

Influencia de la multimorbilidad con poliposis nasal en la indicación del tratamiento con biológicos para el asma grave no controlada

Autores

José Antonio Castillo Vizueté^{a,b}

Joaquim Mullol i Miret^{a,c}

^a Área de Asma, Grupo de Rinitis. Sociedad Española de Neumología (SEPAR)

^b Hospital Universitario Quirón Dexeus. Barcelona, España

^c Immunoal·lèrgia Respiratòria Clínica i Experimental, IDIBAPS & Unitat de Rinologia i Clínica de l'Olfacte, Servei d'ORL, Hospital Clínic. Universitat de Barcelona; CIBER de Enfermedades Respiratorias (CIBERES), ISCIII, Barcelona, España

Correspondencia

José Antonio Castillo. E-mail: jacastillovizuete@gmail.com

Joaquim Mullol. E-mail: jmullol@clinic.cat

Resumen

Los nuevos tratamientos biológicos dirigidos a la inflamación de tipo 2 constituyen nuevas opciones eficaces del tratamiento para el asma grave no controlada. Dada la prevalencia del asma y el elevado coste de los biológicos, la selección de pacientes es crucial para implementar estos tratamientos. El fenotipo o endotipado del asma grave no controlada debe incluir siempre la valoración de la vía respiratoria superior y, especialmente, la presencia de rinosinusitis crónica con pólipos nasales (RSCcPN).

La RSCcPN y el asma eosinofílica, muchas veces multimórbidas, comparten la misma inflamación de tipo 2 y pueden beneficiarse del mismo tratamiento bajo el concepto de la *vía respiratoria única*.

Aplicando la medicina de precisión dirigida al mecanismo fisiopatológico de la enfermedad, aunque disponemos de marcadores de inflamación de tipo 2 en el asma carecemos realmente de marcadores de respuesta terapéutica a los biológicos.

Actualmente disponemos para el asma de anticuerpos monoclonales anti-IgE (omalizumab), anti-IL-5 libre (mepolizumab y reslizumab), anti-IL-5Ra (benralizumab) y anti-IL-4Ra (dupilumab), los cuales tienen como diana terapéutica diferentes mediadores o receptores de la inflamación de tipo 2.

El objetivo de este artículo es remarcar la importancia de la multimorbilidad con pólipos nasales bilaterales en la selección de un paciente para un tratamiento biológico en el asma grave. La indicación de un tratamiento biológico en el asma grave no controlada debe basarse en criterios que confirmen la existencia de inflamación de tipo 2, entre los que la presencia de RSCcPN es determinante.

Abstract

Novel therapies such as type 2 targeting biologics are emerging treatment options for patients with uncontrolled severe asthma. Given the prevalence of severe asthma and the high cost associated with biologics, patient selection is crucial in order to implement such therapies into severe uncontrolled asthma care pathways.

Pheno/endotyping severe uncontrolled asthma must include always the evaluation of upper airways and specially the presence of nasal polyps. The majority of patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps (CRSwNP) and over half of patients with asthma show a type 2 inflammatory signature in sinonasal mucosa and lungs. Both chronic respiratory diseases are frequent comorbidities ensuring alleviation of both upper and lower airway by systemic biological therapy.

Type 2-targeting biologics such as anti-IgE (omalizumab), anti-IL-5 (mepolizumab and reslizumab), IL-5Ra (benralizumab) and anti-IL-4Ra (dupilumab), has entered the market for selected phenol/endotypes of asthma patients and may soon also become available for CRSwNP.

This article emphasizes the importance of the multimorbidity with CRSwNP in the severe asthma patient selection for a biologic treatment. The indication for biologics in severe uncontrolled asthma should be based on criteria for evidence of type 2 inflammation and between them the coexistence of nasal polyps is crucial.

Introducción

Los nuevos tratamientos biológicos anti-T2 para el asma, el primero (omalizumab) con actividad anti-IgE, y más recientemente otros anticuerpos monoclonales con actividad biológica anti-T2, han sido aprobados para el asma eosinofílica, la dermatitis atópica y la urticaria, y han venido a cubrir una enorme brecha entre el elevado número de pacientes con asma grave no controlada a pesar de seguir las recomendaciones de las guías de manejo del asma^{1,2}.

La inflamación de tipo 2 es el resultado de la activación molecular tanto de la inmunorrespuesta innata (mediante las células linfoides innatas de tipo 2 o ILC2) como de la adaptativa (células CD4 específicas conocidas como células Th2), que llevan a la producción de citoquinas de tipo 2 (IL-4, IL-5 o IL-13) y se caracterizan por elevados niveles de IgE y eosinofilia^{3,4}.

La mayoría de los pacientes con rinosinusitis crónica con pólipos nasales (RSCcPN) y más de la mitad de los asmáticos presentan un cuadro inflamatorio de tipo 2 en la mucosa nasosinusal y en los pulmones. Ambas enfermedades son multimórbidas y representan manifestaciones de la misma enfermedad inflamatoria en las vías respiratorias superior (VRS) e inferior (VRI) que pueden mejorarse mediante el mismo tratamiento biológico sistémico. Los biológicos anti-IgE, anti-IL-4Ra, anti-IL-5 y anti-IL-5Ra han recibido ya indicación para los pacientes con asma grave, seleccionados por su fenotipo o endotipado. Por tanto, la presencia de pólipos nasales (RSCcPN) es un elemento importante a la hora de elegir a un paciente candidato a un biológico anti-T2. Y dada la elevada prevalencia de estas enfermedades y el elevado coste de este tratamiento con biológicos, es crucial la selección de pacientes para implementar estas terapias de la manera más costo-efectiva posible.

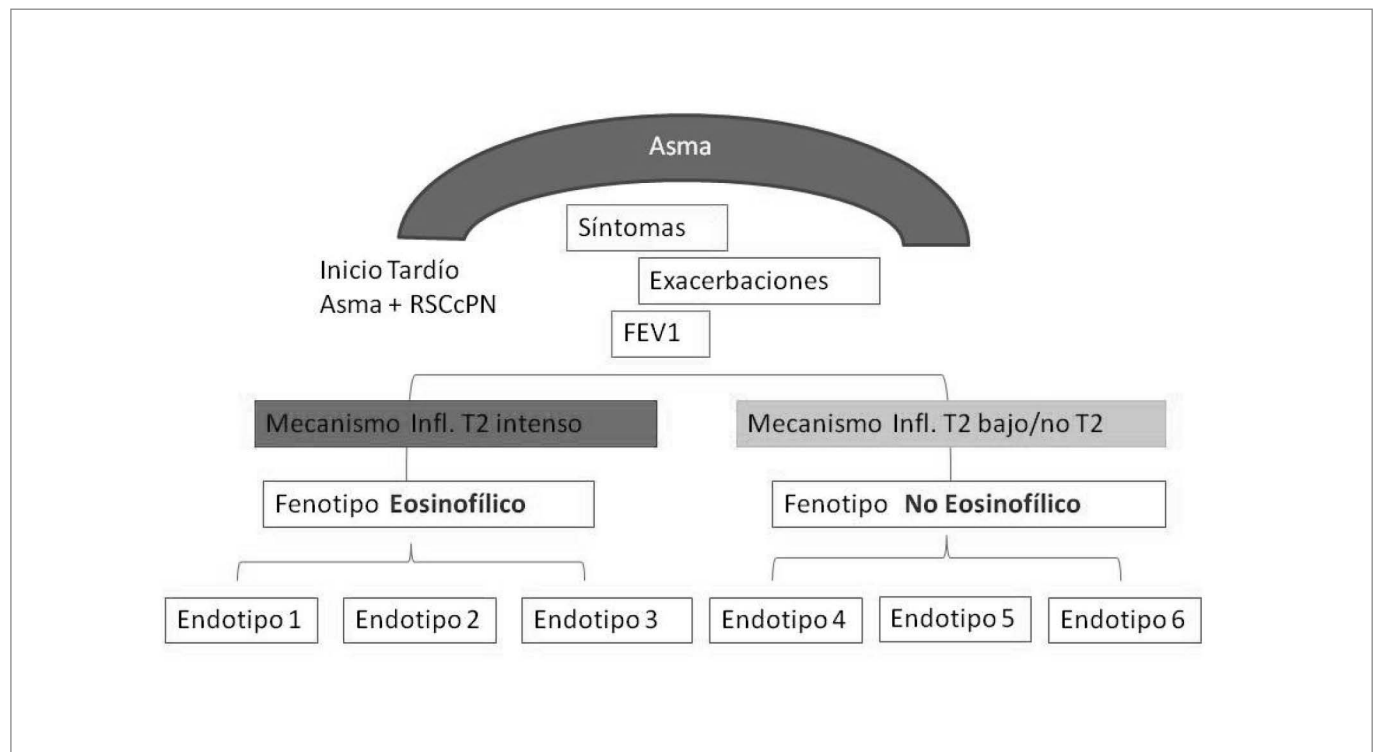
Rinosinusitis crónica y asma

La rinosinusitis crónica (RSC) se ha definido⁵ como la inflamación de la mucosa nasal y de los senos paranasales, a partir de determinados síntomas (obstrucción/congestión nasal, rinorrea, dolor/presión facial y disminución/pérdida de olfato) durante más de 12 semanas y confirmada con signos objetivos de inflamación de la mucosa nasosinusal (edema o pólipos nasales) en la endoscopia nasal y en la imagen (TC). La pérdida de olfato es un síntoma capital de la RSCcPN, con gran impacto en la calidad de vida de estos pacientes.

Los estudios epidemiológicos a gran escala muestran la elevada prevalencia de la RSC en Europa⁶ (10,9%), Estados Unidos⁷ (11,9%) y China⁸ (8%). Clásicamente se divide a la RSC en dos fenotipos, con (RSCcPN) o sin (RSCsPN) pólipos nasales, según los hallazgos en la endoscopia nasal (pólipos nasales) y la TC nasosinusal (rinosinusitis). El perfil inmunológico de la RSCcPN está asociado a inflamación T2 resultado de las citoquinas IL-4, IL-5 e IL-13, que conducen a la eosinofilia tisular. Por el contrario, la RSCsPN se considera predominantemente de respuesta T1, con incremento de interferón gamma (IFN- γ) e inflamación neutrofílica. Pero esta simplificación no se ajusta a la evidencia de muchos estudios, que muestran un significativo solapamiento en los perfiles inmunológicos (T1, T2 y T3) de los fenotipos de la RSC más que una expresión del fenotipo/endotipo mutuamente excluyente.⁵ Además, el endotipo inflamatorio de la RSC varía según las poblaciones estudiadas. En caucásicos, la RSCcPN es predominantemente eosinofílica y la RSCsPN predominantemente neutrofílica, mientras que en la población china/asiática los individuos con RSCcPN son mayoritariamente neutrofílicos, con pocos sujetos que muestren RSC con pólipos nasales eosinofílicos⁹. Aunque no hay muchos datos acerca de fenotipo/endotipo en asma con RSC, se observa una remarcable analogía entre RSC y asma concomitante.

Basándose en las células inflamatorias del esputo, el asma puede ser eosinofílica (alta o baja), neutrofílica, mixta o paucigranulocítica. Y la introducción de los biológicos anti-T2 ha conducido al reconocimiento de dos grandes fenotipos clínicos: el alérgico (de inicio precoz en la infancia o la juventud, y con gravedad de leve a moderada) y el asma eosinofílica (de inicio tardío, asociada a RSCcPN, asma grave o EREA). En base al perfil de expresión citoquímica de las células broncoepiteliales, la impronta inflamatoria del asma puede dividirse en T2 alta (asociada a IL-4, IL-5 e IL-13 elevadas y eosinofilia en sangre y esputo) y T2 baja^{10,11} (Figura 1). Del mismo modo, la RSC puede clasificarse en clústeres de IL-5 alta o baja. Los clústeres de IL-5 alta tienen elevada la proteína catiónica eosinofílica (PCE) y la IgE en las muestras nasales, y clínicamente se manifiestan con RSCcPN y asma, mientras que los clústeres de IL-5 baja muestran un fenotipo de mayor RSCsPN. La RSC IL-5 alta parece ser la inflamación análoga, en la vía respiratoria superior, al asma T2 alta^{5,12,13}.

Figura 1. Descripción del fenotipo molecular según el perfil de expresión citoquímica de las células broncoepiteliales de la inflamación T2 alta y T2 baja o no-T2 en la vía respiratoria. Adaptada de Kuo et al.¹⁰



Asma con pólipos nasales: ¿un endotipo?

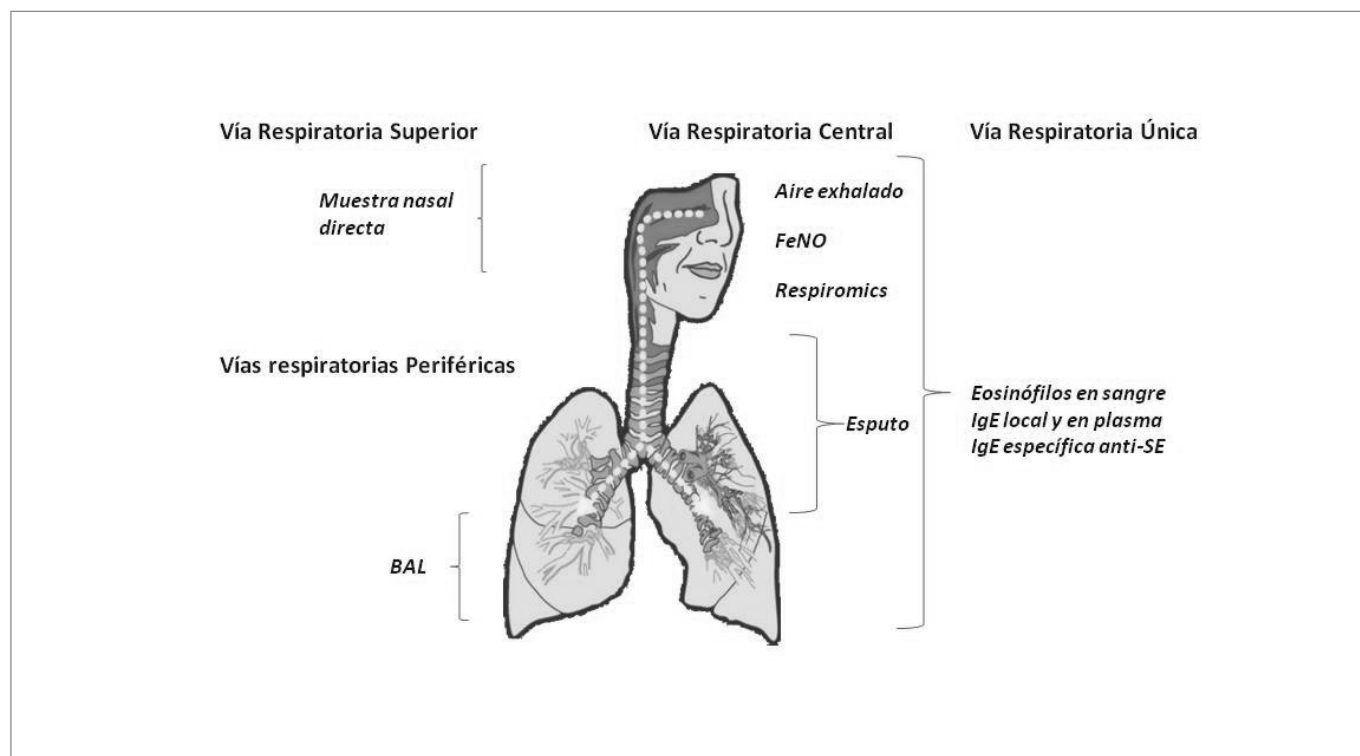
La RSCcPN representa, pues, un grupo heterogéneo de pacientes que pueden diferenciarse en relación con la coexistencia de asma, alergia, enfermedad respiratoria exacerbada por AINE (EREA), hábito tabáquico, edad de inicio y gravedad de la enfermedad. El asma afecta al 30-70% de los pacientes con RSCcPN, según su gravedad^{14,15}. Por otro lado, la RSCcPN se asocia con el asma dependiendo de su gravedad: desde un 10-30% en el asma de leve a moderada hasta el 70-90% del asma grave¹⁶⁻¹⁸. La RSCcPN suele aparecer entre la cuarta y la quinta décadas de la vida (aunque algunos casos aparecen incluso antes) y comparte la característica de inicio tardío con el asma grave eosinofílica¹⁹. Un buen y conocido ejemplo es la EREA, que reúne la tríada clínica de hipersensibilidad a la aspirina y AINE, RSCcPN y asma²⁰. Y estas son las mismas características independientemente asociadas al asma grave¹⁹: inicio tardío del asma, RSCcPN y EREA.

Una mayor intensidad de inflamación T2, definida por la acumulación de diversos biomarcadores T2 (IL-5, ECP, IgE total, SE-IgE) (Figura 2), se asocia a una mayor prevalencia de RSCcPN y de su multimorbilidad con el asma²¹.

Es destacable el papel de otros factores en la patogenia de la RSCcPN. El *Staphylococcus aureus* (SE) es un organismo gram positivo que forma parte del microbioma nasal en más del 30% de la población humana sin manifestar efectos adversos, pero que está ampliamente implicado como patógeno en la RSC. Aparte de su conocido papel como superantígeno y en la producción de biofilms, las enterotoxinas segregadas por el SE actúan como alérgenos induciendo una respuesta específica IgE, siendo considerado un biomarcador de inflamación T2 asociado al asma grave²².

Hasta ahora la piedra angular del tratamiento de la RSCcPN consiste, como ocurre con el asma, en el tratamiento antiinflamatorio con corticoides intranasales para conseguir el control de la enfermedad. Cuando esto no es suficiente se añaden ciclos cortos con corticoides orales y, finalmente, si no hay respuesta queda la opción de la cirugía endoscópica, con tratamiento médico tras la cirugía.

Figura 2. Biomarcadores de inflamación T2: muestra y localización



La elevada proporción de asma no controlada a pesar del tratamiento escalonado que proponen las guías es un hecho constatado²³ y que también ocurre en la RSC, estimándose en hasta un 40% la RSCcPN no controlada²⁴ a pesar de un correcto tratamiento médico. Además, existe una clara correlación entre el control de la VRS y de la VRI en los pacientes con RSCcPN y asma.

El asma con RSCcPN representa la forma más grave del asma, siendo de predominio no atópico, de inicio tardío, frecuentemente asociada con EREA y con un peor control y calidad de vida, debidos en parte al impacto de la pérdida del olfato asociada.

En la práctica clínica el uso de corticoides en el asma grave es a veces insuficiente aun con dosis altas para controlarlo, con el consiguiente riesgo de los importantes efectos adversos²⁵. De forma similar, en la RSC muchas veces no se controla la enfermedad a pesar del tratamiento con corticoides intranasales e incluso ni con cirugía. En consecuencia, el manejo de estos pacientes sigue siendo un reto y donde se concentra el mayor coste del tratamiento del asma. Sin embargo, en los últimos años ha habido importantes progresos con la aparición de los biológicos anti-T2 para añadirlos al tratamiento del asma grave no controlada.

MEDICINA DE PRECISIÓN Y TRATAMIENTO BIOLÓGICO DEL ASMA CON RSCcPN

La medicina de precisión (MP) es un modelo de tratamiento personalizado, a la medida de las características de un paciente determinado. Los cuatro pilares de la MP (las “4P”) son el tratamiento *personalizado*, dirigido al mecanismo fisiopatológico de la enfermedad; la *predicción* del éxito de dicho tratamiento; la *prevención* del progreso de la enfermedad y la *participación* del paciente en el plan terapéutico. Este modelo se considera esencial para mejorar los resultados en el cuidado del paciente con una enfermedad crónica como el asma con RSCcPN.

En la vía respiratoria el ejemplo de prototipo de MP es la inmunoterapia a alérgenos (ITE)²⁶. La ITE se ejecuta a la medida del paciente según su perfil específico de sensibilización a los alérgenos, y existen marcadores específicos fiables para predecir el éxito del tratamiento; potencialmente previene el progreso del asma y la sensibilización a nuevos alérgenos y requiere la participación del paciente en su tratamiento.

No ocurre lo mismo con los tratamientos biológicos anti-T2 actualmente disponibles (Tabla 1), que incluyen los anticuerpos anti-IgE libre (omalizumab), anti-IL-5 libre (mepolizumab y reslizumab), anti-IL-5Ra (benralizumab) y anti-IL-4Ra (dupilumab).

Tabla 1. Tratamientos biológicos en pacientes con asma y RSCcPN con o sin asma, dianas terapéuticas, mecanismo, biomarcadores y eficacia sobre las vías respiratorias superior e inferior.

Anticuerpo biológico	Diana biológica	Mecanismo tratable	Biomarcador utilizado	Efecto sobre el asma	Efecto sobre la RSCcPN
Omalizumab (36,47)	Anti-T2: diana IgE	Impide la unión a receptores de alta afinidad	IgE en suero Alergias	Reduce las exacerbaciones Mejora CdV	Disminuye el tamaño de los PN Mejora el olfato
Mepolizumab (38,48)	Anti-T2: diana IL-5	Previene la diferenciación final del eosinófilo	Exacerbaciones > 2 Eosinófilos en sangre > 150/ μ L	Reduce las exacerbaciones y el FEV ₁ Reduce la corticodependencia Mejor CdV	Disminuye el tamaño de los PN
Reslizumab (42)	Anti-T2: diana IL-5	Ídem	Exacerbaciones > 1 Eosinófilos en sangre > 400/ μ L	Reduce las exacerbaciones y el FEV ₁ Reduce la corticodependencia Mejor CdV	
Benralizumab (40,41)	Anti-T2: IL-5Ra	Se une a la IL-5Ra e induce la apoptosis de los eosinófilos	Exacerbaciones > 2 Eosinófilos en sangre > 300/ μ L	Reduce las exacerbaciones Reduce la corticodependencia Mejor CdV y FEV ₁	
Dupilumab (30,43,45)	Anti-T2: IL4Ra (bloquea IL-4 e IL-13)	Previene la diferenciación de Th0 a Th2. Suprime la síntesis de la IgE	Exacerbaciones > 1 Eosinófilos en sangre > 150/ μ L	Reduce las exacerbaciones Reduce la corticodependencia Mejor CdV y FEV ₁	Disminuye el tamaño de los PN y la necesidad de cirugía Mejora importante del olfato

PN: pólipos nasales; RSCcPN: rinosinusitis crónica con pólipos nasales; IgE: inmunoglobulina E; FEV₁: flujo espiratorio máximo en el primer segundo; CdV: calidad de vida relacionada con la salud.

La introducción de estos tratamientos para el asma grave inauguró la era de la medicina de precisión para el asma, ya que por vez primera los tratamientos iban dirigidos a dianas específicas usando biomarcadores. Así, omalizumab se indica para los pacientes con asma grave con IgE total elevada asociada a alergia. No obstante, hay que señalar que estos biomarcadores no lo son en cuanto a la respuesta terapéutica, sino que representan una manera de estratificar a los pacientes que pueden responder mejor a estas terapias. Para los anticuerpos anti-IL-5 y anti-IL-5Ra los indicadores en el asma grave incluyen el antecedente de dos o más exacerbaciones y una eosinofilia en sangre periférica mínima de 300 células/ μ L. Diferentes estudios han mostrado que usar la eosinofilia sanguínea no es un predictor perfecto de respuesta del asma con T2 alta, y por tanto puede no ser el mejor biomarcador para seleccionar pacientes para un tratamiento biológico anti-T2²⁷⁻²⁹.

El fenotipo de asma eosinofílica grave puede solaparse con el asma alérgica grave, lo que indicaría que ambos tipos de pacientes podrían ser adecuados tanto para un tratamiento anti-IL-5 como para uno anti-IgE. En el momento actual no se conoce qué tratamiento biológico sería preferible en tales pacientes.

Utilizando como marcador predictivo para dupilumab la eosinofilia en sangre > 300 células/ μ L o FeNO > 25 ppb, se demostró una mejoría más pronunciada en aquellos que presentaban ambos valores elevados^{30,31}.

Los ensayos clínicos con estos biológicos anti-T2 han demostrado (Tabla 1) una reducción de las exacerbaciones del asma con una pequeña mejoría en la obstrucción bronquial (FEV₁), una disminución de la corticodependencia y una mejoría en los test de calidad de vida (AQLQ) y control (ACQ-5) del asma. Muchos de los asmáticos incluidos en estos ensayos tienen también RSCcPN, más frecuente cuanto más intensa es la inflamación T2²¹. El uso de biológicos anti-T2 en pacientes con RSCcPN, con o sin asma, también ha demostrado resultados favorables (Tabla 1), tales como la reducción del tamaño de los pólipos nasales, de los síntomas asociados (incluyendo la pérdida de olfato), de su gravedad (EVA) y de la ocupación sinusal en la TC, la disminución de la necesidad de cirugía o una significativa mejoría de la calidad de vida (SNOT-22) de los pacientes. En algunos de estos ensayos clínicos con biológicos para el tratamiento del asma se han realizado subanálisis para investigar el papel de las comorbilidades y/o factores asociados en la respuesta terapéutica. Estos subanálisis han demostrado que los asmáticos con

inflamación T2 alta (eosinofilia elevada), con RSCcPN o con EREA asociada, presentaban una mejor respuesta terapéutica tanto en las exacerbaciones del asma como en la función pulmonar y el control del asma que en los pacientes sin ninguna de estas comorbilidades y/o factores asociados.

NECESIDADES NO CUBIERTAS PARA LA IMPLEMENTACIÓN DE LA MP EN EL TRATAMIENTO BIOLÓGICO PARA EL ASMA

Quedan muchas preguntas no aclaradas para la implementación de la MP en el uso de los biológicos que se refieren a quién, cuándo, dónde y durante cuánto tiempo. No todos los asmáticos necesitan ser fenotipados; la mayoría responden bien al tratamiento escalonado propuesto por las guías (GEMA, GINA), pero sí es necesario en el asma grave no controlada, donde hay consenso en endotipar a los fenotipos graves de asma, como los que muestran multimorbilidad con alergia, rinitis o RSC, inmunodeficiencias o EREA. Pero en aquellos pacientes con la tríada de Widal (EREA, asma y pólipos nasales), que junto con otros fenotipos graves tienen las tasas más altas de atención y consumo de recursos sanitarios (consulta, hospital o cirugía), endotiparlos precozmente podría ser más costo-efectivo si somos capaces de identificar a aquellos pacientes con peor pronóstico y facilitarles el uso de agentes modificadores de la enfermedad (biológicos, ITE) en estadios tempranos. Finalmente, la creación de centros de referencia para la administración de biológicos puede ser necesaria para optimizar el tratamiento, bajar los costes y compartir experiencia y datos³¹. Esto proporcionaría mayor experiencia a la hora de manejar endotipos con solapamiento o complejos, así como para endotipar a los no respondedores a los biológicos, que se estiman en torno al 20% de los pacientes tratados.

Pero el mayor obstáculo es la ausencia de marcadores específicos de predicción de respuesta favorable. Como se ha comentado, disponemos de muchos marcadores de inflamación T2 (eosinófilos, IgE, periostina, FeNO), pero carecemos de biomarcadores de predicción de respuesta para los biológicos anti-T2.

PROPUESTA PARA LA SELECCIÓN DE PACIENTES PARA UN TRATAMIENTO BIOLÓGICO EN EL ASMA GRAVE NO CONTROLADA

La indicación de un tratamiento biológico en el asma grave no controlada requiere un correcto fenotipado del asma, que debe incluir la exploración de la vía respiratoria superior³² (rinitis o rinosinusitis crónica) y del estado alérgico del paciente mediante endoscopia nasal, TC nasosinusal y pruebas cutáneas de alergia o IgE específica en sangre, IgE total y eosinófilos en sangre periférica. El manejo integral del asma grave requiere además una colaboración multidisciplinar de neumólogos, alergólogos y especialistas ORL³². Un grupo de expertos de la plataforma multidisciplinar del European Forum for Research and Education in Allergy and Airways Diseases³³ (EUFOREA) ha propuesto unos criterios para la indicación de biológicos en la RSCcPN independientemente de la gravedad del asma: 1) evidencia de inflamación de tipo 2 (marcadores biológicos); 2) corticodependencia; 3) afectación importante de la calidad de vida; 4)

pérdida importante del sentido del olfato; y 5) multimorbilidad con asma. Estos criterios han sido recientemente aceptados y ampliados por el Consenso EPOS 2020³³.

De forma análoga, para el asma grave no controlada la indicación de biológicos debería basarse en unos criterios avalados por la evidencia científica, que deberían incluir, entre otros:

- Evidencia de inflamación de tipo 2 (con biomarcadores)
- Corticodependencia (> 2 ciclos al año)
- Diagnóstico de RSC con pólipos nasales bilaterales
- Importante afectación de la calidad de vida

Quedan muchas metas pendientes, y entre ellas destacan la investigación en biomarcadores para identificar a los pacientes respondedores a un tratamiento biológico en general y en particular, la duración del tratamiento con biológicos y los patrones de tratamiento a largo plazo.

Valoración de la respuesta terapéutica

Si consideramos el asma y la RSCcPN como parte de un mismo fenotipo, la medida de la respuesta terapéutica debe incluir la VRS. La valoración de una respuesta a un biológico en un paciente con asma y RSCcPN debe incluir la evaluación de la calidad de vida (en asma y en RSCcPN), la función pulmonar (FEV₁), el control del asma, la disminución de las exacerbaciones y el descenso de las tandas y dosis de corticoides sistémicos, pero también la pérdida del olfato o el tamaño de los pólipos nasales³³.

Opciones de terapia biológica anti-T2 para el asma grave no controlada con poliposis nasal

OMALIZUMAB

Es un anticuerpo monoclonal que se une a la IgE libre y bloquea su unión con los receptores localizados sobre los mastocitos y basófilos. Fue introducido como el primer biológico hace 16 años como terapia anti-IgE de primera línea en el asma alérgica grave y en la urticaria espontánea crónica. Ha demostrado su eficacia en la mejora del control del asma y de la necesidad de corticoides sistémicos y en la disminución de las exacerbaciones. Las observaciones de mejora en pacientes no atópicos con RSCcPN se realizaron inicialmente con pocos pacientes³⁴⁻³⁶. Posteriormente, amplios estudios controlados³⁷ demostraron la eficacia en la disminución del tamaño de los pólipos y en la mejora del olfato y la consiguiente mejora de la calidad de vida en los pacientes con RSCcPN con o sin asma.

MEPOLIZUMAB

Es un anticuerpo monoclonal que bloquea la IL-5 libre previniendo la unión a su receptor, aprobado en la Unión Europea (EMA) y en Estados Unidos (FDA) para el tratamiento del asma

grave eosinofílica (> 150 células/ μ L) no controlada. Su eficacia se basa en la reducción de las exacerbaciones y de la obstrucción del flujo aéreo y en la mejora de la corticodependencia y la calidad de vida. Estudios controlados³⁸ han mostrado también una reducción significativa del tamaño de los pólipos nasales y de la necesidad de cirugía endoscópica nasosinusal (CENS). Esta mejora no encontró asociación con la cifra basal de eosinófilos, probablemente porque la inflamación T2 no está mediada exclusivamente por los eosinófilos.²⁹

BENRALIZUMAB

Este anticuerpo se une al receptor IL-5Ra induciendo la apoptosis de los eosinófilos. Su uso reduce las exacerbaciones, la obstrucción bronquial (FEV₁) y la necesidad de corticoides orales³⁹⁻⁴¹. En el análisis de los factores basales asociados a una mejor respuesta terapéutica, los asmáticos con RSCcPN, corticodependencia o inicio tardío del asma presentaron una mayor eficacia. Este efecto fue independiente del nivel basal de eosinófilos, aunque mostró mayor eficacia en los pacientes que presentaban eosinofilia > 300 células/ μ L. Y viceversa: los asmáticos sin ninguno de esos factores fueron los que menos respondieron al tratamiento con benralizumab⁴¹.

RESLIZUMAB

Anticuerpo monoclonal anti-IL-5, indicado en asma grave eosinofílica con más de una exacerbación anual y eosinofilia sanguínea > 400 células/ μ L, ha demostrado su eficacia en la reducción de las exacerbaciones y en la mejora de la obstrucción bronquial (FEV₁) y la calidad de vida de los pacientes⁴². Como en otros biológicos, entre los asmáticos que presentaron una mejor respuesta al reslizumab estaban aquellos con RSC y pólipos nasales⁴².

DUPILUMAB

Anticuerpo monoclonal que se une específicamente al receptor IL-4Ra, bloquea las vías de la IL-4 y la IL-13 y reduce las exacerbaciones del asma grave no controlada, con eosinofilia sanguínea > 150 células/ μ L. Ha sido aprobado en la Unión Europea (EMA), Estados Unidos (FDA) y Japón para asma grave, dermatitis atópica grave en adultos y RSCcPN no controlada. Ha demostrado su eficacia en la reducción de exacerbaciones y en la mejora de la obstrucción bronquial (FEV₁), la corticodependencia y la calidad de vida de los pacientes^{43,44}. Además, ha sido el primer biológico en ser aprobado con la indicación de RSCcPN con o sin asma, demostrando una notable mejora en los síntomas nasales y sobre todo en la recuperación del sentido del olfato (a partir de la primera semana), además de causar una importante reducción del tamaño de los pólipos nasales y de la ocupación nasosinusal en la TC⁴⁵. Su eficacia en el asma y la RSCcPN fue incluso superior en los asmáticos con EREA⁴⁶. Es de destacar que el tratamiento con este biológico no se asoció a ningún cambio en el conteo de eosinófilos en sangre respecto de la cifra basal.

Conclusiones

Aunque disponemos de varios biomarcadores de inflamación de tipo 2, carecemos de marcadores de respuesta terapéutica para los biológicos anti-T2. La eosinofilia solo es un marcador más de inflamación de tipo 2, no es un marcador de predicción de éxito o buena respuesta al biológico. Por tanto, en la selección de un paciente para la indicación de un tratamiento biológico en el asma grave no controlada, la decisión debe basarse además en otras características clínicas, como la presencia de RSCcPN, que se han demostrado verdaderos factores de predicción de respuesta favorable a la terapia biológica.

El feno/endotipado de un paciente con asma grave no controlada debe incluir la valoración de la vía respiratoria superior, especialmente la presencia de RSCcPN.

El asma grave eosinofílica con RSCcPN constituye un feno/endotipo específico con inflamación de tipo 2 alta y la forma más grave de asma, caracterizada por un inicio tardío, corticodependencia, exacerbaciones frecuentes y mal control, que se benefician de un mismo tratamiento biológico anti-T2.

La introducción de los nuevos biológicos anti-T2 para el asma grave no controlada requiere una selección adecuada de los pacientes bajo el concepto de la medicina de precisión. En consecuencia, la indicación de un biológico en estos pacientes debe basarse en criterios que confirmen la existencia de inflamación T2 con biomarcadores, pero además en otros factores clínicos, entre los que la presencia de RSCcPN es muy importante, sobre todo en los pacientes no alérgicos.

.....

Bibliografía

1. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2019. Disponible en: www.ginaasthma.org.
2. Guía Española para el manejo del asma. GEMA 5.0. Disponible en: www.gemasma.es.
3. Peebles RS Jr, Aronica MA. Proinflammatory pathways in the pathogenesis of asthma. Clin Chest Med. 2019;40:29–50.
4. Kaur R, Chupp G. Phenotypes and endotypes of adult asthma: Moving toward precision medicine. J Allergy Clin Immunol. 2019;144:1–12.
5. Fokkens WJ, Lund VJ, Hopkins C, Hellings PW, Kern R, Reitsma S, et al. European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2020. Rhinology. 2020;58(Suppl 29):1–464.
6. Hirsch AG, Stewart WF, Sundaresan AS, Young AJ, Kennedy TL, Scott Greene J, et al. Nasal and sinus symptoms and chronic rhinosinusitis in a population based sample. Allergy. 2017;72(2):274–81.

7. Hastan D, Fokkens WJ, Bachert C, Newson RB, Bislimovska J, Bockelbrink A, et al. Chronic rhinosinusitis in Europe--an underestimated disease. A GA2LEN study. *Allergy*. 2011;66(9):1216–23.
8. Shi JB, Fu QL, Zhang H, Cheng L, Wang YJ, Zhu DD, et al. Epidemiology of chronic rhinosinusitis: results from a cross-sectional survey in seven Chinese cities. *Allergy*. 2015;70(5):533–9.
9. Wang X, Zhang N, Bo M, Holtappels G, Zheng M, Lou H, et al. Diversity of TH cytokine profiles in patients with chronic rhinosinusitis: a multicenter study in Europe, Asia, and Oceania. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;138:1344–53.
10. Kuo CS, Pavlidis S, Loza M, Baribaud F, Rowe A, Pandis I, et al. T-helper cell type 2 (Th2) and non-Th2 molecular phenotypes of asthma using sputum transcriptomics in U-BIOPRED. *Eur Respir J*. 2017;49:443–55.
11. Chung KF, Adcock IM. Precision Medicine for the discovery of treatable mechanisms in severe asthma. *Allergy*. 2019;74:1649–59.
12. Lund VJ, Hopkins C, Akdis C, Bachert C, Bousquet J, Fokkens WJ et al. EUFOREA Rhinology Research Forum 2017: report of the brainstorming sessions on endotype-driven treatment, patient empowerment and digital future in airways care. *Rhinology Online*. 2018;1:11-19.
13. Zhang Y, Derycke L, Holtappels G, Wang XD, Zhang L, Bachert C, et al. Th2 cytokines orchestrate the secretion of MUC5AC and MUC5B in IL-5-positive chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Allergy*. 2019;74(1):131–40.
14. Khan A, Vandeplas G, Huynh T, Joish VN, Mannent L, Tomassen P, et al. The global allergy and asthma European network (GALEN rhinosinusitis cohort: a large European cross-sectional study of chronic rhinosinusitis patients with and without nasal polyps). *Rhinology*. 2019;57(1):32–42.
15. Langdon C, Mullol J. Nasal polyps in patients with asthma: prevalence, impact, and management challenges. *J Asthma Allergy*. 2016;9:45–53.
16. Lin DC, Chandra RK, Tan BK, Zirkle W, Conley DB, Grammer LC, et al. Association between severity of asthma and degree of chronic rhinosinusitis. *Am J Rhinol Allergy*. 2011;25(4):205–8.
17. Shaw DE, Sousa AR, Fowler SJ, Fleming LJ, Roberts G, Corfield J, et al. Clinical and inflammatory characteristics of the European U-BIOPRED adult severe asthma cohort. *Eur Respir J*. 2015;46(5):1308–21.
18. Castillo J, Picado C, Plaza V, Rodrigo G, Juliá B, Mullol J; IRIS-Asma Study Group. Rhinitis and Chronic Rhinosinusitis associated in adult asthma depending on severity of their disease. *Allergy*. 2013;68(Suppl 97):542–3.
19. Castillo JA, Picado C, Plaza V, Rodrigo G, Juliá B, Mullol J. Nasal polyps, aspirin sensitivity, and late onset asthma are crucial to identify severe asthma. *Clin Transl Allergy*. 2015;5(Suppl 2):O3.
20. Castillo J, Picado C, Plaza V, Rodrigo G, Juliá B, Mullol J. Aspirin sensitivity as a clinical marker for severe asthma and united airway disease. *Chest*. 2014;145(3 Suppl):17A.
21. Tomassen P, Vandeplas G, Van Zele T, Cardell LO, Arebro J, Olze H, et al. Inflammatory endotypes of chronic rhinosinusitis based on cluster analysis of biomarkers. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;137:1449–56.
22. Bachert C, Van Steen K, Zhang N, Holtappels G, Cattaert T, Maus B, et al. Specific IgE against *Staphylococcus aureus* enterotoxins: An independent risk factor for asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;130:376–81.
23. Olaguibel JM, Quirce S, Juliá B, Fernández C, Fortuna AM, Molina J, et al.; MAGIC Study Group. Measurement of asthma control according to Global Initiative for Asthma guidelines: a comparison with the Asthma Control Questionnaire. *Respir Res*. 2012;13:50.
24. Van der Veen J, Seys SF, Timmermans M, Levie P, Jorissen M, Fokkens WJ, et al. Real-life study showing uncontrolled rhinosinusitis after sinus surgery in a tertiary referral centre. *Allergy*. 2017;72(2):282–90.
25. Hox V, Lourijssen E, Jordens A, Aasbjerg K, Agache I, Alobid I, et al. Benefits and harm of systemic steroids for short- and long-term use in rhinitis and rhinosinusitis: an EAACI position paper. *Clin Transl Allergy*. 2020;10:1.
26. Canonica GW, Bachert C, Hellings P, Ryan D, Valovirta E, Wickman M, et al. Allergen Immunotherapy (AIT): a prototype of Precision Medicine. *World Allergy Organ J*. 2015;8:31.
27. Pavlidis S, Takahashi K, Kwong FNK, Xie J, Hoda U, Sun K, et al. “T2-high” in severe asthma related to blood eosinophil, exhaled nitric oxide and serum periostin. *Eur Respir J*. 2018;53:1800938.
28. Caspard H, Ambrose CS, Tran TN, Chipps BE, Zeiger RS. Associations Between Individual Characteristics and Blood Eosinophil Counts in Adults with Asthma or COPD. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2020;8:1606–13.
29. Laidlaw TM, Prussin C, Panettieri RA, Lee S, Ferguson BL, Adappa ND, et al. Dexamipexole depletes Blood and Tissue Eosinophils in Nasal Polyps With No Change in Polyp Size. *Laryngoscope*. 2019;129:E61–E66.
30. Castro M, Corren J, Pavord ID, Maspero J, Wenzel S, Rabe KF, et al. Dupilumab efficacy and safety in moderate-to-severe uncontrolled asthma. *N Engl J Med*. 2018;378:2486–96.
31. Lund VJ, Hopkins C, Akdis CA, Bachert C, Bousquet J, Fokkens WJ, et al. EUFOREA Rhinology Research Forum 2017: report of the brainstorming sessions on endotype-driven treatment, patient empowerment and digital future in airways care. *Rhinol Online*. 2018;1:7–15.

32. Castillo JA, Sastre J, Del Cuavillo A, Picado C, Martínez Moragón E, Ignacio García JM, et al. Rinitis, poliposis nasal y su relación con el asma. *Arch Bronconeumol*. 2019;55(3):146–55.
33. Fokkens WJ, Lund V, Bachert C, Mullol J, Bjermer L, Bousquet J, et al. EUFOREA consensus on biologics for CRSwNP with or without asthma. *Allergy*. 2019;74:2312–9.
34. Pinto JM, Metha N, DiTineo M, Wang J, Baroody FM, Nacleiro RM. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of anti-IgE for chronic rhinosinusitis. *Rhinology*. 2010;48:318–24.
35. Vennera MC, Picado C, Mullol J, Alobid I, Bernal-Sprekelsen M. Efficacy of omalizumab in the treatment of nasal polyps. *Thorax*. 2011;66:824–5.
36. Gevaert P, Calus L, Van Zele T, Blomme K, De Ruyck N, Bauters W, et al. Omalizumab is effective in allergic and nonallergic patients with nasal polyps and asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;131:110–6.
37. Gevaert P, Omachi TA, Corren J, Mullol J, Han J, Lee SE, et al. Efficacy and Safety of Omalizumab in Nasal Polyposis: Two Randomized Phase III Trials. *J Allergy Clin Immunol*. 2020 [Epub ahead of Print].
38. Bachert C, Sousa AR, Lund VJ, Scadding GK, Gevaert P, Nasser S, et al. Reduced need for surgery in severe nasal polyposis with mepolizumab: Randomized trial. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;140:1024–31.
39. Bleecker ER, FitzGerald JM, Chanez P, Papi A, Weinstein SF, Barker P, et al. Efficacy and safety of benralizumab for patients with severe asthma uncontrolled with high-dosage inhaled corticosteroids and long-acting β_2 -agonists (SIROCCO): a randomised, multicentre, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2016;388:2115–27.
40. FitzGerald JM, Bleecker ER, Nair P, Korn S, Ohta K, Lommatzsch M, et al. Benralizumab, an anti-interleukin-5 receptor α monoclonal antibody, as add-on treatment for patients with severe, uncontrolled, eosinophilic asthma (CALIMA): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2016;388:2128–41.
41. Bleecker ER, Wechsler ME, FitzGerald JM, Menzies-Gow A, Wu Y, Hirsch I, et al. Baseline patient factor impact on the clinical efficacy of benralizumab for severe asthma. *Eur Respir J*. 2018;52:1800936.
42. Castro M, Zangrilli J, Wechsler ME, Bateman ED, Brusselle GG, Bardin P, et al. 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*. 2015;5:355–66.
43. Maspero JF, Katelaris CH, Busse WW, Castro M, Corren J, Chipps BE, et al. Dupilumab Efficacy in Uncontrolled, Moderate-to-Severe Asthma with Self-Reported Chronic Rhinosinusitis. *J Allergy Clin Pract*. 2020;8:527–39.
44. Corren J, Castro M, O’Riordan T, Hanania NA, Pavord ID, Quirce S, et al. Dupilumab Efficacy in Patients with Uncontrolled, Moderate-to-Severe Allergic Asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2020;8:516–26.
45. Bachert C, Han JK, Desrosiers M, Helling PW, Amin N, Lee SE, et al. Efficacy and safety of dupilumab in patients with severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps (LIBERTY NP SINUS-24 and LIBERTY NP SINUS-52): results from two multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group phase 3 trials. *Lancet*. 2019;394(10209):1618–50.
46. Laidlaw TM, Mullol J, Fan C, Zhang D, Amin N, Khan A, et al. Dupilumab improves nasal polyp burden and asthma control in patients with CRSwNP and AERD. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019;7(7):2462–5.
47. Vennera MC, Sabadell C, Picado C; Spanish Omalizumab Registry. Duration of the efficacy of omalizumab after treatment discontinuation in ‘real life’ severe asthma. *Thorax*. 2018;73:782–4.
48. Chupp GL, Bradford ES, Albers FC, Bratton DJ, Wang-Jairaj J, Nelsen LM, et al. Efficacy of mepolizumab add-on therapy on health-related quality of life and markers of asthma control in severe eosinophilic asthma (MUSCA): a randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, multicentre, phase 3b trial. *Lancet Respir Med*. 2017;5:390–400.