

TEMAS ACTUALIZADOS

Facultad de Ciencias Médicas «Julio Trigo López»

MARCADORES BIOLÓGICOS PARA EL DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DEL ASMA BRONQUIAL

Dra. María Victoria Picó Bergantiños, Dra. Marlen Ruiz González, Dra. Thais Picó Bergantiños y Dr. Miguel García Pérez

RESUMEN

Se planteó que el asma bronquial intrínseca y alérgica ha sido definida como un trastorno inflamatorio crónico persistente, basados en un creciente cuerpo de evidencias. Se ha visto que las características clínicas del asma bronquial están relacionadas con parámetros celulares, así como con sustancias producidas por los procesos de inflamación bronquial, por lo tanto se están investigando medios de evaluación y monitoreo de la inflamación asmática según estas variables que pudieran permitir, al mismo tiempo, el diagnóstico y la evolución del asma. Desde que los eosinófilos, linfocitos T, mastocitos, macrófagos, neutrófilos, células epiteliales y estructurales, varios mediadores proinflamatorios y proteínas, particularmente las de los gránulos de los eosinófilos, han sido implicados en la patogénesis del asma bronquial, se ha anticipado que varios de ellos pudieran ser diagnósticos del asma bronquial o servir como marcadores para monitorear la inflamación bronquial subyacente. Se hizo una revisión del estado de opinión actual en relación con estos mediadores y se expusieron en el presente trabajo.

Descriptores DeCS: ASMA/diagnóstico; MARCADORES BIOLÓGICOS/análisis; ASMA/inmunología; EOSINOFILOS/inmunología; LINFOCITOS T/inmunología.

El diagnóstico del asma todavía se basa principalmente en la historia del paciente y en pruebas de función pulmonar que demuestren la variabilidad del flujo aéreo, ya sea por tratamiento o espontáneo.¹

Gran cantidad de evidencia acumulada sugiere que las características clínicas del asma son efectos secundarios por la

inflamación persistente de las vías aéreas que involucran a muchas células.¹ Un papel indiscutible en las características de la inflamación del asma bronquial lo desempeñan los granulocitos eosinófilos, por su capacidad de producir leucotrienos² y segregar proteínas tóxicas altamente catiónicas como la proteína catiónica

eosinofílica (ECP),³ una llamada proteína mayor básica (MBP),⁴ la peroxidasa eosinofílica (EPO),⁵ y la proteína eosinófila X (EPX)⁶ que se depositan en la mucosa bronquial.⁷

El hecho de que los corticosteroides sin efecto directo broncodilatador, sean capaces de mejorar los síntomas del asma⁸ así como de la hiperreactividad bronquial⁹ y reviertan las características de la inflamación endobronquial,¹⁰ soporta la hipótesis de que esta inflamación de la vía aérea observada en el asma está asociada o es responsable de sus síntomas clínicos.

Todavía los mecanismos precisos que causan y mantienen los procesos inflamatorios en el asma alérgica crónica e intrínseca no están bien dilucidados.

Las investigaciones en este campo han ganado importancia desde que el uso de broncodilatadores altamente específicos que alivian la broncoconstricción, sin mejorar la inflamación asmática, fueron identificados como factores de riesgo potencial para un asma fatal o severa.¹¹ Ha sido bien argumentado que los agonistas β_2 pueden enmascarar un incremento de la inflamación y los síntomas del asma que eventualmente pudieran llevar a exacerbaciones severas o fatales.¹²

El objetivo de esta revisión es actualizar el estado de opinión en relación con diversos parámetros celulares e inmunológicos del asma bronquial conocidos hasta la fecha y discutir su papel actual y futuro en el diagnóstico o monitoreo de este trastorno crónico común, y aparentemente en incremento.

GRANULOCITOS EOSINÓFILOS

Desde la descripción inicial de los eosinófilos en sangre periférica por *Paul Ehrlich*, en 1879,¹³ se ha reconocido que

la eosinofilia es una característica prominente en el asma alérgica e intrínseca.¹⁴ La eosinofilia en sangre periférica, la cual se relaciona con la reactividad bronquial¹⁴ y con modificación del volumen espiratorio forzado (FEVI),^{15,16} ha demostrado ser un marcador útil de la reversibilidad de la obstrucción del flujo de aire al tratamiento con corticosteroides en enfermedades obstructivas de la vía aérea.¹⁷ En la preparación experimental de provocación por alérgenos, los eosinófilos en sangre periférica disminuyen en un plazo de 2 a 9 h, lo que sugiere una infiltración selectiva en el pulmón,¹⁸ mientras la eosinofilia de la mucosa,¹⁹ eosinófilos en el lavado bronquioalveolar (LBA)²⁰ y la eosinofilia del esputo, aumentan.²¹ Sin embargo, puede observarse de nuevo un aumento del número de eosinófilos en aquellos pacientes que desarrollan reacción asmática tardía después de la provocación por alérgenos.¹⁴

La eosinopenia se ha reportado en ataques agudos severos solamente.²² Esta observación está soportada por estudios que muestran una caída de la eosinofilia en sangre periférica luego de una reacción asmática tardía después de una prueba de inhalación de un alérgeno.¹⁸ En el asma crónica sintomática sin embargo, un conteo elevado de eosinófilos es una característica casi invariable.¹⁵

La eosinofilia en sangre periférica disminuye rápidamente después del comienzo de una terapéutica con esteroides sistémicos u hormona adrenocorticotropa, en paralelo con la mejoría clínica y en dependencia de la dosis utilizada, retornan a los niveles precorticosteroideos, después que se detiene la terapéutica rápidamente.¹⁵ El descenso de eosinófilos periféricos también se ha reportado después de tratamiento con esteroides inhalados.²³

Basado en estos y otros estudios, el conteo de eosinófilos en sangre periférica

se ha reportado como útil en la evaluación del paciente con asma.²⁴ También se ha sugerido que el diagnóstico de asma bronquial sin eosinofilia, (cuestión que se toma con reserva), se puede aceptar en la práctica clínica.

EOSINOFILIA EN EL ESPUTO

El esputo es una característica clínica del asma bronquial, muy subestimada, que casi invariablemente tiene eosinófilos.^{15,25} *Gollasch*²⁶ lo describió, por primera vez en el asma, en 1889²⁶ y el análisis del esputo desde entonces se ha reconocido como importante en el diagnóstico del asma bronquial.²⁷

El conteo eosinofílico del esputo es reproducible²⁸ y la eosinofilia del esputo es altamente específica para distinguir el asma de otras enfermedades obstructivas crónicas si los eosinófilos del esputo son más del 10 % del total de células.²⁷ Otro estudio reporta que un conteo de eosinófilos del esputo mayor del 80 % de todas las células es altamente sugestivo del asma.²⁵

Otros autores han encontrado un porcentaje medio de eosinófilos en el esputo de 38 %, en conteos diferenciales en preparaciones lisadas de esputo en el asmático mientras que no hay eosinofilia en el esputo de pacientes con bronquitis crónica.²⁹ La exposición a alérgeno inhalado aumenta la eosinofilia del esputo²¹ y un incremento del porcentaje eosinofílico en el esputo del asmático es un marcador pronóstico de exacerbación.¹⁵

La eosinofilia del esputo predice la reversibilidad de la obstrucción del flujo de aire a los esteroides³⁰ y pudiera ser adecuada para monitorear exacerbaciones del asma, más que la eosinofilia de la sangre.¹⁵

Por lo tanto, la eosinofilia del esputo pudiera ser un medio para evaluar la efi-

ciencia del tratamiento antiinflamatorio en el asma, más que la eosinofilia en sangre.³⁰

PROTEÍNAS CATIONICAS DERIVADAS DE LOS EOSINÓFILOS EN SUERO Y EN ESPUTO

La proteína básica mayor (MBP) se ha reconocido como el constituyente del corazón cristaloides de los gránulos específicos de los eosinófilos.³¹ La MBP tiene propiedades tóxicas para varias células *in vitro* y algunos estudios en animales han demostrado que la MBP produce cambios en el epitelio traqueal de los conejillos de india,³² similares a los encontrados en el asma bronquial,³³ además se ha reconocido que la MBP se encuentra depositada en la mucosa bronquial de pacientes que murieron por asma.⁷ En primates, la instilación de la MBP en la tráquea produce una broncoconstricción dosis dependiente y una hiperreactividad bronquial.³⁴

En sangre periférica de 12 pacientes con asma, los niveles de MBP fueron significativamente elevados comparados con controles normales.³⁵ Había sin embargo, un sustancial solapamiento entre controles y pacientes asmáticos que fue mucho menor cuando el número de eosinófilos en sangre también fue comparado. En el lavado bronquioalveolar (LBA) de pacientes asmáticos sintomáticos, la MBP está elevada y se relaciona con el número de eosinófilo, así como con el grado de hiperreactividad bronquial.³⁶

Pocas evidencias sugieren que los niveles de la MBP en sangre periférica pudieran ser más útiles para monitorear o diagnosticar asma que el conteo de eosinófilos en sangre.

La medida de la MBP en esputo, en pacientes con enfermedades pulmonares varias, muestra que niveles altos son

predictores altamente específicos del asma bronquial.³⁷ Comparación de los niveles de MBP del esputo con conteo de eosinófilos en sangre periférica y niveles del suero de la MBP muestran que los niveles de eosinófilos de sangre periférica caen más rápido que los niveles de MBP del suero que siguen a la iniciación de la terapéutica antiasmática. Los niveles promedio de MBP del esputo inicialmente se elevan después de comenzar el tratamiento y continúan cayendo aun más allá que lo que el número de eosinófilos en sangre lo ha hecho.³⁷ De aquí que los niveles de MBP del esputo tienden a reflejar los cambios en el flujo pico espiratorio mejor que el conteo de eosinófilos en sangre o los niveles plasmáticos de MBP.

La proteína catiónica del eosinófilo (ECP) es un constituyente de la matriz de los gránulos específicos del eosinófilo que tiene propiedades tóxicas para otros tipos de células posiblemente excediendo la de la MBP.³¹

Las concentraciones elevadas de la ECP en el suero no son específicas del asma y se han encontrado en otras enfermedades no asociadas con eosinofilia como bronquiectasia, espondilitis anquilosante y carcinoma broncogénico.³⁸

La ECP del suero se encuentra aumentada en sangre periférica de pacientes con asma,¹⁶ sin embargo, la MBP así como el número de eosinófilos en sangre periférica fueron un mejor discriminador entre pacientes asmáticos y controles en este estudio.³⁵

En otro estudio, las concentraciones de la ECP en suero, pero no el número de eosinófilos en sangre periférica, se correlacionaron significativamente con la disminución en el FEV1 inducida por ejercicio,³⁹ esto sugiere que los niveles de ECP del suero podían reflejar más de cerca el grado de inflamación asmática. Todavía la

cuestión de si estos hallazgos pudieran trasladarse a la práctica clínica necesitan ser evaluados con más profundidad.

Se ha reportado que las concentraciones de la ECP en el suero disminuyen con esteroides inhalados²³ o sistémicos,¹⁶ así como con cromoglicato sódico,⁴⁰ esto sugiere que los niveles de ECP en el suero pueden ser un útil marcador para monitorear la eficiencia de la terapéutica antiinflamatoria. Sin embargo, los niveles de ECP en el suero y el flujo pico se correlacionan débilmente, mientras que cambios en el conteo de eosinófilos y flujo pico después de la terapéutica con esteroides están más íntimamente relacionados.¹⁶

Otra investigación en niños no encontró correlación entre cambios del FEV1 y niveles de ECP después de tratamiento con esteroides inhalados o cromoglicato de sodio.⁴⁰ Aun más los niveles de ECP en el suero de 7 de estos pacientes aumentó en el primer mes del tratamiento y este efecto aparece más a menudo en pacientes tratados con esteroides. Los niveles de ECP en el suero se elevaron en el 38 % de los pacientes, de donde se refiere que la ECP en el suero pudiera ser un marcador diagnóstico poco sensible para el asma en los niños.

En otro estudio de niños con asma se hallaron niveles de ECP elevados en el suero en asmáticos sintomáticos y éstos se correlacionaron inversamente con el FEV1. En asmáticos asintomáticos no hubo correlación entre el FEV1 y niveles de ECP en el suero.⁴¹ En este estudio, los niveles de ECP y EPX del suero disminuyeron por la terapéutica con esteroides mientras que la función pulmonar mejoraba. La caída promedio de la ECP y EPX del suero fue más pronunciada que los cambios observados en conteo de eosinófilos en sangre periférica. Aunque este estudio sugiere que

en niños con asma bronquial los niveles de ECP del suero pueden ser más útiles que el conteo de eosinófilos para monitorear la inflamación eosinofílica, el valor clínico preciso de los niveles de ECP en el suero en el diagnóstico y monitoreo del asma todavía requieren ser establecidos.

Según lo anteriormente expresado, se están diseñando estudios que tratan el valor de los niveles de ECP en el suero en comparación con el conteo de eosinófilos en sangre periférica para precisar si la concentración de la ECP en suero provee información relevante en la atención de pacientes con asma. Estos estudios coinciden en que si bien los niveles elevados de ECP no son específicos del asma bronquial sí se relacionan significativamente con el grado de inflamación, con la función pulmonar y con la respuesta al tratamiento, y se pueden usar para monitorear el curso y respuesta de la enfermedad al tratamiento.

Hasta hoy, los mecanismos precisos que conducen a la liberación de la ECP en el suero no están bien aclarados. Aunque se ha anticipado que los niveles de la ECP en el suero pudieran ser un marcador de la activación de eosinófilos en sangre periférica, esto pudiera simplemente reflejar el efecto de eosinofilopoyetinas como interleuquina 5 (IL-5), interleuquina 3 (IL-3) y factor estimulante de colonias para granulocitos y macrófagos (GM-CSF) sobre los eosinófilos circulantes, la ECP del suero pudiera ser una medida de la liberación eosinofílica.

El número de eosinófilos en sangre periférica y las concentraciones de ECP en el suero se correlacionan y ambas declinan en respuesta a terapéutica antiinflamatoria.¹⁶ Por lo tanto, en vista de los resultados de alguna forma conflictivos que se han reflejado, la interrogante de que si los niveles en el suero de ECP ofre-

cen una ventaja clínica en el monitoreo de una adecuada terapia antiinflamatoria del asma bronquial, comparado con el conteo de eosinófilos en sangre periférica y pruebas de función pulmonar, requiere de estudios en grupos de pacientes cuidadosamente seleccionados y en situaciones clínicas rigurosamente controladas.

Como la ECP se ha encontrado en la mucosa bronquial de pacientes con asma; por sus efectos tóxicos sobre el epitelio respiratorio, se ha implicado fuertemente en la patogénesis del asma bronquial.⁴²

También se ha medido en el esputo de pacientes con obstrucción al flujo de aire.⁴³ Se desconoce el mecanismo por el cual ésta, y posiblemente otras proteínas catiónicas, son liberadas en el esputo de asmáticos. Se dice que sólo una pequeña fracción de la cantidad de ECP actualmente presente en una muestra de esputo se puede medir.⁴³

Se reportó una correlación estrecha entre el FEV1 y niveles elevados de ECP en esputo en pacientes asmáticos quienes no habían sido tratados con esteroides. Sin embargo, no había correlación entre eosinofilia en sangre periférica, eosinofilia en el esputo y niveles de ECP en esputo, lo cual sugiere que estos últimos pudieran ser más relevantes como marcador local de la inflamación eosinofílica que el número de eosinófilos. En concordancia con esto, se midieron niveles altos de ECP en esputo en algunos pacientes que no tenían conteo de eosinófilos en sangre periférica altos ni eosinofilia detectable en el esputo, esto soporta la hipótesis de que la concentración de las ECP en el esputo es más útil que el conteo de eosinófilos para determinar la participación de eosinófilos en la inflamación asmática.

Recientes estudios confirman estos resultados y demuestran que el número de

eosinófilos en sangre periférica, niveles de ECP en LBA y eosinófilos en LBA se correlacionan con el FEV1 en pacientes con asma, pero no en pacientes con bronquitis crónica y enfermedades obstructivas pulmonares crónicas. En este estudio, los niveles de ECP en el fluido del LBA fueron más sensibles que el número de eosinófilos en sangre periférica o LBA para diferenciar el asma de la bronquitis crónica y bronquitis obstructiva crónica.⁴⁴

Estos hallazgos soportan la hipótesis de que mediciones de la liberación endobronquial de proteínas eosinofílicas pudieran ofrecer la información clínica más relevante en relación con procesos inflamatorios observados en el asma.

De forma similar, datos preliminares sugieren que la concentración de la ECP en el esputo son un marcador más útil que los eosinófilos en sangre periférica o el número de eosinófilos en el esputo para diferenciar entre enfermedad pulmonar obstructiva crónica y asma bronquial intrínseca o extrínseca.

Estos hallazgos pueden ayudar a predecir la reversibilidad de la obstrucción al flujo de aire en pacientes que carecen de eosinofilia en el esputo y en sangre periférica.⁴⁵

La peroxidasa eosinofílica (EPO) es otra proteína catiónica con propiedades tóxicas para el epitelio respiratorio y otras células en presencia de compuestos halogenados.⁴² La instilación intratraqueal de EPO en primates causa una broncoconstricción transitoria.³⁴ Un estudio donde se mide la EPO en sangre periférica mostró niveles significativamente bajos en pacientes con asma alérgica comparado con controles normales.³⁵

Sobre la base de datos disponibles, la medida de la EPO en sangre periférica no es recomendable en el diagnóstico y monitoreo del asma bronquial. Hasta aho-

ra, no se ha medido en esputo en pacientes con asma.

La proteína eosinofílica X (EPX), la cual es idéntica a una neurotoxina derivada del eosinófilo⁴⁶ (EDN), es otra proteína catiónica de los gránulos específicos del eosinófilo. En sangre periférica de asmáticos, la concentración de EPX está elevada en comparación con controles normales,³⁵ aumenta durante la exposición a un alérgeno y, similar a la ECP, disminuye con la terapéutica antiinflamatoria con esteroides.¹⁶

Sin embargo, hay un gran solapamiento entre controles normales y asmáticos alérgicos que no está presente en el conteo de eosinófilos³⁵ en sangre periférica, esto sugiere que en la circulación periférica, los eosinófilos son marcadores más específicos de la inflamación eosinofílica del asma que los niveles de EPX.

Aunque todas las proteínas del gránulo del eosinófilo prometen como marcadores de la inflamación mediada por eosinófilos en el asma, hay pocas evidencias de datos que sugieran que alguna de esas proteínas tenga propiedades específicas que puedan hacer de ellas una más apropiada para el diagnóstico o monitoreo del asma, comparado con las otras. También tiene que estar presente en la mente que ninguna de estas proteínas es un marcador específico del asma bronquial. En sangre periférica en general, la ventaja clínicamente relevante de medir proteínas del gránulo del eosinófilo, comparado con el conteo de eosinófilos en sangre periférica, todavía no ha sido convincentemente demostrado y se necesita realizar estudios posteriores para aclarar el significado diagnóstico de estos potenciales marcadores de la activación eosinofílica en el diagnóstico del asma bronquial.

Por el contrario, varios estudios que midieron MBP y ECP en el sitio del pro-

ceso inflamatorio por medio de lavado bronquioalveolar o esputo sugieren que estas proteínas pudieran de hecho actuar como marcadores más sensibles de inflamación que el número de eosinófilos.

LINFOCITOS

Similar a otras enfermedades inmunológicas, el asma bronquial se caracteriza por presentar linfocitos T activados que han sido demostrados en sangre periférica,⁴⁷ LBA,⁴⁸ y biopsias bronquiales^{10,49} en el asma alérgica e intrínseca.^{48,49} Los linfocitos T activados también han sido implicados en la patogénesis del asma ocupacional y la inducida por isocianatos.⁵⁰ Una correlación fuerte ha sido reportada entre linfocitos T helper activados y eosinófilos en sangre periférica,⁴⁷ LBA⁵¹ y biopsias,⁵² tanto en asma alérgica como intrínseca. Además, la infiltración de la mucosa por linfocitos disminuye significativamente después de tratamiento con esteroides de uso tópico.^{10,53}

Puesto que los linfocitos T activados son capaces de liberar varias citoquinas proinflamatorias, se ha elaborado la hipótesis de que los mismos regulan la eosinofilia en el asma bronquial. La infiltración de la mucosa bronquial por leucocitos, células T helper, macrófagos y células que expresan receptores para interleuquina 2 (IL2) fueron significativamente elevados en asmáticos intrínsecos comparados con los extrínsecos a pesar de similares grados de hiperreactividad bronquial.⁴⁹ Diferentes patrones de activación de linfocitos T han sido reportados en sangre periférica y aún más pronunciados en LBA en asmáticos alérgicos y asmáticos intrínsecos.⁴⁸ El asma alérgica está caracterizada por un aumento de células T helper CD25+, mientras que en el asma intrín-

seca, células T helper CD25+, así como HLA-DR y VLA-1+ se pueden demostrar sugiriendo una estimulación antigénica más prolongada en asma intrínseca, posiblemente para un antígeno desconocido.⁴⁸ De acuerdo con esto, se ha descrito una forma soluble de receptor de IL-2 (sIL-2R), el cual se ha encontrado aumentado en el asma con diferente severidad comparado con controles normales y también su disminución en respuesta al tratamiento con esteroides en la mayoría de los pacientes estudiados.⁵⁴ En el asma bronquial sintomática se ha reportado una correlación entre la concentración de receptor IL-2 soluble (sIL-2R) y la expresión de receptores IL-2R en células CD3 positivas.⁵⁵ En este estudio, las concentraciones de sIL-2R en el asma bronquial sintomática fueron significativamente más altas que en controles normales o asma bronquial asintomática, mientras que no hubo diferencias entre el asma asintomática y los controles normales. Usando pruebas de provocación con alérgenos segmentados estos resultados pudieron confirmarse, mostraron un aumento de sIL-2R en LBA el cual correlacionó con un aumento de linfocitos T activados 18 h después de la provocación con alérgeno.⁵⁶

Los linfocitos T activados también han sido reportados en el LBA de pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica,⁵⁷ por lo tanto, aunque los linfocitos T helper activados de memoria, son una característica común de todas las formas de asma bronquial, su presencia no es específica de asma. Por el contrario, el patrón de células T activadas es diferente en el asma intrínseca y en el asma alérgica, hay un solapamiento sustancial entre estas 2 enfermedades, por tanto, el análisis de la activación de los linfocitos T es un instrumento insensible en el diagnóstico diferencial del asma bronquial.

Se han descrito 2 poblaciones de linfocitos T helper diferentes que producen un espectro virtualmente antagónico de citoquinas.⁵⁸ Un clono de linfocitos T helper denominado TH1 produce predominantemente interleuquina 2 (IL2) e interferón gamma (IFN-gamma) mientras que un clono de linfocitos T denominados TH2 produce principalmente IL4 e IL5, los cuales se han implicado en la patogénesis de los trastornos de hipersensibilidad alérgicos. Todavía en el asma bronquial permanece indirecta la evidencia para linfocitos TH2 ya que sólo se han demostrado los perfiles de las citoquinas TH2 o la expresión del RNAm de estas citoquinas.⁴⁸

En conclusión, el asma bronquial no se puede diagnosticar solamente sobre la base de la función pulmonar. Se ha llegado al acuerdo de que el asma no puede ser más equiparada con broncospasmo y que la ausencia de irreversibilidad de la obstrucción del flujo de aire no excluye el diagnóstico de asma bronquial. La hiperreactividad bronquial por otra parte, aunque común a la mayoría de los asmáticos, no es específica del asma bronquial, y las pruebas de provocación no son apropiadas para el monitoreo de rutina.

Desde que las características clínicas del asma se le han atribuido a la inflamación bronquial, se ha sugerido la evaluación y el monitoreo de esta inflamación para la atención del asma.

Sin embargo, no hay un marcador diagnóstico que por sí solo pueda confirmar o excluir la enfermedad con apropiada sen-

sibilidad o especificidad. La más específica y, por tanto, más confiable característica del asma bronquial que parece estar relacionada más íntimamente con la inflamación subyacente, todavía es la presencia de eosinófilos en sangre periférica y especialmente, en esputo. Sus productos, particularmente las proteínas de los gránulos del eosinófilo, como la ECP, son marcadores promisorios de la participación eosinofílica en el asma, pero su valor preciso en el diagnóstico y monitoreo de la inflamación bronquial requiere investigación adicional.

Datos que van en aumento sugieren que la regulación eosinofílica está grandemente comandada por la IL-5 liberada de los linfocitos T helper activados y posiblemente otras células. Por lo tanto, la activación de los linfocitos T y, especialmente, la evaluación sistémica y local de los niveles de IL-5 pudieran ser de valor diagnóstico y posiblemente útiles en el monitoreo de la inflamación del asma bronquial en el futuro.

Hacen falta más estudios para evaluar el valor relativo de cada uno de estos parámetros no sólo en comparación con el conteo de eosinófilos sino también en relación uno con otro y con otros parámetros clínicos corrientemente empleados en el diagnóstico y monitoreo del asma bronquial, especialmente la función pulmonar.

Un posible papel y las aplicaciones futuras para otros marcadores de inflamación no relacionados con eosinófilos requieren futuras investigaciones.

SUMMARY

Intrinsic and allergic bronchial asthma has been defined as a persistent chronic inflammatory disorder based on increasing evidences. It has been proved that the clinical characteristics of bronchial asthma are connected with cellular parameters as well as with substances produced by bronchial inflammation processes. Therefore, tools for evaluation and monitoring of asthmatic inflammation are being studied according to these variables that may allow to know the diagnosis and evolution of asthma at the same time. As eosinophils, T-lymphocytes, mastocytes,

macrophages, neutrophils, epithelial and structural cells, some proinflammatory mediators and proteins, particularly those from the eosinophil granules, have been involved in the pathogenesis of bronchial asthma, it has been anticipated that some of them may be used in the diagnosis of bronchial asthma or may serve as markers for monitoring subjacent bronchial inflammation. It was made a review of the present state of opinion regarding these mediators, which were included in this paper.

Subject headings: ASTHMA/diagnosis; BIOLOGICAL MARKERS/ analysis; ASTHMA/immunology; EOSINOPHILS/immunology; T-LYMPHOCYTES/immunology

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. International Consensus Report on Diagnosis and Treatment of Asthma. National Heart, Lung, and Blood Institute, Publication No. 92-3091. *Eur Respir J* 1992;5:601-41.
2. Kauffman HF, van der Belt B, de Monchy JG, Boelens H, Koeter GH, de Vries K. Leukotriene C4 production by normal density and low density eosinophils of atopic individual and other patients with eosinophilia. *J Allergy Clin Immunol* 1987;79:611-9.
3. Olsson I, Venge P, Spitznagel JK, Lehrer IR. Arginine-rich cationic proteins of human eosinophil granules. Comparison of the constituents of eosinophilic and neutrophilic leukocytes. *Lab Invest* 1977;36:493-500.
4. Gleich GJ, Loegering DA, Mann KG, Maldonado JE. Comparative properties of the Charcot-Leyden crystal protein from human eosinophils. *J Clin Invest* 1976;57:633-40.
5. Olson RL, Little C. Purification and some properties of myeloperoxidase and eosinophil peroxidase from human blood. *Biochem J* 1983;209:781-7.
6. Peterson CG, Venge P. Purification and characterization of a new cationic protein eosinophil protein-X (EPX) from granules of human eosinophils. *Immunology* 1983;50:19-26.
7. Venge P, Dahl R, Fredens K, Peterson CGB. Epithelial injury by human eosinophils. *Am Rev Respir Dis* 1988;138:S54-7.
8. Barnes PJ. A new approach to the treatment of asthma. *N Engl J Med* 1989;321:1517-27.
9. Evans PM, O'Conner BJ, Fuller RW, Barnes PJ, Chung KF. Effect of inhaled corticosteroids on peripheral blood eosinophil counts and density profiles in asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1993;91:643-50.
10. Laitinen LA, Laitinen A, Haahtela T. A comparative study of the effects of an inhaled corticosteroid, budesonide, and a β_2 -agonist, terbutaline on airway inflammation in newly diagnosed asthma: A randomized, double blind, parallel group controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 1992;90:32-42.
11. Sears MR, Taylor DR, Print CG, Lake DC, Flannery EM, Yates DM, et al. Regular inhaled betaagonist treatment in bronchial asthma. *Lancet* 1990;336:1391-6.
12. Spitzer WQ, Suissa S, Ernst P, Horwitz IR, Habbick B, Cockcroft D, et al. The use of beta-agonists and the risk of death from asthma. *N Engl J Med* 1992;326:501-6.
13. Ehrlich P. Ueber die spezifischen Granulationen des Blutes. *Arch Anat Physiol (PhysiolAbt)* 1879;571-9.
14. Durham SR, Kay AB. Eosinophils, bronchial hyperreactivity and late-phase asthmatic reactions. *Clin Allergy* 1985;15:411-8.
15. Baigelman W, Chodosh S, Pizzuto D, Cupples A. Sputum and blood eosinophilia during corticosteroid treatment of acute exacerbations of asthma. *Am J Med* 1983;75:926-36.
16. Griffin E, Hakansson L, Formgren H, Jörgensen K, Peterson C, Venge P. Blood eosinophil number and activity in relation to lung function in patients with asthma and with eosinophilia. *J Allergy Clin Immunol* 1991;87:548-57.
17. Harding SM, Freedman S. A comparison of oral and inhaled steroids in patients with chronic airways obstruction: Features determining response. *Thorax* 1978;33:214-8.
18. Dahl R, Venge P, Olsson I. Variations of blood eosinophilia and eosinophil cationic protein in serum in patients with bronchial asthma. *Allergy* 1978;33:211-5.
19. Aalbers R, de Monchy JGR, Kaufmann HF, Smith M, Hoekstra, Vrugt B, et al. Dynamics of eosinophil infiltration in the bronchial mucosa before and after the late asthmatic reaction. *Eur Respir J* 1993;6:840-7.
20. De Monchy JG, Kaufmann HF, Venge P, Koeter GH, Sluiter HJ, de Vries K. Bronchoalveolar eosinophilia during allergen-induced late asthmatic reactions. *Am Rev Respir Dis* 1985;131:373-6.

21. Wong BJ, Dolovich J, Ramsdale EH, O'Byrne P, Gontovnick L, Denburg JA, et al. Formoterol compared with beclomethasone and placebo on allergen induced asthmatic responses. *Am Rev Respir Dis* 1992;146:1156-60.
22. Luksza AR, Jones DK. Comparison of whole-blood eosinophil counts in extrinsic asthmatics with acute and chronic asthma. *Br Med J* 1982;285:1229-31.
23. Evans PM, O'Conner BJ, Fuller RW, Barnes PJ, Chung KF. Effect of inhaled corticosteroids on peripheral blood eosinophil counts and density profiles in asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1993;91:643-50.
24. Lowell FC. Clinical aspects of eosinophilia in atopic disease. *JAMA* 1967;202:875-8.
25. Viera VG, Prolla JC. Clinical evaluation of eosinophils in the sputum. *J Clin Pathol* 1979;32:1054-7.
26. Gollash H. Zur Kenntnis des Asthmatischen Sputums. *Fortschr Med* 1889;7:361-5.
27. Chodosh S. Examination of sputum cells. *N Engl J Med* 1970;282:854-7.
28. Gibson PG, Girgis-Gabardo A, Morris MM, Mattoli S, Kay JM, Dolovich J, et al. Cellular characteristics of sputum from patients with asthma and chronic bronchitis. *Thorax* 1989;44:693-9.
29. Hansel TT, Braunstein JB, Walker C, Blaser K, Bruijnzeel PLB, Virchow JC, Jr, et al. Bronchial responsiveness to histamine or methacholine in asthma: Measurement and clinical significance. *J Allergy Clin Immunol* 1981;68:347-55.
30. Brown HM. Treatment of chronic asthma with prednisolone. Significance of eosinophils in the sputum. *Lancet* 1958;ii:1245-7.
31. Gleich GJ, Adolphson CR. The eosinophil leukocyte structure and function. *Adv Immunol* 1986;39:177-253.
32. Frigas E, Loegering DA, Gleich GJ. Cytotoxic effects of the guinea pig eosinophil major basic protein on tracheal epithelium. *Lab Invest* 1980;42:35-43.
33. Laitinen LA, Heino M, Laitinen A, Kava T, Haahtela T. Damage of the airway epithelium and bronchial reactivity in patients with asthma. *Am Rev Respir Dis* 1985;131:599-606.
34. Gundel RH, Letts LG, Gleich GJ. Human eosinophil major basic protein induces airway constriction and airway hyperresponsiveness in primates. *J Clin Invest* 1991;87:1470-3.
35. Durham SR, Leogering DA, Dunette S, Gleich GJ, Kay AB. Blood eosinophils and eosinophil-derived proteins in allergic asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1989;84:931-6.
36. Wardlaw AJ, Dunette S, Gleich GJ, Collins JV, Kay AB. Eosinophils and mast cells in bronchoalveolar lavage in subjects with mild asthma. *Am Rev Respir Dis* 1988;137:62-9.
37. Frigas E, Loegering DA, Solley GO, Farrow GM, Gleich GJ. Elevated levels of the eosinophil granule major basic protein in the sputum of patients with bronchial asthma. *Mayo Clin Proc* 1981;56:345-53.
38. Schüler M, Costabel U, Wirchow JC, Jr, Korstik C, Hasse J, Matthys H, et al. Serum eosinophil cationic protein (ECP) levels in disease. A prospective study on 549 patients. *J Allergy Clin Immunol* 1993;91:A179.
39. Venge P, Henrikson J, Dahl R. Eosinophils in exercise induced asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1991;88:699-704.
40. Juntunen-Backman K, Järvinen P, Sorva R. Serum eosinophil cationic protein during treatment of asthma in children. *J Allergy Clin Immunol* 1993;92:34-8.
41. Zimmerman B, Lanner A, Anander I, Zimmerma RS, Peterson CGB, Ahlstedt S. Total blood eosinophils, serum eosinophil cationic protein and eosinophil protein X in childhood asthma: Relation to disease status and therapy. *Clin Exp Allergy* 1993;23:564-70.
42. Motojima S, Frigas E, Loegering DA, Gleich GJ. Toxicity of eosinophil cationic protein for guinea pig tracheal epithelium in vitro. *Am Rev Respir Dis* 1989;139:801-5.
43. Virchow JC, Jr, Hölscher U, Virchow C, Sr. Sputum ECP levels correlate with parameters of airflow obstruction. *Am Rev Respir Dis* 1991;146:604-6.
44. Lacoste JY, Bousquet J, Chavez P, Van Vyve T, Simony-Lafontaine J, Lequeu N, et al. Eosinophilic and neutrophilic inflammation in asthma, chronic bronchitis, and chronic obstructive pulmonary disease. *J Allergy Clin Immunol* 1993;92:537-48.
45. Virchow JC, Jr, Kroegel C, Hage U, Kortsik C, Matthys H, Werner P. Comparison of sputum ECP levels in bronchial asthma and chronic bronchitis. *Allergy* 1993;48(Suppl):112-8.
46. Slifman NR, Venge P, Peterson CG, McKean DJ, Gleich GJ. Human eosinophil-derived neurotoxin and eosinophil protein X are likely the same protein. *J Immunol* 1989;143:2317-22.
47. Walker C, Virchow JC, Bruijnzeel PLB, Blaser K. T cell subsets and their soluble products regulate eosinophilia in allergic and nonallergic asthma. *J Immunol* 1991;146:1829-35.
48. Walker C, Bode E, Boer L, Hansel TT, Blaser K, Virchow JC, Jr. Allergic and nonallergic asthmatics have distinct patterns of T-cell activation and cytokine production in peripheral blood and bronchioalveolar lavage. *Am Rev Respir Dis* 1992;146:109-15.

49. Bentley AM, Menz G, Storz C, Robinson DS, Bradley B, Jeffrey PK, et al. Identification of T-lymphocytes, macrophages, and activated eosinophils in the bronchial mucosa in intrinsic asthma. Relationship to symptoms and bronchial responsiveness. *Am Rev Respir Dis* 1992;146:500-6.
50. Bentley AM, Maestrelli P, Saetta M, Fabbri LM, Robinson DS, Bradley BL, et al. Activated T-lymphocytes and eosinophils in the bronchial mucosa in isocyanate-induced asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1992;89:821-9.
51. Walker C, Kaegi MK, Braun P, Blaser K. Activated T cells and eosinophilia in bronchoalveolar lavages from subjects with asthma correlated with disease severity. *J Allergy Clin Immunol* 1991;88:935-42.
52. Bradley BL, Azzawi M, Jacobson M, Assoufi B, Collins JV, Irani AM, et al. Eosinophils, T-lymphocytes, mast cells, neutrophils, and macrophages in bronchial biopsy specimens from atopic subjects with asthma: Comparison with biopsy specimens from atopic subjects and relation to bronchial hyperresponsiveness. *J Allergy Clin Immunol* 1991;88:661-74.
53. Wong DTW, Weller PF, Gall SJ, Elovic A, Rand TH, Gallagher GT, et al. Human eosinophils express transforming growth factor α . *J Exp Med* 1990;172:673-81.
54. Lassalle P, Seargant M, Delneste Y, Gosset P, Wallaert B, Zanddecki, M et al. Levels of soluble IL-2 receptor in plasma from asthmatics. Correlations with total eosinophils, lung function, and corticosteroid therapy. *Clin Exp Immunol* 1992;87:266-77.
55. Park CS, Lee SM, Uh ST, Kim YH, Choi BW, Hue SH, et al. Soluble interleukin-2 receptor and cellular profiles in bronchoalveolar lavage fluid from patients with bronchial asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1993;91:623-33.
56. Virchow JC, Jr, Walker C, Häfner D, Kortsik C, Werner P, Engelstätter R, et al. Cytokine networking in asthmatic inflammation. Its role in lymphocyte and eosinophil activation. *Eur Respir J* 1993;6(Suppl 17):514s.
57. Saetta M, Di Stefano A, Maestrelli P, Ferrarresso A, Drigo R, Potena A, et al. Activated T-lymphocytes and macrophages in bronchial mucosa of subjects with chronic bronchitis. *Am Rev Respir Dis* 1993;147:301-6.
58. Mossman TR, Coffman RL. Two types of mouse helper T cell clones. Implications for immune regulation. *Immunol Today* 1987;8:223-7.

Recibido: 3 de noviembre de 1998. Aprobado: 14 de diciembre de 1998.

Dra. *María Victoria Picó Bergantiños*. Facultad de Ciencias Médicas «Julio Trigo López», Calzada de Bejucal km 7 1/2, Arroyo Naranjo, Ciudad de La Habana, Cuba.