

**DUPIXENT**<sup>®</sup>  
(dupilumab)

Imágenes de pacientes generadas por inteligencia artificial.

sanofi



# MÁS ALLÁ DEL REMODELADO

Desbloqueando el potencial del  
tratamiento temprano

Dr. Abel Pallarés Sanmartín  
*Complejo Hospitalario U. de Ourense*

- ¿Qué entendemos por remodelado bronquial?
- ¿Cómo detectar (y tratar) el remodelado bronquial?

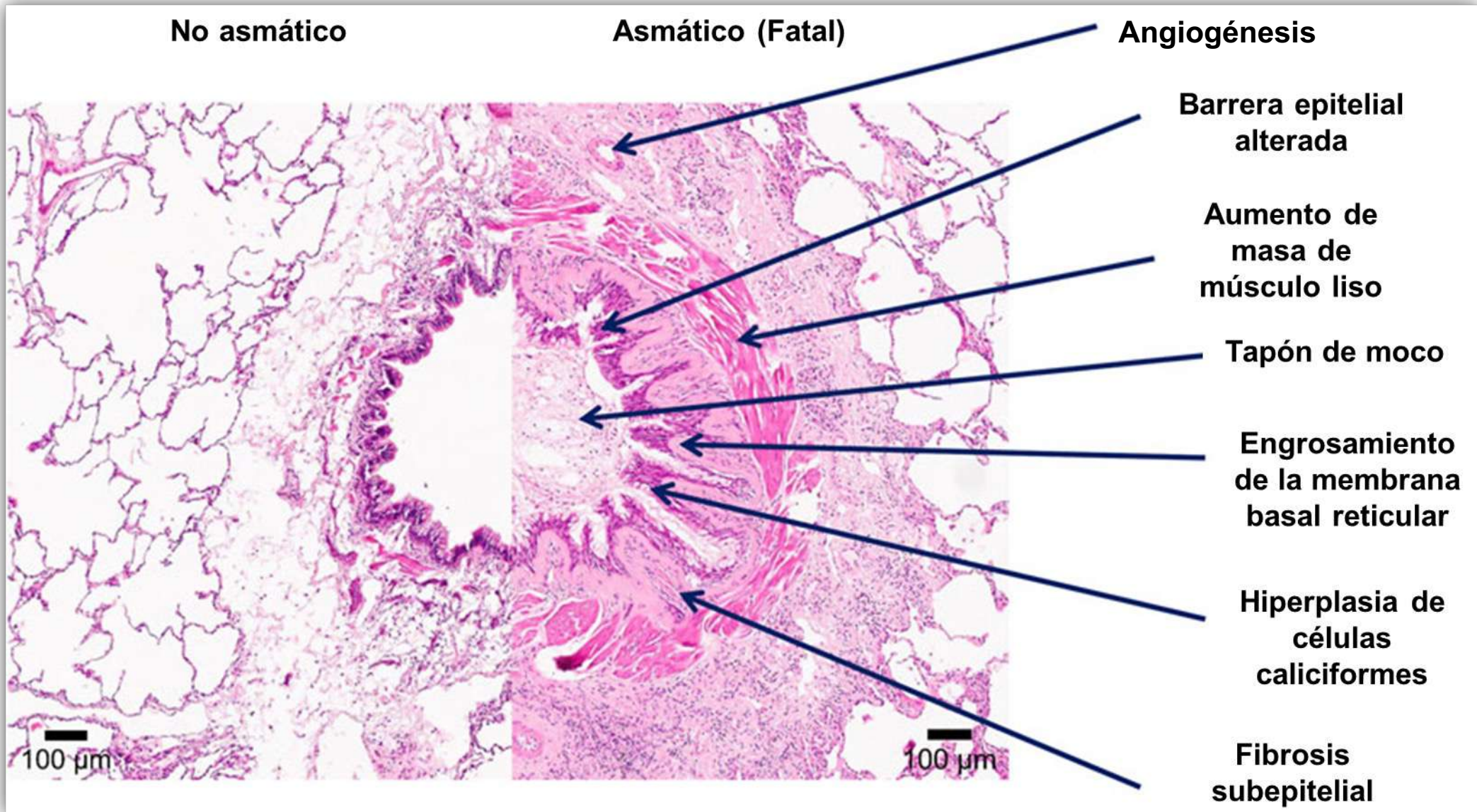


- ¿Qué entendemos por remodelado bronquial?
- ¿Cómo detectar (y tratar) el remodelado bronquial?



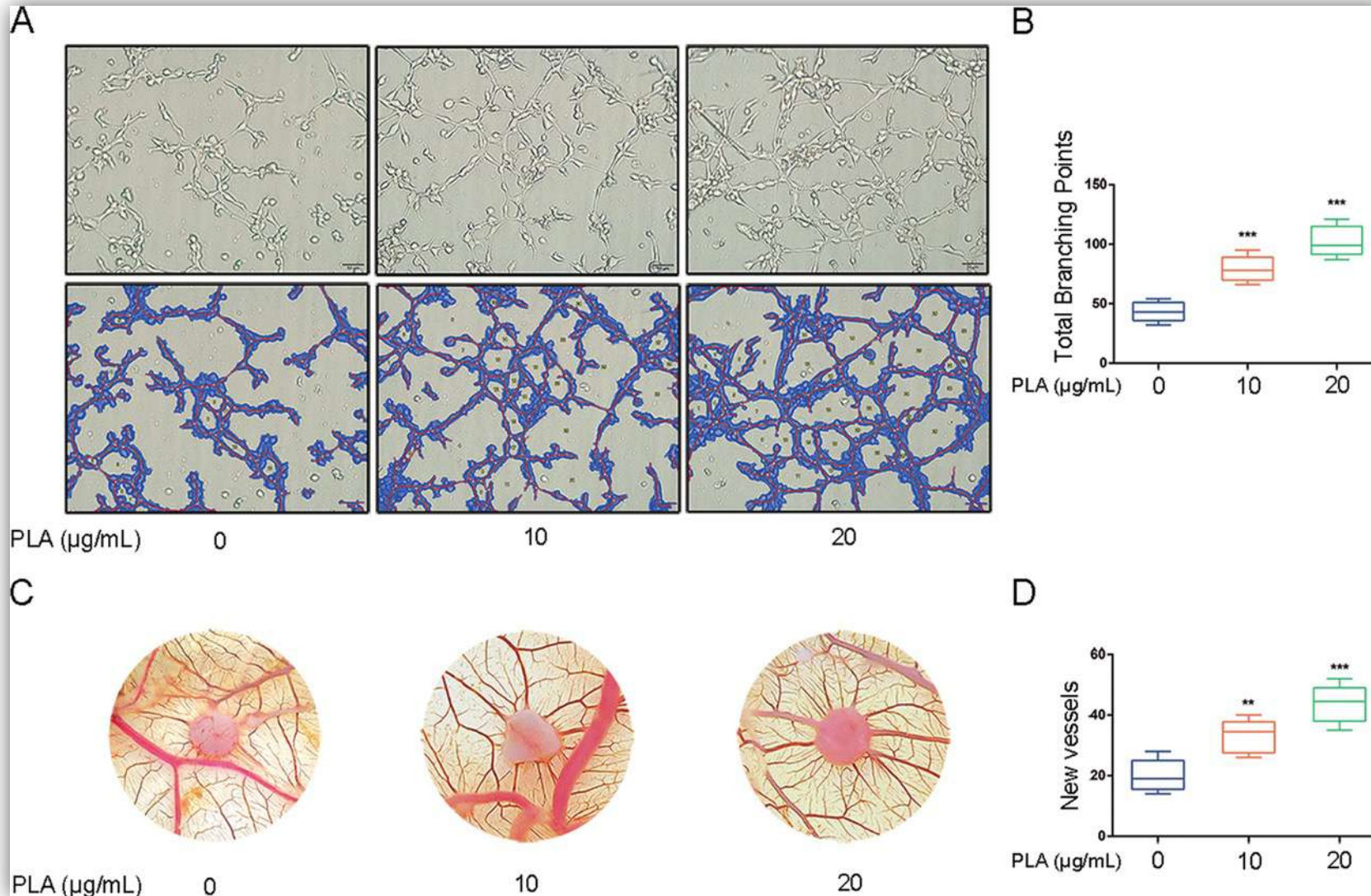


# Vía aérea normal vs asma fatal





# Angiogénesis en asma

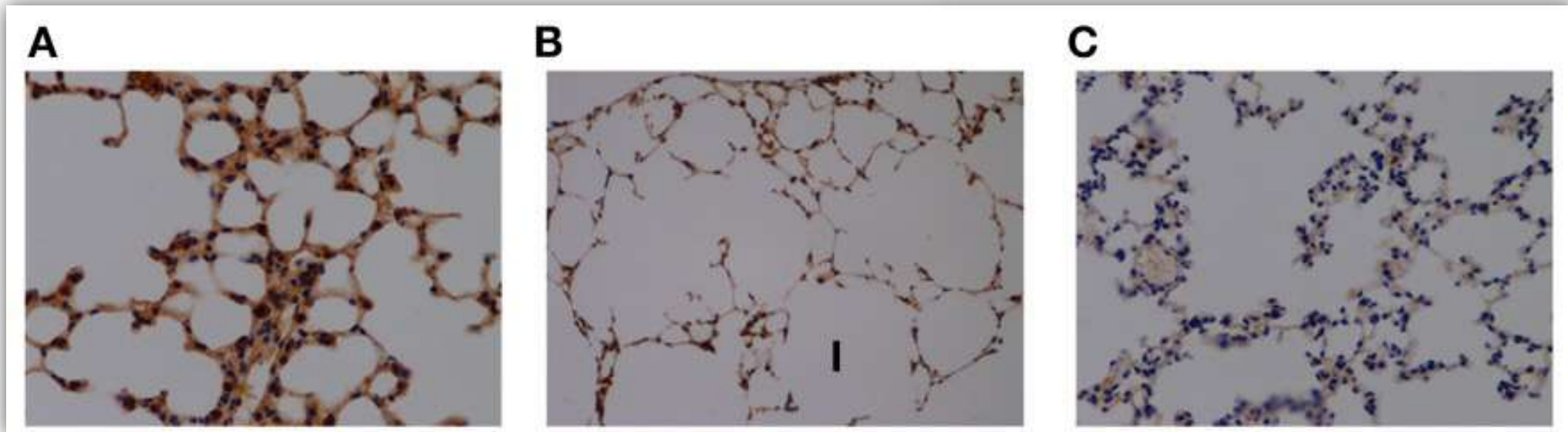
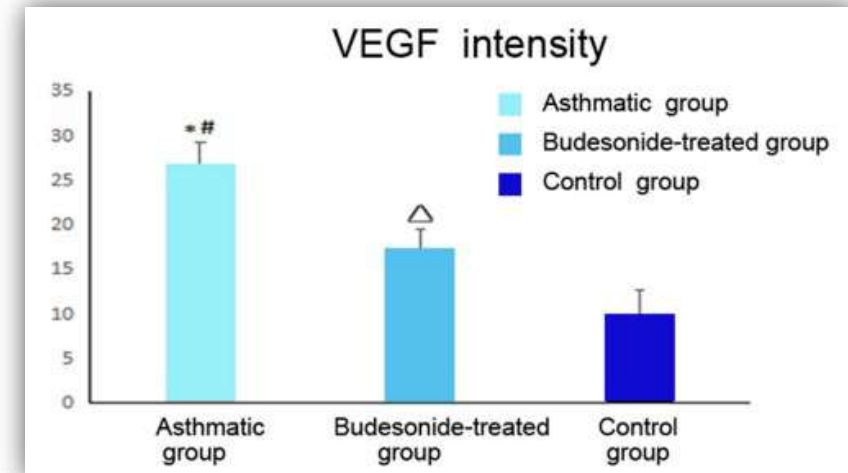


- Los **eosinófilos activados, liberan proteínas catiónicas** en gránulos, como la proteína básica mayor (MBP).
- En las vías respiratorias tratadas con poli-L-arginina (PLA), un imitador de la MBP, se observa claramente **angiogénesis**.

# Angiogénesis en el asma, efecto de la budesonida

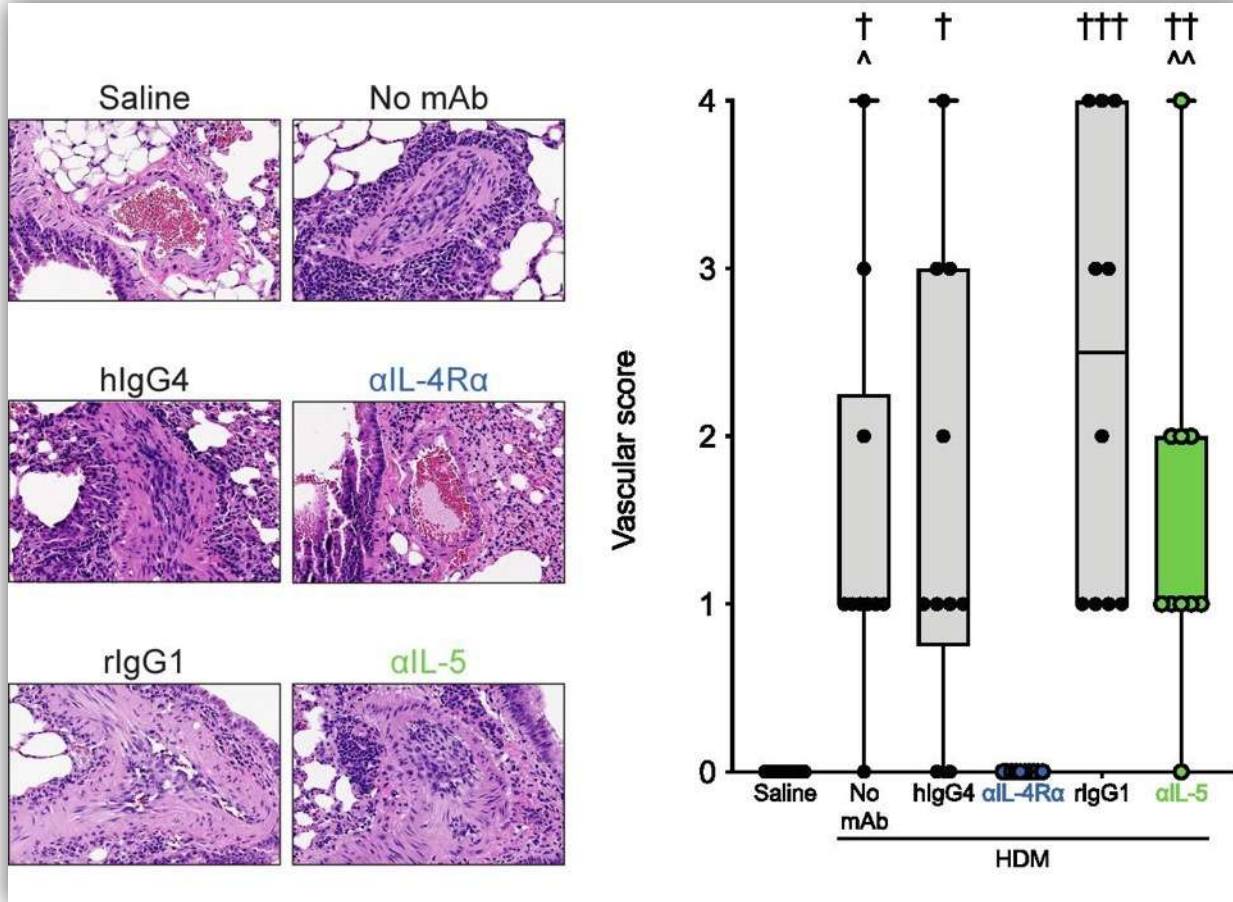
- **Expresión de VEGF en tejidos pulmonares** de ratones asmáticos.

- A: Grupo asmático,
- B: Grupo tratado con budesonida,
- C: Grupo control.





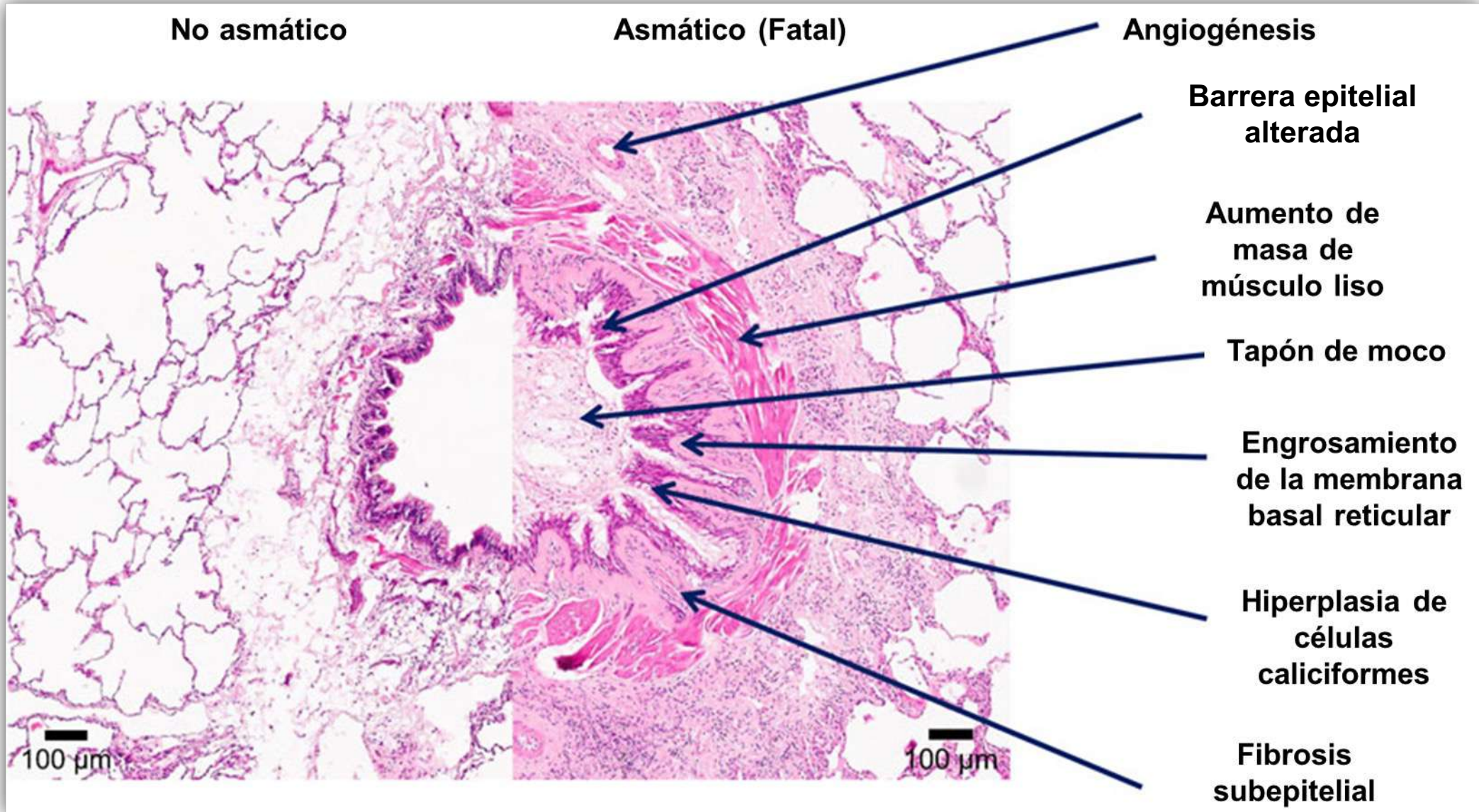
# Posible prevención de la angiogénesis



- El bloqueo de IL-4R $\alpha$ , pero no el de IL-5, previno de la patología vascular inducida por HDM. Imágenes de histologías pulmonares representativas que muestran el vaso normal o el vaso con patología y un gráfico que muestra la puntuación vascular para la **gravedad de las lesiones vasculares**.

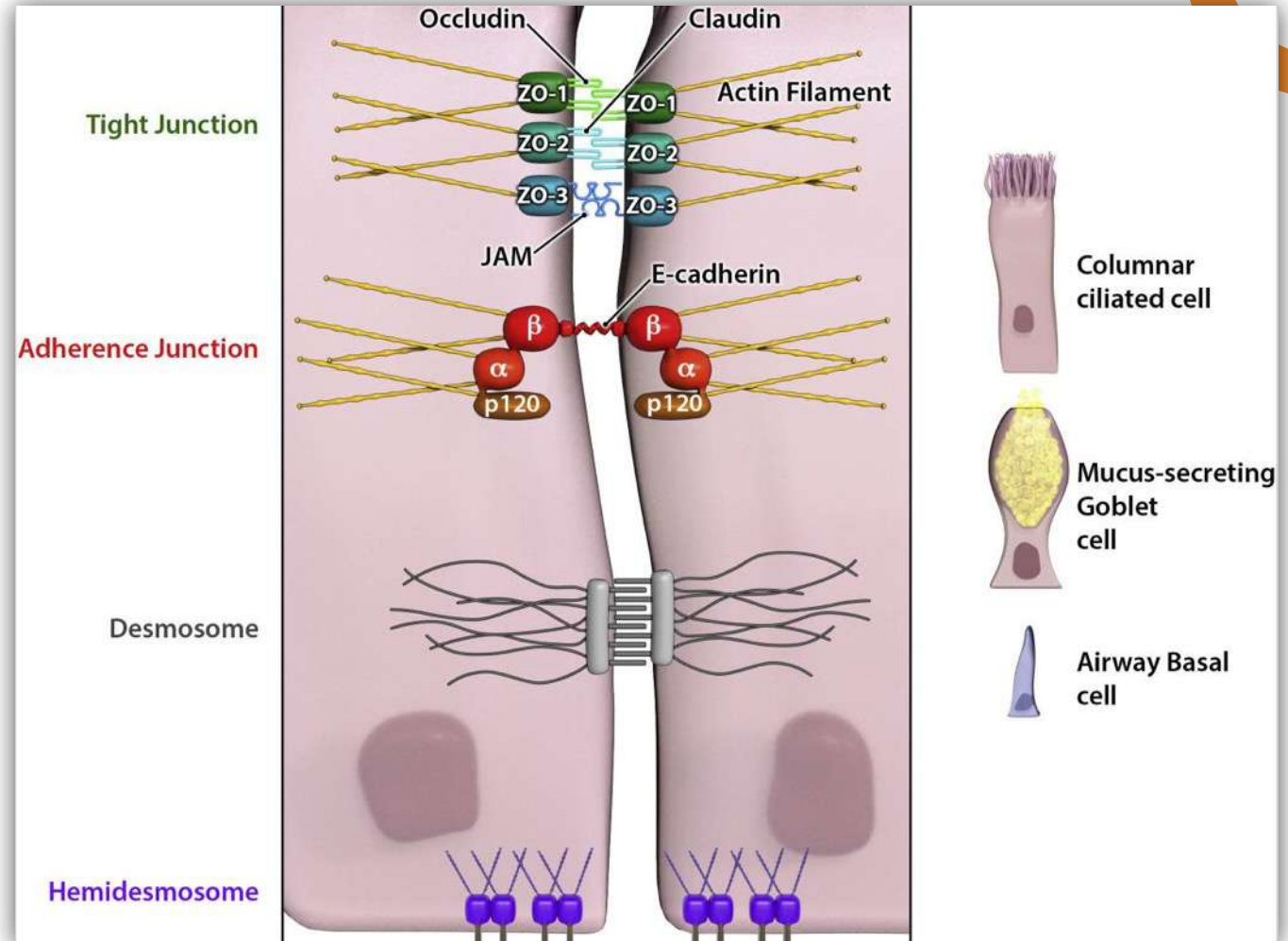


# Vía aérea normal vs asma fatal



# Alteraciones en la barrera epitelial en la mucosa nasal

- La barrera epitelial consta de **barreras físicas, químicas, inmunitarias y microbiológicas**.
- **Barrera física:** TJ y AJ.
- **Barrera química:** el moco y los cilios.
- **Barrera inmunitaria:** las Ig y las moléculas de defensa (AMP y proteínas).
- **Barrera microbiológica:** la microbiota que coloniza la mucosa nasal.



JAM: moléculas de adhesión de unión; ZO: zónula ocludens.



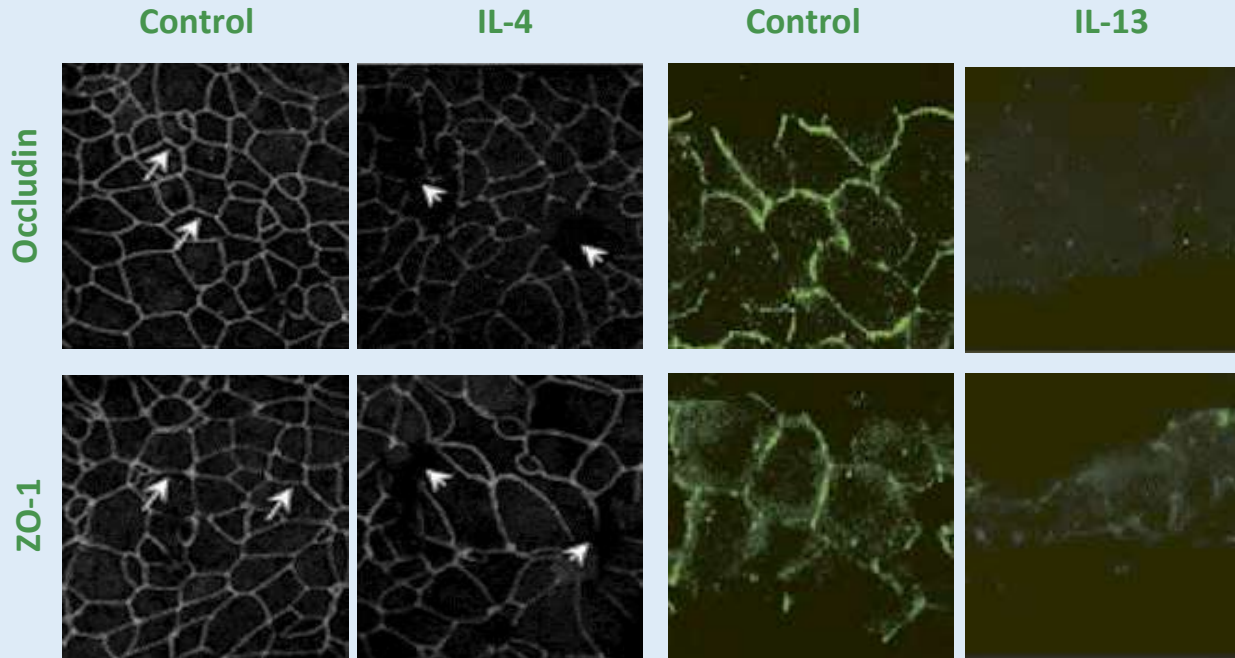
# La IL-4 y la IL-13 contribuyen a la disfunción de la barrera epitelial en las vías respiratorias superiores e inferiores

## Vía aérea inferior

La IL-4 y la IL-13 disminuyeron la expresión de las proteínas de las uniones estrechas del epitelio bronquial

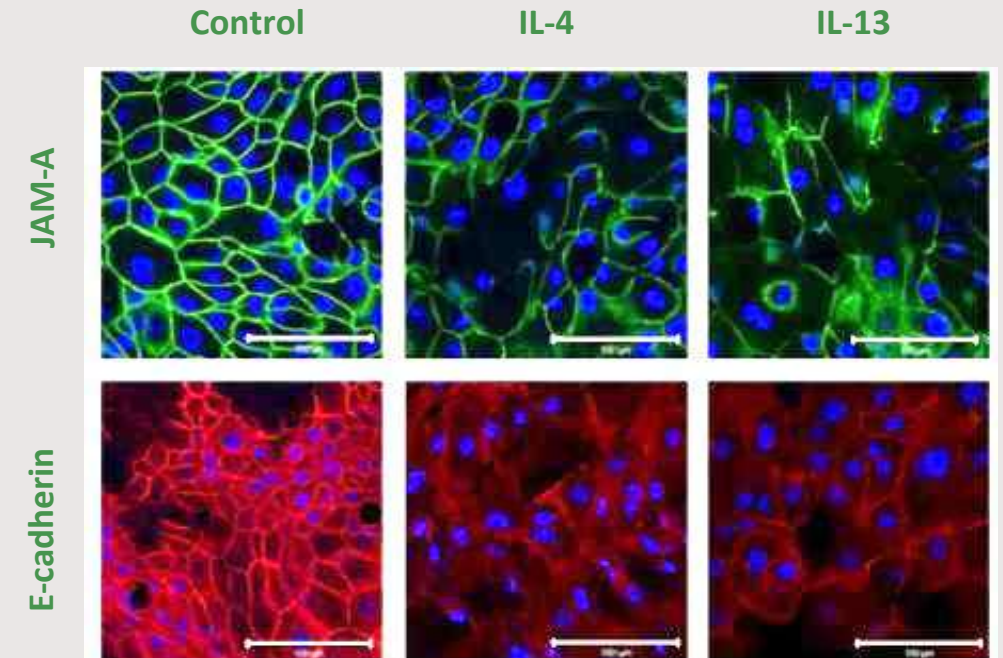
Estudio in vitro en cultivos de células humanas<sup>1</sup>

Modelo in vivo de ratón<sup>2</sup>



## Vía aérea superior

La IL-4 y la IL-13 disminuyeron la expresión de proteínas de uniones estrechas de la barrera en epitelios sinasales humanos in vitro<sup>a,3</sup>



La IL-4 y la IL-13 contribuyen a la disfunción de la barrera epitelial bronquial y sinasal mediante la alteración de las uniones epiteliales, lo que aumenta la permeabilidad epitelial.<sup>1-5</sup>

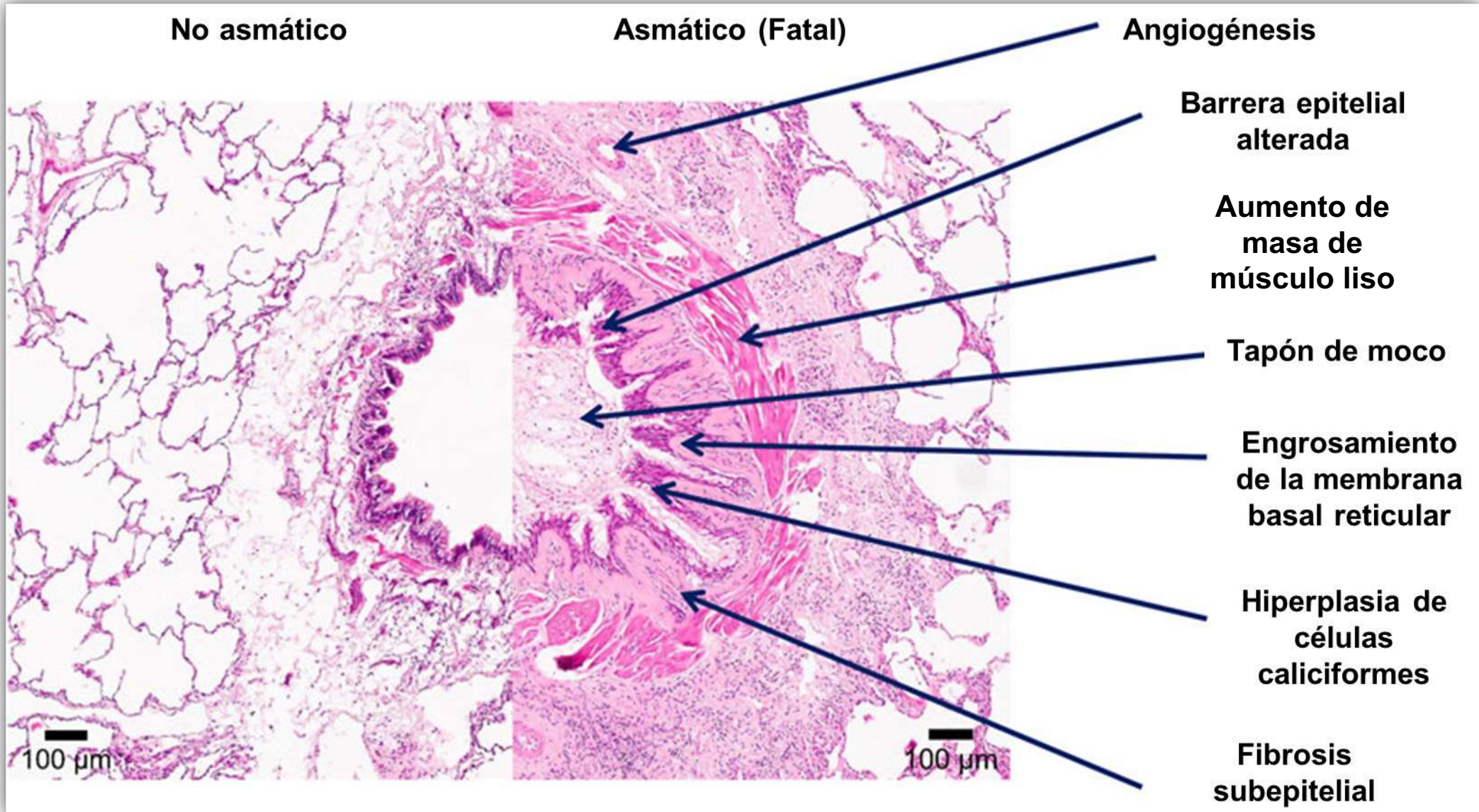
<sup>a</sup>Pooled Western blot densitometry analyses.

JAM-A, junctional adhesion molecule-A; ZO-1, zonula occludens-1

1. Saatian B, et al. Tissue Barriers. 2013;1:e24333; 2. Sugita K, et al. J Allergy Clin Immunol. 2018;141:300-310; 3. Wise SK, et al. Int Forum Allergy Rhinol. 2014;4:361-370; 4. Georas SN, et al. J Allergy Clin Immunol. 2014;134:509-520; 5. Soyka MB, et al. J Allergy Clin Immunol. 2012;130:1087-1096



# Vía aérea normal vs asma fatal

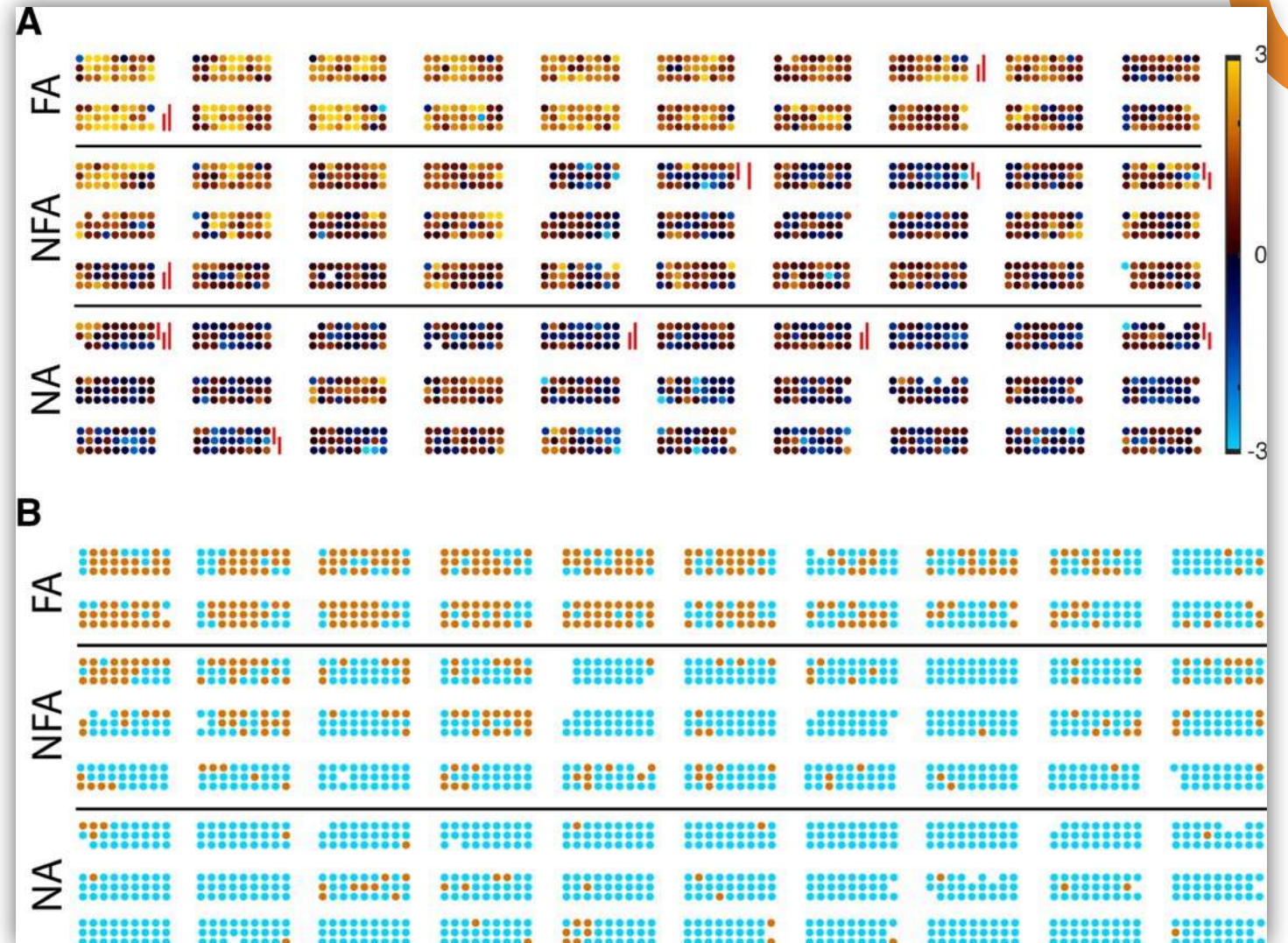




# Asociación entre músculo liso, remodelado y muerte

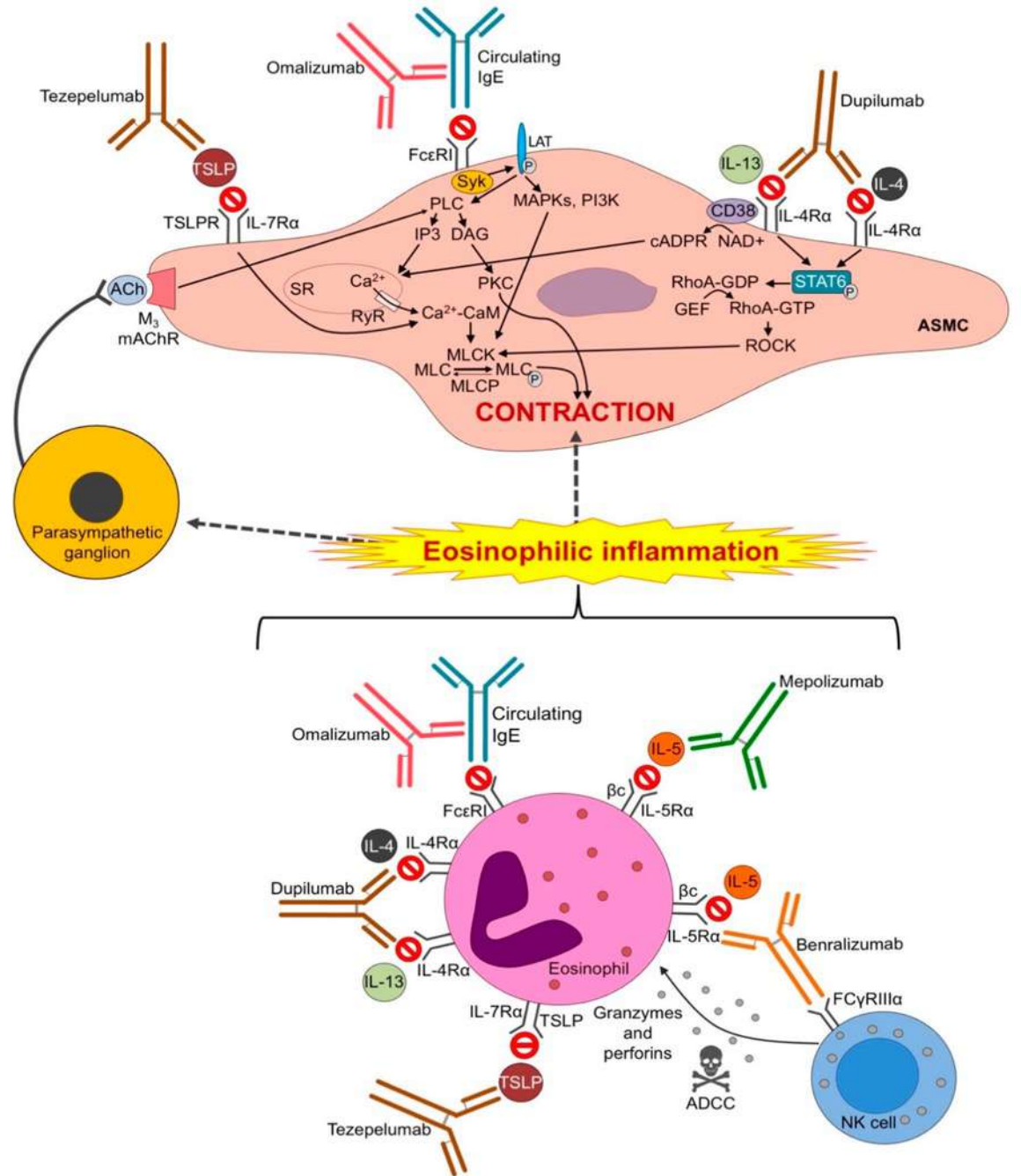
(A) Mapas de calor de casos control y asma, del área de **músculo liso de las vías respiratorias**. Escala de colores: **azul** (equivalente a -3 o menos desviaciones estándar por debajo del valor de control), **negro** (equivalente al valor medio de los casos de control), **amarillo** (equivalente a tres o más desviaciones estándar por encima del valor de control).

(B) Vías respiratorias como en A, pero mostradas en forma binaria como **no remodeladas (azul)**, o **remodeladas (marrón)**.



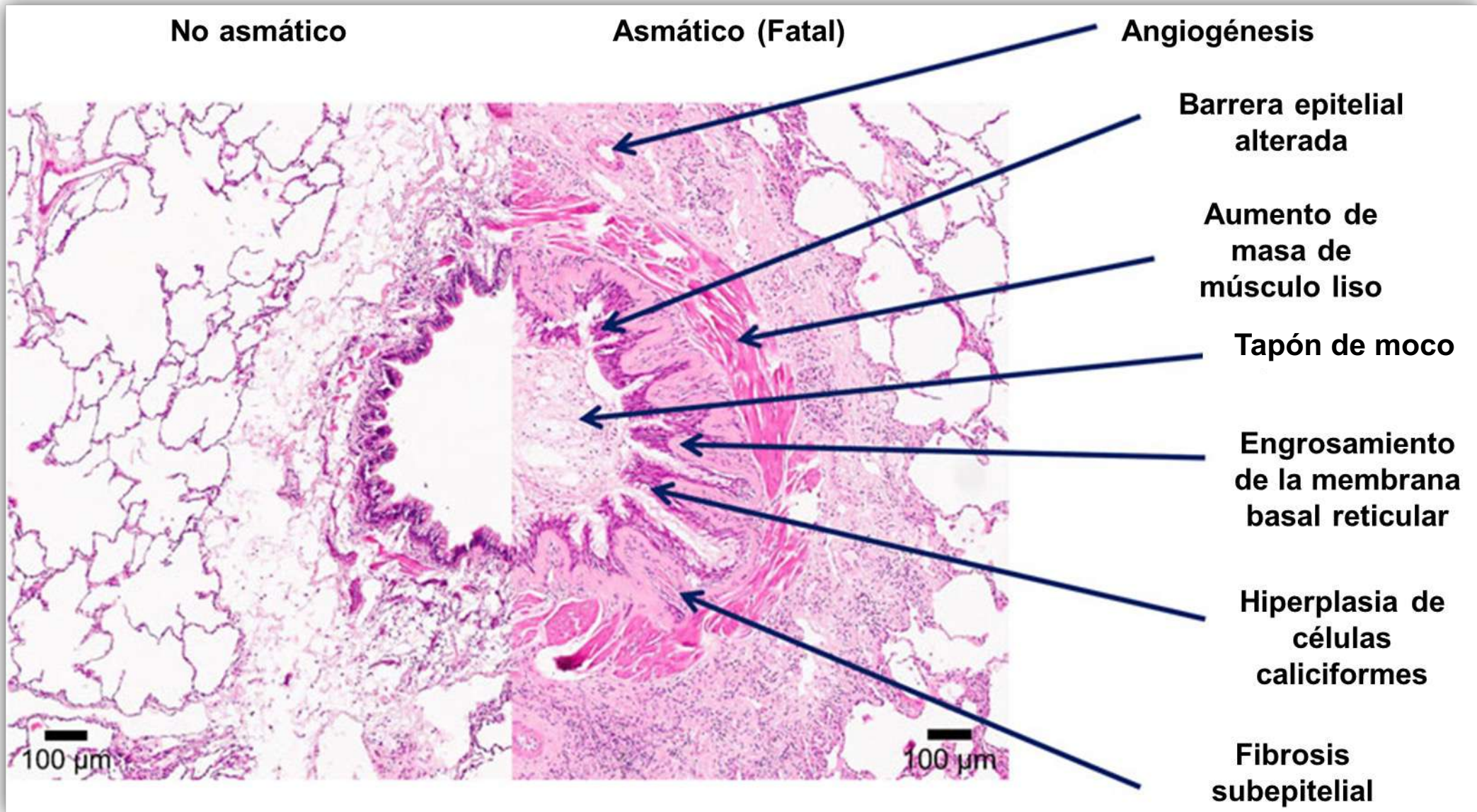
# Hiperreactividad bronquial y biológicos

- Los datos indican que **omalizumab, dupilumab y tezepelumab** pueden modular la hiperreactividad bronquial (HBR) mediante una **acción directa sobre las ASMC** y una **influencia indirecta sobre la inflamación eosinofílica y la actividad parasimpática**.
- Por el contrario, **mepolizumab y benralizumab** parecen prevenir la hiperreactividad bronquial principalmente **reduciendo la inflamación de las vías respiratorias y la activación vagal**.

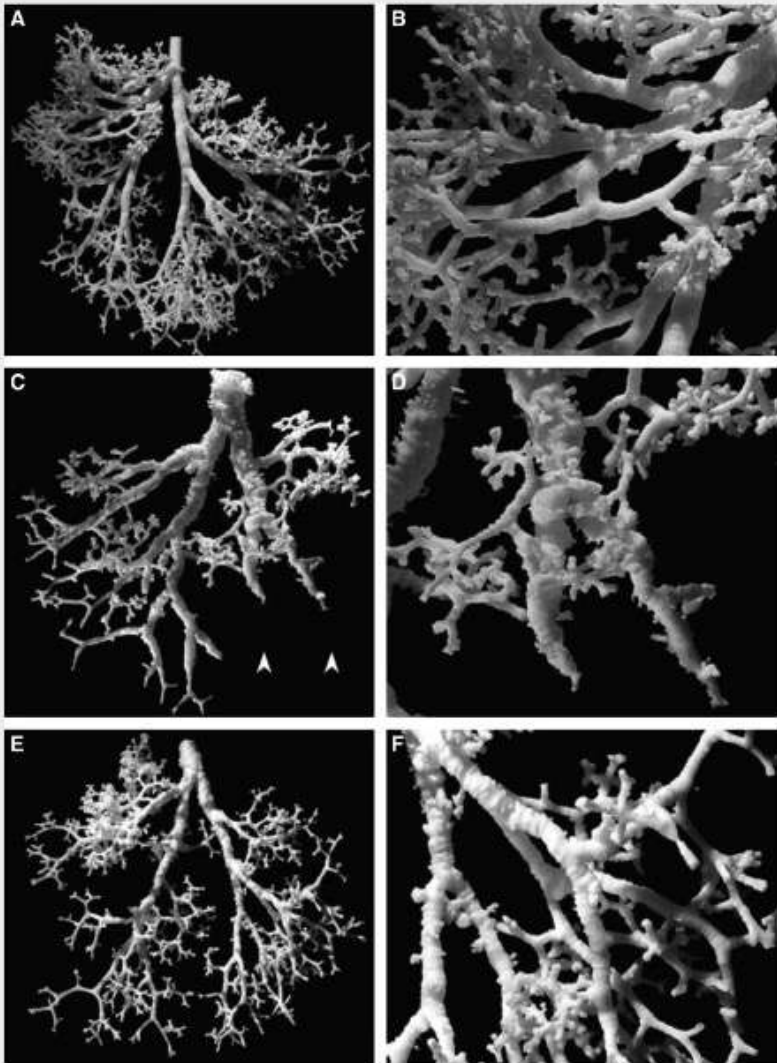




# Vía aérea normal vs asma fatal

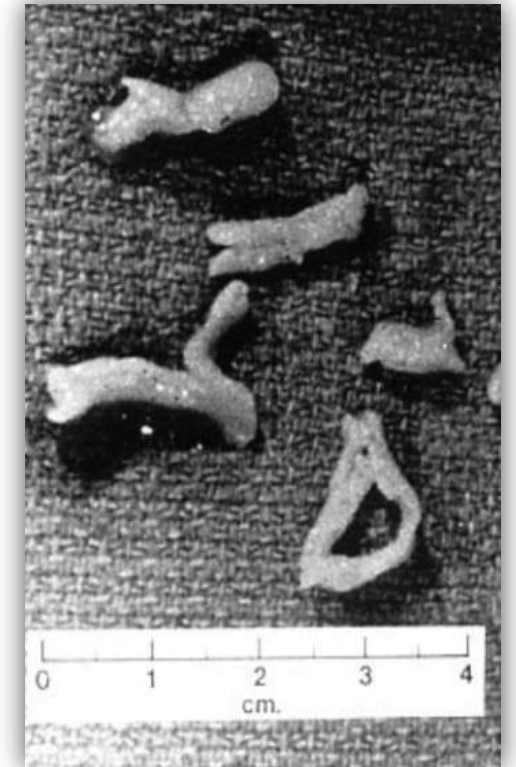


# Tapones de moco



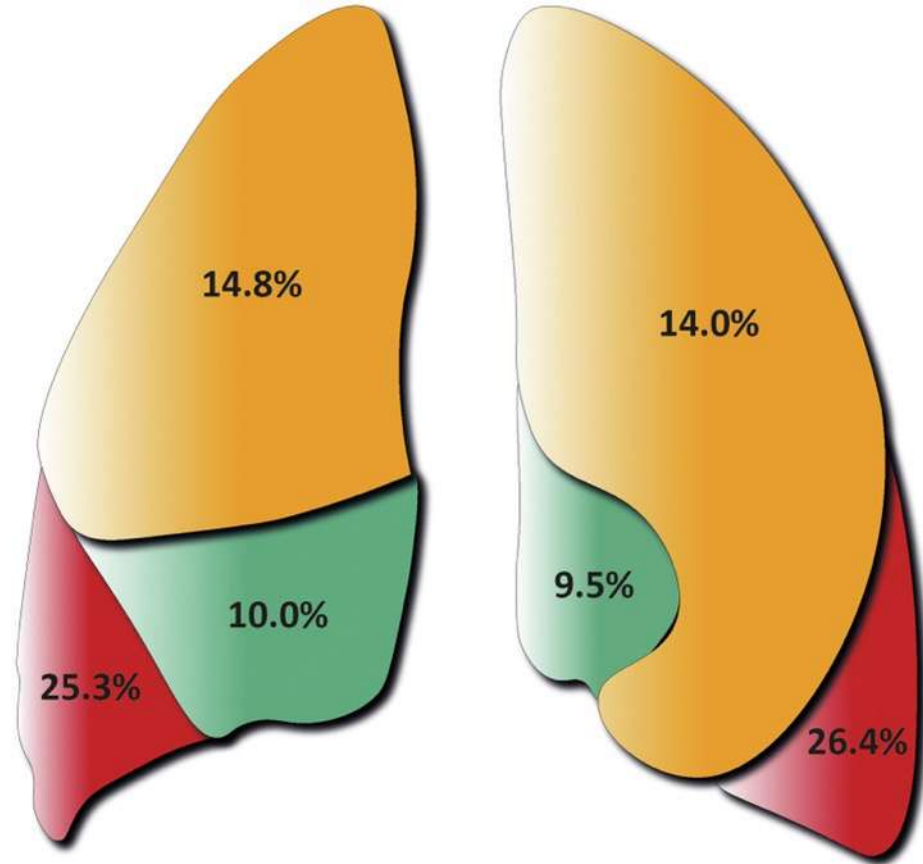
Moldes de silicona de presión negativa de las vías respiratorias. (A) sujeto control sano, con mayor detalle en B. (C) asma fatal con pérdida generalizada de las **vías respiratorias grandes** (flechas) y (D) **glándulas mucosas agrandadas**. (E) asma fatal con pérdida de las **vías respiratorias más pequeñas**, con (F) **agrandamiento de las glándulas mucosas**.

**Tapones bronquiales** recuperados del lavado broncoalveolar de un paciente con una exacerbación asmática aguda.

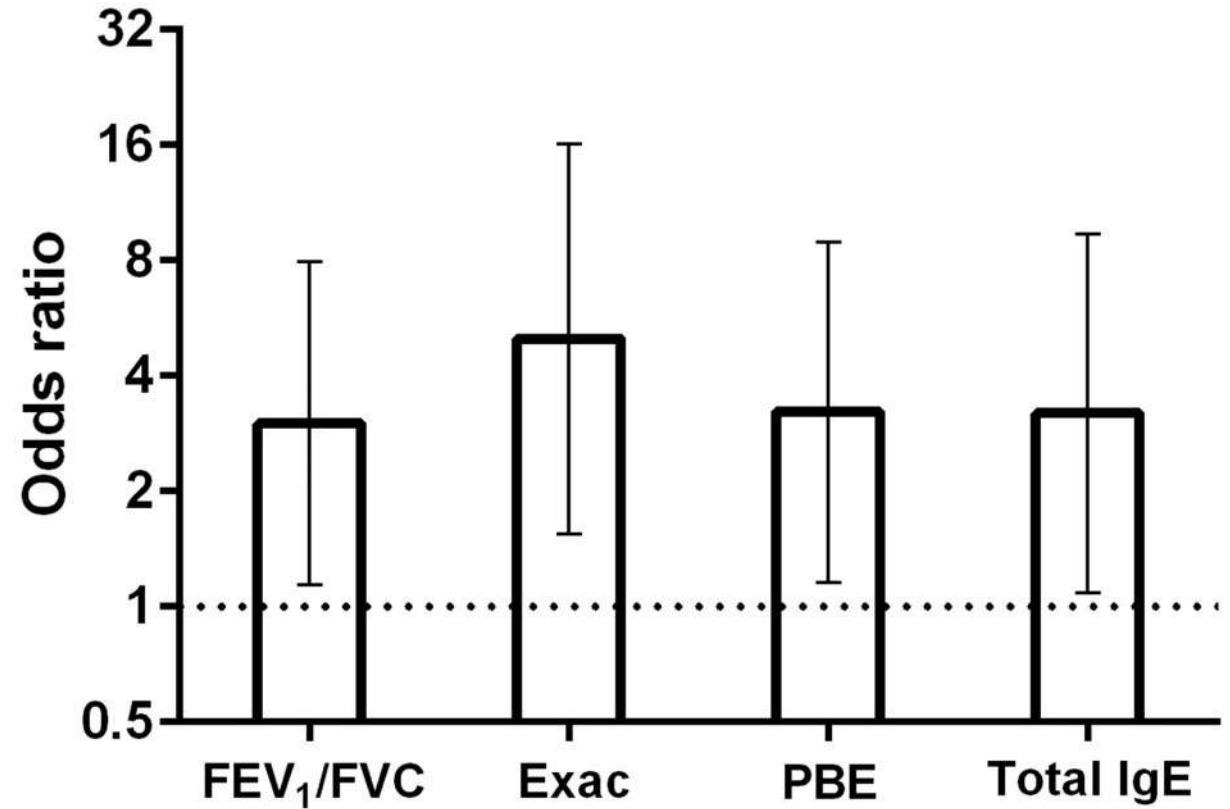




# Localización y consecuencias de los tapones mucosos



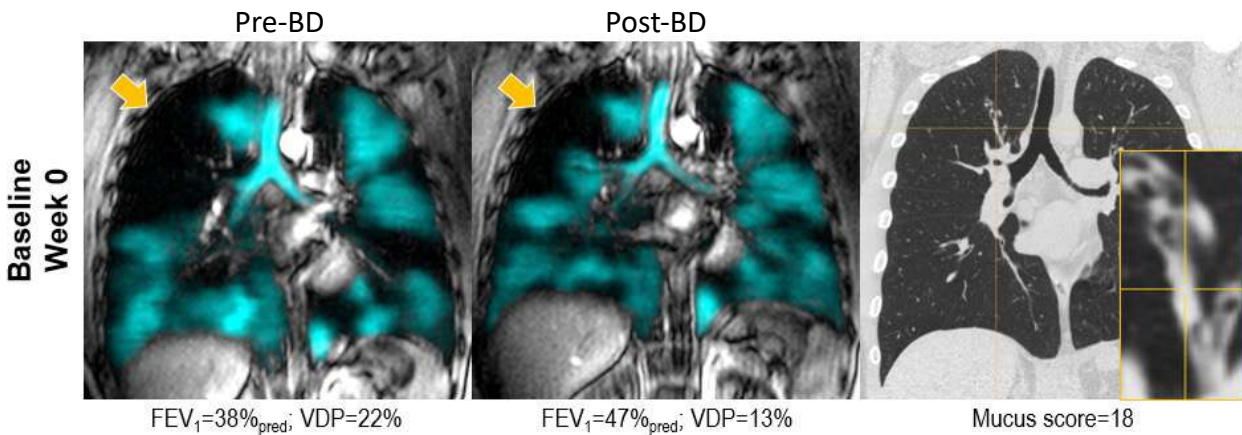
Prevalencia porcentual de taponamiento mucoso representada mediante mapa de calor.



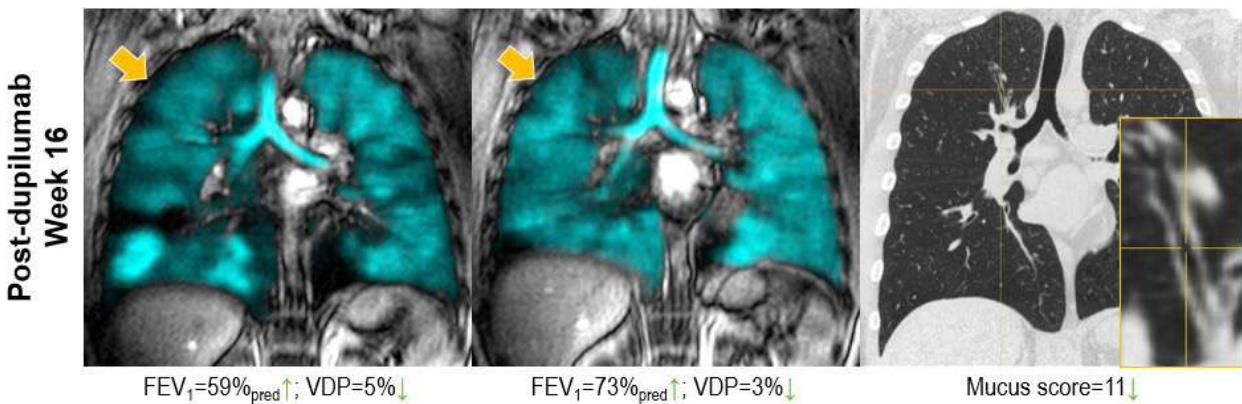
Odds ratio ajustadas (IC 95%) para los resultados clínicos asociados a la presencia de tapón mucoso. Los puntos de corte utilizados fueron FEV<sub>1</sub>/FVC inferior a 0,70, dos o más exacerbaciones (Exac) al año, eosinófilos en sangre periférica (PBE) 300 células/ $\mu$ L o más, e IgE total 100 kU/L o más.



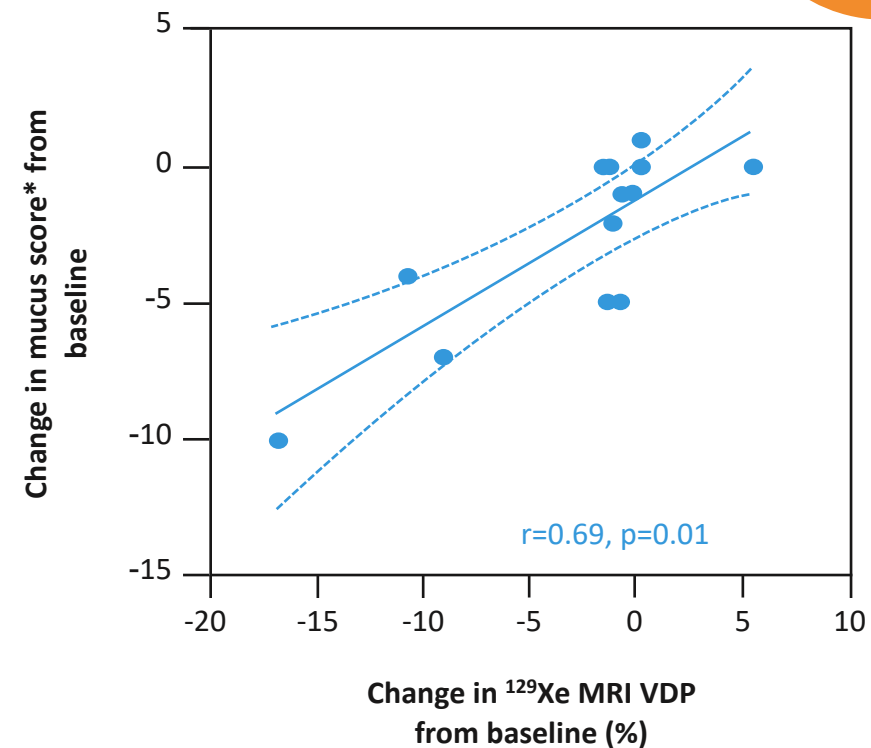
# Taponamiento mucoso en pacientes con asma



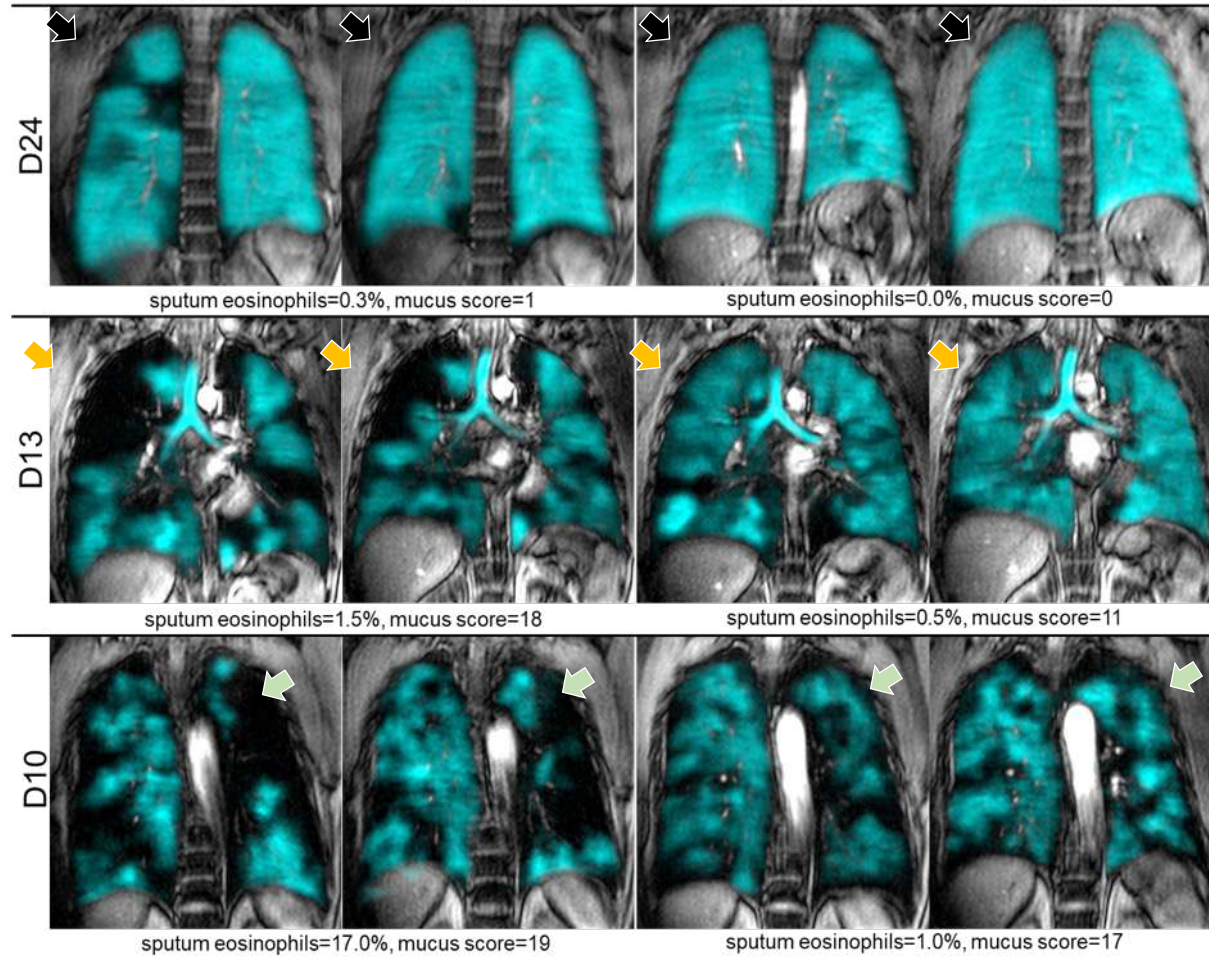
5mg OCS  
 ACQ=4.4, AQLQ=3.2  
 FeNO=55ppb  
 Blood EOS=0.1x10<sup>9</sup>cells/μL  
 Sputum EOS=1.5%



5mg OCS + dupilumab  
 ACQ=1.8↓, AQLQ=5.3↑  
 FeNO=13ppb↓  
 Blood EOS=0.1x10<sup>9</sup>cells/μL  
 Sputum EOS=0.5%↓



# Ventilación evaluada mediante RM $^{129}\text{Xe}$ en pacientes con asma



➔ **mucus-, eos-**  
BD responsive defect,  
improved with  
dupilumab

➔ **mucus+, eos-**  
BD non-responsive  
defect, improved with  
dupilumab

➔ **mucus+, eos+**  
BD non-responsive  
defect, improved with  
dupilumab

Dupilumab improved ventilation assessed by  $^{129}\text{Xe}$  MRI



# Herramientas para evaluar posibles tapones de moco



## CUESTIONARIO T-SEC

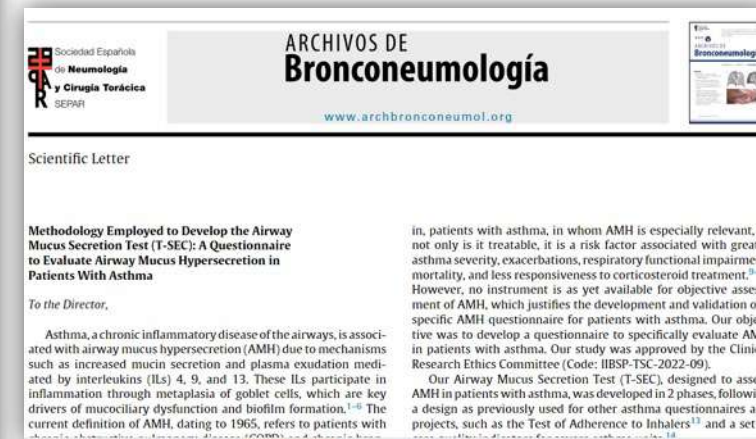
Este Test de SECrecciones bronquiales (T-SEC) ha sido diseñado para evaluar, en pacientes asmáticos como usted, la hipersecreción mucosa bronquial (expectoración o producción excesiva de moco por los bronquios que se expulsa con la tos) y el impacto que supone en su calidad de vida.

Debe leer atentamente las siguientes preguntas y responder marcando con un círculo la respuesta que mejor describa su situación durante los últimos 3 meses. Sólo debe seleccionar una respuesta en cada pregunta.

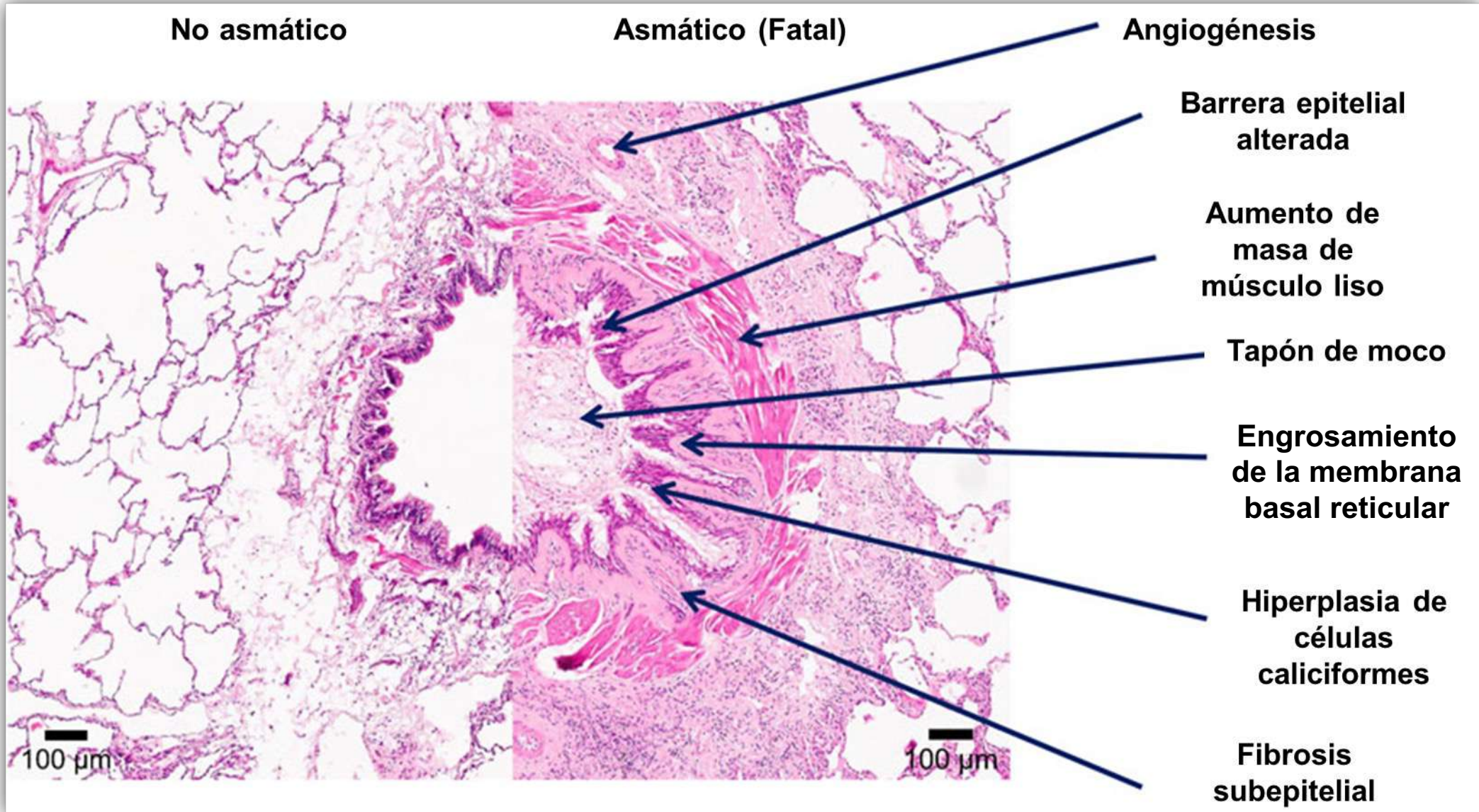
Recuerde, para una buena interpretación del cuestionario es necesario que responda a todas las preguntas.

- 1) **Cuando se encuentra en una situación de salud en la que su asma está estable y no tiene situaciones de crisis como puede ser un resfriado, ¿expectora (saca flema)?**
  - a. NO
  - b. SI
- 2) **Cuando se encuentra en una situación de salud en la que su asma está estable y no tiene situaciones de crisis como puede ser un resfriado, ¿con qué frecuencia presenta expectoración (sacar flema)?**
  - a. Nunca o algunos días al año, pero no todos los meses
  - b. Algunos días al mes, pero no todas las semanas
  - c. Entre uno y dos días a la semana
  - d. Entre tres y seis días a la semana
  - e. Todos los días
- 3) **Cuando se encuentra en una situación de salud en la que su asma está estable y no tiene situaciones de crisis como puede ser un resfriado, ¿cuándo expectora (saca flema)?**
  - a. No expectoro
  - b. Sólo a primera hora de la mañana
  - c. Sólo durante la noche
  - d. Sólo durante el día
  - e. A cualquier hora del día y la noche

- 4) **Cuando se encuentra en una situación de salud en la que su asma está estable y no tiene situaciones de crisis como puede ser un resfriado, ¿qué volumen de esputo (flema) expectora usted, aproximadamente, a lo largo de un día completo?**
  - a. Ninguno o menos de una cucharadita de café
  - b. Cucharadita de café (5ml)
  - c. Cuchara sopera (15ml)
  - d. Taza de café expreso o café con leche (30-125ml)
  - e. Taza de té o vaso de agua (150-200ml), o incluso más
- 5) **Cuando se encuentra en una situación de salud en la que su asma está estable y no tiene situaciones de crisis como puede ser un resfriado, ¿cómo es su esputo (flema)?**
  - a. No expectoro
  - b. Transparente
  - c. Blanquecino
  - d. Oscuro (marrón, verde o amarillento)
  - e. Con restos de sangre
- 6) **Cuando se encuentra en una situación de salud en la que su asma está estable y no tiene situaciones de crisis como puede ser un resfriado, ¿con que facilidad expectora (saca flema)?**
  - a. No expectoro
  - b. Siempre expectoro con facilidad
  - c. La mayoría de veces expectoro con facilidad
  - d. Pocas veces expectoro con facilidad
  - e. Nunca expectoro con facilidad
- 7) **¿En qué grado le afecta la expectoración (sacar flema)**
  - a. No me afecta
  - b. Sólo en las crisis me genera incomodidad y/o limita mis actividades
  - c. Me produce malestar o incomodidad, pero sin limitar mis actividades
  - d. Me limita algunas de mis actividades diarias (como trabajar, estudiar, hablar)
  - e. Me afecta mucho (me impide trabajar, estudiar, hablar)



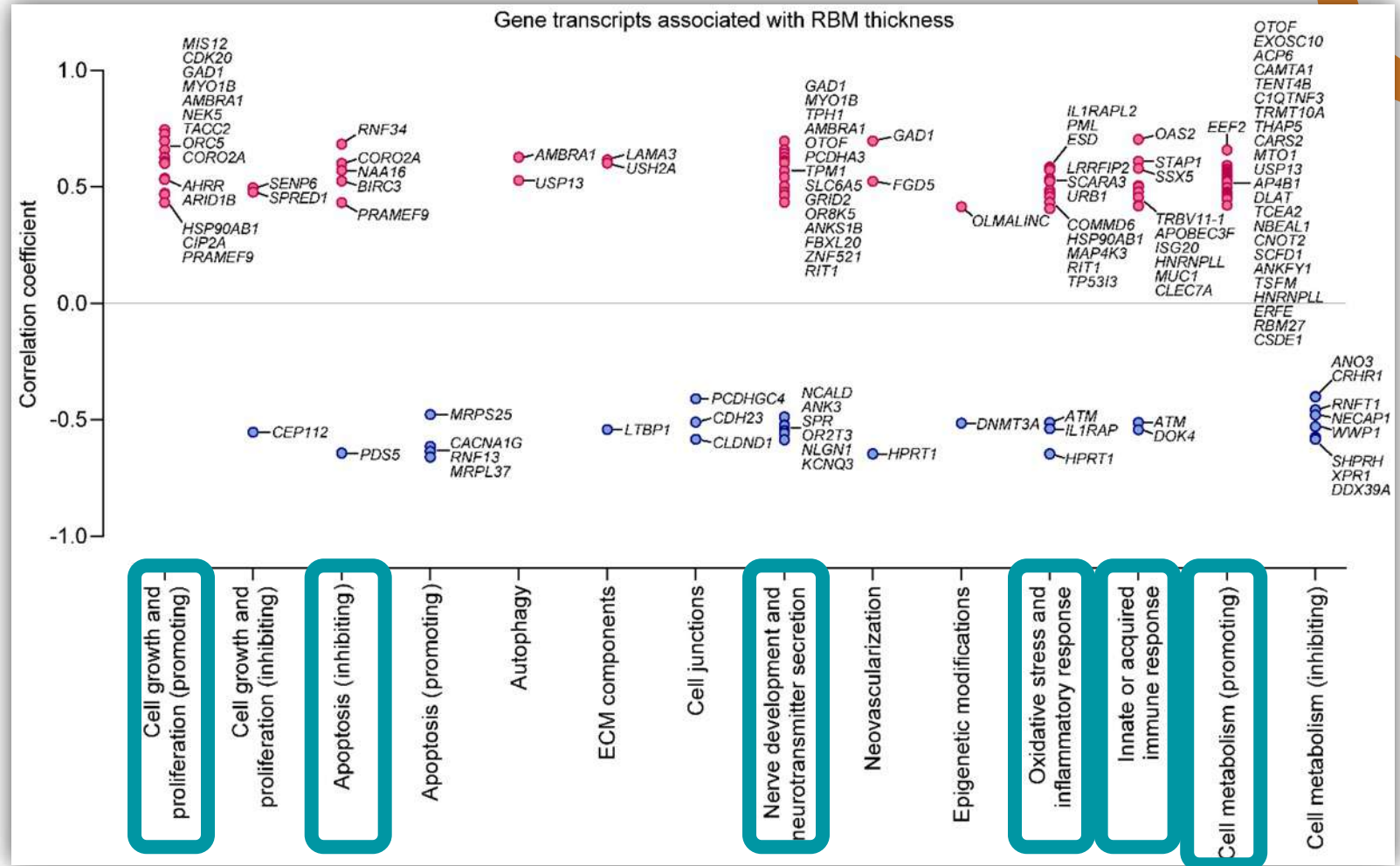
# Vía aérea normal vs asma fatal





# Remodelación de la matriz extracelular

- El engrosamiento anormal de la membrana basal reticular presenta un aumento del depósito de:
  - **Proteínas de la matriz extracelular**
  - **Fibronectina**
  - **Colágeno de tipo I, III y V**
  - Hialuronano, Laminina, Tenascina, Versicano
- Se ha observado **tanto en niños como en adultos, y tanto en asma de leve como grave e incluso mortal.**

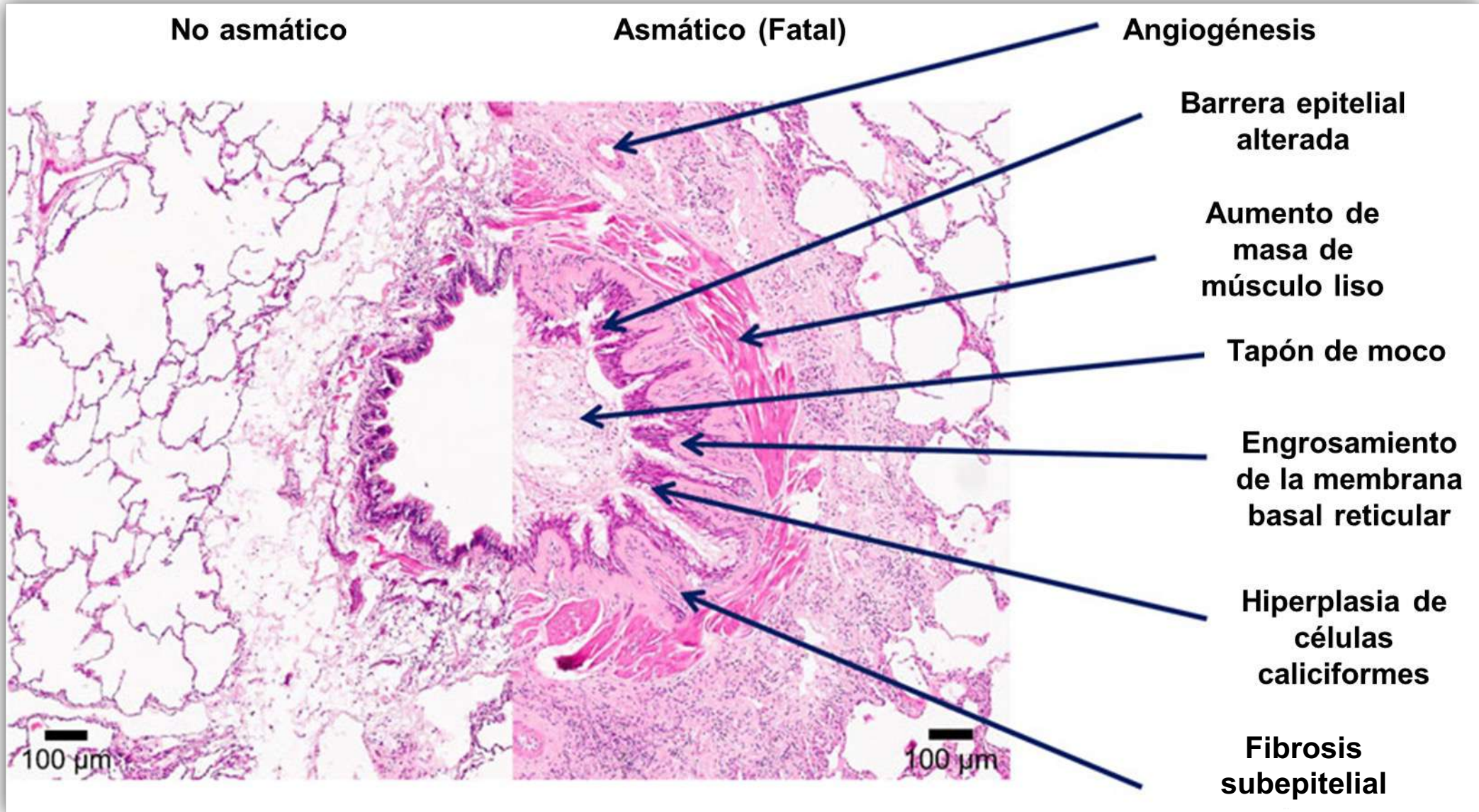


**Transcriptoma de células epiteliales bronquiales que se correlacionó significativamente con el grosor de la membrana basal.** Los genes se agruparon en categorías funcionales basadas en la literatura genética y los datos ontológicos.



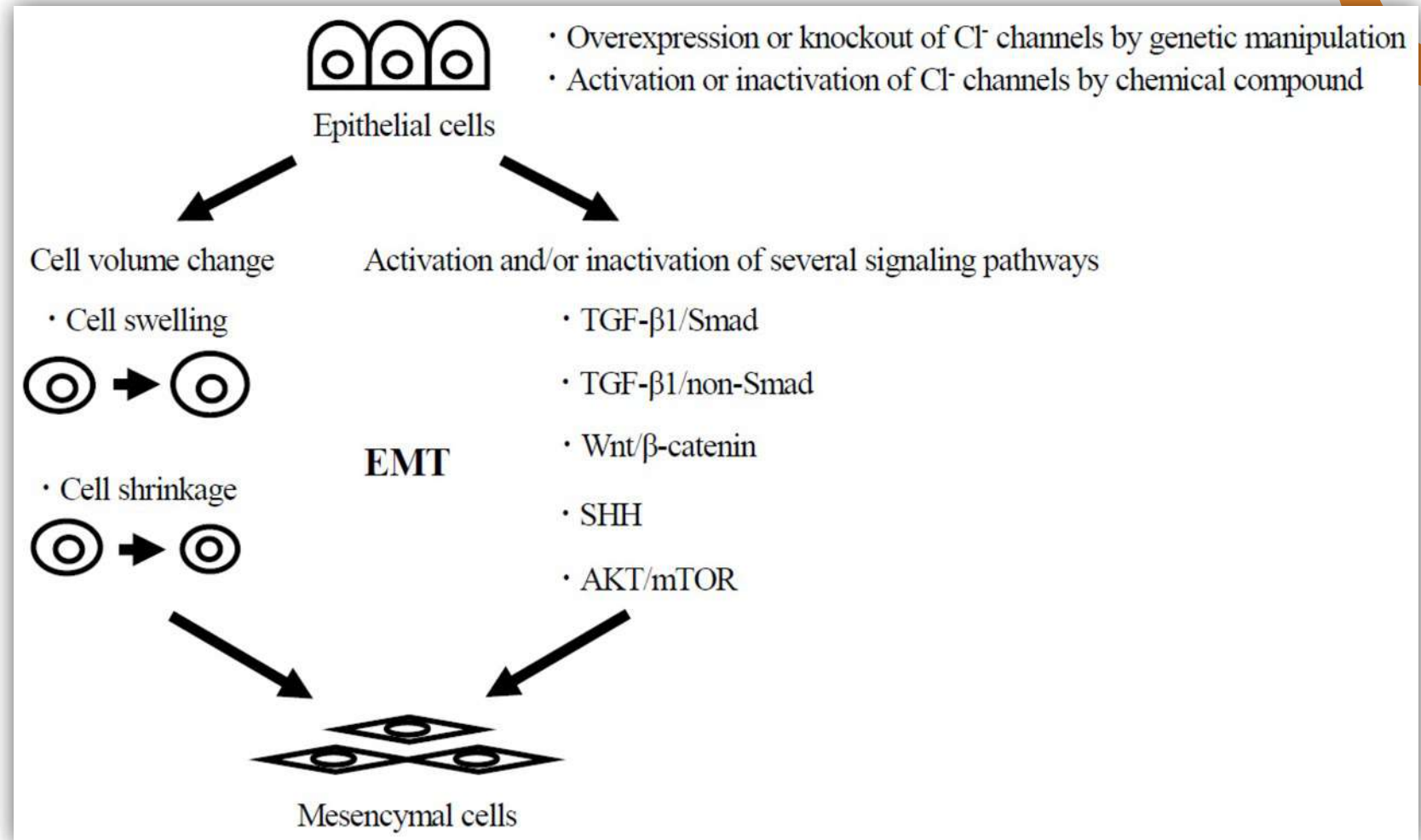
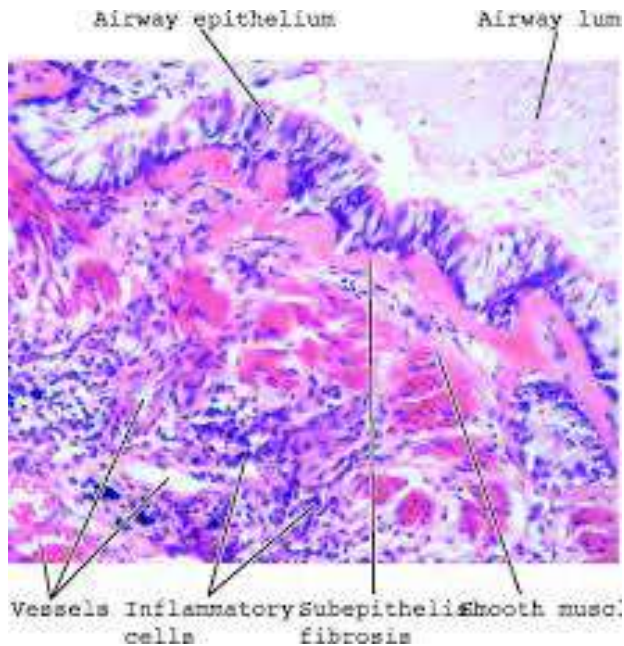


# Vía aérea normal vs asma fatal



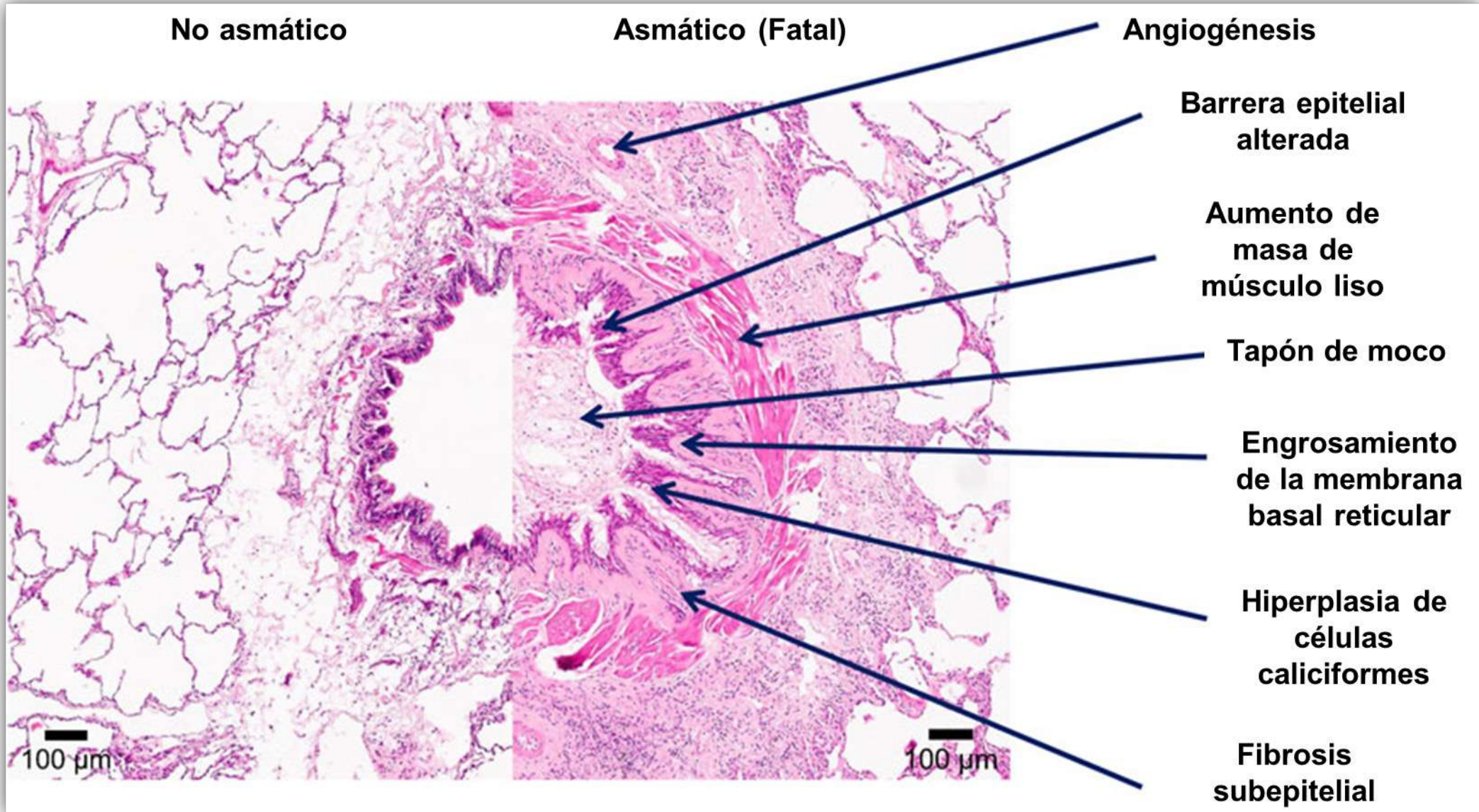
# Fibrosis subepitelial. Transición epitelio-mesenquimal

Mecanismo **TEM** en la **fibrosis** de la remodelación de las vías respiratorias asmáticas.

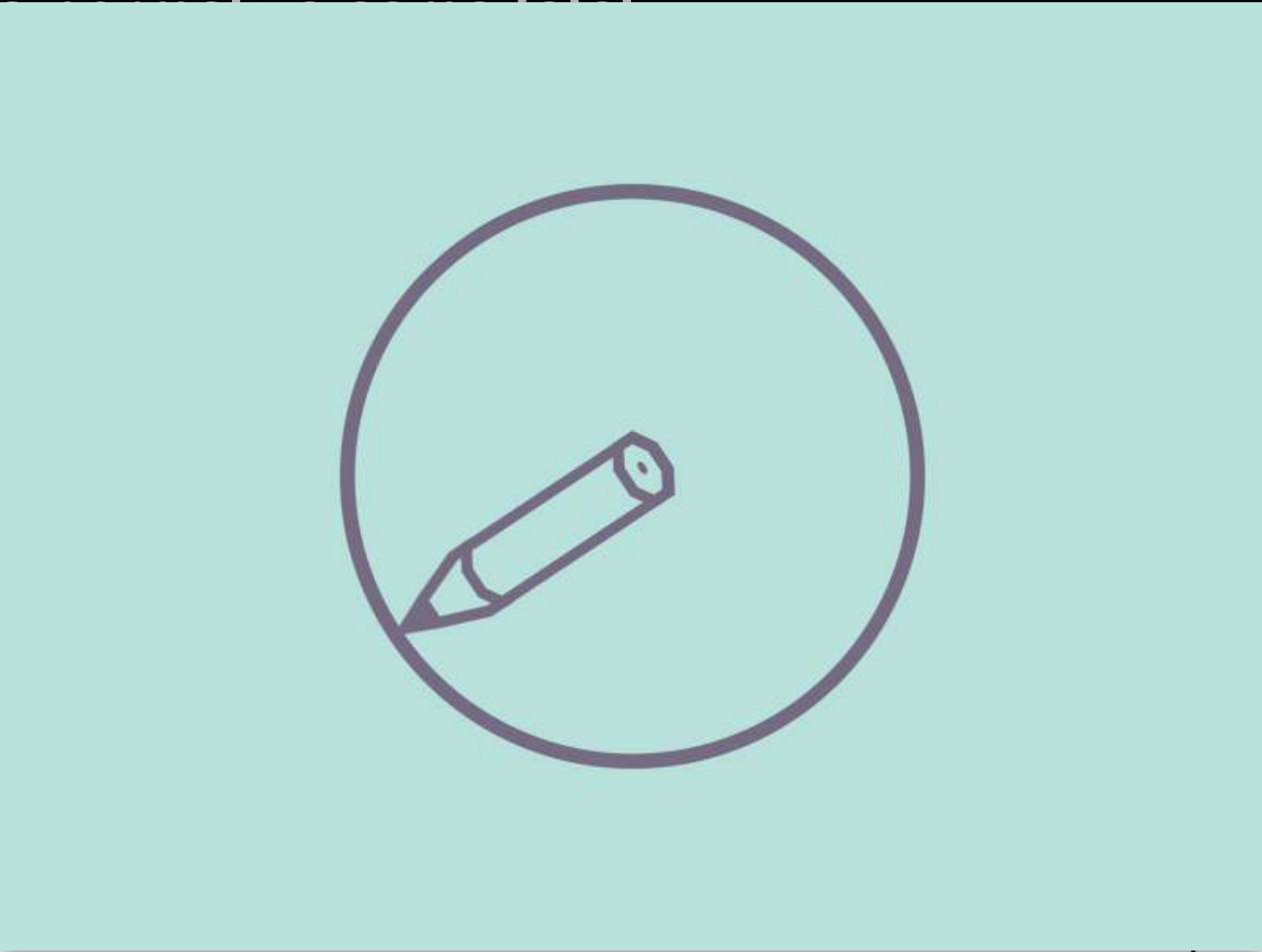




# Vía aérea normal vs asma fatal



# Vía aérea



elial

de

so

moco

amiento  
mbrana  
eticular

isia de  
las  
ormes

al



- ¿Qué entendemos por remodelado bronquial?
- ¿Cómo detectar (y tratar) el remodelado bronquial?



- ¿Qué entendemos por remodelado bronquial?
- ¿Cómo detectar (y tratar) el remodelado bronquial?





# ¿Cómo evaluar las características del remodelado?

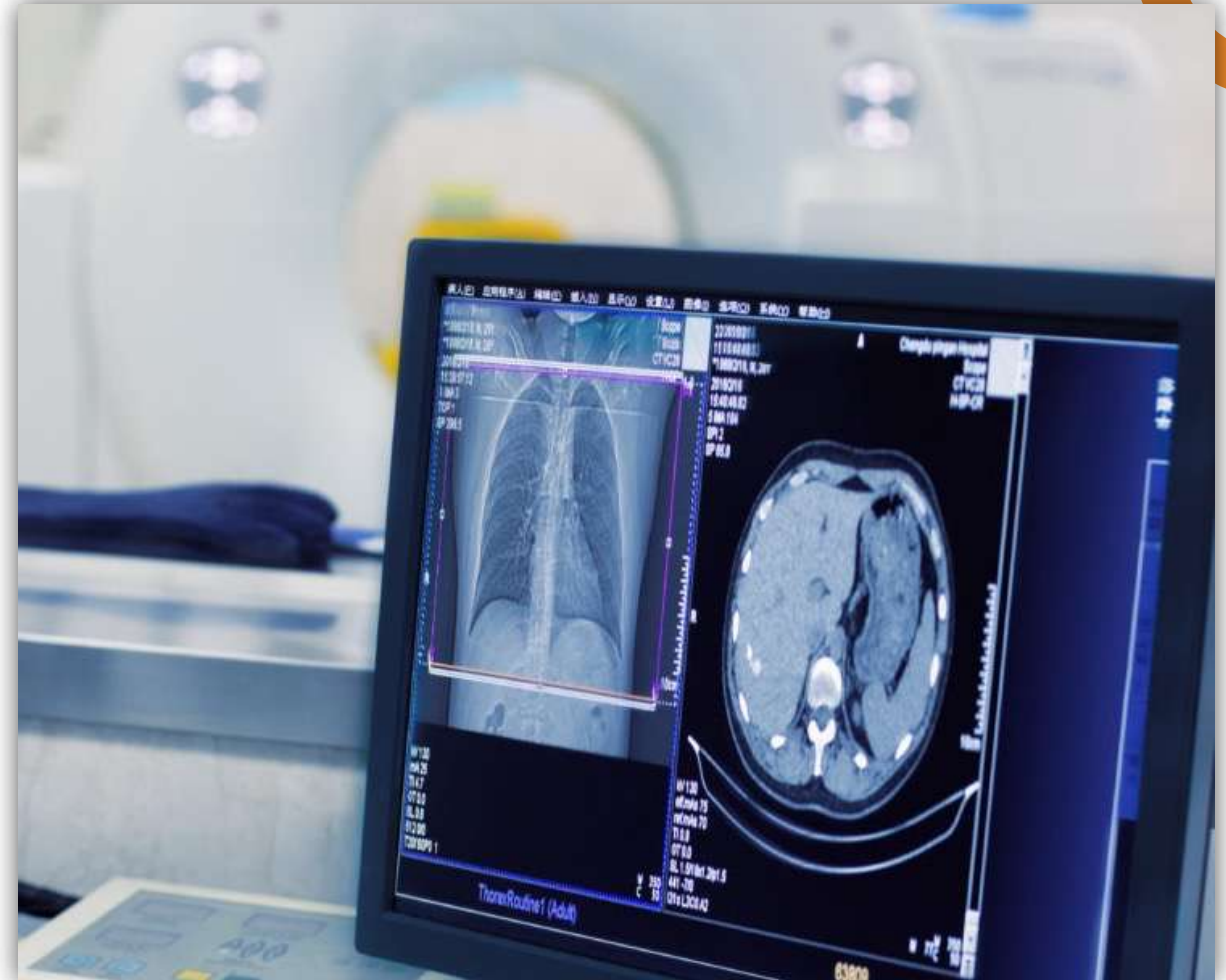
## Limitaciones de las **técnicas tradicionales**:

- Biopsias: invasivas, hay estructuras que no pueden muestrearse, artefactos por aplastamiento con pinzas.

El futuro Gold Standard deben ser **técnicas de imagen**, como la tomografía computarizada (TC) y la Resonancia magnética (RM).

Permiten medir:

- Pared de las vías respiratorias in vivo y longitudinalmente.
- Identificación del atrapamiento heterogéneo de gas.
- Taponamiento de moco.

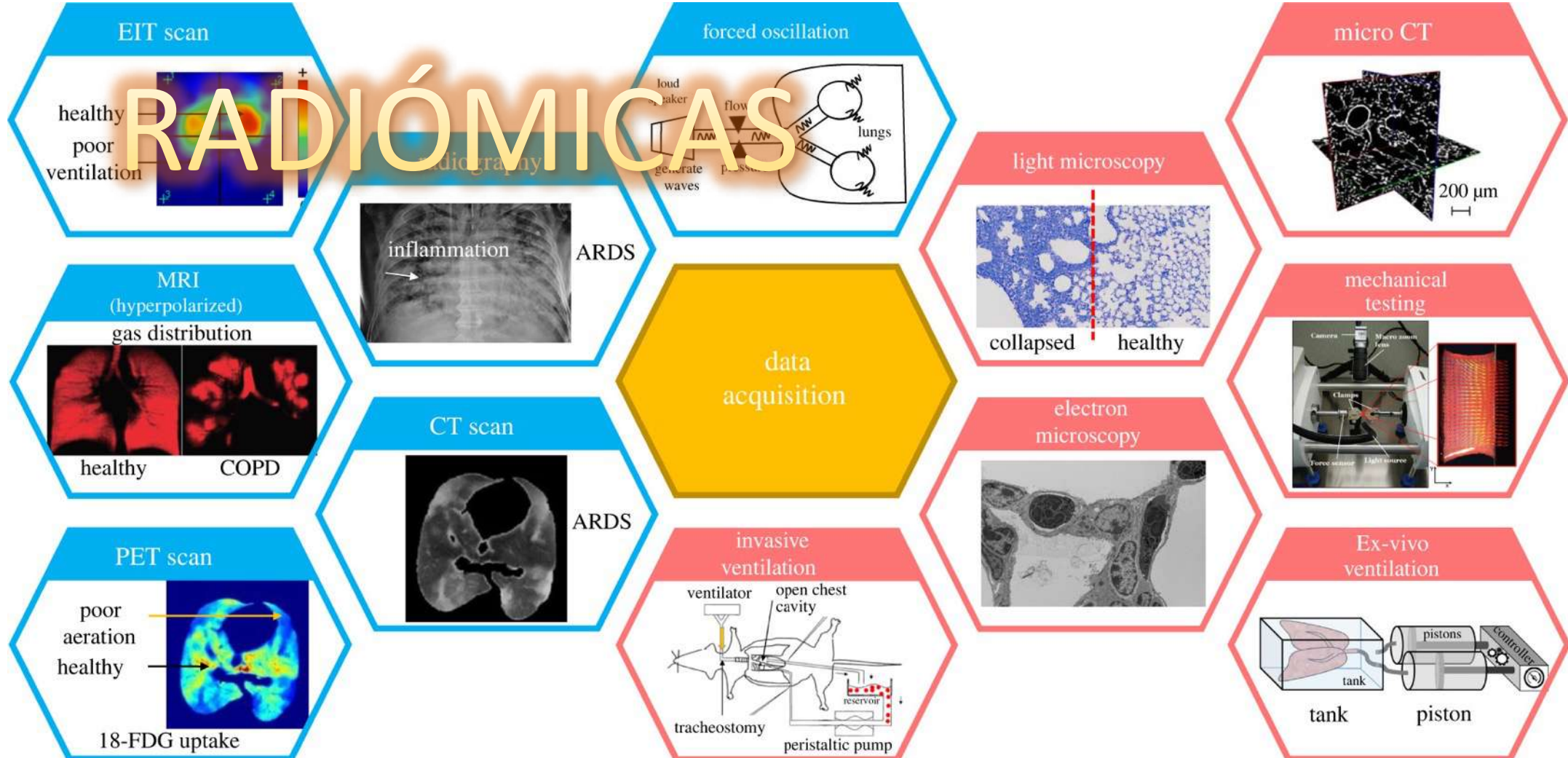


# Métodos de adquisición de datos utilizados en entornos clínicos y preclínicos

■ Técnicas no invasivas

■ Técnicas invasivas

## RADIÓMICAS





Por tanto, ¡estamos en el camino!



# Pero falta la gran pregunta, ¿tratar precozmente puede modificar la progresión del remodelado?



ARTICLE IN PRESS  
JID: PULMOE Pulmonology 000 (xxxx) 1–3 [mSP6P:December 22, 2023;23:48]

**PULMONOLOGY**  
www.journalpulmonology.org

COMMENT  
**Are we overlooking the lung function in the definition of severe asthma remission?**  
S. Nolasco<sup>a,b</sup>, R. Campisi<sup>b</sup>, N. Crimi<sup>a</sup>, C. Crimi<sup>a,b,\*</sup>

**Futuros estudios deben incluir el análisis del deterioro de la función pulmonar** (24 meses), utilizando como referencia **el mejor valor personal** obtenido durante los primeros 12 meses de tratamiento.

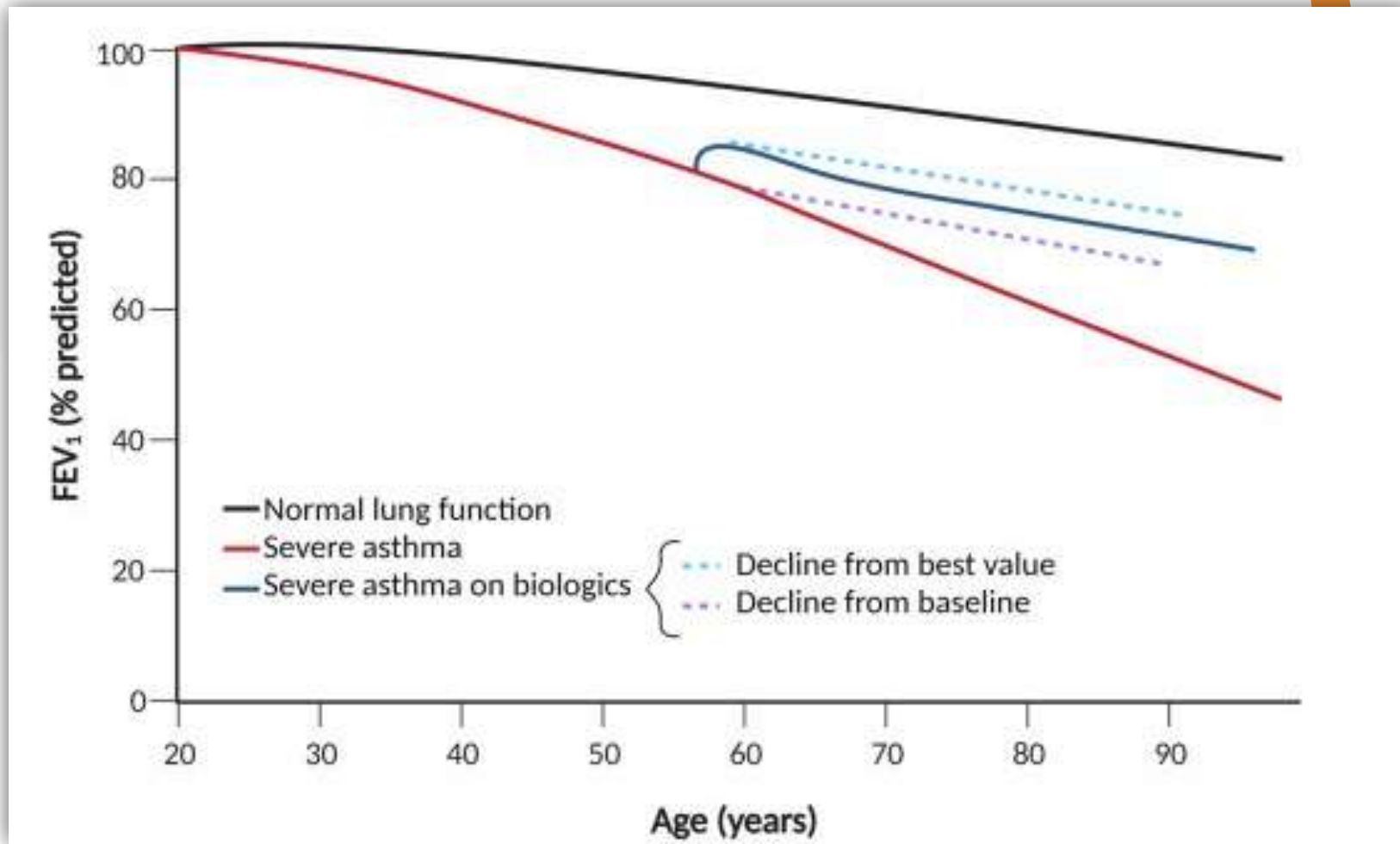


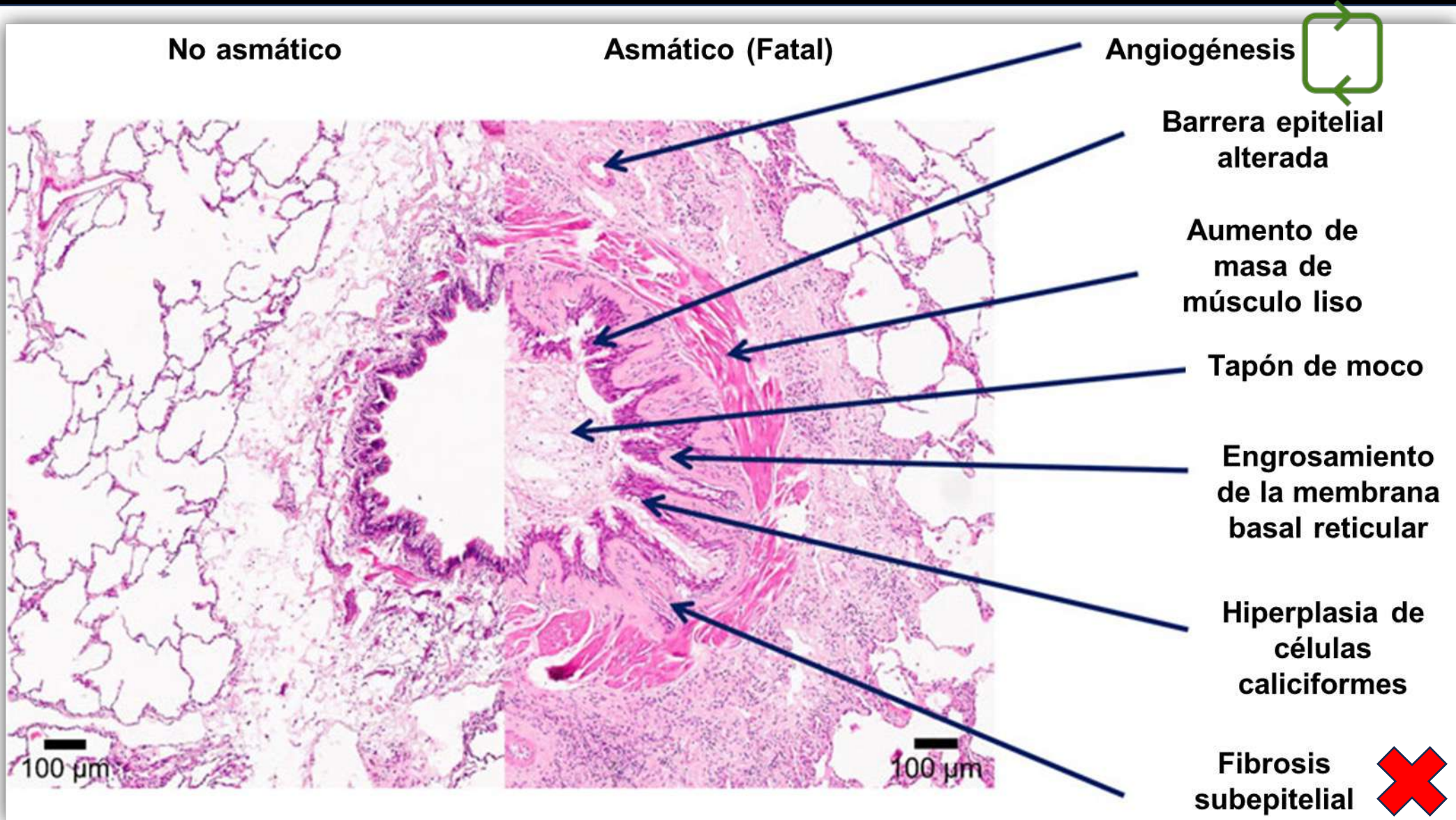
Fig. 1: propuesta de evaluación del deterioro de la función pulmonar.





# Conclusiones

# Vía aérea normal vs asma fatal





### PRESENTACIÓN, PRECIO Y CONDICIONES DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN:

- » DUPIXENT® 300 mg solución inyectable en jeringa precargada – 2 jeringas precargadas de 2 ml con protector de aguja (CN 718735.6).
- » DUPIXENT® 300 mg solución inyectable en pluma precargada – 2 plumas precargadas de 2 ml (CN 758028.7).
- » DUPIXENT® 200 mg solución inyectable en jeringa precargada – 2 jeringas precargadas de 1,14 ml (CN 727309.7).
- » DUPIXENT® 200 mg solución inyectable en pluma precargada – 2 plumas precargadas de 1,14 ml (CN 758027.0).
- » PVP notificado: 1.267,45 €, PVP IVA notificado: 1.318,15 €. Medicamento sujeto a prescripción médica. Diagnóstico hospitalario. Dispensación hospitalaria sin cupón precinto.

### DUPIXENT® ESTÁ FINANCIADO EN ESPAÑA POR EL SNS PARA LAS SIGUIENTES INDICACIONES:

- » DA moderada-grave en pacientes adultos y adolescentes
- » DA grave en niños (de 6 a 11 años)
- » Asma grave no controlada en mayores de 12 años

DUPIXENT® no está financiado en España para las siguientes indicaciones:

- » Rinosinusitis crónica con poliposis nasal
- » Asma en niños de 6 a 11 años

DUPIXENT® está en trámite de obtención de precio y financiación para las siguientes indicaciones:

- » Prurigo nodular
- » Esofagitis eosinofílica
- » Extensión de la DA en niños de 6 meses a 5 años

### CONSULTA LA FICHA TÉCNICA COMPLETA ANTES DE PRESCRIBIR ESTE MEDICAMENTO



DUPIXENT®  
200 mg jeringa



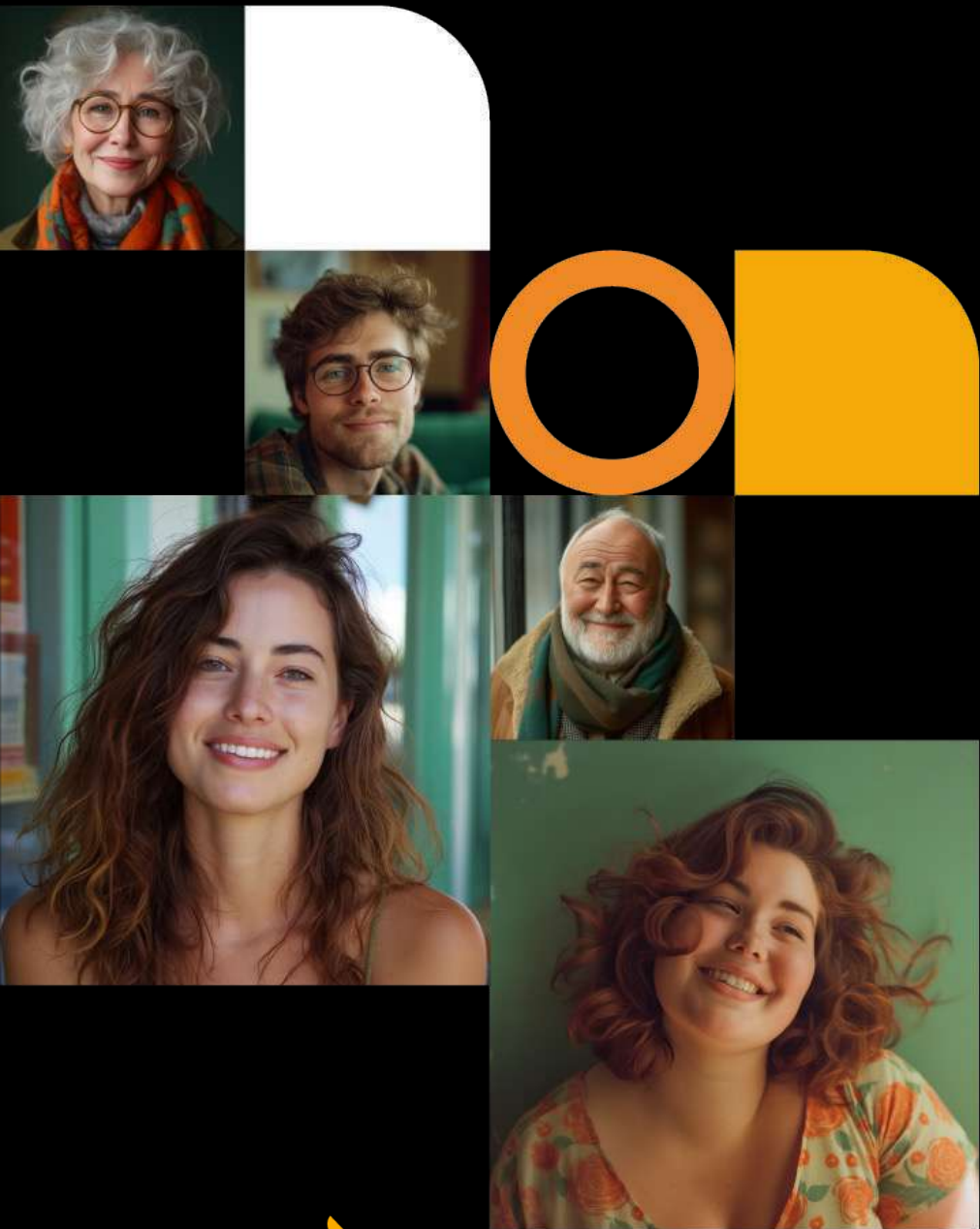
DUPIXENT®  
200 mg pluma



DUPIXENT®  
300 mg jeringa



DUPIXENT®  
300 mg pluma



**DUPIXENT**<sup>®</sup>  
(dupilumab)

**sanofi**