

HACIA UN MEJOR CONTROL DE NUESTROS PACIENTES CON ASMA

Manuel Alcántara Villar
(Coordinador)



un
i Universidad
Internacional
de Andalucía
A

CAPÍTULO 8

MANEJO ACTUAL DEL PACIENTE CON ASMA GRAVE MAL CONTROLADO

GERARDO PÉREZ CHICA, CELIA LACÁRCEL BAUTISTA
Y MARÍA LÓPEZ LÓPEZ

*Unidad de Gestión Clínica de Aparato Respiratorio.
Hospital Universitario de Jaén*

Introducción

El asma grave constituye un problema de transcendencia mundial, especialmente el asma grave no controlada (AGNC), en comparación con el asma moderada o leve. La introducción de guías y protocolos nacionales e internacionales para la gestión diaria de el asma han logrado considerables beneficios para los pacientes con este nivel de gravedad, especialmente a través del enfoque en reducir la inflamación de las vías respiratorias y la frecuencia de exacerbaciones hacia un mejor control de la misma. El asma grave se caracteriza por la necesidad de precisar múltiples fármacos y a altas dosis para su tratamiento (escalones 5-6 en la Guía Española para el manejo del Asma –GEMA- y 4-5 de la Iniciativa Global para el Diagnóstico y Tratamiento del Asma -GINA-), incluyendo tanto a pacientes controlados, como a no controlados.

La prevalencia del asma grave entre los pacientes asmáticos varía de un país a otro y se estima que un 50% de estos pacientes graves tienen un mal control de su enfermedad. La prevalencia del asma grave varía de un país a otro (18% en Europa occidental, 19% en Estados Unidos y 32% en Europa central). En nuestro

país, en un estudio realizado en 2011, la prevalencia del asma grave con mal control según criterio médico fue de un 3,9% del total de asmáticos

Para optimizar el manejo de estos pacientes es necesario un correcto diagnóstico, realizar un seguimiento estrecho y sin duda ofrecerle el mejor tratamiento disponible, incluyendo los nuevos avances farmacológicos, como son los anticuerpos monoclonales. En los últimos años, los distintos documentos de consenso y guías de práctica clínica (GPC) sobre Asma Grave y que abordan medidas diagnóstico-terapéuticas destinadas a grupos de pacientes que a pesar de emplear todo el arsenal terapéutico, conseguir una adherencia terapéutica óptima, educarlos en su patología y realizar un abordaje sistematizado de la misma no consiguen controlar su enfermedad, apreciándose en sus protocolos y árbol de toma de decisiones la incorporación de nuevos biomarcadores y tratamientos biológicos que objetivan un impacto directo en reducir el número de exacerbaciones, disminuir el uso de corticoides sistémicos y mejorar la calidad de vida de estos pacientes. Estas herramientas dirigidas a los distintos fenotipos, es sin duda, una apuesta terapéutica orientada a la medicina personalizada. En las Figuras 1 y 2 se detallan, respectivamente, las propuestas actuales del tratamiento del paciente asmático en los distintos escalones terapéuticos de las guías GEMA y GINA.

2. ¿Qué es el Asma Grave No Controlado?

El asma grave constituye un síndrome heterogéneo con múltiples variantes clínicas. En la última revisión de la guía GEMA se define al asma grave no controlada como la enfermedad asmática que persiste mal controlada pese a recibir tratamiento con una combinación de GCI/LABA, a dosis elevadas en el último año, o bien glucocorticoides orales durante al menos seis meses del mismo periodo (basado en parte en la Task Force ERS/ATS 2013). La falta de control será objetivada mediante cualquiera de las siguientes características:

- $ACT < 20$ o $ACQ > 1,5$.
- ≥ 2 exacerbaciones graves o haber recibido ≥ 2 ciclos de glucocorticoides orales (de ≥ 3 días cada uno) en el año previo.
- ≥ 1 hospitalización por exacerbación grave en el año previo.
- Limitación crónica del flujo aéreo (relación $FEV1/FVC < 70\%$ o $FEV1 < 80\%$, tras broncodilatador), pero que revierte tras ciclo de glucocorticoide oral (30 mg/día durante 2 semanas).

MANEJO ACTUAL DEL PACIENTE CON ASMA GRAVE MAL CONTROLADO

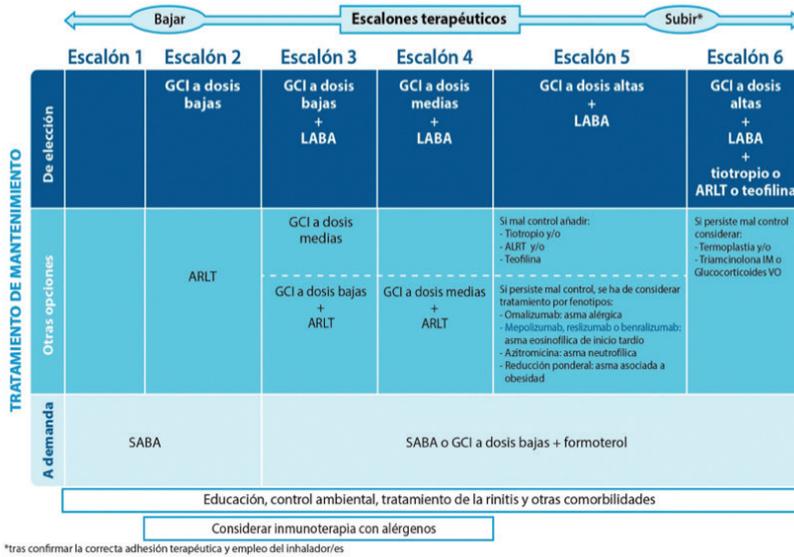


Figura 1: Escalones terapéuticos del tratamiento de mantenimiento del asma en adultos según la Guía Española Manejo del Asma (GEMA). Fuente: Guía GEMA 4.4 www.gemasma.com

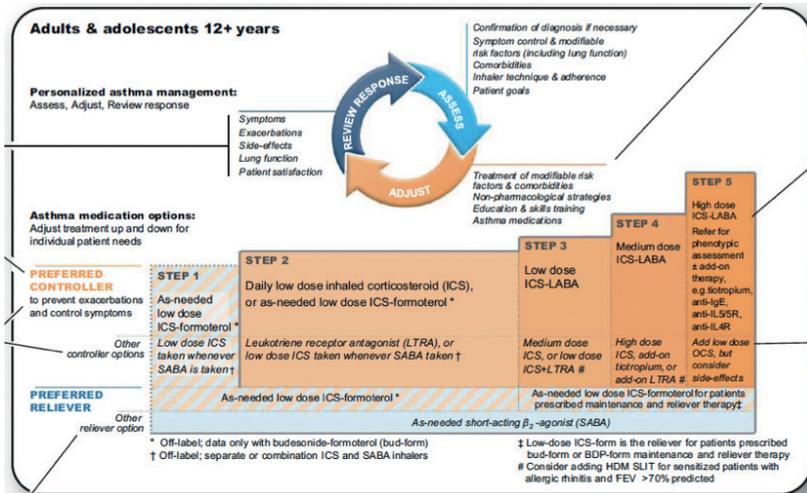


Figura 2. Estrategia de tratamiento para adultos y adolescentes. Global Initiative for Asthma (GINA) 2019. Fuente: Global Initiative for Asthma, www.ginasthma.org

En la actualidad, se considera que establecer el fenotipo de asma en los pacientes con un AGNC, a diferencia de las formas menos graves de la enfermedad, constituye parte de la acción diagnóstica evaluativa a realizar en dichos enfermos, pues puede conllevar un tratamiento diferencial. En el asma grave se han podido identificar, hasta la fecha al menos cuatro fenotipos/endotipos razonablemente bien definidos, atendiendo a la historia natural, la patobiología, las peculiaridades clínicas y la respuesta terapéutica. La guía GEMA distingue los siguientes fenotipos de asma grave: asma alérgica grave, asma eosinofílica grave de comienzo tardío, asma no atópica grave del adulto asociada con obesidad y asma neutrofílica de inicio en la edad adulta. Cada uno de estos fenotipos implica un tratamiento diferenciado y personalizado distinto, abriendo las puertas, sobre todo en los casos de pacientes con asma alérgico ó con asma eosinofílica grave al tratamiento con terapias biológicas, en particular los anticuerpos monoclonales (AcMo) frente a dianas selectivas.

A continuación se repasarán los distintos tratamientos biológicos que se utilizan en nuestro país, y algún otro que posiblemente en un futuro próximo lo tendremos disponible, con los que podríamos intentar mejorar la situación clínica de este grupo de pacientes.

3. ¿Qué terapias biológicas disponemos en el tratamiento del Asma Grave No Controlada?

3.1. Generalidades

El primer reto que debemos asumir sería el del diagnóstico de asma grave y este debe realizarse en unidades o centros especializados en asma, mediante un abordaje multidisciplinar que se llevará a cabo de forma secuencial, en una serie de visitas de seguimiento, durante un tiempo no inferior a 6 meses.

Las primeras medidas a adoptar valoran fundamentalmente las características clínicas (edad de inicio, síntomas alérgicos, afectación de la vía aérea superior, IMC, existencia de EREA, prick-test), pruebas funcionales respiratorias (espirometría con prueba broncodilatadora y broncoconstrictora) y biomarcadores (eosinófilos, IgE y periostina en sangre, eosinófilos y neutrófilos en el esputo inducido, FENO), siendo los pacientes clasificados según los distintos fenotipos de asma

grave anteriormente mencionados. Para la GEMA, el término AGNC aglutina dos variedades:

- Asma difícil de tratar. Es el AGNC por causas externas a la propia enfermedad. Básicamente por el bajo cumplimiento del tratamiento, la presencia de comorbilidades, los agravantes y la exposición a desencadenantes.
- Asma refractaria al tratamiento. Son el resto de los casos de AGNC en los que, tras descartar los factores externos de un asma de difícil control, la enfermedad sigue sin estar controlada por la respuesta parcial al tratamiento.

La heterogeneidad de la inflamación en la vía respiratoria en el asma grave ha llevado al reconocimiento de diferentes endotipos graves de asma. Están en estudio y desarrollo numerosos biomarcadores orientados para identificar estos endotipos y para guiar el uso de agentes biológicos específicos en los pacientes que permanecen sin control, a pesar de estar utilizando altas dosis de corticosteroides inhalados y broncodilatadores de acción prolongada o corticosteroides orales. En el asma grave refractaria, tanto la comprensión de los mecanismos fisiopatológicos subyacentes de inflamación de las vías respiratorias y la identificación de biomarcadores adecuados en pacientes individuales son fundamentales para poder orientar la utilización de los productos biológicos y anticuerpos monoclonales que se dirigen a los procesos patológicos específicos.

El objetivo principal del tratamiento del asma es lograr y mantener el control de la enfermedad lo antes posible, además de prevenir las exacerbaciones y la obstrucción crónica al flujo aéreo y reducir al máximo su mortalidad y los efectos secundarios de la medicación. El tratamiento del asma se configura en un ciclo continuo que consta de evaluación, ajuste del tratamiento y revisión de la respuesta.

A continuación detallaremos los anticuerpos monoclonales de los que actualmente disponemos su uso y de algunos que todavía están en fase de aprobación: omalizumab en pacientes alérgicos graves con cifras de IgE elevadas; o mepolizumab, reslizumab y benralizumab en pacientes con exacerbaciones eosinofílicas recurrentes, caracterizados por presentar niveles elevados de eosinófilos en sangre y esputo a pesar de ser tratados con altas dosis de corticosteroides; y dupilumab que se dirige frente a las interleucinas 4 y 13 (IL-4 / IL-13).

En la figura 3 se detalla los puntos de actuación de las distintas moléculas empleadas para el control de la enfermedad.

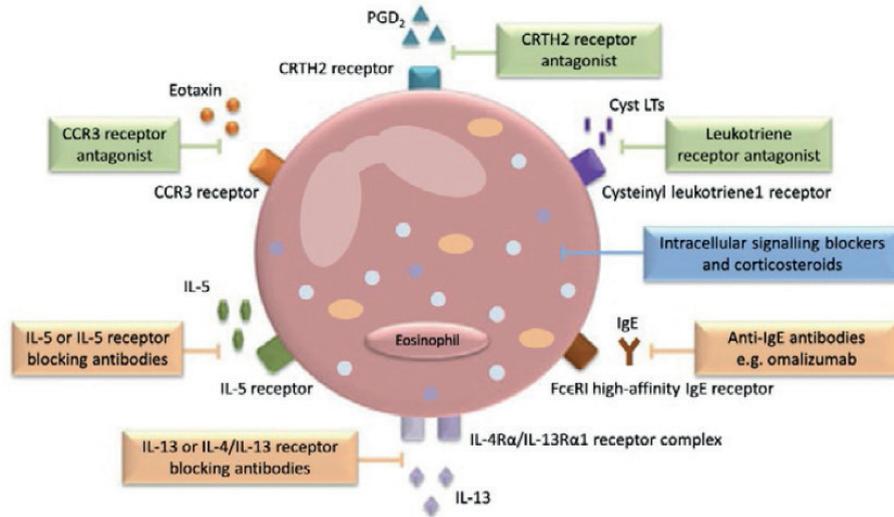


Figura 3. Diagrama esquemático de las terapias que potencialmente reducen la inflamación eosinofílica en el asma. Fuente: Referencia 17 (THOMSON, N.C. (2014). «Novel therapies targeting eosinophilic inflammation in asthma», *Clinical & Experimental Allergy* 44, pp. 462–468).

3.2. Anticuerpo monoclonal (AcMo) anti-IgE

3.2.1. Omalizumab, fué el primer fármaco con la indicación de asma grave alérgico utilizado en nuestro país en el año 2006. Es una terapia biológica aprobada para pacientes ≥ 6 años con asma persistente de moderada a grave, siendo el paciente alérgico a un alérgeno perenne, con valores de IgE en sangre comprendidos entre 30 y 1.500 UI/mL, no controlado con GCI+LABA. Evita la unión de la IgE a los receptores de alta y baja afinidad.

3.3. Inhibidores de la interleucina 5 (IL-5)

La interleucina (IL)-5 es una citoquina hematopoyética producida por diversas células como linfocitos Th2, eosinófilos, basófilos, mastocitos y células T natural killer, y es la principal citoquina moduladora de los eosinófilos. La IL-5 promueve la quimiotaxis, la activación y la degranulación de los eosinófilos, además de disminuir su apoptosis y prolongar su supervivencia. El receptor de la IL-5 (IL-5R) se

expresa tanto en basófilos como en eosinófilos, y está compuesto por 2 subunidades: una subunidad (IL-5R), específica para IL-5, y una subunidad-c (IL-5Rc) que es responsable de la señal de transducción y está compartida con las subunidades del receptor específicas de los receptores de IL-3 y del factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF). Se han desarrollado dos anticuerpos monoclonales para neutralizar la interleucina 5 (IL-5), mepolizumab y reslizumab, y otro, que bloquea la subunidad del receptor de IL-5 (IL-5R), benralizumab.

3.3.1. Mepolizumab. Es un AcMo IgG1 antiinterleucina 5 (anti-IL-5) humanizado, que se une a la IL-5 libre con alta afinidad y especificidad para prevenir que esta IL se una a la cadena del receptor de la IL-5 en la superficie de los eosinófilos.

3.3.2. Reslizumab. Es una IgG2 humanizada, que se administra por vía intravenosa, y reduce los eosinófilos en el esputo de pacientes con asma eosinofílica que está mal controlada con GCI a dosis altas en comparación con el placebo.

3.3.3. Benralizumab. Este AcMo IgG1 humanizado, dirigido a IL-5Ra y que atenúa la eosinofilia a través de la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos, ha mostrado una seguridad y tolerabilidad aceptables, mejorando la situación clínica en los pacientes asmáticos con mal control de la enfermedad y altos niveles de eosinófilos en sangre y / o esputo a pesar de mantener tratamiento con altas dosis de tratamiento con GCI.

3.4. Tratamiento contra IL-4 e IL-13 (fármaco todavía no comercializados en España)

La IL-4 y la IL-13 constituyen una importante diana terapéutica en el asma, ya que tienen un papel muy relevante en las respuestas de los linfocitos Th2 y en el cambio de isotipo de los linfocitos B para la síntesis de IgE, además de intervenir en la selección de mastocitos.

Dupilumab es un AcMo humanizado dirigido contra la subunidad del receptor de la IL-4, compartido con la IL-13. En los pacientes tratados con dupilumab

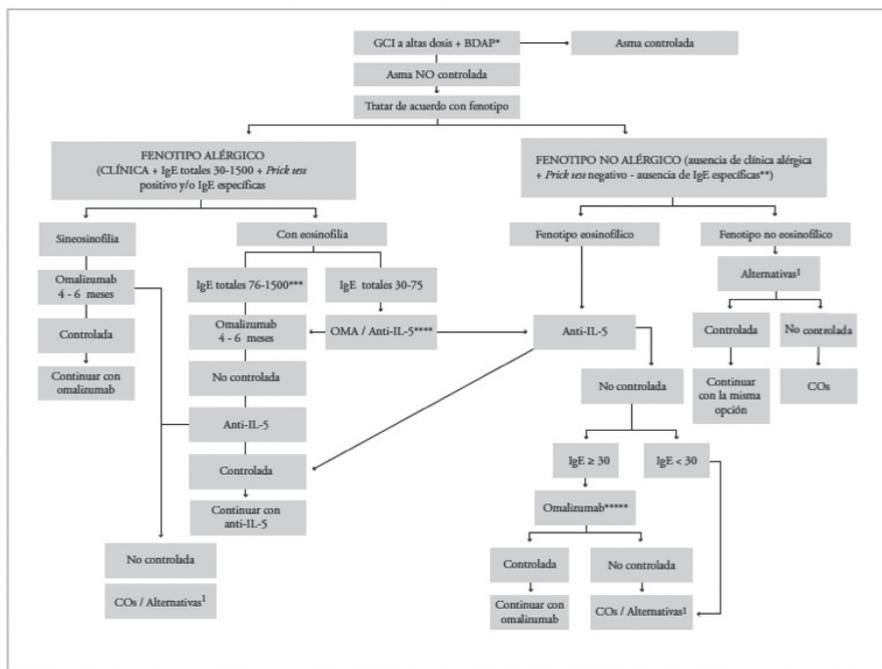
se registró una mejoría del pico flujo espiratorio (PEF) matutino y una disminución clínicamente significativa de los síntomas de asma evaluados con el ACQ5. También disminuyeron los despertares nocturnos y el uso de agonistas beta-2 de acción corta. La actividad biológica de dupilumab se reflejó en una marcada disminución del FeNO y de los niveles séricos de TARC (thymus and activation regulated chemokine), eotaxina-3 e IgE. Respecto a los efectos adversos, en los pacientes en tratamiento activo se presentaron más reacciones locales en el lugar de la inyección, nasofaringitis, náuseas y cefalea, y se produjo un caso de angioedema. Como conclusiones de este estudio, los autores indican que se confirma la participación de IL-4 e IL-13 en la inflamación de las vías respiratorias de los pacientes con asma persistente a pesar de recibir tratamiento con GCI, y destacan el efecto del dupilumab en la reducción de la frecuencia de exacerbaciones, aun después de suspender los GCI y los LABA.

4. ¿Cómo y cuándo emplear las terapias biológicas?

El Documento de Consenso de Asma Grave de Separ, en relación con estos tratamientos biológicos sistematiza de forma práctica su empleo (Figura 4) y concluye que:

- Omalizumab ha demostrado ser eficaz y efectivo en asmáticos alérgicos graves con IgE entre 30 y 1.500 UI/mL.
- Mepolizumab y Reslizumab han demostrado su eficacia en pacientes con asma persistente grave de fenotipo eosinofílico.
- Mepolizumab ha demostrado ser eficaz en AGNC con valores de eosinófilos superiores a 300/ μ l en sangre periférica en el último año o \geq 150/ μ l en el momento de la prescripción (la mayor eficacia se ha demostrado en pacientes con eosinófilos superiores a 500/ μ l).
- Reslizumab ha demostrado ser eficaz en AGNC con \geq 400 eosinófilos/ μ l en sangre periférica.
- Los resultados obtenidos con mepolizumab y reslizumab son similares, si bien las poblaciones estudiadas no son exactamente superponibles.
- Benralizumab podría tener indicaciones similares a los anti-IL-5.
- Dupilumab ha demostrado ser eficaz en la disminución de las exacerbaciones y en la mejoría de la función pulmonar en AGNC, independientemente de la concentración de eosinófilos en sangre periférica.

MANEJO ACTUAL DEL PACIENTE CON ASMA GRAVE MAL CONTROLADO



CSS: corticosteroides sistémicos; COs: corticosteroides orales; GCI: glucocorticoides inhalados (acrónimo en inglés: ICS); LABA: broncodilatador de acción prolongada. Alternativas: incluye la administración de azitromicina, termoplastia o pérdida de peso en función de las características del paciente.

* Pueden asociarse antileucotrienos y/o teofilinas. ** Eventualmente el prick test puede ser positivo por sensibilización alérgica, pero el paciente no debería tener clínica acompañante de alergia. *** En caso de presentar el paciente un valor de IgE superior a 1.500 UI/L se aconseja utilizar la dosis máxima de omalizumab prevista en la ficha técnica. **** Uso indistinto de omalizumab o anti-IL-5 (mepolizumab o reslizumab indistintamente). ***** En caso de tratarse de un paciente no alérgico, su administración se consideraría fuera de ficha técnica (uso compasivo).

Figura 4. Algoritmo terapéutico del Asma Grave. Fuente Referencia 1 (ALVAREZ, FJ. (2018). «Documento de consenso de asma grave en adultos». Monogr Arch Bronconeumol.(5):pp.57-74).

Las recomendaciones elaboradas y publicadas en ese mismo documento de consenso en relación con el tratamiento del paciente con asma grave con monoclonales son:

- En la mayoría de los pacientes con AGNC de fenotipo alérgico, omalizumab es la primera opción de tratamiento, independientemente de la concentración de eosinófilos.
- En AGNC de fenotipo eosinofílico de inicio tardío, están indicados los fármacos anti-IL-5 como primera opción.
- En asmáticos graves no controlados alérgicos con eosinófilos superiores a 300/ μ l en los que ha fracasado omalizumab, los anti-IL-5 son una alternativa válida.

Recientemente, GINA ha elaborado un documento sobre diagnóstico y tratamiento del asma grave. En la figura 5 se detalla el protocolo de actuación terapéutica en estos pacientes según propone esta iniciativa global.

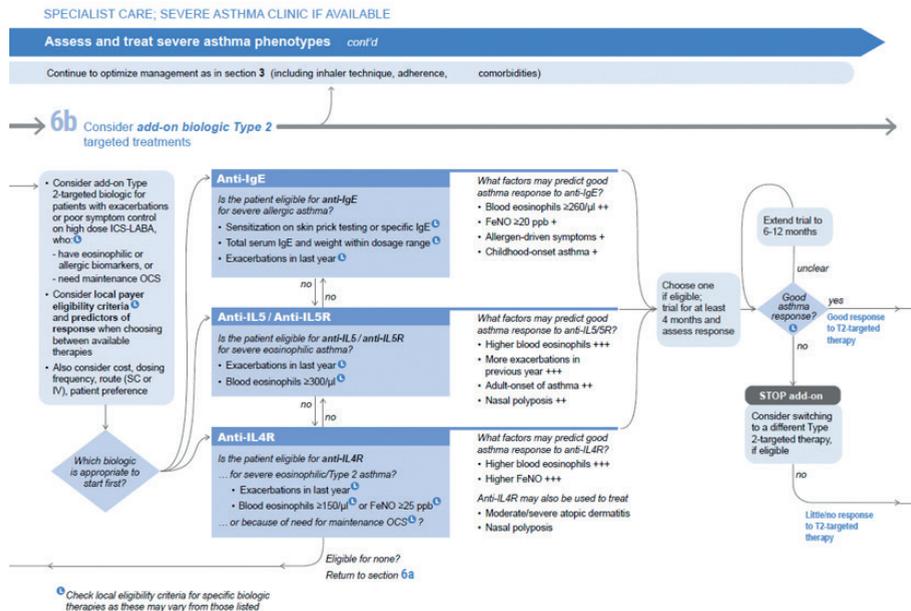


Figura 5. Evaluación y tratamiento del asma grave según GINA. (Fuente: Global Initiative for Asthma, www.ginasthma.org).

5. Conclusión

La era de los productos biológicos está transformando el manejo del asma grave; sin embargo, son necesarios nuevos estudios que nos ayuden a identificar de forma más precoz y precisa a este grupo de pacientes. No obstante, existen diferentes obstáculos en el tratamiento con agentes biológicos, como pueden ser el cruce de las diferentes vías en la patogénesis del asma que pueden originar la falta de éxito completo de estas terapias además de sus altos costos de producción y los posibles efectos secundarios. La aparición de nuevos biomarcadores y tratamientos biológicos podrán ayudarnos en los próximos años a un mejor control de la enfermedad asmática.

6. Bibliografía

- 1) ALVAREZ, FJ. (2018). «Documento de consenso de asma grave en adultos». Monogr Arch Bronconeumol, pp. 57-74
- 2) CASTRO, M. (2014). «Benralizumab, an anti-interleukin 5 receptor monoclonal antibody, versus placebo for uncontrolled eosinophilic asthma: a phase 2b randomised dose-ranging study», LancetRespirMed, pp. 879–890.
- 3) CASTRO, M. (2015). «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 3(5), pp. 355–366.
- 4) CHARRIOT, J (2016). «Future treatment for asthma», Eur Respir Rev 25, pp. 77–92.
- 5) CHUNG, KF. (2014). «ERS/ATS Guidelines on severe asthma», Eur Respir J 43, pp. 343–373
- 6) CISNEROS, C. (2015). «Normativa sobre asma grave no controlada », Arch Bronconeumol 51(5), pp. 235–246.
- 7) GLOBAL INITIATIVE FOR ASTHMA (GINA) (2019). «Global strategy for asthma management and prevention: NHLBI/WHO workshop report». Bethesda: National Institutes of Health, National Heart, Lung and Blood Institute .. Updated 2019. Disponible en: <http://www.ginasthma.org>

- 8) GINA. «Difficult-to-treat & severe asthma in adolescent and adult patients. Diagnosis and Management». Global initiative for asthma, 2019, www.ginasthma.org
- 9) GUÍA ESPAÑOLA PARA EL MANEJO DEL ASMA (GEMA) 4.4. (2019). «Guía española para el manejo del asma». Madrid: Luzón 5, S.A. Disponible en: <http://www.gemasma.com>
- 10) LOMMATZSCH, M. (2016). «Novel strategies for the treatment of asthma ». *Allergo J In* 25, pp. 11–17.
- 11) NATHAN, H. (2014). «Monoclonal antibodies for the treatment of refractory asthma» *Curr Opin Pulm Med* 20, pp. 87–94
- 12) ORTEGA, HG. (2014). «Mepolizumab treatment in patients with severe eosinophilic asthma», *N Engl J Med* 371, pp. 1198-207.
- 13) PAVORD, I. (2019). « Severe T2-high asthma in the biologics era: European experts' opinión» . *Eur Respir Rev* 28: 190054
- 14) PEREZ, G. (2015). «Asma grave no controlado: nuevos horizontes terapéuticos de futuro» en M. Alcántara (coordinador), *Nuevas fronteras en las enfermedades alérgicas respiratorias*, Sevilla: Universidad Internacional de Andalucía, pp. 202-215.
- 15) QUIRCE, S. (2017). «Biologics in the treatment of severe asthma », *Allergol Immunopathol (Madr)* 45(S1):45-49
- 16) REDDEL, HK. (2019). «GINA 2019: a fundamental change in asthma management» . *Eur Respir J* 53: 1901046
- 17) THOMSON, N.C. (2014). «Novel therapies targeting eosinophilic inflammation in asthma», *Clinical & Experimental Allergy* 44, pp. 462–468.
- 18) WENZEL, S. (2013). «Dupilumab in persistent asthma with elevated eosinophil levels», *N Engl J Med* 368, pp. 2455–2466.