

LA INFLAMACIÓN TIPO 2 Y EL NUEVO PARADIGMA EN ASMA Y RSCcPN

33º CONGRESO NACIONAL DE LA SEAIC

21 de octubre de 2021, 13:00-14:00

AGENDA

► **Introducción. Hablemos de inflamación Tipo 2**

Dr. Ignacio Dávila

Jefe del Servicio de Alergia e Inmunología Clínica del Hospital Universitario de Salamanca. Catedrático de la Facultad de Medicina de la Universidad de Salamanca.

► **Perfil del paciente asmático en España**

Dr. Javier Domínguez

Servicio de Alergología del Hospital Universitario La Paz de Madrid. Presidente del Comité de Asma de la SEAIC.

► **Paciente corticodependiente: abordaje actual**

Dra. Irina Bobolea

Sección de Alergología, Servicio de Neumología del Hospital Clínic Barcelona. Miembro del Comité de Asma de la SEAIC.

INTRODUCCIÓN. HABLEMOS DE INFLAMACIÓN TIPO 2

DR. IGNACIO DÁVILA

La respuesta inmunitaria con inflamación de tipo T2 implica a una serie de células inmunitarias y citocinas características (IL-4, IL-5 e IL-13), que conducen a una **alteración funcional de la barrera** (Figura 1), característica en enfermedades como el asma, la dermatitis atópica, la poliposis nasal, la rinitis alérgica o la esofagitis eosinofílica (Weidinger et al., 2018; Schleimer et al., 2017; Saatian et al., 2013; Sugita et al., 2018; Lambert et al., 2018; Stevens et al., 2015).

La inflamación T2 está presente en aproximadamente un 50-70% de los pacientes con asma (Tran et al., 2016) y posiblemente sea más correcto hablar de multimorbilidad. Tal y como establece la guía GINA, habría que buscar este tipo de inflamación teniendo en cuenta si hay eosinófilos en sangre ≥ 150 cél/ μ l y/o FeNO ≥ 20 ppb y/o eosinófilos en esputo $\geq 2\%$ y/o asma desencadenada por alérgenos y/o la necesidad de mantener los corticoides orales (CO) (GINA 2021).

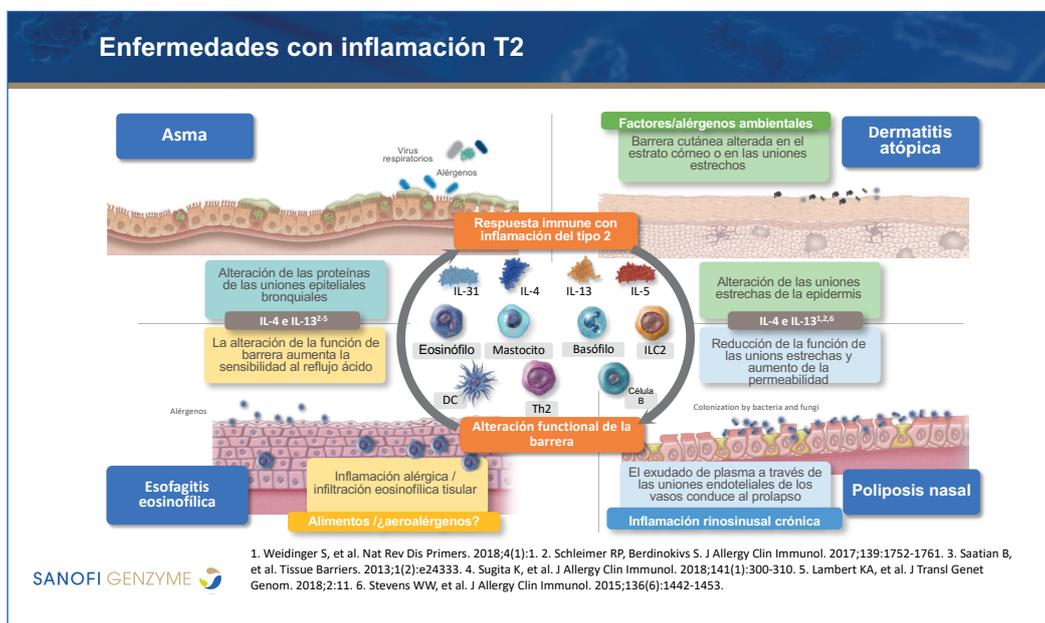


Figura 1. Enfermedades con inflamación de tipo 2

Bibliografía

- Weidinger S, et al. Nat Rev Dis Primers 2018;4(1):1.
- Schleimer RP, Berdinokivs S. J Allergy Clin Immunol 2017;139:1752-61.
- Saatian B, et al. Tissue Barriers 2013;1(2):e24333.
- Sugita K, et al. J Allergy Clin Immunol 2018;141(1):300-10.
- Lambert KA, et al. J Transl Genet Genom 2018;2:11.
- Stevens WW, et al. J Allergy Clin Immunol 2015;136(6):1442-53.
- Tran TN, et al. Ann Allergy Asthma Immunol 2016;116(1):37-42.
- Global Initiative for Asthma (GINA), 2021.

PERFIL DEL PACIENTE ASMÁTICO EN ESPAÑA

DR. JAVIER DOMÍNGUEZ

No se dispone de grandes estudios epidemiológicos que ofrezcan datos sobre la incidencia real del asma en nuestro país. En cualquier caso, puede inferirse de estudios recientes en cohortes infantiles, donde España ocupa una posición intermedia en la prevalencia del asma, con distintas zonas donde la incidencia es estable, desciende o se incrementa claramente (Asher *et al.*, 2020).

Cuando se habla de asma alérgica, la presencia de rinoconjuntivitis o dermatitis atópica sugieren una sensibilización que podría ser origen del asma. Pero el fenotipado de la inflamación T2, paradigma que ya se recoge en las guías, va más allá de las categorías de asma alérgica o asma eosinofílica (Figura 2). Más allá del solapamiento de síntomas, estas **comparten una serie de rasgos clínicos bajo el prisma T2 que es importante saber discernir** (Laidlaw *et al.*, 2021).

Fenotipos de asma grave			
Fenotipos	Características clínicas	Biomarcadores	Tratamiento
Alérgica (T2)	Síntomas alérgicos + Sensibilización a alérgeno (Prick test y/o IgE específica)	IgE específica Citocinas Th2 Periostina Eosinófilos y neutrófilos en esputo	Glucocorticoides Omalizumab IL-5/IL-5R α (mepolizumab, reslizumab, benralizumab) Dupilumab
Eosinofílica (T2)	Rinosinusitis crónica/poliposis nasal EREA Corticodependiente o insensible a glucocorticoides	Eosinófilos en sangre y esputo IL-5 Cisteinil-leucotrienos	ARLT IL-5/IL-5R α (mepolizumab, reslizumab, benralizumab) Dupilumab* <small>*No comercializado para asma en España</small>
No T2	Menor FEV ₁ Mayor atrapamiento Antecedente de tabaquismo	Neutrófilos o paucigranulocítica en esputo Activación TH17 IL-8	Azitromicina

IgE: inmunoglobulina E; EREA: enfermedad respiratoria exacerbada por ácido acetilsalicílico; FEV₁: volumen espiratorio forzado en el primer segundo

SANOFI GENZYME  GEMA 5.1

Figura 2. Fenotipos de asma grave según las guías GEMA 5.1

La **asociación entre el asma y la rinosinusitis crónica con pólipos nasales (RSCcPN) con perfil T2** engloba **manifestaciones diferentes en una misma vía respiratoria** (Figura 3). Tiene una **repercusión en la función pulmonar**, tanto en términos de FEV₁ y de obstrucción como, indirectamente, en el aumento del FeNO (Wu *et al.*, 2017).

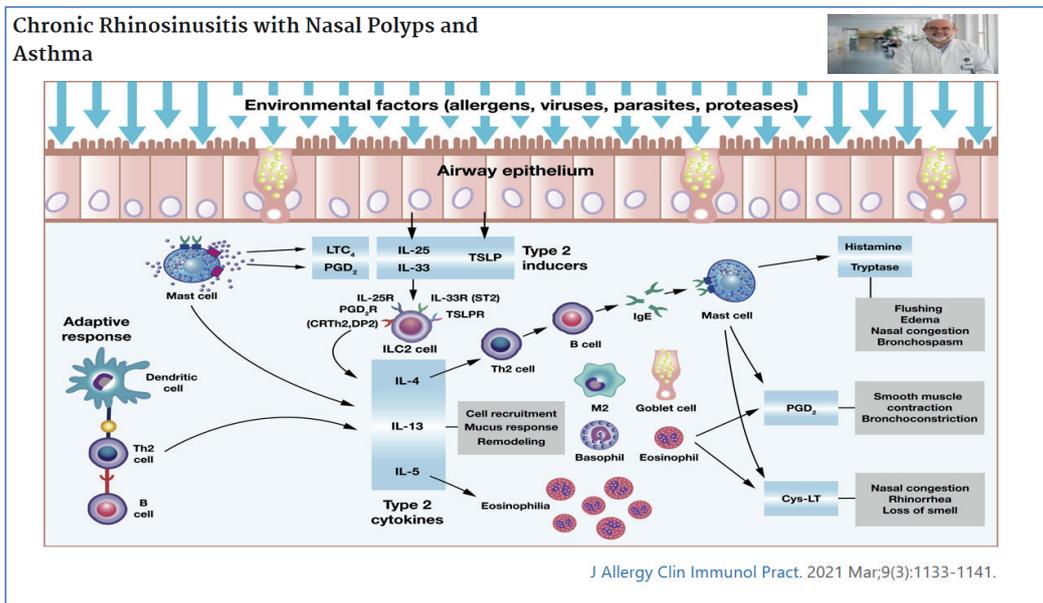


Figura 3. Manifestaciones clínicas de la asociación entre el asma y la rinosinusitis crónica con pólipos nasales (RSCcPN) con perfil T2

Es necesario **mejorar los criterios de clasificación de los pacientes con asma T2 y comenzar a hablar de T2 o NO-T2, en vez de T2 alto o bajo para evitar confusiones.** El estudio ENEAS, de registro de pacientes con asma grave no controlada que se clasifican por rasgos tratables, define que un 32,8% de los pacientes en nuestro país presentan

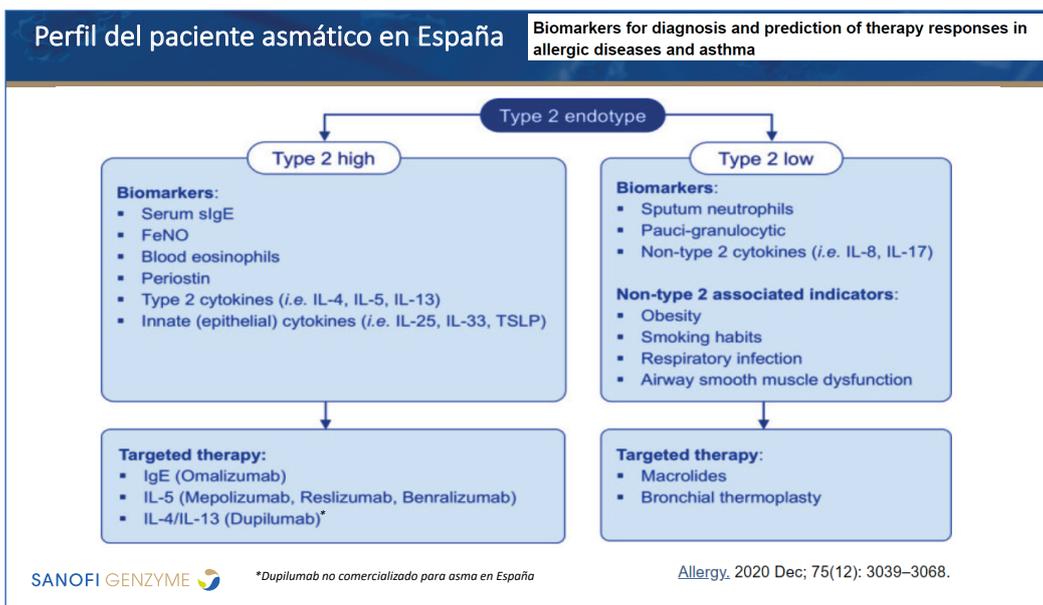


Figura 4. Biomarcadores para el diagnóstico y predicción de la respuesta terapéutica en enfermedades alérgicas y asma T2

poliposis y un 27,4% sinusitis, lo cual revela la necesidad de un consenso en la utilización de estos términos, dado que es difícil que ambos no coexistan (Pérez de Llano et al., 2019). Tampoco existe acuerdo en cuanto a los biomarcadores; muchos estudios hablan de IgE total, cuando los biomarcadores T2 son de alergia y lo correcto es referirse a la IgE específica. Otro problema añadido es que muchos de estos biomarcadores no son accesibles en las consultas habituales (Figura 4).

Por otra parte, **es frecuente que varios de estos marcadores coexistan**. Es habitual que, en muchos casos de inflamación T2, confluyan la elevación de la IgE, de la eosinofilia periférica y del FeNO. En concreto, **la coincidencia de estos dos últimos eleva claramente la hiperreactividad bronquial** (Spahn et al., 2016; Malinovschi et al., 2016) **y la tasa de exacerbaciones graves** (Price et al., 2019).

Un reciente estudio con los pacientes con asma grave de la Unidad de Asma del Hospital La Paz ha revelado que el 60% tienen un perfil de eosinofilia en esputo (considerando un recuento de eosinófilos $\geq 3\%$, un punto superior al valor recomendado actualmente por la GINA) (Caballero et al., 2021). **Y el 24,2% de estos pacientes no alcanzan un valor de eosinófilos de 300 células/ μ l en sangre periférica. Esta cifra podría utilizarse como punto de corte para indicar asma grave eosinofílica;** o incluso la de 150 eosinófilos/ μ l en caso de coexistir poliposis nasal (Kerkhof et al., 2021).

Debe tenerse en cuenta que, en caso de recibir tratamiento con CO, el porcentaje de "falsos negativos" es del 30,8%, por lo que las guías aconsejan consultar el histórico del paciente para descartar que los CO no estén camuflando estos biomarcadores. Cabe destacar además que un FeNO más elevado es el único factor que se asocia a la eosinofilia en esputo, por lo que se piensa que esta asociación revela una inflamación sistémica.

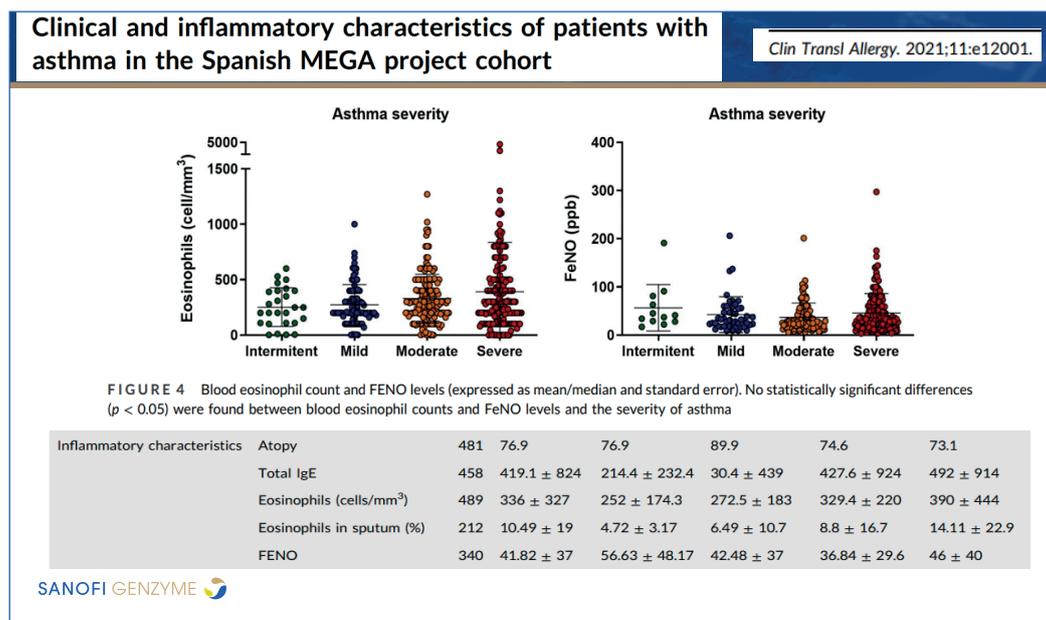


Figura 5. Características clínicas de los pacientes con asma. Cohorte del estudio MEGA

En cuanto a la asociación entre marcadores, es mucho más probable que los pacientes con perioxistina alta presenten >150 eosinófilos/ μl , asociación mucho mayor con niveles de eosinófilos $>500/\mu\text{l}$; de forma similar a lo que ocurre con la IgE y el FeNO (Buhl et al., 2020). Nuevamente, se demuestra que es frecuente la confluencia de estos biomarcadores.

En cuanto a la caracterización del asma en la población española, la **cohorte MEGA** ha permitido analizar las características inflamatorias de pacientes con asma de cualquier gravedad en España (Rial et al., 2021). En aquellos con asma grave, seguidos en Unidades de Asma y con tratamiento optimizado, se detectaron niveles elevados de IgE total, eosinófilos en sangre periférica y esputo, así como de FeNO (Figura 5).

En el reciente **estudio BRAVO**, un 29,82% de los pacientes con asma grave de tipo 2 no controlada tenían ≥ 500 eosinófilos/ μl en sangre periférica, valor <150 en sólo el 10% (Domingo et al., 2020). Algo similar ocurre con el FeNo, que fue ≥ 50 ppb en casi el 30% de los pacientes. De igual modo, en la reciente comunicación de Dávila et al. sólo un 10,3% de los pacientes presentaban valores de FeNO <25 + eosinófilos <150 , mientras que un 58,1% presentaban FeNO ≥ 25 + eosinófilos ≥ 150 (Dávila et al., SEAIC 2021).

Clasificando bien, es muy posible que más pacientes se puedan beneficiar del tratamiento con un biológico. Si se usaran los marcadores de forma aislada o eligiendo los puntos de corte más altos, un 30% de los pacientes del estudio BRAVO quedaría fuera de la elección de un biológico. Sin embargo, al usar biomarcadores de forma conjunta esta cifra podría reducirse al 2%.



Figura 6. Nuevas tecnologías en la caracterización de los pacientes con asma T2

Por último, cabe reseñar que **los avances tecnológicos están cambiando el enfoque diagnóstico y terapéutico de la inflamación T2 en asma** (Figura 6). En España, distintos grupos están analizando técnicas ómicas para diferenciar a pacientes con asma eosinofílica de la no eosinofílica, o bien técnicas epigenéticas (en función de la infra- o sobreexpresión de determinados genes) para discriminar, entre los pacientes con asma, aquellos en que se asocia a poliposis nasal, rinosinuitis sin pólipos, EREA, etc.

Hay que **apostar por la clasificación de los pacientes con asma**, teniendo en cuenta el objetivo y el contexto en el que esta se encuentra. Es el momento de hablar de multimorbilidad, analizar los rasgos clínicos T2 comunes, potenciar el uso de biomarcadores y seguir reclamando que estos sean más accesibles en la práctica clínica.

Bibliografía

- Asher MI, et al. *Eur Respir J* 2020;56(6):2002094.
- Laidlaw TM, et al. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2021;9(3):1133-41.
- Wu D, et al. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2017;118:318-25.
- Pérez de Llano, et al. *Respiratory Med* 2019;151:49-54.
- Spahn JD, et al. *J Allergy Clin Immunol* 2016;138(5):1296-8.
- Malinovsky A, et al. *J Allergy Clin Immunol* 2016;138(5):1301-8.e2.
- Price D, et al. *Clin Transl Allergy* 2019;9:41.
- Caballero ML, et al. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2021;31(4): 360-1.
- Kerkhof M, et al. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2021;S2213-2198(21)00897-7.
- Buhl R, et al. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2020;8(8):2630-9.e6.
- Rial MJ, et al. *Clin Transl Allergy* 2021;11:e12001.
- Domingo C, et al. *Eur Respir J* 2020;55(Suppl. 65): 5148.
- Dávila et al. *Póster nº 581. 2021, 33º Congreso de la SEAIC.*

PACIENTE CORTICODEPENDIENTE: ABORDAJE ACTUAL

DRA. IRINA BOBOLEA

Carga de los corticoides orales en asma y RSCcPN

Los corticoides orales (CO) representan una carga importante en el tratamiento del asma grave. El **uso crónico de estos alcanza el 15-57%** de los pacientes con asma grave (Broder et al., 2017; Phipatanakul et al., 2017; Shaw et al., 2015; Sweeney et al., 2012). En Europa se han publicado cifras del 46-62% de los pacientes con asma grave que reciben CO crónicos (Shaw et al., 2015; Sweeney et al., 2012; Heffler et al., 2018). En España, en un estudio en vida real, **un 28% de los pacientes** con asma grave recibían **terapia crónica con CO** (Entrenas et al., 2019).

Los CO sistémicos en asma grave se relacionan con un **elevado gasto sanitario** debido a sus efectos adversos (EA) a medio-largo plazo (Canonica et al., 2019). Además, es importante tener una visión global, pues es **frecuente la coexistencia de distintas enfermedades de tipo 2 en el mismo paciente** (Khan et al., 2019; White et al., 2018) y esto conduce

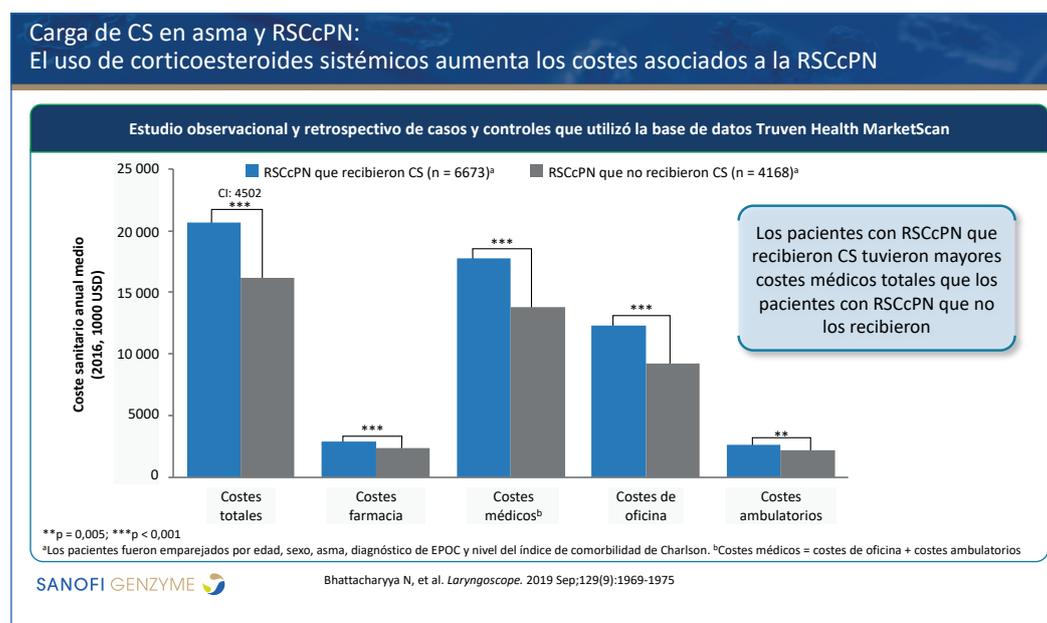


Figura 7. El uso de corticoesteroides sistémicos aumenta los costes asociados al asma con RSCcPN

a una **dosis acumulada de CO**. En el caso de la **RSCcPN en pacientes con asma, también los CO incrementan el gasto** respecto a los pacientes que no los reciben (*Bhattacharyya et al., 2019*) (Figura 7).

Efectos adversos de los CO

Los CO se asocian a un mayor riesgo de EA no sólo cuando se usan de forma mantenida, sino cuando se reciben por ciclos. Se ha demostrado que **el paciente con asma grave sufre los EA de los CO sea corticodependiente o no**. Distintos estudios de elevado tamaño muestral han revelado EA como osteoporosis, hipertensión, obesidad o diabetes en pacientes con al menos 4 prescripciones de CO al año (*Sullivan et al., 2018*), o sepsis y tromboembolismo venoso en pacientes que reciben un solo ciclo anual (mediana de 6 días y 20 mg/día) (*Waljee et al., 2017*) (Figura 8).

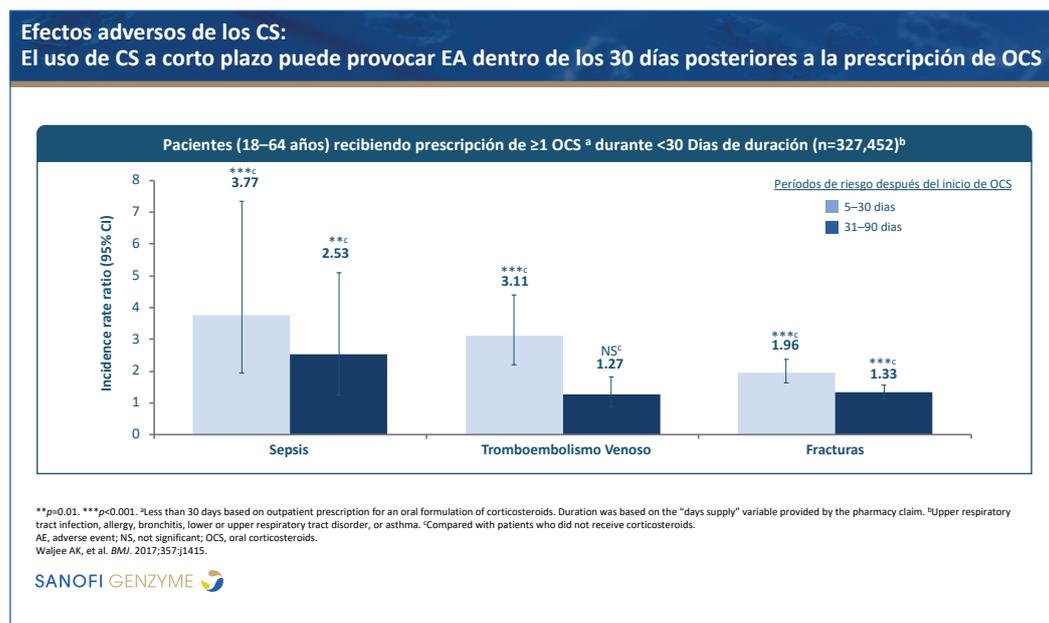


Figura 8. Efectos adversos provocados tras la prescripción de corticoides a corto plazo

También es **importante pensar en la dosis acumulada de CO**. Cuatro ciclos de CO al año (**50 mg durante al menos 5 días**) equivalen a una dosis anual de **1 g**, umbral para que **aparezcan EA como inmunosupresión**. Además, a mayor dosis acumulada de CO, mayor riesgo de EA (*Dalal et al., 2016*) (Figura 9).

Entre los EA menos conocidos del uso de CO se encuentran aquellos relativos a la inmunosupresión. Pueden afectar al sistema inmunitario humoral, con necesidad de recibir tratamiento sustitutivo con inmunoglobulinas (con el agravante de que estos pacientes

pueden tener peor respuesta a las vacunas) (Posey et al., 1978; Hamilos et al., 1992) o al sistema inmunitario celular, con disminución de los linfocitos T.

Otro EA importante es la **insuficiencia adrenal inducida por corticoides**, por inhibición del eje hipotálamico-hipofisario-adrenal, algo posible en pacientes que reciban CO en dosis de 15-20 mg/día durante 2 años. En ellos, la reducción de la dosis de CO siempre será gradual, y se reevaluará la función adrenal al alcanzar una dosis de prednisona de 5 mg/día (Menzies-Gow et al., 2019). En algunos casos, no será posible suprimir totalmente la dosis de CO.

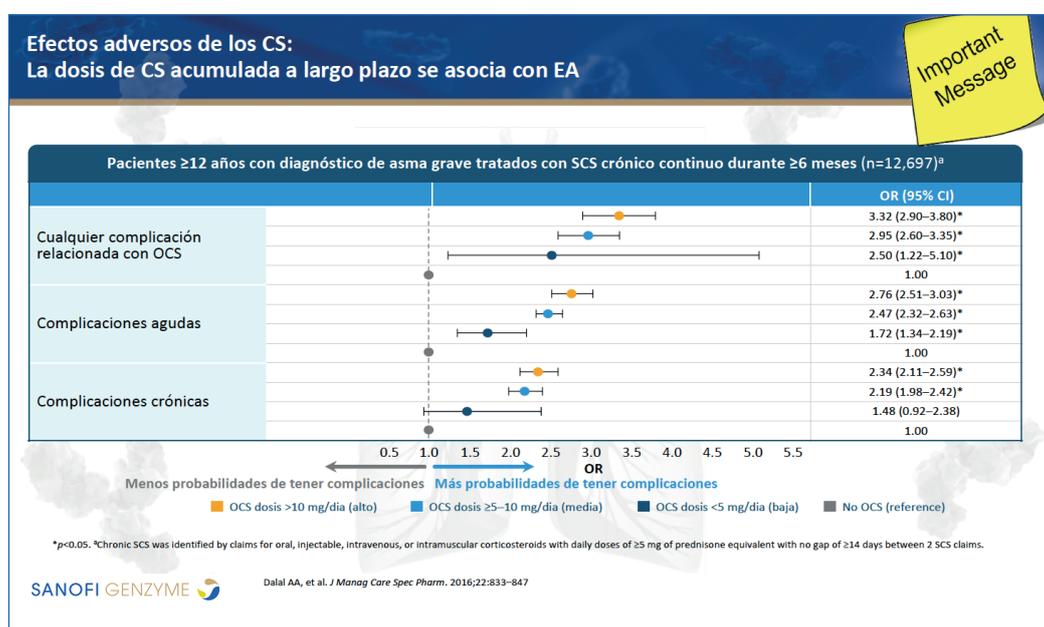
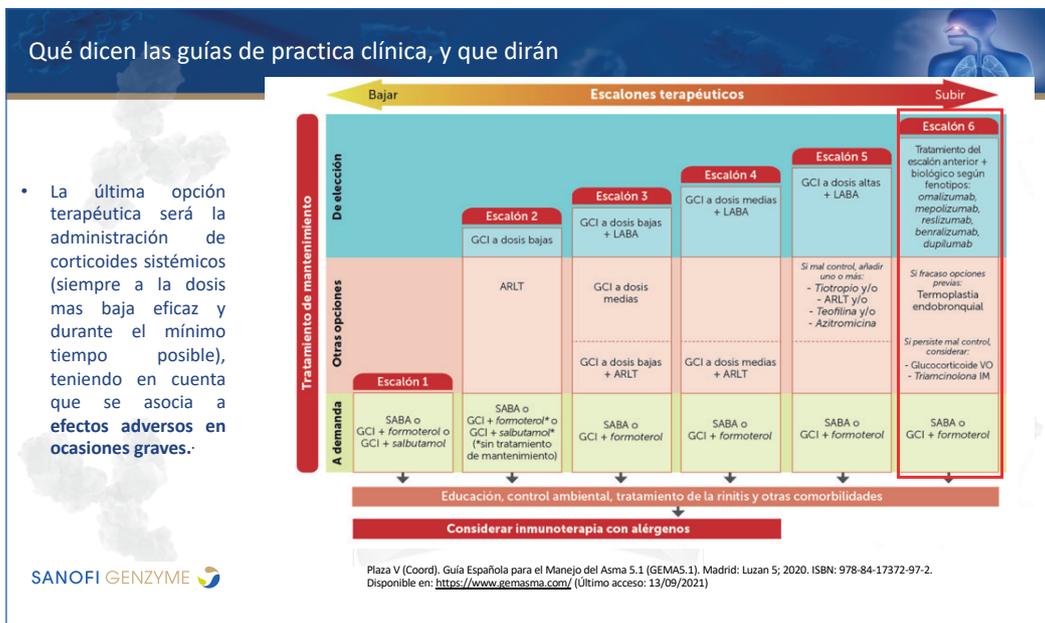


Figura 9. Efectos adversos causados a largo plazo tras dosis acumulada de CO en asma grave

Qué dicen las guías de práctica clínica, y qué dirán

Los CO deben ser un último recurso terapéutico. **Las guías para el asma y la RSCcPN reconocen la necesidad de minimizar el uso de CO debido al riesgo de EA** (GINA 2021; Fokkens et al., 2020; Fokkens et al., 2019; Hox et al., 2020; Rudmik et al., 2015). Cabe destacar que, cuando se prescriba a un paciente con otras comorbilidades un biológico que tenga varias indicaciones, habrá que exigir, cada vez más, **que la reducción sea de los CO recibidos por el paciente en todas las indicaciones**, no solo los prescritos para el asma.

En cuanto a las guías GEMA, estas reflejan las recomendaciones del documento de consenso de asma grave de la SEPAR (Plaza et al., 2021), que también **consideran los CO como la última opción terapéutica tras el uso de un tratamiento biológico** (Figura 10). Hay que pensar en los biológicos de forma precoz, para prevenir EA y complicaciones a largo plazo.



- La última opción terapéutica será la administración de corticoides sistémicos (siempre a la dosis mas baja eficaz y durante el mínimo tiempo posible), teniendo en cuenta que se asocia a **efectos adversos en ocasiones graves.**

Figura 10. Recomendaciones de la Guía GEMA 5.1: corticoides orales como último recurso terapéutico

Biológicos y efecto ahorrador de CO: nuevo paradigma

Todos los biológicos tienen, en menor o mayor medida, un efecto ahorrador de CO. Se dispone de comparaciones indirectas entre varios de estos biológicos (en poblaciones pareadas, aunque distintas). Omalizumab no tiene estudios en fase 3, aunque cuenta con una larga experiencia de uso y numerosa evidencia en vida real. En una revisión sistemática de 42 estudios publicados en la última década se establece una retirada o reducción de dosis de CO en un 58% de los pacientes, que alcanza incluso el 83% tras 3 años de tratamiento (MacDonald et al., 2019).

Los nuevos biológicos ya disponen de estudios en fase 3 en los que se ha evaluado la reducción del consumo de CO. Se trata de estudios como el PONENTE (benralizumab), ZONDA (benralizumab), SIRIUS (mepolizumab) o VENTURE (dupilumab) (Menzies-Gowet et al., 2019) (Figura 11). La reducción media de la dosis de CO fue del 50% en el estudio SIRIUS (Bel et al., 2014), porcentaje incluso mayor (53-54%) en el reciente estudio REDES en vida real en población española. En el estudio ZONDA la mediana de reducción de la dosis de CO fue del 75% (Nair et al., 2017), efecto que se mantuvo al cabo de un año de tratamiento con benralizumab (estudio BORA).

Dupilumab es un anticuerpo monoclonal anti-receptor IL-4 e IL-13 aprobado por la FDA y la EMEA en asma grave (pendiente en España de aprobación del precio-reembolso) (Rabe et al., 2018) (Figura 12). Ha demostrado una **reducción media en el uso de CO >70%; el 80% de los pacientes tuvieron una reducción de dosis ≥50%, y el 48%**

suspendieron totalmente los CO. Se han realizado asimismo subanálisis específicos en pacientes con poliposis nasosinusal, con un 74% de reducción de CO y de necesidad de cirugía, y la consiguiente mejora en calidad de vida.

CARACTERÍSTICAS DE ESTUDIOS CON REDUCCIÓN DE CO

Study name	Study type	Trial duration	Patients	Biologic	OCS inclusion criteria	OCS tapering	
						Time frame	Dosage reduction
PONENTE (ongoing)	Open-label, single-arm	>36 weeks (variable personalised OCS tapering period) + 4 weeks follow-up	Aim: -600	Benralizumab	≥5 mg·day ⁻¹ of prednisone (or equivalent)	Dose-reduction phase: variable depending on baseline OCS dosage Maintenance phase: ~24-32 weeks Follow-up: 4 weeks (Week 36)	OCS dosages will be reduced by 5 mg either weekly or every 2 weeks or by 2.5 mg every 4 weeks depending on baseline OCS use/loss of asthma control until reaching ≤5 mg·day ⁻¹ . Following 4 weeks at ≤5 mg·day ⁻¹ , further OCS reduction depends on cortisol concentration and AI status (evaluated by HPA axis integrity) assessed by ACTH stimulation testing
ZONDA [18]	RCT	28 weeks + 8 weeks follow-up	220	Benralizumab	7.5-40.0 mg·day ⁻¹ of prednisone (or equivalent) 5-35 mg·day ⁻¹ of prednisone (or equivalent)	Dose-reduction phase: 20 weeks (Week 4-24) Maintenance phase: 4 weeks Follow-up: 8 weeks (Week 36)	OCS dosage reduced by 2.5-5 mg·day ⁻¹ every 4 weeks until reaching a dosage of 7.5 mg·day ⁻¹ , then further reduced to 5 mg·day ⁻¹ , 1.25 mg·day ⁻¹ , and 0 mg·day ⁻¹ ; only patients with OCS dosage of ≤12.5 mg·day ⁻¹ at the end of the run-in phase were eligible for a 100% dose reduction
SIRIUS [28]	RCT	24 weeks	135	Mepolizumab	5-35 mg·day ⁻¹ of prednisone (or equivalent)	Run-in optimisation phase: 3-8 weeks Dose-reduction phase: 16 weeks (Week 4-20) Maintenance phase: 4 weeks (Week 24)	Run-in OCS optimisation phase: OCS reduced weekly until asthma worsening Dose-reduction phase: OCS dosage reduced by 1.25-10 mg·day ⁻¹ every 4 weeks based on asthma control and symptoms of AI; reduction only allowed for patients with stable ACQ-5 scores and for whom the investigator deemed appropriate
VENTURE [29]	International RCT	24 weeks	210	Dupilumab	5-35 mg·day ⁻¹ of prednisone (or equivalent)	Dose-reduction phase: 16 weeks (Week 4-20) Maintenance phase: 4 weeks Follow-up: 12 weeks	OCS dosage reduced every 4 weeks (protocol-specified algorithm; reduction range 2.5-25 mg·day ⁻¹ , depending on baseline OCS dosage); no dose adjustments allowed after Week 20

RCT: randomised controlled trial; AI: adrenal insufficiency; HPA: hypothalamic-pituitary-adrenal; ACTH: adrenocorticotropic hormone; ACQ-5: five-item Asthma Control Questionnaire-5.

Andrew Menzies-Gow, et al. ERI Open Research 2019 5: 00009-2019.

Figura 11. Estudios en fase 3 de reducción de CO con tratamientos biológicos en asma grave

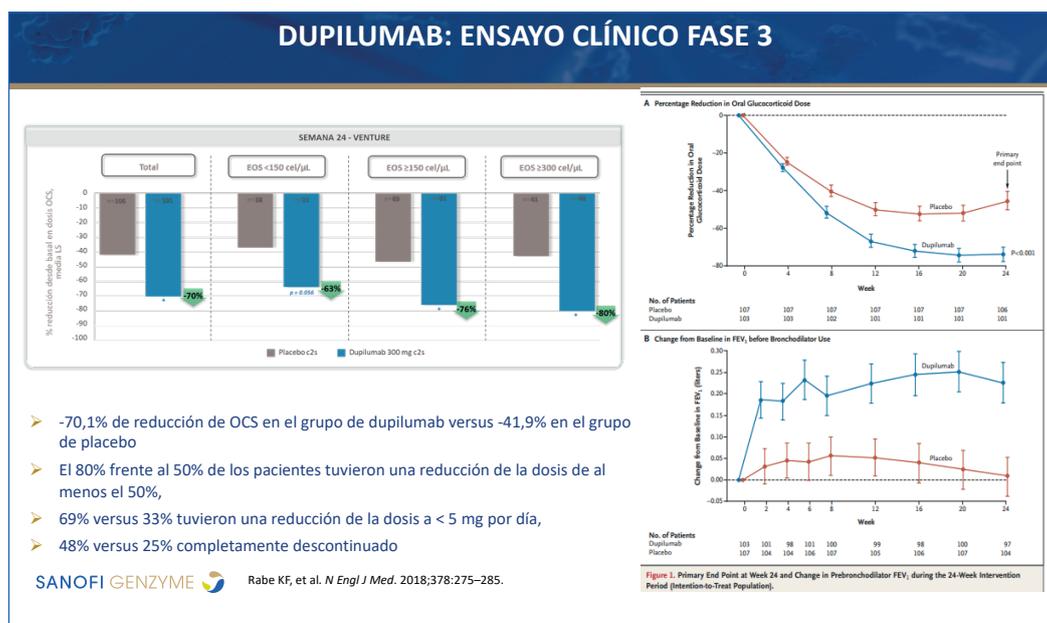


Figura 12. Reducción de la dosis de corticoides orales con dupilumab en asma grave

Bibliografía

- Broder MS, et al. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2017;118:638–9.
- Phipatanakul W, et al. *Am J Resp Crit Care Med* 2017;195:1439–48.
- Shaw DE, et al. *Eur Resp J* 2015;46:1308–21.
- Sweeney J, et al. *Thorax* 2012;67:754–6.
- Heffler E, et al. *Allergy* 2018;73:528.
- Entrenas Costa LM, et al. *Pharmacoecon Open* 2019;3:333–42.
- Canonica GW, et al. *World Allergy Organ J* 2019;12:100007.
- Khan A, et al. *Rhinology* 2019;57(1):32–42.
- White AA, Stevenson DD. *N Engl J Med* 2018;379:1060–70.
- Bhattacharyya N, et al. *Laryngoscope* 2019;129(9):1969-75.
- Sullivan PW et al. *J Allergy Clin Immunol* 2018;141:110-6.
- Waljee, AK et al. *BMJ* 2017;357:j1415.
- Dalal AA, et al. *J Manag Care Spec Pharm* 2016;22:833–47.
- Posey WC, et al. *J Allergy Clin Immunol* 1978;62:340.
- Hamilos DL, et al. *Ann Allergy* 1992;68:472.
- Menzies-Gow A, et al. *ERJ Open Research* 2019;5:00009-2019.
- Global Initiative for Asthma (GINA). Disponible en: <https://ginasthma.org/severeasthma/>. Último acceso noviembre 2021.
- Fokkens WJ, et al. *Rhinology* 2020;58(Suppl S29):1-464.
- Fokkens WJ, et al. *Allergy* 2019;74(12):2312-9.
- Hox V, et al. *Clin Transl Allergy* 2020;10:1
- Rudmik L, et al. *JAMA* 2015;314:926-39.
- Plaza V (Coord). Disponible en: <https://www.gemasma.com/>. Último acceso: noviembre 2021.
- MacDonald KM, et al. *Expert Rev Clin Immunol* 2019;15(5):553-69.
- Andrew Menzies-Gow, et al. *ERJ Open Research* 2019;5:00009-2019.
- Bel EH et al. *N Engl J Med* 2014;371:1189-97.
- Nair P, et al. *N Engl J Med* 2017;376(25):2448-58.
- Rabe KF, et al. *N Engl J Med* 2018;378:275–85.



