

# 7º Congreso Argentino de Neumonología Pediátrica

Jornada de Enfermería en Enfermedades Respiratorias Pediátricas



Jornada de Kinesiología Respiratoria

18, 19 y 20 de Noviembre de 2015

NH Gran Hotel Provincial - Mar del Plata, Buenos Aires

## Marcadores Biológicos en Asma

**Dr. Juan Manuel Figueroa**

Sección Neumonología Infantil - Hospital de Clínicas, UBA  
CIRES - Fundación P.Cassará

Buenos Aires, Argentina

# Biomarcadores:

- Indicadores objetivos, mensurables, del estado médico.
- Indicadores de un proceso normal, patológico, o de la respuesta a un tratamiento.
- Influyen en y/o *predicen* la evolución (mejoría o deterioro) de una enfermedad (*marcadores surrogantes: no son parte del proceso fisiopatológico*).
- Reflejan como un individuo vive, funciona, y se siente (objetivos finales clínicos).

SENSIBLE, ESPECIFICO, PRECOZ

Confiable, reproducible en el entorno clínico, con mínima variación espontánea, fácil de tomar y analizar “en el mundo real”, costo-efectivo.



# Biomarcadores:

- Detección precoz.
- Diagnostico.
- Pronostico de evolucion.
- Pronostico de respuesta a un tratamiento.

SENSIBLE, ESPECIFICO, PRECOZ

Confiable, reproducible en el entorno clínico, con minima variación espontanea, fácil de tomar y analizar “en el mundo real”, costo-efectivo.



# Asma bronquial

## Asthma Syndrome

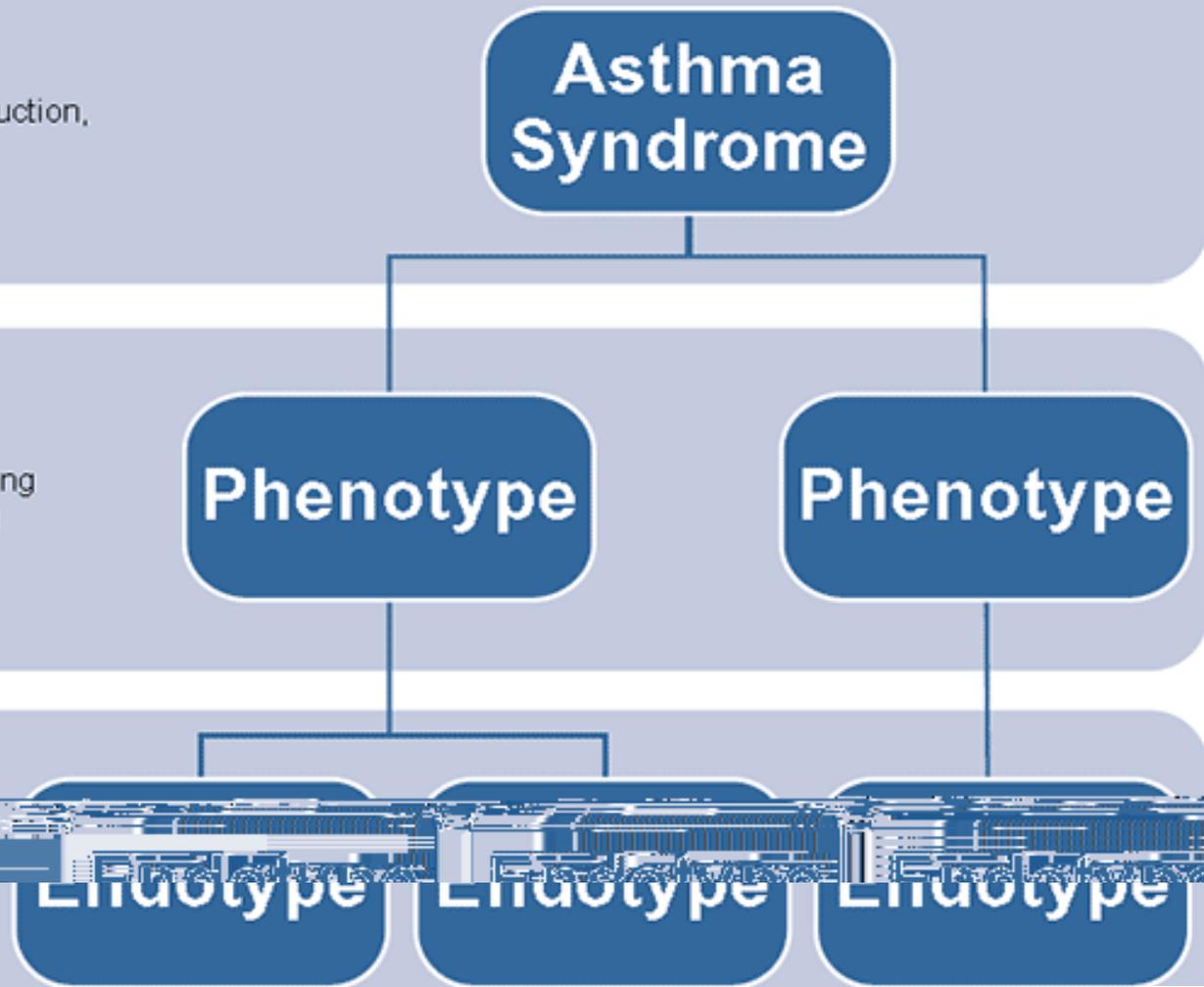
Characterized by variable and recurring symptoms, airflow obstruction, bronchial hyperresponsiveness, and inflammation

## Phenotypes

Observable characteristics including clinical presentation, triggers, and treatment response

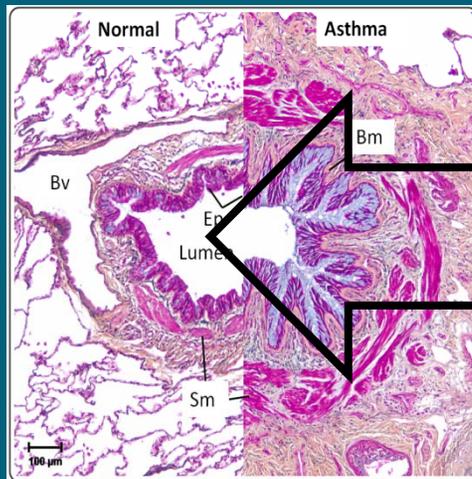
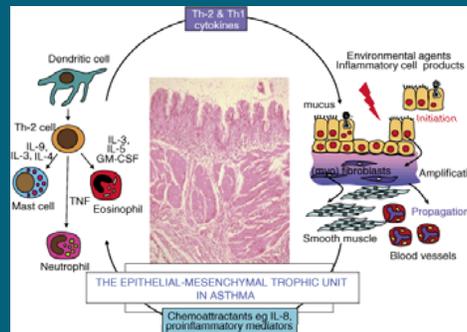
## Endotypes

One or more conditions that define a distinct functional or pathophysiological mechanism (links clinical characteristic with a molecular pathway)



# Marcadores de Inflamación:

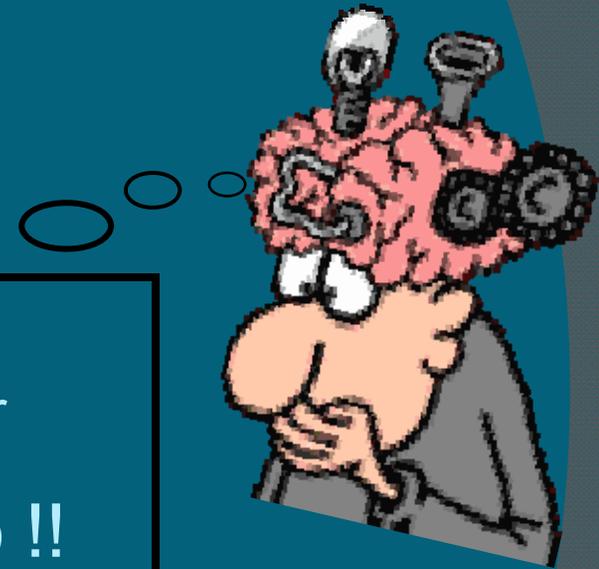
- en sangre
- en orina
- en biopsias



en lavado  
broncoalveolar

en el esputo !!

en el  
aire exhalado !!



# Esputo inducido

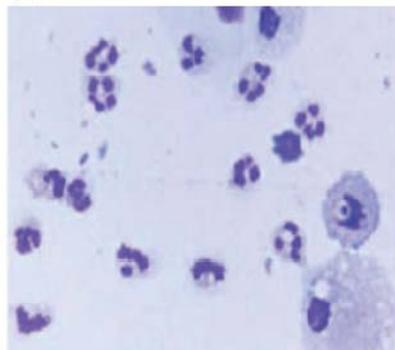
- ◉ Premedicación con 2 puff de salbutamol
- ◉ Inducción de esputo :
  - Nebulizador homologado
  - Solución hipertónica al 3%
  - Promover tos y expectoración en recipiente estéril c/2 min. y hasta 12 min. ( enjuague bucal y sonado nasal previo para minimizar contaminación)
  - VEF1 : controlar c/15 min. post B2 y c/4 min. de inducción
  - Suspender procedimiento si VEF1s cae > de 20%



# Esputo inducido

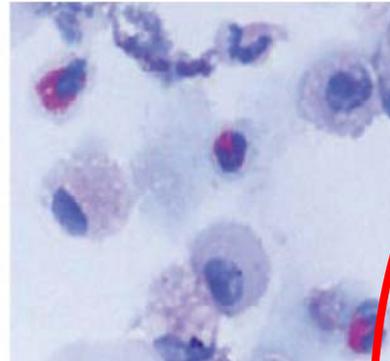
## Cuatro subtipos inflamatorios en Asma

(a)



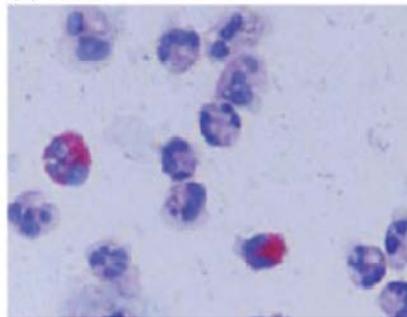
**Neutrofilico**

(b)



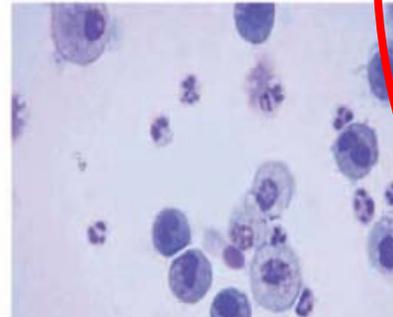
**Eosinofilico**

(c)



**Mixto  
granulocitico**

(d)

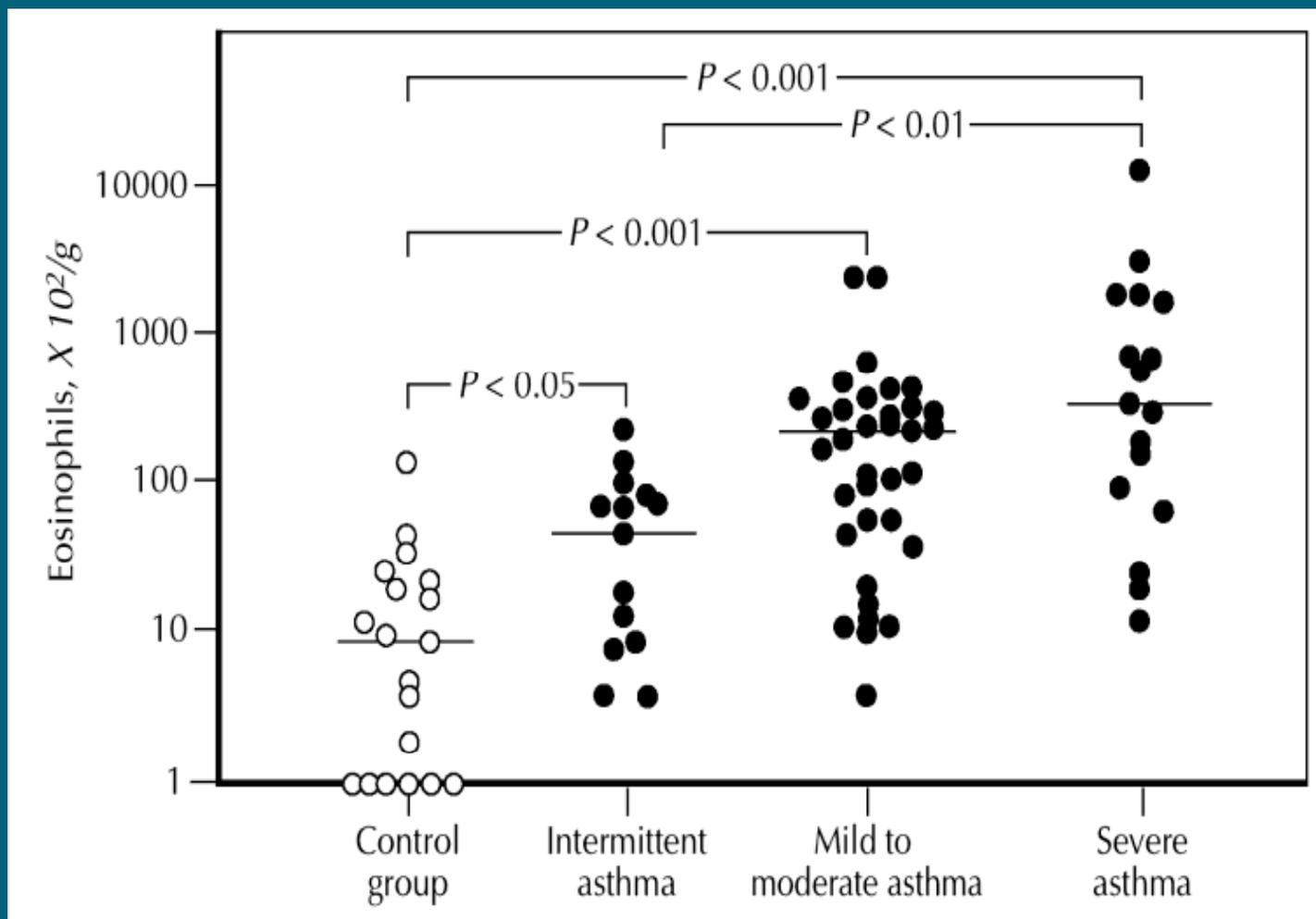


**Paucigranulocitico**



Simpson et al Respirology 2006: 11,54-61

# Esputo inducido



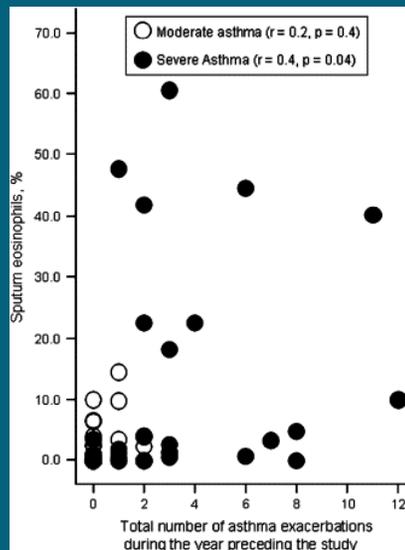
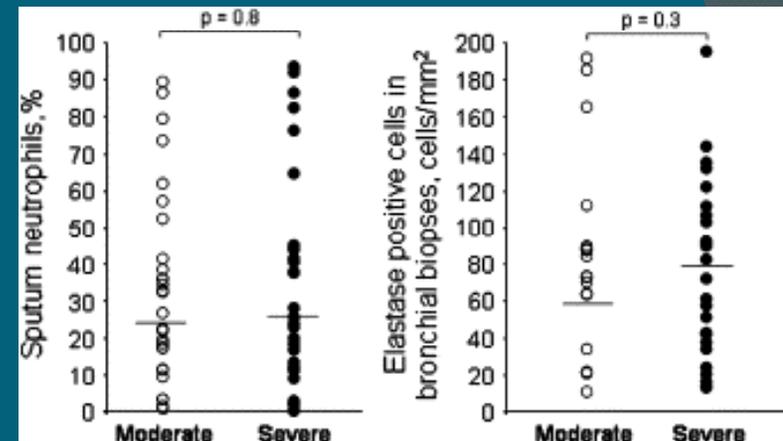
Curr Opin Pulm Med, 2002; 8:25-32

# Esputo inducido

## Comparison of inflammation assessed from induced sputum and biopsies in moderate to severe asthma

	Moderate asthma	Severe asthma
Sputum eosinophils (%)	0.2 (3.6)	1.3 (17.9)*
Sputum neutrophils (%)	24.7 (32.7)	25.5 (33.7)
Exhaled NO (ppb)	12.2 (9.1)	13.2 (17.6)
MBP-positive cells/mm <sup>2</sup>	10.57 (22.74)	14.2 (62.37)
Elastase-positive cells/mm <sup>2</sup>	59.2 (59.0)	78.8 (68.6)

\* $P \leq .05$ .

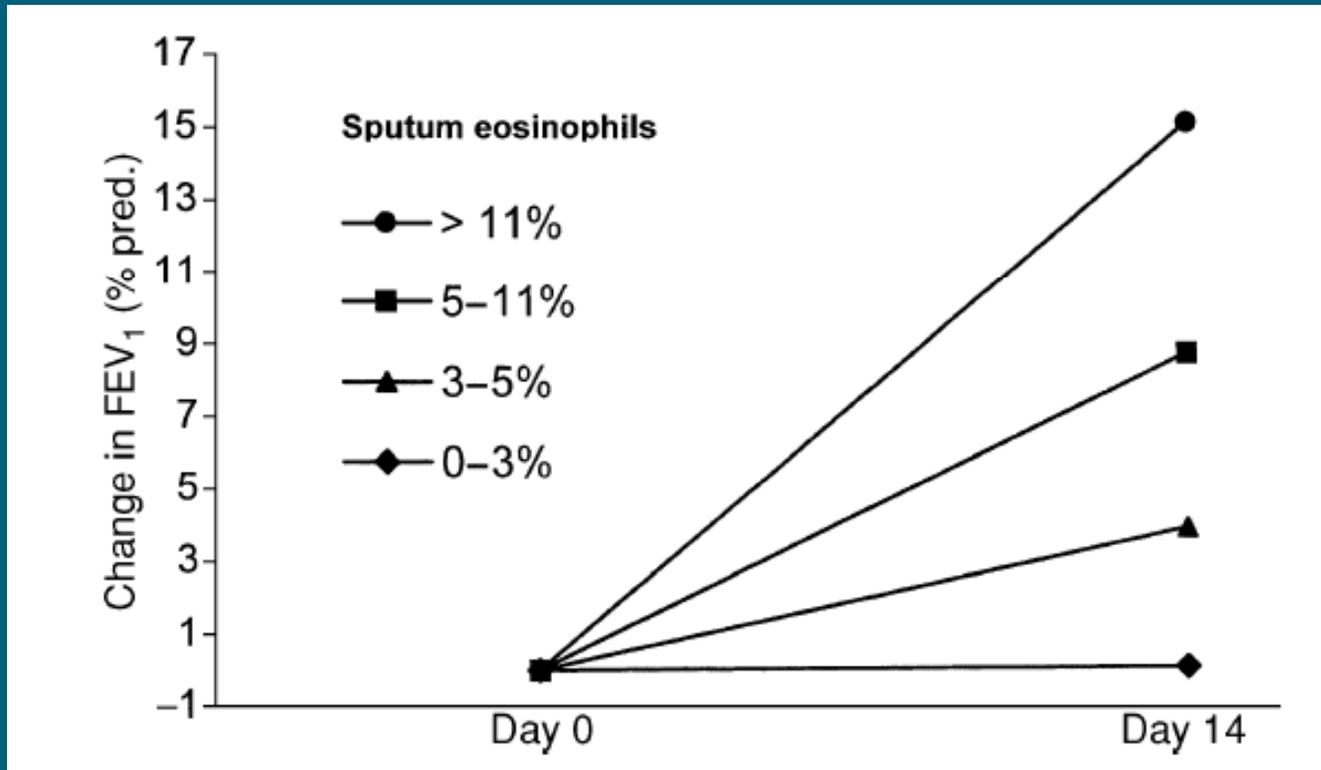


Los eosinófilos del esputo pero no del tejido correlacionan con la frecuencia de exacerbaciones en el asma severo. Los neutrofilos no correlacionan con la clínica.

C. Lemiere, JACI 2006

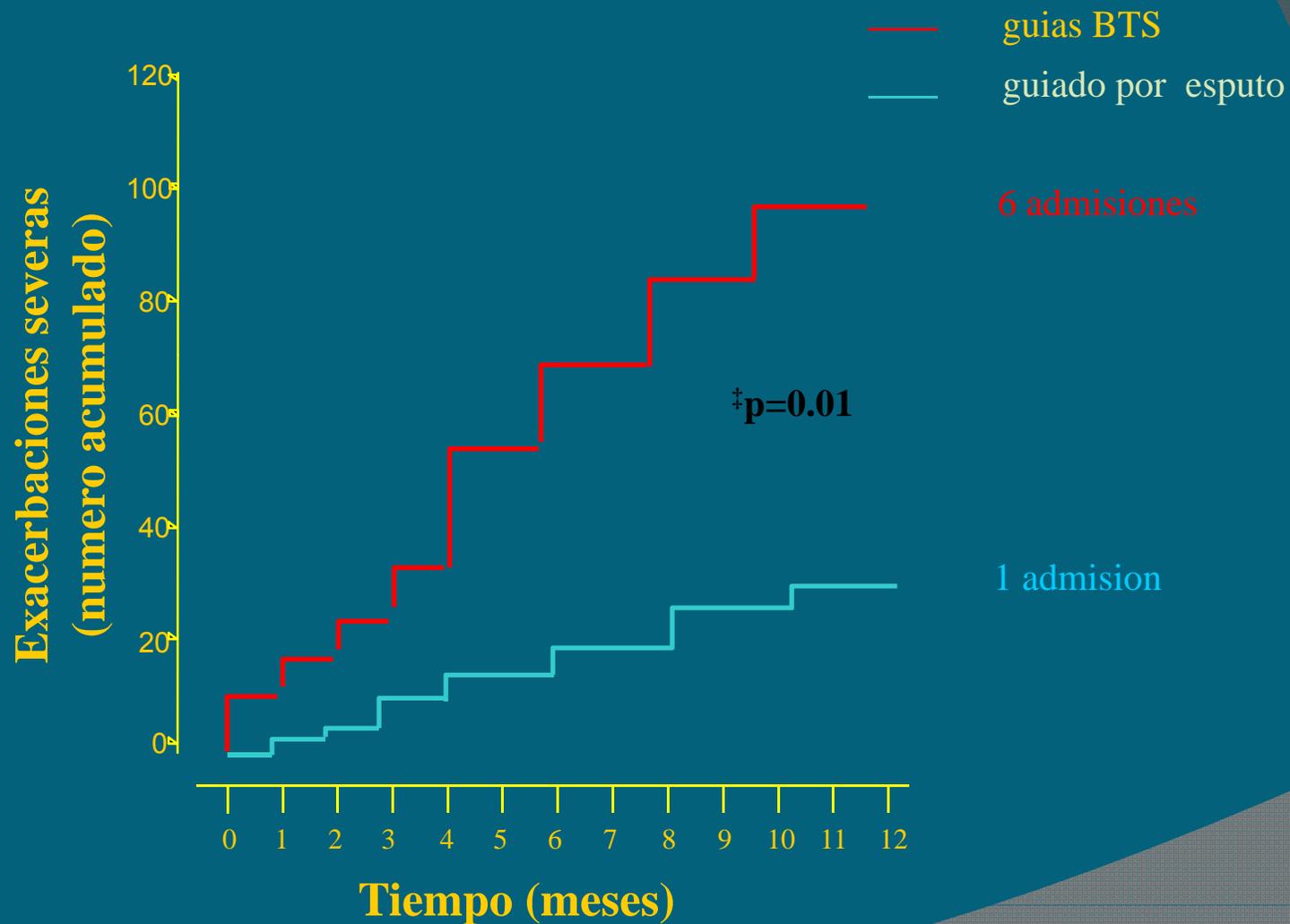
# Esputo inducido

Predice respuesta a corticoesteroides



Meijer *et al* Clin Exp Med 2002;32:1096-1103

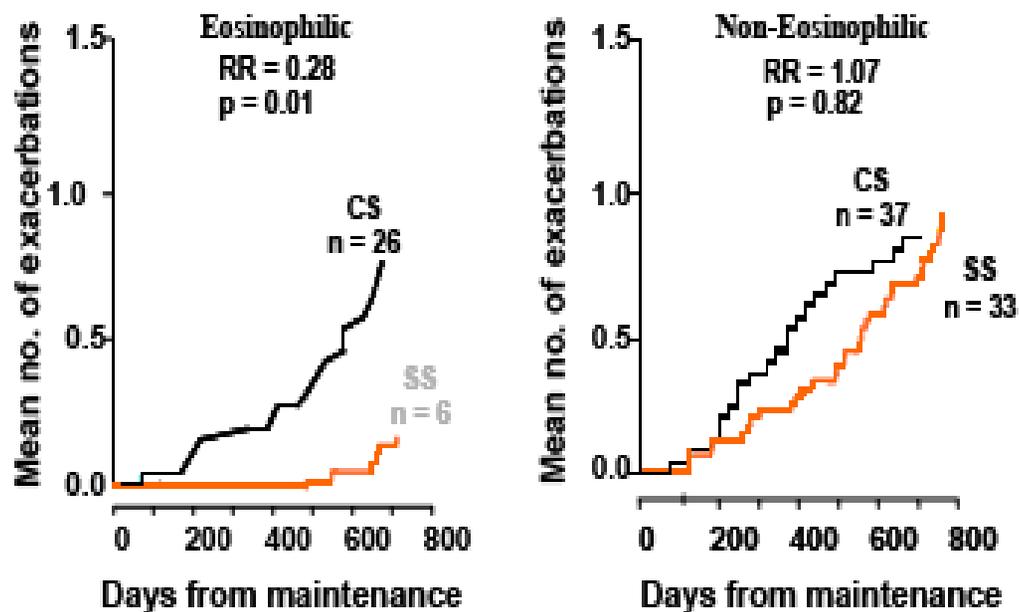
# Esputo inducido



Green et al. Asthma exacerbations and sputum eosinophil counts: a randomised controlled trial. Lancet 2002;360:1715-21.

# Esputo inducido

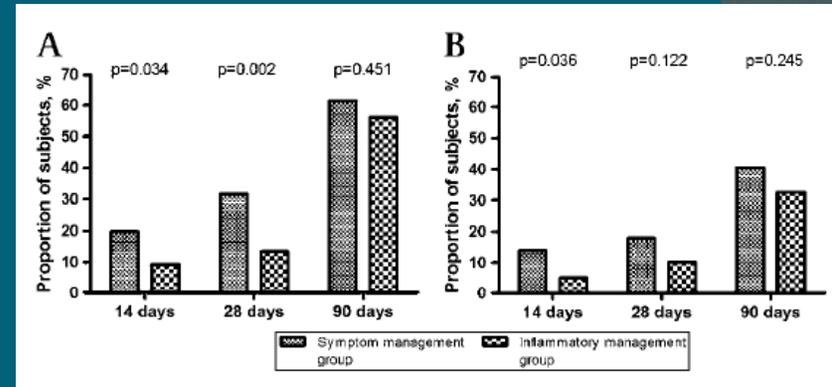
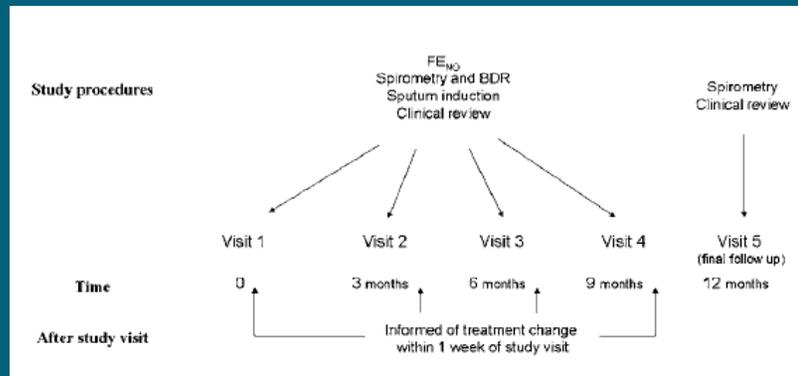
Use of sputum cell counts to guide steroid treatment reduces eosinophilic, but not noneosinophilic, exacerbations



Jayaram L, Pizzichini M et al. ERJ 2006; 27:1-12

# Use of sputum eosinophil counts to guide management in children with severe asthma.

Louise Fleming, Nicola Wilson, Nicolas Regamey, Andrew Bush. Thorax 2012;67:193e198.



## Monitoring asthma in childhood: lung function, bronchial responsiveness and inflammation

Eur Respir Rev 2015; 24: 204–215

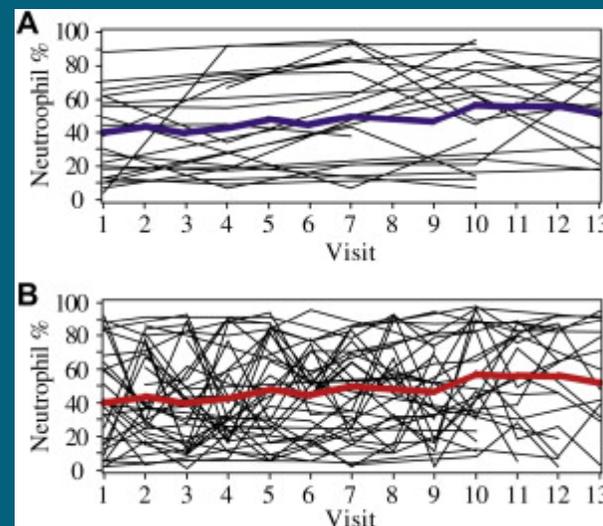
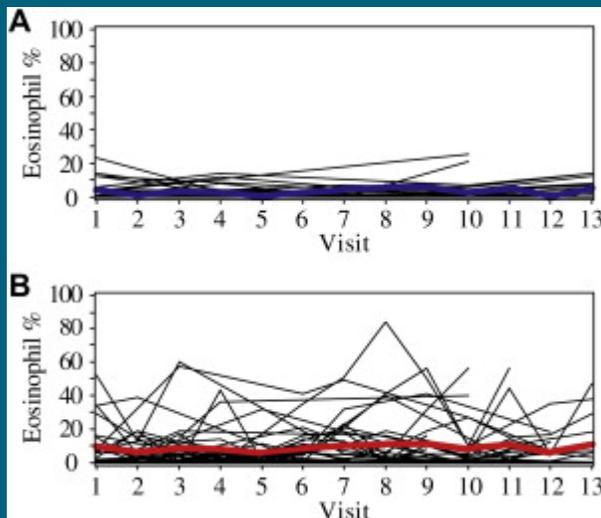
For now, the evidence suggests that sputum induction is not useful to monitor asthma in routine clinical practice. However, for specific patients in specialised tertiary centres sputum eosinophils may be helpful when making difficult treatment decisions.

# How stable are inflammatory phenotypes?

Al Samri et al JACI 2010

A-moderados

B- severos

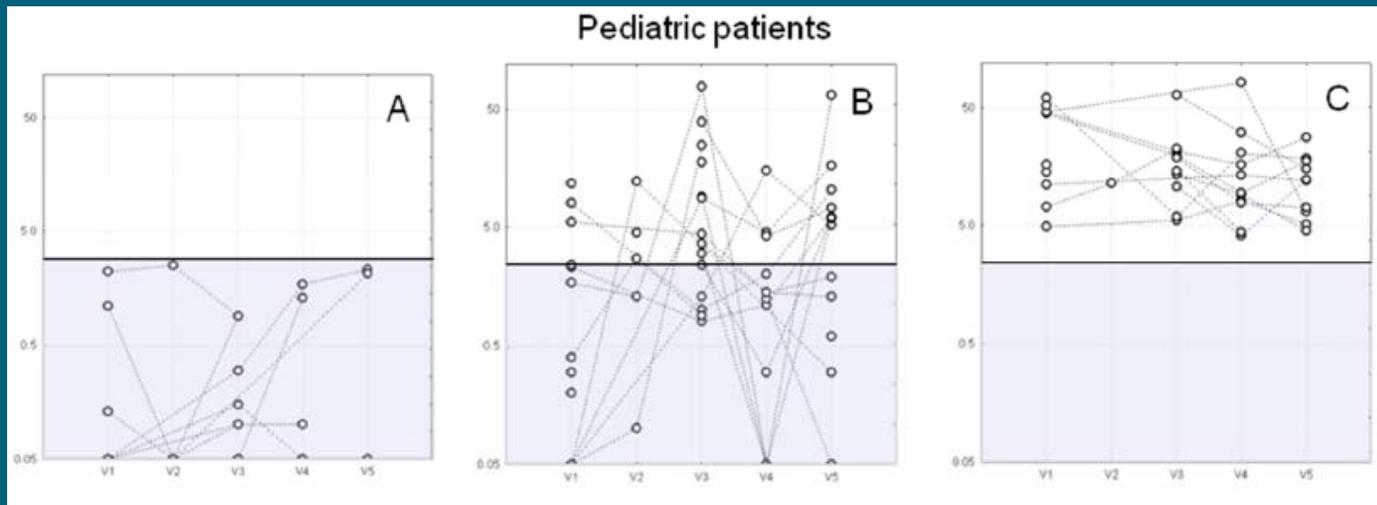
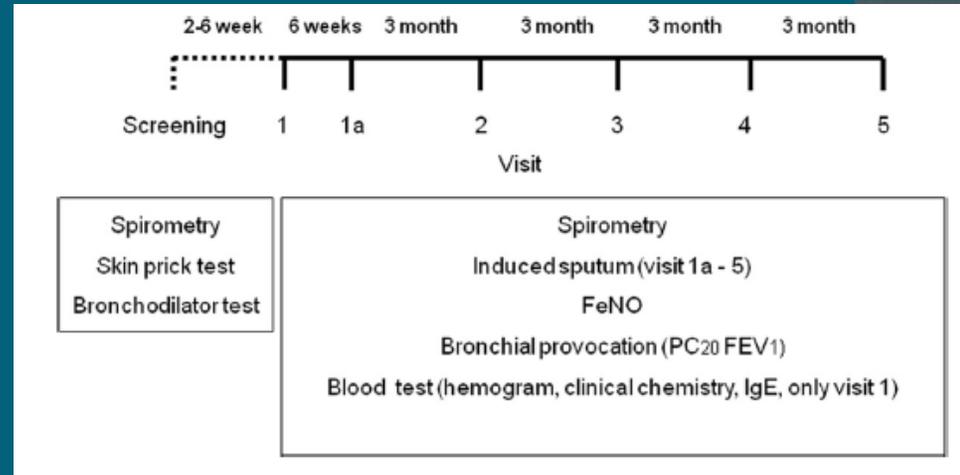


solo 1/3 fenotipos estables

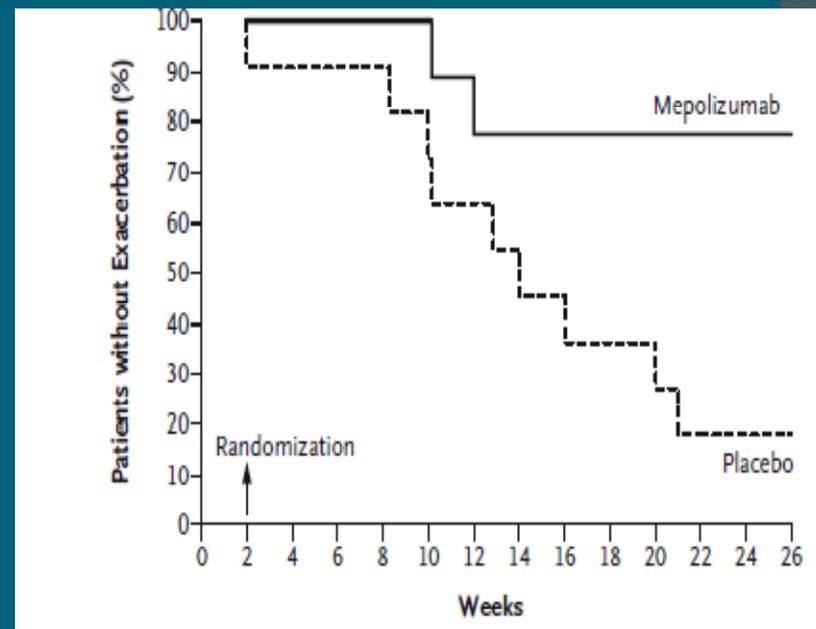
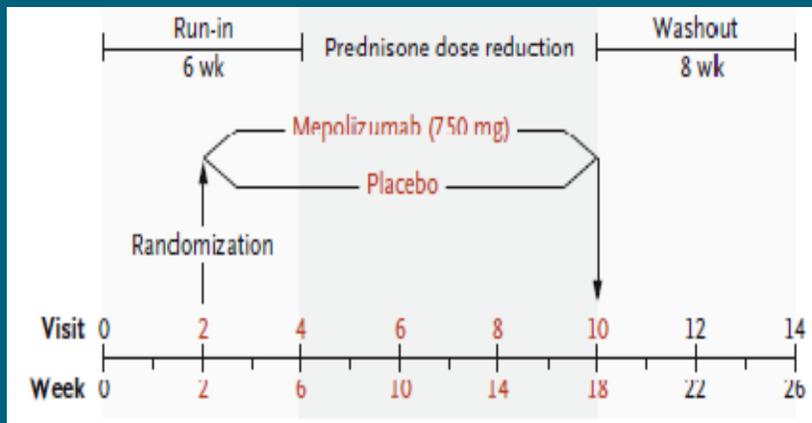
# Esputo inducido

Longitudinal measurement of airway inflammation over one year in children and adults with **intermittent** asthma

Frauke Pedersen<sup>1,2†</sup>, Olaf Holz<sup>3†</sup>, Frank Kannies<sup>2,9</sup>, Stefan Zielen<sup>4</sup>, Johannes Schulze<sup>4</sup>, Adrian Gillissen<sup>5,10</sup>, Andrea von Berg<sup>6</sup>, Dietrich Berdel<sup>6</sup>, Jutta Beier<sup>7</sup>, Kai Beeh<sup>7</sup>, Maike Schnoor<sup>8</sup> and Helgo Magnussen<sup>2\*</sup>



# Mepolizumab for Prednisone-Dependent Asthma with Sputum Eosinophilia



P Nair et al, NEJM 2009

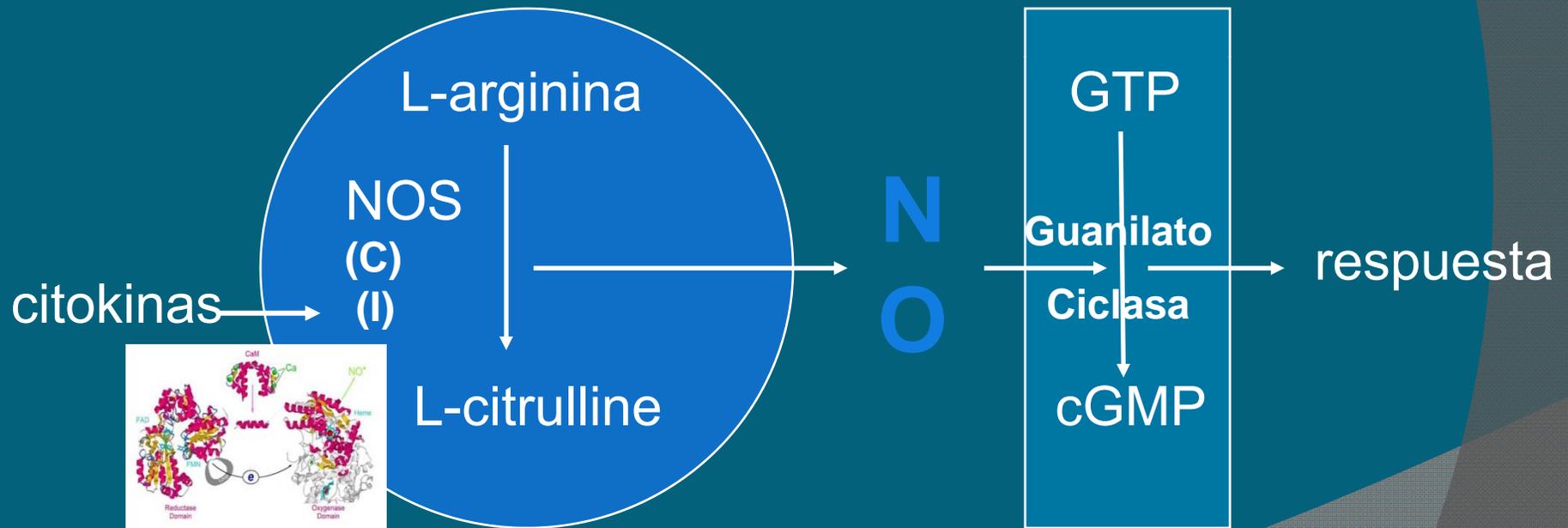
# Oxido Nítrico

Gas, muy pequeño, soluble en lípidos  
Vida muy corta (1-30 seg), metabolizado a nitratos y nitritos

## Célula productora

- epitelial
- endócrina
- neurona
- inmunocito

## Célula blanco



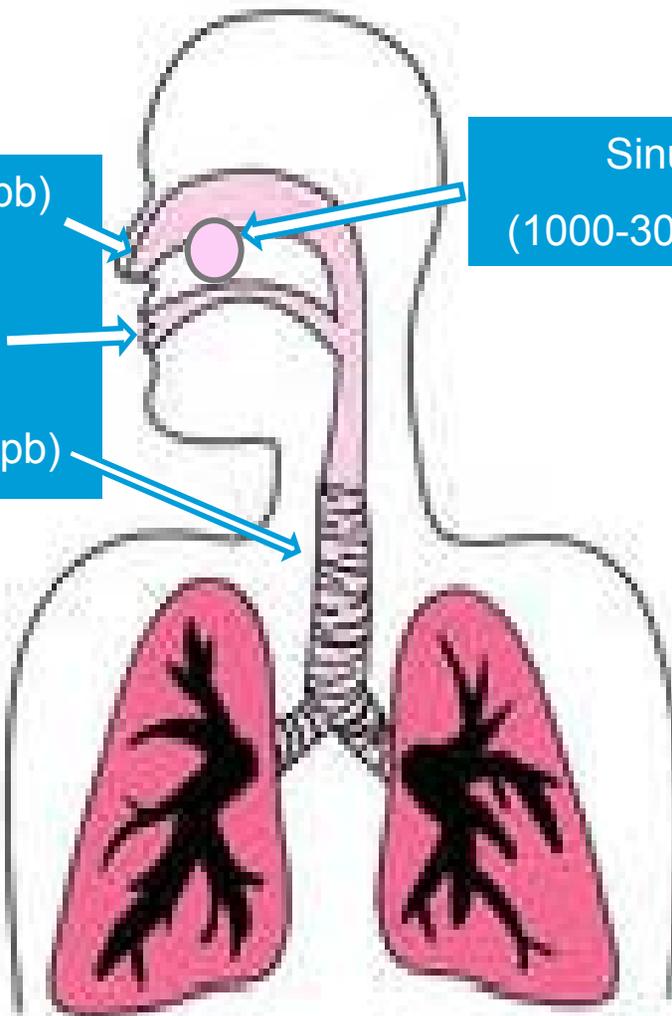
# NO: producción fisiológica

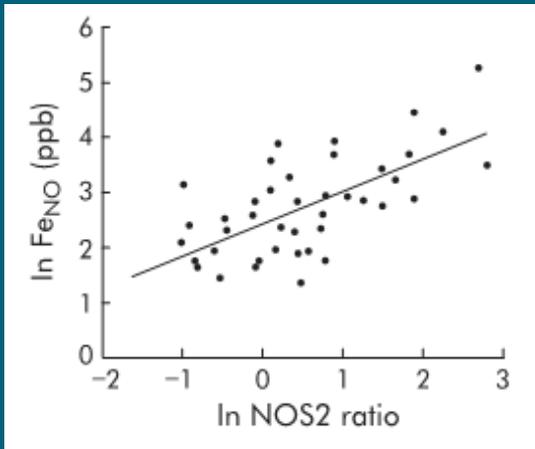
Nasal (15-40 ppb)

Oral (5-15 ppb)

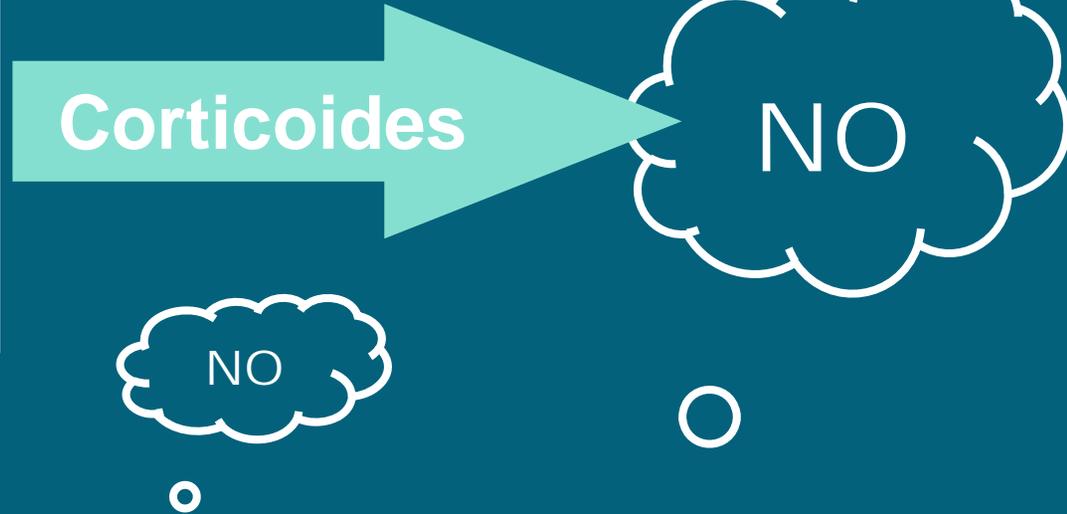
Traqueal (< 3 ppb)

Sinusal  
(1000-30000 ppb)





Correlación entre FeNO e INOS  
C Lane et al. Thorax 2004;59:757-760.



**NOS<sub>c</sub>**      **NOS<sub>i</sub>**      **Inflamación**

**Citoquinas - IL4**  
**Fact. transcripción (STAT-1 STAT-6)**  
**IFN- $\gamma$**

**NOS<sub>c</sub>: Oxido Nítrico Sintetasa Constitutiva**  
**NOS<sub>i</sub>: Oxido Nítrico Sintetasa Inducible**

Corticoides

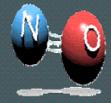


NOSc

NOSi

NOSc: Oxido Nítrico Sintetasa Constitutiva

NOSi: Oxido Nítrico Sintetasa Inducible



# FeNO medido depende del flujo exhalado

## ATS/ERS eNO guidelines AJRCCM 2005; 171:912-30

### Quimioluminiscencia – 50 ml/seg

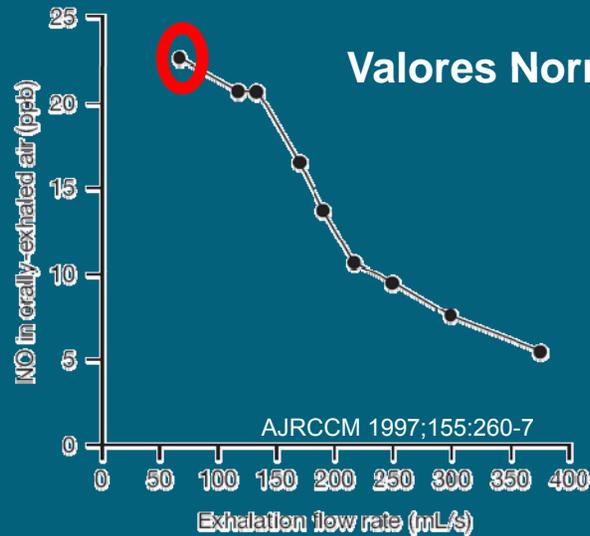
#### Valores Normales:

Adultos sanos: 10-20 ppb

Niños sanos: 5-15 ppb

97% adultos sanos: < 35 ppb

97% niños sanos: < 25 ppb



### Quimioluminiscencia (Niox, Aerocrine)

- Automatizado
- Alta sensibilidad y reproductibilidad
- Aprobado FDA
- Costoso
- Sin representante local

## Condiciones asociadas con incremento en valores de FeNO

➔ ASMA

➔ Alveolitis

➔ Infecciones virales

➔ Rinitis alérgica

➔ Neumonía

➔ Poliposis nasal

➔ FQ (exacerbaciones)

➔ Eccema atópico

➔ Bronquiolitis O. (t)

➔ Enf.infl.intest.



# Condiciones asociadas con descenso en valores de FeNO

➔ Hipertensión P

➔ Tabaquismo

➔ Disquinesia ciliar

➔ Alcohol

➔ Bronquiectasias

➔ Cafeína

➔ FQ

➔ Espirometría

➔ Sinusitis

➔ Broncoobstrucción

➔ Anemia falciforme



## OXIDO NITRICO EXHALADO EN NIÑOS CON ENFERMEDAD PULMONAR CRONICA POST VIRAL VERSUS NIÑOS ASMATICOS

Piñon S; Márquez A; Velasco Suárez C; Figueroa JM; Balanzat A.  
Hospital de Clínicas "José de San Martín". UBA. Av. Córdoba 2351 2do piso Cap. Fed. 5950 8585.  
Cires Av de Mayo 1194. 43814245. Capital Federal.



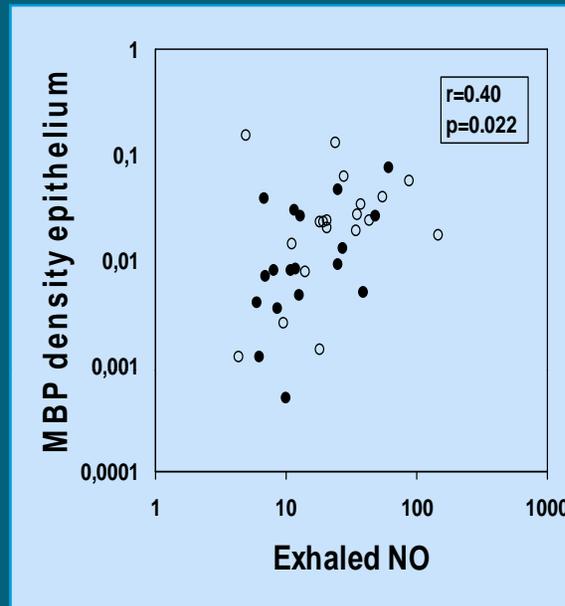
**Objetivos:** Estimar los valores de FENO en niños con EPCPV y compararlos con niños asmáticos.

**Población:** 10 niños entre 3 y 8 años de edad (media:5.9) con EPCPV (antecedentes de bronquiolitis severa en la infancia, con síntomas obstructivos y daño radiológico persistente, con TAC con patrones de imágenes en parches), clínicamente estables, tratados con corticoides tópicos inhalados (CTI). La FENO de estos niños se comparó con la de 10 niños pareados por edad y tratamiento, tomados al azar de la población de niños asmáticos estables tratados con CTI y en quienes se había realizado medición de la FENO.

**Materiales y métodos:** La medición de óxido nítrico fue realizada según normas de ATS con equipo Niox-Aerocrine, on line, con controlador de flujo de 50ml, y tiempo espiratorios de 6 segundos en los niños de 6 ó menos años de edad, y de 10 segundos en los mayores. Los valores fueron expresados en ppb, siendo los valores normales 6-15; bajos: < 5 ; normal alto: 15-25 y patológico >25. Las mediciones en ambos grupos se compararon estadísticamente (Kruskal Wallis).

**Resultados:** Los niños con EPCPV presentaron una FENO de  $8.1 \pm 3$  ppb. Los niños con diagnóstico de asma bronquial, tenían una FENO de  $19.4 \pm 10$  ppb ( $p:0.02$ ). Las dosis de CTI eran similares entre ambos grupos (budesonide 600  $\mu$ gr).

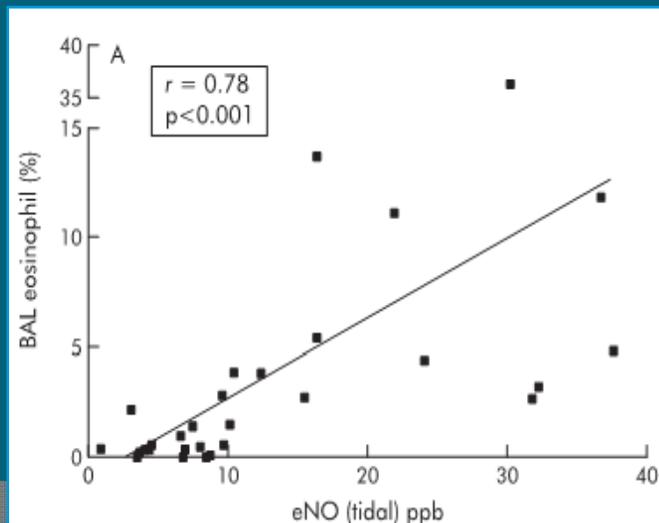
# FeNO: correlación con muestras invasivas



eNO: correlación (+)

Densidad de proteína mayor básica en biopsias bronquiales de pacientes con asma activa vs. en remisión

van den Toorn LM, et al.  
Am J Respir Crit Care Med  
2001;164:2107–13



eNO: correlación (+)

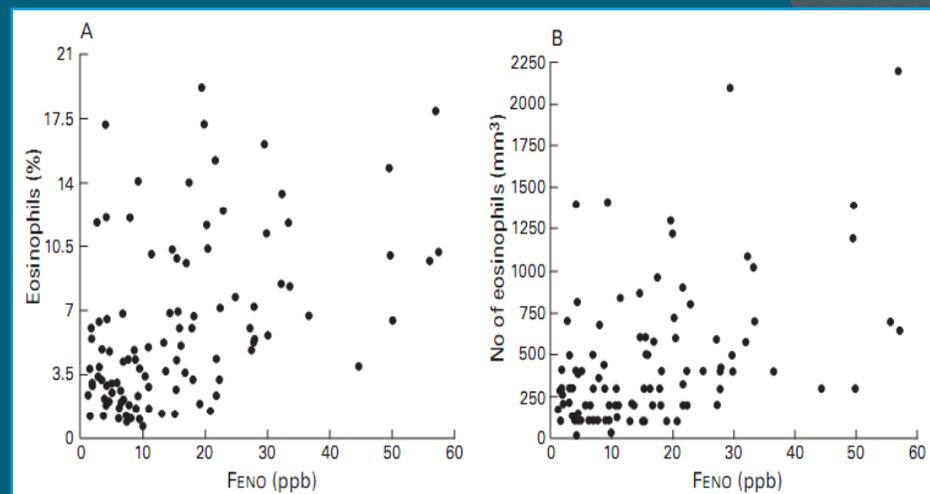
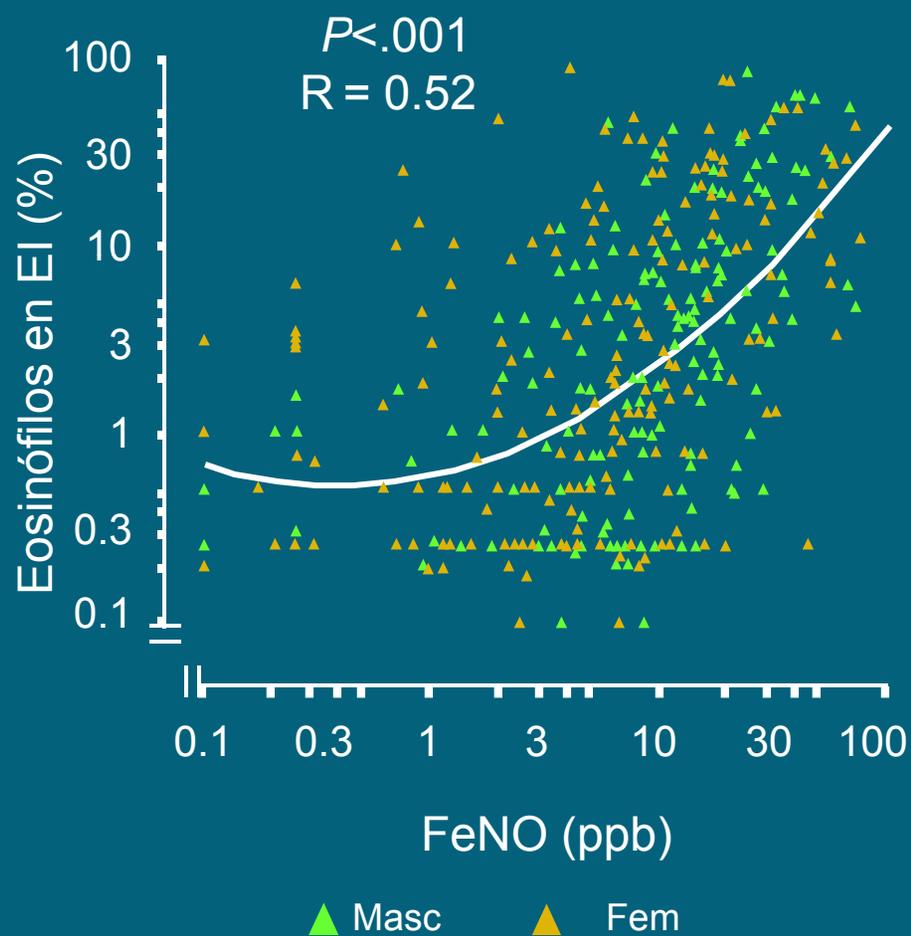
Valor de predicción

eNO > 17 ppb predice inflamación  
(sensibilidad 81%)

Warke TJ et al. Thorax 2002;57:383–7



# Correlación con Eosinófilos en Espujo Inducido



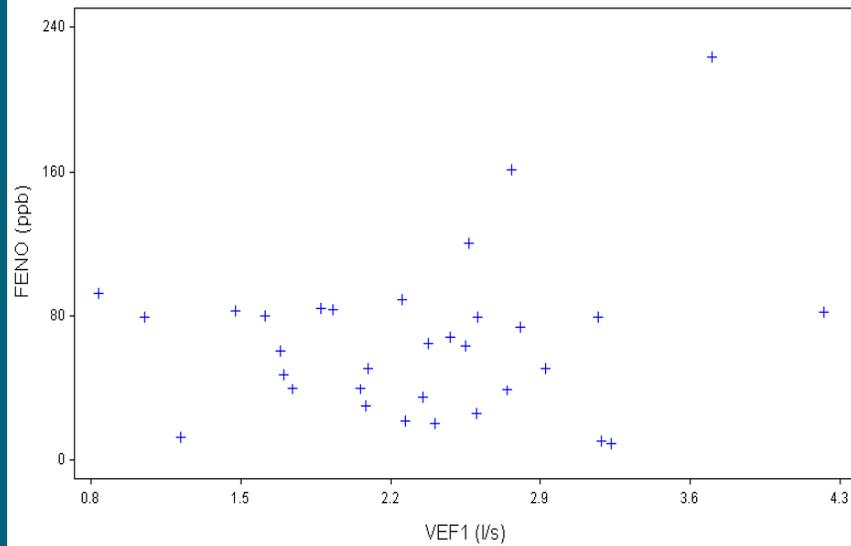
Relación entre FeNO y eosinófilos en sangre en asmáticos alérgicos y no alérgicos.

M Silvestri et al.

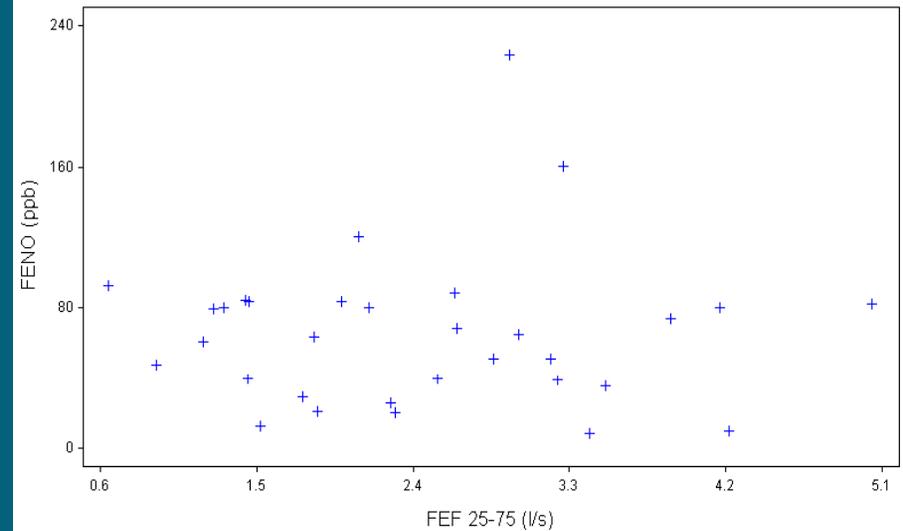
Thorax 2001;56:857-862

# FeNO: correlación con Espirometría

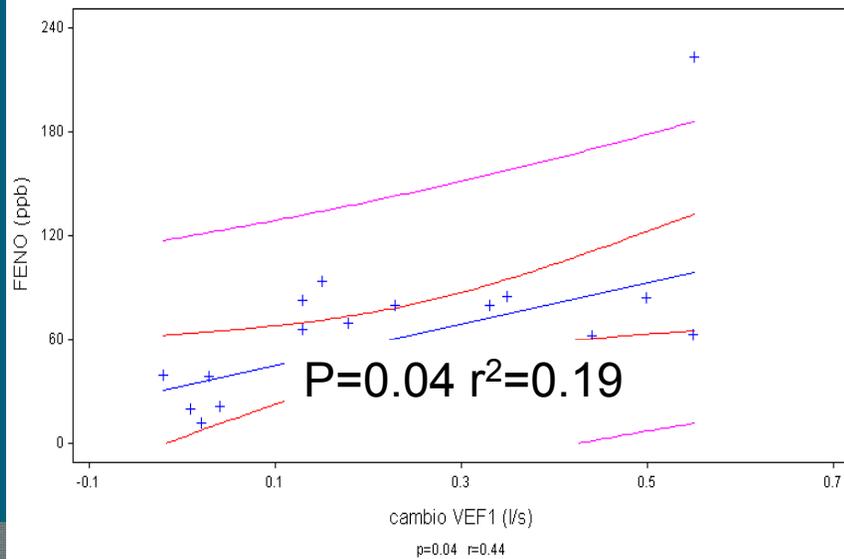
Scatter Plot FENO vs VEF1 (n=32)



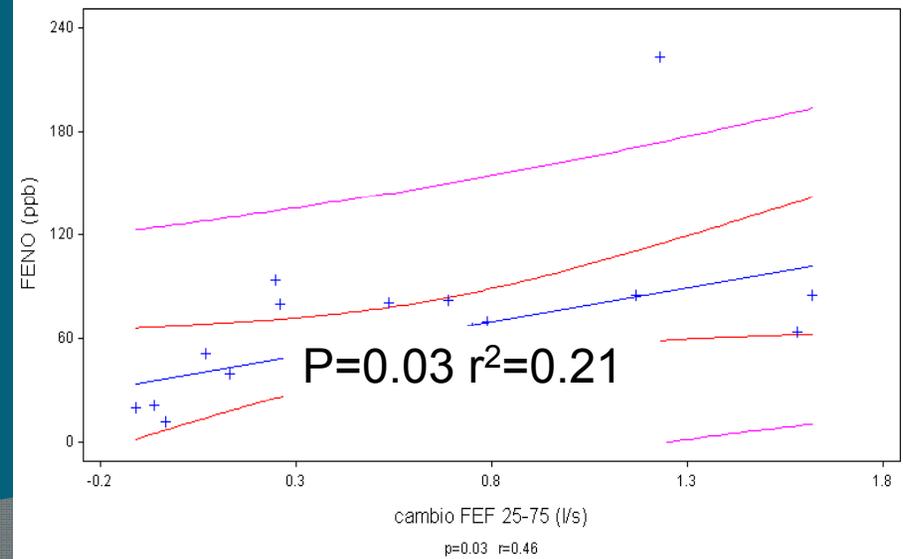
Scatter Plot FENO vs FEF 25-75 (n=32)



FENO vs cambio VEF1 (n=21)

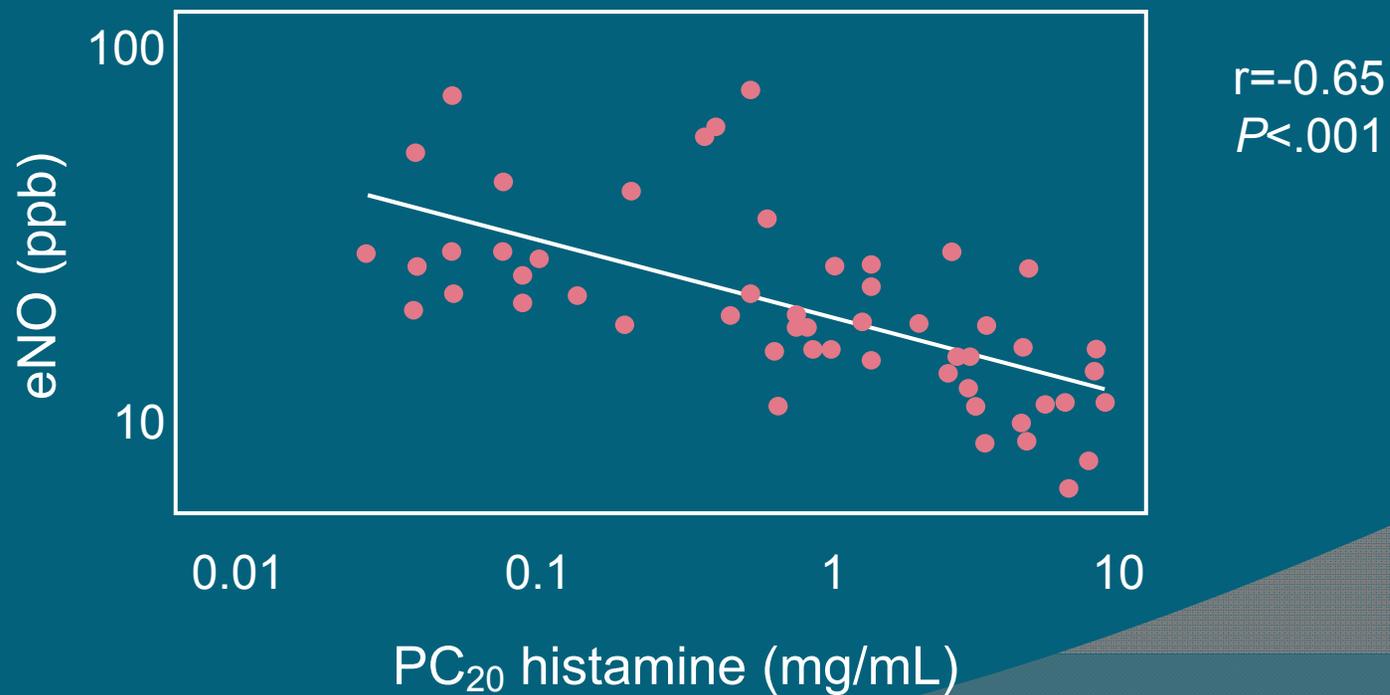


FENO vs cambio FEF25-75 (n=21)



# Correlación entre FeNO e Hiperreactividad Bronquial

104 pacientes con Asma Leve



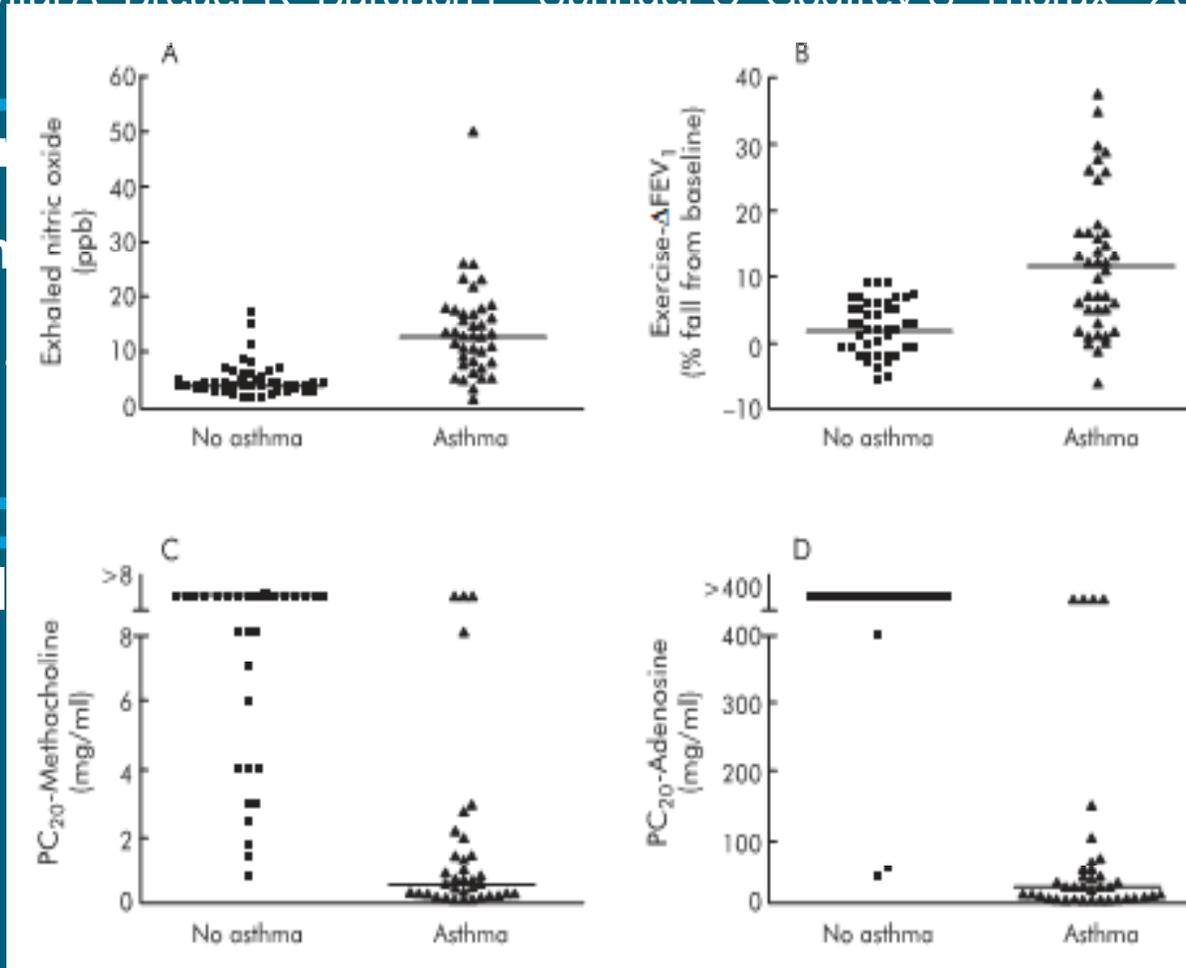
# FeNO en el diagnóstico de asma:

## Comparación con test de provocación bronquial.

Berkman N, Avital A, Breuer R, Bardach E, Springer C, Godfrey S. Thorax - 2005; 60: 383-8

95 Pacientes  
Medicamentos  
Diag. de  
40 asma

Concl  
→  
→  
→



Normal  
olina y AMP

ma  
ción

# Broncoespasmo inducido por ejercicio en niños asmáticos tratados con corticoides inhalados: valor predictivo de la Fracción de Oxido Nítrico Exhalado, la Concentración Alveolar de Oxido Nítrico, y la Temperatura del Aire Exhalado.

M Vocos<sup>1,2</sup>, C Velasco Suarez<sup>1,2</sup>, M Roque<sup>2</sup>, D Primrose, G Donth<sup>2</sup>, MA Schwartz<sup>2</sup>, JM Figueroa<sup>1,2</sup>  
<sup>1</sup>CIRES-Fundación P.Cassará, Argentina. <sup>2</sup>Hospital de Clínicas-UBA, Argentina

**Objetivo :** Evaluar el valor predictivo de las mediciones en el aire exhalado en relación al broncoespasmo inducido por test de ejercicio en niños con asma controlado por tratamiento con esteroides inhalados.

## Población y Métodos:

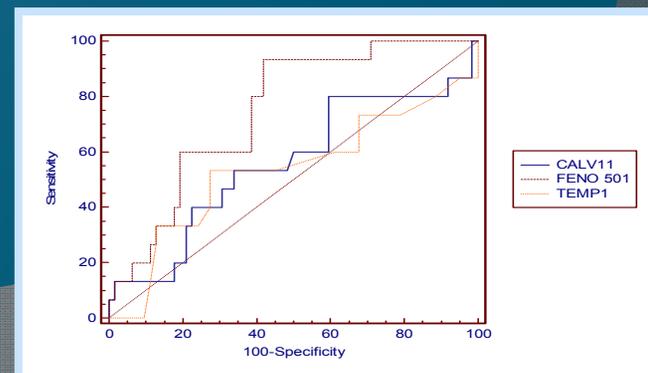
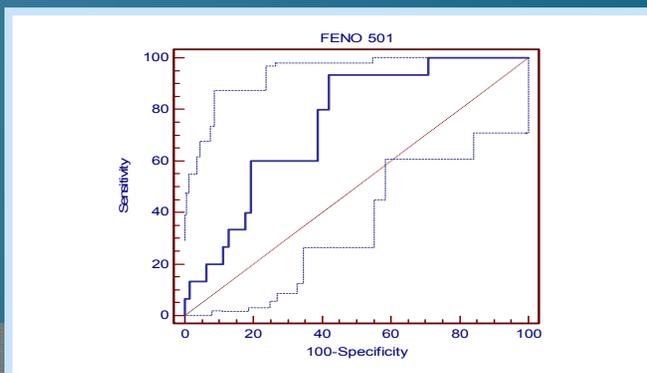
79 niños que presentaban asma controlado en tratamiento con corticoide inhalado; se realizó medición basal de FeNO, Calv, y TE; y posteriormente test de ejercicio en treadmill según norma ATS.

Se analizaron y compararon las curvas ROC en relación a la respuesta de BEI positivo.

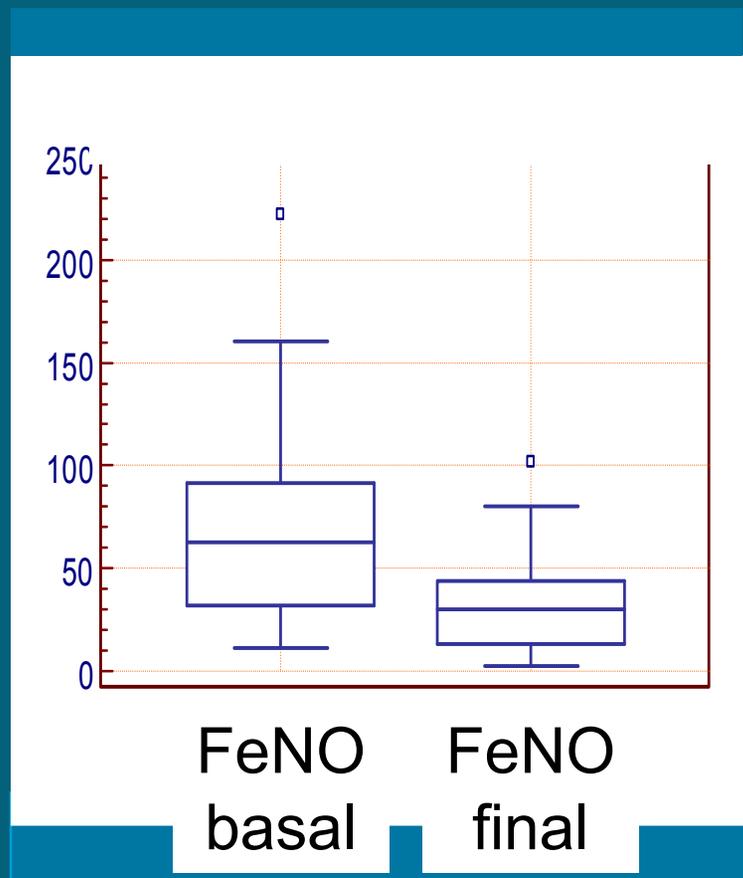
**Resultados:** 15 niños presentaron test de ejercicio con caída de VEF<sub>1</sub> mayor a 12% pese a presentar ACT controlado. Las curvas ROC mostraron a la FeNO >29,8 ppb como único predictor válido de BEIE.



Características	Media	Std. deviation
Edad (años)	11,68	2,91
ACT	24	3,18
peso (kg)	45,93	14,71
talla (cm)	144,42	27,60
FeNOTemp Exhalada (°C)	44,49	37,5-1,37
CALV (ppb)	8,4	10,29
Temp Exhal (°C)	33,71	1,37
FVC %	104,34	13,07
VEF1 %	97,38	14,24
FMF %	92,33	26,76



# FeNO y Corticoides Inhalados



- FeNO basal:  
70.9 ± 52 ppb (IC 95% 46-95).
- FeNO post 15 días CTI:  
34.1 ± 27 ppb (IC 95% 21-46)  
(p=0.0009).

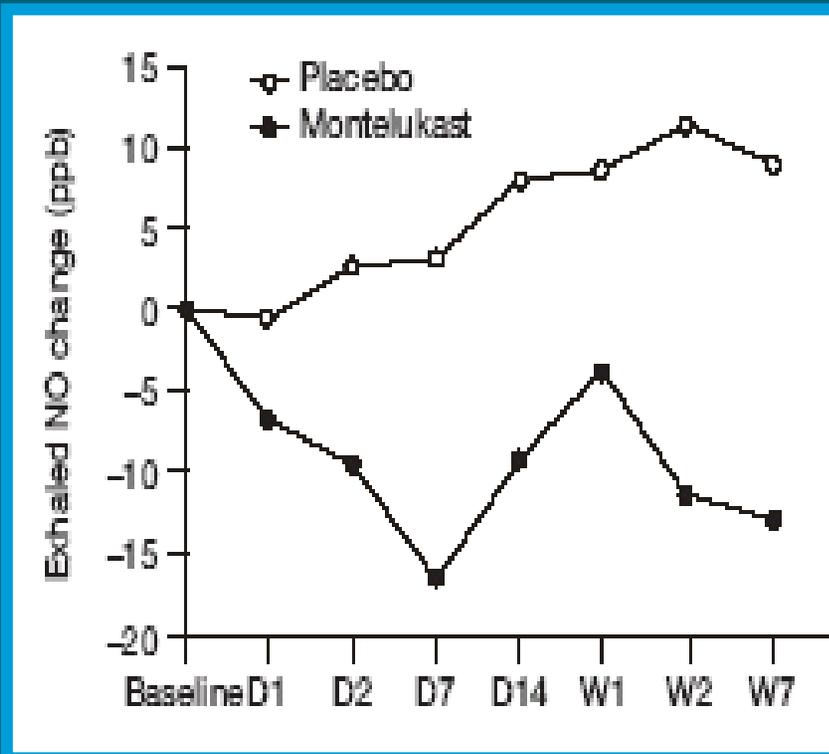
# FeNO y Corticoides



Ver datos y valores     Ver datos y gráficos     Ver datos y perfil de condiciones de trabajo de la prueba

Agregar datos de parámetros para el primer paciente

# FeNO: antileucotrienos versus placebo

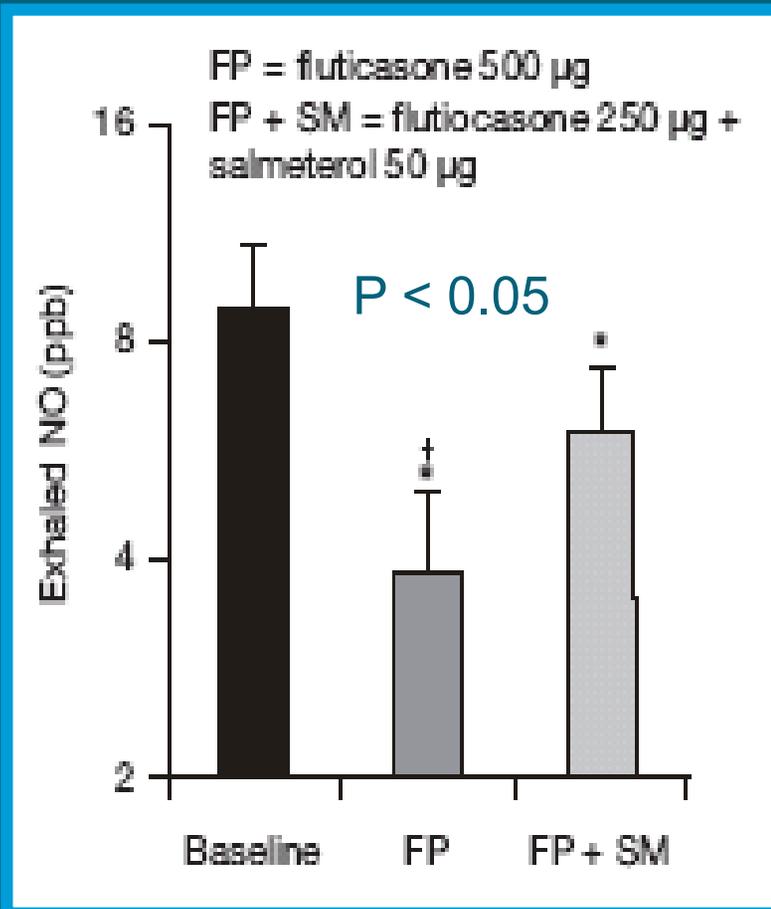


MTL redujo  
significativamente FeNO  
desde el 1º día de  
tratamiento

D = días de tratamiento  
W = días desde suspensión

Sandrini A et al. Chest  
2003;124:1334–40.

# eNO: CTI + LABA



FP: 500 µg

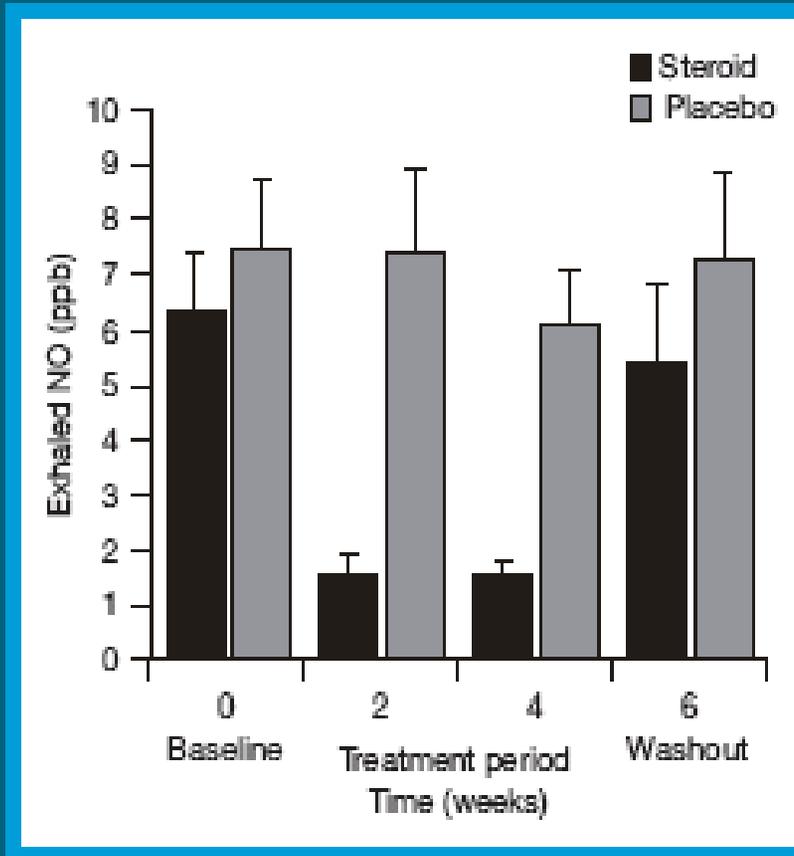
FP: 250 µg + salmeterol (50 µg)

Caída FeNO vs basal ( $P < 0.05$ )

Mayor caída con FP vs.  
FP + Salmet. ( $p < 0.05$ )

Baraldi E et al. J Pediatr 1997;131:381–5

# FeNO: acción y suspensión de CTC inhalados



FeNO en pacientes con asma:

Basal

2 semanas de Ttto

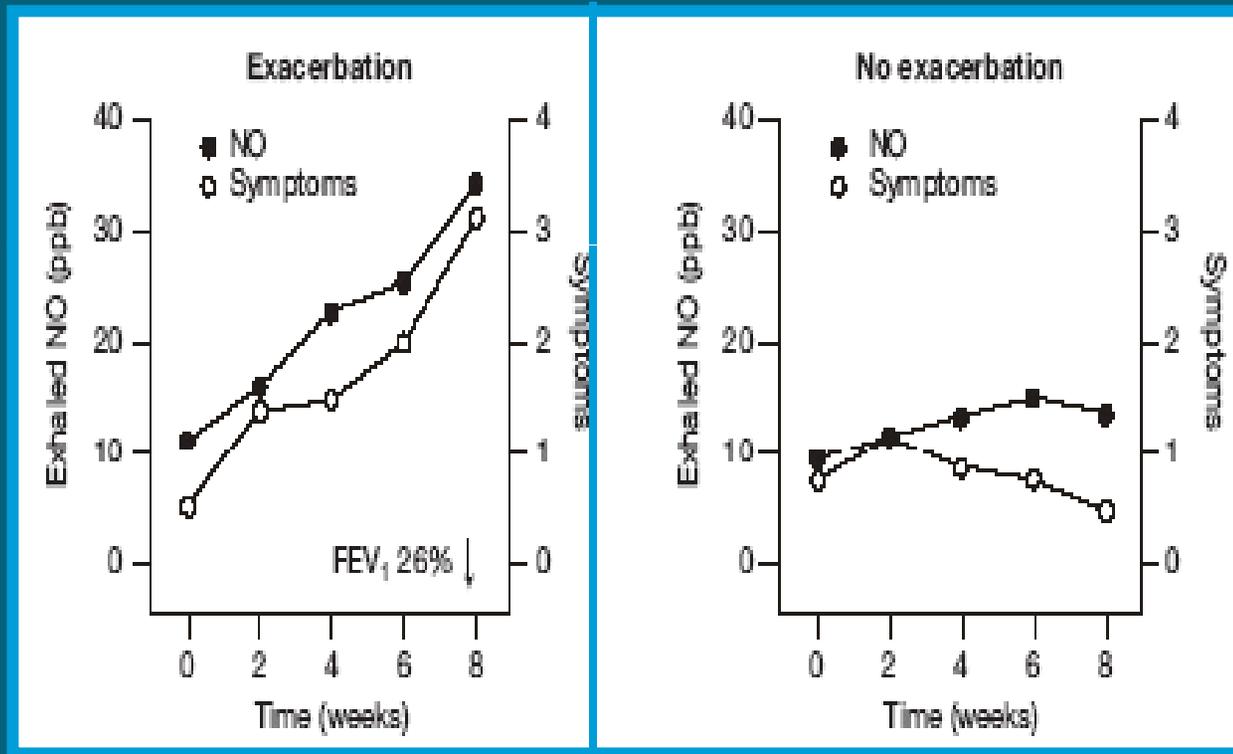
4 semanas de Ttto

Post susp. del Ttto



# FeNO: predicción de exacerbaciones

Jatakanon A et al. Am J Respir Crit Care Med 2000;161:64–72



FeNO y score de síntomas en pacientes con asma con exacerbaciones leves post reducción de los CTC inh.

# Reducción de CTI

n=40 niños asmaticos estables

Reducción CTI cada 2 meses si estables

FeNO, S. Eosinófilos , HRB (caída > 15%)

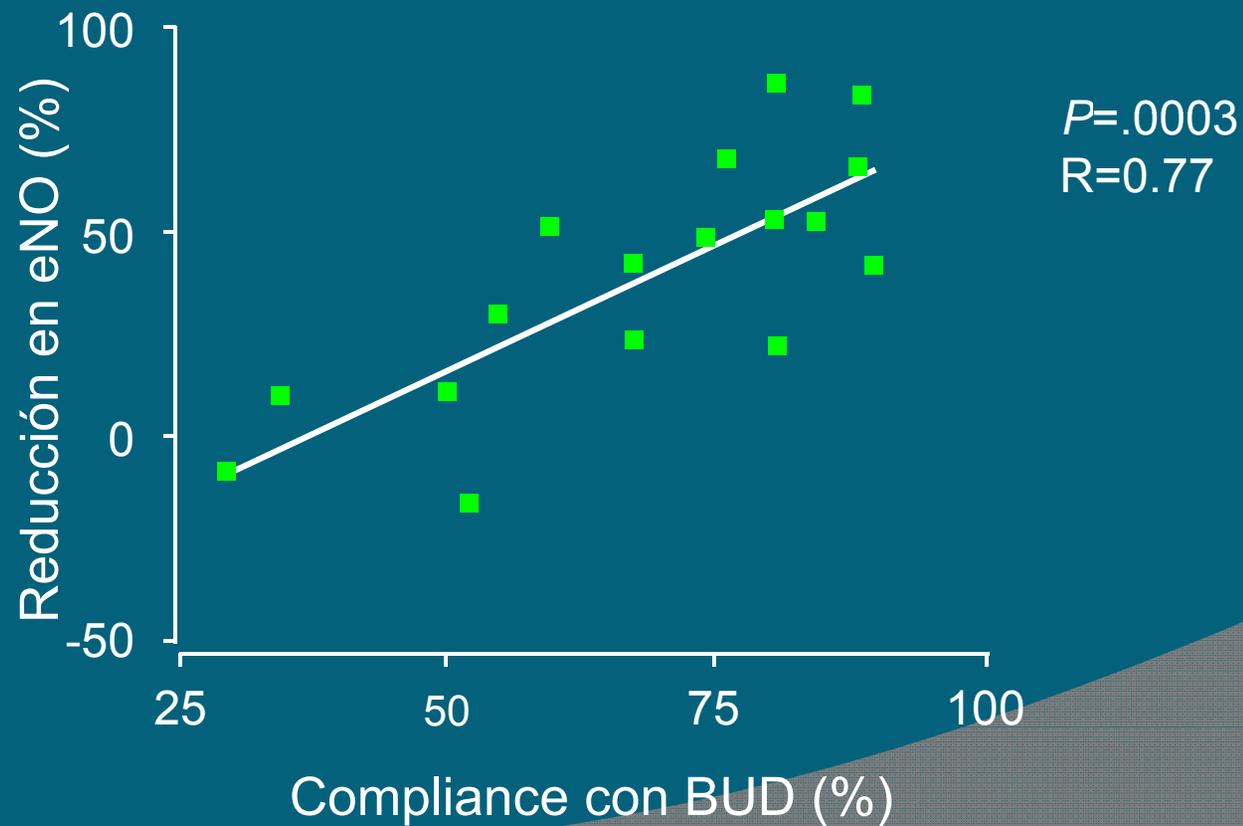
**FeNO < 22 ppb: 92% reducción exitosa**

**comparable a SE < 1%**

**mejor que HRB**

Zacharasiewicz et al. AJRCCM 2005.

# FeNO y conformance con CTI

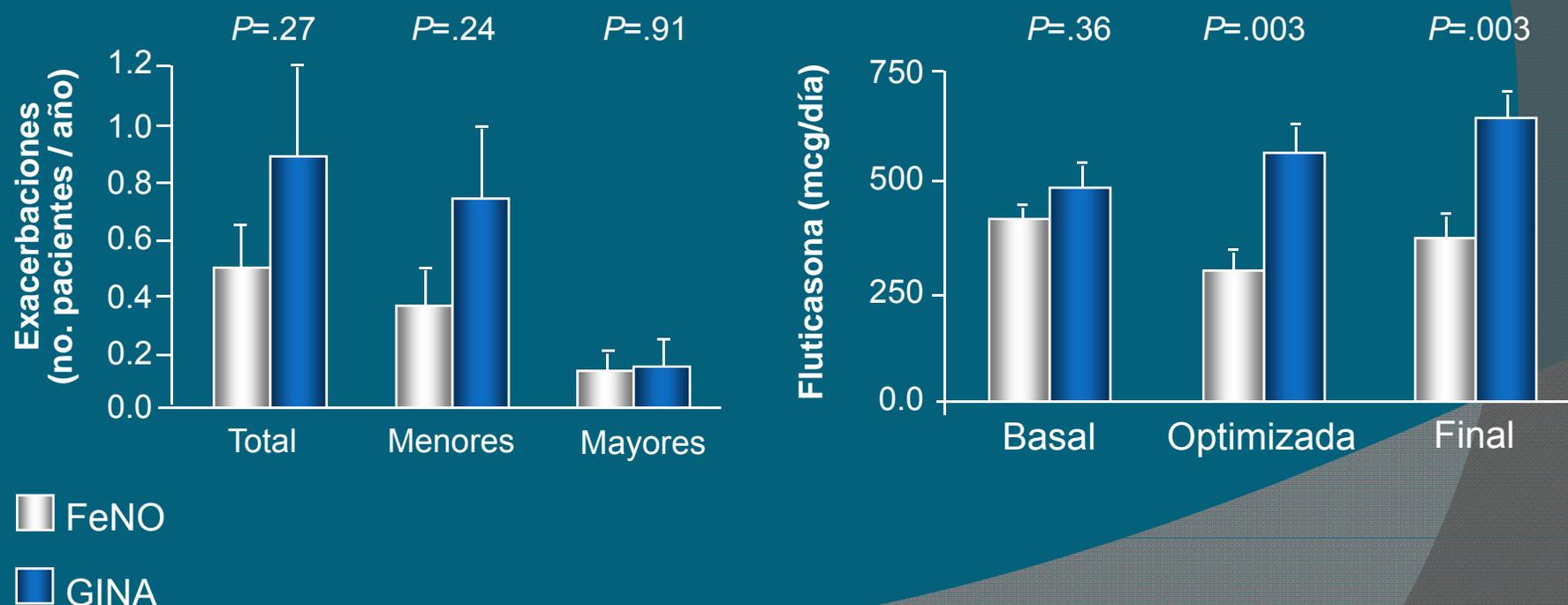




# Tratamiento del Asma Guiado por FeNO

Smith AD et al. N Eng J Med. 2005;352(21):2163-2173

97 pacientes; 46 grupo FeNO. Seguimiento durante un año. FeNO medido a = 250 mL/s



# Tratamiento del Asma Guiado por

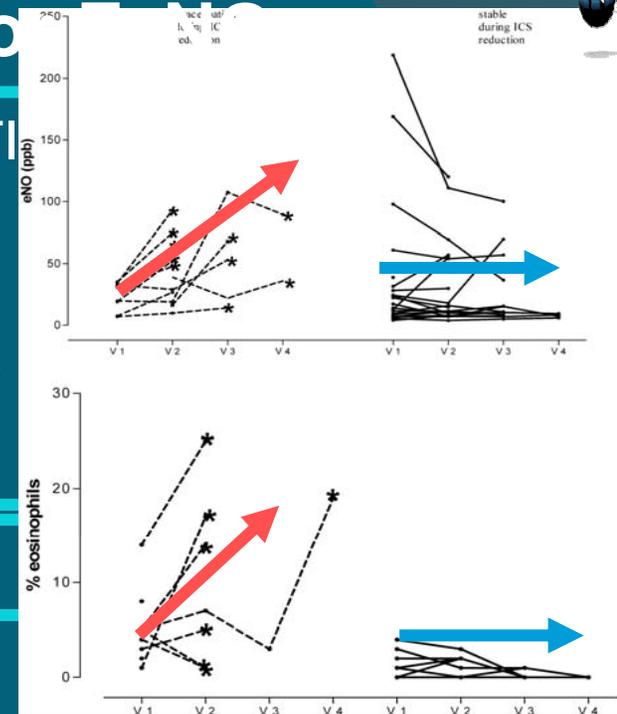
85 niños -- con asma atópica tratados con CTI

Monitoreo:

- ⇒ Convencional versus valores de FeNo
- ⇒ Cada 3 meses – 1 año de seguimiento
- ⇒ Mediciones de FEV1 e HRB

## Resultados

Dosis de CTI (anual)	similar
FEV1	mejor grupo FeNO
Variabilidad FEV1	similar
Control de la enfermedad	mejor grupo FeNO (8 vs. 18 exacerbaciones)
Score de síntomas	similar
HRB	favorable grupo FeNO (p=0.04)
FeNO	incrementado en grupo convencional (p=0.02)





# An Official ATS Clinical Practice Guideline: Interpretation of Exhaled Nitric Oxide Levels (F<sub>ENO</sub>) for Clinical Applications

Raed A. Dweik<sup>1,2</sup>, Peter B. Boggs<sup>3</sup>, Serpil C. Erzurum<sup>1,2</sup>, Charles G. Irvin<sup>4</sup>, Margaret W. Leigh<sup>5</sup>, Jon O. Lundberg<sup>6</sup>, Anna-Carin Olin<sup>7</sup>, Alan L. Plummer<sup>8</sup>, D. Robin Taylor, on behalf of the American Thoracic Society Committee on Interpretation of Exhaled Nitric Oxide Levels (F<sub>ENO</sub>) for Clinical Applications

Am J Respir Crit Care Med Vol 184. pp 602–615, 2011

- Diagnóstico Inflamación Eosinofílica
- Pronóstico de respuesta a Corticoides

Valores de Corte? ≤ 20 ppb; ≥ 35 ppb

Monitoring asthma in childhood: lung function, bronchial responsiveness and inflammation

Eur Respir Rev 2015; 24: 204–215

Taken together, based on current evidence FeNO is not useful for routine monitoring of children with asthma, although most task force members use FeNO in children with difficult or uncontrolled asthma especially in specialist centres.

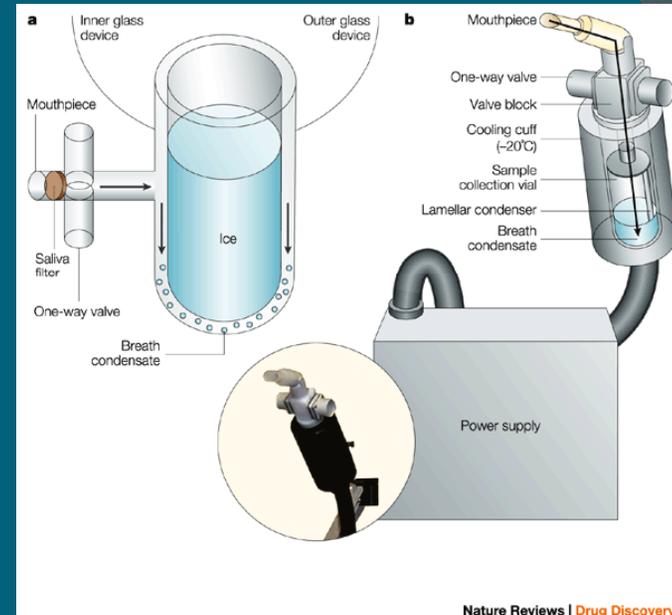
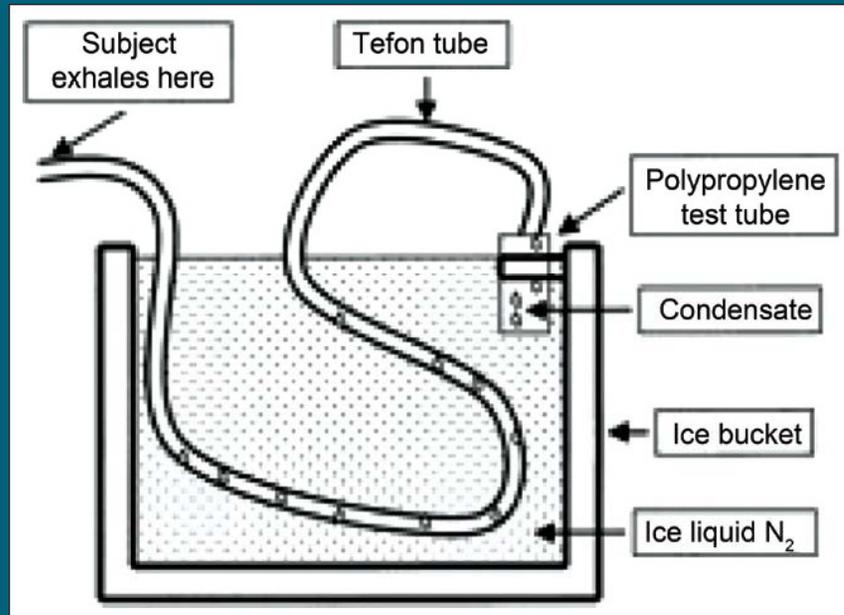
# FeNO en menores de 2 años

- mayores dificultades técnicas
  - menos experiencia
  - NO estandarizado
- observaciones similares
  - correlaciona con IPA

Tepper RS, Llapur CJ, et al.  
Expired nitric oxide and airway reactivity  
in infants at risk for asthma.  
J Allergy Clin Immunol. 2008; 122:760-5.



# Condensado de Aire Exhalado



# Condensado de Aire Exhalado

Table 1. Biomolecules in EBC.

Biomolecule	Analytical method
Isoprostanes	
8-Isoprostane (15-F <sub>2t</sub> -IsoP)	GC/MS [Carpenter <i>et al.</i> 1998], RIA [Montuschi <i>et al.</i> 2003a; Montuschi <i>et al.</i> 2003b; Mondino <i>et al.</i> 2004; Baraldi <i>et al.</i> 2003a; Montuschi <i>et al.</i> 2006; Montuschi <i>et al.</i> 2005b], EIA [Montuschi <i>et al.</i> 1999; Montuschi <i>et al.</i> 2000; Montuschi and Barnes, 2002b; Antczak <i>et al.</i> 2001; Shahid <i>et al.</i> 2005; Montuschi <i>et al.</i> 2002; Baraldi <i>et al.</i> 2003b; Kostikas <i>et al.</i> 2003; Biernacki <i>et al.</i> 2003; Carpagnano <i>et al.</i> 2003a; Zanconato <i>et al.</i> 2004]
Leukotrienes	
LTB <sub>4</sub>	LC/MS/MS [Montuschi <i>et al.</i> 2004a; Montuschi <i>et al.</i> 2005a], GC/MS [Cap <i>et al.</i> 2004], EIA [Montuschi and Barnes, 2002b; Montuschi <i>et al.</i> 2003c; Antczak <i>et al.</i> 2001; Mondino <i>et al.</i> 2004; Biernacki <i>et al.</i> 2003; Montuschi <i>et al.</i> 2005b; Hanazawa <i>et al.</i> 2000; Csoma <i>et al.</i> 2002]
LTD <sub>4</sub>	GC/MS [Cap <i>et al.</i> 2004]
LTE <sub>4</sub>	GC/MS [Cap <i>et al.</i> 2004], EIA [Mondino <i>et al.</i> 2004; Montuschi <i>et al.</i> 2006; Shibata <i>et al.</i> 2006]
Cys-LTs (LTC <sub>4</sub> /LTD <sub>4</sub> /LTE <sub>4</sub> )	EIA [Antczak <i>et al.</i> 2001; Baraldi <i>et al.</i> 2003b; Hanazawa <i>et al.</i> 2000; Carr, 2005; Csoma <i>et al.</i> 2002]
Prostanoids	
PGE <sub>2</sub>	GC/MS [Carpenter <i>et al.</i> 1998], RIA [Montuschi <i>et al.</i> 2003b; Montuschi <i>et al.</i> 2002b], EIA [Montuschi and Barnes, 2002b]
PGF <sub>2α</sub>	EIA [Montuschi and Barnes, 2002b]
PGD <sub>2</sub>	EIA [Montuschi and Barnes, 2002b]
TxB <sub>2</sub>	RIA [Vass <i>et al.</i> 2003; Mondino <i>et al.</i> 2004; Huszar <i>et al.</i> 2005], EIA [Montuschi and Barnes, 2002b]
Hydrogen ions	pH meter or pH microelectrode [Hunt <i>et al.</i> 2000; Vaughan <i>et al.</i> 2003; Kjaer <i>et al.</i> 2002; Larstad <i>et al.</i> 2003; Shimizu <i>et al.</i> 2007; Nicolau <i>et al.</i> 2006; Walsby <i>et al.</i> 2006; Dupont <i>et al.</i> 2006; Prieto <i>et al.</i> 2007; Paget-Brown <i>et al.</i> 2005; Kjaer <i>et al.</i> 2006]
Hydrogen peroxide	Spectrophotometry [Horvath <i>et al.</i> 1998; Dekhuijzen <i>et al.</i> 1996], fluorometry [Schleiss <i>et al.</i> 2000; Jobsis <i>et al.</i> 1997], chemiluminescence [Zappacosta <i>et al.</i> 2001]
Nitrogen reactive species	
Nitrite	Spectrophotometry [Cunningham <i>et al.</i> 2000; Corradi <i>et al.</i> 2001], fluorometry [Balint <i>et al.</i> 2001]
Nitrate	Fluorometric assay [Balint <i>et al.</i> 2001]
S-Nitrosothiols	Spectrophotometry [Corradi <i>et al.</i> 2001], fluorometric assay [Kharitonov <i>et al.</i> 2000]
3-Nitrotyrosine	GC/MS [Larstad <i>et al.</i> 2005; Celio <i>et al.</i> 2006], LC/MS [Goen <i>et al.</i> 2005; Balint <i>et al.</i> 2006], HPLC [Celio <i>et al.</i> 2006], EIA [Hanazawa <i>et al.</i> 2000]
Adenosine	HPLC [Vass <i>et al.</i> 2003]
Glutathione	HPLC [Corradi <i>et al.</i> 2003b]
Aldehydes	LC/MS [Corradi <i>et al.</i> 2003a; Corradi <i>et al.</i> 2003b], HPLC [Larstad <i>et al.</i> 2005]
TBARS	Spectrofluorimetry [Nowak <i>et al.</i> 1999]
DNA	PCR [Gessner <i>et al.</i> 2004; Carpagnano <i>et al.</i> 2005]
Electrolytes (sodium, potassium, calcium, magnesium, chloride)	Ion-selective electrodes [Eiffros <i>et al.</i> 2002], ion chromatography [Eiffros <i>et al.</i> 2002]
Keratin	Proteomics [Gianazza <i>et al.</i> 2003], ELISA [Jackson <i>et al.</i> 2007]
Cytokines	
IL-1β	EIA [Scheideler <i>et al.</i> 1993], multiplex bead array [Sack <i>et al.</i> 2006]
IL-2	Flow cytometry [Robroeks <i>et al.</i> 2006]
IL-4	Protein array [Matsunaga <i>et al.</i> 2006], flow cytometry [Robroeks <i>et al.</i> 2006], EIA [Shahid <i>et al.</i> 2002]
IL-5	ELISA [Profita <i>et al.</i> 2006]
IL-6	Multiplex bead array [Sack <i>et al.</i> 2006], EIA [Bucchioni <i>et al.</i> 2003; Carpagnano <i>et al.</i> 2003b], ELISA [Rozy <i>et al.</i> 2006]
IL-8	Protein array [Matsunaga <i>et al.</i> 2006], multiplex bead array [Sack <i>et al.</i> 2006], flow cytometry [Cunningham <i>et al.</i> 2000]
IL-10	Flow cytometry [Robroeks <i>et al.</i> 2006], multiplex bead array [Sack <i>et al.</i> 2006]

Table 1. Continued.

Biomolecule	Analytical method
Cytokines (continued)	
IL-12p70	Multiplex bead array [Sack <i>et al.</i> 2006]
IL-17	Protein array [Matsunaga <i>et al.</i> 2006]
Interferon-γ	EIA [Shahid <i>et al.</i> 2002], flow cytometry [Robroeks <i>et al.</i> 2006]
IGF-1	ELISA [Rozy <i>et al.</i> 2006]
Interferon-γ-inducible protein 10	Protein array [Matsunaga <i>et al.</i> 2006]
MIP-1α, MIP-1β	Protein array [Matsunaga <i>et al.</i> 2006]
PAI-1	ELISA [Rozy <i>et al.</i> 2006]
RANTES	Protein array [Matsunaga <i>et al.</i> 2006]
TGF-β	Protein array [Matsunaga <i>et al.</i> 2006]
TNF-α	RIA [Scheideler <i>et al.</i> 1993], protein array [Matsunaga <i>et al.</i> 2006], ELISA [Rozy <i>et al.</i> 2006], multiplex bead array [Sack <i>et al.</i> 2006]

Abbreviations: GC/MS, gas chromatography/mass spectrometry; EIA, enzyme immunoassay; ELISA, enzyme-linked immunosorbent assay; HPLC, high performance liquid chromatography.

## Monitoring asthma in childhood: lung function, bronchial responsiveness and inflammation

Eur Respir Rev  
2015; 24: 204–  
215

ERS TASK FORCE REVIEW  
ASTHMA IN CHILDHOOD

The measurement of EBC pH may be the most easily achievable measurement from EBC in a clinical setting since it can be performed onsite with relatively simple methods. Due to methodological issues and the lack of clinical trials of EBC in the monitoring of asthma, to date, EBC does not play a role in the monitoring of asthma in children.

# Deciphering Asthma Biomarkers with Protein Profiling Technology

Zhizhou Kuang, Jarad J. Wilson, Shuhong Luo, Si-Wei Zhu, and Ruo-Ping

TABLE 1: Cytokines as biomarkers in asthma

Cytokine targets	Typical physiologic functions	Potential application	Sample source
IL-4	Activating Th2 immunity; remodeling of vessel wall for eosinophil	Diagnosis, prediction	Serum
IL-5	Promoting eosinophil	Diagnosis, therapeutic	Sputum
IL-13	Mounting	Prediction	Exhaled breath condensate (EBC)
IL-25	Asthma	Therapeutic evaluation	BALF
IL-33	Asthma	Diagnosis, prediction	Exhaled breath condensate (EBC)
TSLP	Asthma	Diagnosis, prediction	BALF
Eotaxin	Asthma	Diagnosis, prediction	Sputum, BALF, serum
Eotaxin-2	Asthma	Diagnosis, prediction	Sputum, BALF, serum
Eotaxin-3	Asthma	Diagnosis, prediction	Sputum, BALF, serum
MCP-4/CCL17	Asthma	Diagnosis, prediction	Sputum, BALF, plasma
IL-9	Asthma	Diagnosis, prediction	Tissue, serum
CCL17	Asthma	Diagnosis, prediction	Tissue, sputum, BALF

TABLE 2: Cytokine biomarkers in asthma explored by using antibody array technology.

Cytokine panels

Interleukin-18, FGF, HGF, and SCGF $\beta$

GRO $\alpha$ /CXCL1, Eotaxin-2/CCL24, and PARC/CCL18

BDNF, IL-1b, and MCP-3a/CCL20

RANTES/CCL5, TNF $\alpha$  and TGF $\beta$ 1

TNF- $\alpha$  and RANTES

IL-4 and RANTES

Angiogenin, VEGF, and MCP-1

Authors [reference]

Patil et al. [110]

Kim et al. [111]

Hastie et al. [112]

Matsumaga et al. [113, 114]

Nakamura et al. [115]

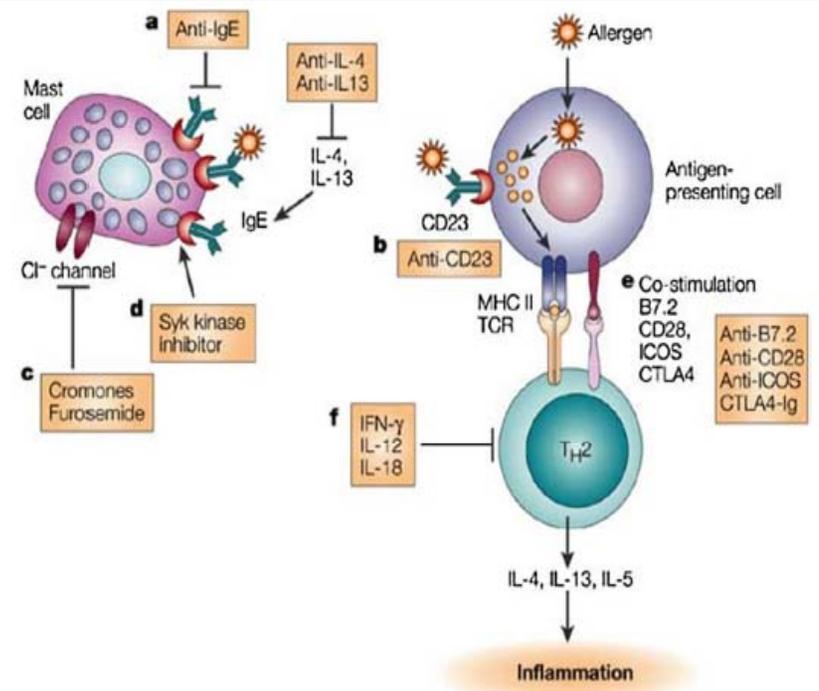
Matsumaga et al. [116]

Simcock et al. [117]

Volume 2015, Article ID 630637, 13 pages  
<http://dx.doi.org/10.1155/2015/630637>

**Table 1 Monoclonal antibodies and their targets**

Name	Target	Study phase	Route of administration
Omalizumab	IgE	Approved	Subcutaneous
Quilizumab	IgE	IIa	Subcutaneous
Ligelizumab	IgE	IIa	Subcutaneous
Lumiliximab	FcεRII (CD23)	IV/III	Oral
Daclizumab	IL2-R (CD25)	II	Intravenous
Lebrikizumab	IL-13	III	Subcutaneous
Mepolizumab	IL-5	III	Intravenous/Subcutaneous
Reslizumab	IL-5	III	Intravenous
Benralizumab	IL-5	IIb	Intravenous
Mogamulizumab	CCR4	III	Intravenous
Infliximab	TNF-α	II	Intravenous
Golimumab	TNF-α	IIa	Intravenous
Etanercept	TNF-α (soluble receptor)	II	Subcutaneous
Eculizumab	C5a	II	Intravenous
Canakimumab	IL-1β	IIb	Subcutaneous
SNG001 (Inhaled IFN-β 1a)	IFN-β	II	Inhalation





## Inflammatory Markers in Bronchoalveolar Lavage and in Bronchial Biopsy in Asthma during Remission\*

Antonio Foresi, M.D., F.C.C.P.; Giuseppina Bertorelli, M.D.;  
 Alberto Pesci, M.D., F.C.C.P.; Alfredo Chetta, M.D., F.C.C.P.; and  
 Dario Olivieri, M.D., F.C.C.P.

(Chest 1990; 98:528-35)

## Airway Inflammation Is Present during Clinical Remission of Atopic Asthma

M. VAN DEN TOORN, AJRCCM 2001; 164:2107-2113

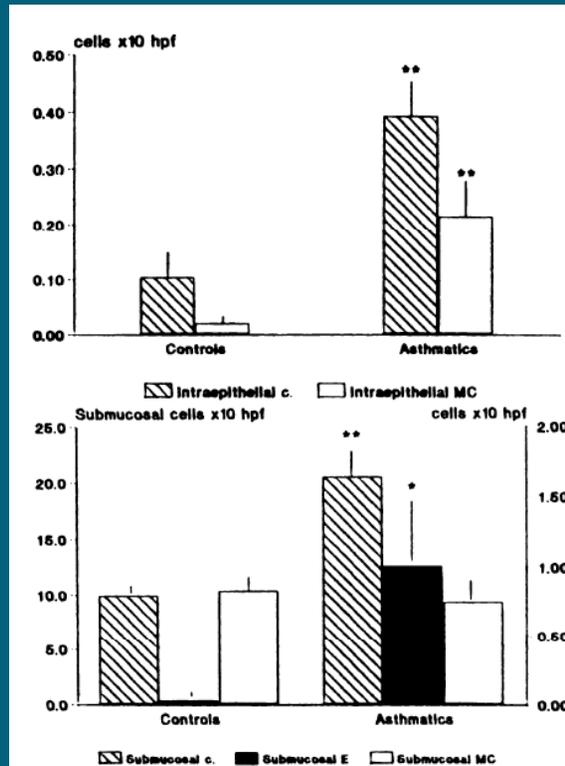
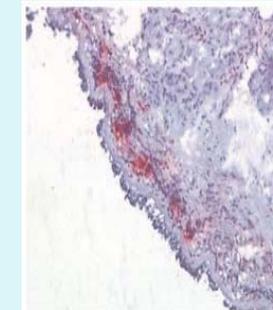
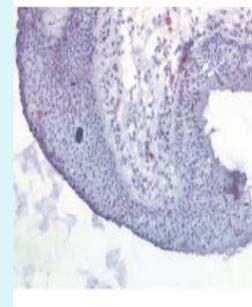
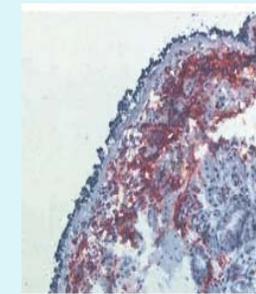
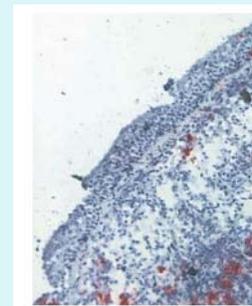


FIGURE 2. Differential cell count in the epithelium (*top*) and in the submucosa (*bottom*) from BB of asthmatic and control subjects. Values are mean and SE. MC, mast cells; E, eosinophils; \*,  $p < 0.025$ ; \*\*,  $p < 0.01$ .



# 7º Congreso Argentino de Neumonología Pediátrica

Jornada de Enfermería en Enfermedades Respiratorias Pediátricas



Jornada de Kinesiología Respiratoria

18, 19 y 20 de Noviembre de 2015

NH Gran Hotel Provincial - Mar del Plata, Buenos Aires

Hospital de Clínicas-UBA  
Neumonología Infantil: 5950-8585

CIRES: 4381-4245

e-mail: [figuejuan@gmail.com](mailto:figuejuan@gmail.com)

Gracias por su  
atención !!

