



**UNIVERSITAT
JAUME·I**

Trabajo de Fin de Grado – Grado en Medicina

**EVALUACIÓN DEL FENOTIPO DE ASMA
GRAVE NO T2 / T2 BAJO,
CARACTERÍSTICAS
FISIOPATOLÓGICAS, BIOMARCADORES
Y OPCIONES DE TRATAMIENTO.
UNA REVIÓN SISTEMÁTICA.**

Autora: Marta Tortajada Zaragoza.

Tutor: José Vicente Castelló Carrascosa.

Servicio de Alergología del HGUC.

Curso académico 2022/2023

ÍNDICE

1. ABREVIATURAS	Pág. 1
2. RESUMEN	Pág. 2
3. ABSTRACT	Pág. 3
4. EXTENDED SUMMARY	Pág. 4
5. INTRODUCCIÓN	Pág. 6
5.1. Asma. Epidemiología.....	Pág. 6
5.2. Asma. Diagnóstico, tratamiento y asma grave.....	Pág. 7
5.3. Asma grave. Endotipos.	Pág. 8
5.4. Asma grave T2. Patogenia y biomarcadores.	Pág. 9
5.5. Asma grave no T2 o T2 bajo. Patogenia y biomarcadores.....	Pág. 10
5.5.1. Patogenia neutrofílica.	Pág. 11
5.5.2. Patogenia paucigranulocítica.	Pág. 11
5.6. Objetivos, justificación y pregunta de investigación.....	Pág. 12
6. MATERIAL Y MÉTODOS	Pág. 13
6.1. Criterios de elegibilidad de los estudios.	Pág. 13
6.2. Fuentes de información.	Pág. 14
6.3. Estrategia de búsqueda.	Pág. 14
6.4. Proceso de selección de estudios.	Pág. 15
6.5. Proceso de extracción de datos.	Pág. 15
6.6. Evaluación del riesgo de sesgo.	Pág. 16
6.7. Evaluación de la calidad de la evidencia.....	Pág. 16
7. RESULTADOS	Pág. 17
7.1. Selección de los estudios.....	Pág. 17
7.2. Características de los estudios.	Pág. 18
7.3. Análisis del riesgo de sesgo y calidad de la evidencia.....	Pág. 21
7.4. Análisis y síntesis de los resultados.....	Pág. 22
8. DISCUSIÓN	Pág. 29
8.1. Calidad metodológica, limitaciones y sesgos potenciales del proceso de revisión.....	Pág. 33
9. CONCLUSIÓN	Pág. 34
10. AGRADECIMIENTOS	Pág. 35
11. BIBLIOGRAFÍA	Pág. 36
12. ANEXOS	Pág. 40

1. ABREVIATURAS

ACQ: cuestionario del control del asma (Asthma Control Questionnaire).
ACT: test del control del asma (Asthma Control Test).
AQLQ: Asthma Quality of Life Questionnaire.
ARLT: antagonista de los receptores de leucotrienos.
ATS: Sociedad Torácica Americana (American Thoracic Society).
CCR3: receptor de quimiocinas C-C tipo 3.
CVF/FVC: Capacidad Vital Forzada/Forced Vital Capacity.
CXCR2: receptor beta de la interleuquina 8.
DAMPs: patrones moleculares asociados a lesión.
ERS: Sociedad Respiratoria Europea (European Respiratory Society).
FE_{NO}: fracción exhalada de óxido nítrico.
FEV₁: volumen espiratorio forzado en el primer segundo de la espirometría.
GCI: glucocorticoides inhalados.
GEMA: Guía Española para el Manejo del Asma.
GSDMB: gen codificador de la proteína gasdermina B.
IC: intervalo de confianza.
IFN: Interferón.
IgE: inmunoglobulina E.
IL: Interleuquina.
ILC2: célula linfoide innata de tipo 2.
LABA: Agonista β 2 de Acción Larga (Long-Acting β 2-Agonist).
LAMA: Antimuscarínicos de Acción Larga (Long-Acting Muscarinic Antagonists).
LPS: patrón molecular asociado a patógeno.
LTB4: leucotrieno B4.
NETs: Trampas Extracelulares de Neutrófilos (Neutrophil Extracellular Traps).
ORMDL3: Proteína reguladora de la biosíntesis de esfingolípidos.
PCR: Proteína C Reactiva.
PEF: Flujo Espiratorio Máximo (Peak Expiratory Flow).
ROS: especies de oxígeno reactivo.
SABA: Agonista β 2 de Acción Corta (Short-Acting β 2-Agonist).
Sc: subcutáneo.
Th: linfocito T helper.
TNF: factor de necrosis tumoral (Tumoral Necrosis Factor).
TNFR: receptor del TNF.
TSLP: linfopoyetina estromal tímica (Thymic Stromal Lymphopoietin).
Vo: vía oral.
YKL-40: proteína 1 similar a la quitinasa-3.

2. RESUMEN

Antecedentes: el asma es una inflamación crónica y heterogénea de las vías respiratorias. Engloba al endotipo T2 y al no T2, siendo el T2 predominante, por lo que su conocimiento fisiopatológico y desarrollo terapéutico es mucho mayor. Esta situación, sumada al desconocimiento de los mecanismos exactos que guían la inflamación no T2 y su respuesta pobre a tratamientos tradicionales, deriva en un asma generalmente grave y difícil de tratar.

Objetivo: revisar estudios que evalúen fármacos con dianas terapéuticas propias del asma grave no T2, bien sean biológicos o no biológicos. Así como revisar la utilidad de estos fármacos en el tratamiento del endotipo no T2.

Metodología: se revisaron 11 ensayos clínicos. Fueron seleccionados según los criterios de elegibilidad, tras una búsqueda bibliográfica en PubMed, Cochrane Library y Scopus. Luego se confeccionó una tabla de extracción de datos con los hallazgos principales. Finalmente, se realizó un análisis del riesgo de sesgo y evaluación de la calidad de la evidencia.

Resultados: las terapias biológicas anti-TNF α , anti-IL-17, anti-IL-23, anti-IL-8 y anti-FLAP, podrían no ser útiles en el tratamiento del asma no T2. En cambio, la azitromicina y terapias anti-IL1 y anti-TSLP sí demostraron su posible utilidad como tratamiento. No se pudo declarar la seguridad de fármacos anti-IL-17/anti-IL-13, por riesgo de consecuencias inmunogénicas.

Conclusión: pese al desarrollo de fármacos efectivos, no existe una terapia establecida para el asma T2 bajo. Por ello es vital investigar las vías inflamatorias del endotipo no T2, para descubrir nuevas dianas terapéuticas y, por ende, medidas farmacológicas más efectivas.

Palabras clave: asma no T2, asma paucigranulocítico, asma neutrofílico, asma no-eosinofílico, tratamiento y medicamentos anti-asmáticos.

3. ABSTRACT

Background: asthma is a chronic and heterogeneous inflammation of the airway. It encompasses the T2 and non-T2 endotypes. T2 is predominant therefore the physiopathogenic knowledge and therapeutic development of T2 is much greater. This situation, added to the lack of knowledge of the exact mechanisms that guide non-T2 inflammation and a poor response to traditional treatments, results in an asthma generally severe and difficult to treat.

Objective: review studies that evaluate drugs with therapeutic targets typical of non-T2 severe asthma, whether biological or non-biological. As well as review the usefulness of these drugs in the treatment of non-T2 endotype.

Methods: 11 clinical trials were reviewed. They were selected according to the eligibility criteria after a bibliographic search in the PubMed, Cochrane Library and Scopus databases. Then a data extraction table was made with the main findings. Finally, a risk of bias analysis and an assessment of the quality of the evidence were performed.

Results: anti-TNF α , anti-IL-17, anti-IL-23, anti-IL-8, and anti-FLAP biologic therapies may not be useful in the treatment of non-T2 asthma. On the other hand, azithromycin, anti-IL1 and anti-TSLP therapies showed their possible usefulness as treatment. The safety of anti-IL-17/anti-IL-13 drugs cannot be declared due to the risk of immunogenic consequences.

Conclusion: despite the development of effective drugs there is no established therapy for low T2 asthma. For this reason it is vital to investigate the inflammatory pathways of the non-T2 endotype in order to discover new therapeutic targets and, therefore, more effective pharmacological measures.

Key words: non-t2 asthma, paucigranulocytic asthma, neutrophilic asthma, noneosinophilic asthma, treatment and anti-asthmatic drugs.

4. EXTENDED SUMMARY

Background: Asthma is a chronic and heterogeneous inflammation of the respiratory tract, which presents with bronchial hyperresponsiveness and variable airflow obstruction, totally or partially reversible with or without treatment. It is estimated that worldwide it affects more than 300 million people, of which around 3-10% would fit within the definition of severe asthma.

Due to its heterogeneity, it currently encompasses a broad set of phenotypes and endotypes, being fundamental the biomarkers when determining the type of asthma. Based on them, it is mainly classified into the T2 endotype and non-T2 or low T2, with T2 being predominant. As a consequence, the physiopathogenic knowledge and therapeutic development of T2 asthma is much greater than that of low T2. This situation, added to the lack of knowledge of the exact mechanisms that guide non-T2 inflammation and its poor response to traditional treatments, results in an asthma that is generally severe and difficult to treat.

From an economic perspective, the direct and indirect costs derived from asthma represent a high expense, with the cost of uncontrolled severe asthma being about three times higher than that of controlled severe asthma.

The situation raised makes it necessary to review the current approach to the clinical and therapeutic management of severe asthma, specifically the low T2 endotype.

Objective: the objective of the work was to carry out an updated review of studies that evaluate drugs with therapeutic targets typical of non-T2 severe asthma, whether biological or non-biological. As well as the usefulness of these drugs in the treatment of non-T2 endotype.

Methods: between December 2022 and February 2023 a bibliographic research was carried out in the PubMed, Cochrane Library and Scopus databases using the terms "non-t2 asthma", "paucigranulocytic asthma", "neutrophilic asthma", "noneosinophilic asthma", "treatment" and "anti-asthmatic drugs". Based on the eligibility criteria, a total of nine clinical trials were selected. Result of a secondary search in the bibliography of the selected articles, two more articles were included as they were considered relevant. Being eleven the total of selected articles. A

data extraction table was then prepared with the main findings of each of the articles included in the review. Next, a risk of bias analysis of each article was performed using the Cochrane Tool Version 5.1.0, Chapter 8. And, finally, an assessment of the quality of the evidence and the degree of recommendation was performed based on the SIGN system.

Results and discussion: anti-TNF α (Golimumab and Etanercept), anti-IL-17 (Brodalumab), anti-IL-23 (Risankizumab), anti-IL-8 (AZD5069) and anti-FLAP (GSK2190915) biological therapies may not be useful in the treatment of non-T2 asthma as they do not demonstrated a reduction in exacerbations or improvement in lung function. Neither did they showed improvement at the clinical level nor in the quality of life of the patients measured by means of the AQLQ and ACQ questionnaires. In addition anti-TNF therapies, mainly Golimumab, presented a doubtful risk-benefit profile due to the appearance of neoplasms and severe infectious complications after taking the drugs.

On the other hand, azithromycin, anti-IL1 (Anakinra), and anti-TSLP (Tezepelumab) therapies demonstrated their possible usefulness as treatment in low T2 asthma by reducing the number of exacerbations, improving the quality of life of patients and decreasing the concentration of inflammatory biomarkers in the sputum.

For its part, the safety of conjugated anti-IL-17 and anti-IL-13 (BITS7201A) drugs in the asthmatic population cannot be declared, due to the risk of developing immunogenic consequences due to the appearance of ADAs in most of those treated with the drug.

Conclusions: despite the fact that azithromycin, Tezepelumab and Anakinra demonstrated their efficacy in the treatment of severe non-T2 asthma by showing, after their use, clinical improvement and a decrease in inflammatory markers. There is still no established therapy for the treatment of non-T2 endotype. Therefore, it is vital to investigate the inflammatory pathways of the non-T2 endotype to discover new therapeutic targets and more effective pharmacological measures.

5. INTRODUCCIÓN

5. 1. Asma. Epidemiología.

El asma se define como una enfermedad inflamatoria crónica y heterogénea de las vías respiratorias. Cursa con una hiperrespuesta bronquial y una obstrucción variable al flujo aéreo, total o parcialmente reversible, de forma espontánea o en respuesta a tratamiento farmacológico¹.

La limitación al flujo no siempre está presente y, en caso de detectarse, es más frecuente en periodos sintomáticos o post sintomáticos recientes². La inflamación crónica y la hiperrespuesta bronquial suelen persistir en periodos de ausencia de síntomas, pudiéndose normalizar ambas con el tratamiento adecuado³.

Se estima que a nivel mundial el asma afecta a más de 300 millones de personas, de las cuales entorno a un 3-10% encajarían dentro de la definición de asma grave³. Su prevalencia, mortalidad y severidad varían globalmente dependiendo de las comorbilidades asociadas y de múltiples factores ambientales, genéticos y sociales. En general, la prevalencia es mayor en países desarrollados y menor en los países en desarrollo. No obstante, la incidencia en países desarrollados parece seguir una tendencia de estabilización y en los países en desarrollo una tendencia de incremento. El aumento de la incidencia en países en desarrollo se considera que es debido a un estilo de vida cada vez más similar al occidental⁴.

Desde la perspectiva económica, los costes tanto directos como indirectos derivados del asma, suponen un elevado gasto. Dentro de estos gastos, el asma grave no controlado (AGNC) representa de media un coste tres veces mayor que el del asma grave controlado⁵. Estos datos concuerdan con los resultados del estudio AsmaCost realizado en España, a pesar de que se consideran obsoletos por su antigüedad. Según AsmaCost, el gasto anual por paciente asmático era aproximadamente 1.533€, frente a 2.635€ en los pacientes con asma grave⁶.

La situación descrita refleja la necesidad de revisar el enfoque actual del manejo clínico y terapéutico del asma grave.

5. 2. Asma. Diagnóstico, tratamiento y asma grave.

Actualmente no existe un “gold standard” en el diagnóstico del asma. De manera que para llegar al diagnóstico, se parte de pacientes con una clínica y exploración física sugestivas y se intenta demostrar una alteración de su función pulmonar. Las principales alteraciones funcionales son la obstrucción aérea, la reversibilidad, la variabilidad y la hiperrespuesta bronquial^{1, 2}.

La espirometría con prueba broncodilatadora es la prueba de primera elección para demostrar la obstrucción al flujo aéreo y la reversibilidad de la misma. Se considera positiva con un cociente FEV₁/FVC menor de 0'7 y un FEV₁ que aumenta $\geq 12\%$ y ≥ 200 ml a los 10-15 minutos de administrar SABA o un aumento $\geq 10\%$ del valor teórico de referencia del FEV₁ o FVC^{1, 2}. Dos aspectos complementarios en el diagnóstico serían la variabilidad del flujo aéreo, medida por el PEF, y la hiperrespuesta bronquial. La variabilidad es la fluctuación en el tiempo de los síntomas y/o de la función pulmonar y la hiperrespuesta bronquial es el estrechamiento de la luz bronquial frente a estímulos que, habitualmente, serían inocuos^{2, 3}.

En cuanto al tratamiento del asma, su objetivo principal es conseguir el control de la enfermedad actual, así como la prevención del riesgo futuro de exacerbaciones y de la pérdida de función pulmonar¹.

Para el control de la enfermedad existen medidas farmacológicas y no farmacológicas. Las no farmacológicas deben aplicarse en todos los pacientes e incluyen el control de los factores de riesgo modificables y comorbilidades, así como la educación del paciente para potenciar el autocontrol y mejorar la adherencia terapéutica. En cuanto a las medidas farmacológicas, la Figura 1 plasma los escalones terapéuticos propuestos por la GEMA 5.3¹.

Según la ERS y la ATS, el asma grave es aquel que para estar controlado requiere durante el año previo un escalón terapéutico elevado⁷. En concreto, tomando como referencia la GEMA, el asma grave sería el que requiere un escalón terapéutico 5 o 6 para estar controlado⁸.

Dentro del asma grave, entorno a un 5% de los pacientes presentan AGNC. Recientemente, la GEMA 5.3 considera como AGNC al no control del asma pese

a un tratamiento con GCI a dosis altas + LABA + LAMA. En concreto, la falta de control se da al cumplirse al menos uno de los siguientes puntos^{1, 7}:

- Mal control de los síntomas: resultado < 20 en el ACT o $\geq 1,5$ en el ACQ.
- Exacerbaciones graves: necesidad de tratamiento con glucocorticoides orales al menos tres días, en dos o más ocasiones durante el año previo.
- Al menos una exacerbación, en el año previo, que haya requerido hospitalización, ingreso en intensivos o ventilación mecánica.
- Limitación al flujo aéreo con $FEV_1/CVF < 0,7$ o $FEV_1 < 80\%$ (si el mejor FEV_1 es mayor del 80%) después del uso de un tratamiento broncodilatador adecuado.



Figura 1: escalones terapéuticos del tratamiento de mantenimiento del asma en adultos según la GEMA.

5. 3. Asma grave. Endotipos.

Actualmente el asma es tan heterogéneo que abarca un amplio conjunto de fenotipos y endotipos, siendo los biomarcadores fundamentales a la hora de clasificarlo⁹. El fenotipo son las características observables del paciente, fruto de la combinación de factores hereditarios y medioambientales. El endotipo son los mecanismos celulares y moleculares subyacentes del asma¹⁰.

En un estudio realizado por U-BIOPRED, en base al análisis transcripcional del esputo de pacientes asmáticos, definieron tres clusters inflamatorios (TAC) dentro del asma grave. El cluster TAC1 es predominantemente T2 elevado y los dos restantes, TAC2 y TAC3, son no T2 o T2 bajo¹¹. Las características de estos tres clusters se plasman en la siguiente tabla (Tabla 1):

	TAC 1	TAC 2	TAC 3
<u>Pruebas diagnósticas</u>	<ul style="list-style-type: none"> ↑ Eosinófilos en sangre y esputo ↑ FENO 	<ul style="list-style-type: none"> ↑ Neutrófilos en esputo ↑ PCR 	Espudo paucigranulocítico
<u>Receptores inmunes</u>	<ul style="list-style-type: none"> • IL-33 • CCR3 • TSLP 	<ul style="list-style-type: none"> • Inflamasoma • TNF • IFN • DAMPs 	<ul style="list-style-type: none"> • Enzimas de ubiquitinación • Genes mitocondriales • ROS
<u>Mediadores inflamatorios</u>	<ul style="list-style-type: none"> • IL-13 • ILC2 • Células Th2 		

Tabla 1: Características principales de los clusters (TAC) definidos por U-BIOPRED.

5. 4. Asma grave T2. Patogenia y biomarcadores.

Dentro del asma T2 existen dos fenotipos, el alérgico-T2 y el eosinofílico-T2, ambos con cierto grado de superposición puesto que comparten un mecanismo fisiopatológico de alteración en la producción de citoquinas inflamatorias de tipo 2^{1, 12}. El Anexo 1 muestra un esquema de la fisiopatología del asma T2¹⁰.

A grandes rasgos, la alteración de la integridad del epitelio respiratorio provoca la liberación de alarminas (TSLP, IL-25, IL-33). Las alarminas, junto con un ambiente favorable, activan la respuesta inflamatoria T2 por la vía inmune innata y adaptativa. Entonces, los linfocitos B y T junto con las ILC2 activadas producen IL-4, IL-5 e IL-13. En tanto IL-13 e IL-4 aumentan la producción de moco y la hiperrespuesta bronquial, IL-5 favorece la activación y atracción hacia el foco inflamatorio de los eosinófilos. Los eosinófilos mantienen la inflamación mediante la liberación de mediadores inflamatorios, proteínas citotóxicas y leucotrienos. A su vez, los leucotrienos son potentes broncoconstrictores que actúan en sinergia con IL-33 activando a más ILC2. Estos mecanismos, junto con factores ambientales y genéticos del paciente, dan lugar al desarrollo del asma T2^{10, 13}.

5. 5. Asma grave no T2 o T2 bajo. Patogenia y biomarcadores.

En contraposición con el asma T2, el asma T2 bajo carece de una definición y de biomarcadores concluyentes. De hecho y puesto que se desconocen los mecanismos exactos que lo guían, el asma grave no T2 se define como la ausencia de marcadores inflamatorios T2^{14, 15}. Se cree que factores como el tabaquismo, la obesidad, las infecciones bacterianas y virales o la contaminación ambiental y/o laboral, podrían ser agentes desencadenantes de la inflamación no T2^{14, 15}.

Dentro del asma no T2 se engloba al asma paucigranulocítico (TAC3 del estudio U-BIOPRED), al asma neutrofílico (TAC2 del estudio U-BIOPRED) y al asma granulocítico mixto, que presenta tanto neutrófilos como eosinófilos en el esputo^{11, 16}. En general, los pacientes suelen tener un debut tardío de la enfermedad, asociando peor control y mayor riesgo de exacerbaciones. Además, es característica la pobre respuesta al tratamiento con glucocorticoides¹⁵.

La Figura 2 representa un esquema de la fisiopatología propuesta para la inflamación no T2¹⁷.

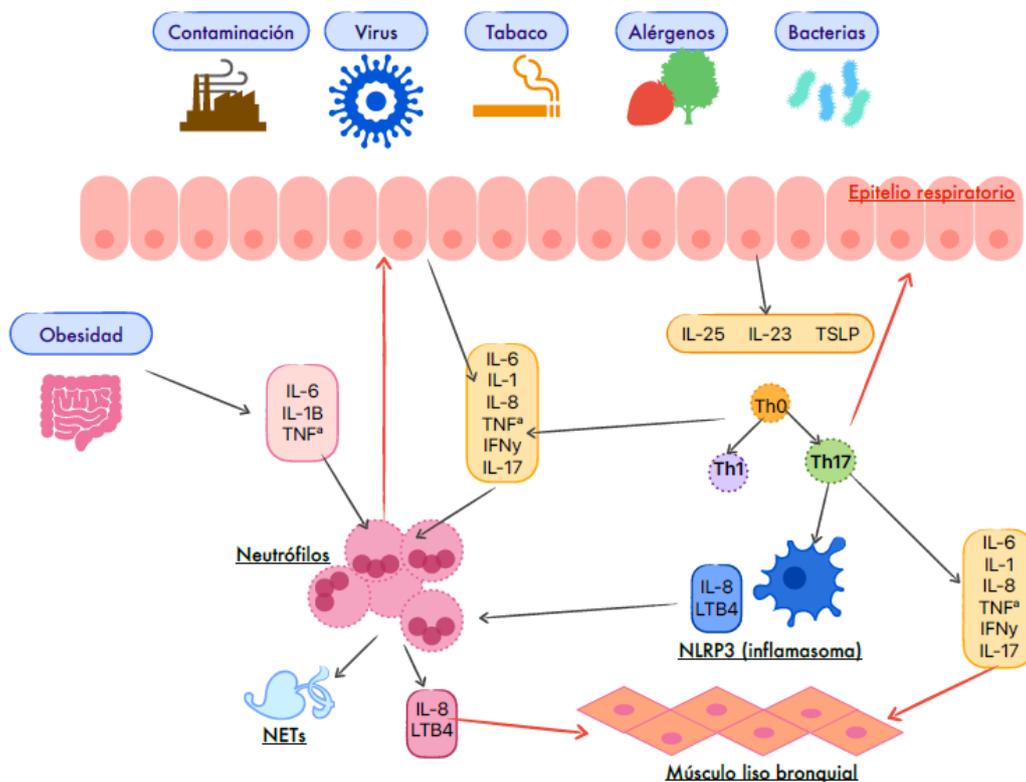


Figura 2: esquema de la fisiopatología propuesta para el asma no T2.

5.5.1. Patogenia neutrofílica.

Se considera asma neutrofílico la presencia $\geq 50\%$ de neutrófilos en el esputo, aunque no hay un consenso establecido con este criterio¹⁵.

La principal hipótesis fisiopatogénica es que la exposición a factores desencadenantes induce la liberación de alarminas (TSLP, IL-23 e IL-25) por parte del epitelio respiratorio. El aumento de la concentración de dichas moléculas, junto con un ambiente favorable, provoca la diferenciación de linfocitos Th hacia linfocitos Th1 y Th17. Este hecho provoca un aumento de la producción de IL-6, IL-1, IL-8, TNF α e IFN γ , que potencian la inflamación neutrofílica^{14, 15}. Los neutrófilos activados producen un daño directo sobre la vía aérea y destruyen los patógenos por fagocitosis y formación de NETs. Sin embargo, también tienen un papel inmunomodulador mediante la liberación de citoquinas antiinflamatorias como IL-10¹⁸.

Por otro lado, los linfocitos Th17 liberan IL-17 e IL-22, ambas relacionadas con la resistencia a los glucocorticoides. En concreto, la secreción de IL-23 es la que fomenta la liberación de IL-17¹⁸.

Otros biomarcadores estudiados son el NLRP3 (inflammasoma) y el YKL-40. El inflammasoma sí se ha visto aumentado en los individuos con asma neutrofílico, mientras el YKL-40 no se ha confirmado como un biomarcador útil^{15, 19}.

5.5.2. Patogenia paucigranulocítica.

El asma paucigranulocítico presenta una clínica propia del asma, pero sin presentar elevación de granulocitos en el esputo¹⁵.

Como posibles mecanismos que explicarían esta vía, se plantea una desregulación nerviosa de la contractilidad del músculo bronquial y de la secreción de moléculas de señalización. Dicha desregulación, a su vez, conduciría a un aumento de la hiperrespuesta bronquial y del remodelado aéreo, pero sin presentar inflamación en la vía respiratoria²⁰. En estos casos la termoplastia bronquial podría ser un tratamiento útil para reducir la obstrucción y el depósito de colágeno en el músculo bronquial, disminuyendo el riesgo de exacerbaciones¹⁶.

Otro mecanismo planteado en la vía paucigranulocítica sería la sobreexpresión de genes relacionados con la susceptibilidad al asma. Por ejemplo, ORMDL3 o GSDMB, localizados ambos en el locus 17q21 y relacionados con el aumento del remodelado aéreo en ausencia de inflamación²⁰.

5. 6. Objetivos, justificación y pregunta de investigación.

La mayoría de pacientes con asma presentan un endotipo T2, por lo que su conocimiento fisiopatogénico y desarrollo terapéutico es mucho mayor en comparación con el endotipo T2 bajo. Esta situación genera un problema clínico ante la falta de un tratamiento farmacológico efectivo para el asma T2 bajo¹⁴.

Por regla general los glucocorticoides suelen ser el tratamiento “estrella” del asma, sin embargo, el asma grave no T2 presenta una pobre respuesta y la prescripción de estos medicamentos es poco efectiva²¹. Además, el uso de glucocorticoides podría potencialmente empeorar la patogenia neutrofílica al disminuir la apoptosis de los neutrófilos, prolongando su vida media y, por tanto, favoreciendo la inflamación neutrofílica¹⁶.

Del mismo modo, los tratamientos biológicos del asma grave T2 no son útiles para abordar el asma T2 bajo debido a que sus dianas terapéuticas difieren respecto a la patogenia del asma no T2^{15, 16}.

Así pues, es necesario el desarrollo de estudios para comprender mejor este endotipo y conseguir mejores dianas terapéuticas¹⁸. Mientras tanto, los tratamientos farmacológicos aplicados en al asma no T2 se encuentran en desarrollo y tienen resultados limitados¹⁵. Esto deriva en que un porcentaje importante de pacientes presenten un pobre control del asma¹⁹.

Con estas premisas, se justifica la necesidad de realizar una revisión sistemática acerca del tratamiento empleado actualmente en el asma grave no T2.

El objetivo principal es llevar a cabo una revisión actualizada de estudios que evalúen tratamientos con dianas terapéuticas propias del asma grave no T2, bien sean biológicos o no biológicos. Así como revisar la utilidad de estos fármacos en el tratamiento del endotipo no T2.

Con el fin de lograr el objetivo propuesto, hemos revisado una serie de artículos que tratan sobre el abordaje terapéutico del asma, centrándonos principalmente en la terapéutica empleada en el endotipo no T2 del asma grave.

La pregunta clínica, a partir de la cual hemos orientado la búsqueda bibliográfica, es la siguiente: ¿Cuál es el tratamiento empleado en el abordaje del asma grave no T2 o T2 bajo?

Para elaborar dicha pregunta clínica, hemos empleado la metodología PICO:

- P (pacientes): individuos con asma grave no T2 o T2 bajo.
- I (intervención): tratamiento biológico o no biológico.
- C (comparación): tratamiento basal según la gravedad del asma.
- O (resultados): control del asma.

6. MATERIAL Y MÉTODOS

Con el fin de lograr el objetivo propuesto y siguiendo las recomendaciones de la guía PRISMA 2020²² (Anexo 2), hemos revisado una serie de estudios que tratan sobre el abordaje terapéutico del asma grave no T2.

6. 1. Criterios de elegibilidad de los estudios.

→ Criterios de inclusión

- Ensayos clínicos controlados por placebo.
- Ensayos clínicos con, al menos, simple ciego.
- Estudios realizados en humanos.
- Dianas terapéuticas propias del endotipo no T2 del asma grave.

→ Criterios de exclusión

- Estudios experimentales realizados en animales de laboratorio.
- Ensayos clínicos sin cegamiento.
- Ensayos clínicos no controlados por placebo.
- Ensayos clínicos no centrados en el asma.
- Revisiones sistemáticas.

6. 2. Fuentes de información.

Las fuentes de información consultadas han sido PubMed, Cochrane Library y Scopus. La consulta se realizó entre diciembre de 2022 y febrero de 2023.

6. 3. Estrategia de búsqueda.

Basándonos en la pregunta PICO, obtuvimos los términos más relevantes para construir la búsqueda. Estos fueron: "non-t2 asthma", "paucigranulocytic asthma", "neutrophilic asthma", "noneosinophilic asthma", "treatment" y "anti-asthmatic drugs".

Para optimizar la búsqueda se utilizó el operador booleano "OR". Por una parte para relacionar entre sí los diferentes términos de asma y, por otra, para relacionar los términos referentes a la terapéutica. Además, empleamos el operador booleano "AND" para relacionar los términos de asma con los términos referentes a la terapéutica. Por último, restringimos la búsqueda de términos al título, palabras clave y abstract, sin ningún otro tipo de restricciones.

De este modo, la sintaxis resultante para la búsqueda en PubMed, con última fecha de consulta el día 23/2/2023, es la siguiente:

```
("non t2 asthma"[Title/Abstract] OR "paucigranulocytic asthma"[Title/Abstract]  
OR "neutrophilic asthma"[Title/Abstract] OR "noneosinophilic  
asthma"[Title/Abstract]) AND "Treatment"[Title/Abstract] OR "anti asthmatic  
drugs"[Title/Abstract])
```

La sintaxis resultante para la búsqueda en Cochrane Library, con última fecha de consulta el día 23/2/2023, es la siguiente:

```
(Non-T2 asthma OR Paucigranulocytic asthma OR neutrophilic asthma OR  
noneosinophilic asthma AND treatment OR Antiasthmatic Drugs): ti, ab, kw.  
Siendo "ti": title "ab": abstract y "kw": keyword.
```

La sintaxis resultante para la búsqueda en Scopus, con última fecha de consulta el día 23/2/2023, es la siguiente:

```
TITLE-ABS-KEY ( ( "Non-T2 asthma" OR "Paucigranulocytic asthma" OR  
"neutrophilic asthma" OR "Noneosinophilic asthma" ) AND ( "Treatment" OR  
"Antiasthmatic Drugs" ) ). Siendo "ABS": abstract y "KEY": keyword.
```

6. 4. Proceso de selección de estudios.

Una vez analizadas las referencias encontradas en las tres bases de datos, en primer lugar eliminamos los estudios duplicados y a continuación, filtramos en base a la lectura del título y resumen de los distintos artículos. Seguidamente, pasamos a realizar una lectura crítica de los artículos restantes, seleccionando los artículos en base a los criterios de inclusión y exclusión. Por último, realizamos una búsqueda secundaria en la bibliografía de los artículos seleccionados en el paso previo. Así, la selección final fue de once artículos.

6. 5. Proceso de extracción de datos.

Con el fin de representar de forma gráfica la información de los distintos estudios seleccionados en la revisión sistemática realizamos la *Tabla 2*, incluida en el apartado 7.2 de los resultados. En la *Tabla 2* quedan plasmadas sus principales características:

- Título original del estudio, autor principal y año de publicación.
- Diseño del estudio: hemos elegido los ensayos clínicos en base a los criterios de elegibilidad comentados en el apartado 6.1.
- Fase del ensayo clínico.
- Objetivo del estudio: intenciones de los autores al llevar a cabo sus respectivos estudios.
- Duración del estudio: duración de la toma del medicamento.
- Fármaco estudiado: nombre, dosis y vía de administración empleada.
- Mecanismo de acción: vía sobre la que actúa el medicamento estudiado.
- Participantes: número total de pacientes del estudio y cuántos recibieron placebo o fármaco; así como sus características más relevantes.
- Variables: aspectos valorados para determinar la eficacia de los fármacos.
- Resultados y conclusiones: definición del desenlace del estudio.
- Comentarios: datos importantes a remarcar.

6. 6. Evaluación del riesgo de sesgo.

Para evaluar el sesgo de los estudios nos basamos en el manual Cochrane para revisiones sistemáticas de intervenciones Versión 5.1.0, Capítulo 8. El objetivo de esta evaluación fue valorar el riesgo de sesgo de los ensayos clínicos incluidos, con el fin de evitar una sobreestimación o subestimación del verdadero efecto de la intervención²³. Dicha evaluación puede tener como resultado un “bajo riesgo” si cumple el ítem valorado, un “alto riesgo” si no cumple el ítem valorado, o “poco claro” si falta información y, por lo tanto, el riesgo de sesgo es indefinido. En la Tabla 3 del apartado 7.3 de los resultados, representamos la evaluación del riesgo de sesgo.

6.7. Evaluación de la calidad de la evidencia.

El nivel de evidencia determina el grado de confianza presentado respecto a que implementando una recomendación se alcanzarán los resultados esperados. La herramienta empleada para la valoración de la calidad de la evidencia de los estudios ha sido el sistema SIGN (Scottish Intercollegiate Guidelines Network). Mediante este sistema evaluamos tanto el nivel de evidencia como el grado de recomendación²⁴.

Los niveles de evidencia y la fuerza de recomendaciones del SIGN pueden consultarse en el Anexo 3. La evaluación de la calidad de la evidencia de los diferentes artículos incluidos en la revisión sistemática puede consultarse en el Anexo 4.

7. RESULTADOS

7. 1. Selección de los estudios.

A continuación, mediante un diagrama de flujo, se representa la estrategia de búsqueda bibliográfica realizada (Figura 3). En la parte superior del diagrama están indicadas las bases de datos y los artículos obtenidos tras introducir la sintaxis, sin ningún otro tipo de restricciones. Una vez analizadas las referencias encontradas en las tres bases de datos, en primer lugar eliminamos los estudios duplicados y a continuación filtramos en base al título y resumen de los artículos, viendo si se correspondía con el objetivo de la revisión. Seguidamente, pasamos a realizar una lectura crítica de los artículos restantes, seleccionando un total de nueve artículos en base a los criterios de inclusión y exclusión (apartado 6.1 de material y métodos). Finalmente, realizamos una búsqueda secundaria en la bibliografía de los nueve artículos seleccionados e incluimos dos artículos más, al considerarlos relevantes en relación con el tema de la presente revisión. De este modo, los artículos seleccionados han sido un total de once.

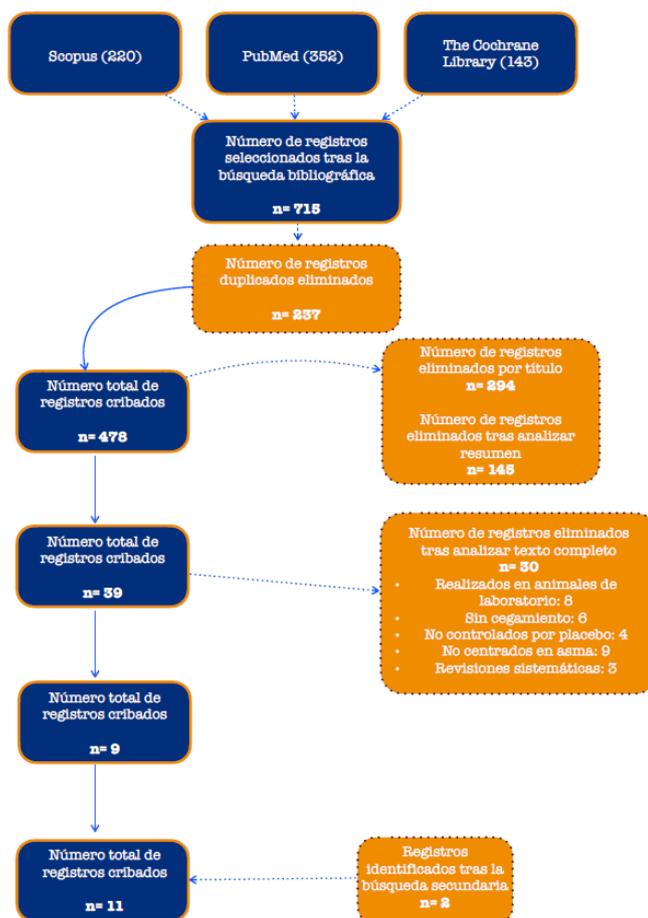


Figura 3: Diagrama de flujo de la estrategia de búsqueda empleada en la revisión sistemática.

7. 2. Características de los estudios.

Fruto de la lectura crítica de cada uno de los once artículos seleccionados, construimos la Tabla 2 en la que plasmamos sus principales características.

TÍTULO, autor y año publicación	Diseño del estudio	Fase del ensayo clínico	Objetivo del estudio	Duración del estudio	Fármaco estudiado	Mecanismo de acción	Características de los participantes	Variables	Resultados y conclusiones	Comentarios
A randomized, double-blind placebo-controlled study of tumor necrosis factor- α blockade in severe persistent asthma. Sally E. Wenzel et al. (2009) 25	Randomizado. Doble ciego. Controlado por placebo. Estudio de rango de dosis.	Fase 2.	Evaluar la eficacia del Golimumab en pacientes con asma severo mal controlado.	52 semanas de tratamiento y seguimiento hasta la semana 76.	Golimumab sc: 50mg, 100mg o 200mg, mensual.	Neutralizar la acción de TNF α .	N= 309 (Placebo: 78; Golimumab 50mg: 77; Golimumab 100mg: 75; Golimumab 200mg: 78). ***** >18 años. Diagnóstico de asma desde hace más de 3 años y asma no controlado desde hace más de 1 año. Sintomas pese a tratamiento basal con GCI altos y LABA. >2 exacerbaciones en el año previo. Mejora >12% de FEV1 tras SABA o PEF >30%.	*FEV1. *Exacerbaciones asmáticas graves (necesidad de tratamiento con corticoides iv o aumento de >20 mg de corticoides de la pauta oral basal). *Cuestionario AQLQ. *PEF diario. *Uso de medicación de rescate.	-Semana 24: no diferencias en la frecuencias significativas en el número de exacerbaciones, ni en el FEV1. - Tampoco en el AQLQ ni en el uso de medicación de rescate. -Tras los datos de la semana 24, se suspende el estudio ante el aumento, en los grupos tratados con golimumab, de complicaciones respiratorias amenazantes para la vida y 8 casos de cáncer.	-Pacientes con una exacerbación de asma que requirió corticoides orales en el mes previo al estudio o PCR por un ataque de asma en los 6 meses previos, fueron excluidos. -0-24 semanas uso concomitante de LABA y corticoides basales. 24-52 intento de reducir dosis.
Efficacy and safety of etanercept in moderate to severe asthma: a randomised, controlled trial. ST Holgate et al. (2010) 26	Randomizado. Doble ciego. Controlado por placebo. Paralelo.	Fase 2.	Valorar el efecto del Etanercept en pacientes con asma severo.	12 semanas de tratamiento y 2-4 semanas de seguimiento post-tratamiento.	Etanercept sc: 25mg, 2 veces a la semana.	Neutralizar la acción de TNF α .	N= 132 (placebo: 64; Etanercept: 68). ***** 18-70 años. Diagnóstico de asma moderado-severo desde hace más de 1 año. ACQ>2. Desde de la medicación para el asma estable en el mes previo a la randomización.	*FEV1. *Exacerbaciones asmáticas (necesidad de tratamiento con corticoides iv o aumento de la pauta basal de corticoides orales). *Cuestionario ACQ. *PEF.	-No eficacia clínica del Etanercept, ni mejora en la función pulmonar y número de exacerbaciones. -No se reportaron muertes o cáncer en la duración del estudio. -Hubo una reacción anafiláctica durante la administración de Etanercept; a parte no se reportó ningún efecto adverso significativo.	-Se permitió continuar con tratamiento de corticoides (si oral, <12.5mg), LABA, antihistamínicos, inmunoterapia alérgica y antagonistas de los leucotrienos; si la dosis se había mantenido estable durante 3 meses.
Randomized, double-blind placebo-controlled study of brodalumab, a human anti-IL-17 receptor monoclonal antibody, in moderate to severe asthma. William W. Busse et al. (2013) 27	Randomizado. Doble ciego. Controlado por placebo. Estudio de rango de dosis.	Fase 2a.	Evaluar la eficacia del Brodalumab en pacientes con asma moderado o severo, mal controlado a pesar de recibir tratamiento regular con GCI.	12 semanas de tratamiento.	Brodalumab (AMG 827) sc: 140mg, 210 mg o 280mg.	Neutralizar la acción de IL-17.	N= 305 (Placebo: 77; Brodalumab 140mg: 75; Brodalumab 210mg: 76; Brodalumab 280mg: 77). ***** Edad: 18 a 65 años. FEV1 <80%. Mejora FEV1 >12% tras SABA. Sintomáticos pese a tratamiento basal con GCI altos y LABA. ACQ > 1.5. Ausencia de infección o inmunosupresión.	*FEV1. *Cuestionario ACQ. *PEF. *Uso de medicación de rescate.	-No cambios significativos respecto a los valores basales de ACQ o FEV1, ni a nivel sintomático. - En un grupo de alta reversibilidad se observó respuesta clínica al Brodalumab, con máxima respuesta a la dosis de 210mg. Los resultados se consideran inciertos.	-Se permitió el tratamiento con GCI y medicación de rescate. LABA, tras una semana de "washout" se retiró.
Effects of a FLAP inhibitor, GSK2190915, in asthmatics with high sputum neutrophils. R. Chaudhuri et al. (2014) 28	Randomizado. Doble ciego. Controlado por placebo. Cruzado.	-----	Evaluar la farmacodinámica del tratamiento con GSK2190915 en pacientes asmáticos con esputo neutrofílico.	28 días (rango de 26 a 32) de tratamiento en total (14 días GSK2190915 y 14 días placebo). Período de lavado mínimo de 14 días entre tratamientos.	GSK2190915 100mg vs. 1 vez al día.	Inhibir el FLAP (activador de la proteína 5-lipooxigenasa) que favorece la síntesis de leucotrienos.	N= 14 (Placebo: 7; GSK2190215: 7). ***** >18 años. Diagnóstico de asma confirmando por un especialista. Presencia de neutrofilia persistente >59% de neutrófilos en una muestra de esputo y más del 45% en otra).	* Marcadores inflamatorios en el esputo. * Marcadores urinarios. *FEV1. *Cuestionario ACQ.	- No efectivo para la reducción de neutrófilos en el esputo, ni resultados claros sobre el efecto de los neutrófilos en sangre. - No mejora clara en los aspectos clínicos. -Disminución de los niveles de LTE4 en orina y esputo (tratamiento actuaba sobre su diana). - No se detectaron efectos adversos graves.	- Se permitió el tratamiento concomitante de SABA, LABA, ICS y montelukast, si estos se habían estado tomando desde al menos hacía un mes. -Se incluyeron pacientes fumadores o no fumadores, siendo los no fumadores pacientes que no habían fumado nunca.

Tabla 2: tabla de extracción de datos de los artículos seleccionados para la revisión sistemática.

TÍTULO, autor y año publicación	Diseño del estudio	Fase del ensayo clínico	Objetivo del estudio	Duración del estudio	Fármaco estudiado	Mecanismo de acción	Características de los participantes	Variables	Resultados y conclusiones	Comentarios
IL-1 receptor antagonist reduces endotoxin-induced airway inflammation in healthy volunteers Michelle L. Hernandez et al. (2014) 29	Randomizado. Doble ciego. Controlado por placebo. Cruzado.	Fase 1.	Determinar la seguridad y efecto del Anakinra en un modelo de asma neutrofílico agudo, inducido con LPS inhalados.	4 días de tratamiento en total (2 días Anakinra, 2 días placebo), con un período de lavado mínimo de 14 días entre tratamientos.	Anakinra sc 1mg/kg, 1 dosis al día.	Antagonizar IL-1.	N= 17 (en el primer periodo, placebo: 9; Anakinra: 8). ----- Sujetos sanos con respuesta negativa al test con metacolina.	* Niveles de neutrófilos en esputo y sangre. *Niveles de IL-1B, IL-6 e IL-8 en esputo y sangre.	-Anakinra redujo el porcentaje de neutrófilos en esputo, aunque este no se correlacionaba con el descenso en sangre. Postulan que el descenso se debería a una disminución en el reclutamiento de neutrófilos. - IL-1B, IL-8 e IL-6 disminuyeron en el esputo durante el tratamiento con Anakinra. - Plantean el uso de Anakinra como tratamiento de la crisis asmática neutrofílica. - Tratamiento bien tolerado. El principal efecto adverso fue irritación del lugar de inyección.	- Los pacientes asmáticos fueron excluidos. - Inducen un modelo de inflamación neutrofílica mediante la endotoxina LPS inhalada.
Efficacy and safety of aCXCR2 antagonist, AZD5069, in patients with uncontrolled persistent asthma: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Paul M. O' Byrne et al. (2016) 30	Multicéntrico. Randomizado. Doble ciego. Controlado por placebo. Estudio de rango de dosis.	Fase 2b.	Determinar la eficacia y seguridad de AZD5069 como terapia de adición, en pacientes con asma severo no controlado.	6 meses, con posibilidad de ampliar otros 6 meses para valorar la seguridad.	AZD5069 5mg, 15mg o 45mg vo, dos veces al día.	Antagonizar CXCR2, receptor de IL-8 y participe en la migración de neutrófilos.	N=640 (5mg: 160; 15mg: 156; 45mg: 162; placebo:162). ----- > 18 años. Asma en tratamiento con escalones 4 o 5 de la GINA. >2 exacerbaciones tratadas con glucocorticoides orales o ingreso, en el año previo mientras tomaban dosis media-alta de GCI y LABA. Aumento de neutrófilos en sangre.	*FEV1. *Exacerbaciones asmáticas graves (necesidad de tratamiento con corticoides iv o necesidad de corticoides vo >3 días). *Cuestionario AQLQ y ACCQ. *PEF diario. *Uso de medicación de rescate.	-La frecuencia de exacerbaciones severas no difiere entre las diferencias entre el grupo placebo y los grupos tratados con AZD5069. Tampoco se objetivó mejora en el FEV1 ni en los cuestionarios ACCQ5 -La concentración de neutrófilos en sangre disminuyó de forma dosis-dependiente con AZD5069, dándose las mayores reducciones con la dosis de 45mg. -El tratamiento fue bien tolerado en todas las dosis.	- Individuos con concentración de eosinófilos o/e Ige elevada en sangre, fueron excluidos.
Effect of azithromycin on asthma exacerbations and quality of life in adults with persistent uncontrolled asthma (AMAZES): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Peter G. Gibson et al. (2017) 31	Multicéntrico. Randomizado. Doble ciego. Controlado por placebo. Paralelo.	-----	Determinar la eficacia y seguridad de la azitromicina como terapia de adición, en pacientes con asma moderado o severo, no controlado pese a tratamiento con dosis medias-elevadas de GCI y LABA o LABA.	48 semanas de tratamiento	Azitromicina 500mg vo, tres veces por semana.	Efecto antibacteriano e inmunomodulador.	N= 420 (Placebo: 207; Azitromicina: 213). ----- Mejora FEV1 >12% y > 200ml tras SABA. Hiperrespuesta bronquial o PEF >12%. No exacerbaciones en el mes previo. Sintomáticos pese a tratamiento basal con GCI o LABA. ACQ >0.75.	*Exacerbaciones asmáticas (necesidad de tratamiento con corticoides iv >3 días o aumento de la pauta basal de corticoides orales o necesidad de corticoides vi >3 días). *Cuestionario AQLQ. *Marcadores inflamatorios en el esputo.	-Azitromicina redujo las exacerbaciones asmáticas tanto en el endotipo eosinofílico como no eosinofílico. También se asoció a una mejora en la calidad de vida y el control del asma, en base a la escala AQLQ. - Se propone como terapia en combinación con el tratamiento de mantenimiento, en aquellos pacientes que permanecen sintomáticos a pesar de este. - Redujo la concentración de eosinófilos en el esputo, pero no la concentración de neutrófilos. - El principal efecto secundario de la azitromicina fue la diarrea.	- Se permitía el tratamiento concomitante con GCI y LABA. - Se subdivide a los pacientes en inflamación eosinofílica si >3% de eosinófilos en esputo o >300 eosinófilos/μL en sangre. E inflamación no eosinofílica si <3% de eosinófilos en esputo o <300 eosinófilos/μL en sangre. - No se evidenció efecto antiinflamatorio de la azitromicina.
A phase I, randomised, Observer-blinded, single and multiple ascending-dose study to investigate the safety, pharmacokinetics and immunogenicity of BITS7201A, a bispecific antibody targeting IL-13 and IL-17, in healthy volunteers. Tracy L. Staton et al. (2019) 34	Randomizado. Simple ciego. Controlado por placebo. Dosis única ascendente (Parte A) y dosis múltiples ascendentes (Parte B).	Fase 1.	Investigar la seguridad e inmunogenicidad, de dosis únicas y múltiples, del BITS7201A.	Duración del estudio: 1 año y 3 meses.	BITS7201A, Parte A: dosis única ascendente mensual de 30mg sc, 30mg sc, 300mg sc, 300 iv y 750mg iv. Parte B: dosis múltiples ascendentes. 3 dosis cada mes. Primero 150mg sc, luego 300mg sc y, finalmente, 300mg sc. Además se planea un grupo extra que recibirá múltiples dosis de 600mg o la dosis máxima tolerada.	Neutralizar la acción de IL-13 e IL-17.	N= 67 (41 en la parte A, recibiendo 31 el tratamiento y 10 el placebo. Y 25 en la B, recibiendo 6 el placebo y 19 el tratamiento: 3 recibieron una dosis de fármaco, 2 dos dosis y 14 tres dosis. Solo un sujeto fue inscrito en el grupo extra de la parte B, y recibió una única dosis de fármaco). ----- 18-65 años. Sujetos sanos, con IMC 18-37kg/m2. Sujetos del grupo extra: diagnóstico de asma leve de al menos 3 meses.	*Efectos secundarios del tratamiento. * Anticuerpos anti-fármaco (ADAs).	- En líneas generales, buena tolerancia y seguridad. - Elevada incidencia de ADAs en los grupos que tomaban el tratamiento, sin relación con efectos secundarios. - No se puede descartar la posibilidad de aparición de anticuerpos anti-fármaco en pacientes enfermos.	

Tabla 2: continuación de la tabla de extracción de datos de los artículos seleccionados para la revisión sistemática.

TÍTULO, autor y año publicación	Diseño del estudio	Fase del ensayo clínico	Objetivo del estudio	Duración del estudio	Fármaco estudiado	Mecanismo de acción	Características de los participantes	Variables	Resultados y conclusiones	Comentarios
Sputum TNF markers are increased in Neutrophil and severe asthma and are reduced by azithromycin treatment. Natalie M. Niessen et al. (2021) 35	Randomizado. Controlado por placebo. Paralelo.		Estudiar el efecto de 48 semanas de tratamiento con azitromicina sobre los biomarcadores inflamatorios (TNF y TNFR).	48 semanas de tratamiento.	Azitromicina 500mg vo, tres veces por semana.	Efecto antibacteriano, inmunomodulador y antiinflamatorio.	N= 142 (75 tratados con azitromicina, 67 con placebo). Mejora FEV1 >12% y >200ml tras SABA. Hipersensibilidad bronquial o PEF>12%. No exacerbaciones en el mes previo. Sintomáticos pese a tratamiento basal con GCI o LABA. ACOQ >0.75.	* Marcadores inflamatorios en el esputo y suero.	- De forma basal no hay diferencias significativas de la vía TNF en el esputo de los distintos endotipos inflamatorios. - TNFR2 se relacionó con peor pronóstico del asma y más exacerbaciones. - Azitromicina, disminuyó los niveles de TNF y TNFR2 en el esputo de pacientes con inflamación no eosinofílica. - Correlación significativa entre la disminución de TNFR2 en esputo y la concentración de neutrófilos. - Queda por determinar si se debe a un efecto antiinflamatorio o antibacteriano.	- Se trata de una sub-cohorte del estudio AMAZE. - Posible terapia selectiva para el asma no eosinofílica.
Risankizumab in Severe asthma. A phase 2a, placebo-controlled trial. Christopher E. Brightling et al. (2021) 32	Randomizado. Multicéntrico. Doble ciego. Controlado por placebo. Paralelo.	Fase 2a.	Determinar la eficacia y seguridad de risankizumab, en pacientes con asma severo.	24 semanas de tratamiento. Seguido de 16 semanas de observación.	Risankizumab sc. 90 mg cada 4 semanas.	Neutralizar la acción de IL-23.	N= 214 (105 tratados con risankizumab; 109 tratados con placebo). 18 a 75 años. Diagnóstico de asma, desde hace al menos 1 año. Tratamiento con dosis medias-altas de GCI, con al menos una medicación de rescate. >2 exacerbaciones en el año previo. FEV1 entre 40%-85%. >12% y 200 ml del FEV1 basal, post SABA.	* Tiempo hasta la primera exacerbación. * Niveles de eosinófilos y neutrófilos en el esputo. * Expresión de genes inflamatorios en el esputo, mediante secuenciación de ARN.	- Risankizumab no es útil en el tratamiento del asma severo. - El periodo de tiempo hasta una crisis asmática era menor en el grupo tratado con Risankizumab, que en el grupo placebo. - No afectó a la concentración de células en el esputo, aunque disminuyó la expresión de rutas genéticas implicadas en la activación de IL-23, Th17 y Th1.	- No se seleccionaron pacientes con asma severo, caracterizado por un aumento de IL-23 e IL-17.
Tezepelumab in adults and adolescents with severe uncontrolled asthma. Andrew Manzi-Gow et al. (2021) 33	Randomizado. Multicéntrico. Doble ciego. Controlado por placebo.	Fase 3.	Determinar el efecto del Tezepelumab sobre las exacerbaciones del asma, en comparación con el placebo.	52 semanas con 12 semanas de seguimiento post-tratamiento.	Tezepelumab 210mg sc/mes.	Antagonizar la TSLP, implicada en el inicio de la cascada inflamatoria.	N = 1061 (529 recibieron Tezepelumab; 532 placebo). 12-80 años. FEV1 < 80%. Mejora >12% y 200 ml del FEV1, post SABA. >2 exacerbaciones asmáticas en el año previo. Tratamiento de al menos 3 meses con dosis medias-altas de GCI, junto con otro fármaco. ACO6>1.5.	* Exacerbaciones por persona/año. * Cuestionario ACOQ/AQLQ. * FEV1.	- El ratio de exacerbaciones al año fue menor en el grupo tratado con Tezepelumab que en el grupo placebo, incluidos los pacientes con <300 eosinófilos/uL. - Tezepelumab mejoró la FEV1 y las puntuaciones en el cuestionario ACO6, en comparación con el placebo. - Efectos prometedores en la inflamación con cifras bajas de eosinófilos.	- Pacientes continuaron con su medicación de base y con posibilidad de emplear medicación de rescate. - Tuvieron en cuenta los pacientes que presentaba >300 y <300 eosinófilos/uL.

Tabla 2: continuación de la tabla de extracción de datos de los artículos seleccionados para la revisión sistemática.

7. 3. Análisis del riesgo de sesgo y calidad de la evidencia.

La evaluación del riesgo de sesgo de los estudios incluidos en nuestra revisión se ha realizado mediante la “herramienta de la Colaboración Cochrane para evaluar el riesgo de sesgo”²². En el Anexo 5 mostramos una tabla que sintetiza el proceso de evaluación de diferentes sesgos en cada artículo. El resultado de dicha evaluación lo representamos en la Tabla 3, siendo el color verde “bajo riesgo”, el rojo “alto riesgo” y el amarillo “riesgo poco claro”.

	Generación de la secuencia aleatorizada (sesgo de selección)	Ocultación de la asignación (sesgo de selección)	Cegamiento de participantes y personal (sesgo de realización)	Cegamiento de los evaluadores (sesgo de detección)	Manejo de los resultados incompletos (sesgo de desgaste)	Reporte selectivo de resultados (sesgo de notificación)
Sally E. Wenzel et al. (2008)	Verde	Verde	Verde	Rojo	Verde	Verde
ST Holgate et al. (2010)	Amarillo	Amarillo	Verde	Rojo	Verde	Verde
William W. Busse et al. (2013)	Verde	Verde	Verde	Rojo	Verde	Verde
R. Chaudhuri et al. (2013)	Amarillo	Amarillo	Verde	Rojo	Verde	Verde
Michelle L. Hernandez et al. (2014)	Verde	Verde	Verde	Rojo	Verde	Verde
Paul M. O' Byrne et al. (2016)	Verde	Verde	Verde	Rojo	Verde	Verde
Peter G. Gibson et al. (2017)	Verde	Verde	Verde	Rojo	Verde	Verde
Tracy L. Staton et al. (2019)	Verde	Verde	Rojo	Rojo	Verde	Verde
Natalie M. Niessen et al. (2020)	Verde	Verde	Amarillo	Amarillo	Verde	Verde
Christopher E. Brightling et al. (2021)	Rojo	Amarillo	Verde	Rojo	Verde	Verde
Andrew Manzi-Gow et al. (2021)	Amarillo	Amarillo	Verde	Rojo	Verde	Verde

Tabla 3: análisis del riesgo de sesgo, con la herramienta de Colaboración Cochrane.

De los once artículos seleccionados, nueve presentan un bajo riesgo de **sesgo de realización** al ser ensayos clínicos de doble ciego en los que se asegura el cegamiento de los participantes y del personal relevante^{25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33}. En cambio, el estudio de Tracy L. Staton et al.³⁴ presenta un riesgo alto de sesgo de realización debido a que, probablemente, se rompió el cegamiento del personal y es un estudio de simple ciego. Por su parte, en el estudio de Natalie M. Niessen et al.³⁵ no hay información suficiente para evaluar el riesgo de sesgo y, por ello, se clasifica como riesgo de sesgo poco claro.

El punto en común, es que casi todos los artículos presentan un elevado riesgo de **sesgo de detección** al no cegar la evaluación de los resultados^{25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34}. La excepción es el artículo de Natalie M. Niessen et al.³⁵ en el que

no hay información suficiente para evaluar el cegamiento de los evaluadores y, por tanto, el riesgo de sesgo de detección se clasifica como poco claro.

Siete de los artículos seleccionados son randomizados. En ellos se describe un componente aleatorio en el proceso de generación de la secuencia y una asignación central aleatoria, siendo bajo el riesgo de **sesgo de selección**^{25, 27, 29, 30, 31, 34, 35}. En contraposición, en el artículo de Christopher E. Brightling et al.³² se describe un componente no aleatorio en la generación de la secuencia, por lo que presenta un riesgo alto de sesgo de selección. Y, finalmente, en los tres artículos restantes no hay información suficiente como para valorar el proceso de generación de la secuencia y el proceso de asignación, por lo que el riesgo de sesgo de selección es poco claro.^{26, 28, 33}

Todos los ensayos clínicos presentan un bajo riesgo tanto de **sesgo de desgaste** como de **sesgo de notificación**, puesto que no hay datos de resultados faltantes y el protocolo de estudio está disponible^{25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35}.

Por último, en cuanto a la **calidad de la evidencia**, nueve de los estudios presentan un nivel de evidencia 1+ y dos un nivel 1-. En base a esta evaluación, la fuerza de recomendación de la presente revisión sistemática sería un grado B. La evaluación de la calidad de la evidencia de los diferentes artículos incluidos en la revisión sistemática puede consultarse en el Anexo 4.

7. 4. Análisis y síntesis de los resultados.

El objetivo de los once ensayos clínicos incluidos en la revisión consiste en determinar la eficacia de fármacos con dianas terapéuticas propias del asma no T2. En siete de ellos, las poblaciones de estudio son pacientes adultos con asma grave no controlado^{25, 26, 27, 31, 32, 33, 35}. A parte, el estudio de Paul M. O'Byrne et al.³⁰ puntualiza que sea asma grave no controlado con aumento de neutrófilos en sangre³⁰. R. Chaudhuri et al.²⁸ también buscan un asma neutrofílico al seleccionar individuos con más del 50% de neutrófilos en una muestra de esputo²⁸. La diferencia es que este último estudio incluye a pacientes diagnosticados de asma, sin necesidad de falta de control del mismo²⁸.

Gran parte de los estudios mencionados, para valorar la eficacia de los fármacos evalúan la función pulmonar mediante parámetros como la FEV₁ o PEF, el control del asma y la calidad de vida mediante cuestionarios AQLQ o ACQ, el número de exacerbaciones y el uso de medicación de rescate^{25, 26, 27, 30, 31, 33}.

Cabe mencionar a parte el estudio de Natalie M. Niessen et al.³⁵ por ser una subcohorte del estudio AMAZE³¹. En este caso no se basan en los “endpoints” seguidos por G. Gibson et al.³¹, sino que su objetivo es investigar el efecto antiinflamatorio de la azitromicina y, por ello, valoran los niveles de marcadores inflamatorios como el TNF en sangre y esputo³⁵. Del mismo modo, R. Chaudhuri et al.²⁸ y E. Brightling et al.³² valoran la eficacia de sus fármacos principalmente midiendo los niveles de marcadores inflamatorios en esputo y orina^{28, 32}.

Finalmente, los estudios de Michelle L. Hernández et al.²⁹ y Tracy L. Staton et al.³⁴ estudian sus fármacos en población adulta sana. La diferencia está en que en el estudio de Michelle L. Hernández et al.²⁹ inducen en su población un modelo de asma neutrofílico con LPS y valoran la eficacia midiendo los niveles de marcadores inflamatorios en sangre y esputo²⁹. Y Tracy L. Staton et al.³⁴ no inducen un modelo de asma neutrofílico y establecen como “endpoints” la aparición de ADAs (anticuerpos contra el medicamento) y de efectos secundarios derivados del tratamiento con el fármaco en estudio³⁴.

A continuación detallaremos las características de los diferentes ensayos clínicos, agrupándolos según los resultados de los fármacos estudiados.

En primer lugar, los estudios realizados por Sally E. Wenzel et al.²⁵ y Tracy L. Staton et al.³⁴ se interrumpen ante los resultados desfavorables derivados del uso de Golimumab y de BITS7201A, respectivamente. Golimumab es un anticuerpo monoclonal antagonista del TNF α y BITS7201A un anticuerpo biespecífico dirigido contra la IL-13 y la IL-17 conjuntamente^{25, 34}.

En concreto, **Sally E. Wenzel et al.**²⁵ en una primera valoración a las 24 semanas, concluyen que no hay diferencias significativas entre el grupo placebo y los grupos tratados con **Golimumab** respecto al número de exacerbaciones y mejoras del FEV₁. En dicha valoración, las mejoras porcentuales en el FEV₁ prebroncodilatación son de 2'44% en el grupo placebo y de 2'91% en los tratados con 100 mg y 200 mg de Golimumab (IC 95%; p= 0'802). En cuanto a las

exacerbaciones, un 32'1% del grupo placebo tuvo al menos una, un 31'2% del grupo tratado con 50mg de Golimumab tuvo al menos una, un 19'7% de los tratados con 100mg de Golimumab tuvo al menos una y un 24'4% de los tratados con 200mg de Golimumab tuvo al menos una (IC 95%; $p=0'256$, $p=0'649$ y $p=0'779$, respectivamente). Tampoco describen diferencias significativas entre el grupo placebo y los grupos tratados con Golimumab en la puntuación del cuestionario AQLQ ni en el uso de medicación de rescate²⁵.

Sin embargo, la información relativa a la seguridad del medicamento obligó a terminar el estudio ante la falta de un perfil de riesgo-beneficio claro. Los efectos adversos predominaron en los grupos tratados con Golimumab, reportándose un caso de tuberculosis en un paciente en tratamiento con 100 mg de Golimumab, una muerte por shock séptico en el grupo de los 200 mg de Golimumab y la aparición de ocho neoplasias entre los tres grupos tratados con Golimumab²⁵.

El estudio de **Tracy L. Staton et al.**³⁴ también tuvo que detenerse, pero en este caso ante la aparición en el suero de ADAs. En la parte A del estudio (reciben una dosis única ascendente de BITS7201A o placebo) desarrollan ADAs post-tratamiento un 53'3% de los pacientes en tratamiento con **BITS7201A**, frente a un 10% de los pacientes con placebo. En la parte B (reciben dosis múltiples ascendentes de BITS7201A o placebo) desarrollan ADAs post-tratamiento un 94'1% de los tratados con BITS7201A, frente a un 20% del grupo placebo. En ninguna de las dos partes los ADAs se relacionan claramente con la aparición de efectos adversos³⁴.

Por el contrario, los estudios de Natalie M. Niessen et al.³⁵, Peter G. Gibson et al.³¹, Andrew Manzi-Gow et al.³³ y Michelle L. Hernández et al.²⁹, han demostrado la utilidad de la azitromicina, el Tezepelumab y el Anakinra en el tratamiento del asma grave no T2^{29, 31, 33, 35}.

Peter G. Gibson et al.³¹ (estudio AMAZE) estudian la eficacia de la **azitromicina** como terapia de adición en el asma grave. Evidencian una reducción general y significativa de la incidencia de exacerbaciones en el grupo tratado con azitromicina y, más específicamente, tanto en el endotipo eosinofílico como no eosinofílico. En el subgrupo de pacientes con predominio de inflamación no eosinofílica, $\leq 3\%$ eosinófilos en esputo o ≤ 300 eosinófilos/ μL en sangre, los

tratados con azitromicina experimentan de media 1'15 exacerbaciones por persona/año frente a 1'74 exacerbaciones por persona/año de los tratados con placebo (IC 95%; $p=0'019$). Además también relacionan el uso de azitromicina con un aumento significativo del periodo de tiempo entre exacerbaciones (IC 95%; $p=0'001$) y con una mejora significativa de la puntuación en el cuestionario AQLQ (IC 95%; $p=0'001$)³¹. La Figura 4A muestra la comparativa del número de exacerbaciones por persona/año según el tipo de inflamación y el tratamiento administrado.

Por otro lado, al final del tratamiento con azitromicina observan una reducción general de la concentración de eosinófilos en el esputo, 6'89 eosinófilos x 10⁴ml frente a 11'05 eosinófilos x 10⁴ml en el grupo placebo, pero no detectan cambios en la concentración de neutrófilos. Por ello no pueden confirmar un efecto antiinflamatorio de la azitromicina³¹.

Natalie M. Niessen et al.³⁵ se basan en una sub-cohorte del estudio AMAZE³¹ para investigar el efecto antiinflamatorio de la **azitromicina**. En este caso, concluyen que no hay diferencias significativas entre endotipos inflamatorios respecto a las concentraciones de TNFR1 y TNFR2 en suero, así como las de TNF en el esputo y suero (IC 95%; $p=0'931$, $p=0'932$, $p=0'069$ y $p=0'547$, respectivamente). Sin embargo, sí detectan una disminución significativa de los niveles de TNF (IC 95%; $p=0'004$) y TNFR2 (IC 95%; $p=0'007$) en el esputo de los pacientes con inflamación no eosinofílica (<300 eosinófilos/ μ L en sangre o <3% de eosinófilos en el esputo basal) tratados con azitromicina, así como una correlación entre la disminución del TNFR2 y la concentración de neutrófilos en el esputo (IC 95%; $p<0'001$)³⁵. La Figura 4B compara los niveles de TNFR2 en el esputo después del tratamiento con azitromicina y según el tipo de inflamación. Además, describen que un aumento de la concentración de TNFR2 en el esputo es más frecuente en pacientes con asma grave y con exacerbaciones frecuentes (IC 95%; $p=0'002$)³⁵.

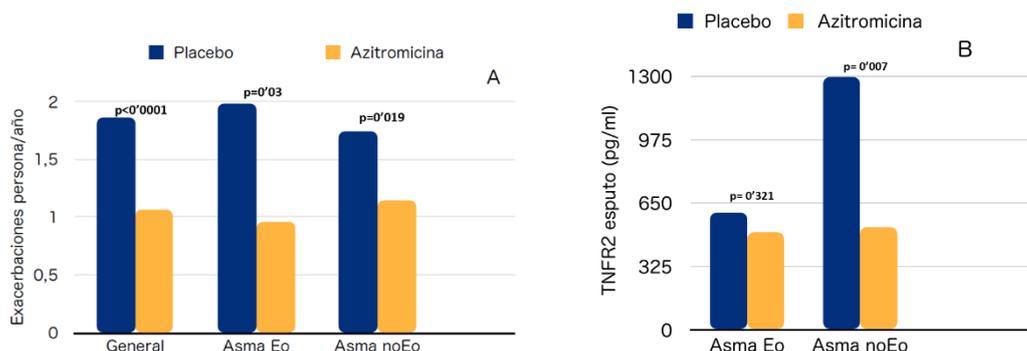


Figura 4. Resultados de la azitromicina. **4A:** gráfico comparativo del número de exacerbaciones asmáticas por persona/año tras 48 semanas de tratamiento con azitromicina o placebo, en asma grave general ($p<0'0001$), asma eosinofílica ($p=0'03$) y asma no eosinofílica ($p=0'019$). IC del 95%. **4B:** gráfico comparativo de los niveles de TNFR2 en el esputo de pacientes con asma eosinofílica ($p=0'321$) y no eosinofílica ($p=0'007$), después del tratamiento con azitromicina. IC del 95%. *Asma Eo= asma eosinofílica, definido por ≥ 300 eosinófilos/ μ L en sangre o $\geq 3\%$ de eosinófilos en el esputo basal; Asma noEo= asma neutrofílica, definido por < 300 eosinófilos/ μ L en sangre o $< 3\%$ de eosinófilos en el esputo basal^{31, 35}.*

Por su parte, **Michelle L. Hernández et al.**²⁹ estudian los efectos del **Anakinra**, un polipéptido recombinante antagonista del receptor de la IL-1. Encuentran una disminución significativa de la concentración de neutrófilos en el esputo en pacientes tratados con Anakinra, en comparación con el grupo placebo (IC 95%; $p=0'02$). A parte, también concluyen que los niveles en el esputo de IL-1 β , IL-6 e IL-8 disminuyen significativamente tras el tratamiento con Anakinra (IC 95%; $p=0'001$, $p=0'004$ y $p=0'0008$, respectivamente). Sin embargo, según el análisis de correlación de Spearman, la disminución de neutrófilos en el esputo no se correlaciona con la disminución de neutrófilos en sangre ($r= -0'4$; $P= 2$) ni con la disminución de los marcadores inflamatorios²⁹.

Finalmente dentro de este subgrupo de fármacos efectivos, **Andrew Manzi-Gow et al.**³³ estudian el **Tezepelumab**, un anticuerpo monoclonal que bloquea específicamente la TSLP. Resuelven que el Tezepelumab disminuye de forma significativa el número de exacerbaciones anuales en la población general de estudio (IC 95%; $p<0'001$) y, en concreto, en aquellos con < 300 eosinófilos/ml en sangre (IC 95%; $p<0'001$). Además detectan mejoras significativas en las cifras de FEV₁ pre-broncodilatación (IC 95%; $p<0'001$) y en las puntuaciones del cuestionario ACQ6 (IC 95%; $p<0'001$)³³.

Sin embargo, la disminución de exacerbaciones y las mejoras en el ACQ6 y FEV₁ son mucho más marcadas en aquellos con cifras de eosinófilos en sangre superiores a los 300 $\mu\text{g}/\text{m}^3$. La Figura 5 compara las exacerbaciones persona/año tras el tratamiento con Tezepelumab y según el perfil inflamatorio.

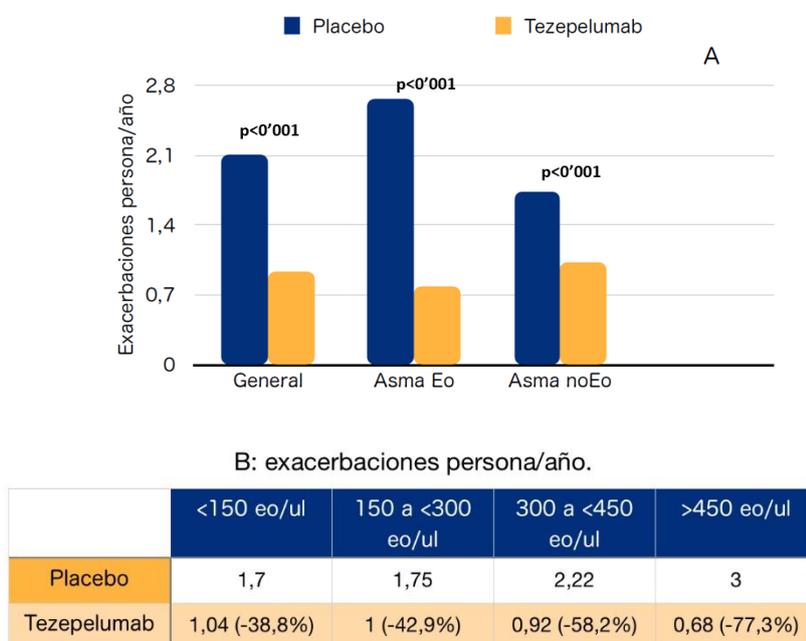


Figura 5. Resultados del Tezepelumab. **5A:** gráfico comparativo del número de exacerbaciones asmáticas por persona/año tras 52 semanas de tratamiento con Tezepelumab o placebo, en asma grave general ($p < 0'001$), asma eosinofílico ($p < 0'001$) y asma no eosinofílico ($p < 0'001$). IC del 95%. **5B:** tabla comparativa del número de exacerbaciones asmáticas por persona/año tras 52 semanas de tratamiento con Tezepelumab o placebo, en base a los niveles de eosinófilos en sangre. IC del 95%. Entre paréntesis aparece el porcentaje de reducción de las exacerbaciones por persona/año. *Asma Eo= asma eosinofílica, definido por >300 eosinófilos/ μL en sangre, Asma noEo= asma no eosinofílica, definido por <300 eosinófilos/ μL en sangre, Eo= eosinófilos³³.*

En el resto de ensayos clínicos, los resultados de los grupos tratados con los fármacos en estudio (Etanercept²⁶, Brodalumab²⁷, GSK2190915²⁸, AZD5069³⁰ y Risankizumab³²) no demostraron cambios significativos en comparación con los resultados de los grupos placebo.

En primer lugar, **Paul M. O'Byrne et al.**³⁰ estudian el **AZD5069**, un antagonista del receptor CXCR2 de la IL-8. Resuelven que el número de exacerbaciones no varía significativamente entre el grupo placebo y los grupos tratados con AZD5069 (IC 95%; $p = 0'4$ si 5mg, $p = 0'14$ si 15mg y $p = 0'12$ si 45mg). Del mismo

modo, tampoco detectan diferencias significativas en la mejora de la FEV₁ ni en la puntuación de los cuestionarios ACQ/AQLQ³⁰.

Destaca que a los 6 meses del estudio observan una reducción dosis-dependiente, aunque no significativa, en la concentración de neutrófilos en sangre. En concreto, un 7'1% en el grupo en tratamiento con 5 mg de AZD5069, un 12'4% en el de 15 mg y un 20'5% en el de 45 mg de AZD5069³⁰.

En segundo lugar, **R. Chaudhuri et al.**²⁸ valoran el **GSK2190915**, un inhibidor del FLAP (proteína activadora de la 5-lipooxigenasa) implicado en la de síntesis de leucotrienos. No determinan una disminución significativa de la concentración de neutrófilos en el esputo tras el tratamiento con GSK2190915. Tampoco demuestran cambios significativos en los parámetros de PEF y FEV₁, ni en las puntuaciones en el cuestionario ACQ. En cambio, sí observan una disminución mayor al 90% en los niveles de leucotrienos, tanto en orina como en esputo²⁸.

En tercer lugar, **ST Holgate et al.**²⁶ estudian el **Etanercept**, un anticuerpo recombinante antagonista del TNF α . Al igual que R. Chaudhuri et al.²⁷, no demuestran diferencias significativas respecto al grupo placebo en cuanto a mejora en la puntuación en el cuestionario ACQ (IC 95%; p=0'133), disminución del número de exacerbaciones (IC 95%; p=0'696) ni mejoras del PEF matutino (IC 95%; p=0'149)²⁶.

En cuarto lugar, **William W. Busse et al.**²⁷ evalúan el **Brodalumab**, un anticuerpo monoclonal antagonista del receptor de la IL-17. Ellos tampoco demuestran diferencias significativas en cuanto a mejoría en el PEF matutino (IC 95%; p= 0,78), en la reversibilidad del FEV₁ pre-broncodilatación (IC 95%; p= 0'85), en la mejora de la puntuación ACQ (IC 95%; p= 0'37) ni en el uso de medicación de rescate (IC 95%; p=0'469). Sin embargo, en la semana 12 del estudio observan una tendencia a la mejora sintomática, con aumento de la puntuación en el cuestionario ACQ, en un subgrupo con alta reversibilidad de FEV₁ en tratamiento con 210 mg de Brodalumab (p= 0'04)²⁷.

Por último, **Christopher E. Brightling et al.**³² estudian el **Risankizumab**, un anticuerpo monoclonal antagonista de la IL-23. Destacar que en este caso sí detectan una diferencia significativa con el grupo placebo, puesto que el tiempo

medio hasta la primera exacerbación grave es menor en los tratados con Risankizumab (40 días) que en el grupo placebo (86 días) (IC 95%; $p=0.03$)³².

A nivel molecular, afirman que tras finalizar el tratamiento con Risankizumab disminuye la expresión de genes implicados en la producción de IL-23, IL-17, Th17 y Th1. Sin embargo, pese a disminuir la expresión genética, la concentración de células inflamatorias en el esputo no se ve afectada³².

8. DISCUSIÓN

Pese a que se desconocen los mecanismos exactos que guían la inflamación no T2, esta parece estar mediada por linfocitos Th1 y Th17, la IL-1, IL-8, IL-17, IL-23 y el TNF α ^{14, 17}. Las terapias biológicas anti-TNF α , anti-IL-17, anti-IL-23, anti-IL-8, anti-IL-17/anti-IL-13 y anti-FLAP, no han demostrado de forma concluyente utilidad en el tratamiento del asma T2 bajo^{25, 26, 27, 28, 30, 32, 34}. En cambio, la azitromicina y las terapias anti-TSLP y anti-IL-1 sí han demostrado su posible utilidad en el tratamiento del asma no T2^{29, 31, 33, 35}.

Michelle L. Hernández et al.²⁹, William W. Busse et al.²⁷, Tracy L. Staton et al.³⁴ y Christopher E. Brightling et al.³² han valorado la eficacia de fármacos cuya diana terapéutica son las interleuquinas. Específicamente la IL-1 (Anakinra)²⁹, la IL-17 (Brodalumab)²⁷, la IL-17 e IL-13 conjuntamente (BITS7201A)³⁴ y la IL-23 (Risankizumab)³², respectivamente.

En el caso del **Risankizumab** y el **Brodalumab**, los autores concluyen que no son beneficiosos en el tratamiento del asma. Estos anticuerpos monoclonales no disminuyen los marcadores inflamatorios y tampoco mejoran los parámetros de función pulmonar ni de calidad de vida de los pacientes. Por ello, aunque plantean que la falta de respuesta al tratamiento no es del todo inesperada debido a la especificidad de las dianas terapéuticas de los anticuerpos monoclonales y a la heterogeneidad del asma, cuestionan el papel de la ruta IL-23/IL-17 en la fisiopatología del asma no T2. En consecuencia, proponen futuros estudios en los que la población sea más susceptible de responder al tratamiento. En el caso del Brodalumab, recomiendan pacientes con alta reversibilidad del FEV₁ post-broncodilatación y en el Risankizumab una población con aumento de los niveles de IL-23^{27, 32}.

Una posible explicación de sus resultados sería el aumento de mediadores inflamatorios T2, condicionando una hiperrespuesta bronquial. Esta posibilidad se basa en la relación existente entre la inflamación T2 (IL-13) y la inflamación no T2 (IL-17), según la cual la IL-13 suprimiría la acción de la IL-17. Sin embargo, esto también condiciona que la atenuación de la inflamación T2 por ejemplo, por una terapia dirigida, crearía un ambiente favorable para la inflamación no T2. Por ello, la terapia combinada anti-IL13 y anti-IL17 podría presentar mejores resultados que la terapia individual, en determinados casos^{32, 36}.

No obstante, pese a tener una buena tolerabilidad, la terapia combinada anti-IL13 y anti-IL17 del **BITS7201A** generó anticuerpos contra el medicamento (ADAs) en sujetos sanos. Como consecuencia de esta inmunogenicidad, no se puede declarar la seguridad y efectividad del fármaco en la población asmática por el riesgo de repetir los resultados. Tracy L. Staton et al.³⁴ declaran que están llevando a cabo estudios sobre los ADAs con el fin de entender mejor el funcionamiento de esta terapia biológica³⁴.

Finalmente dentro de este subgrupo anti-IL, Michelle L. Hernández et al.²⁹ resuelven que el **Anakinra** es un fármaco bien tolerado que reduce la concentración de neutrófilos y marcadores inflamatorios en el esputo, tras un estímulo de la inmunidad innata. Proponen el uso del Anakinra, bien como tratamiento crónico en el asma no T2 o bien como tratamiento agudo en las exacerbaciones asmáticas. No obstante, el aumento de IL-1 β fomenta que los eosinófilos activen la secreción de IL-17 por parte de los linfocitos Th, de modo que la inflamación eosinofílica en determinados pacientes podría ser la antesala de un asma neutrofílico. Es por ello que la terapia anti-IL1 podría tener un papel tanto en el tratamiento de la inflamación T2 baja como en la inflamación T2 y deberían crearse nuevas líneas de investigación al respecto^{29, 37}.

En cuanto al bloqueo de la IL-8, gracias a estudios como el del fármaco Sch527123 en el que se objetivó una disminución del reclutamiento neutrofílico en modelos animales, la terapia anti-CXCR2 se postuló como un tratamiento potencialmente útil en enfermedades con inflamación neutrofílica³⁸. En cambio, en población humana, Paul M. O`Byrne et al.³⁰ concluyen que la adición al tratamiento de base del asma de un antagonista del CXCR2 como el **AZD5069** no provoca mejoras clínicas significativas. De hecho, cuestionan el papel de la

IL-8 en la inflamación neutrofílica, aunque comentan que la falta de un criterio diagnóstico claro para el asma neutrofílico podría haber hecho que la población seleccionada en el estudio no fuese representativa³⁰.

Por su parte, R. Chaudhuri et al.²⁸ han analizado la eficacia del **GSK2190915**, cuya diana terapéutica es el FLAP. Observan que el fármaco disminuye los niveles de leucotrienos en orina y esputo, por lo que posiblemente haga efecto sobre su diana terapéutica. Sin embargo, esto no se ve reflejado en una reducción de las concentraciones de neutrófilos en el esputo ni mejoras en la clínica y función pulmonar de los pacientes. Plantean que los leucotrienos no sean la diana terapéutica más idónea en el asma no T2, aunque también reconocen la posibilidad de haber empleado una dosis demasiado baja o un periodo de tratamiento demasiado corto. Descartan que los resultados hayan sido influenciados por el diseño del estudio²⁸.

En cuanto al TNF α , este parece tener un papel importante en la fisiopatología del asma grave no controlado (AGNC), como demuestran Natalie M. Niessen et al.³⁵ Sin embargo, en comparación con el potencial de los primeros estudios acerca de terapias anti- TNF α , estudios posteriores han demostrado un perfil de riesgo-beneficio poco claro ante la aparición de neoplasias y complicaciones infecciosas graves. Como consecuencia del perfil de riesgo-beneficio impreciso, el uso actual de terapias anti-TNF α se encuentra limitado³⁹.

Sally E. Wenzel et al.²⁵ y ST Holgate et al.²⁶ han estudiado los efectos de la antagonización del TNF α con el **Golimumab** y el **Etanercept**, respectivamente. En sus estudios no mejoran los parámetros de función pulmonar ni clínicos y con el Golimumab también aparecen neoplasias, por ello cuestionan el papel del biomarcador en la fisiopatología del asma grave. Pese a los resultados, reconocen que seleccionar una población con AGNC no eosinofílico o con elevadas concentraciones de TNF podría favorecer una mejor respuesta a los fármacos. Por ello, teniendo en cuenta los riesgos de esta terapia, algún subgrupo de pacientes sí podría beneficiarse y proponen el desarrollo de nuevos estudios orientados a identificar pacientes cuyas características biológicas-genéticas les harían candidatos al tratamiento anti- TNF α ^{25, 26}.

En cuanto a Natalie M. Niessen et al.³⁵ y Peter G. Gibson et al.³¹, han investigado la utilidad de la **azitromicina** en el tratamiento del asma grave, ambos con resultados favorables.

Peter G. Gibson et al.³¹ reportan como beneficioso el uso de la azitromicina, en concreto como terapia de adición en pacientes con asma sintomático pese a un tratamiento de base con corticoides y LABA o LAMA. Sin embargo, no queda del todo claro el mecanismo de acción de la azitromicina que permite estos resultados. Se sabe que los macrólidos tienen acción antibacteriana y antiinflamatoria, pero en este estudio no pueden asegurar un efecto antiinflamatorio al no disminuir las células inflamatorias no T2 en el esputo. En contraste, Natalie M. Niessen et al.³⁵ demuestran que tras el tratamiento con azitromicina se produce una reducción en el esputo de los niveles de TNF y TNFR2. De este modo, ellos sí pueden declarar el efecto anti-inflamatorio de la azitromicina. Sin embargo, desconocen si el resultado de su estudio es debido a un efecto anti-inflamatorio y/o antibacteriano, aunque la respuesta clínica del asma eosinofílico al tratamiento con azitromizina descarta que la modulación de la vía TNF sea el único mecanismo de acción del fármaco^{31, 35}.

Pese a emplear una dosis inferior que la recomendada para conseguir el efecto antibiótico, es este mismo efecto la principal limitación para el uso prolongado de la azitromicina en el asma grave. Esta limitación se basa en el riesgo de aparición de resistencias bacterianas. En conclusión, ante los resultados favorables en el tratamiento del asma grave, interesa abrir líneas de investigación para aclarar el mecanismo de acción de la azitromicina en el asma grave y prevenir las resistencias bacterianas derivadas de su uso prolongado^{31, 35}.

Por último, Andrew Manzi-Gow et al.³³ declaran la potencial utilidad del **Tezepelumab** en el tratamiento del AGNC. Asimismo, plantean que las terapias contra el TSLP tendrían efectos más amplios que las terapias dirigidas específicamente contra una citoquina. Esto es así puesto que el TSLP es un mediador del inicio de la cascada inflamatoria que enlaza el daño del epitelio respiratorio con la activación del sistema inmune. Por los buenos resultados del Tezepelumab, este acaba de ser incluido en el escalón 6 del tratamiento del AGNC en adultos, tanto T2 como no T2, de la guía GEMA 5.3^{1, 33}.

8. 1. Calidad metodológica, limitaciones y sesgos potenciales del proceso de revisión.

Respecto a los potenciales sesgo del proceso de la presente revisión, cabe la posibilidad de que hayamos incurrido en un sesgo de publicación debido a la tendencia de publicar estudios con resultados favorables o estadísticamente significativos. Este tipo de sesgo de selección puede haber alterado los resultados de manera que sobreestimemos el efecto de los fármacos estudiados.

Por otro lado, pese a realizar una búsqueda exhaustiva en las principales bases de datos, por las características de la revisión y por los criterios de inclusión y exclusión de artículos, podemos no haber incluido en la revisión una representación completa de la evidencia existente respecto al tema abordado.

En cuanto a la calidad metodológica de los estudios, la validez interna se puede ver amenazada por potenciales sesgos. En general los ensayos clínicos seleccionados son doble ciego aleatorizados por lo que presentan un bajo riesgo de sesgo de selección y de sesgo de realización, pero un alto riesgo de sesgo de detección al no cegar la evaluación de los resultados. La excepción son el estudio de Tracy L. Staton et al.³⁴ al tratarse de un ensayo clínico con simple ciego y el estudio de Christopher E. Brightling et al.³² por ser un ensayo clínico de doble ciego pero no aleatorizado. De modo que estos presentan un alto riesgo de sesgo de realización y de sesgo de selección, respectivamente.

Por último, otra de las limitaciones halladas ha sido la falta de unos criterios diagnósticos establecidos para el asma T2 bajo. Esto ha podido repercutir en la selección de las poblaciones de estudio al directamente no seleccionar una población con asma T2 bajo o haber seleccionado una población no representativa. Del mismo modo, la falta de una fisiopatología clara plantea la dificultad de encontrar dianas terapéuticas apropiadas y, por ello, terapias útiles para este endotipo.

Por tanto, las limitaciones encontradas sumadas a los sesgos de los estudios, pueden condicionar los resultados. De manera que sería conveniente el desarrollo de futuros estudios centrados propiamente en esta población y orientados a investigar, más detalladamente, el endotipo no T2 de asma grave.

9. CONCLUSIÓN

- Terapias biológicas anti-TNF α (Golimumab y Etanercept), anti-IL-17 (Brodalumab), anti-IL-23 (Risankizumab), anti-IL-8 (AZD5069) y anti-FLAP (GSK2190915), no han demostrado de forma concluyente utilidad en el tratamiento del asma no T2.

- La azitromicina, terapias anti-IL1 (Anakinra) y terapias anti-TSLP (Tezepelumab) sí han demostrado su posible utilidad en el tratamiento del asma no T2, al disminuir el número de exacerbaciones, mejorar la calidad de vida de los pacientes y disminuir la concentración de marcadores inflamatorios en el esputo.

- No se puede declarar la seguridad de los fármacos anti-IL-17/anti-IL-13 (BITS7201A), por el riesgo de aparición de consecuencias inmunogénicas.

- Sigue sin existir una terapia aprobada para el tratamiento del asma no T2.

- Es vital seguir investigando las vías inflamatorias del endotipo no T2 de asma grave para descubrir nuevas dianas terapéuticas y, por ende, medidas farmacológicas más efectivas.

10. AGRADECIMIENTOS

A mis padres, por su apoyo incondicional, por devolverme a la realidad en los momentos de estrés, por sentirles cerca a pesar de la distancia. Me habéis enseñado a luchar por lo que una desea y no tirar la toalla a pesar de los obstáculos en el camino. Gracias por siempre creer en mí y permitirme cumplir mis sueños.

A mi hermana por su alegría y libertad, por impulsarme a ser el mejor ejemplo para ella. Ojalá logres tus objetivos.

A mi familia, por comprender las ausencias y por el orgullo que muestran porque estudie esta carrera. Gracias.

A mis amigos de la carrera, por las experiencias y agobios compartidos, por hacer ameno y divertido el viaje. Gracias por estos seis años inolvidables.

A Laura, Gema, Marta y Clara, por crecer juntas, ayudarme a madurar y comprender el mundo desde distintos puntos de vista. En especial a Laura y Gema, por sus consejos y revisiones de última hora. Gracias por vuestro respaldo y cariño infinito.

A Lola, por haber sido y ser un pilar fundamental en mi vida, mi base segura y referente de fortaleza y dedicación. Gracias por tu apoyo incondicional.

Al Dr. Castelló, tutor del TFG, por asesorarme a lo largo del trabajo y por sus consejos. Muchas gracias.

Gracias por vuestro cariño y fuerza, por acompañarme en el camino.

11. BIBLIOGRAFÍA

1. Guía Española para el Manejo del Asma. GEMA 5.3, 2023.
2. Papi A, Brightling C, Pedersen SE, Reddel HK. Asthma. *Lancet*. 2018;391(10122):783-800.
3. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2022.
4. Stern J, Pier J, Litonjua AA. Asthma epidemiology and risk factors. *Semin Immunopathol*. 2020;42(1):5-15.
5. Chen S, Golam S, Myers J, Bly C, Smolen H, Xu X. Systematic literature review of the clinical, humanistic, and economic burden associated with asthma uncontrolled by GINA Steps 4 or 5 treatment. *Curr Med Res Opin*. 2018; 34(12):2075-2088.
6. Martínez-Moragón E, Serra-Batlles J, De Diego A, Palop M, Casan P, Rubio-Terrés C, et al. Coste económico del paciente asmático en España (estudio AsmaCost). *Arch Bronconeumol*. 2009;45(10):481-6.
7. Álvarez-Gutiérrez FJ, Blanco-Aparicio M, Plaza V, Cisneros C, García-Rivero JL, Padilla A, et al. Documento de consenso de asma grave en adultos. Actualización 2020. *Open Respir Arch*. 2020;2(3):158-74.
8. Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL, Bush A, Castro M, Sterk PJ, et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *Eur Respir J*. 2014;43(2):343-73.
9. Lim HF, Nair P. Airway Inflammation and Inflammatory Biomarkers. *Semin Respir Crit Care Med*. 2018;39(1):56-63.
10. Kuruvilla ME, Lee FEH, Lee GB. Understanding Asthma Phenotypes, Endotypes, and Mechanisms of Disease. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2019 ;56(2):219-33.
11. Kuo CHS, Pavlidis S, Loza M, Baribaud F, Rowe A, Pandis I, et al. T-helper cell type 2 (Th2) and non-Th2 molecular phenotypes of asthma using sputum transcriptomics in U-BIOPRED. *Eur Respir J*. 2017;49(2).

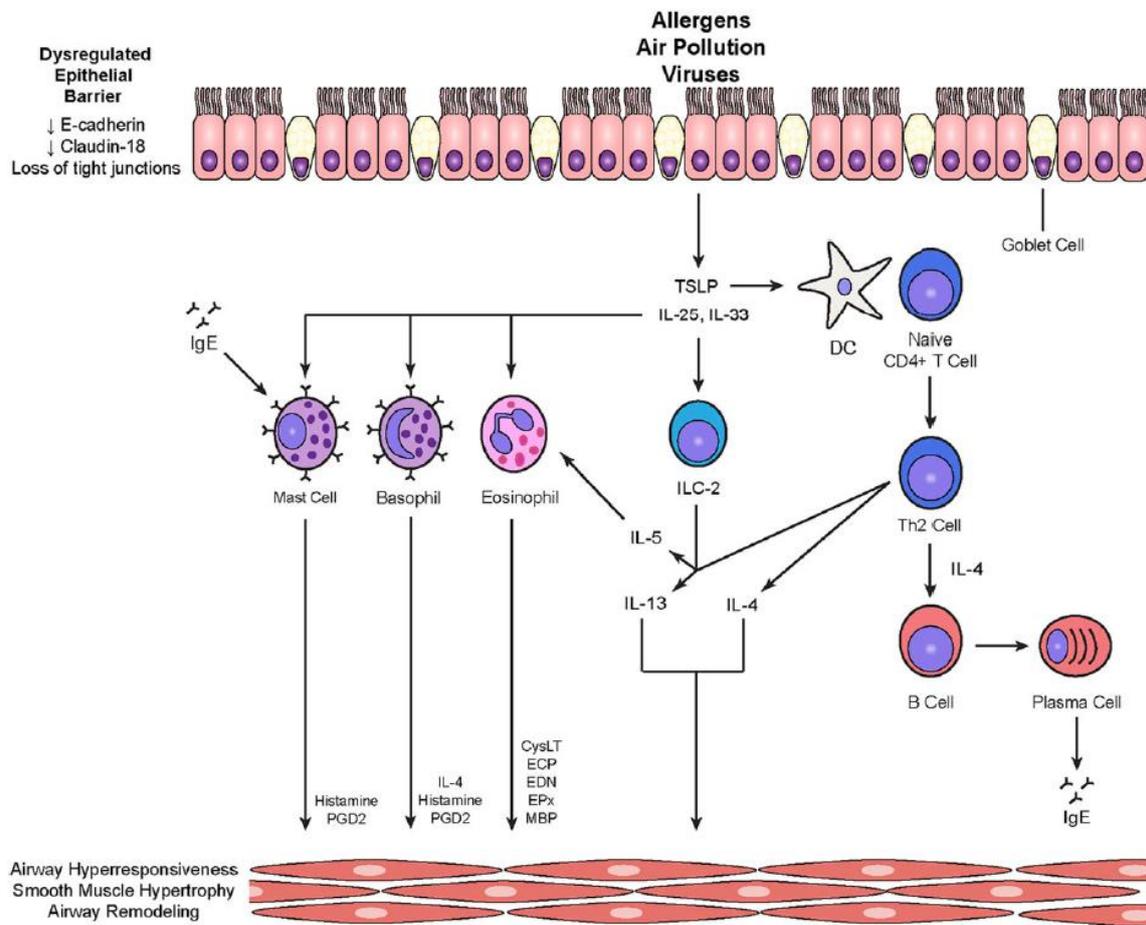
12. Buhl R, Humbert M, Bjermer L, Chanez P, Heaney LG, Pavord I, et al. Severe eosinophilic asthma: a roadmap to consensus. *Eur Respir J*. 2017;49(5).
13. Popović-Grle S, Štajduhar A, Lampalo M, Rnjak D. Biomarkers in Different Asthma Phenotypes. *Genes (Basel)*. 2021;12(6).
14. Samitas K, Zervas E, Gaga M. T2-low asthma: Current approach to diagnosis and therapy. *Curr Opin Pulm Med*. 2017;23(1):48-55.
15. Hudey SN, Ledford DK, Cardet JC. Mechanisms of non-type 2 asthma. *Curr Opin Immunol*. 2020;66:123-8.
16. Carr TF, Patel SB. Eosinophilic and noneosinophilic asthma: Beyond severe asthma. *Asthma in the 21st Century: New Research Advances*. 2023:31-46.
17. Yamasaki A, Okazaki R, Harada T. Neutrophils and Asthma. *Diagnostics (Basel)*. 2022;12(5):1175.
18. Sze E, Bhalla A, Nair P. Mechanisms and therapeutic strategies for non-T2 asthma. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol*. 2020;75(2):311-25.
19. Robinson D, Humbert M, Buhl R, Cruz AA, Inoue H, Korom S, et al. Revisiting Type 2-high and Type 2-low airway inflammation in asthma: current knowledge and therapeutic implications. *Clin Exp Allergy*. 2017;47(2):161-75.
20. Tliba O, Panettieri RA. Paucigranulocytic asthma: Uncoupling of airway obstruction from inflammation. *J Allergy Clin Immunol*. 2019;143(4):1287-94.
21. Haldar P, Pavord ID. Noneosinophilic asthma: a distinct clinical and pathologic phenotype. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;119(5):1043-52.
22. Page, Matthew J., et al. "Declaración PRISMA 2020: una guía actualizada para la publicación de revisiones sistemáticas". *Rev Esp Cardiol*. 2021;74: 790-799.
23. Centro Cochrane Iberoamericano, traductores. *Manual de Cochrane de*

- Revisiones sistemáticas de Intervenciones. Versión 5.1.0; 2011.
24. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). A guideline developer's handbook nº 50. Edinburgh: SIGN; 2019.
 25. Wenzel SE, Barnes PJ, Bleecker ER, Bousquet J, Busse W, Dahlén SE, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of tumor necrosis factor-alpha blockade in severe persistent asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009; 179(7):549-58.
 26. Holgate ST, Noonan M, Chanez P, Busse W, Dupont L, Pavord I, et al. Efficacy and safety of etanercept in moderate-to-severe asthma: a randomised, controlled trial. *Eur Respir J*. 2010; 37 (6):1352-9.
 27. Busse WW, Holgate S, Kerwin E, Chon Y, Feng J, Lin J, et al. Randomized, Double-Blind, Placebo-controlled Study of Brodalumab, a Human Anti-IL-17 Receptor Monoclonal Antibody, in Moderate to Severe Asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013; 188(11):1294-302.
 28. Chaudhuri R, Norris V, Kelly K, Zhu CQ, Ambery C, Lafferty J, et al. Effects of a FLAP inhibitor, GSK2190915, in asthmatics with high sputum neutrophils. *Pulm Pharmacol Ther*. 2014; 27 (1):62-9.
 29. Hernandez ML, Mills K, Almond M, Todoric K, Aleman MM, Zhang H, et al. IL-1 receptor antagonist reduces endotoxin-induced airway inflammation in healthy volunteers. *J Allergy Clin Immunol*. 2014; 135 (2):379-85.
 30. O'Byrne PM, Metev H, Puu M, Richter K, Keen C, Uddin M, et al. Efficacy and safety of a CXCR2 antagonist, AZD5069, in patients with uncontrolled persistent asthma: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Respir Med*. 2016; 4(10):797-806.
 31. Gibson PG, Yang IA, Upham JW, Reynolds PN, Hodge S, James AL, et al. Effect of azithromycin on asthma exacerbations and quality of life in adults with persistent uncontrolled asthma (AMAZES): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2017; 390(10095):659-668.
 32. Brightling CE, Nair P, Cousins DJ, Louis R, Singh D. Risankizumab in Severe Asthma. A Phase 2a, Placebo-Controlled Trial. *N Engl J Med*. 2021; 385

(18): 1669-1679.

33. Menzies-Gow A, Corren J, Bourdin A, Chupp G, Israel E, Wechsler ME, et al. Tezepelumab in Adults and Adolescents with Severe, Uncontrolled Asthma. *N Engl J Med.* 2021; 13; 384(19):1800-1809.
34. Staton TL, Peng K, Owen R, Choy DF, Cabanski CR, Fong A, et al. A phase I, randomized, observer-blinded, single and multiple ascending-dose study to investigate the safety, pharmacokinetics, and immunogenicity of BITS7201A, a bispecific antibody targeting IL-13 and IL-17, in healthy volunteers. *Medical and Health Sc. BMC Pulm Med.* 2019; 19 (1): 5.
35. Niessen NM, Gibson PG, Baines KJ, Barker D, Yang IA, Upham JW, et al. Sputum TNF markers are increased in neutrophilic and severe asthma and are reduced by azithromycin treatment. *Allergy.* 2021; 76 (7):2090-2101.
36. Choy FD, Hart KM, Borthwick LA, Shikotra A, Nagarkar DR, Siddiqui S, et al. Th2 and Th17 inflammatory pathways are reciprocally regulated in asthma. *Sci Transl Med.* 2015; 19; 7(301): 301ra129.
37. Esnault S, Kelly EAB, Nettenstrom LM, Cook EB, Seroogy CM, Jarjour NN. Human eosinophils release IL-1 β and increase expression of IL-17A in activated CD4+ T lymphocytes. *Clin Exp Allergy.* 2012; 42(12):1756-64.
38. Chapman RW, Minnicozzi M, Celly CS, Phillips JE, Kung TT, Hipkin RW, et al. A novel, orally active CXCR1/2 receptor antagonist, Sch527123, inhibits neutrophil recruitment, mucus production, and goblet cell hyperplasia in animal models of pulmonary inflammation. *Pharmacol Exp Ther.* 2007; 322(2):486-93.
39. Brightling C, Berry M, Amrani Y. Targeting TNF-alpha: a novel therapeutic approach for asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2008; 121(1):5-10.

ANEXO 1: Esquema de la fisiopatología del asma T2.¹⁰



Anexo 1. PGD2: prostaglandina D2; CysLT: cisteinil leucotrienos; ECP: proteína catiónica eosinófila; EDN: neurotoxina derivada de los eosinófilos; EPx: peroxidasa eosinófila; MBP: proteína básica principal de eosinófilos; DC: célula dendrítica.

ANEXO 2: Lista de verificación PRISMA 2020²².

Sección/tema	Ítem n.º	Ítem de la lista de verificación	Localización del ítem en la publicación
TÍTULO			
Título	1	Identifique la publicación como una revisión sistemática.	
RESUMEN			
Resumen estructurado	2	Vea la lista de verificación para resúmenes estructurados de la declaración PRISMA 2020 (tabla 2).	
INTRODUCCIÓN			
Justificación	3	Describa la justificación de la revisión en el contexto del conocimiento existente.	
Objetivos	4	Proporcione una declaración explícita de los objetivos o las preguntas que aborda la revisión.	
MÉTODOS			
Criterios de elegibilidad	5	Especifique los criterios de inclusión y exclusión de la revisión y cómo se agruparon los estudios para la síntesis.	
Fuentes de información	6	Especifique todas las bases de datos, registros, sitios web, organizaciones, listas de referencias y otros recursos de búsqueda o consulta para identificar los estudios. Especifique la fecha en la que cada recurso se buscó o consultó por última vez.	
Estrategia de búsqueda	7	Presente las estrategias de búsqueda completas de todas las bases de datos, registros y sitios web, incluyendo cualquier filtro y los límites utilizados.	
Proceso de selección de los estudios	8	Especifique los métodos utilizados para decidir si un estudio cumple con los criterios de inclusión de la revisión, incluyendo cuántos autores de la revisión cribaron cada registro y cada publicación recuperada, si trabajaron de manera independiente y, si procede, los detalles de las herramientas de automatización utilizadas en el proceso.	
Proceso de extracción de los datos	9	Indique los métodos utilizados para extraer los datos de los informes o publicaciones, incluyendo cuántos revisores recopilaron datos de cada publicación, si trabajaron de manera independiente, los procesos para obtener o confirmar los datos por parte de los investigadores del estudio y, si procede, los detalles de las herramientas de automatización utilizadas en el proceso.	
Lista de los datos	10a	Enumere y defina todos los desenlaces para los que se buscaron los datos. Especifique si se buscaron todos los resultados compatibles con cada dominio del desenlace (por ejemplo, para todas las escalas de medida, puntos temporales, análisis) y, de no ser así, los métodos utilizados para decidir los resultados que se debían recoger.	
	10b	Enumere y defina todas las demás variables para las que se buscaron datos (por ejemplo, características de los participantes y de la intervención, fuentes de financiación). Describa todos los supuestos formulados sobre cualquier información ausente (<i>missing</i>) o incierta.	
Evaluación del riesgo de sesgo de los estudios individuales	11	Especifique los métodos utilizados para evaluar el riesgo de sesgo de los estudios incluidos, incluyendo detalles de las herramientas utilizadas, cuántos autores de la revisión evaluaron cada estudio y si trabajaron de manera independiente y, si procede, los detalles de las herramientas de automatización utilizadas en el proceso.	
Medidas del efecto	12	Especifique, para cada desenlace, las medidas del efecto (por ejemplo, razón de riesgos, diferencia de medias) utilizadas en la síntesis o presentación de los resultados.	
Métodos de síntesis	13a	Describa el proceso utilizado para decidir qué estudios eran elegibles para cada síntesis (por ejemplo, tabulando las características de los estudios de intervención y comparándolas con los grupos previstos para cada síntesis (ítem n.º 5).	
	13b	Describa cualquier método requerido para preparar los datos para su presentación o síntesis, tales como el manejo de los datos perdidos en los estadísticos de resumen o las conversiones de datos.	
	13c	Describa los métodos utilizados para tabular o presentar visualmente los resultados de los estudios individuales y su síntesis.	
	13d	Describa los métodos utilizados para sintetizar los resultados y justifique sus elecciones. Si se ha realizado un metanálisis, describa los modelos, los métodos para identificar la presencia y el alcance de la heterogeneidad estadística, y los programas informáticos utilizados.	
	13e	Describa los métodos utilizados para explorar las posibles causas de heterogeneidad entre los resultados de los estudios (por ejemplo, análisis de subgrupos, metarregresión).	
	13f	Describa los análisis de sensibilidad que se hayan realizado para evaluar la robustez de los resultados de la síntesis.	

ANEXO 2: Parte 2 de la lista de verificación PRISMA 2020²².

Sección/tema	Ítem n.º	Ítem de la lista de verificación	Localización del ítem en la publicación
Evaluación del sesgo en la publicación	14	Describe los métodos utilizados para evaluar el riesgo de sesgo debido a resultados faltantes en una síntesis (derivados de los sesgos en las publicaciones).	
Evaluación de la certeza de la evidencia	15	Describe los métodos utilizados para evaluar la certeza (o confianza) en el cuerpo de la evidencia para cada desenlace.	
RESULTADOS			
Selección de los estudios	16a	Describe los resultados de los procesos de búsqueda y selección, desde el número de registros identificados en la búsqueda hasta el número de estudios incluidos en la revisión, idealmente utilizando un diagrama de flujo (ver figura 1).	
	16b	Cite los estudios que aparentemente cumplían con los criterios de inclusión, pero que fueron excluidos, y explique por qué fueron excluidos.	
Características de los estudios	17	Cite cada estudio incluido y presente sus características.	
Riesgo de sesgo de los estudios individuales	18	Presente las evaluaciones del riesgo de sesgo para cada uno de los estudios incluidos.	
Resultados de los estudios individuales	19	Presente, para todos los desenlaces y para cada estudio: a) los estadísticos de resumen para cada grupo (si procede) y b) la estimación del efecto y su precisión (por ejemplo, intervalo de credibilidad o de confianza), idealmente utilizando tablas estructuradas o gráficos.	
Resultados de la síntesis	20a	Para cada síntesis, resume brevemente las características y el riesgo de sesgo entre los estudios contribuyentes.	
	20b	Presente los resultados de todas las síntesis estadísticas realizadas. Si se ha realizado un metanálisis, presente para cada uno de ellos el estimador de resumen y su precisión (por ejemplo, intervalo de credibilidad o de confianza) y las medidas de heterogeneidad estadística. Si se comparan grupos, describa la dirección del efecto.	
	20c	Presente los resultados de todas las investigaciones sobre las posibles causas de heterogeneidad entre los resultados de los estudios.	
	20d	Presente los resultados de todos los análisis de sensibilidad realizados para evaluar la robustez de los resultados sintetizados.	
Sesgos en la publicación	21	Presente las evaluaciones del riesgo de sesgo debido a resultados faltantes (derivados de los sesgos de en las publicaciones) para cada síntesis evaluada.	
Certeza de la evidencia	22	Presente las evaluaciones de la certeza (o confianza) en el cuerpo de la evidencia para cada desenlace evaluado.	
DISCUSIÓN			
Discusión	23a	Proporcione una interpretación general de los resultados en el contexto de otras evidencias.	
	23b	ArgUMENTE las limitaciones de la evidencia incluida en la revisión.	
	23c	ArgUMENTE las limitaciones de los procesos de revisión utilizados.	
	23d	ArgUMENTE las implicaciones de los resultados para la práctica, las políticas y las futuras investigaciones.	
OTRA INFORMACIÓN			
Registro y protocolo	24a	Proporcione la información del registro de la revisión, incluyendo el nombre y el número de registro, o declare que la revisión no ha sido registrada.	
	24b	Indique dónde se puede acceder al protocolo, o declare que no se ha redactado ningún protocolo.	
	24c	Describe y explique cualquier enmienda a la información proporcionada en el registro o en el protocolo.	
Financiación	25	Describe las fuentes de apoyo financiero o no financiero para la revisión y el papel de los financiadores o patrocinadores en la revisión.	
Conflicto de intereses	26	Declare los conflictos de intereses de los autores de la revisión.	
Disponibilidad de datos, códigos y otros materiales	27	Especifique qué elementos de los que se indican a continuación están disponibles al público y dónde se pueden encontrar: plantillas de formularios de extracción de datos, datos extraídos de los estudios incluidos, datos utilizados para todos los análisis, código de análisis, cualquier otro material utilizado en la revisión.	

ANEXO 3: Niveles de evidencia y fuerza de las recomendaciones según el sistema SIGN²⁴.

Niveles de evidencia.	
1 ++	Metaanálisis, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos o ensayos clínicos de alta calidad con muy poco riesgo de sesgo.
1 +	Metaanálisis, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos o ensayos clínicos bien realizados con poco riesgo de sesgo.
1 -	Metaanálisis, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos o ensayos clínicos con alto riesgo de sesgo.
2 ++	Revisiones sistemáticas de estudios de cohortes o de casos y controles o estudios de pruebas diagnósticas de alta calidad; estudios de cohortes o de casos y controles de pruebas diagnósticas de alta calidad, con riesgo muy bajo de sesgo y con probabilidad alta de establecer una relación causal.
2 +	Estudios de cohortes o de casos y controles o estudios de pruebas diagnósticas bien realizados, con bajo riesgo de sesgo y con una probabilidad moderada de establecer una relación causal.
2 -	Estudios de cohortes o de casos y controles con alto riesgo de sesgo.
3	Estudios no analíticos, como informes de casos y series de casos.
4	Opinión de expertos.

Fuerza de las recomendaciones.	
A	Al menos un metaanálisis, revisión sistemática de ensayos clínicos controlados y aleatorizados (ECA) o ECA de nivel 1 ++, directamente aplicable a la población diana. O evidencia suficiente derivada de estudios de nivel 1 +, directamente aplicables a la población diana y que demuestren consistencia global en los resultados.
B	Evidencia científica suficiente derivada de estudios clasificados como 2 ++, directamente aplicable a la población diana y que demuestren consistencia global de los resultados. O evidencia científica extrapolada desde estudios clasificados como 1 ++ o 1 +.
C	Evidencia científica suficiente derivada de estudios clasificados como 2 +, directamente aplicable a la población diana y que demuestren consistencia global de los resultados. O evidencia científica extrapolada desde estudios clasificados como 2 ++.
D	Evidencia científica de nivel 3 o 4; evidencia científica extrapolada desde estudios clasificados como 2 +.

ANEXO 4: evaluación de la calidad de la evidencia de cada artículo incluido en la presente revisión sistemática, según el sistema SIGN²⁴.

Artículos	Calidad de la evidencia
Sally E. Wenzel et al.	1 +
ST Holgate et al.	1 +
William W. Busse et al.	1 +
R. Chaudhuri et al.	1 +
Michelle L. Hernandez et al.	1 +
Paul M. O' Byrne et al.	1 +
Peter G. Gibson et al.	1 +
Tracy L. Staton et al.	1 -
Natalie M. Niessen et al.	1 +
Christopher E. Brightling et al.	1 -
Andrew Manzi-Gow et al.	1 +

ANEXO 5: Check-list del análisis de riesgo de sesgo, de cada artículo incluido en la presente revisión, mediante la herramienta de Colaboración Cochrane²³.

AUTOR ENSAYO	Generación de la secuencia aleatorizada (sesgo de selección)	Ocultación de la asignación (sesgo de selección)	Cegamiento de participantes y personal (sesgo de realización)	Cegamiento de los evaluadores (sesgo de detección)	Manejo de los resultados incompletos (sesgo de desgaste)	Reporte selectivo de resultados (sesgo de notificación)
Sally E. Wenzel et al. (2008)	Se describe un componente aleatorio en el proceso de generación de la secuencia: "los pacientes fueron asignados a uno de los 4 grupos de tratamiento mediante un sistema de voz-respuesta". Bajo riesgo.	Se realizó una asignación central aleatoria, de manera que ni los participantes ni los investigadores que reclutaron a los pacientes, podían prever la asignación. Bajo riesgo.	Se aseguró el cegamiento de los participantes y personal relevante. Y es poco probable que se haya roto el cegamiento. Bajo riesgo.	Se ha realizado la valoración del cegamiento, pero es probable que el cegamiento se haya roto y que la medida del resultado esté influenciada por la falta de cegamiento. Alto riesgo.	No hay datos de resultados faltantes. Bajo riesgo.	El protocolo se encuentra disponible y todos los resultados de interés están descritos de forma preespecificada. Bajo riesgo.
ST Holgate et al. (2010)	No hay información suficiente acerca del proceso de generación de la secuencia. Riesgo poco claro.	No hay información suficiente acerca del proceso de generación de la secuencia. Riesgo poco claro.	Se aseguró el cegamiento de los participantes y personal relevante. Y es poco probable que se haya roto el cegamiento. Bajo riesgo.	No hay cegamiento de la evaluación de resultados y es posible que la medida del resultado esté influenciada por la falta de cegamiento. Alto riesgo.	No hay datos de resultados faltantes. Bajo riesgo.	El protocolo se encuentra disponible y todos los resultados de interés están descritos de forma preespecificada. Bajo riesgo.
William W. Busse et al. (2013)	Se describe un componente aleatorio en el proceso de generación de la secuencia: "los pacientes fueron asignados a uno de los 4 grupos de tratamiento mediante un sistema de voz-respuesta". Bajo riesgo.	Se realizó una asignación central aleatoria, de manera que ni los participantes ni los investigadores que reclutaron a los pacientes, podían prever la asignación. Bajo riesgo.	Se aseguró el cegamiento de los participantes y personal relevante. Y es poco probable que se haya roto el cegamiento. Bajo riesgo.	No hay cegamiento de la evaluación de resultados y es posible que la medida del resultado esté influenciada por la falta de cegamiento. Alto riesgo.	No hay datos de resultados faltantes. Bajo riesgo.	El protocolo se encuentra disponible y todos los resultados de interés están descritos de forma preespecificada. Bajo riesgo.
R. Chaudhuri et al. (2013)	No hay información suficiente acerca del proceso de generación de la secuencia. Riesgo poco claro.	No hay información suficiente acerca del proceso de generación de la secuencia. Riesgo poco claro.	Se aseguró el cegamiento de los participantes y personal relevante. Y es poco probable que se haya roto el cegamiento. Bajo riesgo.	No hay cegamiento de la evaluación de resultados y es posible que la medida del resultado esté influenciada por la falta de cegamiento. Alto riesgo.	No hay datos de resultados faltantes. Bajo riesgo.	El protocolo se encuentra disponible y todos los resultados de interés están descritos de forma preespecificada. Bajo riesgo.
Michelle L. Hernandez et al. (2014)	Se describe un componente aleatorio en el proceso de generación de la secuencia: "randomización generada por un software". Bajo riesgo.	Se realizó una asignación central aleatoria, de manera que ni los participantes ni los investigadores que reclutaron a los pacientes, podían prever la asignación. Bajo riesgo.	Se aseguró el cegamiento de los participantes y personal relevante. Y es poco probable que se haya roto el cegamiento. Bajo riesgo.	No hay cegamiento de la evaluación de resultados y es posible que la medida del resultado esté influenciada por la falta de cegamiento. Alto riesgo.	No hay datos de resultados faltantes. Bajo riesgo.	El protocolo se encuentra disponible y todos los resultados de interés están descritos de forma preespecificada. Bajo riesgo.
Paul M. O' Byrne et al. (2016)	Se describe un componente aleatorio en el proceso de generación de la secuencia: "a cada paciente se le asignó un código de randomización mediante un sistema de voz-respuesta". Bajo riesgo.	Se realizó una asignación central aleatoria, de manera que ni los participantes ni los investigadores que reclutaron a los pacientes, podían prever la asignación. Bajo riesgo.	Se aseguró el cegamiento de los participantes y personal relevante. Y es poco probable que se haya roto el cegamiento. Bajo riesgo.	No hay cegamiento de la evaluación de resultados y es posible que la medida del resultado esté influenciada por la falta de cegamiento. Alto riesgo.	No hay datos de resultados faltantes. Bajo riesgo.	El protocolo se encuentra disponible y todos los resultados de interés están descritos de forma preespecificada. Bajo riesgo.

ANEXO 5: Continuación check-list del análisis de riesgo de sesgo, de cada artículo incluido en la presente revisión, mediante la herramienta de Colaboración Cochrane²³.

AUTOR ENSAYO	Generación de la secuencia aleatorizada (sesgo de selección)	Ocultación de la asignación (sesgo de selección)	Cegamiento de participantes y personal (sesgo de realización)	Cegamiento de los evaluadores (sesgo de detección)	Manejo de los resultados incompletos (sesgo de desgaste)	Reporte selectivo de resultados (sesgo de notificación)
Peter G. Gibson et al. (2017)	Se describe un componente aleatorio en el proceso de generación de la secuencia: "uso de un generador de números aleatorios". Bajo riesgo.	Se realizó una asignación central aleatoria, de manera que ni los participantes ni los investigadores que reclutaron a los pacientes, podían prever la asignación. Bajo riesgo.	Se aseguró el cegamiento de los participantes y personal relevante. Y es poco probable que se haya roto el cegamiento. Bajo riesgo.	No hay cegamiento de la evaluación de resultados y es posible que la medida del resultado esté influenciada por la falta de cegamiento. Alto riesgo.	No hay datos de resultados faltantes. Bajo riesgo.	El protocolo se encuentra disponible y todos los resultados de interés están descritos de forma preespecificada. Bajo riesgo.
Tracy L. Staton et al. (2019)	Se describe un componente aleatorio en el proceso de generación de la secuencia: "una secuencia de distribución randomizada fue generada usando SAS v.9.2". Bajo riesgo.	Se realizó una asignación central aleatoria, de manera que ni los participantes ni los investigadores que reclutaron a los pacientes, podían prever la asignación. Bajo riesgo.	Se intentó el cegamiento de los participantes y el personal clave del estudio, pero es probable que se haya roto el cegamiento. Alto riesgo.	No hay cegamiento de la evaluación de resultados y es posible que la medida del resultado esté influenciada por la falta de cegamiento. Alto riesgo.	No hay datos de resultados faltantes. Bajo riesgo.	El protocolo se encuentra disponible y todos los resultados de interés están descritos de forma preespecificada. Bajo riesgo.
Natalie M. Niessen et al. (2020)	Se describe un componente aleatorio en el proceso de generación de la secuencia: "uso de un generador de números aleatorios". Bajo riesgo.	Se realizó una asignación central aleatoria, de manera que ni los participantes ni los investigadores que reclutaron a los pacientes, podían prever la asignación.	No hay información suficiente para permitir la evacuación . Riesgo poco claro.	No hay información suficiente para permitir la evacuación . Riesgo poco claro.	No hay datos de resultados faltantes. Bajo riesgo.	El protocolo se encuentra disponible y todos los resultados de interés están descritos de forma preespecificada. Bajo riesgo.
Christopher E. Brighting et al. (2021)	Se describe un componente no aleatorio en el proceso de generación de la secuencia: "asignación según el uso de glucocorticoides e historia de exacerbaciones". Alto riesgo.	No hay información suficiente acerca del proceso de generación de la secuencia. Riesgo poco claro.	Se aseguró el cegamiento de los participantes y personal relevante. Y es poco probable que se haya roto el cegamiento. Bajo riesgo.	No hay cegamiento de la evaluación de resultados y es posible que la medida del resultado esté influenciada por la falta de cegamiento. Alto riesgo.	No hay datos de resultados faltantes. Bajo riesgo.	El protocolo se encuentra disponible y todos los resultados de interés están descritos de forma preespecificada. Bajo riesgo.
Andrew Manzi-Gow et al. (2021)	No hay información suficiente acerca del proceso de generación de la secuencia. Riesgo poco claro.	No hay información suficiente acerca del proceso de generación de la secuencia. Riesgo poco claro.	Se aseguró el cegamiento de los participantes y personal relevante. Y es poco probable que se haya roto el cegamiento. Bajo riesgo.	No hay cegamiento de la evaluación de resultados y es posible que la medida del resultado esté influenciada por la falta de cegamiento. Alto riesgo.	No hay datos de resultados faltantes. Bajo riesgo.	El protocolo se encuentra disponible y todos los resultados de interés están descritos de forma preespecificada. Bajo riesgo.