



# Asma neutrofílica

## Autor

Luis Alejandro Pérez de Llano

Servicio de Neumología. Hospital Universitario Lucus Augusti. Lugo, España

## Correspondencia

Luis Alejandro Pérez de Llano

Hospital Universitario Lucus Augusti

C/ Dr. Ulises Romero, 1. 27003 Lugo, España

Tel.: 982 29 60 00

E-mail: [eremos26@hotmail.com](mailto:eremos26@hotmail.com)

---

## Resumen

El asma neutrofílica se puede definir como “asma —con demostración de hiperrespuesta bronquial— en no fumadores que en su esputo tienen un recuento de neutrófilos  $\geq 76\%$  o bien  $> 65\%$  en dos ocasiones, o en fumadores sin obstrucción bronquial fija”.

Las células Th17 parecen tener un importante rol en el asma grave, especialmente en el reclutamiento y la expansión de neutrófilos. Los Th17 se caracterizan por la producción de IL-17A, IL-17F, IL-21 e IL-22, y se ha demostrado una correlación significativa entre la expresión bronquial de IL-17F y la presencia de neutrófilos. Se ha observado que el asma puede ser neutrofílica desde un inicio o puede suceder a un endotipo inflamatorio Th2 por la acción del tratamiento esteroideo, por inhalación de humo de tabaco o por cambios en la microbiota. Hasta el momento no existe un biomarcador que permita identificar el patrón neutrofílico, por lo que solo el esputo inducido sirve para este propósito. La neutrofilia en el esputo se relaciona con mayor gravedad del asma, mayor obstrucción bronquial y peor respuesta al tratamiento. Hasta la fecha, los resultados de los fármacos dirigidos específicamente contra el asma neutrofílica (anti-TNF- $\alpha$ , brodalumab, AZD5069) han sido negativos y el uso de la triple terapia inhalada y de macrólidos son las mejores opciones terapéuticas para estos pacientes.

---

## ¿Qué es y qué no es asma neutrofílica?

El análisis de esputo ha revelado que el 25-50% de los pacientes con asma sintomática muestran un patrón “no eosinofílico”<sup>1-2</sup>, porcentaje que ha llegado hasta un 64% en el estudio de McGrath et al.<sup>3</sup>, aun incluyendo a pacientes con una edad media de 30 años y sin tratamiento con corticoides inhalados (CI). El concepto de “asma no eosinofílica” incluye dos patrones inflamatorios en esputo: neutrofílico y paucigranulocítico.

La definición de *asma neutrofílica* descansa sobre el recuento celular en el esputo, y se adopta un umbral  $\geq 76\%$ <sup>4</sup>. Pero no todos los autores aceptan este porcentaje, y el grupo de la Universidad McMaster define el asma neutrofílica como un porcentaje de neutrófilos superior al 65% en, al menos, dos ocasiones<sup>5</sup>. Se

debe tener en cuenta que el neutrófilo es la célula más numerosa en el recuento celular del esputo, tanto en asmáticos como en personas sanas.

El asma neutrofílica se caracteriza anatomopatológicamente por la ausencia de remodelado, en contra de lo que ocurre en el asma eosinofílica. Además, es importante reseñar que eosinofilia y neutrofilia no son mutuamente excluyentes. Un estudio de Wenzel et al.<sup>6</sup> dividió a veinte pacientes con asma grave en eosinofílicos y no eosinofílicos, comprobando que el número de neutrófilos no difería de forma significativa en ambos grupos. Redundando en ello, en un estudio en el que se incluyó a 12 controles sanos, 10 asmáticos leves y 8 pacientes graves, Kikuchi

et al. encontraron una correlación significativa entre la presencia de eosinófilos y neutrófilos en el esputo de los pacientes graves<sup>7</sup>.

La neutrofilia en el esputo es menos estable que la eosinofilia, pero el estudio de Loza et al.<sup>8</sup> examinó la estabilidad del recuento celular en esputo a lo largo de un año en dos cohortes (ADEPT, con 156 asmáticos, y U-BIOPRED, con 82). Identificaron cuatro clústeres, y entre ellos el clúster neutrofilico mostró una apreciable estabilidad a lo largo del tiempo (coeficiente de 0,74).

Cabe preguntarse si el término “asma Th2 bajo” equivale a asma neutrofilica, pero, desgraciadamente, el grupo de San Francisco que desarrolló el concepto de “Th2 alto y Th2 bajo” no ofrece datos en sus publicaciones que permitan conocer qué porcentaje de pacientes con Th2 bajo tienen asma neutrofilica. Es lógico pensar que no el 100% (los clasificados como paucigranulocíticos también estarían en este grupo), aunque sí un porcentaje apreciable de pacientes con Th2 bajo serían neutrofilicos.

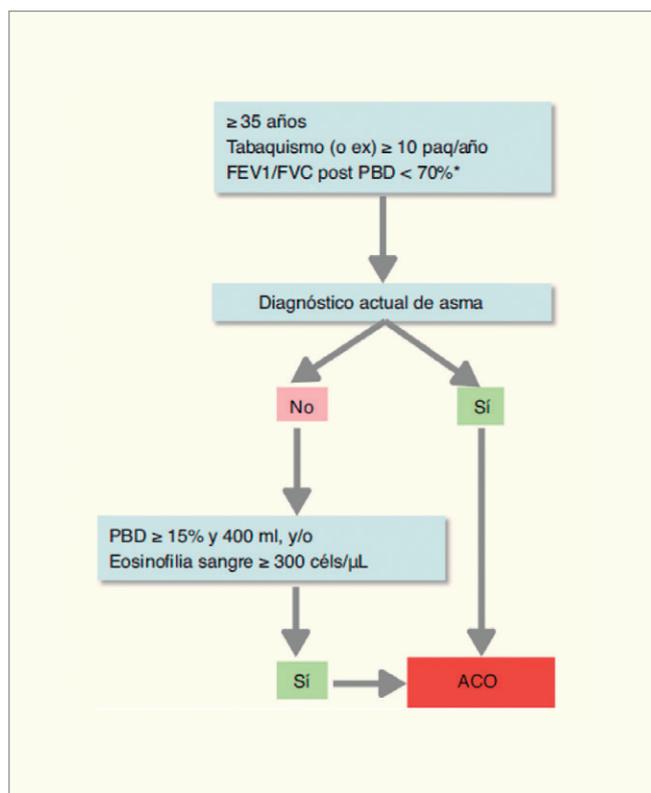
Es bien sabido que el tabaco es un factor que promueve la neutrofilia en el asma y que, al mismo tiempo, puede dar lugar a una obstrucción fija (situación entendida como *asthma-COPD overlap*: ACO). Esto plantea la duda de si es posible diagnosticar un asma neutrofilica en fumadores. Si un paciente es fumador de  $\geq 10$  paquetes/año, tiene una obstrucción bronquial fija y  $\geq 76\%$  de neutrófilos en el esputo y está diagnosticado de asma, cumpliría criterios de ACO de acuerdo con el consenso SEPAR (Figura 1)<sup>9</sup>. En consecuencia, siendo estrictos, un paciente fumador solo podría ser diagnosticado de asma neutrofilica si no tuviese una obstrucción fija.

Con todo lo anterior podríamos proponer una definición de *asma neutrofilica* como “asma —con demostración de hiperrespuesta bronquial— en no fumadores que en su esputo tienen un recuento de neutrófilos  $\geq 76\%$  o bien  $> 65\%$  en dos ocasiones, o en fumadores sin obstrucción bronquial fija”. Puede tener dos subtipos: sin o con eosinofilia (“patrón mixto”). Si este tipo de asma tiene una fisiopatología diferente al “asma clásica” (Th2 alta) y distinta respuesta al tratamiento no parece que tenga mucho sentido llamarla asma, pero se hace así porque no hay otro nombre que la distinga y, además, la realidad nos muestra que no hay “formas puras” de la enfermedad y que los diferentes endotipos pueden coexistir o sucederse en determinados pacientes.

## Biología del neutrófilo

Los neutrófilos tienen un papel fundamental en la respuesta inmune innata. Su papel principal es eliminar a los microbios invasores, proceso que se sigue de la liberación de enzimas granulares, proteínas y moléculas reactivas de oxígeno. Tienen una vida media de 6-8 horas y su producción en la médula ósea (MO) está controlada por una citocina: G-CSF. Parte de la población de neutrófilos queda retenida en el estroma de la MO por la influencia del eje CXCR4/SDF-1. Durante el proceso de maduración, la expresión de CXCR4 disminuye, lo que facilita la liberación de los neutrófilos. Una vez liberados, la mitad de la población neutrofilica permanece en la sangre, mientras que la otra mitad se distribuye en los tejidos (*pool* marginal): hígado,

Figura 1. Flujograma de confirmación diagnóstica de ACO



bazo, MO. El pulmón no es un lugar de residencia habitual de los neutrófilos.

En situaciones de inflamación crónica, la vida media de los neutrófilos puede verse ampliada hasta 3-5 días. Una vez en los tejidos inflamados, los neutrófilos pueden retornar a la sangre o incluso a órganos linfáticos. En circunstancias homeostáticas, los neutrófilos están presentes en la circulación predominantemente en una forma madura (neu-2). En situaciones de estrés inmunológico, se movilizan en gran número otros dos fenotipos: en bandas (neu-1) e hipersegmentados (neu-3). Las características de los tres morfotipos se resumen en la Tabla 1<sup>10</sup>. En el caso del asma grave, en especial durante una exacerbación, podría haber una variación en los diferentes porcentajes habituales de neutrófilos como consecuencia de la liberación de una serie de mediadores desde la célula epitelial (LTB<sub>4</sub>, IL-8, IL-1 $\beta$ , IL-17A). Estos factores podrían aumentar la vida media de los neutrófilos y su potencial inflamatorio y también ayudar a su potencial transformación en otras células, como la célula híbrida neutrófilo-APC, que puede interactuar con las células T para implementar una respuesta inmune predominantemente neutrofilica. El grado de activación de los neutrófilos se puede medir mediante un test de dihidrorrodamina para valorar el estado oxidativo o por citometría de flujo, “marcando” la expresión superficial de proteínas granulares (CD63+ y CD66b+).

**Tabla 1. Diferentes morfotipos de neutrófilos**

	<b>Inmaduros</b>	<b>Maduros</b>	<b>Hipersegmentados</b>
Morfología del núcleo	Banda	Segmentada	Hipersegmentada
L-selectina (CD62L)	+	+	-
FC $\gamma$ RIII (CD16)	-	+	+
Supresión de LT	-	-	+
Vida media	6-8 h	6-8 h	Días
Activados	-	-	+
Antimicrobianos	-	+	+

## ¿CÓMO LLEGA EL NEUTRÓFILO A LA VÍA AÉREA?

Hay varias quimiocinas que se han implicado en el reclutamiento de neutrófilos en las vías aéreas, como GRO $\alpha$ , IL-8, CXCL10 o CCL2, habiéndose encontrado niveles de estos mediadores elevados en el esputo.

Antes del descubrimiento de las células Th17, las células Th1, cuya diferenciación está mediada por IL-12 producida por células dendríticas y por IFNs de tipo I y que requiere la expresión del factor de transcripción T-bet, eran las responsables de la neutrofilia que se puede observar en algunos asmáticos. De hecho, se ha visto que en casos de asma grave el número de células Th1 es mayor, así como el de citocinas Th1, como IFN $\gamma$  y TNF- $\alpha$ . Sin embargo, el tratamiento anti-TNF con golimumab ha sido ineficaz en asma grave, lo que hace muy improbable algún progreso terapéutico en esta vía.

Las células Th17 parecen tener un importante rol en el asma grave, especialmente en el reclutamiento y la expansión de neutrófilos. Aunque la principal función de los Th17 es la protección contra hongos y bacterias extracelulares, existe documentación experimental de que estas células pueden dirigir la inflamación tisular en ciertas enfermedades autoinmunes. Los Th17 se caracterizan por la producción de IL-17A, IL-17F, IL-21 e IL-22. Su diferenciación está regulada por la IL-23, que está estructuralmente emparentada con la IL-12. La IL-17A/F induce la liberación de quimiocinas como CXCL1 (GRO $\alpha$ ), CXCL8 (IL-8) y GM-CSF por las células epiteliales y células del músculo liso, sustancias relacionadas con la infiltración neutrofílica. La IL-17A/F actúa sobre una multiplicidad de células que responden con la sobreproducción de citocinas proinflamatorias, quimiocinas y metaloproteasas. Un estudio de Sorbello et al., que reclutó a 14 pacientes con asma alérgica leve y a otros 14 con asma alérgica grave, mostró una correlación significativa entre la expresión bronquial de IL-17F y la presencia de neutrófilos<sup>11</sup>. Se ha publicado que existe un aumento de la expresión de citocinas Th17 en la mucosa bronquial de pacientes con asma neutrofílica muy propensos a la exacerbación<sup>12</sup>. Además, Siew et al.<sup>13</sup> encontraron que la expresión de IL-17, IL-6, IL-8 y el número de neutrófilos está aumentada en asmáticos fumadores respecto a lo que se observa en no fumadores. La correlación entre IL-17 e IL-8 y neutrófilos fue significativa. Por ello concluyen que la inflamación neutrofílica de asmáticos fumadores podría estar relacionada, al menos en parte, con la producción de IL-17 por las células epiteliales.

Por otra parte, se ha visto que los linfocitos Th2 manifiestan plasticidad en su diferenciación. Se pueden transdiferenciar en células duales Th2/Th17. Liu et al. han descrito tres endotipos inflamatorios asmáticos: Th2 predominante, Th2/Th17 predominante y Th2/Th17 bajo. El endotipo Th2/Th17 dual se caracterizó por la presencia de estas células en el BAL de asmáticos, capaces de liberar IL-4 e IL-17 al mismo tiempo. En este endotipo cabría esperar una celularidad mixta eosinofílica-neutrofílica, pero solo se apreciaron eosinófilos. Por el contrario, la presencia de neutrófilos ocurría en el endotipo Th2/Th17 bajo. En este se encontraron dos subendotipos, uno neutrofílico y otro paucigranulocítico<sup>14</sup>. Había un importante porcentaje (60%) de infección subclínica.

## ¿Es el asma neutrofílica un endotipo innato de la enfermedad o es adquirido?

El grupo de Fleming et al.<sup>15</sup> demostró que puede haber un asma neutrofílica en niños escolares: presentaban este patrón un 10% de los niños con asma grave y un 25% de los que tenían asma de leve a moderada. Por lo tanto, el asma puede ser neutrofílica desde un inicio o puede evolucionar a un endotipo inflamatorio Th2 por la acción del tratamiento esteroideo, por inhalación de humo de tabaco o por cambios en la microbiota.

## EFEECTO DEL TRATAMIENTO ESTEROIDEO

Los corticoides, ya sean orales o inhalados, tienen un demostrado efecto antiapoptótico sobre el neutrófilo. El grupo de Hamilton diseñó un estudio en el que tres grupos de diez asmáticos eran tratados con corticoides a las dosis necesarias para controlar la eosinofilia en el esputo. El primer grupo precisaba prednisona oral, el segundo más de 500  $\mu$ g de fluticasona o equivalente y el tercero menos de 500. Observaron que los pacientes tratados con prednisona oral presentaban más neutrofilia que los tratados con corticoides inhalados. Sin embargo, no hubo diferencias significativas en el estado de activación entre los tres grupos, lo que hizo pensar que la diferencia en neutrófilos se debe más al efecto del tratamiento que a la gravedad de la enfermedad<sup>16</sup>.

El grupo de Cowan incluyó a 94 asmáticos en un estudio en el que retiraron el tratamiento de forma progresiva hasta la pérdida de control o hasta el día 28. Entonces, trataron con 100  $\mu$ g de

fluticasona a los que mostraban hiperrespuesta bronquial. Midieron qué ocurrió con el patrón celular del esputo al final de la retirada terapéutica y después del tratamiento con el corticoide inhalado, apreciando que se redujo el porcentaje de pacientes con eosinofilia y se incrementó la proporción de pacientes con neutrofilia<sup>17</sup>.

## EFFECTO DEL TABACO SOBRE LA NEUTROFILIA BRONQUIAL

Por su parte, Thomson et al.<sup>18</sup> llevaron a cabo un estudio con asmáticos graves de los cuales 461 eran no fumadores, 210 exfumadores y 69 fumadores activos. Comprobaron que el hecho de fumar activamente se asociaba con menor número de eosinófilos en esputo y más neutrófilos respecto a los no fumadores, resultados similares a los reportados por Siew et al. y anteriormente mencionados<sup>13</sup>.

## CAMBIOS EN LA MICROBIOTA

La microbiota es el conjunto de microorganismos que se localizan de manera normal en los diferentes órganos (conviven de forma simbiótica). El conjunto total de los genes de nuestra microbiota es el microbioma. Durante mucho tiempo se había asumido la idea de que las vías aéreas inferiores eran estériles, pero las nuevas técnicas de análisis molecular microbiológico han refutado esta afirmación. Accediendo a las vías aéreas inferiores mediante BAL, cepillo protegido, biopsia bronquial o esputo inducido, se ha comprobado que los asmáticos tienen un microbioma anormal en comparación con los individuos sanos<sup>19</sup>.

Se ha demostrado que la microbiota actúa a través de los receptores Toll-like (TLRs) de la superficie epitelial para condicionar a las células dendríticas pulmonares para producir TGF- $\beta$ , lo que a su vez influye en la producción de IgA en el pulmón. Los hongos respiratorios, bacterias y virus son reconocidos por los TLRs, *RIG-I-like helicases* y *NOD-like receptors*, los cuales, al ser estimulados, activan el *nuclear factor  $\kappa$ B group transcription factors* (NF $\kappa$ B) con la posible inducción de más de cien genes proinflamatorios. Los microorganismos pueden alterar la permeabilidad del epitelio, aumentando el riesgo de infección y también el potencial dañino de sucesivas exposiciones alérgicas.

Durack et al. realizaron un estudio en 42 asmáticos alérgicos no tratados, en 21 individuos alérgicos sin asma y en 21 controles, obteniendo muestras con cepillo protegido con el objeto de hacer una secuenciación genética del 16S rRNA para analizar el mapa del microbioma. Se apreciaron diferencias en la composición del microbioma (lactobacilos y sphingo están disminuidos) en asmáticos respecto a los otros dos grupos. De forma interesante, comprobaron que la carga bacteriana era mucho menor en los casos de patrón inflamatorio Th2 alto. Aleatorizaron a los pacientes con asma alérgica a recibir fluticasona o placebo durante seis semanas y observaron que la respuesta a la fluticasona estaba ligada a diferencias en el microbioma inicial y que el tratamiento resultó en cambios en el microbioma final<sup>20</sup>.

Simpson et al.<sup>21</sup> incluyeron en un estudio a 30 pacientes con asma eosinofílica o paucigranulocítica mal controlada a pesar de seguir un tratamiento con CI y a otros 16 con asma neutrofilica refractaria. Obtuvieron muestras de esputo y observaron que

los adultos con asma neutrofilica tenían una menor diversidad bacteriana. La PCR confirmó la presencia de *H. influenzae* en 35 (76%) de los asmáticos mal controlados. Green et al. estudiaron el esputo de 28 asmáticos graves resistentes al tratamiento. Encontraron que la colonización de la vía aérea con gérmenes potencialmente patógenos se asociaba con más obstrucción bronquial y con inflamación neutrofilica<sup>22</sup>.

## Resumen de la patogenia del asma neutrofilica

De todo lo precedente se puede extraer que la neutrofilia es el fenotipo inflamatorio predominante en un porcentaje de asmáticos, que existe evidencia de que la presencia de neutrófilos puede ser mediada por IL-17, aunque hay cierta controversia al respecto, y que hay una relación entre neutrofilia e infección subclínica por gérmenes patógenos. Esto origina la hipótesis de que cambios en la microbiota podrían aumentar la respuesta inflamatoria mediada por IL-17 y, como resultado de esto, la presencia de neutrófilos en el árbol bronquial. Esta secuencia tiene sentido, pero no ha sido probada en humanos, aunque sí hay un estudio publicado por Essilfie et al. con ratones a los que se les indujo asma con la administración intraperitoneal e intranasal de ovoalbúmina<sup>23</sup>. Se les infectaba después con *H. influenzae* y se pudo observar que esta infección reducía la inflamación Th2 y aumentaba la neutrofilia en el BAL; que esta neutrofilia se correlacionó en tiempo y en intensidad con una respuesta inflamatoria Th17; y que la supresión de esta respuesta inflamatoria Th17 por un Ac monoclonal abortó la neutrofilia.

Son necesarios estudios en humanos que refuercen esta hipótesis y también que expliquen por qué algunos pacientes manifiestan un patrón neutrofilico desde la infancia, explorando su relación con infecciones tempranas y con sucesos intraútero.

## Biomarcadores de asma neutrofilica

El hecho de que la definición de *asma neutrofilica* descansa sobre el recuento celular en esputo supone un problema, ya que es una prueba inaccesible para la mayoría de los centros. El valor de los neutrófilos en sangre, un valor normal de eosinófilos en sangre o un cociente sanguíneo neutrófilos/linfocitos elevado no permite identificar neutrofilia en el esputo<sup>24,25</sup>. El estudio de Zhang et al.<sup>25</sup> mostró que el número de neutrófilos en sangre y los cocientes neutrófilos/linfocitos, eosinófilos/neutrófilos y plaquetas/linfocitos son pobres predictores de neutrofilia en el esputo.

Baines et al.<sup>26</sup> analizaron la expresión genética en esputo de 47 asmáticos con un patrón eosinofílico, neutrofilico y paucigranulocítico, y también en controles sanos. Posteriormente validaron sus hallazgos en una población de 59 asmáticos. Después de una serie de técnicas estadísticas se quedaron con un grupo de seis genes. Una expresión elevada de CLC (gen de la proteína de Charcot-Leyden), CPA3 (carboxipeptidasa 3) y DNASE1L3 (desoxirribonucleasa 1 like 3) definía asma eosinofílica, mientras que una expresión elevada de IL1 $\beta$ , ALPL (fosfatasa alcalina) y CXCR2 —*chemokine (C-X-C motif) receptor*— caracterizaba asma neutrofilica. Esta clasificación predecía mejor la respuesta a corticoides inhalados que el simple porcentaje de eosinófilos en el esputo. Esta firma genética pudo discriminar bien asma

eosinofílica de no eosinofílica (AUC 89,6%), asma paucigranulocítica (AUC 92,6%), asma neutrofílica (AUC 91,4%) y controles sanos (AUC 97,6%), al mismo tiempo que pudo discriminar entre pacientes con asma neutrofílica y paucigranulocítica (AUC 85,7%) y controles sanos (AUC 90,8%).

En definitiva, es preciso avanzar en el desarrollo de biomarcadores que identifiquen a los pacientes con asma neutrofílica, algo que hasta el momento no se ha logrado.

## Implicaciones clínicas

La mayoría de los estudios que han tratado de asociar fenotipo neutrofílico con características del asma son estudios transversales (recordemos que el fenotipo no es estable), en los que se definió la gravedad del asma en base a la dosis de corticoides (influyen en el número de neutrófilos) y que no examinaron con métodos objetivos si había una infección activa en ese momento.

### GRAVEDAD DE LA ENFERMEDAD

En general, estos estudios demuestran que —en esputo, BAL o biopsia bronquial— el número de neutrófilos, la expresión del gen para la IL-8 o los niveles de esta o de su receptor están aumentados en asmáticos graves en comparación con los que lo son menos<sup>27-29</sup>.

En un estudio que incluyó a 20 controles sanos, 30 pacientes con asma no refractaria y 60 pacientes con asma refractaria, se apreció que el porcentaje de neutrófilos en el BAL era mayor en pacientes con asma refractaria que en pacientes bien controlados. Sin embargo, no había diferencias en el porcentaje de eosinófilos<sup>30</sup>. Un análisis de clústeres de la cohorte SARP<sup>29</sup> incluyó a 423 asmáticos que fueron clasificados en cuatro clústeres diferentes (A, B, C y D). Los clústeres A y B eran de asma leve-moderada y los clústeres C y D de asma moderada-grave.

La presencia de un patrón neutrofílico o mixto eosinofílico-neutrofílico era mayoritaria en los clústeres C y D.

### OBSTRUCCIÓN BRONQUIAL. PÉRDIDA DE FUNCIÓN PULMONAR. HIPERRESPUESTA BRONQUIAL

En un estudio clásico del grupo de Woodruff, que incluyó a 205 adultos asmáticos, se apreció que la eosinofilia y la neutrofilia en la vía aérea contribuyen de forma independiente a la obstrucción bronquial, pero solo la eosinofilia lo hace en lo referente a la HRB<sup>4</sup>.

## Neutrofilia en las exacerbaciones

Fahy et al. observaron que en pacientes que acudían a urgencias por una exacerbación asmática había una prominente neutrofilia en el esputo. Muchos de estos pacientes habían experimentado síntomas compatibles con una infección respiratoria los días previos, lo que hace pensar que este haya sido el mecanismo precipitante. Curiosamente, esta neutrofilia persistía en la fase de recuperación, lo que ha sustentado la hipótesis de que las proteasas liberadas por los neutrófilos podrían ser clave en la digestión de los tapones mucosos<sup>31</sup>.

## Tratamiento

Hasta la fecha, los resultados de los fármacos dirigidos específicamente contra el asma neutrofílica han sido negativos. El problema de estos estudios (Tabla 2) es que no fueron estratificados por el fenotipo inflamatorio.

Tabla 2. Tratamientos específicos para el endotipo asmático neutrofílico

	Acción	n	Pacientes	FEV <sub>1</sub>	Síntomas	Exacerbaciones
<b>Golimumab</b>	Anti-TNF	309	AGNC (CIs-LABA).	=	=	=
<b>Infliximab</b>	Anti-TNF	38	AM (CIs).	?	?	↓
<b>Brodalumab</b>	Anti-IL17	302	AMG (CIs).	=	=	=
<b>GSK2190915</b>	Anti-FLAP		AMG (CIs-LABA).Neutrofilia en esputo.	=	=	?
<b>SCH527123</b>	Anti-CXCR2R	34	AMG (CIs-LABA). Neutrofilia en esputo.	=	=	?
<b>AZD5069</b>	Anti-CXCR2R	640	AGNC (CIs-LABA).Neutrofilia en sangre.	=	=	=

FLAP: proteína activadora de la 5-lipooxigenasa (LTB<sub>4</sub> es un potente quimioattractor de neutrófilos); AGN: asma grave no controlada; AM: asma moderada; AMG: asma moderada-grave.

Después de los primeros fracasos con los anti-TNF- $\alpha$  —no lograron una mejoría clínica evidente y aumentaron el riesgo de neoplasia pulmonar<sup>32</sup>— se ha explorado la efectividad de un monoclonal —brodalumab— que es una IgG2 humana que bloquea el receptor IL-17RA, lo que bloquea la actividad biológica tanto de la IL17-A como de la IL17-F. En este estudio se encontraron algunos beneficios sintomáticos en pacientes con un alto grado de reversibilidad, pero sin mejoría funcional y con un aumento de las infecciones respiratorias<sup>33</sup>.

Paul O'Byrne et al. probaron un antagonista del CXCR2 en el tratamiento de pacientes con asma grave no controlada. AZD5069 es un antagonista del receptor de la quimiocina CXCR2 que bloquea el efecto de la IL-8. El estudio es un fase 2b de 6 meses de duración e incluyó a 640 asmáticos que estaban mal controlados a pesar de recibir dosis altas de un CI y un LABA. El perfil neutrofílico de la inflamación bronquial fue definido por los valores en sangre, lo que es criticable. Los asmáticos que recibieron AZD5069 vieron reducido el recuento de neutrófilos en sangre en más del 20,5% después de 6 meses con la medicación a dosis de 45 mg, pero no se vieron diferencias respecto al brazo placebo en exacerbaciones, síntomas o función pulmonar<sup>34</sup>. Quizás la selección de pacientes no haya sido la adecuada o bien la reducción de neutrófilos no haya sido suficiente para conseguir efectos clínicos.

Más allá de la triple terapia, que se ha mostrado eficaz en todo tipo de asmáticos, quizás el tratamiento más aplicable en el momento actual sean los macrólidos. A este respecto cabe citar el estudio de Brusselle et al.<sup>35</sup>, que mostró una reducción de exacerbaciones —en un subgrupo de pacientes con asma “no eosinofílica”— al añadir azitromicina a una combinación en pacientes con al menos dos exacerbaciones graves en el año previo o infecciones que hubiesen precisado antibiótico. Estos resultados fueron ratificados por el estudio AMAZES<sup>36</sup>, que incluyó a 420 asmáticos no controlados con una combinación y los aleatorizó para recibir 500 mg de azitromicina cada 48 horas o placebo. Después de 48 semanas, la azitromicina demostró reducir las exacerbaciones de 1,86 por paciente y año a 1,07, y esto ocurrió independientemente del endotipo asmático y también del crecimiento o no de microorganismos potencialmente patógenos en el esputo de los asmáticos.

.....

## Bibliografía

1. Pavord ID, Brightling CE, Woltmann G, Wardlaw AJ. Non-eosinophilic corticosteroid unresponsive asthma. *Lancet*. 1999;353:2213–4.
2. Green RH, Brightling CE, Woltmann G, Parker D, Wardlaw AJ, Pavord ID. Analysis of induced sputum in adults with asthma: identification of subgroup with isolated sputum neutrophilia and poor response to inhaled corticosteroids. *Thorax*. 2002;57:875–9.
3. McGrath KW, Icitovic N, Boushey HA, Lazarus SC, Sutherland ER, Chinchilli VM, et al.; Asthma Clinical Research Network of the National Heart, Lung, and Blood Institute. A large subgroup of mild-to-moderate asthma is persistently noneosinophilic. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;185:612–9.
4. Woodruff PG, Khashayar R, Lazarus SC, Janson S, Avila P, Boushey HA, et al. Relationship between airway inflammation, hyperresponsiveness, and obstruction in asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2001;108:753–8.
5. Nair P, Aziz-Ur-Rehman A, Radford K. Therapeutic implications of “neutrophilic asthma”. *Curr Opin Pulm Med*. 2015;21:33–8.
6. Wenzel SE, Schwartz LB, Langmack EL, Halliday JL, Trudeau JB, Gibbs RL, et al. Evidence that severe asthma can be divided pathologically into two inflammatory subtypes with distinct physiologic and clinical characteristics. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;160:1001–8.
7. Kikuchi S, Nagata M, Kikuchi I, Hagiwara K, Kanazawa M. Association between neutrophilic and eosinophilic inflammation in patients with severe persistent asthma. *Int Arch Allergy Immunol*. 2005;137 Suppl 1:7–11.
8. Loza MJ, Djukanovic R, Chung KF, Horowitz D, Ma K, Branigan P, et al.; ADEPT (Airways Disease Endotyping for Personalized Therapeutics); U-BIOPRED (Unbiased Biomarkers for the Prediction of Respiratory Disease Outcome Consortium) investigators. Validated and longitudinally stable asthma phenotypes based on cluster analysis of the ADEPT study. *Respir Res*. 2016;17:165.
9. Plaza V, Álvarez F, Calle M, Casanova C, Cosío BG, López-Viña A, et al. Consensus on the Asthma-COPD Overlap Syndrome (ACOS) Between the Spanish COPD Guidelines (GesEPOC) and the Spanish Guidelines on the Management of Asthma (GEMA). *Arch Bronconeumol*. 2017;53:443–9.
10. Buijnzeel PL, Uddin M, Koenderman L. Targeting neutrophilic inflammation in severe neutrophilic asthma: can we target the disease-relevant neutrophil phenotype? *J Leukoc Biol*. 2015;98:549–56.
11. Sorbello V, Ciprandi G, Di Stefano A, Massaglia GM, Favatà G, Conticello S, et al. Nasal IL-17F is related to bronchial IL-17F/neutrophilia and exacerbations in stable atopic severe asthma. *Allergy*. 2015;70:236–40.
12. Ricciardolo FLM, Sorbello V, Folino A, Gallo F, Massaglia GM, Favatà G. Identification of IL-17F/frequent exacerbator endotype in asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;140:395–406.
13. Siew LQC, Wu SY, Ying S, Corrigan CJ. Cigarette smoking increases bronchial mucosal IL-17A expression in asthmatics, which acts in concert with environmental aeroallergens to engender neutrophilic inflammation. *Clin Exp Allergy*. 2017;47:740–50.

14. Liu W, Liu S, Verma M, Zafar I, Good JT, Rollins D, et al. Mechanism of TH2/TH17-predominant and neutrophilic TH2/TH17-low subtypes of asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;139:1548–58.
15. Fleming L, Tsartsali L, Wilson N, Regamey N, Bush A. Sputum inflammatory phenotypes are not stable in children with asthma. *Thorax.* 2012;67:675–81.
16. Al-Samri MT, Benedetti A, Préfontaine D, Olivenstein R, Lemièrè C, Nair P, et al. Variability of sputum inflammatory cells in asthmatic patients receiving corticosteroid therapy: A prospective study using multiple samples. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;125:1161–3.
17. Cowan DC, Cowan JO, Palmay R, Williamson A, Taylor DR. Effects of steroid therapy on inflammatory cell subtypes in asthma. *Thorax.* 2010;65:384–90.
18. Thomson NC, Chaudhuri R, Heaney LG, Bucknall C, Niven RM, Brightling CE, et al. Clinical outcomes and inflammatory biomarkers in current smokers and exsmokers with severe asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2013;131:1008–16.
19. Hilty M, Burke C, Pedro H, Cardenas P, Bush A, Bossley C, et al. Disordered microbial communities in asthmatic airways. *PLoS One.* 2010;5:e8578.
20. Durack J, Lynch S, Nariya S, Bhatka NR, Beigelman A, Castro M, et al.; National Heart, Lung, and Blood Institute’s “AsthmaNet”. Features of the bronchial bacterial microbiome associated with atopy, asthma, and responsiveness to inhaled corticosteroid treatment. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;140:63–75.
21. Simpson JL, Daly J, Baines KJ, Yang IA, Upham JW, Reynolds PN, et al. Airway dysbiosis: *Haemophilus influenzae* and *Tropheryma* in poorly controlled asthma. *Eur Respir J.* 2016;47:792–800.
22. Green BJ, Wiriyachaiporn 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.
23. Essilfie AT, Simpson JL, Horvat JC, Preston JA, Dunkley ML, Foster PS, et al. *Haemophilus influenzae* infection drives IL-17-mediated neutrophilic allergic airways disease. 2011;7:e1002244.
24. Hastie AT, Moore WC, Li H, Rector BM, Ortega VE, Pascual RM, et al.; National Heart, Lung, and Blood Institute’s Severe Asthma Research Program. Biomarker surrogates do not accurately predict sputum eosinophil and neutrophil percentages in asthmatic subjects. *J Allergy Clin Immunol.* 2013;132:72–80.
25. Zhang XY, Simpson JL, Powell H, Yang IA, Upham JW, Reynolds PN, et al. Full blood count parameters for the detection of asthma inflammatory phenotypes. *Clin Exp Allergy.* 2014;44:1137–45.
26. Baines KJ, Simpson JL, Wood LG, Scoot RJ, Fibbens NL, Powell H, et al. Sputum gene expression signature of 6 biomarkers discriminates asthma inflammatory phenotypes. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;133:997–1007.
27. Shannon J, Ernst P, Yamauchi Y, Olivenstein R, Lemièrè C, Foley S, et al. Differences in airway cytokine profile in severe asthma compared to moderate asthma. *Chest.* 2008;133:420–6.
28. Macedo P, Hew M, Torrego A, Jouneau S, Oates T, Durham A, et al. Inflammatory biomarkers in airways of patients with severe asthma compared with non-severe asthma. *Clin Exp Allergy.* 2009;39:1668–76.
29. Moore WC, Hastie AT, Li X, Li H, Busse WW, Jarjour NN, et al.; National Heart, Lung, and Blood Institute’s Severe Asthma Research Program. Sputum neutrophil counts are associated with more severe asthma phenotypes using cluster analysis. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;133:1557–63.
30. Alam R, Good J, Rollins D, Verma M, Chu H, Pham TH, et al. Airway and serum biochemical correlates of refractory neutrophilic asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;140:1004–14.
31. Fahy JV, Kim KW, Liu J, Boushey HA. Prominent neutrophilic inflammation in sputum from subjects with asthma exacerbation. *J Allergy Clin Immunol.* 1995;95:843–52.
32. Wenzel SE, Barnes PJ, Bleecker ER, Bousquet J, Busse W, Dahlén SE, et al.; T03 Asthma Investigators. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of tumor necrosis factor- $\alpha$  blockade in severe persistent asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009;179:549–58.
33. Busse WW, Holgate S, Kerwin E, Chon Y, Feng J, Lin J, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled study of brodalumab, a human anti-IL-17 receptor monoclonal antibody, in moderate to severe asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013;188:1294–302.
34. O’Byrne PM, Metev H, Puu M, Richter K, Keen C, Uddin M, et al. Efficacy and safety of a CXCR2 antagonist, AZD5069, in patients with uncontrolled persistent asthma: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Respir Med.* 2016;4:797–806.
35. Brusselle GG, Vanderstichele C, Jordens P, Deman R, Slabbynck H, Ringoet V, et al. Azithromycin for prevention of exacerbations in severe asthma (AZISAST): a multicentre randomised double-blind placebo-controlled trial. *Thorax.* 2013;68:322–9.
36. Gibson PG, Yang IA, Upham JW, Reynolds PN, Hodge S, James AL, et al. Effect of azithromycin on asthma exacerbations and quality of life in adults with persistent uncontrolled asthma (AMAZES): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2017;390:659–68.