

INO ACADÉMICO

EDICIÓN NO. 2 - JULIO 2024

COMITÉ EDITORIAL

NEUMOLOGÍA ADULTOS

Dr. Fabio Bolívar Grimaldos
Dra. Diana Jimena Cano Rosales
Dra. Leslie Katherine Vargas
Ramírez

NEUMOLOGÍA PEDIÁTRICA

Dra. Luz Libia Cala Vecino
Dr. Jürg Niederbacher
Velásquez



INSTITUTO
Neumológico
DEL ORIENTE

ASOCIACIÓN ENTRE COMBINACIONES DE BIOMARCADORES T2 Y RESPUESTA A TERAPIA BIOLÓGICA EN ASMA GRAVE.

Reseña de artículo elaborada por: Mario Alejandro Buitrago Gómez. Residente I año Medicina Interna UNAB

Revisado: Diana Jimena Cano Rosales, Médica Internista Neumóloga.

Palabras claves: FEV1; FeNO (Fracción de Óxido Nítrico Exhalada); Biológicos, biomarcadores; eosinófilos; medicina personalizada; asma grave.

INTRODUCCIÓN



El asma grave es una enfermedad heterogénea que presenta diferentes fenotipos y endotipos. El endotipo inflamatorio T2 se caracteriza por niveles elevados de eosinófilos en sangre (EOS), fracción de óxido nítrico exhalado (FeNO) y/o inmunoglobulina E (IgE). Estos biomarcadores inflamatorios se utilizan para identificar a los pacientes que pueden beneficiarse de los tratamientos biológicos dirigidos como los anti-IgE, anti-IL5/5R y anti-IL4Ra. Sin embargo, la respuesta a estos tratamientos varía significativamente entre los pacientes. La combinación de varios biomarcadores podría ser más efectiva para predecir la respuesta al tratamiento que el uso de un solo biomarcador.

Por lo tanto, el objetivo principal del estudio es investigar las asociaciones entre los niveles de biomarcadores individuales y sus combinaciones antes del tratamiento biológico, y los cambios en los resultados del asma después de aproximadamente 12 meses de tratamiento biológico en un entorno de la vida real.



METODOLOGÍA

Se trata de un estudio observacional de tipo cohorte retrospectiva basada en los datos del Registro Internacional de Asma Grave (ISAR), que incluye información de 23 países. Se incluyeron pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de

asma grave que habían comenzado tratamiento con biológicos. Los biomarcadores evaluados fueron conteo de EOS, FeNO e IgE medidos antes del inicio del tratamiento biológico.

Los análisis de respuesta se realizaron teniendo en cuenta las definiciones de control de asma propuestas por la guía GINA 2020, así como el comportamiento del volumen espiratorio en el primer segundo (VEF1). Estos resultados se compararon con el comportamiento de los parámetros más altos registrados pretratamiento de la fracción exhalada de óxido nítrico (FeNO), el conteo de eosinófilos y niveles totales de inmunoglobulina E (IgE) y su evolución a un año de tratamiento.

El análisis se dividió en dos partes principales.

› **La primera parte** evaluó la distribución y la correlación de los biomarcadores prebiológicos en la cohorte de pacientes. Esto incluyó un análisis descriptivo de los conteos de eosinófilos, FeNO e IgE, así como la identificación de patrones comunes de biomarcadores en diferentes subgrupos de pacientes.

› **La segunda parte** del análisis se centró en investigar la asociación entre los niveles de biomarcadores prebiológicos y los cambios en los resultados del asma después de aproximadamente 12 meses de tratamiento biológico. Los resultados del asma evaluados incluyeron la tasa de exacerbaciones, la función pulmonar medida por el volumen VEF1 y el control del asma basado en cuestionarios estandarizados (ACQ, ACT).

RESULTADOS

El International Severe Asthma Registry (ISAR) recopiló datos de 15,154 pacientes adultos con asma grave hasta el 24 de febrero de 2023. De estos, 11,363 pacientes de 23 países fueron elegibles para evaluar la distribución y correlación de biomarcadores. En total, 3,751 pacientes fueron incluidos en los análisis de efectividad biológica distribuidos en diferentes terapias biológicas: 1,983 en anti-IL5/5R, 1,340 en anti-IgE y 428 en anti-IL4R α . Además, 1,323 pacientes tenían datos completos para los tres biomarcadores.

CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS Y CLÍNICAS PREBIOLÓGICAS

La edad promedio fue de 52.9 años, la proporción de mujeres fue del 62.6%. En el 70,6% de la población el inicio de asma ocurrió en la edad adulta y en el 81,7% de los pacientes se presentó el fenotipo de asma eosinofílico. La tasa media de exacerbaciones fue de 2.2 (DE. 2.9) por año, la media del VEF1 fue del 73%, el 68% de los pacientes tenía asma no controlada y el 27.2% de los pacientes recibían corticoides orales a largo plazo.



DISTRIBUCIONES Y CORRELACIONES DE BIOMARCADORES

Los valores medianos de eosinófilos, FeNO e IgE fueron 300 células/ μ L, 29.0 ppb y 158 IU/mL respectivamente. Tras el tratamiento con terapias anti-IL5/5R y anti-IL4R α , se observó una disminución en EOS y FeNO, mientras que la terapia con anti-IgE tuvo poco efecto en estos biomarcadores.

RESULTADOS DE LA ASOCIACIÓN

► Se observó una mayor mejora en FEV1 postbiológico en aquellos pacientes con niveles más altos de EOS prebiológicos tanto para las terapias con anti-IgE como para anti-IL5/5R. Sin embargo, no se encontró asociación entre EOS prebiológico y el cambio en la tasa de exacerbaciones para ninguna clase de biológico.

► Las mayores concentraciones de FeNO prebiológico también se asociaron con una mayor mejora en FEV1 para las terapias con anti-IgE y anti-IL5/5R.

► La IgE prebiológico no fue predictor de cambios postbiológicos para todos los resultados evaluados independientemente de la clase de biológico.

► Al evaluar la asociación de los biomarcadores prebiológico y las tasas de exacerbación, no se encontró una asociación estadísticamente significativa.

► Recuentos altos de EOS prebiológico, mostraron una menor probabilidad de asma no controlada postratamiento específicamente para IL5/5R.

Todos los resultados del asma (tasa de exacerbaciones, control del asma, VEF1 postbrondilatador) mejoraron con el tratamiento biológico. La probabilidad estimada de tener asma no controlada se redujo a aproximadamente 0.3 y la tasa de exacerbaciones disminuyó en aproximadamente 2 por año post-tratamiento.



CONCLUSIÓN

Todos los desenlaces mejoraron posterior al inicio de la terapia biológica, en relación con los biomarcadores prebiológicos EOS y FeNO, pueden predecir mejorías en la función pulmonar, lo que podría fomentar intervenciones más tempranas en pacientes con función pulmonar comprometida o en riesgo de declive acelerado de la función pulmonar.

REFERENCIAS

1. Porsbjerg CM, Townend J, Bergeron C, Christoff GC, Katsoulotos GP, Larenas-Linnemann D, et al. Association between pre-biologic T2-biomarker combinations and response to biologics in patients with severe asthma. *Front Immunol.* 2024;15. doi: 10.3389/fimmu.2024.1361891

EXPLORANDO LAS DEFINICIONES DE REMISIÓN EN ASMA GRAVE POST TRATAMIENTO BIOLÓGICO EN ADULTOS

Reseña de artículo elaborada por: Mario Alejandro Buitrago Gómez. Residente I año, Medicina Interna UNAB.

Revisado: Diana Jimena Cano Rosales, Médica Internista Neumóloga.

Palabras claves: anti-IL4R α ; anti-IL5/5R; anti-IgE; remisión clínica; exacerbación, función pulmonar.



INTRODUCCIÓN

El manejo del asma grave ha evolucionado significativamente con la introducción de terapias biológicas dirigidas. Tradicionalmente, el objetivo principal del tratamiento ha sido el control de la enfermedad, centrándose en la reducción de síntomas y exacerbaciones. Sin embargo, la remisión clínica del asma grave ha comenzado a emerger como un objetivo terapéutico viable, similar a lo que se ha observado en otras enfermedades inflamatorias crónicas como la artritis reumatoide.

La remisión clínica del asma implica no solo la ausencia de síntomas y exacerbaciones, sino también la normalización de la función pulmonar y la reducción del uso de corticosteroides orales. Estudios recientes sugieren que la remisión espontánea puede ocurrir en adultos con asma y que las terapias biológicas pueden facilitar este proceso. Este cambio de paradigma en el manejo del asma apunta a la necesidad de definir y medir adecuadamente la remisión clínica, así como de identificar los predictores que pueden guiar el tratamiento hacia este objetivo.

El objetivo del estudio es analizar las definiciones de remisión clínica en asma grave tratada con manejo biológico y establecer los factores clínicos que pueden predecir la remisión, planteando hipótesis sobre la personalización del tratamiento, brindando oportunidad y eficacia clínica.

METODOLOGÍA

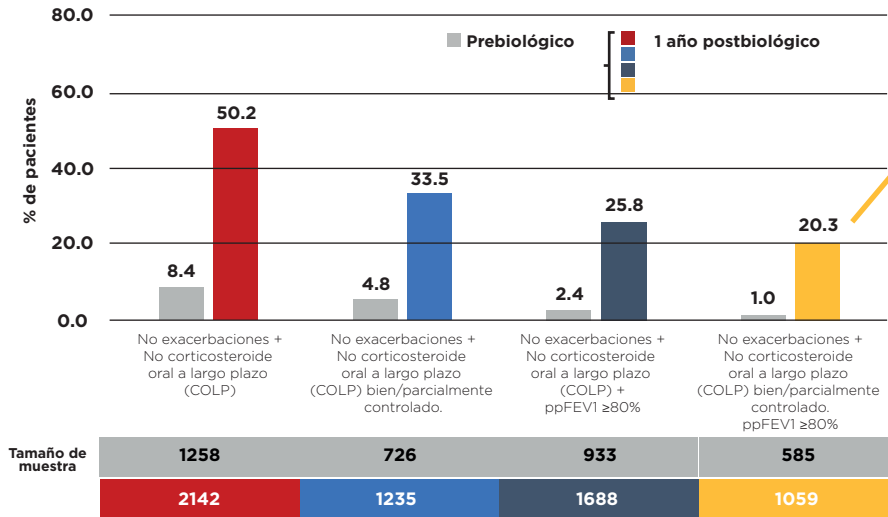
Se trata de un estudio observacional de tipo cohorte retrospectiva que utilizó datos de 23 países proporcionados por el Registro Internacional de Asma Grave (ISAR).

La evaluación se realizó en cuatro dominios de resultados del asma (número de exacerbaciones, uso de corticoides orales a largo plazo, control del asma por cuestionarios estandarizados y función pulmonar) en el año anterior y posterior a la iniciación de los biológicos. Se definió la remisión clínica de asma teniendo en cuenta el número de dominios en control.

Para identificar predictores de remisión se emplearon análisis multivariantes que incluyeron variables demográficas, características clínicas y biomarcadores prebiológicos como el recuento de eosinófilos en sangre y el óxido nítrico exhalado fraccionado (FeNO).



Proporción de pacientes en remisión según diferentes definiciones.



1 de cada 5 pacientes cumplieron los criterios de remisión en todos los 4 dominios.

RESULTADOS

El estudio incluyó a **3,751** pacientes que iniciaron tratamientos biológicos. **El 50.2%** de los pacientes alcanzaron la remisión en dos dominios (exacerbaciones y uso de corticoides orales), **33.5%** lograron la remisión en tres dominios incluyendo control del asma, **25.8%** alcanzaron la remisión en tres dominios incluyendo función pulmonar, **20.3%** alcanzaron la remisión en los cuatro dominios. (véase imagen).

La probabilidad de alcanzar la remisión de cuatro dominios disminuye un **15%** por cada 10 años adicionales de duración del asma (**OR: 0.85; IC del 95%: 0.73-1.00**). Así mismo, con mayor control del asma definida en sus múltiples dominios (menor duración de la enfermedad, menor dosis de corticoide oral diario, mejor control de asma y función pulmonar) pre tratamiento biológico, tenían mayores probabilidades de lograr la remisión de asma.

Al analizar los biomarcadores pre tratamiento se encontró que niveles más altos de eosinófilos y FeNO prebiológicos se asociaron con mayores mejoras en la función pulmonar después del tratamiento biológico, particularmente para los biológicos **anti-IgE y anti-IL5/5R**. También se observó una tendencia similar para los tratamientos con **anti-IL4Ra**.

Los pacientes que lograron la remisión clínica presentaron una reducción significativa en el uso de corticosteroides orales y en la frecuencia de exacerbaciones, mejorando su calidad de vida y reduciendo los riesgos asociados con el uso prolongado de corticosteroides.





CONCLUSIÓN

Este estudio determinó que **1 de cada 5 pacientes con asma grave** cumplía los criterios de remisión clínica en el plazo de un año desde el inicio de los tratamientos biológicos, cifra que aumentaba a 1 de cada 2 cuando se centraba en los resultados clave de menos ataques de asma y reducción del uso de esteroides orales a largo plazo.

Lo cual fue consistente en todos los tipos de fármacos biológicos evaluados. Los pacientes con menor severidad de la enfermedad y menor duración del asma al momento de iniciar el tratamiento tenían mayores probabilidades de lograr la remisión, lo que indica que el tratamiento biológico no debe retrasarse si la remisión es el objetivo.

Estos hallazgos subrayan la importancia de considerar características individuales y biomarcadores prebiológicos para optimizar las estrategias de tratamiento y alcanzar la remisión en pacientes con asma grave.

Se destaca el potencial de los tratamientos biológicos no solo para controlar el asma grave, sino también para alcanzar la remisión clínica, redefiniendo los objetivos terapéuticos y mejorando significativamente la calidad de vida de los pacientes.

La identificación de predictores fiables de remisión permitirá una personalización más efectiva de los tratamientos, optimizando los resultados y reduciendo los costos de atención en salud asociados con el manejo del asma grave.

REFERENCIAS

1. Perez-de-Llano L, Scelo G, Tran TN, Le TT, Fagerås M, Cosio BG, et al. Exploring definitions and predictors of severe asthma clinical remission post-biologic in adults. *Am J Respir Crit Care Med*. 2024. doi: 10.1164/rccm.202311-2192OC.



INSTITUTO
Neumológico
DEL ORIENTE