hiperreactividad y obstrucción bronquial fija. Estos cambios morfológicos pueden manifestarse incluso antes de que el asma sea clínicamente significativa e incluso en atópicos no asmáticos.

Entre otros, se han identificado los siguientes biomarcadores relacionados con el remodelado bronquial:

Metaloproteasas (MMP) de la matriz extracelular

Existe intensa actividad proteasa en la lámina propia subepitelial de los asmáticos, lo que causa daño celular y depósitos parcheados de colágeno que le confieren rigidez. Las MMP son un prometedor biomarcador de remodelado y de asma grave. Están implicadas en la quimiotaxis de eosinófilos, en

la reorganización de la matriz extracelular subepitelial y además tienen efectos sobre el músculo liso bronquial y la angiogénesis.

Periostina

Proteína glicosilada de la MEC secretada por fibroblastos y células epiteliales en respuesta a las citocinas IL-13 e IL-4, por lo que también es un marcador indirecto de respuestas Th2. Está relacionada con fibrosis subepitelial (engrosamiento de la membrana basal), reclutamiento de eosinófilos y producción mucosa. Podría ser un marcador de respuesta a lebrikizumab (anti IL-13), aunque su valor predictor en niños es dudoso, puesto que al ser también un marcador de recambio óseo se encuentra elevada durante el crecimiento.

Eicosanoides

Grupo heterogéneo de metabolitos del ácido araquidónico de las membranas celulares, mediante las enzimas cicloxigenasa (prostaglandinas, tromboxano) y lipooxigenasa (leucotrienos). Se han encontrado niveles elevados de LTB4 y de cistenil leucotrienos (LTC4, LTD4 y LTE4) en el condensado de aire espirado (CAE) de niños con asma grave o inestable y también se han postulado como marcador de remodelado al correlacionarse con el grosor de la MBR.

La medición de LT E4 en orina ha sido validada como reflejo de la producción total de cistenil leucotrienos. Es un marcador de asma asociado a la exposición al humo de tabaco y la contaminación ambiental, y un marcador de respuesta a ARLT, aunque no tiene un uso extendido en la práctica clínica.

Desmosinas

Son proteínas exclusivas de las fibras de elastina. Su elevación en sangre y orina refleja la liberación extracelular causada por destrucción de fibras elásticas.

Factor de crecimiento transformante (TGF- β) y factor de crecimiento epidérmico

Involucrados en incremento de depósitos en la MEC, en la producción de moco y en el aumento y activación de fibroblastos, con capacidad para diferenciarse en miofibroblastos.

Factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF)

En el LBA de asmáticos se observa aumento de expresión del VEGF, marcador de angiogénesis, en respuesta a la exposición a alérgenos.

Citocinas

Las interleucinas IL-4, IL-13 y el FNT- α son marcadores tanto de inflamación como de remodelado, fenómenos interrelacionados que transcurren en paralelo.

Dipeptidil dipeptidasa 4 (DPP-4)

Estimula la proliferación del músculo liso bronquial, fibroblastos y fibronectina.

MARCADORES RADIOLÓGICOS

Las técnicas de imagen permiten un abordaje diagnóstico no invasivo y reproducible de la estructura y la función pulmonar en pacientes asmáticos, pudiendo correlacionarlas con parámetros clínicos y respuesta a tratamiento, ayudando al conocimiento de fenotipos. No obstante, estas técnicas aún no están validadas para su uso en niños.

La tomografía computarizada (TC) es el método de imagen más usado. La TC convencional detecta áreas de atrapamiento aéreo que traducen obstrucción bronquial, pero adolece de falta de definición de los elementos estructurales del bronquio y por tanto no determina en qué capas existe alteración. La TC multidetector demuestra que la pared de las vías aéreas es más gruesa en asmáticos adultos, y que el grosor de la MBR se correlaciona con el grosor total de la pared bronquial y a su vez con el grado de obstrucción y la gravedad de la enfermedad. No obstante, en estudios en niños con asma de difícil control el grosor de la pared estimado mediante TC no se correlaciona con el obtenido por biopsia endobronquial y tampoco con el grado de obstrucción de la vía aérea.

El engrosamiento de la pared de las vías aéreas (por aumento de la masa de músculo liso, infiltración de células inflamatorias, depósitos de colágeno, cambios vasculares, hiperplasia de glándulas mucosas) es un indicador de remodelado y puede ser un hallazgo ya en asma leve o incluso asintomático.

Dos avances en técnicas de imagen, introducidos a través del broncoscopio flexible, permiten cuantificar el grosor de las capas bronquiales y compararlos antes y después de intervenciones terapéuticas. El primero es la tomografía con coherencia óptica (TCO), que produce cortes bidimensionales del bronquio mediante el uso de fibra óptica de luz cercana al infrarrojo. El segundo es la ecografía endobronquial (EBUS), que acopla ultrasonidos a broncoscopio flexible y distingue entre 3-5 capas de la pared bronquial, pudiendo medir la relación entre el área de la pared y el diámetro bronquial.

Otras técnicas de imagen en desarrollo para el estudio del asma son:

- Resonancia magnética (RM). La RM convencional no aporta buena discriminación de los detalles anatómicos. El uso de gases helio³ y xenón¹²⁹ hiperpolarizados es capaz de evaluar alteraciones parcheadas de ventilación correspondientes a áreas de atrapamiento aéreo.
- Tomografía por emisión de positrones (PET) con fluorodeosiglicosa flurodrinada-18, que al ser captada fundamentalmente por neutrófilos podría diferenciar este fenotipo inflamatorio.

CONCLUSIONES

El asma es un síndrome heterogéneo y muy complejo con diferentes patrones o fenotipos clínicos en función de los síntomas, progresión, patrón de exacerbaciones o respuesta al tratamiento, entre otras características.

Es de especial interés disponer de marcadores que identifiquen precozmente las formas más graves y la respuesta al tratamiento, permitiendo así intervenciones terapéuticas personalizadas. Idealmente, estos biomarcadores deben mostrar una reproducibilidad, sensibilidad y especificidad adecuadas, además de ser fáciles de obtener y analizar. Los biomarcadores pueden ser células,

moléculas biológicas, patrones de función pulmonar o imágenes diagnósticas que, individualmente o combinados, permitan identificar los fenómenos de inflamación y remodelado que conforman el sustrato fisiopatológico que subyacen en los distintos endotipos de asma.

Aunque facilitan el diagnóstico diferencial con otros procesos que se pueden confundir con el asma, los marcadores disponibles actualmente tienen escasa capacidad para distinguir asma grave y por tanto son poco útiles en el seguimiento.

Desafortunadamente, aunque existen numerosas líneas de investigación que estudian la utilidad de diversos marcadores, no existe suficiente evidencia que apoye el uso rutinario de ningún marcador aislado y aún queda mucho camino por recorrer hasta poder disponer de valores de referencia y técnicas de detección estandarizadas.

Al ser el asma un síndrome tan heterogéneo, en el que los síntomas y la función pulmonar no siempre reflejan la fisiopatología subyacente, que involucra numerosos y complejos mecanismos celulares y moleculares, el abordaje más prometedor estará basado en una combinación de patrones clínicos, funcionales y de imagen con perfiles de componentes en distintos tipos de muestras biológicas.

BIBLIOGRAFÍA

- Bacharier LB, Strunk RC, Mauger D, White D, Lemanske RF, Sorkness C. Classifying asthma severity in children. Mismatch between symptoms, medication use, and lung function. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;170:426-32.
- 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.
- Escribano Montaner A, Castillo Corullón S. Lavado bronquioalveolar en Pediatría. En: Pérez Frías FJ, Pérez Ruiz E, Caro Aguilera P (eds.). *Broncoscopia pediátrica y técnicas asociadas*. Madrid: Ergon; 2014. p. 123-35.
- Global Strategy for Asthma Management and Prevention 2017 [en línea]. Disponible en: www.ginasthma.org [consultado el 28/11/2017].
- Huang YJ, Nariya S, Harris JM, Lynch SV, Choy DF, Arron JR, *et al*. The airway microbiome in patients with severe asthma: associations with disease features and severity. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;136:874-84.
- Ibarгойen Roteta N, Etxeandia Ikobaltzeta I, Etxeberria Agirre A, Rotaеche del Campo R, Aldasoro Arias A, Callén Blecua M, *et al*. Medición de la fracción exhalada de óxido nítrico (FeNO) en el diagnóstico y tratamiento de niños con asma. *Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. OSTEBA. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del País Vasco; 2013*.
- Kim H, Ellis AK, Fischer D, Noseworthy M, Olivenstein R, Chapman KR, *et al*. Asthma biomarkers in the age of biologics. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2017;13:48.
- Lang AM, Konradsen J, Carlsen KH, Sachs-Olsen C, Mowinckel P, Hedlin G, *et al*. Identifying problematic severe asthma in the individual child – does lung function matter? *Acta Paediatr*. 2010;99:404-10.
- Manso L, Reche M, Padial MA, Valbuena T, Pascual C. Diagnostic tools assessing airway remodelling in asthma. *Allergol Immunopathol*. 2012;40:108-16.

- Moschino L, Zanconato S, Bozzeto S, Baraldi E, Carraro S. Childhood asthma biomarkers: present knowledge and future steps. *Respir Rev.* 2015;16:205-12.
- Paull K, Covar R, Jain N, Gelfand EW, Spahn JD. Do NHLBI lung function criteria apply to children? A cross-sectional evaluation of childhood asthma at National Jewish Medical and Research Center, 1999-2002. *Pediatr Pulmonol.* 2005;39:311-17.
- Plaza-Martín AM, Vennera MC, Galera J, Herráez L, PREX Study Group. Prevalence and clinical profile of difficult-to-control severe asthma in children: results from pneumology and allergy hospitals units in Spain. *Allergol Immunopathol (Madr).* 2014;42:510-7.
- Quanjer PH, Weiner DJ, Pretto JJ, Brazzale DJ, Boros PW. Measurement of FEF 25-75% and FEF 75% does not contribute to clinical decision making. *Eur Respir J.* 2014;43:1051-58.
- Saglani S, Papaioannou G, Khoo L, Ujita M, Jeffery PK, Owens C, *et al.* Can HRCT be used as a marker of airway remodelling in children with difficult asthma? *Respir Res.* 2006;7:46.
- Sears MR, Greene JM, Willan AR, Wiecek EM, Taylor DR, Flannery EM, *et al.* A longitudinal, population-based, cohort study of childhood asthma followed to adulthood. *N Engl J Med.* 2003;349:1414-22.
- Taylor DR, Bateman ED, Boulet LP, Boushey HA, Busse WW, Casale TB, *et al.* A new perspective on concepts of asthma severity and control. *Eur Respir J.* 2008;32:545-54.
- Thomas PS, Lowe AJ, Samarasinghe P, Lodge CJ, Huang Y, Abramson MJ, *et al.* Exhaled breath condensate in pediatric asthma: promising new advance or pouring cold water on a lot of hot air? A systematic review. *Pediatr Pulmonol.* 2013;48:419-42.
- Trivedi A, Hall C, Hoffman EA, Woods JC, Gierada DS, Castro M. Using imaging as a biomarker for asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;139:1-10.
- Wenzel SE. Asthma phenotypes: the evolution from clinical to molecular approaches. *Nat Med.* 2012;18:716-25.