





CIENCIAS BÁSICAS BIOMÉDICAS ARTÍCULO DE REVISIÓN

Caracterización clínica e inmunológica del Asma Neutrofílica

Clinical and immunological characterization of Neutrophilic asthma

Jesús Salím Burón Hernández ^{1,2}  , Concepción Insua Arregui ^{1,2} , Mercedes Lazo López ¹ 

¹Hospital Pediátrico Universitario “William Soler”, Departamento de Alergia e Inmunología. La Habana, Cuba.

²Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. La Habana, Cuba.

Cómo citar este artículo

Burón Hernández JS, Insua Arregui C, Lazo López M. Caracterización clínica e inmunológica del Asma Neutrofílica. Rev haban cienc méd [Internet]. 2020 [citado]; 19(5):e2839. Disponible en: <http://www.revhabanera.sld.cu/index.php/rhab/article/view/2839>

Recibido: 15 de mayo del 2020.

Aprobado: 04 de junio del 2020.

RESUMEN

Introducción: El asma bronquial es una enfermedad mucho más compleja de lo que inicialmente se consideraba, es multifactorial y se manifiesta en diferentes fenotipos clínicos, entre ellos, el asma neutrofílica.

Objetivo: Caracterizar clínica e inmunológicamente el asma neutrofílica.

Material y Métodos: Se realizó una revisión bibliográfica actualizada. Se empleó el motor de búsqueda Google Académico y se consultaron artículos de libre acceso en las bases de datos Pubmed y Scielo y se revisaron 50 artículos.

Desarrollo: Los neutrófilos están presentes en las vías respiratorias del paciente con asma, se



activan y pueden liberar mediadores que promueven y prolongan los síntomas del asma, la presencia de neutrófilos puede ser mediada por interleucina 17(IL-17), la hipótesis de cambios en la microbiota, la obesidad y las infecciones, constituyen elementos primordiales en este tipo de enfermedad. Para aliviar los síntomas de estos pacientes, se necesita una terapia dirigida a disminuir la inflamación dominada por neutrófilos.

Conclusiones: El asma neutrofílica es una enfermedad crónica fenotípicamente heterogénea de las vías respiratorias, que implica

la participación de numerosas células inflamatorias y más de cien mediadores con múltiples efectos inflamatorios, como el broncoespasmo, la exudación plasmática, la hipersecreción de moco y la activación sensorial. Actualmente existen pocas drogas dirigidas contra la inflamación neutrofílica y la mayoría se encuentran en estudio con el objetivo de aliviar y mejorar las condiciones de vida de cada uno de los pacientes que sufren esta enfermedad.

Palabras claves: Asma, inmunológico, neutrófilos, asma neutrofílica.

ABSTRACT

Introduction: Bronchial asthma is a much more complex disease than initially thought; it is multifactorial and manifests itself in different clinical phenotypes; among them, we can mention neutrophilic asthma. **Objective:** To characterize neutrophilic asthma from a clinical and immunological point of view. **Material and methods.** An updated bibliographic review was made. Google Scholar search engine was used; free access articles were consulted in PubMed and SciELO databases and 50 of them were reviewed. **Development:** Neutrophils are present in the respiratory tract of patients suffering from asthma; once those neutrophils are activated, they can release mediators that promote and prolong the symptoms of the disease. The presence of neutrophils can be mediated by IL-17. The hypothesis on changes in the microbiota, obesity and infections are key points in this kind

of disease. To alleviate the symptoms of these patients, targeted therapy for neutrophil-dominated inflammation is needed. **Conclusions:** Neutrophilic asthma is a phenotypically heterogeneous chronic disease of the respiratory tract which involves numerous inflammatory cells and more than a hundred mediators with multiple inflammatory effects such as bronchospasm, plasma exudation, mucus hypersecretion and sensory activation. Currently, there are few drugs targeting neutrophilic inflammation and most of them are under study with the aim of alleviating and improving the living conditions in patients suffering from this disease.

Keywords: Asthma, immunological, neutrophils, neutrophilic asthma.



INTRODUCCIÓN

El asma bronquial es una enfermedad mucho más compleja de lo que inicialmente se consideraba, actualmente se habla de un síndrome que incluye entidades nosológicas que pueden presentar características comunes diferenciales.⁽¹⁾

La Organización Mundial de la Salud estima que en la actualidad afecta a 235 millones de personas en todo el mundo.^(1,2) Es multifactorial, se desarrolla en un individuo previamente susceptible, sobre el que interactúa una serie de factores que se pueden clasificar en dos tipos: unos, propios del huésped y otros, desencadenantes externos, como son: alergias, infecciones, exposición industrial, ingestión de sustancias químicas o drogas, ejercicios, vasculitis y otros.⁽²⁾

Se define como una enfermedad inflamatoria crónica de las vías respiratorias, en cuya patogenia intervienen diversas células y mediadores de la inflamación, condicionada en parte por factores genéticos y cursa con hiperrespuesta bronquial y una obstrucción variable al flujo aéreo, total o parcialmente reversible, ya sea por la acción farmacológica o espontáneamente.⁽²⁾

Tiene una gran repercusión social, debido a la repetición imprevista de cuadros paroxísticos y los diferentes grados de invalidez transitoria que representan una pérdida en valores de

producción por ausencias al trabajo o centros educacionales.^(2,3,4) Se manifiesta en diferentes fenotipos clínicos, entre ellos, el asma neutrofílica.⁽⁵⁾

El concepto de asma neutrofílica representa una forma fisiopatológica y clínica distinta de asma que ha sido reconocida recientemente.^(5,6) Los análisis de esputos han revelado la presencia de enfermedad no eosinofílica en el 25-50 % de los adultos con asma sintomática y en el 50 % de las ocupacionales. Se define como asma con demostración de hiperrespuesta bronquial en no fumadores que en su esputo tienen un recuento de neutrófilos ≥ 76 % o bien > 65 % en dos ocasiones o en fumadores sin obstrucción bronquial fija.^(5,6,7)

El asma neutrofílica se reportó por primera vez en las biopsias bronquiales, pero se define con mayor frecuencia como pacientes con recuentos altos de neutrófilos en el esputo (40-70 %).^(7,8) La neutrofilia en el esputo está relacionada con el asma grave, una falta relativa de respuesta a la terapia con corticosteroides y la obstrucción crónica del flujo de aire y se informa que ocurre en las exacerbaciones agudas.^(7,8,9)

El **objetivo** de la presente investigación es caracterizar clínica e inmunológicamente el asma neutrofílica.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó una revisión bibliográfica sobre el tema, empleando la bibliografía actualizada. Se empleó el motor de búsqueda Google Académico y se consultaron artículos de libre acceso en las

bases de datos Pubmed y Scielo, de la Biblioteca Virtual de Salud.

Se tomaron como referencia las publicaciones de los últimos 5 años en el período comprendido de



septiembre de 2015 a mayo de 2019. Se utilizaron los términos de búsqueda según los descriptores del DeCS y MeSH.

Se revisaron 50 artículos, de estos, 48 estaban en

idioma inglés y 2 en español. A partir de la lectura, interpretación, análisis e integración de la información de cada fuente se reflejaron los resultados en el texto.

DESARROLLO

El asma es una enfermedad compleja con un componente inflamatorio significativo. Según el tipo de células inflamatorias en el esputo, se puede dividir en cuatro fenotipos: asma eosinofílica, asma neutrofílica, asma granulocítica mixta y asma paucigranulocítica.^(1,2,3)

En su fisiopatología intervienen múltiples tipos celulares. La presencia de eosinófilos, la célula generalmente asociada con enfermedades alérgicas, no explica completamente la inflamación que se encuentra en el asma. Los neutrófilos están presentes en las vías respiratorias del paciente con asma en circunstancias especiales y pueden representar un diferente fenotipo de asma.^(10,11) Los neutrófilos se activan y pueden liberar mediadores que promueven y prolongan los síntomas del asma. La creciente evidencia sugiere que los neutrófilos pueden ser actores centrales con un papel importante en el proceso inflamatorio pulmonar presente en el asma.

Características del neutrófilo en relación con el asma neutrofílica

Tienen un papel fundamental en la respuesta inmune innata. Su papel principal es eliminar los microbios invasores, proceso que se sigue de la liberación de enzimas granulares, proteínas y moléculas reactivas de oxígeno. Tienen una vida media de 6-8 horas y su producción en la médula

ósea (MO) está controlada por una citocina: G-CSF (factor estimulante de colonia de granulocitos). El pulmón no es un lugar de residencia habitual de los neutrófilos. En situaciones de inflamación crónica, la vida media de los neutrófilos puede verse ampliada hasta 3-5 días. Una vez en los tejidos inflamados, los neutrófilos pueden retornar a la sangre o incluso a órganos linfáticos. En el caso del asma grave, en especial durante una exacerbación, podría haber una variación en los diferentes porcentajes habituales de neutrófilos como consecuencia de la liberación de una serie de mediadores desde la célula epitelial: leucotrieno B₄ (LTB₄), interleucina 8 (IL-8), interleucina 1 beta (IL-1 β), interleucina 17 alfa (IL-17 A). Estos factores podrían aumentar la vida media de los neutrófilos y su potencial inflamatorio y también ayudar a su potencial transformación en otras células, como la célula híbrida neutrófilo-célula presentadora de antígeno (APC), que puede interactuar con las células T para implementar una respuesta inmune predominantemente neutrofílica. Hay varias quimiocinas que se han implicado en el reclutamiento de neutrófilos en las vías aéreas, como IL-8, CXCL10 o CCL2, habiéndose encontrado niveles de estos mediadores elevados en el esputo. Como una de las quimiocinas para los neutrófilos, la IL-8 puede promover la migración de los neutrófilos al sitio



de la inflamación. Estudios previos han demostrado que el reclutamiento de neutrófilos inducido por la IL-8 aumenta la liberación de dióxigeno (O₂), la metaloproteinasa de la matriz-9 (MMP-9), LTB₄ y el factor de activación de las plaquetas (PAF).^(12,13,14)

Inmunopatogenia del asma neutrofílica

Es el fenotipo inflamatorio predominante en un porcentaje de asmáticos, que existe evidencia de que la presencia de neutrófilos puede ser mediada por IL-17, aunque hay cierta controversia al respecto, y hay una relación entre neutrofilia e infección subclínica por gérmenes patógenos. Esto origina la hipótesis de que cambios en la microbiota podrían aumentar la respuesta inflamatoria mediada por IL-17 y, como resultado de esto, la presencia de neutrófilos en el árbol bronquial.^(15,16)

La exposición a varios irritantes no alérgicos ambientales induce inflamación neutrofílica de la vía aérea y obstrucción bronquial en estudios experimentales y epidemiológicos. La amplia variedad de tales estímulos incluye el ozono, material particulado, infecciones virales y bacterianas, endotoxinas, humo del cigarrillo e irritantes ocupacionales.^(17,18,19)

Factores endógenos como la obesidad se han relacionado con la inflamación neutrofílica. Se considera actualmente la obesidad como un fenotipo distinto de asma, caracterizado por recuento elevado de neutrófilos en esputo y sangre, y una respuesta disminuida a corticoides. El aumento de los neutrófilos se ha visto en las mujeres asmáticas obesas y no en los hombres. El índice de masa corporal se correlaciona positivamente con el porcentaje de neutrófilos.

Los tejidos adiposos producen una serie de mediadores proinflamatorios como la leptina, la adiponectina, el TNF α (factor de necrosis tumoral alfa) y la IL-6 (interleucina 6), todos los que inducen inflamación neutrofílica.^(20,21,22,23,24)

Las infecciones bacterianas o virales y agentes no infecciosos son capaces de dañar la vía aérea con estimulación acompañante de la señalización de los *Toll-like receptors* (TLR) e iniciar la respuesta inflamatoria innata. Sin embargo, aún no se sabe cuáles de los componentes principales de los contaminantes inducen las respuestas TLR y cuáles segundos mensajeros, como los patrones moleculares asociados al daño (DAMPs), están involucrados. El material particulado estimula las células epiteliales de la vía aérea humana a producir IL-8 de una forma dependiente de TLR2. La activación de los TLR induce un cambio hacia las respuestas Th1 (linfocitos T cooperadores tipo 1) y Th17 (linfocitos T cooperadores tipo 17), las que son las principales citoquinas responsables del reclutamiento de neutrófilos hacia la vía aérea. Las citoquinas secretadas por las células Th17 inducen mediadores que promueven la granulopoyesis y la consecuente proliferación y acumulación de los neutrófilos. Los neutrófilos ejercen una acción amplificadora sobre las citoquinas Th1 y Th17.⁽²⁵⁾

Los neutrófilos maduran las células dendríticas derivadas de los monocitos para inducir la proliferación de las células T y la polarización hacia el fenotipo celular Th1. La inflamación neutrofílica podría relacionarse con la remodelación de la vía aérea: la elastasa del neutrófilo (EN) puede causar cambios morfológicos, incluye metaplasia de las glándulas



mucosas, hipersecreción mucosa, daño epitelial y disrupción de las fibras elásticas. La mieloperoxidasa (MPO) liberada por los neutrófilos genera ácido hipocloroso, el que puede dañar el tejido de sostén vecino. La elastasa del neutrófilo y la MMP-9 (metalopeptidasa de la matriz 9) derivada del neutrófilo destruyen las fibras de elastina en las vías aéreas distales y resultan cambios tipo enfisema y atrapamiento aéreo. Estos datos apoyan la posibilidad de que los mediadores liberados por los neutrófilos sean capaces de remodelar la vía aérea del asmático.^(26,27)

Las células Th17 parecen tener un importante rol en el asma grave, especialmente en el reclutamiento y la expansión de neutrófilos; se caracterizan por la producción de IL-17A, IL-17F, IL-21 e IL-22. Su diferenciación está regulada por la IL-23, estructuralmente emparentada con la IL-12. La IL-17A/F induce la liberación de quimiocinas como CXCL1 (GRO α), CXCL8 (IL-8) y GM-CSF (factor estimulador de colonias de granulocitos y monocitos) por las células epiteliales y células del músculo liso, sustancias relacionadas con la infiltración neutrofílica. La IL-17A/F actúa sobre una multiplicidad de células que responden con la sobreproducción de citocinas proinflamatorias, quimiocinas y metaloproteasas.^(28,29,30)

Se ha encontrado que los niveles de IL-17 están elevados en los tejidos bronquiales, el esputo, el suero y los fluidos de lavado broncoalveolar en pacientes con asma. La IL-17 no solo induce la secreción del factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) de macrófagos y células de fibroblastos para promover la diferenciación de

células progenitoras CD34 (antígeno de diferenciación 34) en neutrófilos, sino que también aumenta la secreción de moco como resultado de la metaplasia de moco de las vías aéreas y promueve la activación de macrófagos y fibroblastos, lo que resulta en la remodelación de las vías respiratorias. Además, la IL-17 induce a las células endoteliales a secretar moléculas de adhesión, como la molécula de adhesión celular vascular (VCAM-) 1 y la molécula de adhesión celular intercelular (ICAM-) 1, a través de una vía dependiente de p38 / MAPK (proteínas cinasas). Esto resulta en la infiltración y adhesión de los neutrófilos en los sitios de inflamación en pacientes con asma. Además, las células T citotóxicas (Tc) 17 promueven la diferenciación de las células Th17 a través del contacto directo con las células en un modelo animal de meningitis autoinmune. Las células Tc17 también influyen en la inflamación en sus etapas iniciales al mejorar la patogenicidad de las células Th17. Las células Tc17 y Th17 están enriquecidas en la sangre periférica de los asmáticos (y en los pulmones y bazo de modelos de ratón con asma), lo que demuestra que las células Tc17 y Th17 podrían contribuir directamente a la patogénesis del asma.^(28,29,30)

Otros estudios han encontrado que la IL-6 facilita en la médula ósea la liberación leucocitos polimorfonucleares (PMN) en la sangre periférica, lo que aumenta la unión de la PMN a las células endoteliales vasculares, e inhibe la apoptosis espontánea en los neutrófilos. En contraste, los neutrófilos pueden producir IL-6 a través de las vías de señalización ERK1 / 2 y p38 / MAPK, que se activan mediante C5a



(complemento 5a). Los niveles elevados de IL-6 en pacientes asmáticos pueden dar lugar a una respuesta inflamatoria, indicada por la disminución del crecimiento de los fibroblastos y las células epiteliales, además de una alteración de la regeneración de los tejidos dañados por la inflamación de las vías respiratorias alérgicas. La IL-6 en combinación con el factor de crecimiento transformante (TGF) podría inducir la producción de células Th17 e inhibir la diferenciación de las células T reguladoras de las células T vírgenes.^(30,31,32)

Recientemente, se han explorado las funciones de la autofagia de neutrófilos y las trampas de ADN extracelular (NET) en el asma. Se informaron altos niveles de autofagia y NET en granulocitos de esputo, células de sangre periférica y fluidos broncoalveolares en asmáticos atópicos. La autofagia altera la función de los orgánulos celulares y las proteínas, y los envía a los lisosomas para su degradación a fin de mantener la homeostasis. Las especies reactivas de oxígeno liberadas por los neutrófilos y las infecciones microbianas pueden exacerbar el asma y modular la autofagia en los neutrófilos polinucleares y otras células. Se han identificado numerosas citoquinas y microproteínas involucradas en la producción de NET, y este proceso se puede desencadenar por la liberación extracelular de cromatina laxa. Más allá de eso, la autofagia y la producción de superóxido pueden afectar la formación de NET en las vías respiratorias de asma alérgicas. Las células Th17 parecen tener un importante rol en el asma grave, especialmente en el reclutamiento y la expansión de neutrófilos; se caracterizan por la producción de IL-17A, IL-

17F, IL-21 e IL-22. Su diferenciación está regulada por la IL-23, que está estructuralmente emparentada con la IL-12. La IL-17A/F induce la liberación de quimiocinas como CXCL1 (GRO α), CXCL8 (IL-8) y GM-CSF por las células epiteliales y células del músculo liso, sustancias relacionadas con la infiltración neutrofílica. La IL-17A/F actúa sobre una multiplicidad de células que responden con la sobreproducción de citocinas proinflamatorias, quimiocinas y metaloproteasas.^(33,34,35)

Características clínicas en el asma neutrofílica

Los neutrófilos están marcadamente elevados en las vías aéreas de los pacientes que mueren por un estatus asmático. Estudios histológicos revelan mayores cantidades de neutrófilos en las vías aéreas de asmáticos severos comparado con asmáticos más leves y controles normales. Varios estudios han mostrado que la inflamación neutrofílica se asocia con mala respuesta a los corticoides inhalados. Se ha visto, también, que los pacientes con asma refractaria son menos alérgicos y tienen mayor neutrofilia de la vía aérea comparado con asmáticos más leves. Además, la neutrofilia de la vía aérea se asocia con limitación persistente al flujo aéreo en pacientes con asma refractaria, mientras que la inflamación eosinofílica domina en los pacientes con obstrucción reversible.^(36,37,38,39,40) Por tanto, la inflamación neutrofílica podría estar relacionada con la obstrucción más severa al flujo aéreo. Según todo esto, queda claro que se necesitan otras estrategias de tratamiento, diferentes a los corticoides, para este subgrupo de asmáticos neutrofílicos.



Consideraciones sobre el tratamiento

Pocas drogas dirigidas contra la inflamación neutrofílica se han desarrollado en los últimos años. Para aliviar los síntomas de estos pacientes, reducir la frecuencia de las exacerbaciones agudas y mejorar su calidad de vida, se necesita una terapia dirigida para la inflamación dominada por neutrófilos. Los beta-2 agonistas de acción prolongada (LABA) atenúan la inflamación neutrofílica de la vía aérea al inhibir la producción de IL-8. Los macrólidos tienen propiedades antineutrofílicas, aunque los datos son conflictivos: algunos estudios demuestran que los macrólidos impactan directamente sobre los neutrófilos de la vía aérea, lo que sugiere que podrían ser más beneficiosos en el asma refractaria. Las estatinas también atenúan la liberación de citoquinas y quimioquinas proinflamatorias, como la IL-8, desde las células epiteliales alveolares. Esto podría contribuir a los efectos beneficiosos de las estatinas en el tratamiento de las enfermedades pulmonares inflamatorias asociadas con los neutrófilos. El inhibidor dual de la fosfodiesterasa (PDE) 3 y la PDE4 (RPL554) disminuyen en forma significativa los neutrófilos con un efecto broncodilatador y antiinflamatorio efectivos y bien tolerados. Un reciente estudio de seguridad y eficacia mostró que el antagonista del receptor CXCR2 (SCH527123) dirigido contra los neutrófilos, disminuye el número de neutrófilos en esputo en asmáticos severos, con menos exacerbaciones. Otro antagonista del receptor, el AZD8309, ha mostrado casi un 80 % de reducción en los neutrófilos en esputo después de una prueba de provocación con lipopolisacáridos (LPS) en

voluntarios sanos, lo que indica que este tratamiento podría ser útil para las enfermedades neutrofílicas de las vías aéreas, como el asma severa o la EPOC (enfermedad pulmonar obstructiva crónica). La suplementación oral con vitamina E (γ -tocoferol) disminuye el reclutamiento de neutrófilos en la vía aérea luego de la prueba de provocación con LPS en voluntarios sanos, sugiriendo también una terapia potencial para la prevención de las enfermedades inflamatorias neutrofílicas de la vía aérea. Se han realizado estudios relacionados en pacientes con asma que fueron tratados con antagonistas de CXCR2 para inhibir la infiltración de neutrófilos. Se realizó un estudio para investigar los efectos del antagonista de CXCR1 / CXCR2, SCH527123, sobre la médula ósea, la sangre periférica, los niveles de neutrófilos en las vías respiratorias y la migración de neutrófilos derivados de la médula ósea y la sangre periférica en pacientes con asma alérgica leve. Otros antagonistas de CXCR2, como AZD8309 y SB656933, también se han desarrollado para estudiar sus efectos terapéuticos en la inflamación neutrofílica. La orientación efectiva de las estructuras NET se aplicó en el tratamiento terapéutico para diversas enfermedades, incluida la psoriasis, el lupus eritematoso sistémico, la sepsis, los trastornos trombóticos y la infección por el virus de inmunodeficiencia humana-1 (VIH). Los neutrófilos experimentan altos niveles de autofagia y poseen cantidades elevadas de ADN de trampa extracelular de neutrófilos. Activan los neutrófilos y los eosinófilos, que exacerbaban el asma grave, destruyen las células epiteliales de las vías respiratorias y estimulan la



reacción inflamatoria en las células epiteliales de las vías respiratorias y los eosinófilos. El uso de la rhDNasa (DNasa I recombinante humana) puede reducir la resistencia de las vías respiratorias, mejorar la función pulmonar, inhibir la formación de trampas extracelulares eosinofílicas y detener la hiperplasia de las células caliciformes. El efecto de la rhDNasa en la trampa extracelular de neutrófilos es actualmente desconocido.⁽⁴¹⁾

Investigaciones recientes han demostrado la seguridad y la eficacia de la administración a largo plazo de macrólidos. Además de sus efectos antibacterianos, los macrólidos reducen los niveles de IL-8 y el número de neutrófilos en pacientes con asma neutrófilos refractarios, que alivian la inflamación de las vías respiratorias, inhiben la agregación de neutrófilos y atenúan la producción de elastasa de neutrófilos y MMP-9. El uso a largo plazo de medicamentos macrólidos aumenta las reacciones adversas a los medicamentos y promueve el desarrollo de resistencia antimicrobiana. Teniendo en cuenta los efectos adversos de los antibióticos, el uso a largo plazo de macrólidos para el tratamiento del asma debe abordarse con precaución.^(42,43)

Los inhibidores de la fosfodiesterasa (PDE) tienen una amplia gama de efectos y pueden ser útiles para tratar el asma neutrofílica. Los primeros estudios han demostrado que los inhibidores de la PDE inactivan la liberación de la elastasa y de los neutrófilos MMP-9 y también reducen la capacidad de los neutrófilos de adherirse a las células endoteliales vasculares.^(44,45)

Con respecto a la apoptosis de neutrófilos, se han encontrados nuevos conocimientos. En particular, la familia Bcl-2 ha sido bien estudiada

por su papel en la mediación de la apoptosis. Esto indica que los inhibidores de Bcl-2 pueden ser una opción terapéutica prometedora para el asma neutrofílica insensible a los corticosteroides.^(41,42,43,44)

La eficacia de los anticuerpos IL-17 se ha demostrado en otras enfermedades relacionadas con las células Th17. Sin embargo, queda por determinar si el anticuerpo IL-17 es efectivo para el asma. Los experimentos en un modelo de ratón de asma sugieren que los anticuerpos de IL-17 reducen los niveles de eosinófilos, linfocitos, neutrófilos, IL-4, IL-5 e IL-13 en el fluido de lavado broncoalveolar. Los anticuerpos monoclonales anti-IL-17R se espera que sean drogas biológicas efectivas para pacientes asmáticos no controlado, especialmente los que tengan inflamación neutrofílica.^(42,43,44,45)

También se ha estudiado un gran número de terapias complementarias. La teofilina inhibe la quimiotaxis de los neutrófilos y revierte la resistencia a los corticosteroides. Los antagonistas de los receptores de leucotrienos inhiben la generación de superóxido y la producción de LTB-4. Las estatinas atenúan la secreción de quimiocinas, como la IL-6, al tiempo que aumentan la actividad de los corticosteroides y otros como diferentes anticuerpos monoclonales.^(46,47,48,49,50)

Consideramos que el presente artículo abarca características clínicas e inmunológicas del asma neutrofílica, entidad que muchas veces pasa de forma inadvertida por nuestros especialistas, considerando que el diagnóstico y el tratamiento de dichos pacientes son totalmente diferentes.



A pesar que la prevalencia de esta patología en relación con el asma de tipo alérgico es menor, su conocimiento es de gran utilidad para un diagnóstico certero y tratamiento adecuado.

CONCLUSIONES

Los neutrófilos son cruciales en la inflamación de las vías respiratorias en el asma aguda, persistente y con pobre respuesta al tratamiento esteroideo ya que pueden liberar citocinas y mediadores inflamatorios.

El asma neutrofílica no depende de las células T

Entre los principales aportes es que constituye una caracterización inmunológica y clínica de esta enfermedad, que pudiera ser un punto de partida para nuevas investigaciones tanto en la edad adulta como pediátrica.

(Th) 2 auxiliares, sino de las células Th1 y Th17, donde las infecciones tienen un papel crucial.

Actualmente hay pocas drogas dirigidas contra la inflamación neutrofílica y las existentes mejoran las condiciones de vida de cada uno de los pacientes.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Plaza V, Álvarez F, Calle M, Casanova C, Cosío BG, López Viña A, *et al.* Consensus on the Asthma-COPD Overlap Syndrome (ACOS) Between the Spanish COPD Guidelines (GesEPOC) and the Spanish Guide lines on the Management of Asthma (GEMA). Arch Bronco Neumol [Internet]. 2017 [Citado 05/04/2019];53(8):[Aprox 2 p.]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28495077>
2. Svenningsen S, Nair P. Endotipos del asma y una visión general de la terapia dirigida para el asma. Front Med (Lausanne) [Internet]. 2017 [Citado 05/04/2019];4:158. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29018800>
3. Howrylak JA, Moll M, Weiss ST, Raby BA, Wu W, Xing EP. Gene expression profiling fasth maphenotypes demonstrates molecular signature of asthma control. Journal of Allergy and Clinical Immunology [Internet]. 2016

[Citado 05/04/2019];137(5):1390-7. Disponible en:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26792209>

4. Lambrecht B, Hammad H. The immunology of asthma. Nature Immunology [Internet]. 2015 [Citado 07/03/2017];16(1):[Aprox. 2 p.]. Disponible en:

<http://www.nature.com/ni/journal/v16/n1/abs/ni.3049.html>

5. Nair P, Aziz-Ur-Rehman A, Radford K. Therapeutic implications of “neutrophilic asthma”. Curr Opin Pulm Med [Internet]. 2015 [Citado 05/04/2019]; 21:33-8. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25415406>

6. Loza MJ, Djukanovic R, Chung KF, Horowitz D, Ma K, Branigan P, *et al.* ADEPT (Airways Disease Endotyping for Personalized Therapeutics); U-BIOPRED (Unbiased Biomarkers for the Prediction of Respiratory Disease Outcome Consortium)



- investigators. Validated and longitudinally stable asthma map based on cluster analysis of the ADEPT study. *Respir Res* [Internet]. 2016 [Citado 05/04/2019];17:165. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27978840>
7. Bruijnzeel PL, Uddin M, Koenderman L. Targeting neutrophilic inflammation in severe neutrophilic asthma: ¿can we target the disease-relevant neutrophil phenotype?. *J Leukoc Biol* [Internet]. 2015 [Citado 05/04/2019];98:549-56. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25977288>
8. Alam R, Good J, Rollins D, Verma M, Chu H, Pham TH, *et al.* Airway and serum biochemical correlate of refractory neutrophilic asthma. *J Allergy Clin Immunol* [Internet]. 2017 [Citado 05/04/2019];140:1004-14. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28163052>
9. Zhang XY, Simpson JL, Powell H, Yang IA, Upham JW, Reynolds PN, *et al.* Full blood count parameters for the detection of asthma inflammatory phenotypes. *Clin Exp Allergy* [Internet]. 2014 [Citado 05/04/2019];44:1137-45. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24849076>
10. Nadif R, Siroux V, Boudier A, Le Moual N, Just J. Blood granulocyte patterns as predictors of asthma phenotypes in adults from the EGEA study. *European Respiratory Journal* [Internet]. 2016 [Citado 05/04/2019];48:1040-51. Disponible en: <https://erj.ersjournals.com/content/48/4/1040>
11. Simpson JL, Daly J, Baines KJ, Yang IA, Upham JW, Reynolds PN, *et al.* Airway dysbiosis: *Haemophilus influenzae* and *Tropheryma* in poorly controlled asthma. *Eur Respir J* [Internet]. 2016 [Citado 05/04/2019];47:792-800. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26647445>
12. Plaza V, Álvarez F, Calle M, Casanova C, Cosío BG, López Viña A, *et al.* Consensus on the Asthma-COPD Overlap Syndrome (ACOS) Between the Spanish COPD Guidelines (GesEPOC) and the Spanish Guidelines on the Management of Asthma (GEMA). *Arch Bronconeumol* [Internet]. 2017 [Citado 05/04/2019];53:443-9. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28495077>
13. Gorgojo E, Amérigo DA, [Domínguez Ortega J](#), [Quirce S](#). Non-eosinophilic asthma: current perspectives. *J Asthma Allergy* [Internet]. 2018 [Citado 05/04/2019];11:267-81. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30464537>
14. Pérez de Llano LA. Asma neutrofílica. *Rev Asma* [Internet]. 2017 [Citado 05/04/2019];2(2):172-8. Disponible en: <https://separcontenidos.es/revista3/index.php/revista/article/view/119/152>
15. Ricciardolo FLM, Sorbello V, Folino A, Gallo F, Massaglia GM, Favatà G. Identification of IL-17F/frequent exacerbator endotype in asthma. *J Allergy Clin Immunol* [Internet]. 2017 [Citado 05/04/2019];140:395-406. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27931975>



16. Liu W, Liu S, Verma M, Zafar I, Good JT, Rollins D, *et al.* Mechanism of TH2/TH17-predominant and neutrophilic TH2/TH17-low subtypes of asthma. *J Allergy Clin Immunol* [Internet]. 2017 [Citado 05/04/2019];139:1548-58. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27702673>
17. Durack J, Lynch S, Nariya S, Bhatka NR, Beigelman A, Castro M, *et al.* National Heart, Lung, and Blood Institute's "AsthmaNet". Features of the bronchial bacterial microbiome associated with a topy, asthma, and responsiveness to inhaled corticosteroid treatment. *J Allergy Clin Immunol* [Internet]. 2017 [Citado 05/04/2019];140:63-75. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27838347>
18. Green BJ, Wiriyaichaiorn S, Grainge C, Rogers GB, Kehagia V, Lau L, *et al.* Potentially Pathogenic Airway Bacteria and Neutrophilic Inflammation in Treatment Resistant Severe Asthma. *PLoS One* [Internet]. 2014 [Citado 05/04/2019];9:e100645. Disponible en: <https://www.journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0100640>
19. Ray A, Kolls JK. Neutrophilic inflammation in asthma and association with disease severity. *Trends Immunol* [Internet]. 2017 [Citado 05/04/2019];38:942-54. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28784414>
20. Lu KD, Billimek J, Bar Yoseph R, Radom Aizik S, Cooper DM, Anton Culver H. Sex Differences in the Relationship between Fitness and Obesity on Risk for Asthma in Adolescents. *J Pediatr* [Internet]. 2016 [Citado 05/04/2019];176:36-42. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27318375>
21. Castro Rodriguez JA. A new child hood asthma phenotype: obese with early menarche. *Paediatr Respir Rev* [Internet]. 2016 [Citado 05/04/2019];18:85-9. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26644272>
22. Dumas O, Varraso R, Gillman MW, Field AE, Camargo CA. Longitudinal study of maternal body mass index, gestational weight gain, and offspring asthma. *Allergy* [Internet]. 2016 [Citado 05/04/2019];71:1295-304. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26969855>
23. Forno E, Weiner DJ, Mullen J, Sawicki G, Kurland G, Han YY, *et al.* Obesity and Airway Dysanapsis in Children with and without Asthma. *Am J Respir Crit Care Med* [Internet]. 2017 [Citado 05/04/2019];195:314-23. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27552676>
24. Peters U, Dixon AE, Forno E. Obesity and asthma. *J Allergy Clin Immunol* [Internet]. 2018 [Citado 05/04/2019];141(4):1169-79. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29627041>
25. Earl CS, An SQ, Ryan RP. The changing face of asthma and its relation with microbes. *Trends in Microbiology* [Internet]. 2015 [Citado 05/04/2019];23(7):408-18. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25840766>



26. [Gao H](#), [Ying S](#), [Dai Y](#). Pathological Roles of Neutrophil-Mediated Inflammation in Asthma and Its Potential for Therapy as a Target. *J Immunol Res* [Internet]. 2017 [Citado 05/04/2019];2017:37430-48. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29359169>
27. Wu XJ, Newbold MA, Haynes CL. Recapitulation of *in vivo*-like neutrophil transendothelial migration using a microfluidic platform. *Analyst* [Internet]. 2015 [Citado 05/04/2019];140(15):5055-64. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26087389>
28. Kuo CS. T-helper cell type 2 (Th2) and non-Th2 molecular phenotypes of asthma using putative transcriptomics in U-BIOPRED. *Eur Respir J* [Internet]. 2017 [Citado 05/04/2019];49(2):[Aprox. 2 p.]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28179442>
29. Sorbello V, Ciprandi G, Di Stefano A, Massaglia GM, Favatà G, Conticello S, *et al*. Nasal IL-17F is related to bronchial IL-17F/neutrophilia and exacerbations in stable atopic severe asthma. *Allergy* [Internet]. 2015 [Citado 05/04/2019];70:236-40. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25394579>
30. Ventura I, Vega A, Chacon P. Neutrophils from allergic asthma patients produce and release metalloproteinase-9 upon direct exposure to allergens. *Allergy* [Internet]. 2014 [Citado 05/04/2019];69(7):898-905. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24773508>
31. [Grunwell JR](#), [Stephenson ST](#), [Tirouvanziam R](#), [Brown LAS](#), [Brown MR](#), [Fitzpatrick AM](#). Children with neutrophil-predominant severe asthma have proinflammatory neutrophils with enhanced survival and impaired clearance. *J Allergy Clin Immunol Pract* [Internet]. 2019 [Citado 05/04/2019];7:516-25. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30193935>
32. Mortaz E, Alipoor SD, Adcock IM, Mumby S, Koenderman L. Up date on neutrophil function in severe inflammation. *Front Immunol* [Internet]. 2018 [Citado 05/04/2019];9:2171. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30356867>
33. Pham DL, Kim SH, Losol P. Association of autophagy related gene polymorphisms with neutrophilic airway inflammation in adult asthma. *The Korean Journal of Internal Medicine* [Internet]. 2016 [Citado 05/04/2019];31(2):375-85. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26701229>
34. Pham DL, Ban GY, Kim SH. Neutrophil autophagy and extracellular DNA traps contribute to airway inflammation in severe asthma. *Clinical & Experimental Allergy* [Internet]. 2017 [Citado 05/04/2019];47(1):57-70. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26701229>
35. Vargas A, Roux Dalvai F, Droit A, Lavoie JP. Neutrophil-derived exosomes: a new mechanism contributing to airway smooth muscle remodeling. *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology* [Internet]. 2016 [Citado 05/04/2019];55(3):450-61. Disponible en:



<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27105177>

36. Fajt ML, Wenzel SE. Asthma phenotypes and the use of biologic medications in asthma and allergic disease: the next steps to ward personalized care. *J Allergy Clin Immunol* [Internet]. 2015 [Citado 05/04/2019];135(2):299-310. Disponible en:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25662302>

37. Quirce S, Campo P, Domínguez Ortega J. New developments in work-related asthma. *Expert Rev Clin Immunol* [Internet]. 2017 [Citado 05/04/2019];13(3):271-81. Disponible en:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27653257>

38. Chang HS, Lee TH, Jun JA. Neutrophilic inflammation in asthma: mechanisms and therapeutic considerations. *Expert Rev Respir Med* [Internet]. 2017 [Citado 05/04/2019];11(1):29-40. Disponible en:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27918221>

39. Panettieri RA. Neutrophilic and pauci-immune phenotypes in severe asthma. *Immunol PI3Kd, phosphatidylinositol 3-kinase delta. Allergy Clin North Am* [Internet]. 2016 [Citado 05/04/2019];36(3):569-79. Disponible en:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27401627>

40. Hilvering B, Vijverberg SJH, Jansen J. Diagnosing eosinophilic asthma using a multivariate prediction model based on blood granulocyte responsiveness. *Allergy* [Internet]. 2017 [Citado 05/04/2019];72(8):1202-11. Disponible en:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28029172>

41. Tsilogianni Z, Ntontsi P, Papaioannou AI, Bakakos P, Loukides S. Biomarkers Guided Treatment Strategies in Adult Patients with Asthma: ¿Ready for the Clinical Field?. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)* [Internet]. 2017 [Citado 05/04/2019];65(1):1-9. Disponible en:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27271573>

42. 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* [Internet]. 2017 [Citado 05/04/2019];390:659-68. Disponible en:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28687413>

43. Chung KF. Asthma phenotyping: a necessity for improved therapeutic precision and new targeted therapies. *J Intern Med*. [Internet]. 2016 [Citado 05/04/2019];279(2):192-204. Disponible en:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26076339>

44. Samitas K, Zervas E, Gaga M. T2-low asthma: current approach to diagnosis and therapy. *Curr Opin Pulm Med* [Internet]. 2017 [Citado 05/04/2019];23:48-55. Disponible en:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27798418>

45. Rooks CR, Van Dalen CJ, Harding E, Hermans IF, Douwes J. Effects of treatment changes on asthma phenotype prevalence and airway neutrophil function. *BMC Pulm Med* [Internet].



2017 [Citado 05/04/2019];17(1):169.Disponible en:

<https://bmcpulmed.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12890-017-0511-6>

46. Aaron SD. Reevaluation of diagnosis in adults with physician-diagnosed asthma. JAMA [Internet]. 2017 [Citado 05/04/2019];317(3):269-79.Disponible en:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28114551>

47. Mc Cracken JL. Diagnosis and management of asthma in adults: A review. JAMA [Internet]. 2017 [Citado 05/04/2019];318(3):279-90. Disponible en:

<https://jamanetwork.com/journals/jama/article-abstract/2643767>

48. Bonsignore MR. Advances in asthma pathophysiology: Stepping forward from the mauriziovignola experience. Eur Respir Rev [Internet]. 2015 [Citado

05/04/2019];24(135):30-9.Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25726552>

49. Ortega HG. Mepolizumab treatment in patients with severe eosinophilic asthma. N Engl J Med [Internet]. 2014 [Citado 05/04/2019];371(13):1198-207.Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa1403290>

50. Castro M. Reslizumab for inadequately controlled asthma with elevated blood eosinophil counts: Results from two multicentre, parallel, double-blind, randomised, placebo-controlled, Phase 3 trials. Lancet Respir Med [Internet]. 2015 [Citado 05/04/2019];3(5):355-66. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25736990>

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existen conflictos de intereses.

Contribución de autoría

JSBH: idea del trabajo, búsqueda y análisis de la información, conformación del informe final.

CIA: Búsqueda y análisis de la información, revisión del informe final.

MLL: revisión del informe final.

Todos los autores participaron de la redacción del artículo, y han leído, revisado y aprobado el texto final.

