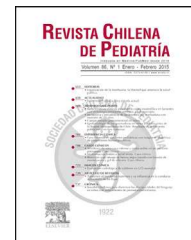




REVISTA CHILENA DE PEDIATRÍA

www.elsevier.es/rchp



ARTÍCULO DE REVISIÓN

Utilidad de los marcadores inflamatorios en el control del asma pediátrica



Alberto Vidal G.

Pediatra, Broncopulmonar, Departamento de Pediatría, Clínica Las Condes, Santiago, Chile

Recibido el 8 de mayo de 2013; aceptado el 20 de enero de 2015

Disponible en Internet el 7 de julio de 2015

PALABRAS CLAVE

Asma;
Biomarcadores;
Pediatría

Resumen La evaluación del control del asma considera la medición de la sintomatología, la calidad de vida, la función pulmonar y los marcadores inflamatorios. En los últimos años se han multiplicado las publicaciones relacionadas con el estudio de biomarcadores en el manejo del asma pediátrica. A pesar de la gran variedad de marcadores inflamatorios descritos en estudios de investigación, solo un pequeño grupo ha demostrado ser útil en el control de la enfermedad. Los eosinófilos en esputo inducido tienen la evidencia más sólida en la medición del control de asma. El condensado de aire exhalado y los leucotrienos urinarios podrían tener utilidad en el futuro si se logran estandarizar sus procedimientos e interpretación de resultados. El óxido nítrico, la proteína catiónica básica del eosinófilo y la biopsia bronquial con lavado broncoalveolar parecieran tener utilidad solo en un grupo reducido de pacientes.

© 2015 Sociedad Chilena de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

KEYWORDS

Asthma;
Biomarkers;
Pediatrics

Use of inflammatory markers for monitoring paediatric asthma

Abstract The assessment of asthma control takes into account the symptoms, quality of life, lung function, and inflammatory markers. In the last few years, there has been a large increase in the number of publications related to the study of biomarkers in the management of paediatric asthma. Despite the large variety of inflammatory markers described in research studies, only a small group has shown to be useful in monitoring the disease. Induced sputum eosinophils offer the most solid evidence in assessing asthma control. Exhaled breath condensate and urinary leucotrienes could be useful in the future if there is standardisation in their procedures and interpretation of the results. Nitric oxide, basic eosinophil cationic protein, and bronchial biopsy with bronchoalveolar lavage, only appeared to be useful in a reduced group of patients.

© 2015 Sociedad Chilena de Pediatría. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Correo electrónico: aevgmd@yahoo.es

<http://dx.doi.org/10.1016/j.rchipe.2015.06.005>

0370-4106/© 2015 Sociedad Chilena de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

Los biomarcadores son signos físicos o mediciones de laboratorio que sirven como indicadores del proceso fisiopatológico de la enfermedad o de la respuesta de esta a las intervenciones farmacológicas. En el asma bronquial se han detectado múltiples biomarcadores, los cuales participan activamente en la patogenia de la enfermedad¹.

Un buen biomarcador debería establecer una clara relación con los procesos fisiopatológicos que causan el deterioro clínico, un adecuado nivel de precisión, reproducibilidad, sensibilidad y especificidad, además tener una técnica de medición simple que permita su uso masivo². Los marcadores inflamatorios en asma o inflamómetros pueden dividirse en locales o sistémicos. Los locales son aquellos obtenidos directamente del sistema respiratorio. Estos pueden ser divididos según la metodología de muestreo en: no invasivos, semiinvasivos e invasivos. Los sistémicos son aquellos que reflejan a distancia el fenómeno inflamatorio originado en la vía aérea de un asmático.

Marcadores inflamatorios locales no invasivos

Óxido nítrico exhalado

El óxido nítrico (ON) endógeno es un marcador que refleja la inflamación de la vía aérea en el asma bronquial. Es producido a partir de la oxidación de L-arginina a citrulina por acción de la enzima óxido nítrico sintetasa, la cual a su vez es sintetizada en las células epiteliales, macrófagos y eosinófilos de la vía aérea por estímulo de las citoquinas proinflamatorias³.

Los consensos internacionales (ATS/ERS) han establecido claramente las recomendaciones técnicas para la realización del estudio del ON exhalado en adultos y niños. Es un examen no invasivo y factible de realizar en niños a partir de los 4-5 años con algunas maniobras específicas para su edad⁴⁻⁷.

En niños con asma, el tratamiento con corticoides inhalados reduce los valores de ON exhalado a corto plazo por lo que ha sido recomendado para la medir la adherencia al tratamiento⁸. Además, el ON exhalado ha demostrado ser efectivo en evaluar el riesgo de recaídas en niños con asma controlada, quienes tienen indicación de retiro gradual del tratamiento con corticoides inhalatorios⁹.

Más que valores normales, la recomendación actual es utilizar el mejor valor personal, el cual debe ser interpretado en base a puntos de corte relacionados con el diagnóstico o la situación clínica de cada paciente. Los valores de ON exhalado menores a 20 partes por billón (ppb) en un niño asmático con síntomas indican escasa probabilidad de respuesta a corticoides o plantear diagnóstico diferente al asma. En los niños asmáticos con tratamiento corticoidal y ausencia de síntomas, estos niveles podrían indicar buena adherencia o dosis correcta de corticoides inhalatorios. El rango de valores entre 20 y 35 ppb debería ser interpretado con cautela, ya que en un niño sintomático podría reflejar exposición persistente a alérgenos, baja adherencia al tratamiento, dosis bajas o resistencia al tratamiento corticoidal inhalatorio. En los niños asintomáticos este rango indica buena adherencia o adecuada dosis de corticoides inhalados. Valores por encima de 35 ppb en un niño sintomático

muestran exposición elevada y persistente a alérgenos, pobre adherencia o mala técnica inhalatoria, dosis inadecuada o resistencia al tratamiento corticoidal inhalatorio o un diagnóstico diferencial extremadamente raro como las eosinofilia pulmonares. Valores sobre 35 ppb en un paciente asintomático no deberían ser causa de aumento de dosis de tratamiento corticoidal ya que esta situación clínica puede ser encontrada con cierta frecuencia en un paciente controlado. Sin embargo, se debe evaluar correctamente la adherencia y técnica inhalatoria antes de la retirada del tratamiento corticoidal, en especial con valores cercanos a 50 ppb de ON exhalado, en los que se ha demostrado una mayor tasa de recaídas en el seguimiento a corto plazo¹⁰.

Recientemente se han realizado una serie de estudios aleatorizados y metaanálisis que han demostrado que el uso del ON exhalado en asma pediátrica no ha logrado mejorar el control de síntomas, ni el volumen espiratorio forzado en el primer segundo (VEF1) al compararse con manejo convencional que habitualmente es guiado por síntomas y función pulmonar. Paradójicamente, se ha notificado que el manejo guiado por ON en niños asmáticos tiende a aumentar las dosis promedio de corticoides inhalatorios, situación que debe considerarse por el riesgo en la restricción de la talla como principal efecto colateral¹¹⁻¹⁶.

Por otra parte, existen varios factores que pueden alterar los resultados de las mediciones de ON exhalado, muchos de ellos presentes en el asma pediátrica como: la atopía, la edad, el género o la talla, el grado de cooperación del paciente, la inflamación nasal, las infecciones respiratorias virales (rinovirus), el ejercicio y el uso de fármacos para el tratamiento del asma^{10,16}. Por estas razones, la utilización del ON exhalado en niños no debiera ser una recomendación de rutina para el manejo del asma y solo debería reservarse para casos puntuales en los que la situación clínica lo amerite.

Condensado de aire exhalado

El condensado de aire exhalado (CAE) es un método no invasivo que permite recolectar muestras de aire espirado desde el sistema respiratorio. El aire exhalado se compone de 2 fases: la fase gaseosa, que contiene sustancias volátiles como el ON y el dióxido de carbono y una fase líquida de compuestos no volátiles, incluyendo varios metabolitos inflamatorios solubles en agua. El procedimiento requiere respiración a volumen corriente por la boca utilizando una boquilla y un clip nasal para evitar la respiración nasal. Se obtiene una muestra de aproximadamente 2 ml en un periodo que no debiera superar los 10 min. El CAE se logra mediante el enfriamiento de la muestra y permite detectar las concentraciones de mediadores inflamatorios como adenosina, amonio, peróxido de hidrógeno (H₂O₂), isoprostanos, leucotrienos, péptidos y citoquinas¹⁷. En la fisiopatología del asma se han reconocido una importante cantidad de mediadores inflamatorios, cuyas concentraciones pueden ser medidas cuantitativamente a través de este método.

En el CAE de niños y adolescentes con asma por ejercicio se han encontrado mayores concentraciones de 8-isoprostano y de cisteinil leucotrienos que en los asmáticos que no se obstruyen con la actividad física^{18,19}. Las

concentraciones de 8-isoprostano y de cisteinil leucotrienos también se han encontrado elevadas en niños con asma severa, asma de difícil manejo y en aquellos que fueron hospitalizados en unidades de paciente crítico por crisis de asma²⁰⁻²². Estos metabolitos participan en la vía del estrés oxidativo del sistema respiratorio y solo disminuyen parcialmente con el tratamiento corticoidal sistémico durante las crisis, lo que explica su relación con la severidad del asma bronquial²³. Los niveles de leucotrienos B4 exhalados se han encontrado significativamente más elevados en niños y adolescentes con asma persistente que en asma intermitente^{24,25}. En niños y adolescentes con asma leve los valores de leucotrienos E4 (LTE4) exhalados se correlacionan negativamente con la caída del VEF1 en la prueba de hiperreactividad bronquial con metacolina²⁶.

Las concentraciones de algunas prostaglandinas exhaladas como la PGF2 α se han encontrado elevadas en niños y adolescentes asmáticos con VEF1 disminuido, mostrando una correlación inversa con este parámetro espirométrico²⁷.

Los niveles exhalados de algunas citoquinas implicadas en la patogenia del asma como el interferón gamma e interleuquinas 4 y 5 (IL-4, IL5) se han identificado como buenos marcadores del control del asma en niños y adolescentes, especialmente la IL5, cuyos valores normales se asocian a menor riesgo de exacerbaciones de asma a un año de seguimiento^{28,29}.

Las metaloproteinasas de la matriz, enzimas expresadas en el epitelio bronquial, tienen gran relevancia en los cambios estructurales crónicos de la vía aérea del paciente asmático, participando en la fibrosis de la vía aérea y la proliferación del músculo liso. En muestras de aire exhalado la metaloproteinasa 9 se ha correlacionado positivamente con los valores exhalados de IL4 e IL10 y negativamente con algunos valores de la espirometría como el flujo espiratorio máximo y el VEF1³⁰.

El H2O2 es una molécula oxígeno reactiva producida por las células inflamatorias de la vía aérea que participa como mediador en la patogenia del estrés oxidativo en asma bronquial y otras enfermedades pulmonares crónicas. Un metaanálisis que incorporó 8 estudios (6 en adultos y 2 pediátricos), demostró que los pacientes asmáticos controlados o parcialmente controlados tenían valores promedio de H2O2 exhalado más bajos que aquellos con asma no controlada. A su vez los asmáticos tratados con corticoides inhalatorios registraron niveles más bajos que los no tratados. Aunque se ha concluido que el H2O2 es un adecuado marcador de control en el asma bronquial, existe la necesidad de realizar más estudios aleatorizados y controlados que evalúen su utilidad real³¹, ya que estudios recientes llevados a cabo en niños y adolescentes asmáticos han demostrado que el H2O2 exhalado se eleva principalmente en las exacerbaciones y no disminuye con el tratamiento corticoidal en las crisis. Además, la fracción de H2O2 exhalado alveolar tendría mejor correlación con las encuestas de control de síntomas de asma, que la fracción de la vía aérea de los adolescentes con asma^{32,33}.

El CAE es un método promisorio, especialmente en investigación, ya que permite relacionar una serie de marcadores inflamatorios con el manejo del asma en los niños, pero no está exento de limitaciones. La primera de ellas es la gran cantidad y variabilidad de los metabolitos estudiados, cuyos niveles no necesariamente pudiesen corresponder al

proceso fisiopatológico del asma, existiendo otras condiciones como la contaminación o el daño pulmonar crónico que compartirían la misma vía inflamatoria. La segunda está relacionada con la técnica ya que es un procedimiento que consume tiempo, recursos económicos y que requiere de poca variabilidad para mantener la sensibilidad de sus resultados. Por estas razones, este método necesita una interpretación y estandarización adecuadas para ser introducido en el manejo del asma infantil. La [tabla 1](#) resume las ventajas y desventajas de estos 2 biomarcadores locales no invasivos.

Marcadores inflamatorios locales semiinvasivos

Eosinófilos en esputo inducido

El esputo puede ser inducido en niños desde los 6 años, sin embargo antes de los 8 años es muy difícil obtener una muestra de buena calidad. La tasa de éxito fluctúa entre el 68 y 100%. Para la inducción del esputo se utiliza solución salina hipertónica de 3-4,5% en nebulización y existe un riesgo de broncoespasmo cercano al 8% durante las 24 h posterior a la toma de la muestra. La técnica de laboratorio es laboriosa, requiere de un profesional entrenado y toma cerca de 3 h. El límite superior normal de eosinófilos en el esputo obtenido de la vía aérea de un niño es el 2,5% del total de células inflamatorias, valor que frecuentemente se ve sobrepasado en el asma bronquial³⁴⁻³⁶. En niños asmáticos se ha demostrado que el aumento del porcentaje de eosinófilos en esputo inducido (EEI) se relaciona con asma atópica, con el empeoramiento de los síntomas, el deterioro de la función pulmonar, con uso más frecuente de corticoides orales y con mayor severidad de la enfermedad³⁷. En niños y adolescentes asmáticos no controlados o con asma severa, se han encontrado niveles más altos de EEI que en asmáticos controlados o con asma leve. Además se ha demostrado que la función pulmonar empeora en los asmáticos que registran un mayor número de EEI³⁸. El tratamiento del asma en niños con corticoides inhalatorios junto con la mejora de la sintomatología y de la función pulmonar, ha demostrado disminuir el porcentaje de EEI en vía aérea. Más aún, los adolescentes con asma y niveles elevados de EEI tienen mayor riesgo de exacerbaciones y menor probabilidad de disminuir el tratamiento con corticoides inhalatorios a largo plazo^{39,40}.

En revisiones sistemáticas y metaanálisis recientes se concluyó que los adultos con asma cuyo tratamiento es guiado por la medición de EEI tienen menor número de exacerbaciones que aquellos que son manejados solo con síntomas clínicos. En dichos estudios, las publicaciones pediátricas se excluyeron por no cumplir con un diseño adecuado para este tipo de análisis. Sin embargo, por la contundente evidencia en adultos, los autores promueven el desarrollo de estudios en asma pediátrica^{14,41}.

La medición del porcentaje de EEI se ha utilizado cada vez más para guiar los cambios en el tratamiento corticoidal inhalatorio del asma bronquial, cuyo objetivo principal es disminuir el número de exacerbaciones. Su uso en el manejo del asma ha demostrado ser eficaz y costo-efectivo en la disminución gradual o retiro del tratamiento corticoidal,

Tabla 1 Ventajas y desventajas de los biomarcadores locales no invasivos en el control del asma pediátrica

Biomarcador	Ventajas	Desventajas
ON	Valores bajos reflejan buena respuesta al tratamiento corticoidal inhalatorio (Refs. 8,10) Permite reducir el riesgo de recaídas a corto plazo en los niños con retiro gradual de corticoides inhalatorios (Refs. 9,10)	No mejora el control de síntomas o de la función pulmonar al compararse con manejo convencional (síntomas y función pulmonar) Si es utilizado para guiar en control de asma, los niños reciben dosis promedio más elevadas de corticoides inhalatorios que con el manejo guiado por síntomas o función pulmonar No es específico, enfermedades y condiciones del niño pueden alterar su valor (Refs. 11-16).
CAE	Niveles de 8-isoprostano y cisteinil leucotrienos se han encontrado elevados en asma por ejercicio, asma severa, asma de difícil manejo y hospitalizados por crisis de asma severa (Refs. 18-22) Niveles de leucotrienos se encuentran elevados en niños con más sintomatología y peor función pulmonar (Refs. 24-26) Los niveles elevados de prostaglandinas se han correlacionado con deterioro de la función pulmonar y los valores bajos de algunas citoquinas se asocian a menor riesgo de recaídas a largo plazo (Refs. 27-29) Los niveles elevados de las metaloproteinasas de la matriz se correlacionan con deterioro de la función pulmonar y los valores elevados de peróxido de hidrogeno se han asociado a asma no controlada y exacerbaciones (Refs. 30-32)	Método que consume tiempo, personal humano y tiene alto costo La toma de muestra y el procesamiento de la misma puede verse afectada por condiciones ambientales y del paciente La gran cantidad de marcadores y metabolitos estudiados provoca variabilidad en la interpretación de los resultados Otras condiciones como la contaminación ambiental y el daño pulmonar crónico pueden elevar los valores de estos biomarcadores (Refs. 17,31)

CAE: condensado de aire exhalado; ON: óxido nítrico.

así como en el ajuste de las dosis en los asmáticos severos. En la actualidad es considerado el biomarcador con la evidencia más sólida en cuanto a la utilidad clínica en el manejo del asma bronquial^{42,43}.

Marcadores inflamatorios locales invasivos

Estos biomarcadores por lo general están reservados para los niños o adolescentes con asma severa o de difícil manejo, ya que utilizan procedimientos invasivos como la fibrobroncoscopia que no están exentos de complicaciones. Esta técnica permite tomar muestras por biopsia o lavado broncoalveolar, mediante las cuales es posible estudiar los mediadores inmunológicos y células implicadas en la patogenia del asma bronquial. Algunos marcadores obtenidos con este procedimiento se han relacionado con una mayor severidad del asma bronquial por lo que fueron incluidos en esta revisión.

Biopsia bronquial y lavado broncoalveolar

En niños y adolescentes asmáticos con obstrucción bronquial persistente en la espirometría, se han encontrado anomalías estructurales de la vía aérea, aumento en la expresión

de algunas proteínas contráctiles y de las células inflamatorias, cuando se han comparado con aquellos asmáticos sin obstrucción persistente en la espirometría^{44,45}.

Además, los niños asmáticos con obstrucción bronquial persistente que refieren mayor sintomatología tienen concentraciones significativamente más elevadas de eosinófilos y neutrófilos en el lavado broncoalveolar que los asmáticos que reportan menos sintomatología⁴⁶.

En muestras obtenidas por lavado broncoalveolar de asmáticos persistentes severos y pobremente controlados se demostró que tenían disminuida la fagocitosis y aumentada la apoptosis de los macrófagos alveolares cuando se compararon con los persistentes moderados⁴⁷. Por último, en el lavado broncoalveolar de niños con asma persistente severa se ha demostrado una proporción significativamente mayor de disfunción macrofágica alveolar secundaria a las alteraciones de la homeostasis del glutatión que en los asmáticos persistentes moderados⁴⁸.

Por medio de estos métodos se ha logrado entender una serie de procesos fisiopatológicos implicados en el asma severa o de difícil manejo, que corresponde a un grupo minoritario de pacientes. En el control clínico rutinario de la mayoría de los niños asmáticos este tipo de estudio no está indicado y solo debe plantearse para un grupo muy seleccionado de pacientes.

Tabla 2 Ventajas y desventajas de los biomarcadores locales semiinvasivos e invasivos en el control del asma pediátrica

Biomarcador	Ventajas	Desventajas
EII	<p>Niveles aumentados han sido encontrados en asma no controlada, con mayor uso de corticoides orales, con peor función pulmonar y con mayor severidad de la enfermedad (Refs. 37,38)</p> <p>Existe una buena correlación en la disminución de la sintomatología, disminución de EEI y mejoría de la función pulmonar, luego del tratamiento corticooidal inhalatorio (Refs.39, 40)</p> <p>Los adultos asmáticos que son controlados con este biomarcador tienen menos crisis que cuando se controlan solo con síntomas (Refs. 14,41)</p> <p>En asma severa es eficaz y costo-efectivo para el ajuste de las dosis y en el retiro de los corticoides inhalados (Refs. 42,43)</p>	<p>Técnica de laboratorio laboriosa, larga (3 h) y que requiere de un profesional entrenado</p> <p>Útil solo para pacientes asmáticos que logran una buena muestra de esputo (> 6 años)</p> <p>Riesgo de broncoespasmo posprocedimiento hasta en el 8% (generalmente asmáticos severos) (Refs. 34,36)</p>
Bb. y LBA	<p>En niños asmáticos con más síntomas y obstrucción persistente en la espirometría se han encontrado con mayor frecuencia cambios estructurales de la vía aérea y aumento de células inflamatorias (Refs. 44-46)</p> <p>En niños asmáticos severos o pobremente controlados se han encontrado en mayor proporción alteraciones en el número y la función de los macrófagos alveolares (Refs. 47,48)</p>	<p>Procedimiento invasivo con complicaciones relacionadas con el procedimiento y la anestesia general</p> <p>Dificultad para lograr una muestra que permita un adecuado análisis histopatológico (Refs. 1, 44-46)</p>

Bb: biopsia bronquial; EEI: eosinófilos en esputo inducido; LBA: lavado broncoalveolar.

En la [tabla 2](#) se enumeran las ventajas y desventajas de los biomarcadores semiinvasivos e invasivos utilizados en el control del asma pediátrica.

Marcadores inflamatorios periféricos

En este grupo los 2 métodos más estudiados son la proteína catiónica básica del eosinófilo (PCBE) y los leucotrienos urinarios.

Proteína catiónica básica del eosinófilo

La PCBE es una molécula heterogénea que se origina de la activación de los eosinófilos y que refleja indirectamente la intensidad de la inflamación eosinofílica. Ha sido utilizada para evaluar la respuesta a los corticoides inhalatorios y se ha planteado su utilidad en el seguimiento a largo plazo de niños asmáticos⁴⁹. Los pacientes con crisis de asma tendrían mayores niveles sanguíneos de PCBE comparados con asmáticos sin crisis⁵⁰. Se han propuesto algoritmos de manejo del tratamiento corticooidal inhalatorio monitorizando niveles sanguíneos de PCBE, logrando una buena correlación con los síntomas y la función pulmonar⁵¹. También se ha demostrado que niños asmáticos con indicación de suspender el

tratamiento corticooidal que persisten asintomáticos tienen menores niveles sanguíneos de PCBE que aquellos que continúan con síntomas⁵². En una revisión sistemática reciente se concluye que la PCBE no es específica para asma y que solo serviría para el manejo de aquellos asmáticos con componente predominantemente eosinofílico. Se deben considerar además algunas condiciones que aumentan la variabilidad de sus resultados como: la edad del paciente, el humo del tabaco, el ciclo circadiano y la estacionalidad. Pese a lo anterior, podría tener alguna utilidad para evaluar la respuesta al tratamiento corticooidal y la predicción de recaídas futuras en pacientes seleccionados⁵³.

Leucotrienos urinarios

Los leucotrienos son ácidos grasos derivados del metabolismo oxidativo del ácido araquidónico por la vía de la enzima 5-lipooxigenasa. Por medio de esta enzima se sintetizan los leucotrienos A4 (LTA4), que pueden ser hidrolizados por la LTA4 hidrolasa a leucotrienos B4 o convertidos por la LTC4 sintetasa a cisteinil leucotrienos (LTC4, LTD4, LTE4), los cuales tienen un importante rol en la fisiopatología del asma bronquial.

Tabla 3 Ventajas y desventajas de los biomarcadores sistémicos en el control del asma pediátrica

Biomarcador	Ventajas	Desventajas
PCBE	Los niveles sanguíneos se elevan en las crisis de asma (Ref. 50) Podría servir como parámetro complementario a los síntomas y la función pulmonar en la monitorización del tratamiento corticoidal inhalatorio (Ref. 51) Podría tener utilidad en la monitorización de los niños asmáticos con tratamiento corticoidal inhalatorio suspendido (Ref. 52)	Requiere toma de muestra sanguínea No es específica para asma bronquial Solo serviría para guiar el tratamiento en el asma atópica Algunas condiciones como la edad, el humo del tabaco, el ciclo circadiano y la estacionalidad pueden alterar su medición (Ref. 53)
LTU	Método no invasivo En asma moderada y severa se han encontrado niveles más elevados que en asma leve (Ref. 56) Es un buen parámetro para predecir la pérdida de control por humo de tabaco y contaminación (Refs. 57,58) El aumento de sus niveles en los niños asmáticos predice una mejor respuesta clínica a antileucotrienos (Refs. 59-61)	Requiere de un equipo complejo y costoso La edad del paciente, presencia de polimorfismos genéticos y uso de aspirina aumentan la variabilidad del resultado Se requieren más estudios de investigación para validar el método en el control rutinario del asma pediátrica (Ref. 54,55)

LTU: leucotrienos urinarios; PCBE: proteína catiónica básica del eosinófilo.

Aproximadamente el 5% de los leucotrienos se eliminan por la orina y la mayoría en la forma LTE4. Existen 2 métodos para su cuantificación en orina: el enzimoanálisis y la espectrometría de masas en tándem, ambos con una técnica compleja y un costo elevado. La edad del paciente, algunos polimorfismos genéticos para la síntesis de enzimas o receptores de leucotrienos y el uso de aspirina son condiciones que pueden aumentar la variabilidad en los resultados de este biomarcador. La espectrometría de masas en tándem pareciera ser la técnica más recomendada en la actualidad por su mayor precisión, mayor sensibilidad y menor variabilidad^{54,55}.

Los leucotrienos urinarios son biomarcadores que se han utilizado para identificar la exposición del asma bronquial a la contaminación y a las infecciones virales. En niños con asma moderada a severa y VEF1 disminuido se han encontrado niveles más altos de los LTE4 urinarios, que en los niños con asma leve⁵⁶.

Estudios recientes han permitido demostrar la utilidad de los LTE4 urinarios para diagnosticar la pérdida de control del asma atribuible a la exposición al humo de tabaco y la predicción de crisis asociadas a este tipo de contaminación^{55,57}.

Los LTE4 también han demostrado ser útiles para identificar a los niños asmáticos con mejor respuesta al tratamiento con antileucotrienos. Se ha demostrado que en los niños asmáticos con valores elevados de LTE4 urinarios se puede predecir un aumento de hasta 3 veces en la respuesta a los antileucotrienos como el montelukast⁵⁸. Una elevada relación LTE4 urinarios/ON exhalado predice una mayor respuesta a montelukast que a fluticasona⁵⁹. Además, en el tratamiento escalonado del asma que persiste sin control, los niveles elevados de LTE4 urinarios podrían servir para elegir la terapia controladora complementaria⁶⁰.

Aunque la medición de leucotrienos urinarios es un método fácil, reproducible, no invasivo y útil en la investigación clínica, se recomienda una mayor cantidad de estudios

clínicos para encontrar su rol en el manejo rutinario del asma pediátrica.

La [tabla 3](#) resume las ventajas y desventajas de los biomarcadores sistémicos en el control del asma pediátrica.

Conclusiones

Varios son los biomarcadores que se han relacionado con el manejo del asma bronquial de niños y adolescentes. Aunque se le considera un método semiinvasivo, la medición de EEI pareciera ser el que tiene mayor utilidad clínica y la evidencia más sólida en el seguimiento del asma infantojuvenil. Otros métodos no invasivos como el CAE y los niveles de leucotrienos en orina podrían tener un rol más importante en el futuro si sus procedimientos se estandarizaran y la interpretación de sus resultados se correlacionara mejor con la clínica en estudios de investigación. La medición de ON, PCBE y marcadores inflamatorios por fibrobroncoscopia parece que solo tiene utilidad en un grupo seleccionado de pacientes.

Conflicto de intereses

Este trabajo cumple con los requisitos sobre consentimiento/asesntimiento informado, comité de ética, financiamiento, estudios animales y sobre la ausencia de conflictos de intereses según corresponda.

Referencias

1. Deykin A. Biomarker-driven care in asthma: Are we there? *J Allergy Clin Immunol*. 2006;118:565-8.
2. Diamant Z, Boot J, Mantzouranis E, Flohr R, Sterk P, Gerth van Wijk R. Biomarkers in asthma and allergic rhinitis. *Pulm Pharmacol Ther*. 2010;23:468-81.

3. Baraldi E, de Jongste J. Measurement of exhaled nitric oxide in children, 2001. *Eur Respir J.* 2002;20:223–37.
4. American Thoracic Society. Recommendations for standardized procedures for the on-line and off-line measurement of exhaled lower respiratory nitric oxide and nasal nitric oxide in adults and children-1999. This official statement of the American Thoracic Society was adopted by the ATS Board of Directors, July 1999. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999;160:2104–17.
5. American Thoracic Society; European Respiratory Society. 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.
6. Silkoff P, Erzurum S, Lundberg J, George SC, Marczin N, Hunt JF, Effros R, Horvath I, American Thoracic Society; HOC Subcommittee of the Assembly on Allergy, Immunology, and Inflammation. ATS workshop proceedings: exhaled nitric oxide and nitric oxide oxidative metabolism in exhaled breath condensate. *Proc Am Thorac Soc.* 2006;3:131–45.
7. American Thoracic Society Workshop. ATS Workshop Proceedings: Exhaled nitric oxide and nitric oxide oxidative metabolism in exhaled breath condensate: Executive summary. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;173:811–3.
8. Beck-Ripp J, Griese M, Arenz S, Köring C, Pasqualoni B, Bufler P. Changes of exhaled nitric oxide during steroid treatment of childhood asthma. *Eur Respir J.* 2002;19:1015–9.
9. Zacharasiewicz A, Wilson N, Lex C, Erin EM, Li AM, Hansel T, Khan M, Bush A. Clinical use of non-invasive measurements of airway inflammation in steroid reduction in children. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;171:1077–82.
10. Dweik R, Boggs P, Erzurum S, Irvin CG, Leigh MW, Lundberg JO, Olin AC, Plummer AL, Taylor DR, on behalf of the American Thoracic Society Committee on Interpretation of Exhaled Nitric Oxide Levels (FENO) for Clinical Applications. 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.
11. Szeffler S, Mitchell H, Sorkness C, Gergen PJ, O'Connor GT, Morgan WJ, Kattan M, Pongracic JA, Teach SJ, Bloomberg GR, Eggleston PA, Gruchalla RS, Kerckmar CM, Liu AH, Wildfire JJ, Curry MD, Busse WW. Management of asthma based on exhaled nitric oxide in addition to guideline-based treatment for inner-city adolescents and young adults: A randomised controlled trial. *Lancet.* 2008;372:1065–72.
12. De Jongste J, Carraro S, Hop W, the CHARISM Study Group. Daily telemonitoring of exhaled nitric oxide and symptoms in the treatment of childhood Asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009;179:93–7.
13. Petsky H, Cates C, Li A, Kynaston J, Turner C, Chang A. Tailored interventions based on exhaled nitric oxide versus clinical symptoms for asthma in children and adults (Review). *The Cochrane Library.* 2009;4:CD006340.
14. Petsky H, Cates C, Lasserson T, Li AM, Turner C, Kynaston JA, Chang AB. A systematic review and meta-analysis: tailoring asthma treatment on eosinophilic markers (exhaled nitric oxide or sputum eosinophils). *Thorax.* 2012;67:199–208.
15. Pike K, Selby A, Price S, Warner J, Connett G, Legg J, Lucas J, Peters S, Buckley H, Magier K, Foote K, Drew K, Morris R, Lancaster N, Roberts G. Exhaled nitric oxide monitoring does not reduce exacerbation frequency or inhaled corticosteroid dose in paediatric asthma: A randomised controlled trial. *Clin Respir J.* 2013;7:204–13.
16. Jartti T, Wendelin-Saarenhovi M, Heinonen I, Hartiala J, Vanto T. Childhood asthma management guided by repeated FeNO measurements: A metaanalysis. *Paediatr Respir Rev.* 2012;13:178–83.
17. Horváth I, Hunt J, Barnes P. Exhaled breath condensate: Methodological recommendations and unresolved questions. *Eur Respir J.* 2005;26:523–48.
18. Barreto M, Villa M, Olita C, Martella S, Ciabattini G, Montuschi P. 8-Isoprostane in exhaled breath condensate and exercise-induced bronchoconstriction in asthmatic children and adolescents. *Chest.* 2009;135:66–73.
19. Corradi MS, Zanconato S. Exhaled breath condensate cysteinyl leukotrienes are increased in children with exercise-induced bronchoconstriction. *J Allergy Clin Immunol.* 2005;115:764–70.
20. Zanconato S, Carraro S, Corradi M. Leukotrienes and 8-isoprostane in exhaled breath condensate of children with stable and unstable asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2004;113:257–63.
21. Hasan R, O'Brien E, Mancuso P. Lipoxin A (4) and 8-isoprostane in the exhaled breath condensate of children hospitalized for status asthmaticus. *Pediatr Crit Care Med.* 2012;13:141–5.
22. Hasan R, Thomas J, Davidson B, Barnes J, Reddy R. 8-isoprostane in the exhaled breath condensate of children hospitalized for status asthmaticus. *Pediatr Crit Care Med.* 2011;12:25–8.
23. Baraldi E, Carraro S, Alinovi R. Cysteinyl leukotrienes and 8-isoprostane in exhaled breath condensate of children with asthma exacerbations. *Thorax.* 2003;58:505–9.
24. Caballero Balanzá S, Martorell Aragonés A, Cerdá Mir J. Leukotriene B4 and 8-isoprostane in exhaled breath condensate of children with intermittent and persistent asthma. *J Invest Allergol Clin Immunol.* 2010;20:237–43.
25. Csoma Z, Kharitonov S, Balint B, Bush A, Wilson N, Barnes P. Increased leukotrienes in exhaled breath condensate in childhood asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;166:1345–9.
26. Shibata A, Katsunuma T, Tomikawa M. Increased leukotriene E4 in the exhaled breath condensate of children with mild asthma. *Chest.* 2006;130:1718–22.
27. Leung T, Wong G, Ko F. Analysis of growth factors and inflammatory cytokines in exhaled breath condensate from asthmatic children. *Int Arch Allergy Immunol.* 2005;137:66–72.
28. Robroeks C, van de Kant K, Jöbbs Q. Exhaled nitric oxide and biomarkers in exhaled breath condensate indicate the presence, severity and control of childhood asthma. *Clin Exp Allergy.* 2007;37:1303–11.
29. Robroeks C, van Vliet D, Jöbbs Q. Prediction of asthma exacerbations in children: Results of a one-year prospective study. *Clin Exp Allergy.* 2012;42:792–8.
30. Karakoc G, Yukselen A, Yilmaz M, Altintas D, Kendirli S. Exhaled breath condensate MMP-9 level and its relationship with asthma severity and interleukin-4/10 levels in children. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2012;108:300–4.
31. Teng Y, Sun P, Zhang J. Hydrogen peroxide in exhaled breath condensate in patients with asthma. A promising biomarker? *Chest.* 2011;140:108–16.
32. Caffarelli C, Calcinai E, Rinaldi L, Povesi Dascola C, Terracciano L, Corradi M. Hydrogen peroxide in exhaled breath condensate in asthmatic children during acute exacerbation and after treatment. *Respiration.* 2012;84:291–8.
33. Trischler J, Merkel N, Könitzer S, Müller C, Unverzagt S, Lex C. Fractionated breath condensate sampling: H₂O₂ concentrations of the alveolar fraction may be related to asthma control in children. *Respir Res.* 2012;13:14.
34. Gibson P, Henry R, Thomas P. Noninvasive assessment of airway inflammation in children: Induced sputum, exhaled nitric oxide, and breath condensate. *Eur Respir J.* 2000;16:1008–15.
35. Gibson P, Grootendorp D, Henry R. Sputum induction in children. *Eur Respir J.* 2002;37:44–6.
36. Fahy J, Boushey H, Lazarus S. Safety and reproducibility of sputum induction in asthmatic subjects in multicenter study. *Am Respir Crit Care Med.* 2001;163:1470–5.

37. Covar R, Spahn J, Martin R. Safety and application of induced sputum analysis in childhood asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2004;114:575–82.
38. Ciólkowski J, Stasiowska B, Mazurek H. Control of asthma symptoms and cellular markers of inflammation in induced sputum in children and adolescents with chronic asthma. *Pol Merkuri Lekarski.* 2009;26:178–83.
39. Ryttilä P, Pelkonen A, Metso T, Nikander K, Haahtela T, Turpeinen M. Induced sputum in children with newly diagnosed mild asthma: The effect of 6 months of treatment with budesonide or disodium cromoglycate. *Allergy.* 2004;59:839–44.
40. Li A, Tsang T, Lam H, Sung R, Chang A. Predictors for failed dose reduction of inhaled corticosteroids in childhood asthma. *Respirology.* 2008;13:400–7.
41. Petsky H, Kynaston J, Turner C. Tailored interventions based on sputum eosinophils versus clinical symptoms for asthma in children and adults (Review). *The Cochrane Library.* 2008;18:CD005603.
42. Patil S, Long A. The usefulness of biomarkers of airway inflammation in managing asthma. *Allergy Asthma Proc.* 2010;31:259–68.
43. Bakakos P, Schleich F, Alchanatis M, Louis R. Induced sputum in asthma: From bench to bedside. *Curr Med Chem.* 2011;18:1415–22.
44. Tillie-Leblond I, de Blic J, Jaubert F, Wallaert B, Scheinmann P, Gosset P. Airway remodeling is correlated with obstruction in children with severe asthma. *Allergy.* 2008;63:533–41.
45. Payne D, Qiu Y, Zhu J. Airway inflammation in children with difficult asthma: Relationships with airflow limitation and persistent symptoms. *Thorax.* 2004;59:862–9.
46. De Blic J, Tillie-Leblond I, Tonnel A, Jaubert F, Scheinmann P, Gosset P. Difficult asthma in children: An analysis of airway inflammation. *J Allergy Clin Immunol.* 2004;113:94–100.
47. Fitzpatrick A, Holguin F, Teague W, Brown L. Alveolar macrophage phagocytosis is impaired in children with poorly controlled asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2008;121:1372–8.
48. Fitzpatrick A, Teague W, Burwell L, Brown M, Brown L, on behalf of For The Nih/Nhlbi Severe Asthma Research Program. Glutathione oxidation is associated with airway macrophage functional impairment in children with severe asthma. *Pediatr Res.* 2011;69:154–9.
49. Niimi A, Matsumoto H. Serum measurement of eosinophil cationic protein in the management of asthma. *Curr Opin Pulm Med.* 1999;5:111–7.
50. Koh Y, Kang H, Kim C. Ratio of serum eosinophil cationic protein/blood eosinophil counts in children with asthma: Comparison between acute exacerbation and clinical remission. *Allergy Asthma Proc.* 2003;24:269–74.
51. Prehn A, Seger R, Torresani T, Molinari L, Sennhauser F. Evaluation of a clinical algorithm involving serum eosinophil cationic protein for guiding the anti-inflammatory treatment of bronchial asthma in childhood. *Pediatr Allergy Immunol.* 2000;11:87–94.
52. Lönnkvist K, Hellman C, Lundahl J, Halldén G, Hedlin G. Eosinophil markers in blood, serum, and urine for monitoring the clinical course in childhood asthma: Impact of budesonide treatment and withdrawal. *J Allergy Clin Immunol.* 2001;107:812–7.
53. Koh G, Shek L, Goh D, van Bever H, Koh D. Eosinophil cationic protein Is it useful in asthma? A systematic review. *Respir Med.* 2007;101:696–705.
54. Rabinovitch N. Urinary leukotriene E4. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2007;27:651–64.
55. Rabinovitch N. Urinary leukotriene E4 as a biomarker of exposure, susceptibility and risk in asthma. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2012;32:433–45.
56. Rabinovitch N, Zhang L, Gelfand E. Urine leukotriene E4 levels are associated with decreased pulmonary function in children with persistent airway obstruction. *J Allergy Clin Immunol.* 2006;118:635–40.
57. Rabinovitch N, Reisdorph N, Silveira L, Gelfand E. Urinary LTE4 levels identify children with tobacco smoke exposure at risk for asthma exacerbation. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;128:323–7.
58. Szeffler S, Phillips B, Martinez F, Chinchilli VM, Lemanske RF, Strunk RC, Zeiger RS, Larsen G, Spahn JD, Bacharier LB, Bloomberg GR, Guilbert TW, Heldt G, Morgan WJ, Moss MH, Sorkness CA, Taussig LM. Characterization of within-subject responses to fluticasone and montelukast in childhood asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2005;115:233–42.
59. Rabinovitch N, Graber N, Chinchilli V, Sorkness CA, Zeiger RS, Strunk RC, Bacharier LB, Martinez FD, Szeffler SJ, Childhood Asthma Research and Education Network of the National Heart, Lung, and Blood Institute. Urinary leukotriene e4/exhaled nitric oxide ratio and montelukast response in childhood asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;126:545–51.
60. Rabinovitch N, Mauger D, Reisdorph N, Covar R, Malka J, Lemanske RF Jr, Morgan WJ, Guilbert TW, Zeiger RS, Bacharier LB, Szeffler SJ. Predictors of asthma control and lung function responsiveness to step 3 therapy in children with uncontrolled asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;133:350–6.