

Carta científica

¿Cómo abordamos el asma no eosinofílica? Resultados de una encuesta realizada por el Grupo Emergente de Asma de SEPAR



How to Approach Non Eosinophilic Asthma? Results of a Survey Conducted by the SEPAR Emerging Asthma Group

Estimado Editor:

Las guías de práctica clínica de asma^{1,2} recomiendan clasificar a los pacientes graves en fenotipo T2 o no T2 con el fin de establecer el tratamiento más adecuado. Habitualmente se utiliza el término asma eosinofílica (AE) como equivalente a T2 debido a que el valor de eosinófilos en sangre es el biomarcador más accesible, aunque en realidad T2 es un término más amplio que engloba la elevación de cualquier mediador de esta vía inflamatoria. Además de que un 30-50% de los pacientes con asma grave no presentan inflamación T2³, en más de un 30% de los asmáticos T2 los eosinófilos sanguíneos muestran valores normales⁴, principalmente debido a la depleción secundaria al tratamiento con glucocorticoides. Por tanto, el término asma no eosinofílica (ANE), engloba a un grupo amplio de pacientes, tanto verdaderos no T2 como eosinofílicos mal clasificados.

La ausencia de evidencia científica de calidad sobre este fenotipo y de tratamientos específicos ha provocado una carencia de protocolos consensuados para su manejo y le ha restado protagonismo en las guías. En general se considera que cursa con un peor pronóstico, mayor riesgo de exacerbaciones^{5,6}, y peor respuesta a los glucocorticoides⁷ que el AE. Con el objetivo de conocer la práctica clínica con relación a dicho fenotipo, el Grupo Emergente de Asma (GEA) de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR) desarrolló una encuesta de opinión sobre el mismo.

El cuestionario constó de 20 preguntas, incluyendo datos demográficos de los encuestados y preguntas sobre criterios diagnósticos y terapéuticos en su consulta habitual. Se remitió una invitación para su cumplimentación vía correo electrónico a todos los neumólogos del Área de Asma de SEPAR, cuyo acceso estuvo disponible entre enero y marzo de 2021. Las respuestas al cuestionario en función del tipo de consulta se compararon utilizando el test de χ^2 mediante el programa SPSS versión 24.0. Se consideró como resultado estadísticamente significativo un valor p inferior a 0,05.

Se obtuvieron 112 cuestionarios completos cuyas respuestas figuran en la [tabla 1](#) y el material suplementario. La mayoría de los encuestados contaban con más de cinco años de experiencia profesional relacionada con el asma y eran mayores de 35 años. Las respuestas fueron representativas de los diferentes niveles de acreditación SEPAR de unidades de asma y de profesionales tanto con posibilidad de realizar esputo inducido como sin ella.

Un 80,4% contestó que suele realizar un análisis de sangre al iniciar el estudio diagnóstico de asma y utilizar como punto de corte

de eosinofilia >300 eosinófilos/ μ L. El 59,5% consideró que el ANE afecta al 10-50% de los pacientes de su consulta y un 70,5% que suelen precisar un mayor número de exploraciones complementarias que los pacientes con AE, siendo las más solicitadas el estudio de comorbilidades asociadas al asma (79,3%), la TC torácica (72,1%) y el estudio de volúmenes pulmonares y difusión (58,6%). Las comorbilidades más relacionadas con el ANE fueron la obesidad (69,4%), el tabaquismo (64,9%) y las bronquiectasias (55%). El 47,3% vinculó el ANE con obstrucción fija al flujo aéreo, el 64,3% con peor control que el AE y el 53,6% con exacerbaciones más graves.

El 64% consideró que el ANE presenta peor respuesta a los glucocorticoides inhalados (GCI) y sistémicos respecto al AE. En casos de mal control con GCI a dosis medias y agonistas β adrenérgicos de acción prolongada (LABA), un 55,4% solía añadir tiotropio respecto a un 36,6% que proponía aumentar los GCI a dosis altas. Una vez alcanzada la triple terapia inhalada y los GCI a dosis altas, un 75,5% añadía azitromicina, un 8,2% glucocorticoides sistémicos y un 3,6% sugería realización de termoplastia.

Se realizó un análisis comparativo de las respuestas obtenidas en función de la edad, los años de experiencia, el acceso a la técnica de esputo inducido y el nivel de acreditación. Únicamente se encontraron diferencias estadísticamente significativas según este último criterio ([tabla 2](#)). Aquellos profesionales con mayor tendencia a realizar análisis de sangre rutinarios durante el seguimiento pertenecían a Unidades Básicas (80%) y aquellos con menor tendencia, a Unidades Especializadas (25%). Un 77,7% de los miembros de las Unidades Básicas consideraron que los pacientes con ANE suelen precisar la prueba de broncoprovocación con metacolina inhalada para confirmar el diagnóstico, respecto al otro extremo, los miembros de Consulta Específica, con un 26,6%. La realización de fibrobroncoscopia fue frecuente en las Unidades Especializadas (40%) pero nada habitual en las Unidades Básicas (0%). Las Unidades Básicas, Especializadas y las de Alta complejidad consideraron (60, 64 y 56%, respectivamente) que el ANE se asocia en mayor frecuencia que el AE a infecciones respiratorias recurrentes, pero fue una opinión minoritaria en las consultas específicas de asma y de neumología general (20 y 32,4%).

Las respuestas obtenidas entre más de 100 profesionales expertos en asma revelan un alto grado de uniformidad y muestran que el ANE es percibido como un fenotipo frecuente y grave, que se suele asociar a exacerbaciones y comorbilidades, y que supone más exploraciones para los pacientes y probablemente un mayor gasto sanitario, lo que refuerza la necesidad de ampliar el conocimiento y desarrollar tratamientos específicos para estos pacientes.

La pregunta relativa al tiempo libre de eosinofilia para definir el ANE aborda un tema no resuelto en las guías y ha obtenido una respuesta heterogénea. Un 46,8% consideraron el recuento de eosinófilos debe ser bajo durante al menos dos años, un 11,7% durante cinco años, y un 41,4% que los pacientes no debían presentar eosinofilia en ningún análisis previo. La GINA 2021 contempla la

Tabla 1

Preguntas más relevantes del cuestionario y respuestas obtenidas

1. Indique el tramo de edad al que pertenece:	
28-35 años	10 (8,9%)
36-50 años	49 (43,8%)
Más de 50 años	53 (47,3%)
2. Indique cuál de las siguientes se adapta más a su situación actual:	
Consulta de Neumología en general, visito algunos pacientes con asma	37 (33%)
Consulta específica de asma	18 (16,1%)
Unidad Básica de asma	10 (8,9%)
Unidad Especializada de asma	22 (19,6%)
Unidad Especializada de asma de Alta Complejidad	25 (22,3%)
4. ¿Tiene la posibilidad de realizar esputo inducido a sus pacientes?	
No tengo la posibilidad	57 (50,9%)
No, pero puedo derivar a mis pacientes a un centro especializado	13 (11,6%)
Sí, pero solo a pacientes que participen en estudios/ensayos clínicos	16 (14,3%)
Sí, es una prueba habitual en mi centro	26 (23,2%)
5. ¿Qué porcentaje aproximado de sus pacientes considera que padece asma no eosinofílica? Sin respuesta: 1	
Menos del 10%	34 (30,6%)
Entre el 10 y el 50%	66 (59,5%)
Más del 50%	11 (9,9%)
7. ¿A partir de qué valor de eosinófilos absolutos en sangre periférica considera que sus pacientes tienen asma eosinofílica (sin estar recibiendo glucocorticoides sistémicos ni anticuerpos monoclonales anti-IL4/IL5)?	
Más de 150 células/ μ L	23 (20,5%)
Más de 300 células/ μ L	78 (69,6%)
Más de 500 células/ μ L	11 (9,8%)
8. ¿A partir de qué valor porcentual de eosinófilos en esputo inducido considera que sus pacientes tienen asma eosinofílica? Sin respuesta: 6	
Más de 2%	43 (40,6%)
Más de 3%	63 (59,4%)
9. ¿Qué tiempo libre de eosinofilia en sangre (considere para ello su respuesta de la pregunta 7) debe tener un paciente para ser considerado asma no eosinofílica? Sin respuesta: 1	
Al menos dos años	52 (46,8%)
Al menos cinco años	13 (11,7%)
No debe haber presentado eosinofilia en ninguna analítica disponible	46 (41,4%)
11. Ante un paciente con asma persistente grave (confirmada de forma objetiva), sin eosinofilia en sangre periférica, ¿cuáles de las siguientes exploraciones complementarias suele solicitar? (marque todas las que considere): Sin respuesta: 1	
TC torácica	80 (72,1%)
Broncoscopia	20 (18%)
Volúmenes pulmonares y difusión	65 (58,6%)
Esputo inducido (dispongo de él)	24 (21,6%)
Análisis de sangre con autoinmunidad	51 (45,9%)
Estudio de comorbilidades asociadas al asma (valoración por otorrinolaringología, poligrafía respiratoria, manometría, pHmetría esofágica)	88 (79,3%)
12. En general, ¿diría que sus pacientes con asma no eosinofílica precisan más exploraciones complementarias para confirmar el asma y descartar comorbilidades asociadas que los pacientes con asma eosinofílica?	
Sí, es habitual que precisen más exploraciones	79 (70,5%)
No, aproximadamente las mismas	22 (19,6%)
No puedo precisarlo	11 (9,8%)
13. ¿Cuáles de las siguientes patologías diría que se encuentran asociadas en sus pacientes con asma no eosinofílica, en mayor frecuencia que en el asma eosinofílica? (marque tantas como sea necesario): Sin respuesta: 1	
Bronquiectasias	61 (55%)
ACO/tabaquismo	72 (64,9%)
Alergia/hipersensibilidad a aeroalérgenos	9 (8,1%)
Poliposis nasal/EREA	9 (8,1%)
Infecciones respiratorias recurrentes	51 (45,9%)
Síndrome ansioso/depresivo u otra patología psiquiátrica	36 (32,4%)
Reflujo gastroesofágico	53 (47,7%)
Obesidad	77 (69,4%)
Apnea obstructiva del sueño	38 (34,2%)
15. Respecto a sus pacientes con asma eosinofílica, sus pacientes con asma no eosinofílica:	
Muestran peor control del asma	72 (64,3%)
Muestran mejor control del asma	13 (11,6%)
No puedo precisarlo	27 (24,1%)
18. Suponiendo un caso hipotético de un paciente con asma no eosinofílica mal controlado con GCI a dosis medias + LABA, ¿cuál sería su siguiente escalón de tratamiento?	
Aumentar el GCI a dosis altas	41 (36,6%)
Añadir tiotropio	62 (55,4%)

Tabla 1 (continuación)

Añadir montelukast	8 (7,1%)
Añadir azitromicina	1 (0,9%)
19. Suponiendo un caso hipotético de un paciente con asma no eosinofílica mal controlado con GCI a dosis altas + LABA, ¿cuál sería su siguiente escalón de tratamiento? Sin respuesta: 1	
Añadir tiotropio	86 (77,5%)
Añadir montelukast	10 (9%)
Añadir azitromicina	11 (9,9%)
Empezar glucocorticoides sistémicos	1 (0,9%)
Ensayo terapéutico con un anticuerpo monoclonal, fuera de indicación en ficha técnica	3 (2,7%)
20. Suponiendo un caso hipotético de un paciente con asma no eosinofílica mal controlado con GCI a dosis altas + LABA + un tercer fármaco antiasmático, ¿cuál sería su siguiente escalón de tratamiento? Sin respuesta: 2	
Ensayo terapéutico con un anticuerpo monoclonal, fuera de indicación en ficha técnica	14 (12,7%)
Termoplastia bronquial	4 (3,6%)
Azitromicina	83 (75,5%)
Glucocorticoides sistémicos de forma prolongada	9 (8,2%)

Abreviaturas: ACO: solapamiento asma y EPOC; EREA: enfermedad respiratoria exacerbada por aspirina; FENO: fracción exhalada de óxido nítrico; GCI: glucocorticoide inhalado; LABA: β agonista de acción prolongada; TC: tomografía computarizada.

Tabla 2

Diferencias estadísticamente significativas encontradas en función del nivel de acreditación SEPAR de las consultas de los participantes

	Consulta de Neumología en general, visito algunos pacientes con asma	Consulta específica de asma	Unidad básica de asma	Unidad especializada de asma	Unidad especializada de asma de alta complejidad	p
Realización de análisis en sangre rutinariamente durante el seguimiento	11 (29,72%)	4 (26,6%)	8 (80%)	11 (25%)	10 (40%)	0,048
La prueba de broncoprovocación con metacolina es el método diagnóstico más habitual	10 (27,02%)	4 (26,66%)	7 (77,77%)	8 (32%)	13 (54,16%)	0,019
Ante un paciente con asma persistente grave (confirmada de forma objetiva), sin eosinofilia en sangre periférica, suele realizar broncoscopia	6 (16,21%)	2 (13,33%)	0 (0%)	10 (40%)	2 (8%)	0,014
Las infecciones respiratorias recurrentes se asocian con mayor frecuencia al ANE que al AE	12 (32,43%)	3 (20%)	6 (60%)	16 (64%)	14 (56%)	0,018

AE: asma eosinofílica; ANE: asma no eosinofílica.

posibilidad de inflamación T2 subyacente o refractaria² antes que el diagnóstico de ANE en pacientes mal controlados tratados con GCI a dosis altas o GCO a diario y determinaciones de óxido nítrico y eosinófilos poco elevadas, y recomienda repetir las exploraciones hasta tres veces con las dosis de glucocorticoides más bajas posibles, pero sin especificar el marco temporal. La mayor parte de estudios disponibles sobre estabilidad fenotípica realizan seguimiento de pacientes durante un año, mostrando ya durante este periodo importantes variaciones del número de eosinófilos tanto a nivel de sangre⁸ como de esputo inducido⁹. En la práctica clínica habitual el desconocimiento de la situación clínica y los tratamientos recibidos en el momento que se realizaron las determinaciones complica especialmente la interpretación de los resultados.

De acuerdo con las respuestas obtenidas una vez alcanzado el tratamiento con CGI a dosis medias y LABA más de la mitad de los encuestados suele añadir bromuro de tiotropio en los casos de mal control antes de proceder al incremento de dosis altas de GCI, una opción contemplada como secundaria en las guías de práctica clínica. Hasta el momento no es habitual que en los escalones terapéuticos para el asma moderada se hagan recomendaciones específicas en función del fenotipo, pero es posible que sea una incorporación necesaria en el futuro. Las respuestas obtenidas en cuanto al tratamiento de último escalón, por el contrario, sí son bastante concordantes con las recomendaciones de las guías y consensos^{10,11}, si bien no hay evidencia científica robusta que respalde estas recomendaciones específicamente en el ANE.

Ahora que los tratamientos biológicos para el AE han permitido que los pacientes con este fenotipo alcancen un control óptimo, quizá sea el momento de poner el punto de mira en otros fenotipos que todavía necesitan impulso para ser conocidos y tratados adecuadamente. Queda pendiente disponer de criterios diagnósticos y biomarcadores que faciliten la identificación del ANE y definir dianas de tratamiento específicas. Aunque la información procedente de encuestas debe ser siempre interpretada con cautela, tanto por prevalencia como por gravedad, los resultados obtenidos revelan la necesidad de ampliar los conocimientos sobre el ANE con el objetivo de mejorar la calidad asistencial a estos pacientes en el futuro.

Financiación

El artículo no cuenta con financiación de ninguna entidad (salvo la exención de pago de tasas a autores miembros de SEPAR).

Conflicto de intereses (encuesta asma no eosinofílica GEA)

Elena Curto declara haber recibido honorarios por impartir formación por parte de Chiesi y TEVA, fondos para asistencia a congresos procedentes de Chiesi, Astrazeneca, Boehringer-Ingelheim, Novartis, AL y Menarini en los últimos tres años. Íñigo Ojanguren es un investigador apoyado por el Plan Estratégico de Investigación e Innovación en Salud de Cataluña (PERIS) 2016-2020 (SLT008/18/00108; G60594009). Ha recibido becas de viaje, honorarios de consultoría, honorarios por charlas o becas

de investigación de AstraZeneca, Bial, Boehringer-Ingelheim, Chiesi, MSD, GlaxoSmithKline, Menarini, MundiPharma, Novartis, Puretech, TEVA y SANOFI. Marina Blanco-Aparicio declara que los últimos tres años ha recibido honorarios por impartir conferencias, cursos, participar en monografías y normativas o asesoramiento científico de AstraZeneca, Sanofi, Esteve, GSK, Menarini, Novartis, TEVA y Sanofi. Astrid Crespo-Lessmann ha recibido honorarios en los últimos tres años por charlas en reuniones patrocinadas por AstraZeneca, GlaxoSmithKline, Novartis, SANOFI, Ferrer, Orion Pharma, Bial, Shionogi y Boehringer Ingelheim, ha recibido gastos de viaje y asistencia a conferencias de Novartis, Chiesi, Bial, GlaxoSmithKline, AstraZeneca y TEVA y ha recibido fondos/subvenciones para proyectos de investigación de varias agencias estatales y fundaciones sin ánimo de lucro y de AstraZeneca y GlaxoSmithKline. Vicente Plaza ha recibido honorarios en los últimos tres años por charlas en reuniones patrocinadas por AstraZeneca, Boehringer-Ingelheim, MSD y Chiesi, ha recibido gastos de viaje y asistencia a conferencias de AstraZeneca, Chiesi y Novartis, ha actuado como consultor para ALK, AstraZeneca, Boehringer, MSD, MundiPharma y Sanofi, y ha recibido fondos/subvenciones para proyectos de investigación de varias agencias estatales y fundaciones sin ánimo de lucro y de AstraZeneca, Chiesi y Menarini. Carolina Cisneros ha recibido en los últimos tres años: honorarios por conferencias de AstraZeneca, GSK, Sanofi, MundiPharma y Novartis; ayudas para asistir a congresos de Sanofi, Chiesi, Menarini y MundiPharma; y honorarios por trabajos de asesoramiento de AstraZeneca, MundiPharma, Sanofi, GSK y Novartis. José Serrano ha recibido fondos para gastos de asistencia a reuniones por parte de Chiesi y GSK y ha recibido fondos/subvenciones para proyectos de investigación de fundaciones sin ánimo de lucro (Fundación Respira, Fundación Academia de Ciencias Médicas de Cataluña y Baleares, Fundación Instituto de Investigación Sanitaria Illes Balears).

Estas declaraciones no implican ningún conflicto de intereses en relación con el tema del manuscrito.

Anexo. Material adicional

Se puede consultar material adicional a este artículo en su versión electrónica disponible en [doi:10.1016/j.opresp.2021.100149](https://doi.org/10.1016/j.opresp.2021.100149).

Bibliografía

1. Guía Española del Manejo del Asma GEMA 5.1. 2021 [consultado 06 Sept. 2021]. Disponible en: <https://www.gemasma.com/>.
2. Global Initiative for Asthma Global Strategy for Asthma Management and Prevention. GINA guidelines. 2021 [consultado 06 Sept. 2021]. Disponible en: <https://ginasthma.org/>.

3. Sze E, Bhalla A, Nair P. Mechanisms and therapeutic strategies for non-T2 asthma. *Allergy*. 2020 Feb;75(2):311–25. <http://dx.doi.org/10.1111/all.13985>.
4. Keulers L, Van Der Meer AN, Ten Brinke A. Sputum analysis reveals eosinophilic inflammation in difficult-to-control asthma patients with low blood eosinophils and FENO. *Eur Respir J*. 2020;56:2254.
5. Moore WC, Hastie AT, Li X, Li H, Busse WW, Jarjour NN, et al., National Heart Lung, and Blood Institute's Severe Asthma Research Program. Sputum neutrophil counts are associated with more severe asthma phenotypes using cluster analysis. *J Allergy Clin Immunol*. 2014 Jun;133(6):1557–63, e5.
6. Crisford H, Sapey E, Rogers GB, Taylor S, Nagakumar P, Lokwani R, et al. Neutrophils in asthma: the good, the bad and the bacteria. *Thorax*. 2021 Feb 25;76(8):835–44.
7. McGrath KW, Icitovic N, Boushey HA, Lazarus SC, Sutherland ER, Chinchilli VM, et al., Asthma Clinical Research Network of the National Heart Lung, and Blood Institute. A large subgroup of mild-to-moderate asthma is persistently noneosinophilic. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012 Mar 15;185(6):612–9.
8. Kupczyk M, Dahlén B, Sterk PJ, Nizankowska-Mogilnicka E, Papi A, Bel EH, et al., BIOAIR investigators. Stability of phenotypes defined by physiological variables and biomarkers in adults with asthma. *Allergy*. 2014 Sep;69(9):1198–204.
9. Keremani NZ, Pavlidis S, Xie J, Sun K, Loza M, Baribaud F, et al. Instability of sputum molecular phenotypes in U-BIOPRED severe asthma. *Eur Respir J*. 2021;57(2):2001836.
10. 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.
11. Pérez de Llano LA, Quirce Gancedo S, Plaza Moral V. Treatment of Moderate-severe Asthma: An Alternative Strategy to the Guidelines Recommendations. *Arch Bronconeumol*. 2021 Apr;57(4):243–5.

Elena Curto Sánchez^{a,*}, Íñigo Ojanguren Arranz^b, Marina Blanco-Aparicio^c, Astrid Crespo-Lessmann^a, Vicente Plaza Moral^a, Carolina Cisneros Serrano^d, José Serrano Pariente^e y el Grupo Emergente de Asma (GEA) de SEPAR

^a Unidad de Asma, Servicio de Neumología y Alergia, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau; Instituto de Investigación IIB Sant Pau, Departamento de Medicina de la Universidad Autónoma de Barcelona, Barcelona, España

^b Servicio de Neumología, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona, España

^c Servicio de Neumología, Hospital Universitario A Coruña, A Coruña, España

^d Servicio de Neumología, Hospital Universitario de La Princesa, Madrid, España

^e Servicio de Neumología, Hospital Comarcal de Inca, Instituto de Investigación Sanitaria Illes Balears (IdISBa), Baleares, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: ecurto@santpau.cat (E. Curto Sánchez).