Caso clínico

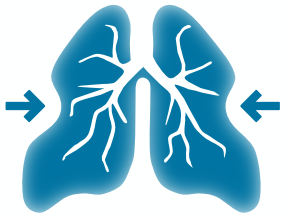
Asma grave eosinofílica de inicio tardío

Dr. Luis Pérez de Llano
Jefe del Servicio de Neumología.
Hospital Universitario Lucus Augusti, Lugo.
Director del PII de Asma de SEPAR.

MAT-ES-2101778 (v1)Mayo 2021

Antecedentes

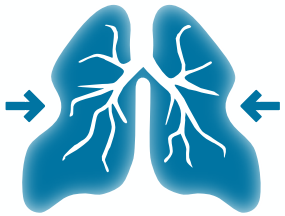
Mujer de 45 años.



- Fumadora de 10-15 cigarrillos al día hasta el año 2018.
- **Asma de inicio tardío.**
- **Pruebas cutáneas** y de ácaros. IgE > 1.000 UI/L.
  No ABPA.
- **Eosinófilos en sangre:** 150 (mejor valor histórico: 300).
  FeNO: 60 ppb.
- **Comorbilidades:**
  - poliposis nasal
  - sobrepeso (IMC: 28)
  - no SAHS
  - ansiedad y depresión en tratamiento farmacológico

ABPA: aspergilosis broncopulmonar alérgica; FeNO: fraction of exhaled nitric oxid (óxido nítrico en aire espirado); IgE: inmunoglobulina E; IMC: índice de masa corporal; ppb: partículas por billón; SAHS: síndrome de apnea e hipopnea del sueño; TAI: test de adhesión a los inhaladores

Antecedentes



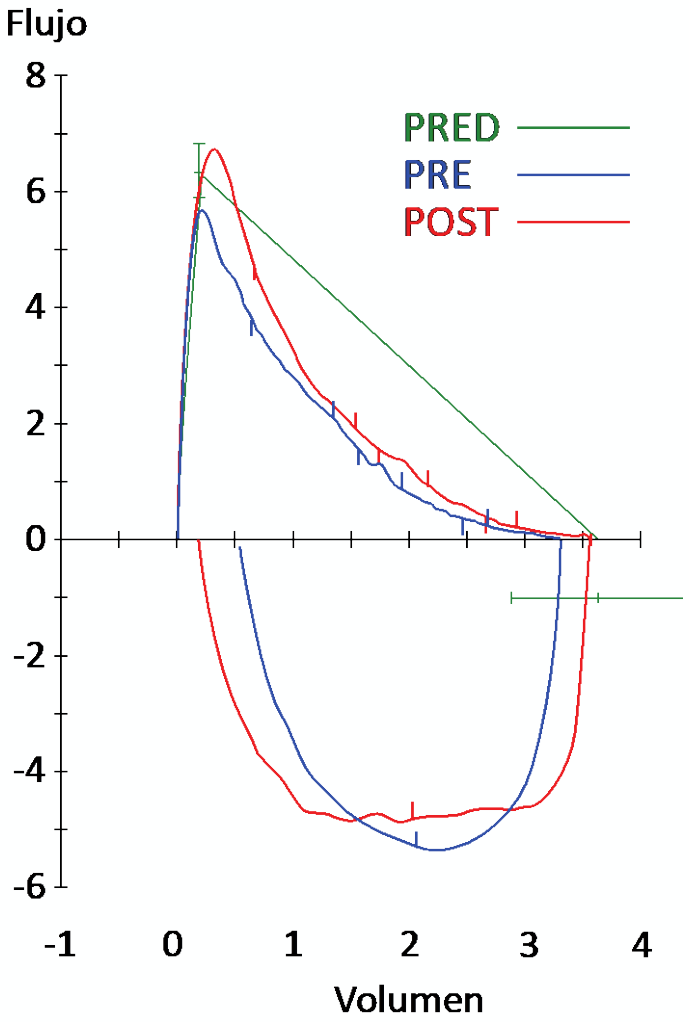
- **Tratamiento:**
  - con furoato de fluticasona 200 µg/vilanterol 25 µg
  - glicopirronio y deflazacort 22,5 mg/día
- **Buen cumplimiento**
  (TAI 50, receta electrónica: retirada 100%)
- **Educación**

TAI: test de adhesión a los inhaladores

Situación pre-biológico

- Dos exacerbaciones graves en los 12 meses previos
- ACT: 12
- FEV_1: 65% sobre el teórico
- OCS: 22,5 mg deflazacort

		Pre-broncodilatación			Post-broncodilatación		
FVC	Litros	3,64	3,33	91	3,59	99	8
FEV_1	Litros	2,95	1,98	67	2,25	76	14
FEV_1/FVC	%	81	59	73	63	77	5
FEF25-75%	L/seg	2,99	0,87	29	1,02	34	17
FIV_1	Litros						
PEF	L/seg	6,35	5,71	90	6,81	107	19
FIVC	Litros		2,78		3,40		22



Reflexiones pre-biológico

- **Diagnóstico:** asma grave mal controlada.
- **Endotipo:** ¿asma T2 alta?
  Ex-fumadora. La cifra de eosinófilos en sangre es limítrofe. FeNO elevado.
- **Comorbilidades** identificadas y tratadas.
- **Máximo tratamiento inhalado**. Buen cumplimiento.
- **Sin agravantes** conocidos.
- **Identificación de los objetivos terapéuticos:** dependencia de corticoides, síntomas, exacerbaciones.
- **Rasgos tratables:** obstrucción bronquial, inflamación T2 (¿eosinofilia?, elevación del FeNO).

FeNO: fraction of exhaled nitric oxid (óxido nítrico en aire espirado).

Reflexión pre-biológico

De las reflexiones pre-biológico se deduce que todos los aspectos han sido bien valorados, pero que podría existir alguna duda con el endotipo subyacente.

Por este motivo, se solicita un esputo inducido.

Tipo de muestra:	inducido
Color:	transparente-blanco
A =	peso de la porción procesada 0,098 g (ideal: 0,080-0,330 g)
B =	peso de la suspensión tras filtrar 0,585 g
C =	recuento celular (células/cuadrados × 50) 6,54 × 10^6 células/mL
D =	número absoluto células (B × C) 3,82 × 10^6 células

Viabilidad	51% (ref > 40%)
Total de leucocitos por peso de esputo (D/A)	39 × 10^6 células/g (ref < 9,7)
Contaminación de células escamosas	0,25% (ideal < 20%)
Neutrófilos	94,5% (ref < 65%)
Eosinófilos	1% (ref < 2%)
Macrófagos	3,7% (ref < 86%)
Linfocitos	0,7% (ref < 2,6%)
Células epiteliales	0% (ref < 4,4%)
Gránulos eosinófilos	pocos
Inclusiones macrófagos	no

Valoración del endotipo

Datos a favor de “T2 alto”	Datos a favor de “T2 bajo”
300 eosinófilos	Máximo 300 eosinófilos (valor histórico)
FeNO 60 ppb	Neutrofilia en esputo inducido < 2% eosinófilos en esputo inducido
Poliposis nasal	
Corticodependencia	

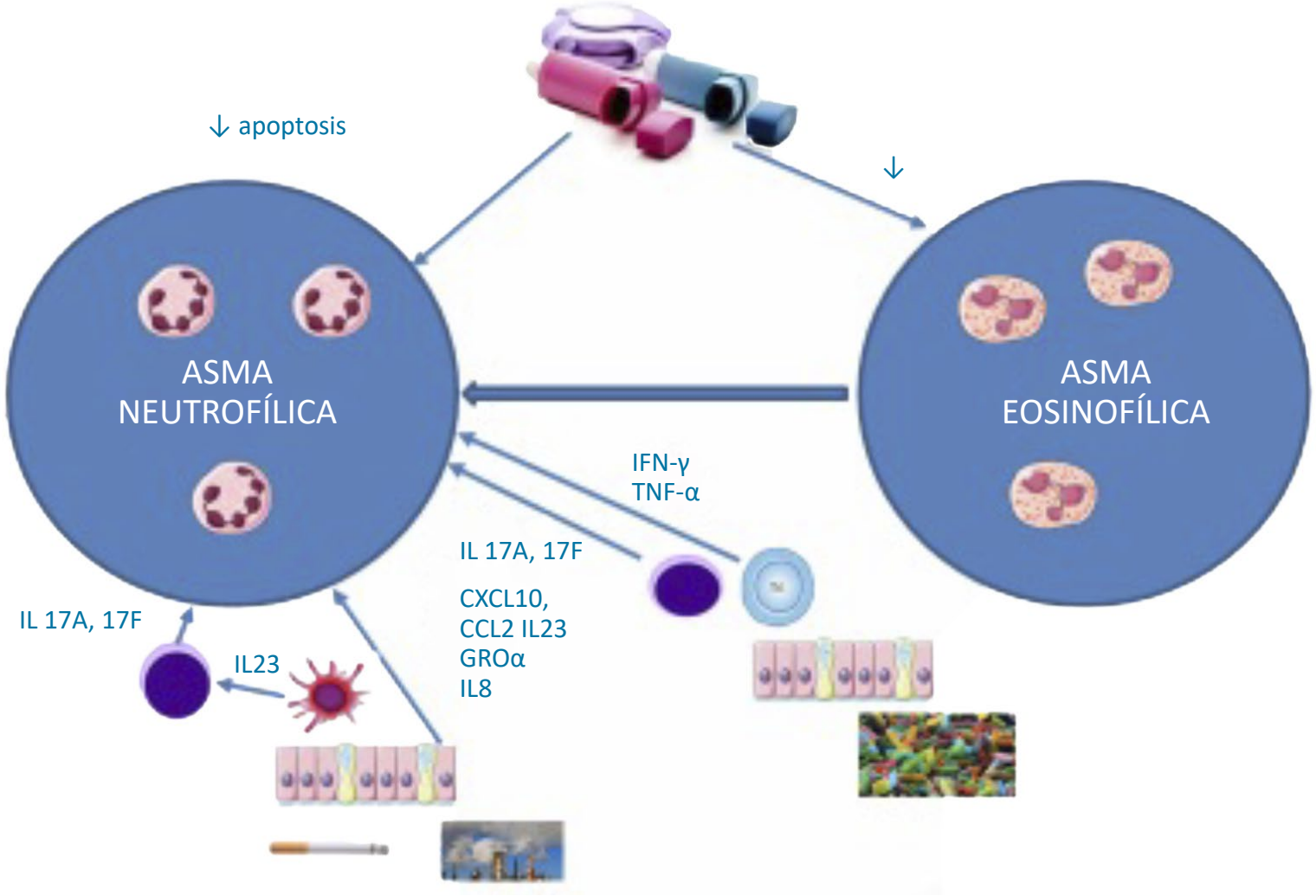
FeNO: fraction of exhaled nitric oxid (óxido nítrico en aire espirado); ppb: partículas por billón

¿Puede haber neutrofilia en el esputo de un paciente “T2 alto”?

Asma neutrofílica

El asma puede ser neutrofílica en origen:

- Así se ha visto en un alto porcentaje de asmáticos jóvenes y leves, o
- Puede ser inicialmente “T2 alta” y “virar” por la acción del tratamiento esteroideo, por “hábito tabáquico”: que esta paciente tiene, o
- Por infección crónica.



Información procedente de la experiencia clínica del experto.

Broncoscopia en el asma

- Descartar estenosis y cuerpos extraños.
- Descartar traqueobroncomalacia.
- Descartar infecciones.
- Obtener una muestra que ayude a determinar el endotipo.

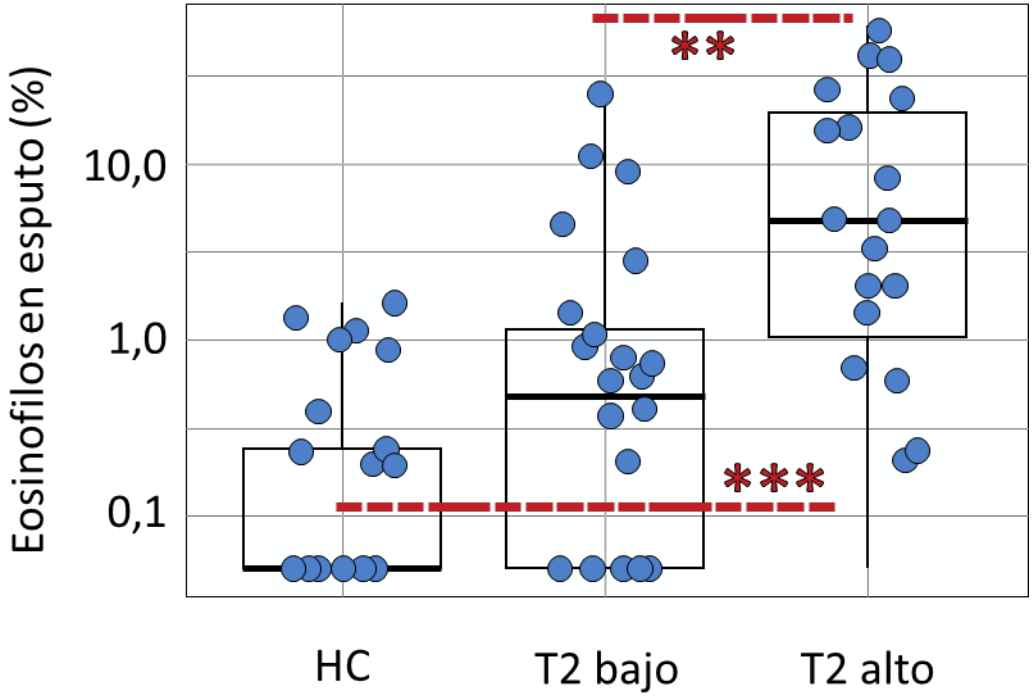
- Se realizó una broncoscopia, morfológicamente normal, en la que se cultivó *Aspergillus* spp.
- La paciente no reunía criterios de ABPA y no se consideró razonable tratar el *Aspergillus* con antifúngicos.

ABPA: aspergilosis broncopulmonar alérgica.

Biomarcadores T2[1]

n = 103 pacientes asmáticos y 44 voluntarios sanos • Análisis transcriptómico mediante cepillado protegido

34 genes IL-13 dependientes • 3 genes IL-13 dependientes: *POSTN*, *SERPINB2* y *CLCA1*



Biomarcador	AUC
Eosinófilos en sangre	68,9%
FeNO	67,8%
Periostina	55%
IgE	62%
Eosinófilos en esputo	78%

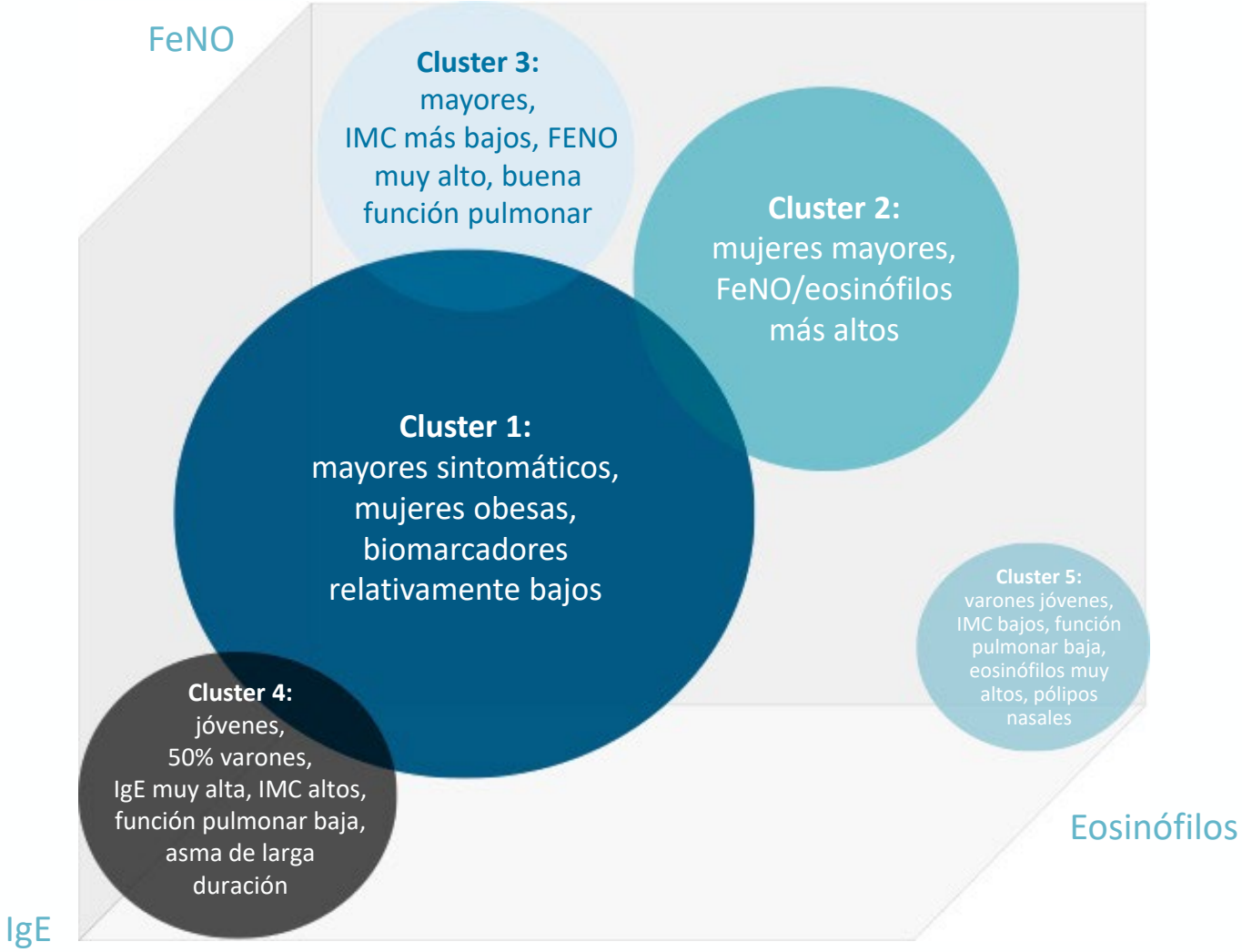
Es importante reseñar que en esta muestra el 45% de los pacientes estaban recibiendo corticoides orales. Se muestra esta imagen para dejar claro que los endotipos no coinciden completamente con los fenotipos, incluso cuando estos son inflamatorios. En la imagen se puede ver qué capacidad predictiva para T2 alto tienen los biomarcadores más empleados en la práctica clínica. Así se ve otra función de la transcriptómica, que es validar los biomarcadores. Se observa que habría casos definidos como “T2 alto” según la transcriptómica pueden tener eosinófilos bajos en el esputo.

1. Takahashi K, et al. Eur Respir J. 2018;51(5):1702173.

Pacientes y biomarcadores

Registro ISAR: 1.175 pacientes adultos procedentes de 10 países

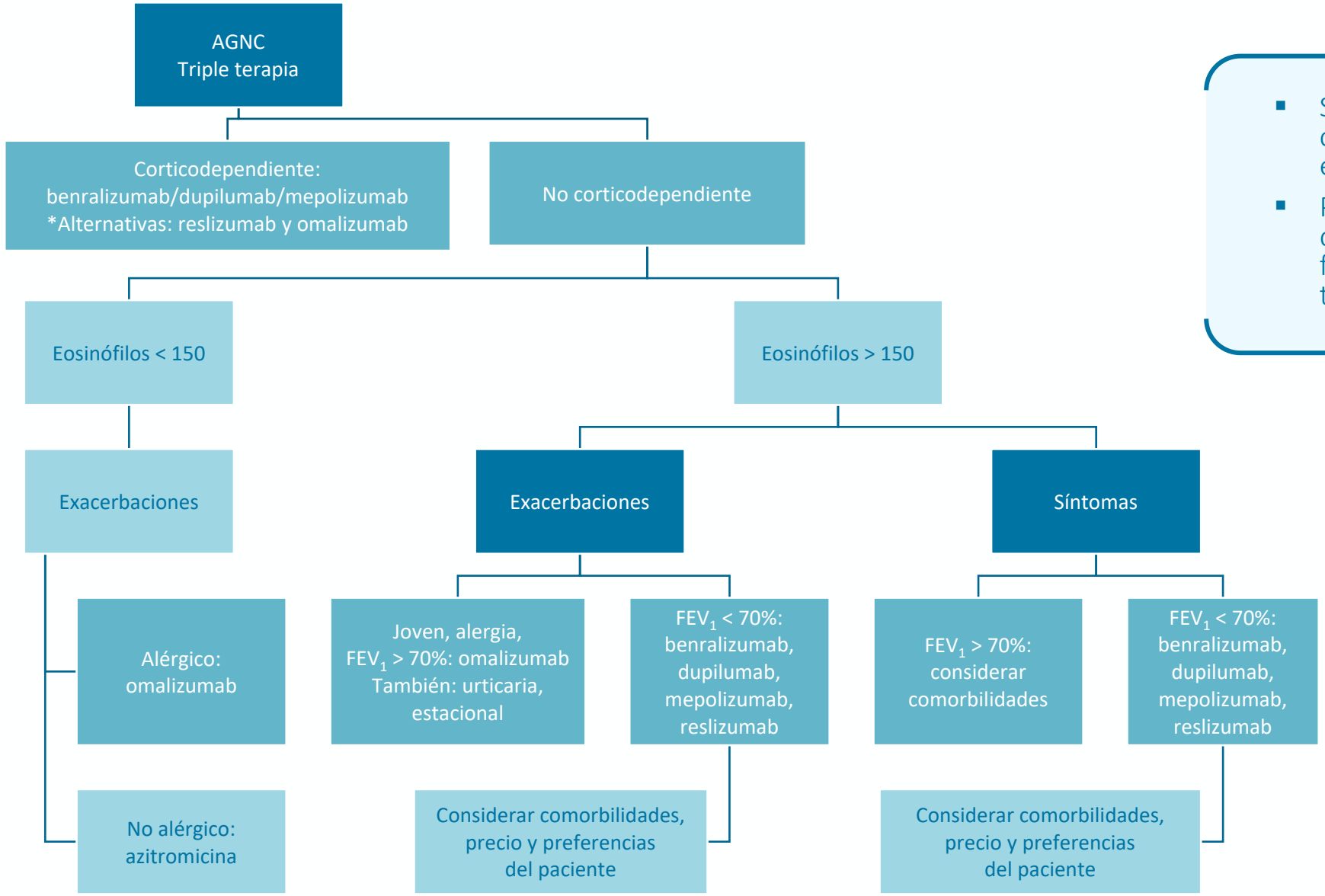
- Este es un estudio de *clusters* presentado en la ATS 2020 sobre 1.175 pacientes con AG incluidos en el registro ISAR[2].
- La división en *clusters* se hizo de acuerdo con la distribución de 3 biomarcadores: eosinófilos en sangre, FeNO e IgE.
- Pero lo que verdaderamente interesa reseñar es que se identifica un *cluster* con FeNO alto y eosinófilos bajos, que podría identificar una subvía IL-4/IL-13.



ATS: American Thoracic Society; ISAR: International Severe Asthma Registry

2. Denton E, et al. ATS 2020.

Elección del biológico



- Se trata de una paciente corticodependiente con dudosa eosinofilia en sangre.
- Posibilidades: con las alternativas de tratamiento disponibles en la fecha, se decidió iniciar tratamiento con mepolizumab.

[Bibliografía del algoritmo: opinión del experto]

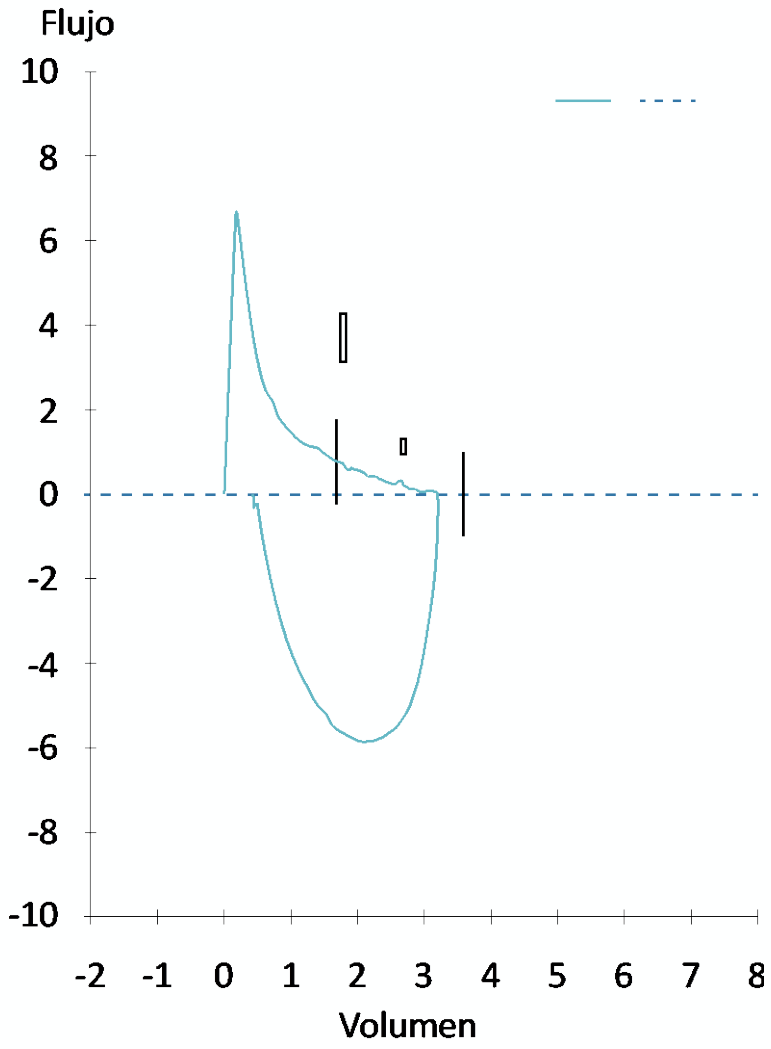
Dupilumab en España solo está aprobado para su uso en adultos con dermatitis atópica moderada-grave que son candidatos a tratamiento sistémico

AGNC: asma grave no controlada

Evolución clínica

- Inicia mepolizumab en enero de 2020.
- Una exacerbación grave de perfil no infeccioso en 12 meses (previamente 2).
- ACT: 16 (previo 12)
- FEV_1 62% (65%). FeNO 70 ppb
- Deflazacort 15 mg (22 mg previamente)

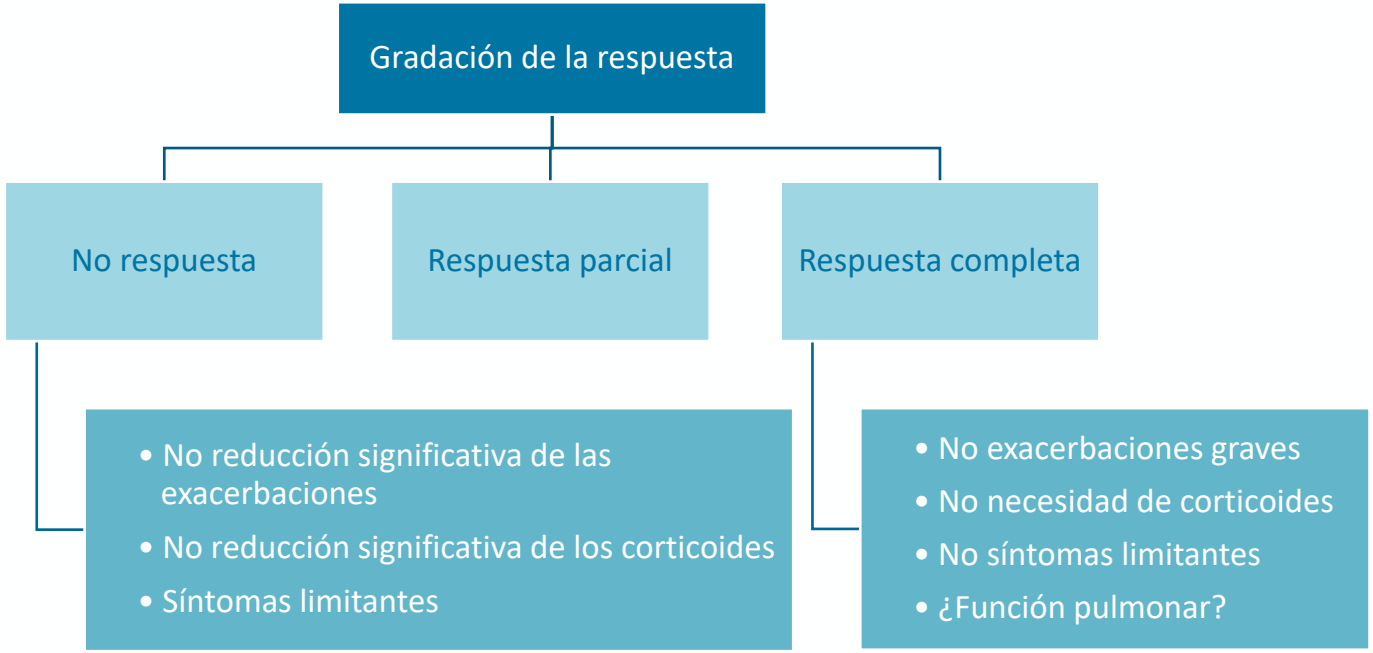
FVC (L)	3,20	3,57	90	2,91
FEV_1 (L)	1,79	2,86	62	2,35
FEV_1/FVC (%)	55,73	80,27	69	71,53
MEF (L/S)	0,72	2,83	25	1,70
FIV_1 (L)	2,75	0,00	–	–
PEF (L/S)	6,66	6,24	107	4,53
FVC ins (L)	2,77	0,00	–	–
Vol extr. (L)	0,05	0,00	–	–



Evolución clínica *(cont.)*

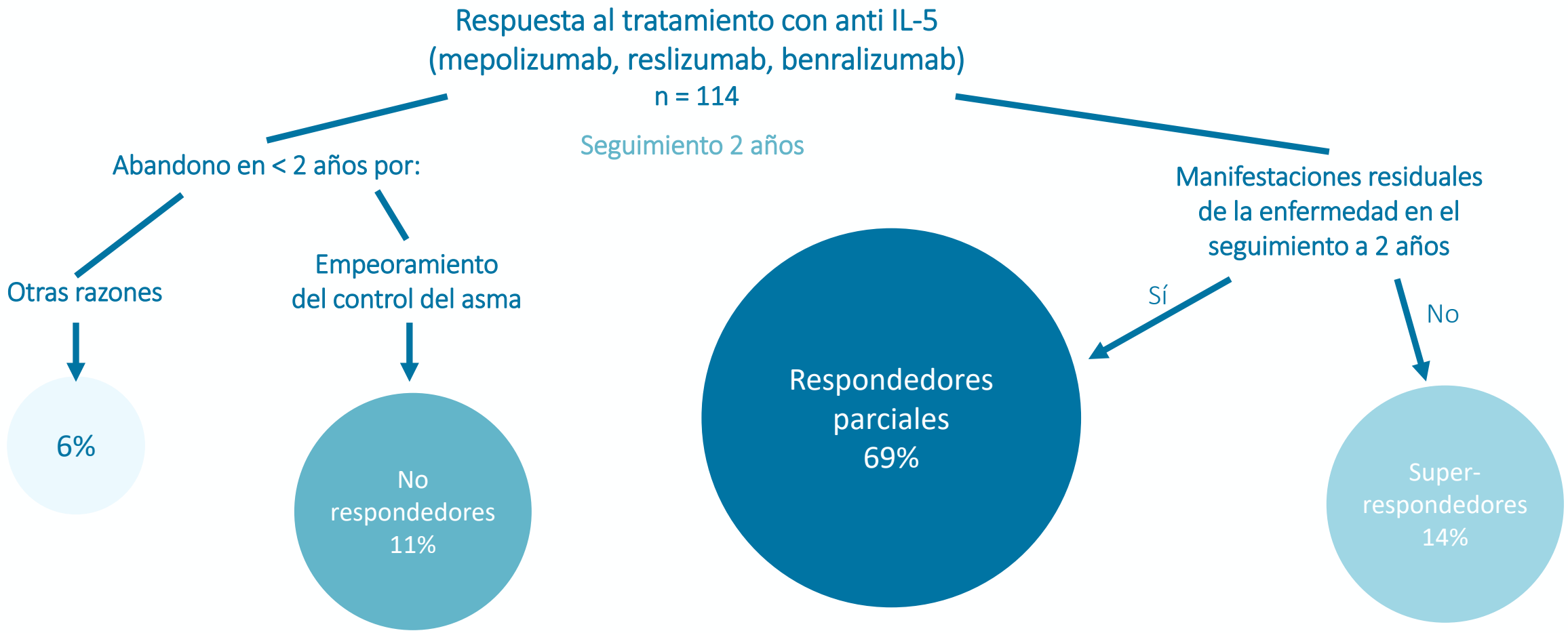
Criterios	Selección	Puntos
Dosis de corticosteroides sistémicos de mantenimiento: cambio con respecto a la situación basal		
Incremento		0
Sin cambios		14
Reducción < 50%		24
Reducción entre el 50 y el 100%		29
Retirada completa		38
Exacerbaciones graves: cambio con respecto a los 12 meses previos		
Incremento		0
Sin cambios		11
Reducción < 50%		22
Reducción entre el 50 y el 100%		27
Reducción del 100%		38
Cuestionario ACT: cambio con respecto al basal		
Disminución de la puntuación total ACT		0
Incremento de < 3 puntos		5
Incremento ≥ 3 puntos, pero puntuación total < 20		9
ACT ≥ 20		13
FEV_1 prebroncodilatador: cambio con respecto a la situación basal		
Disminución > 100 mL		0
Sin cambios o < 100 mL y < 10% de incremento		5
Incremento ≥ 100 mL y 10%, pero < 80%		9
FEV_1 ≥ 80%		11
	Puntuación total	**60**

Se consideró que la paciente había tenido una respuesta parcial



La paciente no pudo ser liberada de los corticoides orales.
Más aún, necesitó más dosis y sufrió una exacerbación grave.
Se consideró una no respuesta y la cuantificación con el *score* FEOS de la respuesta fue de un 60% sobre un posible del 100%.

Necesidad de medir la respuesta[3]

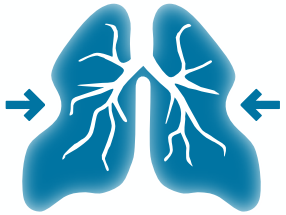


Superrespondedores: no CSO, no exacerbaciones graves en los últimos 3 meses; ACQ < 1,5; $FEV_1 \geq 80\%$; FeNO < 50 ppb, control completo de las comorbilidades.
No respondedores: empeoramiento de los síntomas, FEV_1 o uso de CSO.

En la práctica clínica habitual, la mayoría de las respuestas a los fármacos antieosinófilos es parcial.

3. Eger K, et al. J Allergy Clin Immunol Pract. 2021; 9(3):1194-200.

Reflexiones post-biológico



- Asma ¿eosinofílica? de inicio tardío.
- Fallo a mepolizumab. ¿Causa?

- Por un error a la hora de identificar el endotipo del paciente.
- Por no controlar las comorbilidades.
- Por una dosis insuficiente.
- Por un cambio en el endotipo y el desarrollo de infecciones.

Citología del esputo inducido para valorar el patrón inflamatorio después del tratamiento biológico

Tipo de muestra:	inducido
Color:	blanco
A =	peso de la porción procesada 0,106 g (ideal: 0,080-0,300 g)
B =	peso de la suspensión tras filtrar 0,405 g
C =	recuento celular (células/cuadrados × 50) 0,262 × 10^6 células/mL
D =	número absoluto células (B × C) 3,82 × 10^6 células

Un segundo esputo inducido **no muestra cambios apreciables respecto al primero.**

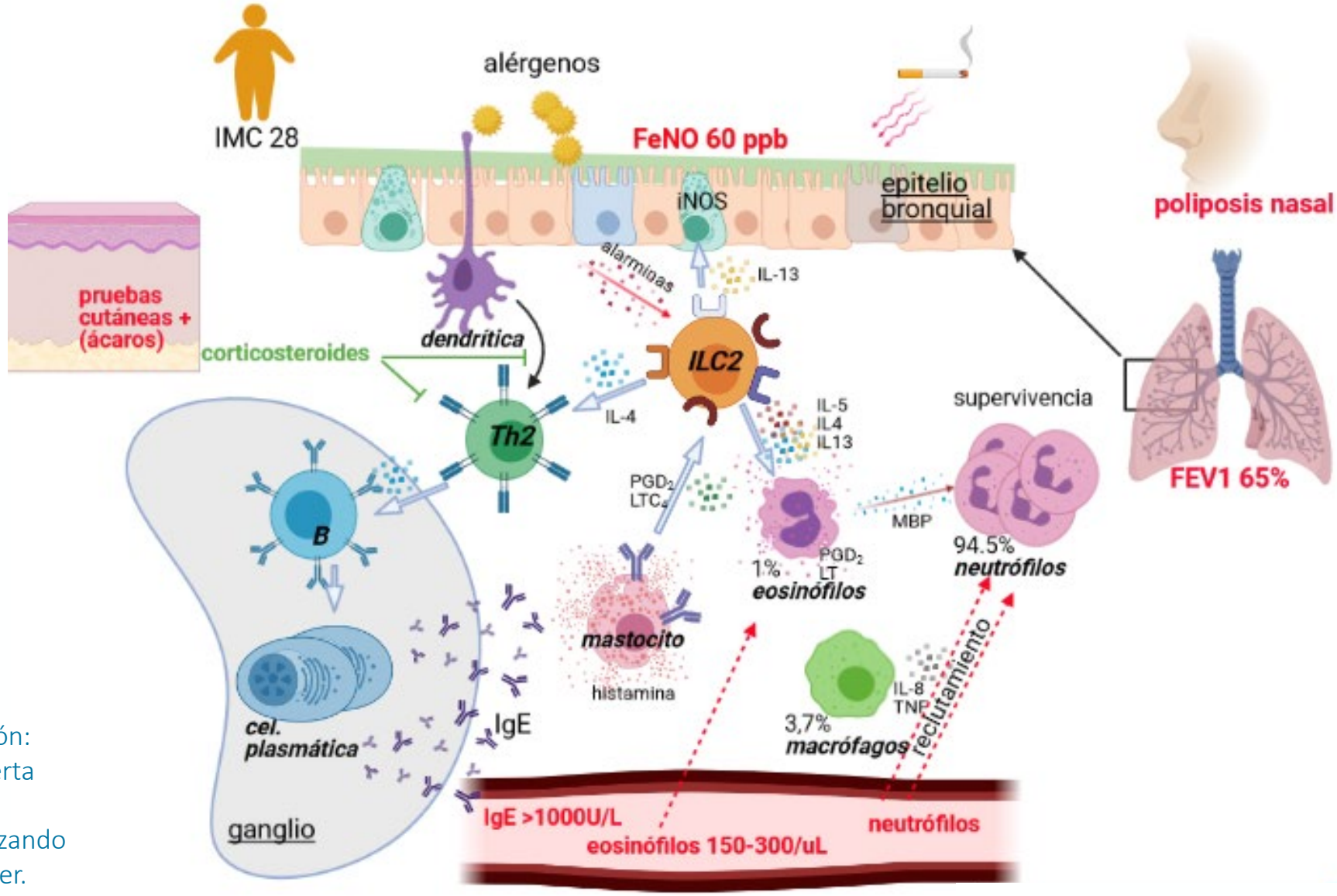
Viabilidad	46% (ref > 40%)
Total de leucocitos por peso de esputo (D/A)	1.001 × 10^6 células/g (ref < 9,7)
Contaminación células escamosas	1% (ideal < 20%)
Neutrófilos	65% (ref < 65%)
Eosinófilos	0% (ref < 2%)
Macrófagos	29,2% (ref < 86%)
Linfocitos	2,5% (ref < 2,6%)
Células epiteliales	2,7% (ref < 4,4%)
Basófilos	0,5%
Gránulos eosinófilos	no
Inclusiones macrófagos	pocos

Actitud

Cambiar a otro biológico que actúe sobre otra “subvía” T2.

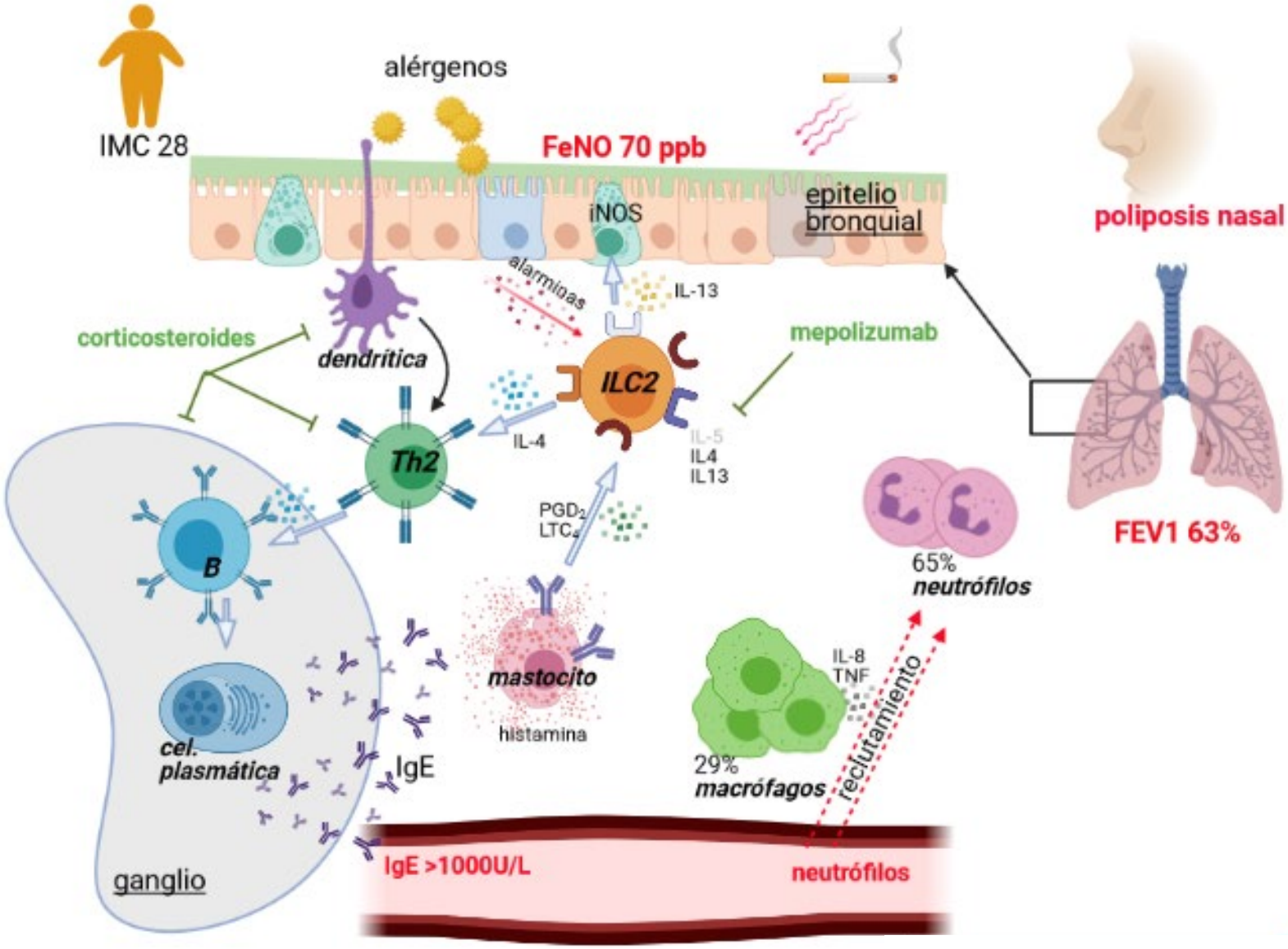
Lo razonable en este caso, con respuesta parcial e imposibilidad para retirar los corticoides, sería un cambio (cuando sea posible) a un fármaco dirigido a otra subvía T2.

Mecanismos celulares de la inflamación tipo 2 con neutrofilia



Autora de la ilustración:
Dra. Silvia Vidal, experta en Inmunología.
Diseño realizado utilizando el programa BioRender.

Mecanismos celulares de la inflamación tipo 2 con neutrofilia, tras tratamiento biológico



Autora de la ilustración:
Dra. Silvia Vidal, experta en Inmunología.
Diseño realizado utilizando el programa BioRender.

Conclusiones

El endotipo "T2 alto" es heterogéneo y los biomarcadores disponibles, aunque expresan esta heterogeneidad, no son suficientemente precisos.

La respuesta a los biológicos es, fundamentalmente, parcial y se debe medir siempre de forma objetiva.

En caso de respuesta insatisfactoria, se debe indagar la causa y decidir el tratamiento en consecuencia.