

## Editorial

## Nuevos biomarcadores del asma grave

### Novel Biomarkers in Severe Asthma

Eleftherios Zervas, Konstantinos Samitas y Mina Gaga\*

 7<sup>th</sup> Respiratory Medicine Dept. and Asthma Center, Athens Chest Hospital «Sotiria», Atenas, Grecia


Existe una asociación creciente entre el asma grave y diferentes fenotipos y endotipos específicos, así como con mayor morbilidad y costes sanitarios más elevados, y en esta enfermedad existe una importante necesidad terapéutica no satisfecha<sup>1</sup>. A pesar de que no se dispone de datos epidemiológicos sobre su prevalencia, probablemente el 5-10% de los pacientes asmáticos padecen asma grave y entre el 1-2% de estos pacientes padecen asma grave resistente/refractaria al tratamiento, observándose una considerable variación geográfica<sup>1,2</sup>.

El concepto de gravedad del asma ha evolucionado sustancialmente con el paso del tiempo. En la última reunión del grupo de trabajo conjunto de la ERS y la ATS, el asma grave se definió como aquella que requiere tratamiento con dosis altas de corticoides inhalados (CI) y un segundo fármaco (y/o corticoides sistémicos) para prevenir su descontrol, o que permanezca descontrolada a pesar de este tratamiento<sup>2</sup>. Sin embargo, cada vez está más reconocido que el asma grave no es una única enfermedad, como demuestra la gran variedad de presentaciones clínicas, características fisiopatológicas y resultados terapéuticos. Estudios efectuados en cohortes de pacientes con asma grave, como el estudio ENFUMOSA/BIOAIR, el TENOR/SARP, el estudio belga sobre asma grave y, más recientemente, el U-BIOPRED también han demostrado una heterogeneidad notable en la presentación clínica y en los mecanismos fisiopatológicos de la enfermedad en pacientes asmáticos graves. El asma se suele caracterizar por ser una enfermedad con T2 alta, asociada con atopia y/o inflamación eosinofílica de las vías aéreas. Con todo, la inflamación en el asma grave no siempre se caracteriza por la presencia de eosinofilia y de citocinas de tipo Th2, sino que en muchos casos puede presentar T2 baja y ser neutrofílica o paucigranulocítica<sup>3</sup>.

Los endotipos asmáticos con predominio de T2 muestran mayor expresión epitelial de citocinas de tipo Th2, tales como las interleucinas (IL)-4, IL-5 e IL-13. Aunque su naturaleza es heterogénea, la designación del endotipo con predominio de Th2 está basada, principalmente, en la presencia de inflamación eosinofílica de las vías aéreas, y la presencia de eosinófilos en esputo y/o sangre se considera un biomarcador relevante<sup>4</sup>. Otros biomarcadores bien

conocidos y establecidos del asma con predominio de T2 son el óxido nítrico (NO) exhalado, la IgE total y la periostina sérica. En un estudio publicado recientemente, Busse et al. definieron el nivel alto de activación inmunitaria T2 a partir de los puntos de corte siguientes: IgE  $\geq$  100 UI/ml, recuento de eosinófilos  $\geq$  300/ml y FeNO  $\geq$  30 partes por miles de millones<sup>5</sup>. En la actualidad, los valores de IgE total y de eosinófilos en sangre no solo se utilizan como biomarcadores de la enfermedad, sino que también son elementos básicos del algoritmo de tratamiento de un subgrupo específico de pacientes con asma grave elegibles para recibir tratamiento con fármacos anti-IgE (omalizumab), anti-IL-5 (mepolizumab) y anti-IL-4Ra (dupilumab). Además se ha observado que los asmáticos graves que muestran predominio de periostina responden mejor al tratamiento con el fármaco anti-IL-13 lebrikizumab. El estudio de Hanania et al. también demostró la utilidad de combinar biomarcadores en la enfermedad asmática grave con predominio de T2, al constatar que los pacientes con asma atópica grave con valores elevados de IgE y de marcadores T2, es decir, con altos niveles de eosinófilos, FeNO y periostina en sangre, respondían mejor al tratamiento con omalizumab<sup>6</sup>. La investigación más innovadora sobre biomarcadores del asma con T2 alta incluye también la angiopoyetina-1, la osteopontina, el GM-CSF y la IL-13.

La enfermedad con T2 baja inicialmente se había considerado una entidad bastante rara en el contexto del asma grave. Sin embargo, datos recientes han indicado que puede afectar hasta a 1/3 de los asmáticos graves<sup>7</sup>. Aunque el asma con T2 alta y atopia y/o eosinofilia es fácil de distinguir, no existe una definición ampliamente aceptada de enfermedad con T2 baja. En la mayoría de casos, el endotipo con T2 baja lo define la ausencia de marcadores de la inflamación mediada por Th2, y habitualmente se caracteriza por infiltración neutrofílica o, con menor frecuencia, paucigranulocítica de las vías aéreas. Pese a ello, no se ha alcanzado el consenso respecto al porcentaje de neutrófilos en esputo que permite definir el fenotipo de asma neutrofílica, y la literatura indica que se han utilizado diferentes valores de corte en un intervalo amplio, entre el 40-76%<sup>3</sup>. Además de la fórmula leucocitaria del esputo se están investigando otros biomarcadores específicos capaces de discriminar el asma con T2 baja del asma con T2 alta que en la práctica clínica aún no se aplican<sup>8</sup>. La IL-8, una citocina relacionada con la quimiotaxia y la desgranulación neutrofílica, es elevada en el esputo de pacientes con asma grave resistente al tratamiento y

\* Autor para correspondencia.  
Correo electrónico: [minagaga@yahoo.com](mailto:minagaga@yahoo.com) (M. Gaga).

se asocia con colonización por microorganismos potencialmente patógenos e inflamación neutrofílica en las vías aéreas<sup>9</sup>. Asimismo, en el esputo de pacientes con asma neutrofílica se observa un aumento de los receptores CXCR1 y CXCR2 de la IL-8. Otros biomarcadores del asma neutrofílica en fase de investigación son la mieloperoxidasa (MPO) y la elastasa de neutrófilos (NE), que se determinan principalmente en el esputo de asmáticos graves<sup>10</sup>. El TNF- $\alpha$  era un biomarcador prometedor y objetivo del tratamiento del asma neutrofílica grave, pero los resultados de los primeros estudios clínicos de este biomarcador fueron bastante decepcionantes. En los últimos tiempos, también se ha evaluado la IL-17, un biomarcador de la activación de la vía Th17 que causa inflamación de tipo no 2, y se ha demostrado la existencia de sólidas correlaciones entre la IL-17 y la IL-8 y los neutrófilos en esputo inducido y sangre de pacientes con asma grave<sup>11</sup>. Todos los posibles biomarcadores comentados anteriormente corresponden al endotipo de asma neutrofílica con T2 baja. No se dispone de biomarcadores característicos del subgrupo de pacientes con asma paucigranulocítica. Debido a que en esta población de pacientes no se observa un tipo inflamatorio predominante, es posible que otros marcadores de características cardinales del asma grave, por ejemplo, marcadores de la remodelación de la vía aérea, es decir, osteopontina o angiopoyetinas se puedan emplear como biomarcadores relevantes.

Para concluir, las estrategias actuales del manejo del asma grave incluyen el uso de biomarcadores para el fenotipado y la toma de decisiones terapéuticas. Aunque hoy en día disponemos de diversos biomarcadores consolidados para el asma grave con T2 alta, existe una clara necesidad de biomarcadores de la enfermedad grave con T2 baja. En la práctica clínica actual, el enfoque más lógico para

identificar el asma con T2 baja es tener en cuenta la ausencia de marcadores del asma atópica y/o eosinofílica. Un paso necesario para poder identificar futuros biomarcadores es conocer los mecanismos patogénicos subyacentes del endotipo con T2 baja.

## Bibliografía

1. Gaga M, Zervas E, Samitas K, Bel EH. Severe asthma in adults: An orphan disease? *Clin Chest Med*. 2012;33:571–83.
2. Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL, Bush A, Castro M, Sterk PJ, et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *Eur Respir J*. 2014;43:343–73.
3. Samitas K, Zervas E, Gaga M. T2-low asthma: Current approach to diagnosis and therapy. *Curr Opin Pulm Med*. 2017;23:48–55.
4. Ortega HG, Yancey SW, Mayer B, Gunsoy NB, Keene ON, Bleecker ER, et al. Severe eosinophilic asthma treated with mepolizumab stratified by baseline eosinophil thresholds: A secondary analysis of the DREAM and MENSA studies. *Lancet Respir Med*. 2016;4:549–56.
5. Busse WW, Holgate ST, Wenzel SW, Klekotka P, Chon Y, Feng J, et al. Biomarker profiles in asthma with high vs low airway reversibility and poor disease control. *Chest*. 2015;148:1489–96.
6. Hanania NA, Wenzel S, Rosen K, Hsieh HJ, Mosesova S, Choy DF, et al. Exploring the effects of omalizumab in allergic asthma: An analysis of biomarkers in the EXTRA study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;187:804–11.
7. Schleich F, Brusselle G, Louis R, Vandenplas O, Michils A, Pilette C, et al. Heterogeneity of phenotypes in severe asthmatics. The Belgian Severe Asthma Registry (BSAR). *Respir Med*. 2014;108:1723–32.
8. Schleich F, Sophie D, Renaud L. Biomarkers in the management of difficult asthma. *Curr Top Med Chem*. 2016;16:1561–73.
9. Green BJ, Wiriyachaiyorn S, Grainge C, Rogers GB, Kehagia V, Lau L, et al. Potentially pathogenic airway bacteria and neutrophilic inflammation in treatment resistant severe asthma. *PLoS One*. 2014;9:e100645.
10. Wood LG, Baines KJ, Fu J, Scott HA, Gibson PG. The neutrophilic inflammatory phenotype is associated with systemic inflammation in asthma. *Chest*. 2012;142:86–93.
11. Agache I, Ciobanu C, Agache C, Anghel M. Increased serum IL-17 is an independent risk factor for severe asthma. *Respir Med*. 2010;104:1131–7.