

Nuevas fronteras en el tratamiento de las enfermedades alérgicas respiratorias



Manuel Alcántara Villar (coordinador)

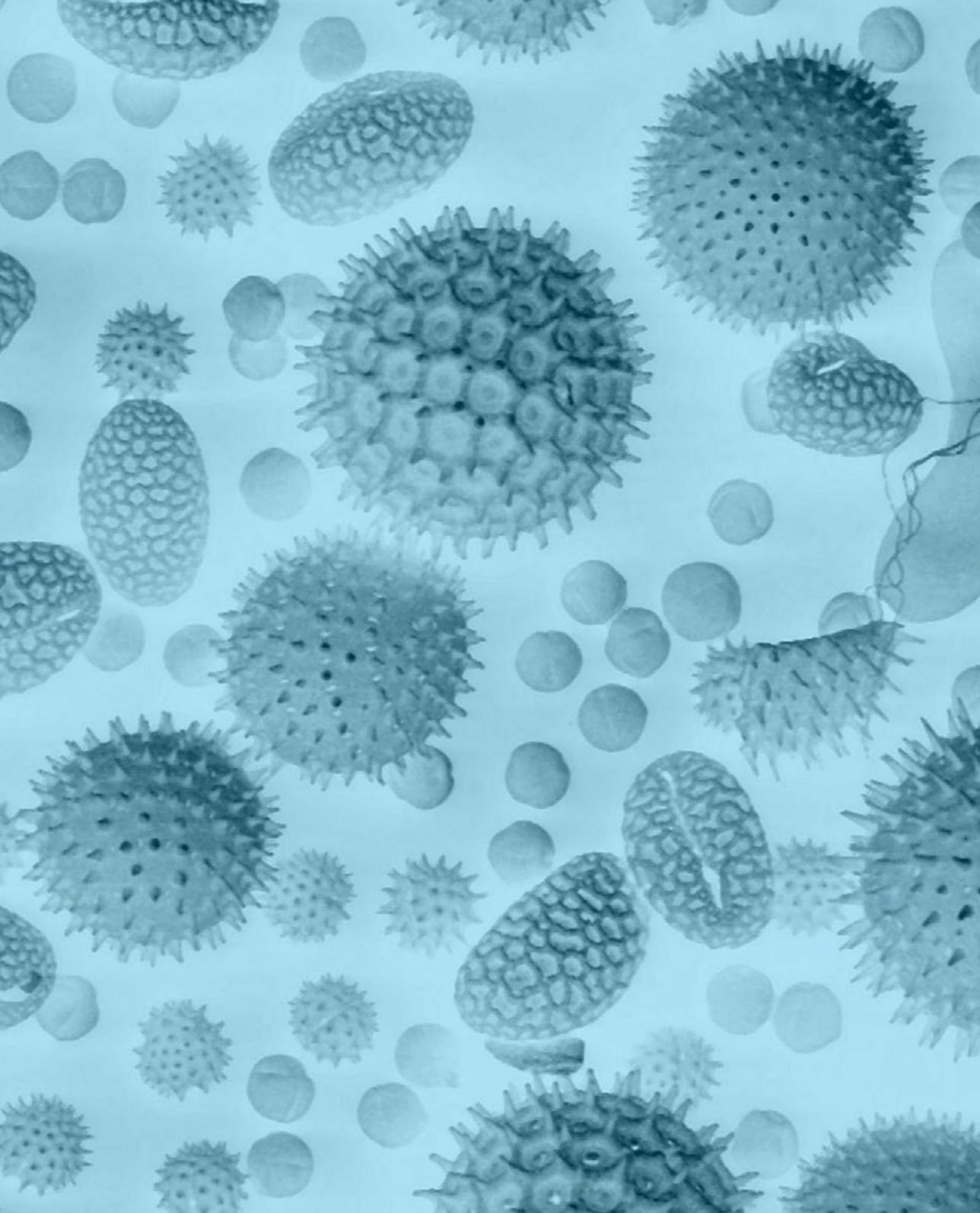


Capítulo 12

Asma Grave No Controlado: nuevos horizontes terapéuticos de futuro

Gerardo Pérez Chica
Celia Lacárcel Bautista

UGC. Aparato Respiratorio. Complejo Hospitalario de Jaén



1. Introducción

Entre los recientes avances desarrollados en la última década en el tratamiento del asma, hay 3 que se consideran de mayor relevancia: en primer lugar, los estudios acerca de la seguridad de las distintas combinaciones de fármacos inhalados agonistas Beta-2 de larga duración (LABA) con glucocorticoides inhalados (GCI); en segundo lugar, los cambios estratégicos recomendados para el tratamiento inicial de la enfermedad, y por último, la aparición fármacos biológicos para los niveles más graves de la misma.

En 2006, la edición de GINA, modificó de forma clara la estrategia terapéutica. Se abandona la idea del tratamiento inicial del asma atendiendo a su gravedad. La antigua clasificación de asma intermitente, persistente leve, persistente moderada y persistente grave queda solamente para estandarizar a grupos de pacientes en el ámbito de la investigación. La nueva orientación terapéutica se basaba en la respuesta individual de cada paciente al tratamiento convencional. En este sentido, con la intención de tratar con la mínima medicación posible, se estratifica la enfermedad en: asma controlada, parcialmente controlada y no controlada. Estos estadios se definen sobre un contexto clínico-funcional que implica: síntomas diurnos, actividades físicas, despertares por asma, necesidad de medicación de rescate, función respiratoria y frecuencia de exacerbaciones. De esta manera, adquiere una especial relevancia la decisión clínica individualizada.

Posteriormente han aparecido documentos de consenso y guías de práctica clínica (GPC) que abordan medidas diagnóstico-terapéuticas destinadas a grupos de pacientes que a pesar de emplear todo el arsenal terapéutico disponible, conseguir una adherencia terapéutica óptima, educarlos en su patología y realizar un abordaje sistematizado de la misma no consiguen controlar su enfermedad. En estos pacientes debemos descartar factores ajenos a la propia enfermedad que conducen a un mal control de la misma («falsa asma de control difícil»), y realizar una estrategia de tratamiento adecuado (escalones 5 y 6 de la Guía Española para el manejo del Asma [GEMA]), y a pesar de ello no se consigue alcanzar el control: «asma grave no controlada» (AGNC).

El paisaje del asma ha cambiado considerablemente después de llevar más de 40 años con el manejo terapéutico con GCI y casi 20 años desde que los primeros anticuerpos monoclonales fueron aprobados. Nuevas familias farmacológicas y dispositivos de inhalación han sido diseñados e incluidos en el tratamiento de la enfermedad, pero la proporción de pacientes no controlados, por desgracia, se mantiene estable. Los tratamientos más prometedores en este grupo de pacientes se orientan hacia terapias dirigidas que fomenten la mejora de la caracterización de los mismos. 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, dos opciones terapéuticas orientadas a personalizar el tratamiento por fenotipos que han desarrollado la Sociedad Española de Patología Respiratoria (SEPAR) y otro desarrollado recientemente por un grupo de trabajo francés.

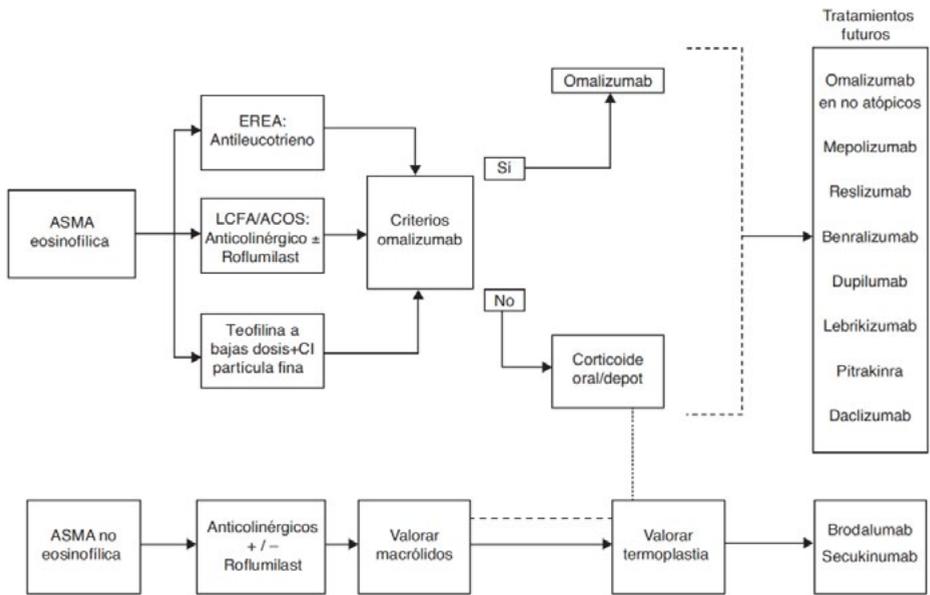


Figura 1.-Propuesta de tratamiento en AGNC según fenotipo. Tomada de referencia 6

ACOS: síndrome de solapamiento asma/EPOC; EREA: enfermedad respiratoria exacerbada por aspirina; LCFA: limitación crónica al flujo aéreo.

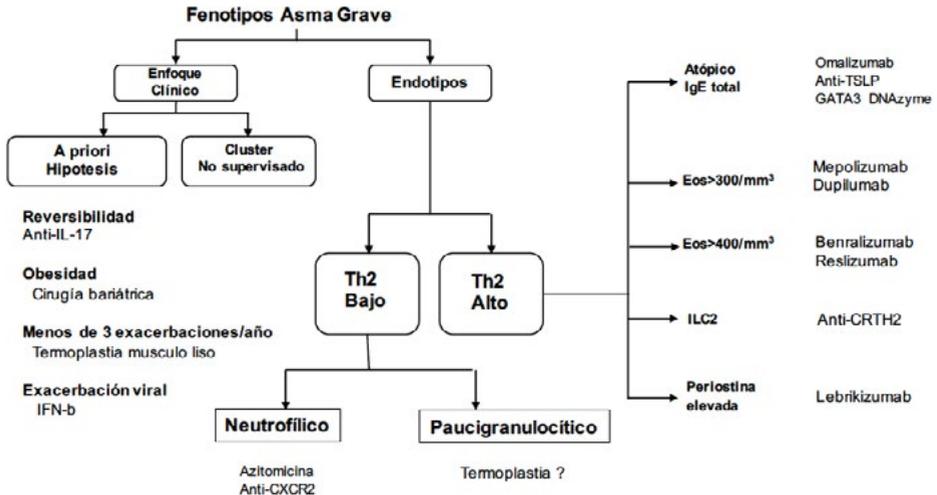


Figura 2. Asma Severa: a partir de las características de los fenotipos y los endotipos.

IL: interleukina; IFN: interferon; Th: células T-helper; TSLP: linfopoyetina estromalítica; GATA3: GATA-binding protein 3; Eos: eosinófilos; ILC: células linfocíticas innatas; CRTH2: receptor 2 prostaglandina D2. Tomada de Referencia 4.

2. Definición y epidemiología del Asma Grave No Controlado

Siguiendo la definición aportada por el consenso ATS/ERS, y que también sigue la reciente la normativa de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR) sobre asma de control difícil, que define el asma grave como: «aquella asma que requiere tratamiento con altas dosis de GCI, más una segunda medicación controladora y/o el uso de glucocorticoides sistémicos (GCS) para prevenir la pérdida de control de la enfermedad, o que permanece sin control a pesar del uso de este tratamiento».

El asma es un síndrome complejo consecuencia de la interacción de numerosos genes y exposiciones ambientales. En esta normativa definen la existencia de al menos 4 fenotipos/endotipos en el asma grave, atendiendo a la historia natural, patobiología, peculiaridades clínicas y respuesta terapéutica: 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.

Los datos epidemiológicos que disponemos sobre el asma grave son dispares, especialmente en adultos, al carecer de estudios bien diseñados que hayan utilizado una definición homogénea. La prevalencia del asma grave varía de un país a otro (18% en Europa occidental, 19% en Estados Unidos y 32% en Europa Central), estimándose que un 50% de estos pacientes graves tienen un mal control de su enfermedad. 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.

El enfoque actual y futuro para el manejo del asma debe incluir la estratificación de los pacientes según los fenotipos recientemente descritos (clínicos, inflamatorios, moleculares) y endotipos. Las opciones más prometedoras de los nuevos tratamientos para el asma están representadas por las terapias biológicas, en particular los anticuerpos monoclonales (AcMo) frente a dianas selectivas.

A continuación se repasarán los tratamientos con los que probablemente podremos contar en un futuro para intentar mejorar la situación clínica de este grupo de pacientes.

3. Opciones terapéuticas en el Asma Grave No Controlada

3.1. Nuevos Glucocorticoides inhalados

Durante los últimos 40 años los GCI se han utilizado en el tratamiento controlador del asma. Gracias a ellos los ingresos hospitalarios por asma se están convirtiendo en eventos raros. Sin embargo, los efectos secundarios de los GCI no pueden ser ignorados, y en la actualidad es un reto el desarrollo de nuevos GCI con un mejor perfil farmacológico de seguridad y potencia.

El cambio de la terapia convencional de GCI a inhaladores con formulaciones de partícula ultrafina puede mejorar el control del asma a través de un mejor

depósito en las vías respiratorias más pequeñas. Esta opción ya se ha establecido en la práctica clínica habitual.

Otro enfoque para optimizar el depósito de GCI en las vías respiratorias más distales es el uso de un sistema de inhalación controlado por ordenador (sistema AKITA®), que calcula la maniobra de inhalación necesaria para la deposición de partículas óptima de manera específica en el paciente. En un reciente ensayo clínico en pacientes con asma tratados con prednisolona, demostraron que altas dosis de budesonida administrada con el sistema de inhalación AKITA® reducían significativamente la necesidad de tratamiento con prednisolona en estos pacientes, al tiempo que mejoraba la función pulmonar y la calidad de vida de los mismos.

3.2. Anticolinérgicos de acción prolongada (LAMA)

Estudios recientes han demostrado que los anticolinérgicos de acción prolongada (LAMA), más concretamente, tiotropio, pueden tener utilidad en los pacientes asmáticos graves que cursan con obstrucción crónica del flujo aéreo, en asma grave con perfil inflamatorio no eosinofílico y en asmáticos con la variante ArgGly en el codón 16 del receptor. Existe la tendencia de un uso cada vez mayor de LAMA como tratamiento en el asma bronquial y a partir del año 2015 las guías de práctica clínica los posicionan en los escalones más altos de gravedad cuando no se consigue el control.

3.3. Nuevos anticuerpos monoclonales

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 fundamen-

tales para poder orientarla utilización de los productos biológicos y anticuerpos monoclonales que se dirigen a los procesos patológicos específicos.

A continuación detallaremos varios de los nuevos anticuerpos monoclonales de los que próximamente podremos disponer de su uso: mepolizumab, reslizumab, y benralizumab en pacientes con exacerbaciones eosinofílicas recurrentes, caracterizados por presentar niveles elevados en sangre y esputo a pesar de ser tratados con altas dosis de corticosteroides; y lebrikizumab, pitrakinra, dupilumab y tralokinumab que se dirigen 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 en desarrollo.

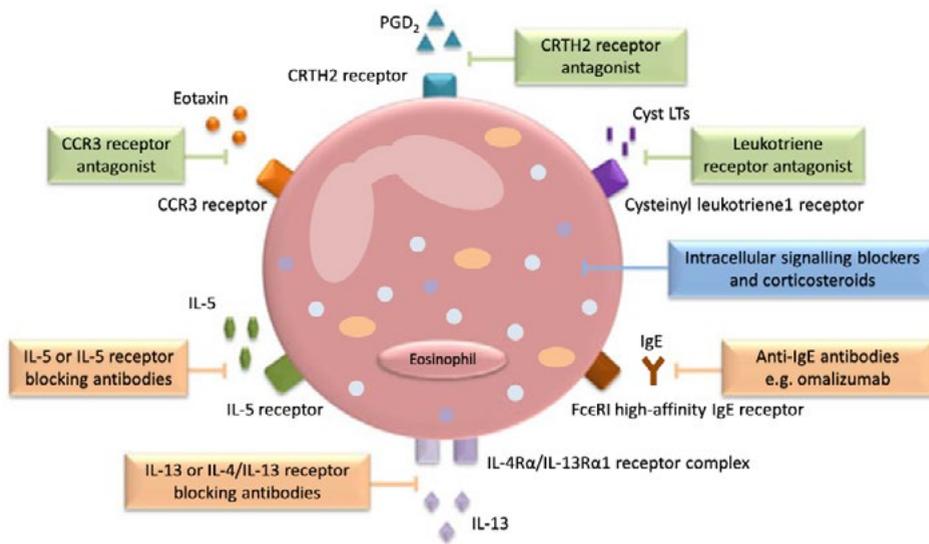


Figura 3. Diagrama esquemático de las terapias que potencialmente reducen la inflamación eosinofílica en el asma. Tomada de Referencia 16.

3.3.1 Terapias biológicas anti-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 2 anticuerpos monoclonales para neutralizar la IL-5, el mepolizumab y el reslizumab, y otro AcMo, el benralizumab, para bloquear la IL-5R.

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. Los ensayos con mepolizumab intravenoso (250 y 750 mg/mes) en pacientes con asma leve y moderada-grave mostraron reducciones sustanciales en la eosinofilia del esputo y de la sangre periférica, pero no han demostrado mejoría clínica significativa o funcional en pacientes con asma de moderada a grave. Sin embargo, Ortega y colaboradores informaron en un estudio multicéntrico de fase III de 576 pacientes de entre 12 y 82 años con exacerbaciones de asma recurrentes a pesar de los GCI a dosis elevadas, en adultos asmáticos con pruebas de la inflamación eosinofílica (recuento de eosinófilos > 150 células / ml en la sangre periférica en el cribado o > 300 células / ml en el anterior año) siendo asignados al azar a tratamiento de 75 mg por vía intravenosa o de 100 mg de mepolizumab subcutánea o placebo cada 4 semanas, durante 32 semanas. El flujo espiratorio máximo en el primer segundo (FEV1) basal medio fue de alrededor del 60%, y aproximadamente un cuarto de los sujetos estaban en terapia de mantenimiento con esteroides orales. En los resultados del mencionado estudio se observaron una disminución de las exacerbaciones

en los pacientes tratados con Mepolizumab, mejorando su calidad de la vida, el control del asma, y el FEV1 de forma significativa.

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. En 2 estudios recientes, pacientes cuya asma fue inadecuadamente controlada por medio de altas dosis de tratamiento basado en GCI y que tenían unas cifras de eosinófilos superiores a 400 células/ml, y habían padecido una o más exacerbaciones en el año anterior, fueron tratados con reslizumab intravenoso obteniendo una reducción significativa en la frecuencia de exacerbaciones de asma en comparación con aquellos que recibieron placebo.

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.

3.3.2 Tratamientos contra IL-4 e IL-13

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.

Anticuerpos monoclonales contra IL-13

Se han realizado estudios con lebrikizumab en pacientes adultos con asma persistente moderada a grave no controlada a pesar del tratamiento con GCI y en el 80% de los pacientes también asociaban en su tratamiento un LABA, siendo administrado lebrikizumab se administraba por vía subcutánea mensualmente durante 6 meses, observándose una mejoría significativa del 5,5% en el FEV1 pre-broncodilatador en los pacientes tratados con lebrikizumab en comparación con

el grupo placebo. El efecto fue significativamente mayor en los pacientes cuyos niveles pretratamiento de periostina circulante estaban por encima de la mediana, y también en los que tenían el fenotipo Th2 alto (IgE total > 100 UI/ml y eosinofilia > 140 eosinófilos/mm³), en comparación con aquellos con fenotipo Th2 bajo.

Un reciente estudio de fase II empleando otro anti-IL-13, tralokinumab, demostró una mejoría de la función pulmonar que fue evidente desde la primera dosis y persistido su efecto durante 12 semanas después de la administración de la dosis final.

Bloqueo de la actividad de IL-4R_α

Debido al solapamiento parcial en las funciones de IL-4 e IL-13, parece lógico desarrollar fármacos capaces de suprimir la actividad de ambas. Se ha generado una versión muteica de la IL-4 mediante bioingeniería, que funciona como un antagonista al inhibir la unión de IL-4 e IL-13 al complejo compartido IL-4R_α/IL-13R_{α1}. Tras haberse comprobado la seguridad y la biodisponibilidad tanto por vía subcutánea y mediante inhalación, esta muteína (pitakinra) ha mostrado su eficacia por ambas vías de administración en las respuestas asmáticas inmediata y tardía inducidas por el alérgeno, pero no en el subsiguiente aumento de la hiperreactividad bronquial.

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. No obstante, reconocen que la definición de exacerbación usada en este protocolo no coincide con la aplicada en la práctica clínica, por lo que recomiendan ampliar las investigaciones. Otros hallazgos positivos fueron la mejoría de la función pulmonar y la disminución de marcadores inflamatorios

3.4. Termoplastia

Es un procedimiento broncoscópico, que reduce la capa muscular lisa bronquial mediante la aplicación de calor por radiofrecuencia. Los resultados de los estudios efectuados mostraron, en pacientes con asma moderada y grave, una mejoría significativa de su calidad de vida, un incremento del control de la enfermedad y una reducción de las exacerbaciones. Un reciente estudio, tras 5 años de seguimiento, demuestra un beneficio mantenido sobre el control de la enfermedad (reducción del número de exacerbaciones graves y visitas a urgencias) y la seguridad del procedimiento. Actualmente se recomienda sólo en centros con experiencia y en el contexto de investigación.

3.5. Macrólidos

El tratamiento con macrólidos (siendo la azitromicina el más empleado) en asma grave durante 3 o más semanas no está asociado a una mejoría significativa del FEV1, aunque sí del PEF matutino, de los síntomas, la hiperrespuesta bronquial y la calidad de vida relacionada con la salud. No existe suficiente evidencia en referencia al uso generalizado para disminuir el número de exacerbaciones, si bien algunos estudios recomiendan su utilización en el fenotipo de asma grave neutrofílico de inicio tardío.

4. Bibliografía

- 1) ÁREA DE ASMA DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE NEUMOLOGÍA Y CIRUGÍA TORÁCICA (SEPAR) (2016). «Gema 4.1. Guía española para el manejo del asma», Madrid: Luzán 5, S.A. Disponible en <http://www.gemasma.com>.
- 2) CASTRO, M. (2014). «Benralizumab, an anti-interleukin 5 receptor α monoclonal antibody, versus placebo for uncontrolled eosinophilic asthma: a phase 2b randomised dose-ranging study», *Lancet Respir Med* 2, 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) CORREN, J. (2011). «Lebrikizumab treatment in adults with asthma», *N Engl J Med* 365, pp.1088–1098.
- 8) GLOBAL INITIATIVE FOR ASTHMA (GINA) (2016).«Global strategy for asthma management and prevention: NHLBI/WHO workshop report. Bethesda: National Institutes of Health, National Heart, Lung and Blood Institute». Updated 2016. Disponible en: <http://www.ginasthma.com>
- 9) LOMMATZSCH, M. (2016). «Novel strategies for the treatment of asthma ». *Allergo J In* 25, pp. 11–17.
- 10) NATHAN, H. (2014). «Monoclonal antibodies for the treatment of refractory asthma» *Curr Opin Pulm Med* 20, pp. 87–94

- 11) NOONAN, M. (2013). «Korenblat P, Mosesova S, et al. Dose-ranging study of lebrikizumab in asthmatic patients not receiving inhaled steroids», *J Allergy Clin Immunol* 132, pp.567–574.
- 12) ORTEGA, HG. (2014). «Mepolizumab treatment in patients with severe eosinophilic asthma», *N Engl J Med* 371, pp. 1198-207.
- 13) ORTEGA, HG.(2014).«Cluster analysis and characterization of response to mepolizumab. A step closer to personalized medicine for patients with severe asthma», *Ann Am Thorac Soc* 11, pp.1011–1017.
- 14) QUIRCE, S. (2014). «Asma: Actualización terapéutica», *Med Clin (Barc)* 142(7), pp. 317–322
- 15) QUIRCE, S. (2014). «Futuras terapias biológicas en el asma», *Arch Bronconeumol* 50(8), pp. 355–361
- 16) THOMSON, N.C. (2014). «Novel therapies targeting eosinophilic inflammation in asthma», *Clinical & Experimental Allergy* 44, pp. 462–468.
- 17) WENZEL, S. (2013). «Dupilumab in persistent asthma with elevated eosinophil levels», *N Engl J Med* 368, pp. 2455–2466.