



## Editorial

# Papel de los biomarcadores en el asma grave no controlada en la actualidad

## Current Role of Biomarkers in Severe Uncontrolled Asthma

 Ebymar Arismendi<sup>a,b,\*</sup> y César Picado Vallés<sup>a,b,c</sup>
<sup>a</sup> Servicio de Neumología, Hospital Clínic de Barcelona, Barcelona, España

<sup>b</sup> CIBER Enfermedades Respiratorias (CibeRes), Madrid, España

<sup>c</sup> IDIBAPS-Universitat de Barcelona, Barcelona, España


En la actualidad se considera indispensable la medición de diversos biomarcadores en los pacientes con asma grave no controlada (AGNC), lo cual permite, en algunos casos, además de conocer el perfil inflamatorio bronquial y definir el fenotipo asmático, guiar las posibles opciones terapéuticas<sup>1-3</sup>. En las últimas 2 décadas los notables avances en el campo de la inmunología y la biología molecular han permitido el desarrollo de terapia biológica dirigida frente a algunos de estos biomarcadores para el tratamiento del AGNC. Una monografía recientemente publicada por la *European Respiratory Society* sobre asma grave<sup>4</sup> revisó las definiciones aceptadas por el grupo de trabajo de biomarcadores de la *Food and Drug Administration* y del *National Health Institute*<sup>5</sup>, describiendo un biomarcador como una característica que se puede medir, como un indicador de procesos biológicos normales, procesos patógenos o respuestas a una exposición o intervención, incluidas las intervenciones terapéuticas, planteando a su vez 7 posibles categorías para los biomarcadores: diagnóstico, seguimiento, respuesta, pronóstico, susceptibilidad/riesgo, seguridad y predicción<sup>5</sup>.

La historia más reciente de los biomarcadores en el asma comienza hace 20 años, cuando Sally Wenzel et al.<sup>6</sup>, en el año 1999, observaron que los pacientes con mayor número de eosinófilos en sangre tenían un asma más grave que aquellos con menos eosinofilia. Además, estos pacientes eosinofílicos tenían un mayor grosor de la membrana basal en las biopsias bronquiales, lo que sugería que sufrían un intenso proceso de remodelado de las vías aéreas. Unos 10 años más tarde Woodruff et al.<sup>7</sup> demostraron que un grupo de pacientes asmáticos presentaba un proceso inflamatorio muy intenso caracterizado por una mayor eosinofilia en sangre y en el lavado broncoalveolar, niveles elevados de periostina y un mayor grosor de la membrana basal en las biopsias bronquiales, todo ello asociado a una mayor respuesta a los corticoides inhalados. A este grupo de pacientes se les definió como fenotipo Th2 alto, basándose en la creencia de que dicha inflamación estaba básicamente

mediada por los linfocitos T helper tipo 2. Este fenotipo Th2 alto está definido principalmente por la presencia de eosinófilos en sangre y en esputo, altos niveles de fracción exhalada de óxido nítrico, niveles séricos elevados de periostina e inmunoglobulina E (IgE). Los pacientes Th2 alto expresan mayores niveles de interleucina (IL)4, IL5 e IL13 en las biopsias bronquiales, mayor hiperreactividad bronquial, con más grado de expresión génica de mucina de las vías aéreas. En otras palabras, este fenotipo Th2 alto engloba a varios de los fenotipos descritos en la literatura, como lo son el asma grave alérgica y el asma eosinofílica no alérgica. Esta inflamación Th2 ha sido renombrada recientemente como inflamación T2, en vista de que se han observado otras células inmunes involucradas como mediadoras, como son las células innatas linfoides tipo 2<sup>8</sup>. Por otro lado, los pacientes que no expresaban esta inflamación tan marcada eran prácticamente indistinguibles de los sujetos sanos y fueron denominados como fenotipo Th2 bajo<sup>7</sup>.

En este fenotipo T2 alto del AGNC se han descrito diversos biomarcadores, y a pesar de que la lista puede ser extensa, actualmente los biomarcadores que tienen impacto en la práctica clínica son la IgE, los eosinófilos en sangre y/o esputo y la fracción exhalada de óxido nítrico; sin embargo, este último sigue teniendo un papel diagnóstico/terapéutico controvertido en las guías de práctica clínica<sup>1,2</sup>. En primer lugar la IgE ha sido uno de los biomarcadores más estandarizados en el asma alérgica, cuyo bloqueo a través del omalizumab ha tenido excelentes resultados demostrados en la vida real por más 10 años de uso como tratamiento adicional en los pacientes con AGNC alérgica<sup>9</sup>. El estudio de la IgE ha permitido además establecer su importancia más allá del asma alérgica, ya que por su unión a receptores de alta afinidad es capaz de inducir la señalización intracelular responsable de la producción de citoquinas (IL4, IL6, IL13, etc.) y estimular la activación de mastocitos, sin necesitar para ello de su unión con alérgenos, entre otros.

Los eosinófilos por su parte, se han convertido en una de las células más estudiadas en el asma en los últimos años<sup>10</sup>, teniendo un gran impacto en el tratamiento biológico moderno, ya que el fenotipo T2 alto-eosinofílico involucra el aumento en la expresión de

\* Autor para correspondencia.

 Correo electrónico: [earismen@clinic.cat](mailto:earismen@clinic.cat) (E. Arismendi).

ciertas citoquinas, tales como la IL4, la IL33 y la IL5, que representan algunas de las principales dianas terapéuticas en la actualidad. Hoy en día contamos con 3 diferentes tratamientos biológicos que actúan sobre la IL5: el mepolizumab<sup>11</sup> y el reslizumab<sup>12</sup>, que actúan bloqueando directamente la IL5, y el benralizumab<sup>13</sup> que actúa sobre el receptor  $\alpha$  de la IL5. Estos tratamientos han sido aprobados recientemente para el tratamiento del asma grave eosinofílica, después de haber demostrado su alta eficacia en los estudios pivotaes. Existen también otros tratamientos biológicos para el tratamiento del AGNC, algunos de los cuales se encuentran aún en fase experimental, tales como el dupilumab<sup>14</sup>, que bloquea el receptor de IL4/IL13 y está próximo a comercializarse en nuestro país. En cuanto al fenotipo T2 bajo los neutrófilos en esputo y algunas interleucinas como la IL17 y la IL8 se han planteado como biomarcadores, pero ninguno de ellos tiene en este momento algún tratamiento biológico dirigido y su utilidad en la práctica clínica es limitada.

Con la finalidad de poder seleccionar el tratamiento más adecuado para cada paciente con AGNC se están evaluando numerosos biomarcadores, como los compuestos orgánicos volátiles, la determinación del pH en condensado exhalado, la IL6 y otras citocinas mediante técnicas de proteómica, metabolómica y transcriptómica, los cuales podrían ayudar a determinar las diversas vías inflamatorias que pueden estar involucradas<sup>15,16</sup>. Uno de los mayores compromisos actuales es definir biomarcadores con utilidad clínica/terapéutica en los pacientes con fenotipo no T2 o T2 bajo, ya que los mecanismos subyacentes en esta inflamación siguen siendo inciertos y poco entendidos, no teniendo en la actualidad ningún tratamiento biológico dirigido para este fenotipo de pacientes. Por todo esto, el papel de los biomarcadores en el asma en la actualidad es fundamental, siendo necesaria su determinación en todos los pacientes con AGNC para la correcta toma de decisiones diagnósticas y terapéuticas, aunque se necesitan nuevos biomarcadores que permitan no solo decidir entre diferentes opciones terapéuticas, sino también predecir la respuesta a dichos tratamientos, para lo cual se deben seguir investigando todos los posibles mecanismos involucrados en la inflamación y fisiopatología del AGNC, especialmente en el fenotipo T2 bajo.

### Conflicto de intereses

Ebymar Arismendi ha recibido honorarios como ponente, asesor científico o participante de estudios clínicos de (en orden alfabético): AstraZeneca, Bial, Chiesi, GlaxoSmithKline, Novartis y Teva.

César Picado Vallés ha recibido honorarios como ponente, asesor científico o participante de estudios clínicos de Novartis.

### Bibliografía

1. Global Initiative for Asthma 2018. Global strategy for asthma management and prevention [consultado May 2019]. Disponible en: [www.gina.org](http://www.gina.org).
2. Guía española para el manejo del asma 2019 (GEMA 4.4) [consultado Jun 2019]. Disponible en: [www.gemasma.com](http://www.gemasma.com).
3. 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.
4. Svenningsen SFS, Nair P, Chung KF, Israel E, Gibson PGeds. Clinical biomarkers and noninvasive assessment. Severe asthma (ERS Monograph). Sheffield: European Respiratory Society.; 2019. p. 93-112.
5. US Food and Drug Administration/National Institutes of Health Biomarker Working Group. BEST (biomarkers E, and other tools) Resource. Silver Spring: US Food and Drug Administration; 2016.
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. Woodruff PG, Modrek B, Choy DF, Jia G, Abbas AR, Ellwanger A, et al. T-helper type 2-driven inflammation defines major subphenotypes of asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;180:388-95.
8. Nagakumar P, Denney L, Fleming L, Bush A, Lloyd CM, Saglani S. Type 2 innate lymphoid cells in induced sputum from children with severe asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;137:624-6 e6.
9. MacDonald KM, Kavati A, Ortiz B, Alhossan A, Lee CS, Abraham I. Short- and long-term real-world effectiveness of omalizumab in severe allergic asthma: Systematic review of 42 studies published 2008-2018. *Expert Rev Clin Immunol*. 2019;15:553-69.
10. Price DB, Rigazio A, Campbell JD, Bleecker ER, Corrigan CJ, Thomas M, et al. Blood eosinophil count and prospective annual asthma disease burden: A UK cohort study. *Lancet Respir Med*. 2015;3:849-58.
11. Chupp GL, Bradford ES, Albers FC, Bratton DJ, Wang-Jairaj J, Nelsen LM, et al. Efficacy of mepolizumab add-on therapy on health-related quality of life and markers of asthma control in severe eosinophilic asthma (MUSCA): A randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, multicentre, phase 3b trial. *Lancet Respir Med*. 2017;5:390-400.
12. Castro M, Zangrilli J, Wechsler ME, Bateman ED, Brusselle GC, Bardin P, et al. Reslizumab for inadequately controlled asthma with elevated blood eosinophil counts: Results from two multicentre, parallel, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trials. *Lancet Respir Med*. 2015;3:355-66.
13. FitzGerald JM, Bleecker ER, Nair P, Korn S, Ohta K, Lommatzsch M, et al. Benralizumab, an anti-interleukin-5 receptor alpha monoclonal antibody, as add-on treatment for patients with severe, uncontrolled, eosinophilic asthma (CALIMA): A randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2016;388:2128-41.
14. Wenzel S, Ford L, Pearlman D, Spector S, Sher L, Skobieranda F, et al. Dupilumab in persistent asthma with elevated eosinophil levels. *N Engl J Med*. 2013;368:2455-66.
15. Brinkman P, Wagener AH, Hekking PP, Bansal AT, Maitland-van der Zee AH, Wang Y, et al. Identification and prospective stability of electronic nose (eNose)-derived inflammatory phenotypes in patients with severe asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2019;143:1811-20 e7.
16. Hekking PP, Loza MJ, Pavlidis S, de Meulder B, Lefaudeux D, Baribaud F, et al. Pathway discovery using transcriptomic profiles in adult-onset severe asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;141:1280-90.