

2^a

edición

INNOVACIÓN EN ASMA GRAVE

IMPLEMENTACIÓN DE UNA PRUEBA DE SUPRESIÓN DE FeNO EN UNA CLÍNICA DE ASMA DIFÍCIL/GRAVE

INVESTIGADOR PRINCIPAL

- Carlos Andrés Celis-Preciado, MD, MSc.

CO-INVESTIGADORES

- Iván Solarte, MD, MHPE.
- María José Fernández-Sánchez, MD, MSc.
- Javier Iván Lasso Apráez, MD.
- Lucy Jackeline Sánchez, RN.

Grupo de Investigación (GrupLAC)

Impulsado por:



Patrocinado por:



1. Introducción

Estudios recientes señalan la utilidad de la Prueba de Supresión de FeNO (PSFeNO) en la evaluación del paciente con Asma Difícil/Grave que recibe dosis altas de esteroide inhalado como una estrategia que permite por una parte identificar al paciente no adherente a la terapia y por otra parte al paciente con inflamación tipo 2 refractaria.¹⁻⁴

La categorización del paciente en estos grupos es importante, pues mientras que en el primero la evaluación del tipo de incumplimiento y su abordaje personalizado permitirían lograr el control en la mayor parte de casos, en el segundo grupo el inicio de terapia biológica sería la estrategia de elección.¹⁻⁴

La incorporación de la PS-FeNO en la práctica diaria de una Clínica de Asma podría constituir una estrategia de medicina de precisión que permitiría identificar dos de los rasgos tratables más importantes en asma grave: no adherencia e inflamación tipo 2 refractaria.⁵

2. ¿Cuál es el problema?

La falta de adherencia está presente hasta en 50% de los pacientes con Asma Difícil y sigue siendo un obstáculo para el control de la enfermedad y contribuye a un mayor riesgo de exacerbación.^{1,2}

La identificación de falta de adherencia es un paso obligado en la evaluación sistemática y multidimensional del paciente con Asma Difícil, pero puede ser compleja ya que la recogida de recetas, los inhaladores inteligentes o el uso de FeNO en casa no están disponibles en la práctica clínica habitual.^{3,4}

Así mismo, la identificación del paciente adherente con inflamación tipo 2 resistente a esteroide inhalado es necesaria antes de definir el uso de terapia biológica en Asma Grave, pues es este grupo de pacientes los que van a tener mayor beneficio de la terapia.^{5,6}

Recientemente, se ha establecido que la remisión con terapia biológica es posible en Asma Grave, lográndose en alrededor del 30% de los pacientes, siendo predictores basales de lograr esta categoría variables como menos exacerbaciones, mejores puntajes de ACT/ACQ, mejor función pulmonar y menor dosis de esteroide oral, indicadores de que el empleo más temprano de la terapia biológica en los pacientes con Asma Grave es necesario.⁷

3. ¿Cuál es la solución?

El empleo rutinario en pacientes con Asma Difícil de la PS-FeNO, una prueba objetiva que permite tanto la identificación de falta de adherencia al esteroide inhalado (PS-FeNO positiva) como la presencia de inflamación tipo 2 resistente a dosis altas de esteroide inhalado (PS-FeNO negativa). Esta prueba debe poder ser empleada sin contar con inhaladores electrónicos o necesidad de medición del FeNO en casa, alternativas que no están disponibles en la mayor parte de clínicas de asma.

4. ¿Por qué llevarla a cabo?

1- Recientemente, se reportó la validación de una PS-FeNO factible de realizar en la práctica clínica habitual de una Clínica de Asma, sin necesidad de empleo de inhaladores inteligentes o de un dispositivo de FeNO domiciliario⁸

PS-FeNO en la práctica clínica diaria

En 2019, Faruqi et al. reportaron los datos de un estudio prospectivo realizado en una Clínica de Asma en el Reino Unido que incluyó 44 pacientes con Asma Difícil no controlada con el fin de evaluar una PS-FeNO utilizando observación directa de la administración del tratamiento con esteroide inhalado como parte de la práctica rutinaria durante la evaluación de pacientes elegibles para terapia biológica.⁸

Los pacientes tenían FeNO >45 ppb en dos ocasiones, eran adherentes a la terapia según la historia clínica y cumplían los criterios del NICE (de las siglas del inglés National Institute for Health and Care Excellence) para considerar uso de terapia biológica. El tratamiento inhalado fue cambiado a fluticasona furoato/vilanterol 184/22µg una vez al día con educación sobre su empleo adecuado por una enfermera especializada. La inhalación diaria del ICS/LABA se observó en persona o a través de una conexión de vídeo en directo utilizando aplicaciones de videoconferencia seguras a lo largo de 8 días, con determinaciones de FeNO, ACQ-7, eosinófilos en sangre y espirometría en los días 0 y 8; en un centro participante también se midió el FeNO en el día 4. Los datos de seguimiento sobre el manejo del asma y las exacerbaciones se recogieron de forma prospectiva y las tasas de exacerbación se analizaron a efectos del análisis.⁸

Los datos mostraron que 19 (43%) participantes mostraron una PS-FeNO positiva de FENO en el día 8. De los 25 pacientes con FENO medido también en el día 4, 11 pacientes alcanzaron una supresión en el día 8; se observó una supresión significativa de FeNO en el día 4 en 5 (45%) de estos pacientes.⁸

La mediana (rango intercuartil) de FENO disminuyó de 86 (55,5-116,5) ppb el día 0 a 56 (31,5-80,5) ppb el día 8 ($p < 0,01$). No se observaron cambios significativos en el ACQ-7, los eosinófilos en sangre o el volumen espiratorio forzado en 1 s entre los días 0 y 8.⁸

Los pacientes fueron seguidos durante una mediana de 10 meses (rango 6-14 meses). Se recomendó el tratamiento con biológicos a 22 pacientes. La mediana del tiempo transcurrido hasta el inicio de los biológicos después de la PS-FeNO fue de 2 meses (rango de 0 a 8 meses). En el caso de los que recibieron biológicos, la mediana de la duración del tratamiento durante el seguimiento fue de 10 meses (rango 5-17 meses). La tasa de exacerbación se redujo significativamente después de la PS-FeNO en comparación con el año anterior (disminución media de 3,76 exacerbaciones por año; $p < 0,01$).⁸

Los pacientes con una supresión significativa del FeNO eran más jóvenes (42 vs. 55 años; $p < 0,01$) y tuvieron una probabilidad significativamente menor de que se les recomendara un tratamiento biológico (21% vs. 72%; $p < 0,01$). A pesar de ello, experimentaron una reducción de las exacerbaciones similar a la de aquellos con PS-FeNO negativa. Aunque este estudio no estaba diseñado ni tiene el poder para detectar diferencias pequeñas en la tasa de exacerbaciones, los autores señalan que los resultados sugieren que la mayoría de los pacientes que muestran

una supresión de FeNO durante la PS-FeNO pueden mejorar el control del asma sin necesidad de un tratamiento biológico.⁸

Todos los participantes recibieron educación sobre la técnica de inhalación y adherencia durante la atención en las Clínicas. Sin embargo, a pesar de que los participantes declararon buena adherencia, casi la mitad mostró una PS-FeNO positiva. La mejoría sostenida de la adherencia es probablemente la responsable de la reducción de las exacerbaciones en los que no recibieron biológicos. Esto puede deberse a la retroalimentación conductual positiva proporcionada por la misma PS-FeNO, lo que sería un beneficio adicional. Una parte de los pacientes optó por seguir empleando el ICA/LABA de una vez al día después de la prueba, lo que también podría haber afectado a la adherencia.⁸

Cabe destacar que casi la mitad de los pacientes que lograron una supresión de la en el día 8 había suprimido en el día 4. En estos pacientes, la PS-FeNO podría interrumpirse de forma precoz, reduciendo la carga del equipo clínico. Los que no logran la supresión en el día 4 deben continuar la prueba durante 8 días.⁸

2- La PS-FeNO es una estrategia de medicina de precisión con evidencia que sustenta su utilidad tanto para la identificación de no adherencia en los pacientes con Asma Difícil (prueba positiva) como para seleccionar aquellos pacientes con Asma Grave candidatos a terapia biológica (prueba negativa). PS-FeNO positiva: no adherencia a la terapia inhalada.

Dos estudios han validado la utilidad de la prueba de supresión de FeNO para la identificación de no adherencia en el paciente con asma difícil.^{9,10}

En el primero de ellos, McNichol y cols. incluyeron 146 pacientes con asma difícil y FeNO elevado (>45 ppb), que fueron clasificados como adherentes (llenado de la nprescripción de ICS >80%) o no adherentes (llenado <50%). Recibieron 7 días de tratamiento directamente observado con budesonida 1.600 µg/día y se desarrolló prueba de no adherencia basada en los cambios en el FeNO, el cual se determinó de forma presencial diaria durante 8 días. Con esta prueba se clasificó prospectivamente a los pacientes de la clínica como adherentes o no adherentes y se validó con los registros de cumplimentación de recetas, medición de niveles de prednisolona y entrevistas de concordancia.⁹

Después de 7 días de tratamiento supervisado, los no adherentes (n=9) en comparación con los sujetos adherentes (n=13) tuvieron una mayor reducción del FeNO a $47 \pm 21\%$ frente a $79 \pm 26\%$ de la medición inicial ($p=0,003$), lo que también fue evidente después de 5 días ($p=0,02$) y se definió una prueba de FeNO para la no adherencia (área bajo la curva=0,86; IC95% 0,68-1,00). La validación prospectiva en 40 sujetos descubrió que la prueba identificaba a 13 como no adherentes; 8 confirmaron la no adherencia durante la entrevista (tres de los cuales tenían una excelente cumplimentación de la receta pero no tomaban la medicación), 5 negaron la no adherencia, 2 tenían una técnica de inhalación deficiente (no adherencia involuntaria), y 1 también negó la no adherencia a la prednisolona a pesar de no tener un nivel sanguíneo adherente; 27 participantes eran adherentes en la prueba, lo que se confirmó en 21. Cinco admitieron una mala adherencia al esteroide inhalado, pero de ellos, cuatro eran adherentes con esteroides orales y uno con omalizumab.⁹

El estudio demuestra la utilidad del uso de la supresión del FeNO tras la observación directa de corticoides inhalados para distinguir el asma refractaria adherente del asma no adherente en una población con asma difícil. La prueba de supresión de FeNO puede identificar a los pacientes no adherentes al tratamiento con corticosteroides inhalados, y también a los pacientes que rellenan recetas para este tratamiento pero no toman la medicación.⁹

Posteriormente, Heaney y cols. examinaron la factibilidad y la utilidad de la prueba de supresión de FeNO en la atención clínica rutinaria dentro de los centros de asma grave del Reino Unido empleando una interfaz basada en la web con tecnología de monitorización remota integrada para realizar la prueba y el beneficio clínico en el tratamiento monitorizado electrónicamente con dosis altas de ICS/LABA.¹⁰

De 250 sujetos incluidos, 201 completaron la prueba con 130 pruebas de supresión positivas (65%). En comparación con una PS-FeNO negativa, una prueba positiva identificó a una población con un nivel bajo de FeNO cuando era adherente a los ICS/LABA (mediana, 26 ppb [rango intercuartil, 16-36 ppb] frente a 43 ppb [rango intercuartil, 38-73 ppb]) con un VEF₁% significativamente mayor (media, 88,2 ± 16,4 frente a 74,1 ± 20,9; p < 0,01). El ACQ-5 mejoró significativamente en ambos grupos.¹⁰

El estudio señala que la prueba de supresión de FeNO a distancia es un medio eficaz para identificar la falta de adherencia al tratamiento en sujetos con asma de difícil control, la población sustancial de sujetos que obtienen importantes beneficios clínicos del tratamiento optimizado con ICS/LABA.¹⁰

PS-FeNO negativa: inflamación tipo 2 resistente y necesidad de biológicos.

Tres estudios han señalado que una PS-FeNO negativa se correlaciona con inflamación tipo 2 (citocinas, quimocinas y alarminas) aumentada en el esputo, que esta inflamación es resistente a dosis altas de esteroide inhalado a lo largo del tiempo y que este resultado negativo predice la necesidad de uso de terapia biológica.¹¹⁻¹³

Couillard y cols. llevaron a cabo un estudio de corte transversal con el fin de probar la hipótesis de que el FeNO y los eosinófilos se relacionan de forma diferente con la inflamación medida en el esputo (que refleja las vías respiratorias) y en la sangre (que refleja la sistémica). Para ello, realizaron mediciones de múltiples biomarcadores en ambos compartimientos en 74 pacientes con asma grave (55% hombres, 74% atópicos, edad media 53 años, ACQ 1,6, VEF₁ post 85%, 53% con esteroide sistémico) en los que se tenía un alto grado de confianza en la adherencia al tratamiento con dosis altas de corticosteroides inhalados por una PS-FeNO negativa y 10 sujetos control.¹¹

La no supresión del FeNO se asoció con un aumento de citocinas de tipo 2 (IL-4, IL-5), quimocinas (eotaxina-3 y TARC), alarminas (IL-33 y TSLP) y eosinofilia en esputo. En cambio, los eosinófilos en sangre se correlacionaron con IL-5 aumentada en suero, no con ninguna medida evaluada de la inflamación de las vías respiratorias.¹¹

Por otra parte, Couillard y cols. llevaron a cabo un análisis longitudinal observacional de las pruebas de supresión de FeNO realizadas en 34 pacientes con asma grave (45% hombres, 70% atópicos, edad media 46 años, ACQ 2,6, VEF₁ pre 80%) en una clínica especializada de asma en Oxford, Reino Unido, con el fin de explorar si la no supresión

del FeNO identificaba resistencia a los corticosteroides; para esto, analizaron los cambios de los mediadores inflamatorios durante una prueba de supresión del FeNO con un tratamiento monitorizado de alta intensidad con corticosteroides hasta por 35 días de seguimiento.¹²

Los datos de los 15 pacientes "supresores" mostraron normalización de las puntuaciones del ACQ (media±SD, del inicio al final de la prueba: 2,8±1,4 a 1,4±0,9, $p<0.0001$) y los recuentos de eosinófilos en el esputo (mediana (IQR), desde el inicio hasta el final de la prueba: 29% (6%-41%) a 1% (1%-5%), $p=0,0003$), al tiempo que se redujo significativamente la prostaglandina D₂ en el esputo (254 (89-894) a 93 (49-209) pg/mL, $p=0,004$) y se redujeron numéricamente otros niveles de citocinas de tipo 2, quimiocinas y alarminas.¹²

Por el contrario, los 19 pacientes no supresores presentaban una eosinofilia persistente en el esputo (10% (1%-67%)) a pesar del tratamiento de alta intensidad con niveles elevados de mediadores inflamatorios al final de la prueba (1,9 (0,9- 2,8)) veces mayores que los supresores). De esta forma, se estableció que la no supresión del FeNO durante el tratamiento monitorizado implica una resistencia biológica a los corticosteroides.¹²

Finalmente, Butler y cols. examinaron la utilidad de la PS-FeNO en la predicción de la progresión a agentes biológicos o al alta de la atención especializada para los no supresores y los supresores. Se incluyeron 135 pacientes con asma grave, de los cuales 81 (60%) tuvieron una prueba positiva. Los pacientes con PS-FeNO negativa tuvieron más probabilidad de proceder a la terapia biológica (39/54 pacientes, 72%) en comparación con aquellos con una prueba positiva (35/81 pacientes, 43%, $p=0,001$).¹³

En los sujetos con una prueba positiva, los predictores de progresión a terapia biológica incluyeron una mayor dosis de esteroides de mantenimiento en la evaluación inicial y el ingreso previo en la unidad de cuidados intensivos. Estos sujetos tuvieron un aumento significativo del FeNO entre la prueba de postsupresión y el seguimiento (mediana, 33 (IQR 25-55) frente a 71 (IQR 24-114); $p=0,009$), que no se explicó por la alteración de la dosis de corticosteroides.¹³

5. ¿En qué consiste la innovación? Definición del proyecto en detalle.

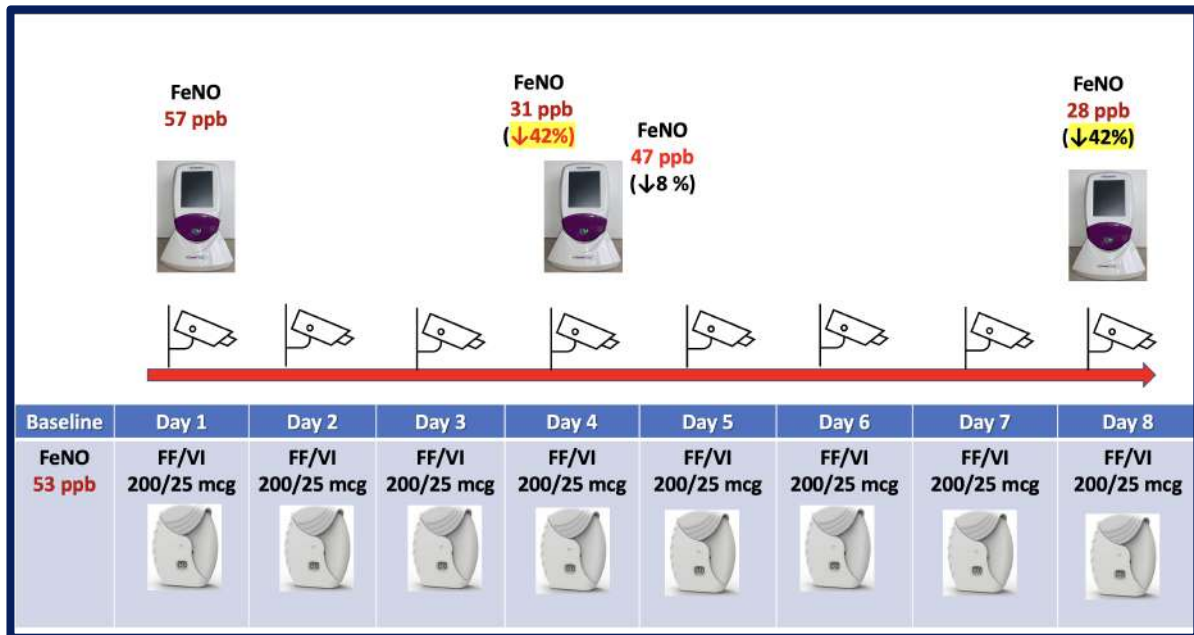
Consistirá en la implementación de una PS-FeNO basada en la observación de la administración del tratamiento inhalado por teleconsulta y presencial, para la evaluación del paciente con asma no controlada.

1-Criterios de inclusión:

- Pacientes con Asma Difícil (paso 4 de GINA o paso 5 de GEMA) no controlada (criterios ATS/ERS 2014).
- FeNO por encima de 45 ppb en al menos 2 ocasiones en los últimos 3 meses.
- Sometidos a evaluación sistemática y multidisciplinaria en quienes se ha confirmado el diagnóstico de la enfermedad, se ha brindado educación acerca del uso correcto del dispositivo de inhalación y se han identificado y manejado comorbilidades asociadas a mal control y factores desencadenantes de exacerbaciones.

2- Cambio de tratamiento inhalado a vilanterol/fluticasona 25/200 mcg 1 inh al día y educación sobre uso correcto por enfermera especializada.

3- Prueba de supresión de FeNO según la descripción de Faruqi y cols (figura)



Día 1: medición basal presencial de FeNO, espirometría, cuestionario ACQ-7 y administración supervisada presencial de la dosis día 1.

Días 2 y 3: administración supervisada por videollamada de la dosis diaria.

Día 4: medición presencial de FeNO: si prueba positiva se suspende, determinación espirometría, ACQ-7; si prueba negativa, administración supervisada presencial de la dosis diaria.

Días 5, 6 y 7: administración supervisada por videollamada de la dosis diaria.

Día 8: medición presencial de FeNO, espirometría, cuestionario ACQ-7 y resultado de la prueba: positiva (reducción de más de 42% del valor basal de FeNO) o negativa.

4- En caso de PS-FeNO positiva: evaluación de tipo de no adherencia e inicio de estrategias para manejarla.

5- En caso de PS-FeNO negativa: selección del paciente como candidato a terapia biológica.

6- Seguimiento por 6 y 12 meses en ambos grupos para determinar indicadores.)

6. Indicadores

1- Características demográficas y clínicas basales.

2- Características basales de los pacientes con PS-FeNO positiva y PS-FeNO negativa y su comparación.

3- En PS-FeNO positiva: porcentajes de pacientes que fueron dados de alta de la Clínica de Asma y que progresaron a terapia biológica en el seguimiento.

4- En PS-FeNO positiva: porcentaje de pacientes que siguieron tratamiento con vilanterol/fluticasona en el seguimiento.

5- En PS-FeNO negativa: porcentajes de pacientes que fueron dados de alta de la Clínica y que progresaron a terapia biológica en el seguimiento.

Cierre

La PS-FeNO es una estrategia de medicina de precisión para la identificación de los pacientes no adherentes con Asma Difícil y aquellos candidatos a terapia biológica debido a inflamación tipo 2 refractaria, ambos importantes rasgos tratables en el paciente con Asma Grave.

7. Bibliografía

1. Gamble J, Stevenson M, McClean E, Heaney LG. The prevalence of nonadherence in difficult asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009 Nov 1;180(9):817-22. doi: 10.1164/rccm.200902-0166OC.
2. Hassan M, Davies SE, Trethewey SP, Mansur AH. Prevalence and predictors of adherence to controller therapy in adult patients with severe/difficult-to-treat asthma: a systematic review and meta-analysis. *J Asthma*. 2020 Dec;57(12):1379-1388. doi: 10.1080/02770903.2019.1645169.
3. Menzies-Gow A, Moore WC, Wechsler ME. Difficult-to-Control Asthma Management in Adults. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2022 Feb;10(2):378-384. doi: 10.1016/j.jaip.2021.12.007.
4. Hew M, Menzies-Gow A, Hull JH, Fleming L, Porsbjerg C, Brinke AT, Allen D, Gore R, Tay TR. Systematic Assessment of Difficult-to-Treat Asthma: Principles and Perspectives. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2020 Jul-Aug;8(7):2222-2233. doi: 10.1016/j.jaip.2020.02.036.
5. Park SY, Kang SY, Song WJ, Kim JH. Evolving Concept of Severe Asthma: Transition From Diagnosis to Treatable Traits. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2022 Sep;14(5):447-464. doi: 10.4168/aair.2022.14.5.447.
6. Butler CA, Heaney LG. Fractional exhaled nitric oxide and asthma treatment adherence. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2021 Feb 1;21(1):59-64. doi: 10.1097/ACI.0000000000000704.
7. Thomas D, McDonald VM, Pavord ID, Gibson PG. Asthma remission: what is it and how can it be achieved? *Eur Respir J*. 2022 Nov 3;60(5):2102583. doi: 10.1183/13993003.02583-2021.
8. Faruqi S, Zhou S, Thompson J, Robinson T, Watkins K, Cummings H, Jackson N, Prakash A, Crooks M. Suppression of FENO with observed inhaled corticosteroid therapy in severe asthma: is it a useful test in clinical practice? *ERJ Open Res*. 2019 Nov 25;5(4):00123-2019. doi: 10.1183/23120541.00123-2019.
9. McNicholl DM, Stevenson M, McGarvey LP, Heaney LG. The utility of fractional exhaled nitric oxide suppression in the identification of nonadherence in difficult asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012 Dec 1;186(11):1102-8. doi: 10.1164/rccm.201204-0587OC.
10. Heaney LG, Busby J, Bradding P, Chaudhuri R, Mansur AH, Niven R, Pavord ID, Lindsay JT, Costello RW; Medical Research Council UK Refractory Asthma Stratification Programme (RASP-UK). Remotely Monitored Therapy and Nitric Oxide Suppression Identifies Nonadherence in Severe Asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019 Feb 15;199(4):454-464. doi: 10.1164/rccm.201806-1182OC.
11. Couillard S, Shrimanker R, Chaudhuri R, Mansur AH, McGarvey LP, Heaney LG, Fowler SJ, Bradding P, Pavord ID, Hinks TSC. Fractional Exhaled Nitric Oxide Nonsuppression Identifies Corticosteroid-Resistant Type 2 Signaling in Severe Asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2021 Sep 15;204(6):731-734. doi: 10.1164/rccm.202104-1040LE.
12. Couillard S, Shrimanker R, Lemaire-Paquette S, Hynes GM, Borg C, Connolly C, Thulborn SJ, Moran A, Poole S, Morgan S, Powell T, Pavord I, Hinks T. Longitudinal changes in sputum and blood inflammatory mediators during FeNO suppression testing. *Thorax*. 2022 Jul 8;77(9):933-8. doi: 10.1136/thoraxjnl-2021-217994.
13. Butler CA, McMichael AJ, Honeyford K, Wright L, Logan J, Holmes J, Busby J, Hanratty CE, Yang F, Smith SJ, Murray K, Chaudhuri R, Heaney LG. Utility of fractional exhaled nitric oxide suppression as a prediction tool for progression to biologic therapy. *ERJ Open Res*. 2021 Sep 20;7(3):00273-2021. doi: 10.1183/23120541.00273-2021.