

UNIVERSITAT JAUME I – GRADO EN MEDICINA

**REVISIÓN Y EVALUACIÓN DE LA
UTILIDAD CLÍNICA DE LOS
BIOMARCADORES EN LOS DISTINTOS
FENOTIPOS DEL ASMA BRONQUIAL**

TRABAJO FINAL DE GRADO

2020 – 2021

AUTORA: IRENE CARRATALÁ NEBOT

TUTOR: JOSÉ VICENTE CASTELLÓ CARRASCOSA

CENTRO: HGUCS - SECCIÓN DE ALERGOLOGÍA



TRABAJO DE FIN DE GRADO (TFG) - MEDICINA

EL/LA PROFESOR/A TUTOR/A hace constar su **AUTORIZACIÓN** para la Defensa Pública del Trabajo de Fin de Grado y **CERTIFICA** que el/la estudiante lo ha desarrollado a lo largo de 6 créditos ECTS (150 horas)

TÍTULO del TFG: REVISIÓN Y EVALUACIÓN DE LA UTILIDAD CLÍNICA DE LOS BIOMARCADORES EN LOS DISTINTOS FENOTIPOS DEL ASMA BRONQUIAL

ALUMNO/A: Irene Carratalá Nebot

DNI: 53885090T

PROFESOR/A TUTOR/A: Dr. José Vicente Castelló Carrascosa

JOSE
VICENTE|
CASTELLO|
CARRASCOSA
Firmado digitalmente
por JOSE VICENTE|
CASTELLO|
CARRASCOSA
Fecha: 2021.06.14
13:16:59 +02'00'

Fdo (Tutor/a): Dr. José Vte Castello

ÍNDICE

1. ABREVIATURAS	4
2. RESUMEN	5
3. ABSTRATC	6
4. EXTENDED SUMMARY	7
5. INTRODUCCIÓN	9
5.1. Asma. Generalidades y epidemiología	9
5.2. Fenotipos del asma	9
5.3. Fisiopatología del asma	10
5.4. Biomarcadores del asma	12
5.4.1. Células sanguíneas y biomarcadores séricos	12
5.4.2. Células y mediadores del esputo	14
5.4.3. Análisis del aire exhalado	14
5.4.4. Metabolitos de la orina	15
5.4.5. Lavado y biopsia bronquial	15
5.4.6. Nuevos biomarcadores	15
5.5. Situación en la práctica clínica actual	16
5.6. Objetivos y pregunta de investigación	16
6. MATERIAL Y MÉTODOS	18
6.1. Criterios de selección de los estudios	18
6.1.1. Criterios de inclusión	18
6.1.2. Criterios de exclusión	18
6.2. Estrategia de búsqueda	18
6.3. Extracción de datos	19
6.4. Evaluación de la calidad de los estudios	20
7. RESULTADOS	21
7.1. Resultados de la búsqueda bibliográfica	21
7.2. Características de los estudios	27
7.3. Tabla comparativa de las utilidades de los biomarcadores del asma	32
7.4. Riesgo de sesgos	33
8. DISCUSIÓN	36
9. CONCLUSIONES	40
10. BIBLIOGRAFÍA	41
11. ANEXOS	46

1. ABREBIATURAS

ACQ: Cuestionario de control del asma (*Asthma Control Questionnaire*)

ACT: Test de control del asma (*Asthma Control Test*)

AQLQ: Cuestionario sobre la calidad de vida del asma (*Asthma Quality of Life Questionnaire*)

BTS: British Thoracic Society asthma guidelines

Cells/ μ L: Células por micro litro.

DGP: Sociedad Respiratoria Alemana (*Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin*)

Dup: Dupilumab

EBC: Aire exhalado condensado

ECC: Ensayo clínico controlado

EPC: Proteína catiónica eosinófila

ET: Estudio transversal

FeNO: Fracción exhalada de óxido nítrico

FEV1: Volumen espiratorio forzado en el primer segundo (*forced expiratory volume in the first second*)

GEMA: Guía Española para el Manejo del Asma

GINA: Iniciativa Global para el Asma (*Global Initiative for Asthma*)

ICS: Corticoesteroides inhalados

IL: Interleucina

Ig: Inmunoglobulina

IU/ml: Unidad Internacional por mililitro

Mep: Mepolizumab

NICE: Instituto Nacional para la Salud y la Excelencia Clínica (*National Institute for Health and Clinical Excellence*)

ng/ml: Nanogramo por mililitro

OCS: Corticoesteroides orales

Oma: Omalizumab

Plc: Placebo

ppb: Partes por billón, unidad de medida del NO

SABA: Agonista β 2 adrenérgico de acción corta

Tra: Tralokinumab

uLTE4: Concentraciones urinarias de leucotrieno E4

VEGF: Factor de crecimiento endotelial vascular

2. RESUMEN

Introducción: En la era de la medicina personalizada, las guías clínicas siguen basando su plan terapéutico escalonado en el control del asma, no siendo eficaz en un porcentaje importante de pacientes. Ante esta situación, es necesario integrar en la práctica clínica diaria biomarcadores capaces de identificar fenotipos y predecir el curso de la enfermedad y la respuesta a una terapia determinada.

Objetivos: La finalidad de esta revisión es evaluar la aplicabilidad de los biomarcadores definidos en el asma.

Metodología: Se revisaron 7 ensayos clínicos y 15 estudios transversales mediante una búsqueda bibliográfica en tres bases de datos: Pubmed, Biblioteca Cochrane y ClinicalTrials.gov. Se elaboraron unas tablas que recogían la información más relevante de cada estudio y otra tabla comparativa de las distintas utilidades de los biomarcadores.

Resultados: El FeNO junto con los eosinófilos en sangre y la periostina son el mejor indicador para predecir el riesgo de exacerbaciones del asma. La periostina es un buen biomarcador para identificar el deterioro de la función pulmonar. Los eosinófilos en sangre son un biomarcador válido para definir el control de la enfermedad.

Conclusión: Los biomarcadores del asma podrían acelerar el camino a una medicina de precisión y de manejo clínico, aunque se precisa un mayor número de estudios para definir umbrales diagnósticos de los distintos biomarcadores.

Palabras clave: asma, biomarcadores, FeNO, eosinófilos, IgE, periostina.

3. ABSTRATC

Introduction: In the era of personalized medicine, clinical guidelines continue to base their stepped therapeutic plan on asthma control, not being effective in a significant percentage of patients. Given this situation, it is necessary to integrate biomarkers capable of identifying phenotypes and predicting the course of the disease and the response to a determined therapy into daily clinical practice.

Objectives: The purpose of this review is to evaluate the applicability of the biomarkers of asthma.

Methodology: 7 clinical trials and 15 cross-sectional studies were reviewed through a bibliographic search in three databases: Pubmed, Cochrane Library and ClinicalTrials.gov. We created tables that collected the most relevant information from each study and another table that compare the different utilities of biomarkers.

Results: FeNO with blood eosinophils and periostin are the best indicator to predict the risk of asthma exacerbations. Periostin is a good biomarker to identify impaired lung function. Blood eosinophils are a valid biomarker to define asthma control.

Conclusion: Asthma biomarkers could accelerate the path to precision medicine and clinical management, although a greater number of studies are required to define diagnostic thresholds for the different biomarkers.

Key words: asthma, biomarkers, FeNO, eosinophils, IgE, periostin.

4. EXTENDED SUMMARY

Introduction: Asthma is a common disease based on a chronic airway process. It is characterized by being heterogeneous in etiology, triggers, clinical characteristics, and response to treatment. Consequently, around 10% of patients have severe asthma that is difficult to manage, consuming a large part of the total economic resources. This situation reflects the need for a new approach, taking into account individual variability in the genes, environment and lifestyle of each subject, based on personalized medicine. In order to offer this approach to asthma, it is important to be able to phenotype the disease in an unbiased way and define biomarkers capable of predicting the course of the disease and the response to therapy. Despite the research efforts sustained over years in the identification of biomarkers applicable in clinical practice for the management of asthma, only a few biomarkers indicative of T2 asthma have been described, such as plasma IgE, eosinophilia, FeNO and plasma periostin and sputum eosinophil count. Furthermore, its usefulness in diagnosis, prognosis, and therapy remains controversial.

Objetives: The objective of this work is to carry out an updated review of clinical trials and cross-sectional studies, through a systematic search in various databases, that evaluate the clinical utility of the different biomarkers of asthma. To this end, we have reviewed different trials and studies on the exhaled fraction of nitric oxide, sputum eosinophils, periostin, immunoglobulin E, and eosinophilia. All this, to answer the following question: Which of the following biomarkers has the greatest clinical utility in patients with asthma? FeNO, Eosinophilia, periostin, IgE, or Sputum eosinophils?

Methodology: A bibliographic search was carried out in three databases: Pubmed, Cochrane Library and ClinicalTrials.gov with the terms "Asthma" AND ("FeNO" or "serum eosinophils" or "periostin" or "IgE" or "sputum eosinophils") AND "biomarkers". The search was limited to the last 20 years, written in English, Italian or Spanish, with the full text available, and cataloged as randomized clinical trials or cross-sectional studies. In addition, some inclusion and exclusion criteria were defined, including only those trials that met these criteria. Finally, a total of 22 studies were obtained, the most important information was extracted from each of them. To compare the applicability of biomarkers a table was created with the characteristics to be considered valid biomarker to assess asthma: distinguish between disease and health with high positive and negative predictive values, provide information about the disease, prognosis and clinical outcomes, change with disease progression and "normalize" with successful treatment, be minimally invasive and reproducible in the clinical setting with little or no daily variation, and be cost effective. Finally, we assessed the quality of each of the trials using the Cochrane Handbook 5.1.0.

(Part 2: General methods for Cochrane reviews), focusing on the risk of bias to avoid underestimating or overestimating the true usefulness of biomarkers.

Results: FeNO with blood eosinophils and periostin are the best indicator to predict the risk of exacerbations. Periostin is the most correlated with actual airway inflammation, so it is a good biomarker to identify impaired lung function. Blood eosinophils are a valid biomarker to define asthma control. FeNO and blood and sputum eosinophils are good biomarkers to identified asthma T2 phenotype.

Conclusions and discussion: After analyzing and gathering all the results obtained on the different biomarkers, it is concluded that to date there is no ideal biomarker, although the use of biomarker panels could be a sensitive method to identify asthma phenotypes, despite the fact that a greater number of studies is required to define diagnostic thresholds for the different biomarkers. On the other hand, the use of a biomarker to select and monitor the response of certain treatments would accelerate the path to the personalized medicine.

5. INTRODUCCIÓN

5.1. Asma. Generalidades y epidemiología

El asma es un proceso inflamatorio crónico de la vía aérea, que se caracteriza por presentar síntomas respiratorios como: la tos, opresión torácica, disnea y sibilancias; variables en tiempo e intensidad, junto con una obstrucción reversible parcial o completa del flujo aéreo, que normalmente se resuelve de manera espontánea o con ayuda de fármacos.¹ A nivel mundial se estima que 300 millones de personas son asmáticas.² Un estudio de los Países Bajos³ estimó que alrededor del 17.3 % del total de asmáticos presentan asma mal controlado y el 3.7% presentan asma grave.

A nivel socio-económico el asma tiene un impacto importante. Los pacientes con asma grave experimentan una gran carga de síntomas, exacerbaciones y efectos secundarios de la medicación que interfieren en su vida cotidiana, lo que provoca una gran carga emocional y deteriora su calidad de vida. En Europa, los costes económicos del asma, tanto los costes directos de la atención hospitalaria y la medicación, como los costes indirectos por pérdida de días laborales y mortalidad prematura, oscila entre 509 euros por paciente asmático controlado y 2281 euros por pacientes con asma no controlado.²

Esta situación refleja la necesidad de dar un nuevo enfoque al manejo clínico del asma. En la presente introducción, repasaremos la importancia de fenotipar el asma, estudiaremos su fisiopatología y, definiremos los diferentes biomarcadores que han sido descritos como herramientas esenciales capaces de predecir el curso del asma y la respuesta a la terapia.

5.2. Fenotipos del asma

A lo largo de los años, se ha intentado agrupar a los pacientes según las características clínicas observables en los llamados fenotipos. Estos se han basado en: la edad de comienzo de los síntomas, la severidad de la enfermedad, la presencia de otras condiciones (la alergia y el índice de masa corporal), los biomarcadores y la respuesta al tratamiento.⁴ Si bien, hasta la fecha los fenotipos definidos según la GINA son:⁵

- **Asma alérgica:** a menudo comienza en la infancia y está asociado a unos antecedentes personales o familiares de enfermedades alérgicas (eccema, rinitis alérgica o alergia a alimentos). El examen del esputo inducido revela inflamación eosinofílica de las vías respiratorias. Generalmente responden bien al tratamiento con CSI. Según su patrón inflamatorio se divide en:⁶

- ▶ **Asma alérgica (T2):** Supone un 40-50 % del asma grave y suele comenzar en la infancia, esta asociado a antecedentes personales o familiares de enfermedades alérgicas. Tiene una base atópica, encontrando elevada la IgE específica y cursa con un patrón inflamatorio puro o mixto con eosinófilos y neutrófilos en esputo. También encontraremos la periostina y la FeNO elevadas. El diagnóstico requiere la demostración de la sensibilización a un alérgeno (Prick test y/o IgE positivos) y el desencadenamiento de la sintomatología con la exposición a éste.
- ▶ **Asma eosinofílica (T2):** representa el 25 % del asma grave y se caracteriza por cursar con rinosinusitis crónica y pólipos nasales. A pesar de un tratamiento con dosis altas de glucocorticoides, suelen presentar eosinófilos en las biopsias bronquiales y en el esputo.
- **Asma no alérgica (no T2):** se suele acompañar de limitación crónica del flujo aéreo y esta asociado al antecedente de tabaquismo. El perfil celular del esputo de estos pacientes puede ser neutrofílico, eosinofílico o contener solo unas pocas células inflamatorias (paucigranulocíticas). Suelen mostrar una menor respuesta a corto plazo a los CSI.
- **Asma de inicio tardío (en edad adulta):** principalmente en mujeres adultas. No son alérgicos y tienden a requerir dosis más altas de CSI o son relativamente refractarios a este tratamiento. Debe descartarse el asma ocupacional en pacientes que debuten en la edad adulta.
- **Asma con limitación fija al flujo aéreo:** algunos pacientes con asma de larga duración desarrollan una limitación del flujo de aire que es persistente o no completamente reversible. Puede presentar solapamiento con la EPOC.
- **Asma y obesidad:** algunos pacientes obesos con asma tienen síntomas respiratorios más graves y poca inflamación eosinofílica de las vías respiratorias.

5.3. Fisiopatología del asma

El fenotipo es el conjunto de características observables del asma y está asociado a un mecanismo subyacente llamado endotipo, el cual describe los distintos procesos fisiopatológicos a nivel celular y molecular.⁷ El asma se puede subdividir según sus vías inflamatorias en: endotipo tipo 2 (presente en el asma alérgica y eosinofílica) y endotipo no tipo 2 (presente en el asma no alérgica).⁸

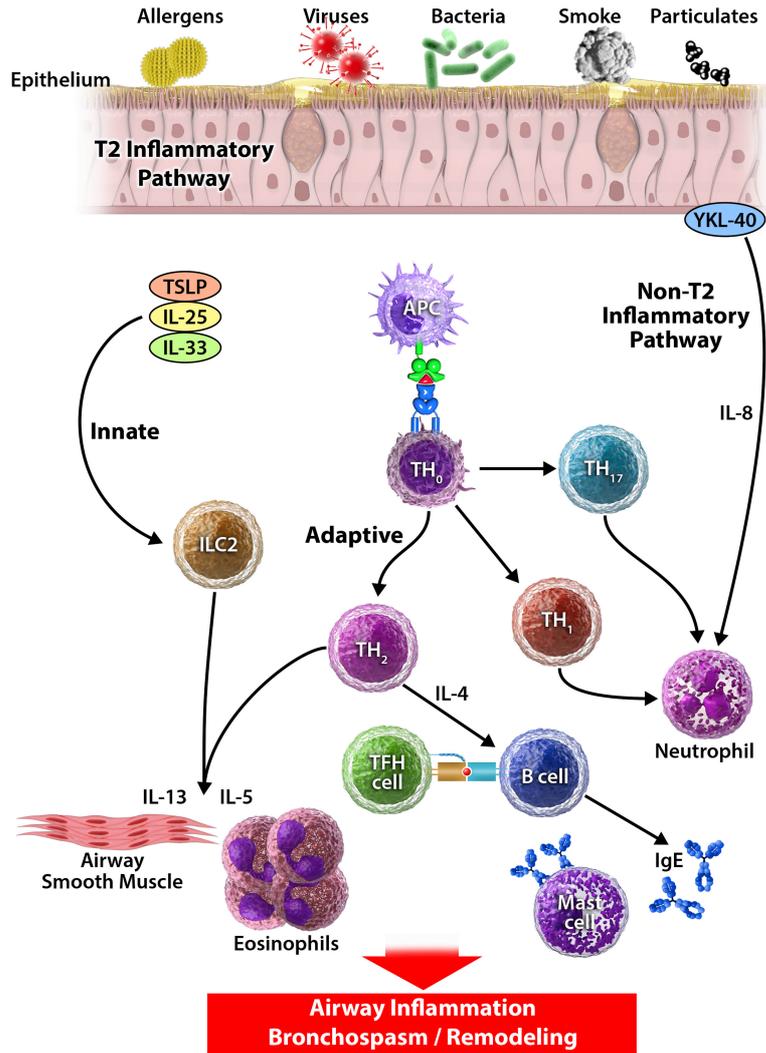


Figura 1: Vías inflamatorias en pacientes asmáticos. Fuente: "Phenotypes and endotypes of adult asthma: Moving toward precision medicine". Kaur R. 2019.⁹

La inflamación tipo 2 se encuentra en aproximadamente el 50% - 70% de las personas con asma y se caracteriza por la producción de citocinas como la IL-4, IL-5 e IL-13, que desencadenan la quimiotaxis de eosinófilos, promueven la remodelación de las vías respiratorias, aumentan la hiperreactividad bronquial y son causa de la metaplasia de células calciformes. Estas citocinas son producidas tanto por el sistema inmunológico adaptativo al reconocer los alérgenos, los virus, las bacterias y los irritantes, como por el sistema inmunológico innato gracias a la IL-33, la IL-25 y la linfopoyetina del estroma tímico (TSLP) liberadas por las células epiteliales. La inflamación de tipo 2 a menudo se caracteriza por el aumento de eosinófilos y/o de FeNO, y puede ir acompañada de atopia. La vía no T2 activa los neutrófilos a través de los linfocitos TH1 y TH17. Ambas conducen a una remodelación de las vías respiratorias, que se caracteriza por un aumento de la masa de músculo liso, una fibrosis subepitelial y un mayor número de glándulas mucosas y

células caliciformes. La consecuencia final es una obstrucción bronquial crónica que puede ser parcialmente reversible o no.⁹

5. 4. Biomarcadores del asma

Un biomarcador se define como una característica que se mide y es capaz de indicar procesos biológicos normales o patológicos y/o respuestas a una exposición farmacológica o intervención terapéutica. Su determinación en pacientes asmáticos podría acelerar el camino a una medicina personalizada, consiguiendo un mejor manejo clínico de la enfermedad.¹⁰

Un **biomarcador válido** de asma debería cumplir una serie de características clave:¹³

- Distinguir entre enfermedad y salud con valores predictivos positivos y negativos altos
- Proporcionar información sobre la enfermedad, pronóstico y resultados clínicos
- Cambiar con la progresión de la enfermedad y “normalizarse” con un tratamiento exitoso
- Ser poco invasivo y reproducible en el entorno clínico con poca o ninguna variación diaria
- Ser costo- efectivo (rentable)

En la actualidad conocemos los siguientes biomarcadores, clasificados según la forma de obtención.

5. 4. 1. Células sanguíneas y biomarcadores séricos

La obtención de biomarcadores a través de una analítica es un procedimiento micro invasivo, que requiere poca colaboración del paciente y que puede ser recogida de forma sencilla en el entorno sanitario en personas de cualquier edad, siendo costo-efectiva.¹²

- **Número de eosinófilos sanguíneos:** los pacientes asmáticos con recuento elevado de eosinófilos son propensos a una enfermedad más grave y respuesta más pobre a los tratamientos. Sus niveles se correlaciona bien con la concentración de eosinófilos en el esputo.¹³
- **Número de neutrófilos sanguíneos:** según la GINA ⁵ no es un biomarcador útil en el diagnóstico de asma ya que puede verse aumentado por numerosos procesos inflamatorios.

- **Proteína catiónica eosinófila (ECP):** es una de las 4 proteínas catiónicas primarias secretadas por los eosinófilos activados. Sus niveles en sangre puede variar dependiendo de la edad, el tabaquismo, el ritmo circadiano y la variación estacional. Por lo tanto, no es útil como biomarcador para el diagnóstico del asma y su medición no ofrece ventajas en comparación con la del recuento de eosinófilos en sangre.¹⁴
- **Periostina:** es una proteína de la matriz celular secretada por las células epiteliales bronquiales y los fibroblastos de las vías respiratorias en respuesta a las citocinas T2 (IL-13 e IL-4). Promueve la adhesión y el reclutamiento de eosinófilos a las vías respiratorias y activa las funciones de los eosinófilos. Tiene un papel importante en la remodelación de las vías respiratorias, da como resultado una disminución acelerada de la función pulmonar. Los niveles de periostina sérica son estables con un pequeño coeficiente de variación y puede tener una característica de insensibilidad a los ICS, por lo que pueden implicar un proceso de enfermedad más estático.¹⁵
- **Lipoxinas:** tienen diferentes acciones antiinflamatorias y juegan un papel importante en la quimiotaxis y la transducción de señales. Su expresión se ve disminuida en pacientes con asma grave. Los mecanismos subyacentes por lo que esto ocurre no están claros, pero podrían estar relacionados con el tratamiento con corticosteroides sistémicos, que ha demostrado disminuir la expresión de lipoxinas in vitro, o con el estrés oxidativo.^{16,12}
- **IgE total:** inmunoglobulina involucrada en las reacciones de hipersensibilidad tipo I. Tiene un papel clave en la patogenia del asma, uniéndose a los receptores de IgE de los mastocitos y los basófilos, produciendo citocinas que median las respuestas T2. Es diana terapéutica para algunos fármacos biológicos, como el omalizumab (anticuerpo anti-IgE humano recombinante).¹⁷
- **Citocinas:** la IL-4, IL-5 e IL-13 están relacionadas con la inflamación tipo 2, y adquieren especial relevancia como diana en las terapias biológicas. La actividad de la IL-17 se manifiesta como inflamación neutrofílica y la IL-8 impulsa el reclutamiento de neutrófilos. Tanto la IL-17, la IL-22 como la IL-6 se han asociado con el asma relacionada con la obesidad. Además existe una fuerte concordancia entre las concentraciones de IL-6 y la gravedad de la enfermedad antes y después de la corrección del IMC, aunque esta citocina también puede estar aumentada en el contexto de infecciones virales, como ocurre en la mayoría de exacerbaciones del asma.⁹

5. 4. 2. Células y mediadores del esputo

Método no invasivo que nos permite identificar las células inflamatorias de las vías respiratorias superiores. Los pacientes se someten a nebulizaciones de una solución salina al 3% durante 20 minutos y el esputo obtenido se centrifuga, tiñe, analiza y cuantifica el número de tipos celulares. Por lo que, su recogida necesita del entrenamiento y colaboración del paciente, y en niños es casi imposible, además requiere de un equipo y laboratorio especializado para su procesamiento, por ello su uso en la práctica clínica se encuentra limitado.¹²

- **Recuento de cuantitativo de células en el esputo:** se han identificado cuatro fenotipos inflamatorios el eosinofílico, el neutrofilico, el granulocítico mixto y el paucigranulocítico. Sin embargo, el diagnóstico es difícil de establecer, ya que a menudo los datos se ven potencialmente afectados por factores de confusión como las infecciones respiratorias o terapias antiinflamatorias.⁸ La presencia de neutrofilia en el esputo es un biomarcador predictivo candidato para el asma no T2. Su recuento se ve aumentado en numerosas situaciones como las exacerbaciones graves del asma, la exposición al tabaco y/o las infecciones, y en los sujetos sanos los neutrófilos predominan en el esputo junto a los macrófagos. Los cambios en el recuento de eosinófilos en el esputo a lo largo del tiempo reflejan fluctuaciones en el control clínico del asma. Debe tenerse en cuenta que se elevan con la exposición a alérgenos y la reducción de corticosteroides.^{16,18}
- **Mediadores del esputo:** los microARN específicos podrían discriminar el asma neutrofilico del eosinofílico. La expresión en el esputo del inductor débil de apoptosis, similar al factor de necrosis tumoral humano, se correlaciona con una mayor gravedad, un mal control del asma y una disminución de la función pulmonar en niños con asma no eosinofílica.¹⁶

5. 4. 3. Análisis del aire exhalado

Método no invasivo, que requiere mínima colaboración. La muestra que se obtiene está muy diluida y las concentraciones de biomarcadores pueden ser difíciles de medir y requerir equipos especializados.¹²

- **Aire exhalado condensado (EBC):** las concentraciones de los marcadores de estrés oxidativo están generalmente elevadas y relacionadas con pruebas de función pulmonar bajas en adultos con asma. Sin embargo, existen variaciones en sus determinaciones dependientes del tipo de condensador de EBC, las técnicas analíticas y los rangos de

referencia para cada marcador, lo que indica que se necesitan más evaluaciones y estudios de validación para resolver una serie de problemas prácticos.¹⁹

- **Fracción exhalada de óxido nítrico (FeNO):** el óxido nítrico (NO) se sintetiza por tres isoformas del NO-sintetasa, la endotelial, la neuronal y la inducible. En el asma, las células inflamatorias y el epitelio representan un aumento de la iso forma inducible, que condiciona un aumento de NO en el aire exhalado. La cuantificación de FeNO se correlaciona con el grado de inflamación traqueobronquial.²⁰

5. 4. 4. Metabolitos de la orina

Método no invasivo con muestra fácil de recoger.¹²

- **Bromotirosina:** se forma a partir de la modificación postraduccional de residuos del aminoácido tirosina a ácido hipobromoso producido por eosinófilos activados durante el proceso de estallido respiratorio.¹⁹ Sus concentraciones son predictivas de una mayor respuesta a los corticosteroides. Sin embargo, la concordancia entre el recuento de eosinófilos en el esputo, el nivel de FeNO y la concentración de bromotirosina en orina no es muy alta.²⁰
- **Leucotrieno E4:** es un producto del metabolismo del cisteinil leucotrienos, moléculas implicadas en los procesos inflamatorios. Las concentraciones urinarias de leucotrieno E4 (uLTE4) se han visto aumentadas en los niños con asma alérgica y en los adultos con enfermedad respiratoria agravada por el ácido acetilsalicílico. Por otro lado, sus concentraciones altas predicen un buen control con montelukast, lo que la uLTE4 podría ser un biomarcador importante en la selección de este tratamiento.¹⁶

5. 4. 5. Lavado y biopsia bronquial

Es el método más invasivo para estudiar los cambios en las vías aéreas de los pacientes asmáticos. La realización de una fibrobroncoscopia con biopsia endobronquial, cepillado o lavado broncoalveolar requiere de un centro médico especializado, formado, con protocolos de emergencia y equipamiento.¹²

5. 4. 6. Nuevos biomarcadores

- **Metabolómica:** a pesar de estar limitada por la falta de estándares en el campo y la incertidumbre en los métodos analíticos óptimos, se han reportado metabólicos asociados a contaminantes ambientales que afectan a la función pulmonar. Aunque no se niega su

posible implicación en la patogenia del asma, se cuestiona su utilidad clínica como biomarcadores independientes o si son más adecuados para aumentar la comprensión de su biología subyacente.²¹

- **Imágenes Radiográficas:** se ha demostrado que la TC cuantitativa de tórax, la RM con gas hiperpolarizado y la PET pueden proporcionar una evaluación detallada de la estructura y función pulmonar, imágenes que pueden utilizarse como biomarcadores de remodelación de las vías respiratorias, de atrapamiento de aire y/o de los defectos de ventilación. De este modo se podrían evaluar las respuestas a nuevas terapias.²²

5. 5. Situación en la práctica clínica actual

La variabilidad individual de los genes, el entorno y el estilo de vida de cada sujeto condicionan un difícil manejo de los pacientes asmáticos, que unido al carácter crónico de su enfermedad, provoca un gran impacto socio-económico a nivel mundial. En torno a la mitad de los adultos con asma informa de haber tenido uno o más ataques en el último año.³ A pesar del reconocimiento de los diferentes fenotipos del asma, las recomendaciones para su manejo terapéutico siguen basándose en un tratamiento escalonado en función de la gravedad de la sintomatología, agregando fármacos sobre una base, el corticoide inhalado.⁵

Con el fin de acelerar el camino a una medicina de precisión, es importante poder fenotipar la enfermedad de forma no sesgada y definir biomarcadores capaces de predecir el curso de la enfermedad y la respuesta a la terapia.¹¹

Sin embargo, a pesar de los esfuerzos de investigación sostenidos durante años centrados en la identificación de biomarcadores aplicables en la práctica clínica para el manejo del asma, solo se han descrito unos pocos biomarcadores indicativos de asma T2, como son el FeNO, los eosinófilos en sangre y esputo, la periostina plasmática y la IgE total. Además, su utilidad sigue siendo controvertida.²³

5. 6. Objetivos y pregunta de investigación

El objetivo de este trabajo es realizar una revisión actualizada de los estudios que evalúen la aplicabilidad clínica de los biomarcadores identificados en el asma y determinar si existe superioridad de unos frente a otros.

Para ello, hemos revisado ensayos clínicos y estudios transversales en pacientes diagnosticados de asma y nos hemos centrado en los biomarcadores con mayor utilidad

clínica. Han sido: la FeNO, los eosinófilos en sangre, la periostina, la IgE y los eosinófilos en esputo.

Con tal de elaborar y estructurar la pregunta clínica en la que se ha fundamentado el estudio y a partir de la cual se ha orientado la búsqueda bibliográfica, se ha empleado la metodología PICO:

P (pacientes): Pacientes con asma

I (intervención): Biomarcador FeNO

C (comparación): Biomarcadores: eosinofilia, periostina, IgE o eosinofilos en esputo

O (resultados): Utilidad clínica.

Con ello, se pretende dar respuesta a la siguiente pregunta clínica:

¿Cuál de los siguientes biomarcadores posee una mayor utilidad en los diferentes aspectos del manejo clínico (diagnóstico, seguimiento, respuesta terapéutica) de los pacientes con asma? ¿FeNO, eosinofilia, periostina, IgE o eosinofilos en esputo?

En la presente revisión sistemática se busca identificar si estos biomarcadores tienen alguna utilidad en el manejo clínico diario del asma. Actualmente, hay más evidencia sobre el biomarcador FeNO, sin embargo, todavía no se ha considerado ninguno como *Gold Standard* en el manejo del asma. Este estudio propone describir las diferentes aplicabilidades clínicas del FeNO, los eosinófilos, la periostina y la IgE. Estas son: evaluar las capacidades de estos biomarcadores para identificar fenotipos y predecir el curso de la enfermedad (el riesgo de exacerbaciones asmáticas, el deterioro de la función pulmonar, el control del asma y la respuesta a un tratamiento determinado). Además, realizaremos una comparativa entre los nombrados biomarcadores para identificar si existe superioridad de unos frente a otros, marcando las diferentes características clave para que un biomarcador sea considerado como válido para evaluar el asma.

6. MATERIAL Y MÉTODOS

La metodología de esta revisión sigue las propuestas de las guías PRISMA²⁵ (Anexo 1).

6.1. Criterios de selección de los estudios

6. 1. 1. Criterios de inclusión

- Publicación en los últimos 15 años (01/01/2006 – Actualidad)
- Publicación en los últimos 20 años para el biomarcador eosinófilos en esputo (01/01/2001 – Actualidad)
- Ensayos clínicos: randomizados, paralelos, controlados con placebo u otro tratamiento eficaz
- Estudios transversales
- Artículos realizados en humanos
- Posibilidad de lectura del texto original
- Idioma de publicación: inglés, italiano o español

6. 1. 1. Criterios de exclusión

- Ensayos clínicos no aleatorizados, no controlados por placebo u otro fármaco eficaz
- Revisiones sistemáticas
- Estudios observaciones prospectivos o retrospectivos
- Estudios experimentales realizados en animales de laboratorio

6.2. Estrategia de búsqueda

La estrategia de búsqueda utilizada en los cinco biomarcadores ha sido la misma. A continuación, se muestra un ejemplo de la empleada con el FeNO:

- *Búsqueda de los términos “asthma” y “FeNO” y “biomarkers” en la base de datos de Pubmed, Biblioteca Cochrane y ClinicalTrials.gov*
- *Se acota la búsqueda a:*
 - *Los últimos 15 años (desde el 1 de enero de 2006 hasta la actualidad)*
 - *Redactados en inglés, italiano o español*
 - *Con texto completo disponible*
 - *Referencias catalogadas como ensayos clínicos o estudios transversales*
- *Se analizan las referencias encontradas seleccionando aquellas que cumplen con los criterios de inclusión de nuestra revisión*

- Se seleccionan los artículos tras una primera lectura del título y abstract
- Se excluyen artículos por otras causas como:
 - Grandes limitaciones y/o sesgos en el estudio
 - No reportar resultados clínicos

Los diagramas de flujo para cada biomarcador que esquematizan esta estrategia de búsqueda se encuentran más adelante, en el apartado de RESULTADOS (Figuras 2 a 6).

6.3. Extracción de datos

Para representar de una manera más visual la información de los distintos ensayos y estudios transversales se han creado unas tablas que muestran sus principales características. Entre los datos que podemos encontrar tenemos:

- **Autor, fecha y país:** autor principal, año de publicación y país donde se ha realizado el estudio
- **Título:** título original del ensayo clínico o del estudio transversal
- **Diseño del estudio:** los estudios se han escogido en base a los criterios de inclusión comentados en el apartado anterior
- **Objetivo:** utilidad principal del biomarcador que se evalúa en el estudio
- **Duración del estudio:** tiempo total transcurrido. Incluye la formulación de la pregunta de investigación, elección de la población a estudio y del plan de análisis, así como la duración del tratamiento en los ensayos clínicos y el tiempo de observación
- **Participantes:** se indica el número total de pacientes que formaron parte del estudio.
- **Edad (media):** media de edad del conjunto de participantes
- **Sexo (% mujeres):** porcentaje de mujeres que formaron parte del estudio
- **Intervención:** definición clara del tipo y de los grupos de intervención. En caso de administración de un fármaco, se especifica la dosis, la vía de administración, la frecuencia y la duración del tratamiento. *Por ejemplo, "Dupilumab 200mg s.c. Q2W (52 sem)" correspondería a la administración subcutánea de una dosis de 200mg de dupilumab cada 2 semanas durante 52 semanas, 26 dosis en total*
- **Resultados:** exposición del dato resumen para cada grupo de intervención, junto con el tamaño de la muestra y la estimación del efecto con el p-valor. Facilitar los resultados de cualquier análisis adicional, por ejemplo, análisis de sensibilidad, incluyendo el intervalo de confianza
- **Conclusiones:** definición del desenlace y de las conclusiones clave de los autores del estudio

6.4. Evaluación de la calidad de los estudios

Para evaluar la calidad de los estudios nos hemos basado en el Manual Cochrane 5.1.0. (Parte 2: Métodos generales para las revisiones Cochrane).²⁵ El objetivo de dicha evaluación es centrarse en el riesgo de sesgo de los distintos estudios transversales y ensayos clínicos utilizados, con el fin de evitar una sobre o subestimación de los verdaderos efectos de la intervención. Para ello, utilizamos una tabla de “riesgo de sesgo” a través de la cual se valoran varios aspectos específicos de cada estudio: generación de la secuencia aleatoria y ocultación de la secuencia de asignación, cegamiento de pacientes, investigadores y evaluadores, manejo de los resultados incompletos y notificación selectiva de los resultados. La evaluación de estos ítems incluye la respuesta a una pregunta, donde “Sí” indicaría un bajo riesgo; “No” indicaría un alto riesgo, y “Poco claro” indicaría que existe falta de información y que por lo tanto el riesgo de sesgo es indefinido.

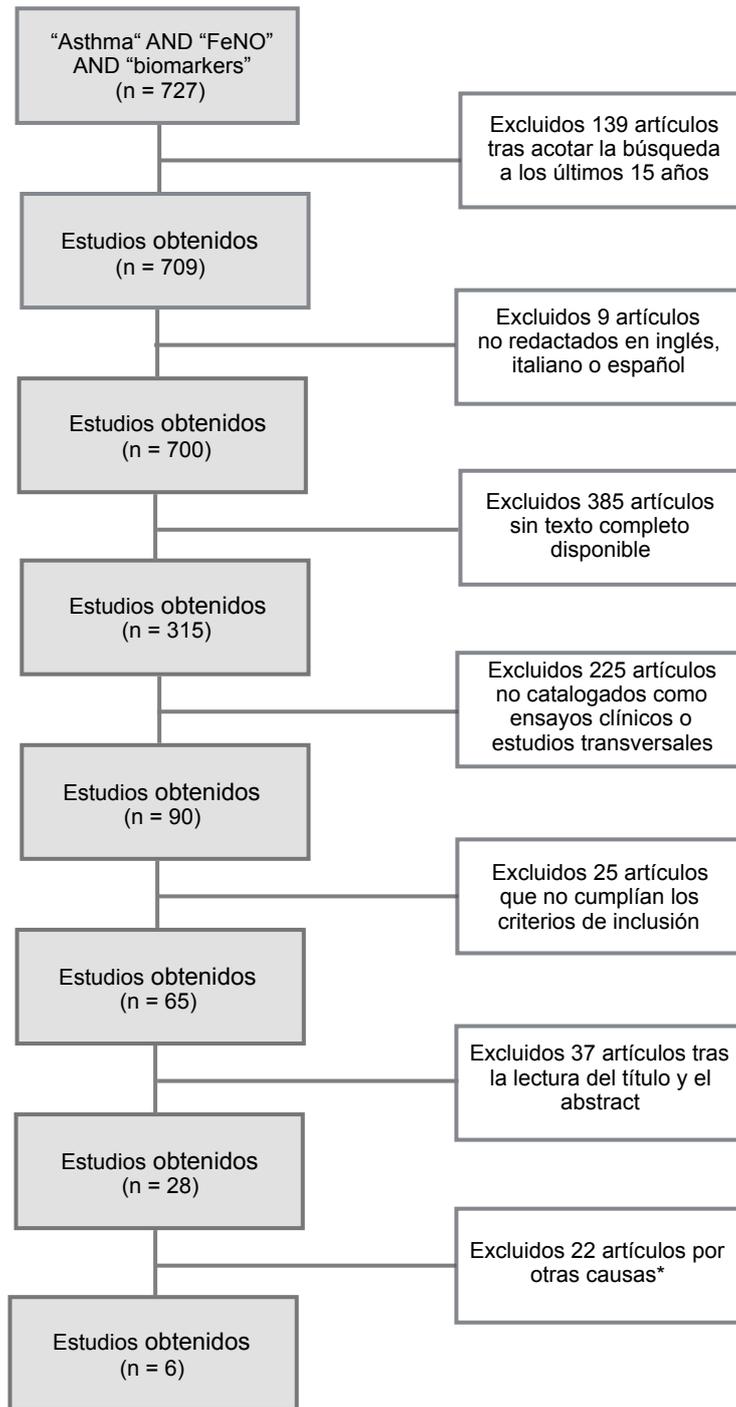
La tabla de riesgo de sesgo se muestra al final del apartado de RESULTADOS (Tabla 7).

7. RESULTADOS

7.1. Resultados de la búsqueda bibliográfica

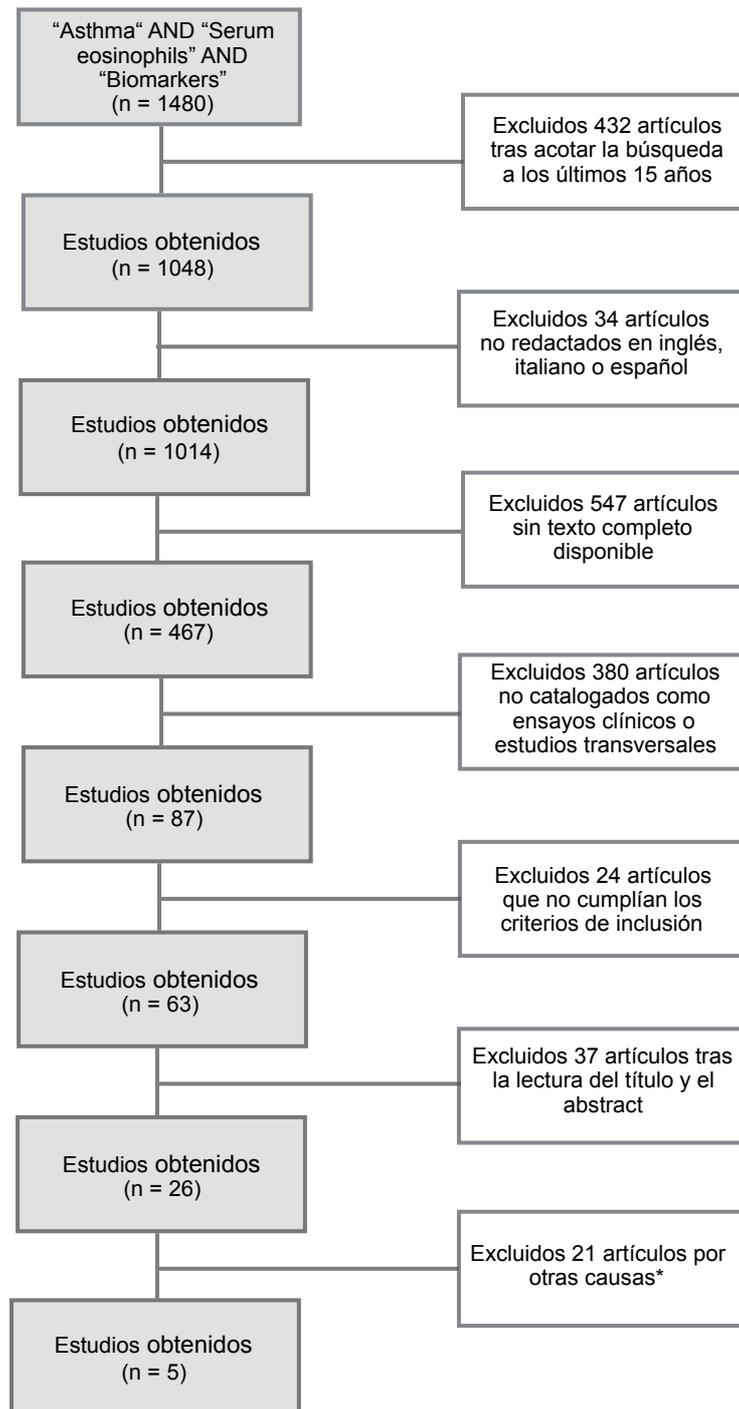
A continuación se representa la estrategia de búsqueda bibliográfica de cada uno de los biomarcadores revisados a partir de unos diagrama de flujos (Figuras 2 a 6). En la parte superior del diagrama están indicadas las palabras clave utilizadas, así como los operadores booleanos. A continuación, se fue reduciendo el número de artículos encontrados tras ir aplicando sucesivamente los criterios explicados con anterioridad:

- Artículos de los últimos 15 años (20 años en el caso del biomarcador eosinófilos en esputo)
- Redactados en inglés, italiano o español
- Con texto completo disponible
- Catalogados como ensayos clínicos o estudios transversales
- Que cumplan nuestros criterios de inclusión
- Exclusión de artículos tras una primera lectura del título y abstract
- Exclusión de artículos por otras causas como:
 - Grandes limitaciones y/o sesgos en el estudio
 - No reportar resultados clínicos



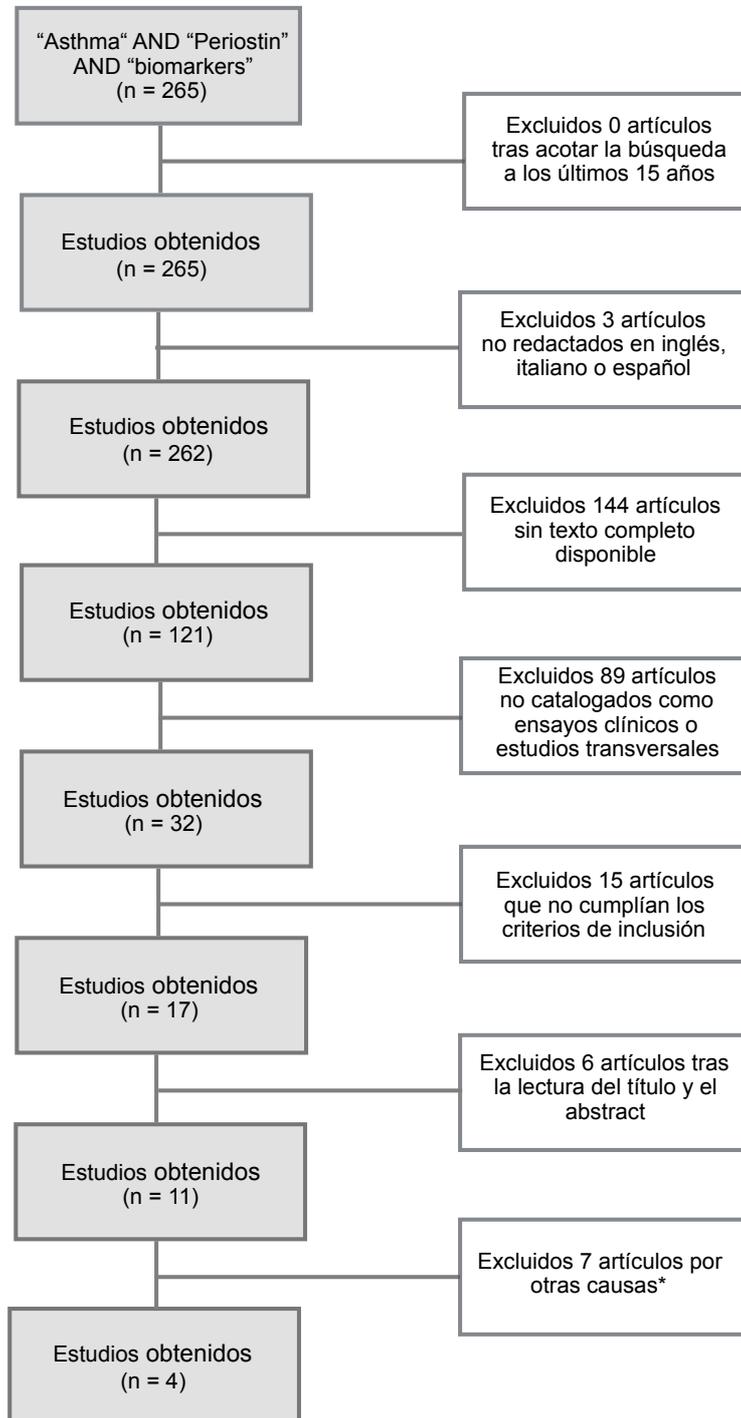
*Otras causas: grandes limitaciones y/o sesgos en el estudio y/o no reportar resultados clínicos

Figura 2. Diagrama de búsqueda del FeNO. Fuente: Elaboración propia.



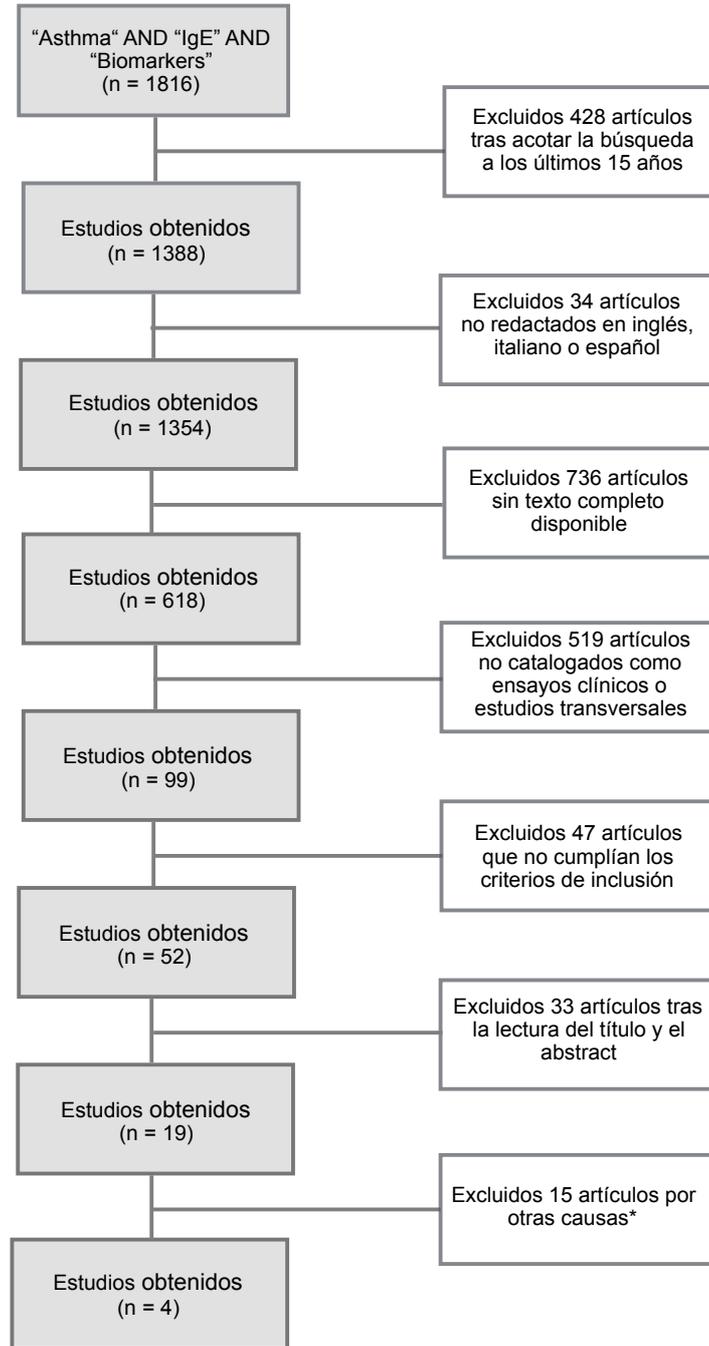
*Otras causas: grandes limitaciones y/o sesgos en el estudio y/o no reportar resultados clínicos

Figura 3. Diagrama de búsqueda de los Eosinófilos en sangre. Fuente: Elaboración propia.



*Otras causas: grandes limitaciones y/o sesgos en el estudio y/o no reportar resultados clínicos

Figura 4. Diagrama de búsqueda de la Periostina. Fuente: Elaboración propia.



*Otras causas: grandes limitaciones y/o sesgos en el estudio y/o no reportar resultados clínicos

Figura 5. Diagrama de búsqueda de la IgE. Fuente: Elaboración propia.

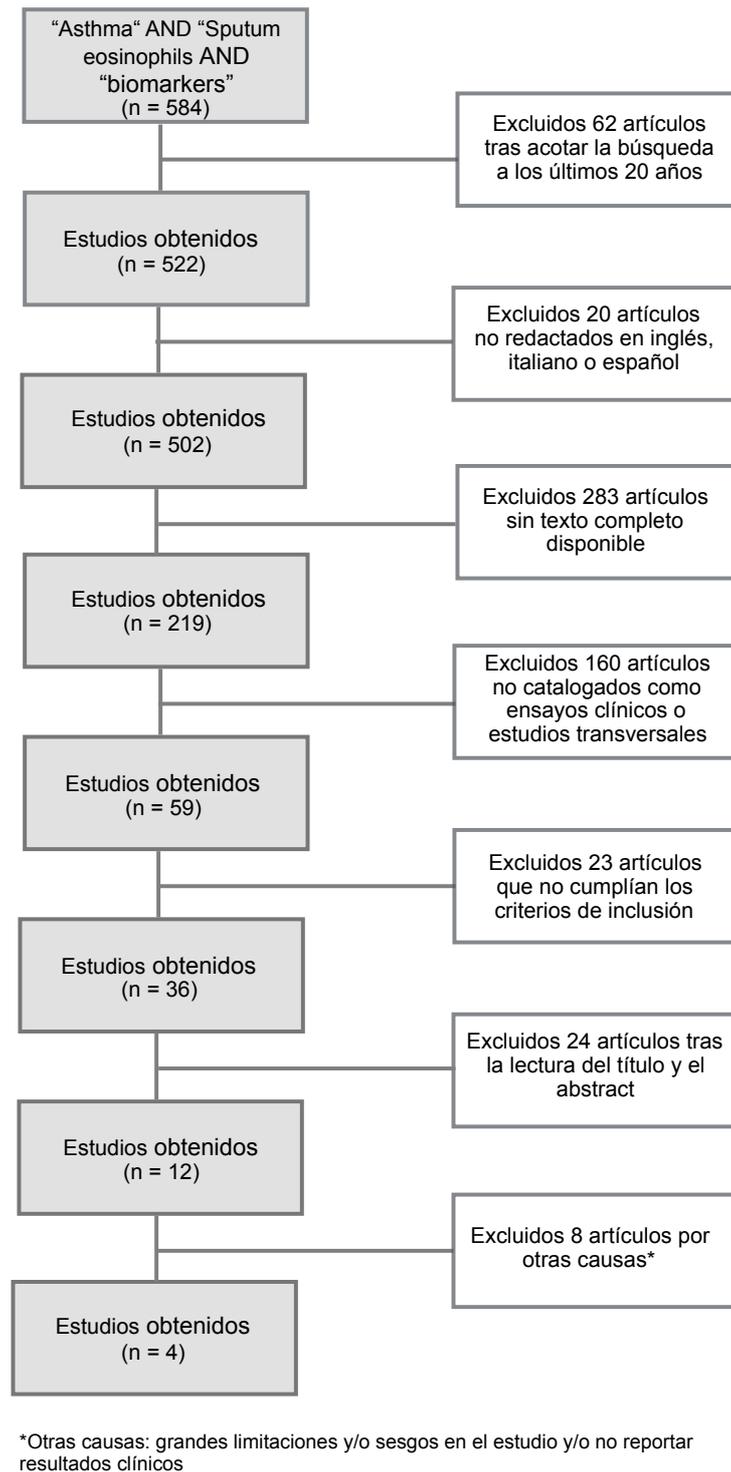


Figura 6. Diagrama de búsqueda de Eosinófilos en esputo. Fuente: Elaboración propia.

7. 2. Características de los estudios

En este apartado se presentan las tablas con las principales características de los distintos estudios seleccionados para cada biomarcador. Las tablas 1 a 5 se encuentran en el apartado ANEXOS (*Anexo 2*).

Posteriormente, se muestran unos breves resúmenes sobre cada uno de estos ensayos en los que se explican las características más importantes, así como los resultados obtenidos y las conclusiones.

Romero et al.²⁶ se realizó un ET a partir de una muestra aleatorizada de un total de 1119 niños asmáticos. Se les dividió en 4 grupos en función de los resultados en el prick test y se les determinó el FeNO (ppb). Se obtuvieron niveles más altos de FeNO en los pacientes con mayor número de prick test positivos. Un valor de el FeNO > 25 ppb presenta una sensibilidad del 52.2 % y un valor predictivo negativo de 61.4 % para identificar fenotipo alérgico T2. Por lo que, se concluyó que el FeNO puede ser un buen indicador de fenotipo alérgico tipo 2 en los pacientes asmáticos.

Mansur et al.²⁷ se llevó a cabo un ET con un total de 60 paciente con asma grave. Se les clasifico dos veces, primero tomando como referencia un punto de corte de FeNO \geq 25 ppb y después un punto de corte de FeNO \geq 37 ppb. Se determinó la media de exacerbaciones en cada grupo y se obtuvo que en la primera clasificación los pacientes con FeNO alto presentaban un 60 % más de exacerbaciones en comparación con el grupo con FeNO bajo. En la segunda clasificación esta diferencia fue del 50 %. Por lo que, la FeNO podría ser un buen marcador del riesgo de padecer exacerbaciones en pacientes asmáticos.

Price et al.²⁸ se realizó un ET a partir de una muestra de 483 pacientes con asma grave. Se les clasifico en 3 grupos en función la combinación de FeNO \geq 50 ppb y eosinófilos \geq 300 cells/ μ L. El grupo con niveles de FeNO y eosinófilos en sangre altos obtuvo la mayor media de exacerbaciones anuales. Por lo que, se concluyó que el FeNO puede ser un buen predictor de exacerbaciones en pacientes asmáticos.

Quaedvlieg et al.²⁹ se trata de un ET con una muestra de 134 pacientes con asma grave. Se les clasifico en función de su control del asma, 31 pacientes presentaban un buen control con una puntuación en el cuestionario ACQ menor de 0.75 puntos y 71 pacientes presentaban un mal control del asma con un valor mayor de 1.5 puntos. Se determinó el FeNO en todos los pacientes, pero no se obtuvieron datos significativos. Por lo que, no se pudo concluir que el FeNO pueda ser un indicador del control del asma.

Kupczyk et al.³⁰ se realizó un ECC con un total de 146 pacientes con asma, se distribuyeron de manera aleatoria, tomando 62 pacientes placebo y 84 recibieron 0.5 mg/kg de OCS al día, durante 4 semanas. Se midió la FEV1, si había aumentado se clasificaba en el grupo de “con respuesta al tratamiento” y, en caso contrario, se clasificaba como “sin respuesta al tratamiento”. Se determinó el FeNO y se observó que los pacientes con respuesta a tratamiento tenían un nivel significativamente más bajo de FeNO. Por lo que, el FeNO podría ser un buen predictor de la respuesta a los corticoesteroides.

Castro et al.³¹ se llevó a cabo un ECC con 1092 pacientes con asma grave. Se distribuyeron de manera aleatoria, tomando 317 pacientes placebo y 631 recibieron 200 mg subcutáneos de dupilumab cada dos semanas, durante 52 semanas. Se midió el FeNO, estableciéndose como un nivel alto un valor mayor o igual a 50 ppb, un nivel moderado un valor entre 25 y 49 ppb y, un nivel bajo un valor menor a 25 ppb. La FEV1 aumentó en el grupo que había tomado dupilumab respecto al que había tomado placebo, esta diferencia fue de un 30 % más en los que presentaban FeNO alto. Por lo que, el FeNO podría ayudar a elegir candidatos para el tratamiento con dupilumab.

Zhang et al.³² se trata de un ET a partir de una muestra de 163 pacientes con asma mal controlado. Se les clasificó en 2 grupos en función del patrón inflamatorio del esputo, el primero, con 71 pacientes con fenotipo T2 (inflamación eosinofílica) y el segundo, con 54 pacientes con fenotipo no T2 (inflamación paucigranulocítica). Se determinó los eosinófilos sanguíneos en los pacientes, observando que los del grupo con fenotipo T2 presentaban unos niveles significativamente más altos. Por lo que, los eosinófilos en sangre podrían ser un buen indicador del fenotipo eosinófilo T2 en pacientes asmáticos.

Wang et al.³³ se llevó a cabo un ET con 379 pacientes asmáticos. Se les clasificó en función del control de su enfermedad, 226 pacientes presentaban un buen control con una puntuación en el cuestionario ACQ menor de 1.5 puntos y 147 pacientes presentaban un mal control del asma con un valor mayor de 1.5 puntos. Se determinaron los eosinófilos sanguíneos en todos los pacientes, observando que los pacientes con mal control del asma tenían significativamente un número más elevado de eosinófilos. Por lo que, se concluyó que los eosinófilos sanguíneos son un buen indicador del control del asma.

Esmailzadeh et al.³⁴ se trata de un ET a partir de una muestra de 211 pacientes con asma grave. Se les dividió en 2 grupos, el primero, con 120 pacientes en el cual sus exacerbaciones no requerían de hospitalización, el segundo, con 91 pacientes en el cual sus exacerbaciones sí requerían de hospitalización. Se determinó los eosinófilos en sangre en los pacientes durante las exacerbaciones y se obtuvo que los pacientes que requerían de hospitalización presentaban una media de eosinófilos sanguíneos significativamente más

alta. Por lo que, los eosinófilos en sangre podrían ser un buen indicador de exacerbaciones graves.

Pavord et al.³⁵ se llevó a cabo un ECC con 440 pacientes asmáticos, se distribuyeron de manera aleatoria tomando 219 pacientes SABA a demanda y 221 recibieron dos dosis de 0.2 mg de de ICS cada día y SABA a demanda, durante 52 semanas. Se medieron los eosinófilos en sangre, estableciéndose como un nivel bajo un valor menor a 150 cells/ μ L, un nivel alto un valor mayor o igual a 150 cells/ μ L y un nivel muy alto un valor mayor o igual a 300 cells/ μ L. El número de exacerbaciones se redujo en el grupo que había tomado ICS respecto al que había no lo había tomado, pero esta diferencia fue de un 22.59 % más en los que presentaban eosinófilos muy altos respecto a altos y un 72,96 % en los que presentaban eosinófilos muy altos respecto a bajos. Por lo que, los eosinófilos sanguíneos podrían ser capaces de predecir una buena respuesta a los corticoesteroides.

Busse et al.³⁶ se llevó a cabo un ECC con 893 pacientes asmáticos, se distribuyeron de manera aleatoria tomando 133 pacientes placebo y 260 recibieron 200 mg subcutáneos de dupilumab cada dos semanas, durante 52 semanas. Se midió la eosinofilia en sangre, estableciéndose como un nivel alto un valor mayor o igual a 150 cells/ μ L y un nivel muy alto un valor mayor o igual a 300 cells/ μ L. El número de exacerbaciones se redujo en el grupo que había tomado dupilumab respecto al que había tomado placebo, esta diferencia fue de un 24 % más en los que presentaban eosinofilia alta. Por lo que, los eosinófilos sanguíneos podrían ser capaces de predecir la respuesta a dupilumab.

Jia et al.³⁷ se trata de un ET a partir de una muestra de 67 pacientes con asma grave. Se les clasificó en 2 grupos tomando como punto de corte un valor del 3 % de eosinófilos en el esputo, el primero con 36 pacientes con inflamación eosinofílica y el segundo, con 23 pacientes sin inflamación eosinofílica. Se determinó la periostina en sangre, y los pacientes con inflamación eosinofílica presentaban niveles significativamente más altos de periostina sanguínea. Un valor del periostina \geq 25 ppb presenta una sensibilidad del 57 % y un valor predictivo negativo de 93 % para identificar fenotipo eosinófilo T2. Por lo que, se concluyó que la periostina puede ser un buen indicador del fenotipo eosinófilo T2.

Matsusaka et al.³⁸ se trata de un ET a partir de una muestra de 191 pacientes con asma grave, se clasificaron en 3 grupos, el primero con 63 pacientes presentaba periostina alta con un nivel mayor a 90 ng/ml, el segundo con 64 pacientes tenía una periostina moderada, de 50 a 90 ng/ml y el tercero con 63 pacientes, una periostina baja menor a 50 ng/ml. Se determinaron dos parámetros característicos del fenotipo eosinófilo T2, la concentración de eosinofilia y el porcentaje de diagnosticados de rinosinusitis crónica. Ambos valores estaban significativamente más elevados en el grupo de asmáticos con periostina alta. También se

comparó la puntuación en el cuestionario AQLQ, pero estos datos no fueron significativos. Por lo que, la periostina podría ser un buen indicador del fenotipo eosinófilo T2 y no se pudo concluir su valor en el control del asma.

Mansur et al.²⁷ se llevó a cabo un ET con un total de 115 paciente con asma grave. Se les clasifico en dos grupos, primero con 73 pacientes tenía una FEV1/FVC < 70% y el segundo con 40 pacientes una FEV1/FVC ≥ 70%. Se determinó la concentración de periostina, estaba aumentada 6.24 ng/ml respecto al segundo grupo. Por lo que, la periostina podría ser un buen indicador del descenso de la función pulmonar.

Gottlow et al.³⁸ se llevó a cabo un ECC con 798 pacientes con asma grave. Se distribuyeron de manera aleatoria tomando 133 pacientes placebo y 260 recibieron 200 mg subcutáneos de dupilumab cada dos semanas, durante 52 semanas. Se medio la periostina en sangre, estableciéndose como un nivel alto un valor mayor o igual a 27 ng/ml y un nivel bajo un valor menor a 27 ng/ml. La FEV1 aumentó en el grupo que había tomado tralokinumab respecto al que había tomado placebo, esta diferencia fue de un 1.07 % más en los que presentaban periostina alta. Por lo que, la periostina podría ser un buen predictor de la respuesta a tralokinumab.

Liang et al.⁴⁰ se trata de un ET con una muestra de 50 pacientes asmáticos. Se les clasifico en 2 grupos en función de los endotipos inflamatorios, el primero, con 19 pacientes presentaban un endotipo T2 con IL-4 e IL-13 altas y, el segundo, con 31 pacientes un endotipo no T2 con IL-4 e IL-13 bajas. Se determinó la media de IgE total en cada grupo. Sin embargo, no se obtuvieron datos significativos. Por lo que, no se pudo concluir que la IgE total sea capaz de identificar los diferentes endotipos inflamatorios.

Crespo et al.⁴¹ se llevó a cabo un ET con un total de 44 pacientes asmáticos. Se les clasifico en función del nivel de su IgE total. El primer grupo con 15 pacientes presentaba, una IgE alta con un valor mayor o igual a 160 UI/ml, y el segundo grupo con 29 pacientes, presentaban una IgE baja, menor de 160 UI/ml. Se determinó las concentraciones de eosinófilos y neutrófilos y el porcentaje de resultados positivos en el prick test en cada grupos, sin obtener datos significativos. Por lo que, no se pudo concluir que la IgE sea un buen indicador de fenotipo alérgico tipo 2 en los pacientes asmáticos.

Sutherland et al.⁴² se realizó un ET con un total de 84 pacientes asmáticos, se les clasificó en dos grupos, en función de su control del asma. El primer grupo, con 54 pacientes, presentaba una puntuación menor de 1 en el cuestionario ACQ. El segundo grupo, con 30 pacientes, presentaba un mal control del asma con una puntuación mayor o igual a 1 en el ACQ. Se determinó la IgE total en ambos grupos y, se obtuvo que los pacientes con mal

control presentan niveles más altos de IgE. Sin embargo, esta diferencia era solo de 55.8 UI/ml. Por lo que, no se pudo concluir que la IgE sea un buen indicador del control del asma.

Ledford et al. ⁴³ se llevó a cabo un ECC con 176 pacientes con asmáticos, se distribuyeron de manera aleatoria tomando 88 pacientes placebo y 88 recibieron 0.008 mg/kg/IgE subcutáneo de omalizumab cada dos semanas o 0.016 mg/kg/IgE subcutáneo de omalizumab cada cuatro semanas, durante 52 semanas. Se determinó la concentración de IgE en sangre y el descenso de la puntuación en el cuestionario ACQ, sin embargo no se obtuvieron datos significativos. Por lo que, no se pudo concluir que la IgE se correlacione con una buena monitorización del tratamiento con omalizumab.

Smith et al. ⁴⁴ se trata de un ET con una muestra de 25 pacientes con asma grave. Se les clasificó en 2 grupos tomando como punto de corte un valor del 3 % de eosinófilos en el esputo, el primero con 14 pacientes sin inflamación eosinofílica y el segundo, con 11 pacientes con inflamación eosinofílica. Se determinó la concentración de IL-5 e IL-13 en el esputo, el grupo con inflamación eosinofílica tenía una media de 260 cells/ml de IL-5 y de 215 cells/ml de IL-13 más que los asmáticos sin inflamación eosinofílica. Por lo que, los eosinófilos en el esputo podrían ser un buen indicador del fenotipo eosinofilo T2 en pacientes asmáticos.

ENFUMO. ⁴⁵ se llevó a cabo un ET con un total de 321 paciente asmáticos. Se les clasifico en dos grupos, primero con 158 pacientes, tenía un buen control del asma, no habían tenido exacerbaciones en el último año, y el segundo grupo con 163 pacientes, presentaba un asma mal controlado, sí que habían tenido al menos una exacerbación en el último año. Se determinó el porcentaje de eosinófilos en el esputo. Sin embargo no se obtuvieron resultados significativos. Por lo que, no se pudo concluir que los eosinófilos en el esputo puedan ser un indicador del control del asma.

Cowan et al. ⁴⁶ se realizó un ECC con 46 pacientes con asma moderado-grave. Se distribuyeron en dos grupos de manera que el primero, con 18 pacientes, tomó placebo y el segundo, con 28, recibió dos dosis de 0.5 mg de corticoesteroides inhalados cada día, durante 28 días. Se determinó el porcentaje de eosinófilos en el esputo y se obtuvo un descenso de eosinófilos de un 1.1 % más en los pacientes que tuvieron una buena respuesta al tratamiento frente a los que no, lo que se correlación con un aumento en la FEV1 y una disminución en la puntuación del cuestionario ACQ. Por lo que, los eosinófilos en el esputo podrían ser capaces de predecir una buena respuesta a los corticoesteroides.

Haldar et al. ⁴⁷ se llevó a cabo un ECC con 61 pacientes con asma grave y fenotipo eosinófilo. Se distribuyeron de manera aleatoria tomando 32 pacientes placebo y 29 recibieron 750 mg intravenosos de mepolizumab cada un mes, durante 12 meses. Se determinó el porcentaje de eosinófilos en el esputo y se obtuvo un descenso de eosinófilos de un 4.28 % más en los pacientes que tomaron mepolizumab frente a placebo, lo que se correlaciona con una mejora en la puntuación en el cuestionario AQLQ. Por lo que, los eosinófilos en el esputo podrían ser capaces de determinar la respuesta al mepolizumab.

7. 3. Tabla comparativa de las utilidades de los biomarcadores del asma

A continuación se presenta, por medio de una tabla, los resultados obtenidos de cada estudio transversal y ensayo clínico. En la primera columna, se encuentran las características clave para que un biomarcador sea considerado como válido para evaluar el asma y, en las siguientes columnas figura cada biomarcador estudiado. La evaluación de estos *items* incluye la respuesta a una pregunta, donde “Sí” indicaría que el estudio obtuvo resultados significativos y, por tanto, cumple la característica. La respuesta “No” expone que no existe evidencia en los estudios que la cumplan. Por último, “Incierto” indica que los resultados del estudio no fueron significativos y, por esto, no se puede afirmar ni negar que el biomarcador cumpla dicha característica.

	FeNO	Eosinófilos en sangre	Periostina	IgE	Eosinofilos en esputo
Identificador de pacientes asmáticos:					
- Fenotipo T2 alérgico	Sí ²⁶	No	No	Incierto ^{41,41}	No
- Fenotipo T2 eosinófilo	Incierto	Sí ³²	Sí ^{37,39}	Incierto ^{41,42}	Sí ⁴⁴
Proporciona información sobre el asma:					
- Exacerbaciones	Sí ^{27, 28}	Sí ^{28,34}	No	No	No
- Control del asma	Incierto ²⁹	Sí ³³	Incierto ³⁸	Incierto ⁴⁰	Incierto ⁴⁵
- Deterioro de la función pulmonar	No	No	Sí ²⁷	No	No
Predice la respuesta al tratamiento					
- Corticoesteroides	Sí ³⁰	Sí ³⁵	No	No	Sí ⁴⁶
- Fármacos biológicos	Sí ³¹	Sí ³⁶	Sí ³⁹	Incierto ⁴³	Sí ⁴⁷
Método de obtención:					
- Poco invasivo	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí

- Reproducible	Sí	Sí	Sí	Sí	No
Costo-efectivo	Sí	Sí	Sí	Sí	No

Tabla 6. Utilidades de los biomarcadores del asma. Fuente: elaboración propia.

7. 4. Riesgo de sesgos

Ensayo	Generación de la secuencia aleatorizada y ocultación de la asignación (sesgo de selección)	Cegamiento de participantes y personal (sesgo de realización)	Cegamiento de los evaluados (sesgo de detección)	Manejo de los resultados incompletos (sesgo de desgaste)	Reporte selectivo de resultados (sesgo de notificación)
FeNO					
Romero 2013	Bajo	Alto	Alto	Bajo	Bajo
Mansur 2018	Bajo	Alto	Alto	Bajo	Bajo
Price 2019	Poco claro	Alto	Alto	Bajo	Bajo
Quaedvlieg 2009	Poco claro	Alto	Alto	Poco claro	Poco claro
Kupczyk 2013	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo
Castro 2018	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo
Eosinofilia					
Zhang 2014	Poco claro	Bajo	Alto	Bajo	Bajo
Wang 2017	Poco claro	Alto	Alto	Bajo	Poco claro
Esmaeilzadeh 2021	Poco claro	Alto	Alto	Bajo	Bajo
Pavord 2020	Bajo	Alto	Alto	Bajo	Bajo
Busse 2021	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo
Periostina					
Jia 2012	Poco claro	Alto	Alto	Bajo	Bajo
Matsusak 2015	Poco claro	Alto	Alto	Poco claro	Poco claro
Mansur 2018	Bajo	Alto	Alto	Bajo	Bajo
Gottlow 2019	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo
IgE					
Liang 2016	Poco claro	Alto	Alto	Poco claro	Poco claro
Crespo 2016	Poco claro	Alto	Alto	Bajo	Bajo

Ensayo	Generación de la secuencia aleatorizada y ocultación de la asignación (sesgo de selección)	Cegamiento de participantes y personal (sesgo de realización)	Cegamiento de los evaluados (sesgo de detección)	Manejo de los resultados incompletos (sesgo de desgaste)	Reporte selectivo de resultados (sesgo de notificación)
Sutherland 2012	Poco claro	Alto	Alto	Bajo	Bajo
Ledford 2017	Bajo	Bajo	Alto	Poco claro	Poco claro
Eosinófilos en esputo					
Smith 2016	Poco claro	Alto	Alto	Bajo	Bajo
ENFUMOSA 2003	Poco claro	Alto	Alto	Poco claro	Poco claro
Cowan 2015	Bajo	Alto	Alto	Bajo	Bajo
Haldar 2020	Bajo	Bajo	Alto	Bajo	Bajo

Tabla 7. Análisis del riesgo de sesgo. Fuente: elaboración propia.

La evaluación de la calidad metodológica de los ensayos clínicos y estudios transversales ha sido realizada siguiendo el manual de Cochrane para revisiones sistemáticas de intervenciones. Version 5.1.0 Capítulo 8.⁴⁸

En once estudios la **generación de la secuencia aleatoria** se realizó mediante el uso de un “generador de números aleatorios por ordenador” y la **ocultación de la asignación** se trató de una asignación “central” o bien se emplearon “envases del fármaco, numerados de forma secuencial con apariencia idéntica”, por lo que el riesgo es bajo. El resto se clasificó como riesgo poco claro por no tener información suficiente para llevar a cabo dicha evaluación. Asimismo, tanto el **cegamiento de participantes, de personal como de evaluadores** es de bajo riesgo en dos ensayos clínicos triple ciego, y de alto riesgo en quince estudios transversales y un ensayo clínico abierto. Dos ensayos clínicos eran doble ciego, por lo que se les clasificó de bajo riesgo en el cegamiento de participantes y de personal y de alto riesgo en el cegamiento de evaluadores. Tan solo un estudio transversal fue clasificado como bajo riesgo en sesgo de realización ya que se había llevado a cabo un cegamiento de los participantes y personal. En lo que se refiere a los **datos de resultados incompletos**, se han clasificado seis ensayos clínicos y doce estudios transversales como de bajo riesgo ya que no había resultados faltantes. Se evaluó como indefinido, un ensayo clínico y tres estudios transversales en los que no había datos suficientes para poder clasificar el riesgo. Por último, la **notificación selectiva de los resultados** (reporte selectivo) fue evaluada como riesgo indefinido en cinco estudios transversales puesto que no se encontró sus protocolos correspondientes con la información suficiente para poder

llevar a cabo dicha evaluación. El resto sí que presentaba su protocolo de estudio, razón por la que se les clasificó como bajo riesgo.

8. DISCUSIÓN

El asma, y en particular el asma grave no controlado, supone una carga importante a nivel mundial. Deteriora la calidad de vida de los pacientes y tiene un impacto socio-económico muy importante. El problema radica en la heterogeneidad de la enfermedad, por lo que, la instauración de una medicina personalizada podría ayudar a mejorar el manejo del asma en la práctica clínica. En el asma se han investigado muchos biomarcadores pero, hasta la fecha, solo algunos de ellos pueden utilizarse fácilmente en la práctica clínica. Un biomarcador ideal debe ser adecuado para identificar la enfermedad así como el endotipo / fenotipo específico, útil en el seguimiento, apropiado para determinar el pronóstico, de fácil obtención en el entorno sanitario y costo-efectivo.

Actualmente, hay un gran interés de la comunidad científica acerca de este tema, por lo que podemos encontrar numerosas revisiones recientes sobre biomarcadores del asma. Nuestro trabajo actualiza dichas revisiones con el fin de esclarecer si algún biomarcador en concreto presenta mayor utilidad en el manejo de esta enfermedad. Seleccionamos ensayos clínicos con un diseño que reducía al mínimo el riesgo de sesgo: aleatorizados, paralelos, doble o triple ciego y controlados por placebo u otro fármaco eficaz. Sin embargo, en el ensayo clínico Pavord 2020³⁵ se obtuvo un sesgo de realización por ser abierto, pero se seleccionó debido a sus resultados convincentes. También se utilizaron estudios transversales para evaluar la validez de los biomarcadores como prueba diagnóstica y por su utilidad en el estudio de enfermedades crónicas, a pesar de ser más sensible a sesgos. Para realizar nuestra comparativa nos hemos centrado en los cinco biomarcadores del asma con mayor aplicabilidad clínica descrita hasta la fecha. Son: el FeNO, los eosinófilos en sangre y esputo, la periostina y la IgE.

Biomarcadores

Fracción exhalada de óxido nítrico

El FeNO desempeña un papel importante en el manejo clínico del asma. Entre sus utilidades se encuentra su capacidad para diagnosticar el asma e identificar el fenotipo T2 alérgico entre los pacientes asmáticos.²⁶ Proporciona información sobre la enfermedad, ya que es un fuerte predictor de las exacerbaciones, unos niveles más altos de FeNO se asocian a un mayor riesgo de exacerbaciones del asma.²⁸ Determina la respuesta a los esteroides y optimiza la dosis de ICS, además es capaz de evaluar la adherencia al tratamiento con ICS.³⁰ Ayuda a identificar posibles candidatos para la terapia biológica y los algoritmos clínicos basados en el FeNO ayudan a guiar el tratamiento de los pacientes con diagnóstico de asma.³¹

Eosinófilos en sangre

Colaboran en la evaluación de la inflamación tipo 2 del asma e identifican el fenotipo T2 eosinófilo entre los pacientes asmáticos.³² Participan en el mantenimiento de la inflamación a largo plazo y predicen las exacerbaciones del asma, así como su severidad.^{28,34} Son capaces de indicar el mal control de la sintomatología de esta enfermedad.³³ Niveles altos de eosinófilos en sangre predicen una buena respuesta al tratamiento con corticoesteroides.³⁵ También son capaces de predecir la respuesta a dupilumab (anticuerpo monoclonal humano Anti-IL-4alfa), indicado como sexto escalón en el asma grave no controlado eosinofílico.³⁶

Periostina

Es un biomarcador sistémico de las vías respiratorias en pacientes asmáticos y, se correlaciona con el fenotipo T2 eosinofilo.^{37, 39} Respecto a su utilidad como marcador de la obstrucción fija de las vías respiratorias, asmáticos con niveles altos de periostina tienen una FEV1 disminuida, por lo que se asocia a un mayor deterioro de la función pulmonar.²⁷ También podría ayudar a predecir la respuesta del tralokinumab, que aun no está comercializado. Este fármaco biológico se dirige contra la IL-13 y, la periostina se secreta en respuesta a IL-13 y IL-4, por lo que está considerada como un buen biomarcador para monitorizar la respuesta a tralokinumab.³⁹

IgE

Aunque esta asociada al fenotipo T2 alérgico, su utilidad como biomarcador diagnóstico está en duda.⁴⁰ Niveles más altos de IgE total se correlacionan con peor control de la enfermedad, sin embargo la variación encontrada respecto al grupo asmático con buen control fue mínima.⁴² A pesar de ser diana terapéutica para tratamientos biológicos como el omalizumab, anticuerpo monoclonal que se une selectivamente a la IgE, los niveles basales de IgE no predicen la probabilidad de respuesta a omalizumab.⁴³

Eosinófilos en esputo

Reflejan la inflamación de las vías respiratorias y es un biomarcador capaz de identificar el fenotipo T2 eosinofílico entre los pacientes asmáticos.⁴⁴ Se ha sugerido que los cambios en el recuento de eosinófilos en el esputo a lo largo del tiempo reflejan fluctuaciones en el control clínico del asma, sin embargo no se han obtenido datos concluyentes.⁴⁵ Es útil para predecir una buena respuesta a bioterapias, como mepolizumab (anticuerpo monoclonal anti IL-5) en pacientes con asma grave y fenotipo eosinofílico.⁴⁷

Análisis comparativo

Tras analizar todos los resultados obtenidos sobre los diferentes biomarcadores se concluye que la FeNO es el que más características clave reúne para ser un biomarcador válido del asma. Es el único en el que se ha instaurado un punto de corte (50 ppb en adultos y 35 ppm en niños) para establecer el diagnóstico de asma en pacientes no fumadores que no utilizan corticoides, reconocido en múltiples guías como: la Iniciativa Global para el Asma (GINA),⁵ la Guía para el Manejo del Asma (GEMA),⁶ el Instituto Nacional para la Salud y la Excelencia Clínica (NICE),⁴⁸ la Sociedad Torácica Británica (BTS)⁴⁹ y la Sociedad Respiratoria Alemana (DGP).⁵⁰

Habíamos comentado antes, que un biomarcador ideal también debe ser capaz de identificar un fenotipo específico. El FeNO reconoce el fenotipo T2 alérgico y, los eosinófilos en sangre y esputo y la periostina identifican el fenotipo T2 eosinofílico. En contraposición, el estudio transversal Kanemitsu 2013⁵¹ determinó la relación entre los niveles séricos de periostina y el recuento de eosinófilos y de IgE en sangre y, concluyó que no existe una asociación consistente con los otros biomarcadores del fenotipo T2 (Anexo 3). La GINA⁵ ya reconoce el empleo de estos biomarcadores y recomienda evaluar y considerar a los pacientes con un fenotipo T2, en caso de: tratamiento diario con corticoesteroides inhalados u orales y eosinófilos en sangre ≥ 150 células/ μ L y/o, FeNO ≥ 20 ppb y/o, eosinófilos en esputo $\geq 2\%$ y/o, sintomatología asmática desencadenada por alérgenos.

El FeNO también proporciona información sobre la enfermedad, ya que predice el riesgo de exacerbaciones. Sin embargo, no es el único y, la superposición entre los biomarcadores es una realidad. Por lo que, el empleo de un conjunto de biomarcadores podría mejorar la precisión diagnóstica. Varios estudios, como Price 2019²⁸ evidencia que existe una correlación más fuerte con el riesgo de exacerbaciones en los pacientes asmáticos cuando presentan niveles elevados tanto de FeNO como de eosinófilos en sangre. El estudio Nagasaki 2017⁵² concluyó que aquellos pacientes con valores de FeNO y periostina altos, tienen un 20 % más de exacerbaciones que los pacientes con solo el FeNO elevado (Anexo 4).

Tan solo se obtuvo resultados concluyentes para predecir el control del asma, en los eosinófilos en sangre.³³ El estudio Malinowski 2016⁵³ muestra que los sujetos con niveles de FeNO y recuento de eosinófilos en sangre aumentados simultáneamente tenían una mayor prevalencia de asma no controlado (puntuación ACT < 20) que los sujetos con aumento de un solo biomarcador (Anexo 5).

La mayoría de biomarcadores estudiados son válidos para predecir una buena respuesta a tratamientos biológicos. La GEMA⁶ recomienda el uso de terapias biológicas como sexto

escalón para aquellos pacientes con asma grave no controlado y que presentan un alto porcentaje de eosinófilos, IgE o FeNO.

En cuanto a la evaluación del método de obtención de los distintos biomarcadores, en la tabla 6 “Utilidades de los biomarcadores del asma”, cabe destacar que el FeNO es la única prueba no invasiva para evaluar la inflamación tipo 2, por lo que medir el FeNO es seguro, sencillo, rápido, no invasivo y reproducible.⁵⁴ Por otro lado, el único que no sería considerado costo-efectivo son los eosinófilos en esputo, ya que requiere de la colaboración de los pacientes y de quipos y laboratorios capacitados para su análisis.¹² Un factor limitante para el descubrimiento de biomarcadores, es su obtención mediante técnicas sofisticadas que solo pueden realizarse en laboratorios altamente capacitados y equipados, además las más representativas de la vía aérea son muy invasivas y no prácticas en la mayoría de entornos clínicos.

Desafortunadamente algunos biomarcadores también pueden estar elevados en otras situaciones diferentes al asma. La periostina se encuentra aumentada en los niños y adolescentes en edad de crecimiento. Los eosinófilos en sangre, aunque alguna literatura muestra que se correlaciona bien con el porcentaje de eosinófilos en el esputo, es cierto que pueden estar elevados cuando se padecen infecciones, por ejemplo de parásitos. El recuento total de IgE puede verse superado por el estudio de IgE específicas de alérgenos.^{13,15} Por lo que, no debemos olvidar que el uso de biomarcadores se debería llevar a la práctica en un contexto determinado en pacientes con alta sospecha de asma.

Otro desafío incluye la falta de valores de referencia “normales”. Existe un bajo número de muestras e individuos analizados hasta ahora, y como hemos comentado anteriormente unos valores alterados de un biomarcador no siempre dependen de la fisiopatología del asma. Por lo que, es necesario establecer futuras investigaciones con el propósito de delimitar umbrales diagnósticos de los biomarcadores. De esta manera, también se facilitaría la interpretación y comparación de los resultados entre diferentes estudios.

Hasta la fecha no existe un biomarcador ideal, si bien un método favorable para la identificación de los fenotipos del asma bronquial sería el desarrollo y empleo de paneles de biomarcadores, pudiéndose utilizar también como un método rápido y sensible de screening.

9. CONCLUSIONES

- Actualmente, la fracción exhalada de óxido nítrico es el único biomarcador con valores establecidos para el diagnóstico de asma
- El FeNO y los eosinófilos en sangre y en esputo identifican el fenotipo tipo 2 del asma
- El FeNO junto con los eosinófilos en sangre y la periostina son el mejor indicador para predecir el riesgo de exacerbaciones, la periostina es un buen biomarcador para identificar el deterioro de la función pulmonar y, los eosinófilos en sangre definen el control del asma
- Todos los biomarcadores menos la IgE total son capaces de monitorizar la respuesta a diferentes terapias biológicas del asma
- El biomarcador con el método más costo-efetivo es la fracción exhalada de óxido nítrico
- Se precisa establecer umbrales diagnósticos de los diferentes biomarcadores
- El uso de paneles de biomarcadores podría mejorar probablemente la identificación de fenotipos de asma
- Una determinación fácil y no invasiva de los biomarcadores podría acelerar el camino a una medicina de precisión y de manejo clínico

10. BIBLIOGRAFÍA

1. Ray A, Raundhal M, Oriss TB, Ray P, Wenzel SE. Current concepts of severe asthma. *J Clin Invest*. 2016;126(7):2394-2403.
2. Global Strategy for Asthma Management and Prevention [Internet]. Global Initiative for Asthma; 2021. Recuperado a partir de: www.ginasthma.org
3. Hekking PW, Wener RR, Amelink M, Zwinderman AH, Bouvy ML, Bel EH. The prevalence of severe refractory asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2015 Apr;135(4):896-902.
4. Chung KF. Asthma phenotyping: a necessity for improved therapeutic precision and new targeted therapies (Review). *J Intern Med* 2016; 279: 192-204.
5. Global Strategy for Asthma Management and Prevention [Internet]. Global Initiative for Asthma; 2021. Recuperado a partir de: www.ginasthma.org
6. GEMA 5.0. Guía española para el manejo del asma [Internet]. Guía española para el manejo del asma; 2021. Recuperado a partir de: www.gemasma.com
7. Ray A, Raundhal M, Oriss TB, Ray P, Wenzel SE. Current concepts of severe asthma. *J Clin Invest*. 2016;126(7):2394-2403.
8. Kuruvilla ME, Lee FE, Lee GB. Understanding Asthma Phenotypes, Endotypes, and Mechanisms of Disease. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2019;56(2):219-233.
9. Breiteneder H, Peng YQ, Agache I, et al. Biomarkers for diagnosis and prediction of therapy responses in allergic diseases and asthma. *Allergy*. 2020;75(12):3039-3068.
10. Kaur R, Chupp, G. Phenotypes and endotypes of adult asthma: Moving toward precision medicine. *J Allergy Clin Immunol* 2019;144:1-12.
11. Califf RM. Biomarker definitions and their applications. *Exp Biol Med (Maywood)*. 2018;243(3):213-221.
12. Kucuksezer UC, Ozdemir C, Akdis, et al. Precision/Personalized Medicine in Allergic Diseases and Asthma. *Arch Immunol Ther Exp*. 2018; 66: 431–442.
13. Fitzpatrick AM. Biomarkers of asthma and allergic airway diseases. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2015; 115: 335-340.
14. Kostikas K, Brindicci C, Patalano F. Blood Eosinophils as Biomarkers to Drive Treatment Choices in Asthma and COPD. *Curr Drug Targets*. 2018;19(16):1882-1896.
15. Lee YJ, Fujisawa T, Kim CK. Biomarkers for Recurrent Wheezing and Asthma in Preschool Children. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2019;11(1):16-28.
16. Nagasaki T, Matsumoto H, Izuhara K; KiHAC Respiratory Medicine Group. Utility of serum periostin in combination with exhaled nitric oxide in the management of asthma. *Allergol Int*. 2017 Jul;66(3):404-410.
17. Kunc P, Fabry J, Lucanska M, Pecova R. Biomarkers of Bronchial Asthma. *Physiol Res*. 2020 Mar 27;69(Suppl 1):S29-S34.

18. Medrek SK, Parulekar AD, Hanania NA. Predictive Biomarkers for Asthma Therapy. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2017 Sep 19;17(10):69.
19. Wan XC, Woodruff PG. Biomarkers in Severe Asthma. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2016;36(3):547-557.
20. Aldakheel FM, Thomas PS, Bourke JE, Matheson MC, Dharmage SC, Lowe AJ. Relationships between adult asthma and oxidative stress markers and pH in exhaled breath condensate: a systematic review. *Allergy.* 2016 Jun;71(6):741-57.
21. Schleich F, Demarche S, Louis R. Biomarkers in the Management of Difficult Asthma. *Curr Top Med Chem.* 2016;16(22):2521.
22. Kelly RS, Dahlin A, McGeachie MJ, et al. Asthma Metabolomics and the Potential for Integrative Omics in Research and the Clinic. *Chest.* 2017;151(2):262-277.
23. Chung KF. Personalised medicine in asthma: time for action. *Eur Respir Rev* 2017; 26: 170064.
24. Trivedi A, Hall C, Hoffman EA, Woods JC, Gierada DS, Castro M. Using imaging as a biomarker for asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;139(1):1-10.
25. Centro Cochrane Iberoamericano, traductores. Manual de Cochrane de Revisiones sistemáticas de Intervenciones. Versión 5.1.0; 2011.
26. Romero KM, Robinson CL, Baumann LM, Gilman RH, Hamilton RG, Hansel NN, Checkley W; PURA Study Investigators. Role of exhaled nitric oxide as a predictor of atopy. *Respir Res.* 2013 May;14(1):48.
27. Mansur AH, Srivastava S, Sahal A. Disconnect of type 2 biomarkers in severe asthma; dominated by FeNO as a predictor of exacerbations and periostin as predictor of reduced lung function. *Respir Med.* 2018 Oct;143:31-38.
28. Price DB, Bosnic-Anticevich S, Pavord ID, Roche N, Halpin DMG, Bjermer L, Usmani OS, Brusselle G, Ming SWY, Rastogi S. Association of elevated fractional exhaled nitric oxide concentration and blood eosinophil count with severe asthma exacerbations. *Clin Transl Allergy.* 2019 Aug 21;9:41.
29. Quaedvlieg V, Sele J, Henket M, Louis R. Association between asthma control and bronchial hyperresponsiveness and airways inflammation: a cross-sectional study in daily practice. *Clin Exp Allergy.* 2009 Dec;39(12):1822-9.
30. Kupczyk M, Haque S, Middelveld RJ, Dahlén B, Dahlén SE; BIOAIR Investigators. Phenotypic predictors of response to oral glucocorticosteroids in severe asthma. *Respir Med.* 2013 Oct;107(10):1521-30.
31. Castro M, Corren J, Pavord ID, Maspero J, Wenzel S, Rabe KF, Busse WW, Ford L, Sher L, FitzGerald JM, Katelaris C, Tohda Y, Zhang B, Staudinger H, Pirozzi G, Amin N, Ruddy M, Akinlade B, Khan A, Chao J, Martincova R, Graham NMH, Hamilton JD, Swanson BN, Stahl N, Yancopoulos GD, Teper A. Dupilumab Efficacy and Safety in Moderate-to-Severe Uncontrolled Asthma. *N Engl J Med.* 2018 Jun 28;378(26): 2486-2496.

32. Zhang XY, Simpson JL, Powell H, Yang IA, Upham JW, Reynolds PN, Hodge S, James AL, Jenkins C, Peters MJ, Lin JT, Gibson PG. Full blood count parameters for the detection of asthma inflammatory phenotypes. *Clin Exp Allergy*. 2014 Sep;44(9):1137-45.
33. Wang G, Wang F, Gibson PG, Guo M, Zhang WJ, Gao P, Zhang HP, Harvey ES, Li H, Zhang J. Severe and uncontrolled asthma in China: a cross-sectional survey from the Australasian Severe Asthma Network. *J Thorac Dis*. 2017 May;9(5):1333-1344.
34. Esmaeilzadeh H, Nouri F, Nabavizadeh SH, Alyasin S, Mortazavi N. Can eosinophilia and neutrophil-lymphocyte ratio predict hospitalization in asthma exacerbation? *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2021 Feb 10;17(1):16.
35. Pavord ID, Holliday M, Reddel HK, Braithwaite I, Ebmeier S, Hancox RJ, Harrison T, Houghton C, Oldfield K, Papi A, Williams M, Weatherall M, Beasley R; Novel START Study Team. Predictive value of blood eosinophils and exhaled nitric oxide in adults with mild asthma: a prespecified subgroup analysis of an open-label, parallel-group, randomised controlled trial. *Lancet Respir Med*. 2020 Jul;8(7):671-680.
36. Busse WW, Maspero JF, Lu Y, Corren J, Hanania NA, Chipps BE, Katelaris CH, FitzGerald JM, Quirce S, Ford LB, Rice MS, Kamat S, Khan AH, Jagerschmidt A, Harel S, Rowe P, Pirozzi G, Amin N, Ruddy M, Graham NMH, Teper A. Efficacy of dupilumab on clinical outcomes in patients with asthma and perennial allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2020 Nov;125(5):565-576.e1.
37. Jia G, Erickson RW, Choy DF, Mosesova S, Wu LC, Solberg OD, Shikotra A, Carter R, Audusseau S, Hamid Q, Bradding P, Fahy JV, Woodruff PG, Harris JM, Arron JR; Bronchoscopic Exploratory Research Study of Biomarkers in Corticosteroid-refractory Asthma (BOBCAT) Study Group. Periostin is a systemic biomarker of eosinophilic airway inflammation in asthmatic patients. *J Allergy Clin Immunol*. 2012 Sep;130(3):647-654.e10.
38. Matsusaka M, Kabata H, Fukunaga K, Suzuki Y, Masaki K, Mochimaru T, Sakamaki F, Oyamada Y, Inoue T, Oguma T, Sayama K, Koh H, Nakamura M, Umeda A, Ono J, Ohta S, Izuhara K, Asano K, Betsuyaku T. Phenotype of asthma related with high serum periostin levels. *Allergol Int*. 2015 Apr;64(2):175-80.
39. Gottlow M, Svensson DJ, Lipkovich I, Huhn M, Bowen K, Wessman P, Colice G. Application of structured statistical analyses to identify a biomarker predictive of enhanced tralokinumab efficacy in phase III clinical trials for severe, uncontrolled asthma. *BMC Pulm Med*. 2019 Jul 17;19(1):129.
40. Liang Z, Liu L, Zhao H, Xia Y, Zhang W, Ye Y, Jiang M, Cai S. A Systemic Inflammatory Endotype of Asthma With More Severe Disease Identified by Unbiased Clustering of the Serum Cytokine Profile. *Medicine (Baltimore)*. 2016 Jun;95(25):e3774.
41. Crespo-Lessmann A, Mateus E, Vidal S, Ramos-Barbón D, Torrejón M, Giner J, Soto L, Juárez C, Plaza V. Expression of toll-like receptors 2 and 4 in subjects with asthma by total serum IgE level. *Respir Res*. 2016 Apr 16;17:41.

42. Sutherland ER, Goleva E, King TS, Lehman E, Stevens AD, Jackson LP, Stream AR, Fahy JV, Leung DY. Cluster analysis of obesity and asthma phenotypes. *PLoS One*. 2012;7(5):e36631.
43. Ledford D, Busse W, Trzaskoma B, Omachi TA, Rosén K, Chipps BE, Luskin AT, Solari PG. A randomized multicenter study evaluating Xolair persistence of response after long-term therapy. *J Allergy Clin Immunol*. 2017 Jul;140(1):162-169.e2.
44. Smith SG, Chen R, Kjarsgaard M, Huang C, Oliveria JP, O'Byrne PM, Gauvreau GM, Boulet LP, Lemiere C, Martin J, Nair P, Sehmi R. Increased numbers of activated group 2 innate lymphoid cells in the airways of patients with severe asthma and persistent airway eosinophilia. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;137(1):75-86.
45. The ENFUMOSA cross-sectional European multicentre study of the clinical phenotype of chronic severe asthma. European Network for Understanding Mechanisms of Severe Asthma. *Eur Respir J*. 2003 Sep;22(3):470-7.
46. Cowan DC, Taylor DR, Peterson LE, Cowan JO, Palmay R, Williamson A, Hammel J, Erzurum SC, Hazen SL, Comhair SAA. Biomarker-based asthma phenotypes of corticosteroid response. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;135(4):877-883.
47. Haldar P, Brightling CE, Hargadon B, Gupta S, Monteiro W, Sousa A, Marshall RP, Bradding P, Green RH, Wardlaw AJ, Pavord ID. Mepolizumab and exacerbations of refractory eosinophilic asthma. *N Engl J Med*. 2009 Mar 5;360(10):973-84.
48. Asthma: diagnosis, monitoring and chronic asthma management; NICE guideline 2017 [Internet]. National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2021. Recuperado a partir de: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng80>
49. SIGN158 British guideline on the management of asthma: a national clinical guidelines [Internet]. British Thoracic Society (BTS); 2021. Recuperado a partir de: <https://www.sign.ac.uk/assets/sign158.pdf>
50. Guideline for the Diagnosis and Treatment of Asthma - Guideline of the German Respiratory Society and the German Atemwegsliga in Cooperation with the Paediatric Respiratory Society and the Austrian Society of Pneumology [Internet]. *Pneumologie*; 2017. Recuperado a partir de: <https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/abstract/10.1055/a-1352-0296>
51. Kanemitsu Y, Matsumoto H, Izuhara K, Tohda Y, Kita H, Horiguchi T, Kuwabara K, Tomii K, Otsuka K, Fujimura M, Ohkura N, Tomita K, Yokoyama A, Ohnishi H, Nakano Y, Oguma T, Hozawa S, Nagasaki T, Ito I, Oguma T, Inoue H, Tajiri T, Iwata T, Izuhara Y, Ono J, Ohta S, Tamari M, Hirota T, Yokoyama T, Niimi A, Mishima M. Increased periostin associates with greater airflow limitation in patients receiving inhaled corticosteroids. *J Allergy Clin Immunol*. 2013 Aug;132(2):305-12.
52. Nagasaki T, Matsumoto H, Izuhara K; KiHAC Respiratory Medicine Group. Utility of serum periostin in combination with exhaled nitric oxide in the management of asthma. *Allergol Int*. 2017 Jul;66(3):404-410.

53. Malinovschi A, Janson C, Borres M, Alving K. Simultaneously increased fraction of exhaled nitric oxide levels and blood eosinophil counts relate to increased asthma morbidity. *J Allergy Clin Immunol.* 2016 Nov;138(5):1301-1308.
54. Kuo CR, Spears M, Haughney J, Smith A, Miller J, Bradshaw T, Murray L, Williamson P, Lipworth B. Scottish consensus statement on the role of FeNO in adult asthma. *Respir Med.* 2019 Aug;155:54-57.

55. ANEXOS

Anexo 1: *Items* para incluir en la publicación de una revisión sistemática (DECLARACIÓN PRISMA)

Tabla 1

Lista de comprobación de los ítems para incluir en la publicación de una revisión sistemática (con o sin metaanálisis). La declaración PRISMA

Sección/tema	Número	Ítem
Título	1	Identificar la publicación como revisión sistemática, metaanálisis o ambos
Resumen	2	Facilitar un resumen estructurado que incluya, según corresponda: antecedentes; objetivos; fuente de los datos; criterios de elegibilidad de los estudios, participantes e intervenciones; evaluación de los estudios y métodos de síntesis; resultados; limitaciones; conclusiones e implicaciones de los hallazgos principales; número de registro de la revisión sistemática
Introducción	3	Describir la justificación de la revisión en el contexto de lo que ya se conoce sobre el tema
Justificación	4	Plantear de forma explícita las preguntas que se desea contestar en relación con los participantes, las intervenciones, las comparaciones, los resultados y el diseño de los estudios (PICOS)*
Métodos		
Protocolo y registro	5	Indicar si existe un protocolo de revisión al que se pueda acceder (por ej., dirección web) y, si está disponible, la información sobre el registro, incluyendo su número de registro
Criterios de elegibilidad	6	Especificar las características de los estudios (por ej., PICOS, duración del seguimiento) y de las características (por ej., años abarcados, idiomas o estatus de publicación) utilizadas como criterios de elegibilidad y su justificación
Fuentes de información	7	Describir todas las fuentes de información (por ej., bases de datos y períodos de búsqueda, contacto con los autores para identificar estudios adicionales, etc.) en la búsqueda y la fecha de la última búsqueda realizada
Búsqueda	8	Presentar la estrategia completa de búsqueda electrónica en, al menos, una base de datos, incluyendo los límites utilizados, de tal forma que pueda ser reproducible
Selección de los estudios	9	Especificar el proceso de selección de los estudios (por ej., el cribado y la elegibilidad incluidos en la revisión sistemática y, cuando sea pertinente, incluidos en el metaanálisis)
Proceso de extracción de datos	10	Describir los métodos para la extracción de datos de las publicaciones (por ej., formularios pilotado, por duplicado y de forma independiente) y cualquier proceso para obtener y confirmar datos por parte de los investigadores
Lista de datos	11	Listar y definir todas las variables para las que se buscaron datos (por ej., PICOS, fuente de financiación) y cualquier asunción y simplificación que se hayan hecho
Riesgo de sesgo en los estudios individuales	12	Describir los métodos utilizados para evaluar el riesgo de sesgo en los estudios individuales (especificar si se realizó al nivel de los estudios o de los resultados) y cómo esta información se ha utilizado en la síntesis de datos
Medidas de resumen	13	Especificar las principales medidas de resumen (por ej., razón de riesgos o diferencia de medias)
Síntesis de resultados	14	Describir los métodos para manejar los datos y combinar resultados de los estudios, cuando esto es posible, incluyendo medidas de consistencia (por ej., ítem 2) para cada metaanálisis
Riesgo de sesgo entre los estudios	15	Especificar cualquier evaluación del riesgo de sesgo que pueda afectar la evidencia acumulativa (por ej., sesgo de publicación o comunicación selectiva)
Análisis adicionales	16	Describir los métodos adicionales de análisis (por ej., análisis de sensibilidad o de subgrupos, metarregresión), en el caso de que se hiciera, indicar cuáles fueron preespecificados
Resultados		
Selección de estudios	17	Facilitar el número de estudios cribados, evaluados para su elegibilidad e incluidos en la revisión, y detallar las razones para su exclusión en cada etapa, idealmente mediante un diagrama de flujo
Características de los estudios	18	Para cada estudio presentar las características para las que se extrajeron los datos (por ej., tamaño, PICOS y duración del seguimiento) y proporcionar las citas bibliográficas

Sección/tema	Número	Ítem
Riesgo de sesgo en los estudios	19	Presentar datos sobre el riesgo de sesgo en cada estudio y, si está disponible, cualquier evaluación del sesgo en los resultados (ver ítem 12)
Resultados de los estudios individuales	20	Para cada resultado considerado en cada estudio (beneficios o daños), presentar: a) el dato resumen para cada grupo de intervención y b) la estimación del efecto con su intervalo de confianza, idealmente de forma gráfica mediante un diagrama de bosque (<i>forest plot</i>)
Síntesis de los resultados	21	Presentar los resultados de todos los metaanálisis realizados, incluyendo los intervalos de confianza y las medidas de consistencia
Riesgo de sesgo entre los estudios	22	Presentar los resultados de cualquier evaluación del riesgo de sesgo entre los estudios (ver ítem 15)
Análisis adicionales	23	Facilitar los resultados de cualquier análisis adicional, en el caso de que se hayan realizado (por ej., análisis de sensibilidad o de subgrupos, metarregresión [ver ítem 16])
Discusión		
Resumen de la evidencia	24	Resumir los hallazgos principales, incluyendo la fortaleza de las evidencias para cada resultado principal; considerar su relevancia para grupos clave (por ej., proveedores de cuidados, usuarios y decisores en salud)
Limitaciones	25	Discutir las limitaciones de los estudios y de los resultados (por ej., riesgo de sesgo) y de la revisión (por ej., obtención incompleta de los estudios identificados o comunicación selectiva)
Conclusiones	26	Proporcionar una interpretación general de los resultados en el contexto de otras evidencias, así como las implicaciones para la futura investigación
Financiación		
Financiación	27	Describir las fuentes de financiación de la revisión sistemática y otro tipo de apoyos (por ej., aporte de los datos), así como el rol de los financiadores en la revisión sistemática

* PICOS: se trata de un acrónimo formado por: P: participants; I: interventions; C: comparisons; O: outcomes; S: study design.

Lista de ítems para incluir en la publicación de una revisión sistemática (DECLARACIÓN PRISMA).
Fuente: “Declaración PRISMA: una propuesta para mejorar la publicación de revisiones sistemáticas y metaanálisis”. Urrútia et al. 2010.²⁵

Anexo 2: Tablas con las características de los estudios de los diferentes biomarcadores

FeNO							
Autor, Fecha, País	Título	Diseño del estudio y objetivo	Duración del estudio	Participantes (nº, edad, sexo)	Intervención	Resultados	Conclusiones
Romero et al ²⁶ 2013 Peru	Role of exhaled nitric oxide as a predictor of atopy	Estudio Transversal El objetivo es identificar si el FeNO es un indicador útil del fenotipo alérgico T2 entre la población asmática.	1 año y 6 meses	1199 pacientes asmáticos. Edad media 14.9 años (de 12.2 a 16.6 años). El 48% eran mujeres.	Determinación del FeNO (ppb) en los siguientes grupos de asmáticos: - A. no alérgica (Prick test -) - A. alérgica 1 (1 reacción + en prick test) - A. alérgica 2 (2 reacciones + en prick test) - A. alérgica ≥ 3 (≥ 3 reacciones + en prick test)	La media del FeNO fue: - A. no alérgica = 14.2 ppb (n= 643) - A. alérgica 1 = 17.0 ppb - A. alérgica 2 = 29.2 ppb - A. alérgica ≥ 3 = 33.9 ppb (n= 556) (p<0.001) Un valor de FeNO >25 ppb presenta una sensibilidad de 52.2%, una especificidad de 71.7%, un VPP de 61.4% y una AUC 67% (95% CI 64%-70%) para identificar pacientes con fenotipo alérgico T2.	Niveles altos de FeNO en pacientes asmáticos se correlacionan con un mayor número de reacciones prick test positivas. Un valor del FeNO > 25 ppb es el mejor indicador de fenotipo alérgico T2. El FeNO puede ser un buen indicador de fenotipo alérgico T2 en pacientes asmáticos.
Mansur et al ²⁷ 2018 Inglaterra	Disconnect of type 2 biomarkers in severe asthma; dominated by FeNO as a predictor of exacerbations and periostin as predictor of reduced lung function	Estudio Transversal El objetivo es explorar la función que desempeñan los biomarcadores T2 en la predicción de los resultados clínicos del asma grave.	1 año	60 pacientes con asma grave. Edad media 45.4 años (de 18 a 70 años). El 69.6% eran mujeres.	Determinación de la media de exacerbaciones anuales en los siguientes grupos: - A1. con FeNO alto (FeNO ≥ 25 ppb) - A1. con FeNO bajo (FeNO < 25 ppb) - A2. con FeNO alto (FeNO ≥ 37 ppb) - A2. con FeNO bajo (FeNO < 37 ppb)	La media de exacerbaciones anuales fue: - A1. con FeNO alto = 5 (n= 31) - A1. con FeNO bajo = 2 (n= 29) (p < 0.001) - A2. con FeNO alto = 6 (n= 22) - A2. con FeNO bajo = 3 (n= 38) (p < 0.001)	Los resultados revelan que los pacientes asmáticos con FeNO alto presentan mayor número de exacerbaciones. El FeNO puede ser un buen predictor de exacerbaciones en los pacientes con asma grave.

FeNO							
Price et al ²⁸ 2019 Inglaterra	Association of elevated fractional exhaled nitric oxide concentration and blood eosinophil count with severe asthma exacerbations	Estudio Transversal El objetivo es evaluar la relación de la eosinofilia y el FeNO como biomarcadores complementarios e independientes de las exacerbaciones graves del asma.	1 año	483 pacientes con asma grave. Edad media 51.3 años (de 18 a 80 años). El 58 % eran mujeres.	Determinación de la media de exacerbaciones anuales en los siguientes grupos: - A1. con FeNO alto y eosinofilia alta (FeNO \geq 50 ppb y \geq 300 cells/ μ L) - A2. con FeNO alto y eosinofilia baja (FeNO \geq 35 ppb y $<$ 300 cells/ μ L) - A2. con FeNO bajo y eosinofilia alta (FeNO $<$ 35 ppb y \geq 300 cells/ μ L)	La media de exacerbaciones anuales fue: - A1. con FeNO alto y eosinofilia alta = 3.6 (n = 200) (p = 0.005) - A2. con FeNO alto y eosinofilia baja = 1.7 (n = 98) (p = 0.05) - A2. con FeNO bajo y eosinofilia alta = 0.9 (n = 185) (p = 0.124)	Niveles más altos de FeNO se asocian a mayor número de exacerbaciones anuales, esta correlación se hace más fuerte en los pacientes asmáticos con niveles elevados de FeNO y eosinófilos en sangre. El FeNO puede ser un buen predictor de exacerbaciones en los pacientes con asma grave.
Quaedvlieg et al ²⁹ 2009 Bélgica	Association between asthma control and bronchial hyperresponsiveness and airways inflammation: a cross-sectional study in daily practice	Estudio Transversal El objetivo es evaluar las relaciones entre los biomarcadores T2 y la hiperreactividad bronquial y el control del asma.	1 año y 9 meses	134 pacientes con asma grave. Edad media 42 años (de 25 a 55 años). El 50 % eran mujeres.	Determinación del FeNO (ppb) en los siguientes grupos: - A. con buen control (ACQ $<$ 0.75) - A. con moderado control (ACQ 0.75- 1.49) - A. con mal control (ACQ \geq 1.5)	La media del FeNO fue: - A. con buen control = 47.9 (n = 31) - A. con moderado control = 30.6 (n = 32) - A. con mal control = 50.2 (n = 71) (p $>$ 0.05)	Un nivel más alto de FeNO se observó en el grupo de asmáticos con mal controlado, sin embargo estos datos no fueron significativos. No se puede concluir que el FeNO sea un buen indicador del control del asma.

FeNO							
Kupczyk et al ³⁰ 2013 Suecia	Phenotypic predictors of response to oral glucocorticosteroids in severe asthma	Ensayo clínico Randomizado Paralelo Triple ciego Controlado con placebo El objetivo es evaluar si el FeNO es un buen predictor de la respuesta a los corticoesteroides.	3 años y 1 mes	146 pacientes asmáticos. Edad media de 47.5 años (de 18 a 80 años). El 57.5 % eran mujeres.	84 pacientes tomaron 0.5 mg/kg de prednisona vo Q1D (4 sem) y 62 pacientes placebo. Tras 4 semanas, se determinó la FEV1 en los pacientes que tomaron OCS y se clasificaron en los siguientes grupos: - A. con respuesta al tto.: variación de FEV1 > 0% - A. sin respuesta al tto.: variación de FEV1 < 0% Posteriormente se determinó el FeNO en esos grupos.	En la semana 4, la media de FeNO fue: - A. con respuesta al tto. = 41.71 ppb (n= 49) - A. sin respuesta al tto. = 48.0 ppb (n= 35) (p = 0.014)	La buena respuesta al tratamiento con corticoesteroides se correlaciona con niveles más bajos de FeNO. El FeNO podría ser capaz de predecir una buena respuesta a los corticoesteroides.
Castro et al ³¹ 2018 Francia	Dupilumab Efficacy in Patients with Uncontrolled, Moderate-to-Severe Allergic Asthma	Ensayo clínico Fase III Randomizado Paralelo Triple ciego Controlado con placebo El objetivo es evaluar si el FeNO se correlaciona con la buena respuesta a dupilumab (anticuerpo monoclonal anti IL-4) en pacientes con asma.	2 años y 7 meses	1902 pacientes con asma grave. Edad media 47.9 años (mayores de 18 años). El 62.9 % eran mujeres.	631 asmáticos recibieron Dup 200 mg sc Q2W (52 sem) y 317 placebo. Se determinó de la FEV1 en los pacientes que habían recibido dupilumab respecto a los que tomaron placebo, en los siguientes grupos: - A. con FeNO alto (≥ 50 ppb) - A. con FeNO moderado (25 - 49 ppb) - A. con FeNO bajo (< 25 ppb)	En la semana 52 el aumento de FEV1 en los pacientes que recibieron Dup frente a placebo fue: - A. con FeNO alto = 30% - A. con FeNO moderado = 19% - A. con FeNO bajo = 5% (p < 0.001)	Una determinación elevada de FeNO sugiere mejor respuesta a dupilumab, en cuanto a la variación de FEV1. El FeNO podría ser capaz de monitorizar la respuesta a dupilumab.

Tabla 1. Características de los estudios del FeNO. Fuente: elaboración propia.

EOSINÓFILOS EN SANGRE							
Autor, Fecha, País	Título	Diseño del estudio y objetivo	Duración del estudio	Participantes (nº, edad, sexo)	Intervención	Resultados	Conclusiones
Zhang et al ³² 2014 Australia	Full blood count parameters for the detection of asthma inflammatory phenotypes	Estudio Transversal El objetivo es evaluar si los eosinófilos son buenos indicadores del fenotipo eosinófilo (T2) y paucigranulocítico (no T2) en pacientes con asma mal controlados.	1 año y 6 meses	164 pacientes con asma mal controlado. Con una media de 59.8 años (de 18 a 75 años). El 63 % eran mujeres.	Determinación de los eosinófilos en sangre en los siguientes grupos: - A. con fenotipo T2 (patrón inflamatorio eosinófilo en el esputo) - A. con fenotipo no T2 (patrón inflamatorio paucigranulocítico en el esputo)	La media de eosinófilos en sangre fue: - A. con fenotipo T2 = 400 cells/ μ L (n= 71) ($p < 0.008$) - A. con fenotipo no T2 = 140 cells/ μ L (n= 54) ($p < 0.001$)	Los pacientes con fenotipo eosinófilo T2 presentan mayor número de eosinófilos en sangre que los pacientes con genotipo no T2. Los eosinófilos en sangre podrían ser un buen indicador del fenotipo eosinófilo T2.
Wang et al ³³ 2017 China	Severe and uncontrolled asthma in China: a cross-sectional survey from the Australasian Severe Asthma Network	Estudio Transversal El objetivo es determinar si los niveles sanguíneos de eosinofilia se correlaciona con un buen control del asma.	1 año y 6 meses	379 pacientes asmáticos. Con una media de 47.4 años (mayores de 18 años). El 57 % eran mujeres.	Determinación de la cantidad de eosinófilos en sangre en los siguientes grupos: - A. con buen control (ACQ < 1.5) - A. con mal control (ACQ \geq 1.5)	La media de eosinófilos en sangre fue: - A. con buen control = 200 cells/ μ L (n= 226) - A. con mal control = 250 cells/ μ L (n= 147) ($p < 0.001$)	Los pacientes con peor control del asma presentaban un mayor número de eosinófilos en sangre. Los eosinófilos sanguíneos pueden ser un buen indicador del control del asma.

EOSINÓFILOS EN SANGRE							
Esmaeilzadeh et al ³⁴ 2021 Irán	Can eosinophilia and neutrophil-lymphocyte ratio predict hospitalization in asthma exacerbation?	Estudio Transversal El objetivo es evaluar si los eosinófilos en sangre son capaces de predecir las hospitalizaciones por las exacerbaciones asmáticas.	5 años	211 pacientes con asma grave. Media de 5.76 años (menores de 18 años). El 41.2 % eran mujeres.	Determinación de los eosinófilos en sangre durante las exacerbaciones en los siguientes grupos de pacientes asmáticos: - E. sin hospitalización - E. con hospitalización	La media de eosinófilos en sangre fue: - E. sin hospitalización = 260.4 cells/ μ L (n= 120) - E. con hospitalización = 573.3 cells/ μ L (n= 91) ($p < 0.001$)	Los eosinófilos en sangre se encuentran elevados durante las exacerbaciones y sus concentraciones son significativamente mayores en las exacerbaciones más graves que requieren de hospitalización. Los eosinófilos sanguíneos podrían ser un buen indicador de exacerbaciones graves.
Pavord et al ³⁵ 2020 Nueva Zelanda	Predictive value of blood eosinophils and exhaled nitric oxide in adults with mild asthma: a prespecified subgroup analysis of an open-label, parallel- group, randomised controlled trial	Ensayo clínico Randomizado Paralelo Abierto Controlado con otro tratamiento eficaz El objetivo es evaluar si la eosinofilia es un buen predictor de la respuesta a los corticoesteroides.	1 año y 6 meses	440 pacientes asmáticos. Media de 34 años (de 18 a 75 años). El 56.5 % eran mujeres.	221 pacientes recibieron ICS 0.2 mg 2Q1D + SABA a demanda (52 sem) y 219 pacientes solo SABA a demanda. Se determinó el porcentaje de reducción de exacerbaciones en los pacientes que habían recibido ICS respecto a los que no, en los siguientes grupos: - A. con eosinófilos bajos < 150 cells/ μ L - A. con eosinófilos altos \geq 150 cells/ μ L - A. con eosinófilos muy altos \geq 300 cells/ μ L	En la semana 52 la reducción de exacerbaciones en los pacientes que recibieron ICS frente a los que no fue : - A. con eosinófilos bajos = 7.69 % (n= 111) - A. con eosinófilos altos = 58.06 % (n= 175) - A. con eosinófilos muy altos = 80.65 % (n= 154)	Una determinación elevada de eosinofilia sugiere mejor respuesta a ICS, en cuanto a la reducción de exacerbaciones Los eosinófilos sanguíneos pueden ser capaces de predecir la respuesta a los corticoesteroides.

EOSINÓFILOS EN SANGRE							
Busse et al ³⁶ 2020 Francia	Efficacy of dupilumab on clinical outcomes in patients with asthma and perennial allergic rhinitis	Ensayo clínico Randomizado Paralelo Triple ciego Controlado con placebo El objetivo es evaluar si la eosinofilia es un buen predictor de la respuesta a dupilumab.	2 años y 3 meses	393 pacientes asmáticos. Con una media de 42.95 años (mayores de 12 años). El 57.2 % eran mujeres.	260 asmáticos recibieron Dup 200 mg sc Q2W (52 sem) y 133 placebo. Se determinó el porcentaje de reducción de exacerbaciones en los pacientes que habían recibido dupilumab respecto a los que tomaron placebo, en los siguientes grupos: - A. con eosinófilos altos ≥ 150 cells/ μ L - A. con eosinófilos muy altos ≥ 300 cells/ μ L	En la semana 52 la reducción de exacerbaciones en los pacientes que recibieron Dup frente a placebo fue : - A. con eosinófilos altos = 36 % - A. con eosinófilos muy altos = 60 % ($p < 0.001$)	Una determinación elevada de eosinofilia sugiere mejor respuesta a dupilumab, en cuanto a la reducción de exacerbaciones. Los eosinófilos sanguíneos pueden ser capaces de predecir la respuesta a dupilumab.

Tabla 2. Características de los estudios de los eosinófilos en sangre. Fuente: elaboración propia.

PERIOSTINA							
Autor, Fecha, País	Título	Diseño del estudio y objetivo	Duración del estudio	Participantes (nº, edad, sexo)	Intervención	Resultados	Conclusiones
Jia et al ³⁷ 2012 Alemania	Periostin is a systemic biomarker of eosinophilic airway inflammation in asthmatic patients	Estudio transversal El objetivo es identificar si la periostina es un buen biomarcador de inflamación eosinofílica (fenotipo eosinófilo T2) de las vías respiratorias en pacientes con asma grave.	1 año y 1 mes	67 pacientes con asma grave. Edad media de 46 años (de 18 a 70 años). El 52.2 % eran mujeres.	Determinación de la periostina (ng/ml) en los siguientes grupos de asmáticos: - A. con inflamación eosinofílica: eosinófilos en esputo ≥ 3 % - A. sin inflamación eosinofílica: eosinófilos en esputo < 3 %	La media de la periostina fue: - A. con inflamación eosinofílica = 28 ng/ml (n= 36) - A. sin inflamación eosinofílica = 19 ng/ml (n= 23) ($p < 0.001$) Un valor de periostina ≥ 25 ng/ml presenta una sensibilidad de 57%, una especificidad de 85%, un VPP de 93% y un VPN 37% ($p = 0.011$) para identificar pacientes con inflamación eosinofílica.	Los pacientes con alta inflamación eosinofílica en el esputo presentan una mayor concentración de periostina en sangre. Un valor ≥ 25 ng/ml de periostina, sería el mejor punto de corte para identificar a los pacientes con asma grave y patrón inflamatorio eosinófilo. La periostina en sangre podrían ser un buen indicador del fenotipo eosinófilo T2.

PERIOSTINA							
Matsusaka et al ³⁸ 2015 Japón	Phenotype of asthma related with high serum periostin levels	Estudio transversal El objetivo es examinar si las concentraciones séricas de periostina están correlacionadas con el fenotipo eosinófilo T2 o el control del asma.	1 año y 8 meses	191 pacientes con asma grave. Edad media de 42 años (mayores de 20 años). El 53.2 % eran mujeres.	Determinación de dos parámetros característicos del fenotipo eosinófilo T2 (eosinofilia y porcentaje de diagnosticados de rinosinusitis crónica) y determinación del control asma a través del cuestionario AQLQ en los siguientes grupos: <ul style="list-style-type: none"> - A. con periostina alta (> 90 ng/ml) - A. con periostina moderada (50 - 90 ng/ml) - A. con periostina baja (< 50 ng/ml) 	La concentración de eosinófilos en sangre y el porcentaje de diagnosticados de rinosinusitis crónica, respectivamente fue: <ul style="list-style-type: none"> - A. con periostina alta = 584 cells/ μL y un 48.3% (n= 63) - A. con periostina moderada = 469 cells/ μL y un 42.4 % (n= 64) - A. con periostina baja = 319 cells/ μL y un 31.7% (n= 63) (p = 0.03) La puntuación en el AQLQ fue: <ul style="list-style-type: none"> - A. con periostina alta = 4.8 (n= 63) - A. con periostina moderada = 4.8 (n= 64) - A. con periostina baja = 4.9 (n= 63) (p = 0.88)	El grupo de asmáticos con niveles altos de periostina presentan mayor número de eosinófilos en sangre y un mayor porcentaje de diagnóstico de rinosinusitis crónica. La periostina en sangre podrían ser un buen indicador del fenotipo eosinófilo T2 y no se puede concluir que sea un buen indicador del control del asma.

PERIOSTINA							
Mansur et al ²⁷ 2018 Inglaterra	Disconnect of type 2 biomarkers in severe asthma; dominated by FeNO as a predictor of exacerbations and periostin as predictor of reduced lung function	Estudio Transversal El objetivo es explorar la función que desempeñan los biomarcadores T2 en la predicción de los resultados clínicos del asma grave.	1 año	115 pacientes con asma grave. Edad media 45.4 años (de 18 a 70 años). El 69.6% eran mujeres.	Determinación de los niveles de periostina en los siguientes grupos: - A. con FEV1/FVC < 70% - A. con FEV1/FVC ≥ 70%	La concentración sérica de periostina fue: - A. con FEV1/FVC < 70% = 51.24 ng/ml (n= 73) - A. con FEV1/FVC ≥ 70% = 45.0 ng/ml (n= 40) (p = 0.015)	El grupo de asmáticos con peor función pulmonar (FEV1/FVC < 70%) muestra significativamente niveles más altos de periostina. La periostina podría ser un buen indicador del descenso de la función pulmonar.
Gottflow et al ³⁹ 2019 EEUU	Application of structured statistical analyses to identify a biomarker predictive of enhanced tralokinumab efficacy in phase III clinical trials for severe, uncontrolled asthma	Ensayo clínico Fase III Randomizado Paralelo Triple ciego Controlado por placebo El objetivo es evaluar si la periostina se correlaciona con la buena respuesta a tralokinumab (anticuerpo monoclonal anti IL-13) en pacientes con asma grave.	3 años	798 pacientes con asma grave. Edad media de 47 años (de 12 a 75 años). El 67.6 % eran mujeres.	398 pacientes recibieron Tra 300 mg sc Q2W (52 sem) y 400 placebo. Se determinó de la FEV1 en los pacientes que habían recibido tralokinumab respecto a los que tomaron placebo, en los siguientes grupos: - A. con periostina alta: ≥ 27 ng/ml) - A. con periostina baja: < 27 ng/ml	En la semana 52 el aumento de FEV1 en los pacientes que recibieron Tra frente a placebo fue: - A. con periostina alta = 6.61 % (p = 0.048) - A. con periostina baja = 5.54 % (p= 0.017)	Una determinación elevada de periostina sugiere mejor respuesta a tralokinumab, en cuanto a la variación de FEV1. La periostina puede ser capaz de predecir la respuesta a tralokinumab.

Tabla 3. Características de los estudios de la periostina. Fuente: elaboración propia.

IgE TOTAL							
Autor, Fecha, País	Título	Diseño del estudio y objetivo	Duración del estudio	Participantes (nº, edad, sexo)	Intervención	Resultados	Conclusiones
Liang et al ⁴⁰ 2016 China	A Systemic Inflammatory Endotype of Asthma With More Severe Disease Identified by Unbiased Clustering of the Serum Cytokine Profile	Estudio Transversal El objetivo es determinar si la IgE sérica se correlaciona con los distintos endotipos inflamatorios.	1 año	50 pacientes asmáticos. Con una media de 39.7 años (mayores de 18 años). El 52% eran mujeres.	Determinación de la IgE en los distintos grupos según la concentración de citocinas inflamatorias: - A. con endotipo T2: IL-4 alta e IL-13 alta - A. con entotipo no T2: IL-4 baja e IL-13 baja	La media de IgE total sérica fue: - A. con endotipo T2 = 117.7 UI/ml (n= 19) - A. con entotipo no T2 = 151.3 UI/ml (n= 31) (p = 0.411)	La determinación de IgE sérica no obtuvo resultados significativos. No se pudo concluir que la IgE pueda ser capaz de identificar los distintos endotipos inflamatorios.

IgE TOTAL							
Crespo et al ⁴¹ 2016 España	Expression of toll- like receptors 2 and 4 in subjects with asthma by total serum IgE level	Estudio Transversal El objetivo es identificar si la IgE es capaz de determinar el fenotipo T2 alérgico y el patrón inflamatorio del esputo en pacientes asmáticos.	2 años y 10 meses	44 pacientes asmáticos. Con una media de 51.7 años (de 18 a 75 años). El 63.47 % eran mujeres.	Determinación del porcentaje de prick test positivos y el porcentaje de eosinófilos y neutrófilos en el esputo en los siguientes grupos: - A. con IgE alta \geq 160 UI/ml - A. con IgE normal < 160 UI/ml	El porcentaje de prick test positivos fue: - A. con IgE alta = 86.66 % (n= 15) - A. con IgE normal = 55.17 % (n= 29) (p = 0.036) La concentración de eosinófilos en el esputo fue: - A. con IgE alta = 10.61 % (n= 15) - A. con IgE normal = 5.68 % (n= 29) (p = 0.065) La concentración de neutrófilos en el esputo fue: - A. con IgE alta = 39.93 % (n= 15) - A. con IgE normal = 49.54 % (n= 29) (p = 0.173)	Niveles elevados de IgE se correlacionan con un mayor porcentaje de resultados positivos en el prick test. La IgE no se correlacionó con el patrón inflamatorio de las vías respiratorias. No se pudo concluir cual es su papel como biomarcador del fenotipo T2 en pacientes asmáticos.

IgE TOTAL							
Sutherland et al. 42 2012 EEUU	Cluster analysis of obesity and asthma phenotypes	Estudio Transversal El objetivo es identificar si la IgE es capaz de predecir el control del asma en pacientes asmáticos y obesos.	3 años y 1 mes	84 pacientes asmáticos obesos. Con una media de 37.6 años (mayores de 18 años) El 51.19 % eran mujeres.	Determinación de la IgE total en los siguientes grupos: - A. con buen control: ACQ < 1 punto - A. con mal control: ACQ ≥ 1 punto	La media de IgE total sérica fue: - A. con buen control = 146.1 UI/ml (n= 54) - A. con mal control = 201.9 UI/ml (n= 30) (p < 0.01)	Los pacientes con mal control del asma tenía la IgE total más elevada que los pacientes con asma controlado. Sin embargo, esta diferencia era solo de 55.8 UI/ml. No se pudo concluir la IgE sea un indicador del mal control del asma.
Ledford et al 43 2017 EEUU	A randomized multicenter study evaluating Xolair persistence of response after long-term therapy	Ensayo clínico Randomizado Paralelo Doble ciego Controlado con placebo El objetivo es evaluar el beneficio de omalizumab, anticuerpo monoclonal que se une selectivamente a la IgE.	5 años y 1 mes	176 participantes asmáticos. Edad media de 51.5 años (de 17 a 70 años). El 69.9 % eran mujeres.	Tras un periodo de 52 semanas, se midió el porcentaje de IgE en sangre y la puntuación reducida en el ACQ, en los siguientes grupos: - Oma 0.008 mg/kg/IgE sc Q2W o 0.016 mg/kg/IgE sc Q4W (52 sem) - Plc	En la semana 52 la concentración de IgE en sangre fue: - Oma = 10.9 UI/ml (n= 88) - Plc = 402.4 UI/ml (n= 88) (p > 0.05) La puntuación en el cuestionario ACQ había mejorado: - Oma = - 0.63 (n= 88) - Plc = - 0.22 (n= 88) (p < 0.05)	Los pacientes que tomaron omalizumab presentaban una mayor reducción de los eosinófilos en el esputo lo que se correlacionó con una mejora del control del asma, sin embargo estos datos no fueron significativos. No se pudo concluir que la IgE se correlacione con una buena monitorización del tratamiento con omalizumab.

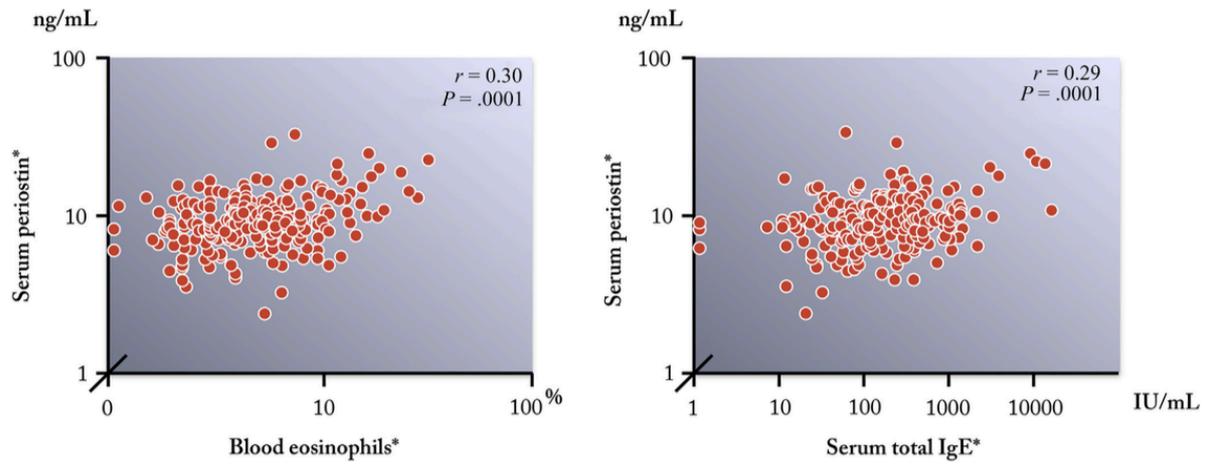
Tabla 4. Características de los estudios de la IgE total. Fuente: elaboración propia.

EOSINÓFILOS EN ESPUTO							
Autor, Fecha, País	Título	Diseño del estudio y objetivo	Duración del estudio	Participantes (nº, edad, sexo)	Intervención	Resultados	Conclusiones
Smith et al ⁴⁴ 2016 Canada	Increased numbers of activated group 2 innate lymphoid cells in the airways of patients with severe asthma and persistent airway eosinophilia	Estudio transversal Ej objetivo es identificar si los eosinófilos en el esputo se correlacionan con las citocinas del patrón inflamatorio tipo 2 en pacientes con asma grave.	1 año	25 pacientes con asma grave. Edad media 42.1 años (de 19 a 60 años). El 57.5 % eran mujeres.	Determinación de la las ILC2 (IL-5 e IL-13), en los siguientes grupos de pacientes con asma grave: - A. sin inflamación eosinofílica: eosinófilos en esputo < 3 % - A. con inflamación eosinofílica: eosinófilos en esputo ≥ 3 %	La concentración de IL-5 y IL-13 en el esputo fue respectivamente: - A. con eosinófilos en esputo bajos = 272 cells/ml y 103 cells/ml (n= 14) - A. con eosinofilos en esputo atos = 532 cells/ml y 487 cells/ml (n= 11) (p < 0.05)	El asma grave con eosinófilos en esputo ≥ 3 % se correlaciona con el patrón inflamatorio caracterizado por citocinas T2 de las las vías respiratorias. Los eosinófilos en el esputo son un buen indicador del fenotipo T2 en pacientes con asma grave.
ENFUMO SA ⁴⁵ 2003 Inglaterra	The ENFUMOSA cross-sectional European multicentre study of the clinical phenotype of chronic severe asthma. European Network for Understanding Mechanisms of Severe Asthma	Estudio transversal El objetivo es identificar si los eosinófilos en el esputo se correlacionan con un buen control del asma.	1 año y 10 meses	321 pacientes asmáticos. Edad media de 41, 65 años (de 17 a 65 años). El 71.5 % eran mujeres.	Determinación del porcentaje de eosinófilos en el esputo en los siguientes grupos: - A. con buen control: 0 exacerbaciones/ año - A. con mal control: ≥ 1 exacerbación/ año	El porcentaje de eosinófilos en el esputo fue: - A. con buen control = 10 % (n= 158) - A. grave = 10.30 % (n= 163) (p > 0.05)	Los eosinófilos en el esputo estaban mínimamente más aumentados en los pacientes con asma grave, respecto a los asmáticos bien controlados, sin embargo estos datos no fueron significativos. No podemos concluir que los eosinófilos en el esputo puedan ser un indicador del control del asma.

EOSINÓFILOS EN ESPUTO							
Cowan et al ⁴⁶ 2015 Nueva Zelanda	Biomarker-based asthma phenotypes of corticosteroid response	Ensayo clínico Randomizado Paralelo Abierto Controlado con placebo El objetivo es evaluar si los eosinófilos en el esputo son capaces de predecir la respuesta a los corticoesteroides.	2 años y 1 mes	46 pacientes con asma moderado-grave. Edad media de años (de 18 a 75 años). El 58.14 % eran mujeres.	Tras un periodo de 18 días, se determinó el porcentaje de eosinófilos en el esputo, en los siguientes grupos: - Plc - ICS 0.5 mg de 2Q1D (18 días) - A. con buena respuesta a ICS (aumento $\geq 12\%$ en FEV1 y disminución ≥ 0.5 ACQ)	El porcentaje de eosinófilos en esputo fue: - Plc = 3.3 % (n= 18) - ICS = 3.8 % (n= 28) (p = 0.012) - A. con buena respuesta a ICS = 2.7 % (n= 28) (p < 0.001)	Los pacientes obtuvieron una buena respuesta al tratamiento de ICS obtuvieron niveles significativamente más bajos. Los eosinófilos en el esputo podrían ser capaces de predecir una buena respuesta a los corticoesteroides.
Haldar et al ⁴⁷ 2009 Inglatera	Mepolizumab and exacerbations of refractory eosinophilic asthma	Ensayo clínico Randomizado Paralelo Doble ciego Controlado con placebo El objetivo es identificar si los eosinófilos son indicativos una buena respuesta a mepolizumab (anticuerpo monoclonal anti IL-5) en pacientes con asma grave y fenotipo eosinófilo.	2 años	61 pacientes con asma grave y fenotipo eosinófilo. Edad media de 49 años (de 20 a 75 años). El 47.54 % eran mujeres.	Tras un periodo de 12 meses, se midió el porcentaje de eosinófilos reducidos en esputo y la puntuación reducida en el AQLQ, en los siguientes grupos: - Mep 750 mg iv Q1M (12 meses) - Plc	El porcentaje de eosinófilos reducido en el esputo fue: - Mep = 5.34 % (n= 29) - Plc = 1.06 % (n= 32) (p = 0.005) La puntuación en el cuestionario AQLQ había mejorado: - Mep = - 0.55 puntos (n= 29) - Plc = - 0.19 puntos (n= 32) (p = 0.02)	Los pacientes que tomaron mepolizumab presentaban una mayor reducción de los eosinófilos en el esputo lo que se correlacionó con una mejora del control del asma. Los eosinófilos en el esputo pueden ser capaces de predecir una buena respuesta a mepolizumab en los pacientes con asma grave y fenotipo eosinófilo.

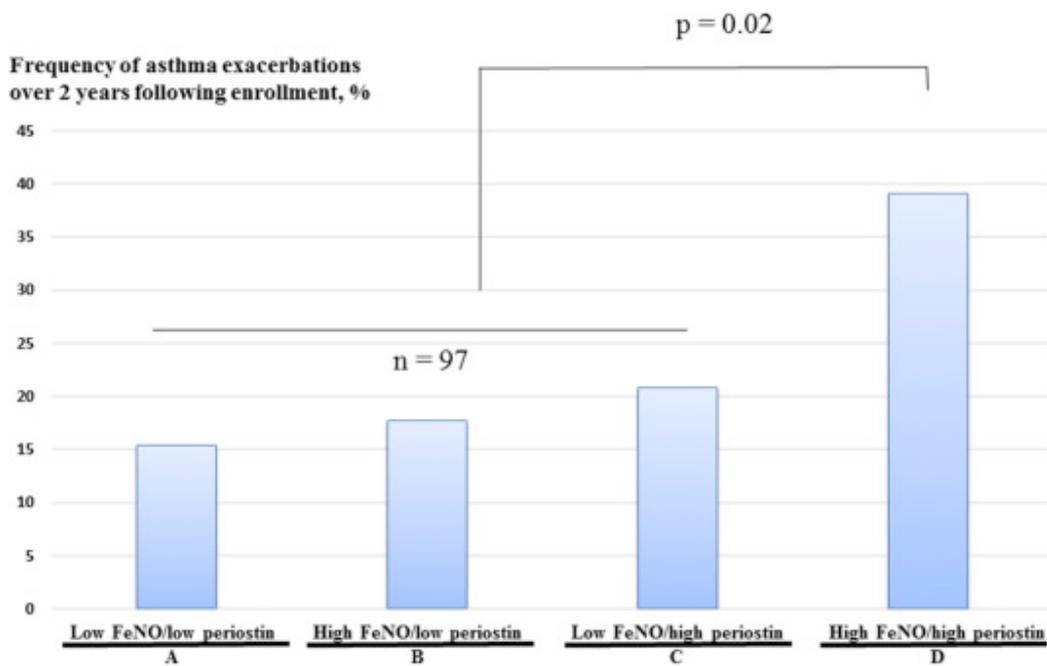
Tabla 5. Características de los estudios de los eosinófilos en esputo. Fuente: elaboración propia.

Anexo 3: Figura 7



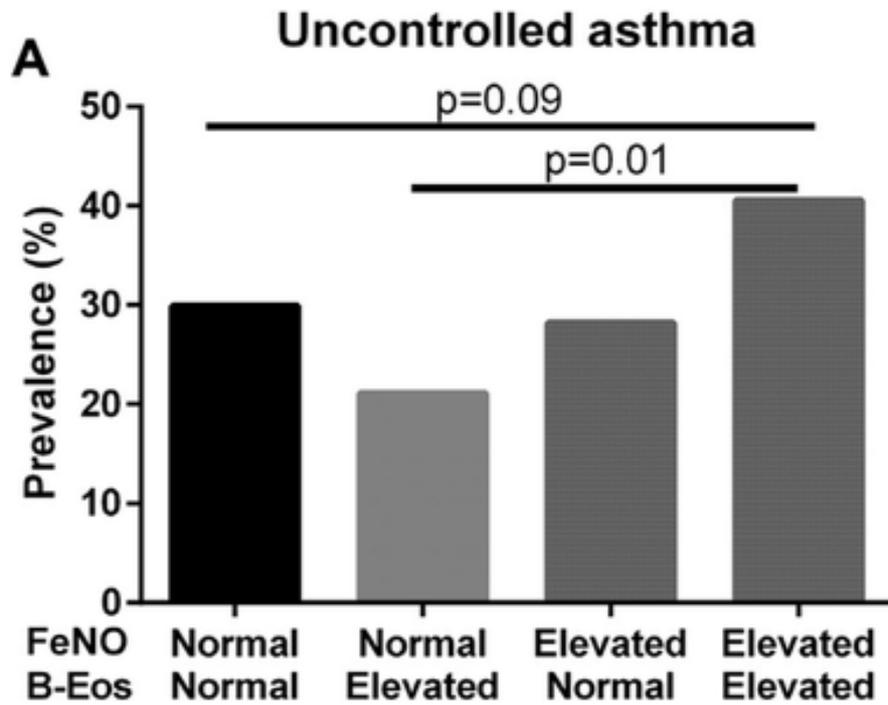
Relación entre los niveles de periostina sérica y los eosinófilos en sangre o la IgE total. Fuente: “Increased periostin associates with greater airflow limitation in patients receiving inhaled corticosteroids”. Kanemitsu et al. 2013. ⁵¹

Anexo 4: Figura 8



Frecuencia de exacerbaciones del asma durante dos años en los pacientes asmáticos estratificados en cuanto grupos según niveles séricos de periostina y FeNO. Fuente: “Utility of serum periostin in combination with exhaled nitric oxide in the management of asthma”. Nagasaki et al. 2017. ⁵²

Anexo 5: Figura 9



Combinación de niveles normales o aumentados de FENO y recuentos de eosinófilos en sangre (B-Eos) en relación con la prevalencia de asma no controlada (puntuación ACT <20). Fuente: “Simultaneously increased fraction of exhaled nitric oxide levels and blood eosinophil counts relate to increased asthma morbidity”. Malinovsky et al. 2016.⁵³