



UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ

FACULTAD DE MEDICINA

TRABAJO FIN DE GRADO EN MEDICINA

EVALUACIÓN DE LA EFICACIA DE
MEPOLIZUMAB EN EL ASMA GRAVE NO
CONTROLADO CON FENOTIPO
EOSINOFÍLICO EN EL H. U. SANT JOAN
D'ALACANT

Autora: Ana Barrios Fernández

Tutora: Isabel Betlloch Mas

Cotutor: Eusebi Chiner Vives

Departamento y Área: Medicina Clínica

Curso académico 2021/2022

Convocatoria febrero

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar, quiero dar las gracias a mi tutor Eusebi Chiner Vives, jefe de servicio de Neumología del Hospital Universitario de San Juan de Alicante, por el trato recibido, por hacerme sentir una neumóloga más y por todo lo que me ha enseñado y motivado en el camino. Agradecer también al servicio de Neumología su ayuda y colaboración en este proyecto; y a los pacientes por su participación en el estudio. Por último, nombrar a todas las personas que me han acompañado y apoyado en esta etapa tan dura y a la vez motivadora.



- *“Una de las causas de asma es un fluido que llega del cerebro, que ocurre principalmente en otoño y que el dolor no se aleja salvo luego de días.”*

- *“Las afecciones anímicas se manifiestan de forma clara; quiero decir que podemos observar el dolor del alma, la dificultad de la respiración... Los efectos de la dicha y la alegría son los contrarios, ensanchan el alma y el movimiento de sangre y del aire que sale del cuerpo...”*

Moses Maimonides, "Physician of princes, prince of physicians"

ÍNDICE

Resumen.....	3
Abstract.....	5
Abreviaturas.....	7
Introducción.....	8
Hipótesis y objetivos.....	11
Material y método.....	12
Resultados.....	17
Discusión.....	19
Conclusiones.....	22
Bibliografía.....	26
Anexo 1.....	29
Anexo 2.....	30

EVALUACIÓN DE LA EFICACIA DE MEPOLIZUMAB EN EL ASMA GRAVE NO CONTROLADO CON FENOTIPO EOSINOFÍLICO EN EL H. U. SANT JOAN D'ALACANT

Resumen

INTRODUCCIÓN

Mepolizumab se ha mostrado efectivo en el tratamiento de pacientes con asma eosinofílico (AE) grave mal controlado, tal y como lo demuestra la evaluación de su efectividad en el control del asma y en los estudios de función pulmonar. Adicionalmente, la valoración de los costes directos indica que la instauración de tratamiento con mepolizumab supone un ahorro considerable para el sistema sanitario.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se incluyeron pacientes con AE persistente grave no controlado, que iniciaron terapia con mepolizumab. Se analizó función pulmonar, eosinofilia, IgE, comorbilidad y cambios en el control mediante cuestionarios ACT, ACQ, escala analógica visual (VAS), efecto sobre disminución, retirada de esteroides y de otra medicación, ingresos hospitalarios y visitas a urgencias respecto al año anterior, así como impresión subjetiva. También se realizó un estudio analítico de los costes directos.

RESULTADOS

De los 51 pacientes, se analizaron 46 (se retiraron 5 por ineffectividad o efectos adversos), 72% mujeres, 57±13 años, FEV1% 76±22%, IMC 26.2±4 kg/m², seguimiento 800±248 días, IgE 288±382 UI/mL (6-2120), 773±904 eosinófilos. 33 de los pacientes (64%) habían seguido previamente omalizumab. Además estos presentaron comorbilidad, con una o más patologías: rinitis 86%, poliposis nasal 65%, ARES 43%, dermatitis atópica 35%, alergia alimentaria 25%, obesidad 18%, bronquiectasias 9%, aspergilosis broncopulmonar alérgica 6%, SAHS 3%, cardiopatía isquémica 3% y anosmia/hiposmia 69%. Recibían habitualmente uno o más: dosis altas de esteroides inhalados y LABA 100%, montelukast 45%, anticolinérgicos 39%, antihistamínicos 18%, xantinas 4%, esteroides orales en 37%. Estos habían ingresado en el último año el 22% y 58% había acudido a urgencias (suma: 3.3±5 atenciones). Comparando la situación basal y tras tratamiento, se observaron diferencias en VAS (7.5±1vs3±1, p<0.001), ACT (13±1vs22±1, p<0.001) y ACQ (4±0.4vs1.2±0.3, p<0.001), FEV1% (76±22vs82±23, p<0.001). Se redujeron las atenciones (3.3±5vs0.3±1, p<0.001), visitas a urgencias (2.6±4vs0.2±0.6, p<0.001) e ingresos (1±2 vs 0.1 ±0.5 p<0.05). De los 19 pacientes con esteroides orales se retiraron en 14 de ellos y se redujeron en 5 pacientes. La medicación de mantenimiento y rescate se redujo significativamente. La impresión subjetiva indicó mucha mejoría en 89% y una gran mejoría en 11%.

CONCLUSIONES

Mepolizumab mejoró el control del asma y la función pulmonar en pacientes con AE grave mal controlado, disminuyendo la necesidad de esteroides orales, dosis de medicación de mantenimiento y rescate, visitas a urgencias e ingresos hospitalarios. También supuso un ahorro medio anual de 1824 euros por costes directos sanitarios y de 470 por medicación (total= 2294 euros).

PALABRAS CLAVE

Asma eosinofílica grave no controlada, mepolizumab, efectividad, costes directos.



EVALUATION OF THE EFFECTIVENESS OF MEPOLIZUMAB IN SEVERE UNCONTROLLED ASTHMA WITH EOSINOPHILIC PHENOTYPE IN THE H. U. SANT JOAN D'ALACANT

Abstract

INTRODUCTION

Mepolizumab has been shown to be effective in the treatment of patients with poorly controlled severe eosinophilic asthma (AE), as demonstrated by the evaluation of its effectiveness in asthma control and pulmonary function studies. In addition, the assessment of direct costs indicates that the establishment of treatment with mepolizumab represents a considerable saving for the health system.

MATERIAL AND METHODS

We included patients with severe uncontrolled persistent AE, who initiated therapy with mepolizumab. Pulmonary function, eosinophilia, IgE, comorbidity and changes in control were analyzed by means of ACT, ACQ, visual analog scale (VAS) questionnaires, effect on decrease, withdrawal of steroids and other medication, hospital admissions and emergency room visits with respect to the previous year, as well as subjective impression. An analytical study of direct costs was also performed.

RESULTS

Of the 51 patients, 46 were analyzed (5 were withdrawn due to ineffectiveness or adverse effects), 72% female, 57±13 years, FEV1% 76±22%, BMI 26.2±4 kg/m², follow-up 800±248 days, IgE 288±382 IU/mL (6-2120), 773±904 eosinophils. Thirty-three of the patients (64%) had previously followed omalizumab. In addition, these had comorbidity, with one or more pathologies: rhinitis 86%, nasal polyposis 65%, ARES 43%, atopic dermatitis 35%, food allergy 25%, obesity 18%, bronchiectasis 9%, allergic bronchopulmonary aspergillosis 6%, SAHS 3%, ischemic heart disease 3% and anosmia/hyposmia 69%. They usually received one or more: high dose inhaled steroids and LABA 100%, montelukast 45%, anticholinergics 39%, antihistamines 18%, xanthines 4%, and oral steroids in 37%. These patients had been admitted in the last year in 22% and 58% had visited the emergency department (total: 3.3±5 visits). Comparing baseline and post-treatment, differences were observed in VAS (7.5±1vs3±1, p<0.001), ACT (13±1vs22±1, p<0.001) and ACQ (4±0.4vs1.2±0.3, p<0.001), FEV1% (76±22vs82±23, p<0.001). Attentions (3.3±5vs0.3±1, p<0.001), ED visits (2.6±4vs0.2±0.6, p<0.001) and admissions (1±2vs0.1±0.5 p<0.05) were reduced. Of the 19 patients on oral steroids were withdrawn in 14 patients and tapered in 5 patients. Maintenance and rescue medication was significantly reduced. Subjective impression indicated much improvement in 89% and great improvement in 11%.

CONCLUSIONS

Mepolizumab improved asthma control and lung function in patients with poorly controlled severe AE, reducing needs for oral steroids, maintenance and rescue medication doses, emergency room visits and hospital admissions. It also resulted in mean annual savings of €1824 for direct health care costs and €470 for medication (total=€2294).

KEY WORDS

Severe uncontrolled eosinophilic asthma, mepolizumab, effectiveness, direct costs.



ABREVIATURAS:

AC: anticuerpo.

ACQ: cuestionario del control de asma.

ACT: asma control test.

AE: asma eosinofílico.

AG: asma grave.

AGNC: asma grave no controlado.

AOS: apnea obstructiva del sueño

ARES: asma relacionada con AINES.

AVAC: año de vida ajustado por calidad.

CS: glucocorticoides.

CVRS: calidad de vida relacionada con el asma.

DE: desviación estándar.

EREA: Enfermedad respiratoria exacerbada por Aspirina.

ERGE: enfermedad por reflujo gastroesofágico.

FEV1%: volumen espiratorio forzado en el primer segundo expresado en %.

FVC%: capacidad vital forzada expresada en %.

GCI/ ICS: glucocorticoides inhalados.

GCO: glucocorticoides orales.

IMC: índice de masa corporal.

IQR: rango intercuartil.

LABA: agonistas β_2 , adrenérgicos de acción larga.

LAMA: anticolinérgico de larga duración.

OCS: corticoides orales.

SAHS: síndrome de apneas-hipopneas del sueño.

SABA: agonistas β_2 , adrenérgicos de acción corta.

SC: subcutánea.

VAS: escala analógica visual.

INTRODUCCIÓN

De alrededor de los 300 millones de personas que padecen asma en el mundo, en torno al 5-10% sufren asma grave (AG), lo cual supone una carga importante para los pacientes y el sistema sanitario. Su coste global supone 1.480 millones de euros/año y en el AG asciende a 8.553 euros por paciente. Los costes del asma están directamente relacionados con su control (1).

En torno al 50% de pacientes con AG que recibe la máxima medicación de control inhalada siguen experimentando exacerbaciones, permaneciendo, por tanto, parcialmente controlados o incontrolados (2).

El asma grave no controlado (AGNC) ha recibido distintas denominaciones, aunque sin llegar a un acuerdo unánime sobre sus características fundamentales. Se define como asma que precisa múltiples fármacos y a altas dosis para su tratamiento (escalones 5-6 de GEMA y 5 de GINA) y pese a ello persiste mal controlado. El tratamiento consiste en una combinación de glucocorticoides inhalados/agonistas β_2 , adrenérgicos de acción larga (GCI/LABA) a dosis elevadas, generalmente asociado a otro controlador, o bien ciclos de glucocorticoides orales (GCO) durante al menos 6 meses en el último año (3).

El AGNC es un síndrome heterogéneo con múltiples fenotipos; es decir, comparten una característica observable que puede estar asociada a un mecanismo subyacente llamado endotipo. Se han establecidos dos patrones inflamatorios T2 (asma alérgica y/o eosinofílica) y no T2 (4). La expresión de los diferentes fenotipos puede requerir enfoques de tratamiento específicos. La edad de inicio es un factor crítico que separa los diferentes fenotipos. El asma que comienza en la infancia a menudo coexiste con atopia-alergia, está dominado por la inflamación Th2 y responde bien a la terapia con corticosteroides inhalados (ICS). Sin embargo, el asma que comienza en la edad adulta suele ser no atópico, responde menos al tratamiento con ICS y tiene un pronóstico menos favorable.

Se ha propuesto que el asma del adulto consiste en subfenotipos, como asma relacionada con la obesidad, tabaquismo, obstructiva grave, leve a moderada / bien controlado y atópica (5).

El asma eosinofílica (AE) de aparición tardía (a menudo grave) es uno de los fenotipos del asma de inicio en la edad adulta. El AE de inicio tardío se caracteriza por una

inflamación persistente eosinofílica de las vías respiratorias a pesar de la terapia con corticosteroides. Se asocia con una tasa más baja de alergia; con frecuencia no hay antecedentes familiares obvios de asma y a menudo es grave desde el inicio. Puede asociarse a poliposis o rinosinusitis (6,7).

Muchos de estos pacientes sufren exacerbaciones frecuentes y pueden responder mal a los GCI. Esta afección se asocia con altos costes debido a visitas de atención médica no planificadas, visitas a urgencias e ingresos hospitalarios. Estudios previos han enfatizado la importancia de los eosinófilos en la mediación de las exacerbaciones (7,8), por lo que se sugiere que la resolución de la inflamación eosinofílica, es una estrategia terapéutica prometedora para reducirlas.

Para decidir el tratamiento, también es importante valorar las comorbilidades: poliposis nasal/EREA, urticaria, dermatitis atópica y enfermedades asociadas al asma (ABPA, esofagitis eosinofílica, granulomatosis eosinofílica con poliangiitis).

Para el tratamiento del AGNC las guías nacionales e internacionales recomiendan valorar la adición de las terapias biológicas al escalón 5 como una opción previa al tratamiento con GCOs (1,6).

La IL-5 es una citoquina crítica para la maduración, supervivencia y activación de eosinófilos (7). La neutralización de sus efectos por anticuerpos anti-IL-5 como mepolizumab, benralizumab o reslizumab reduce el número de eosinófilos.

Así, benralizumab, anticuerpo anti-receptor de IL5, se une a la subunidad α del receptor impidiendo su activación e induce la eliminación directa (por citotoxicidad mediada por AC). En ensayos clínicos en pacientes con AE resistente a glucocorticoides, estos anticuerpos disminuyeron la tasa de exacerbaciones y mejoraron la calidad de vida relacionada con el asma (CVRS) y la función pulmonar (9).

Reslizumab actúa también frente a IL5, mostrando eficacia en la reducción de exacerbaciones y mejoría en el control del AGNC con eosinófilos ≥ 400 , aunque su administración es por vía intravenosa (10).

Mepolizumab es otro anticuerpo monoclonal anti IL-5 que inhibe selectivamente la inflamación eosinofílica (11). En los ensayos clínicos ha demostrado reducir las exacerbaciones (70%), disminuir la dependencia a GCOs y mejorar la función pulmonar, el control del asma y CVRS (12). Está indicado en pacientes con ≥ 150 Eo/ μ L o si existen valores históricos de ≥ 300 Eo/ μ L, pero presenta mayor eficacia a ≥ 500 Eo/ μ L (con una

reducción de exacerbaciones del 70%). Se ha demostrado que permite la retirada o reducción de GCO en pacientes en tratamiento con glucocorticoides sistémicos de mantenimiento. La posología consiste en 100 mg SC cada 4 semanas. Este fármaco es efectivo en pacientes con respuesta parcial a omalizumab (12).

Una ventaja principal de los fármacos biológicos en el tratamiento del AGNC es la posibilidad de autoadministración en el domicilio, lo que facilita el cumplimiento y reduce los costes asociados a desplazamiento, pérdida de horas laborales, etc. En la actualidad, omalizumab, mepolizumab, benralizumab y en breve dupilumab (anticuerpo monoclonal anti IL-4 y IL-3), pueden autoadministrarse con presentaciones diseñadas para ello (13).

Existen escasos trabajos publicados en vida real que muestren la efectividad de mepolizumab, e incluyen un número limitado de pacientes. Probablemente el más importante es el REALITI-A, que mostró en 160 pacientes, una reducción de 69% de la tasa de exacerbaciones clínicamente relevantes, 77% de las exacerbaciones que requieren visita a urgencias/hospitalización, 52% reducción de la dosis diaria de GCOs de mantenimiento, y 34% de los pacientes suspendieron los GCOs de mantenimiento al año de tratamiento (14). Un trabajo multicéntrico español mostró resultados similares (15).

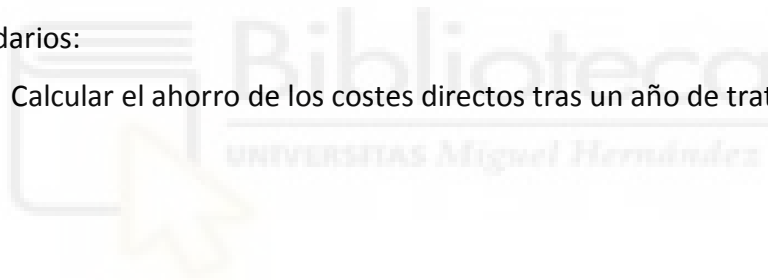
Recientemente se ha publicado el estudio español REDES que incluye 318 pacientes (16). Sin embargo el estudio de ahorro de costes directos no ha sido realizado en detalle.

HIPÓTESIS

Mepolizumab es efectivo en AGNC y puede reducir las exacerbaciones, el uso de esteroides orales, visitas a urgencias/ hospitalizaciones, controlar el asma y mejorar la función pulmonar, así como reducir los costes económicos que supone el impacto de la enfermedad.

OBJETIVOS

- Primarios:
 - Evaluar el beneficio clínico de la adición de mepolizumab en pacientes con AGNC en términos de control de asma y función pulmonar.
 - Evaluar el beneficio clínico de la adición de mepolizumab en paciente con AGNC en hospitalizaciones, visitas a urgencias y visitas no controladas.
- Secundarios:
 - Calcular el ahorro de los costes directos tras un año de tratamiento.



MATERIAL Y MÉTODO

Tipo de estudio

Se trata de un estudio ambispectivo observacional en vida real, unicéntrico, basado en historias clínicas de pacientes con AGNC que iniciaron tratamiento con mepolizumab en el Servicio de Neumología del H. U. Sant Joan d'Alacant, en protocolo conjunto de dispensación con el Servicio de Farmacia hospitalaria.

Periodo de estudio

Enero de 2018 a junio de 2021

Población

Se incluyeron en el estudio todos los pacientes ambulatorios ≥ 18 años a los que se prescribió mepolizumab en la consulta monográfica de asma, por un solo especialista. La gravedad al inicio se definió de acuerdo con las guías GEMA 5.1 (1).

Criterios de inclusión

Todos los pacientes cumplieron los criterios de AGNC de acuerdo con las guías GEMA 5.1 y recibieron 100 mg de mepolizumab por vía subcutánea cada 4 semanas a partir de T0, durante al menos 12 meses (T12). Todos los pacientes tenían > 150 eosinófilos / μl y antecedentes de al menos 300 eosinófilos / μl en los 12 meses anteriores. Se administró mepolizumab cuando presentaron al menos dos exacerbaciones en el año anterior a su inicio y antecedentes de síntomas de asma mal controlados. Las exacerbaciones se definieron como pérdida del control que requería rescate con esteroides sistémicos orales durante al menos tres días y/o visitas al servicio de urgencias y/u hospitalizaciones debido a síntomas respiratorios. En pacientes en mantenimiento con GCO, la exacerbación se definió como un aumento del doble de la dosis de esteroides de mantenimiento durante tres días. Todos los pacientes estaban en tratamiento regular

con una combinación de GCI en dosis altas y un LABA o un régimen triple de GCI, LABA y anticolinérgico de larga duración (LAMA), y podían incluir un inhibidor de los leucotrienos. Todos utilizaron un controlador adicional (de acción corta β -agonista, SABA) a demanda. Un grupo de pacientes requirió GCO como terapia de mantenimiento a largo plazo.

Todos los pacientes que recibieron mepolizumab en nuestro hospital fueron incluidos en el estudio.

Criterios de exclusión

Se excluyeron los pacientes con otras enfermedades respiratorias que pueden compartir manifestaciones clínicas comunes de asma grave (vasculitis, tos crónica, etc.), así como AG refractaria o asma de difícil control con fenotipo alérgico susceptible de tratamiento con omalizumab o con buena respuesta al mismo y AG refractaria con perfil neutrofílico.

Control de la eficacia

Se evaluó el control de los síntomas del asma, la dosis de GCO, las exacerbaciones y el volumen espiratorio forzado prebroncodilatador en 1 segundo (FEV1) basal al inicio y en visitas programadas entre los 6 y 12 meses tras su inicio. La espirometría se llevó a cabo de acuerdo con los criterios de la SEPAR (17) realizando pruebas de reversibilidad en todos los pacientes antes del inicio con mepolizumab.

Para el control de los síntomas al inicio del estudio y durante el tratamiento se empleó el cuestionario autoadministrado ACT (Anexo 1) (1,18), consistente en cinco ítems: frecuencia de dificultad para respirar y síntomas generales de asma, uso de medicación de rescate, efecto del asma sobre la vida diaria y autoevaluación general de control del asma. Las puntuaciones más altas (rango 20-25) reflejan un control óptimo, mientras que por debajo de 15 indican un control inadecuado. La diferencia mínimamente importante (MID) del ACT se ha establecido en 3 puntos. El criterio de valoración principal del estudio será un buen control de los síntomas del asma ($ACT \geq 20$). Igualmente se empleó el cuestionario ACQ de control del asma que consta de 5 preguntas que se puntúan de 0 a 6 (Anexo 2). Dependiendo del resultado con media

obtenida (suma de puntos entre las 5 preguntas), se clasifican valores $\leq 0,75$ con control adecuado, de 0,75-1,50 como asma parcialmente controlada y $>1,5$ como mal control del asma (18).

Adicionalmente se empleó una escala analógica visual (VAS) entre 0 a 10, indicando a mayor puntuación mayor carga subjetiva de los síntomas del asma y a menor puntuación menos carga.

Los eosinófilos en sangre periférica como biomarcador de anti-IL-5 se determinaron al inicio del estudio y en las visitas de control.

El cumplimiento del tratamiento se evaluó estrictamente en cada visita clínica, en coordinación con el Servicio de Farmacia hospitalaria.

Variables estudiadas

Se incluyeron en la base de datos, las características sociodemográficas (edad, sexo, índice de masa corporal, tabaquismo, edad de inicio del asma, sensibilización a aeroalérgenos perennes), niveles de IgE, toma de otros biológicos previos para el AGNC, así como la presencia de comorbilidades (poliposis nasal, rinitis alérgica, ERGE, no alergia previa, rinitis con síndrome de eosinofilia-ARES, obesidad, AOS, bronquiectasias), que se evaluaron objetivamente de acuerdo con definiciones estandarizadas y finalmente se confirmaron mediante pruebas adicionales. Asimismo, se incluyeron los costes económicos por paciente imputados a cada partida, de acuerdo con el apartado siguiente.

Estudio de costes

A través de los servicios hospitalarios de contabilidad analítica se adjudicaron las siguientes unidades de coste:

- Costes medios de la medicación anual desglosada en los distintos grupos terapéuticos.
- Coste de hospitalización/día.
- Coste por visita a urgencias.
- Coste por visita no programada (atención primaria o especializada).

Cada una de las partidas de coste fue obtenida y calculada de acuerdo con las directrices de gestión de la Generalitat Valenciana para el año 2018.

En la tabla 1 se desglosan los costes asignados para cada variable.

PRECIO SANIDAD	
Estancia	320 euros/ día
Urgencias	189 euros/ día
Consulta (2º visita)	40 euros
PRECIO MEDICACIÓN	
SABA	0,0125 euros / inhalación (1 envase= 100 inhalaciones → 2,5 euros)
Anticolinérgicos	42 euros
ICS/LABA	Alta (relvar 184) 47,91 euros Media (relvar 92) 47,91 euros Baja (symbicort 80) 22 euros/ mes
Antileucotrienos	21 euros/ año
Antihistamínicos	84 euros/ año
Xantinas	54 euros/ año

Tabla 1. Costes de cada medicación y de las diferentes unidades de coste sanitario.

Estudio estadístico

Las variables numéricas basales o de resultado se presentaron como media y desviación estándar (DE) o como mediana y rango intercuartil (IQR), dependiendo de la normalidad de los datos. Todas las diferencias se evaluaron comparando los valores en T0 con T12 mediante la prueba T-student (datos pareados) o el test de Wilcoxon, dependiendo de la normalidad de los datos. Se consideró significativo un nivel de $p < 0,05$ para todos los parámetros registrados. Todos los análisis estadísticos fueron realizados con el programa SPSS versión 18.

Criterios éticos

El estudio utilizó datos anónimos y por tratarse de pacientes ambulatorios tratados con medicamentos ya aprobados por las agencias reguladoras, no precisaron consentimiento informado. No obstante, el protocolo fue aprobado por el CEIC del H. General Universitario de Alicante y siguió las directrices del COIR de la Universidad Miguel Hernández.



RESULTADOS

Se incluyeron inicialmente 51 pacientes, 46 de los cuales completaron tratamiento a los 12 meses, excluyendo 5 pacientes entre 3 y 6 meses de su inicio (2 por falta de eficacia subjetiva, 2 por ausencia de beneficio clínico y 1 perdido en el seguimiento).

El grupo inicial estaba constituido por 37 mujeres y 14 hombres de 57 ± 13 años, FEV1% $76 \pm 22\%$, índice de masa corporal (IMC) 26.2 ± 4 kg/m², seguimiento 800 ± 248 días, IgE 288 ± 382 UI/mL (6-2120), 773 ± 904 eosinófilos, 10 ± 6 % (2-43). La ACT fue de 13 ± 1 , la ACQ 4 y la VAS de 8 ± 1 . En la tabla 2 se indican los valores basales, visitas a urgencias (atención primaria u hospital) y hospitalizaciones en el año previo. 35 pacientes (69%) habían precisado > 2 ciclos de esteroides orales. Habían ingresado 11 pacientes en el último año (22%) y 30 (58%) habían acudido a urgencias.

Edad media	57 ± 13 años
IMC	$26,2 \pm 4$
Sexo	72% mujeres 28% varones
Eosinofilia, cel/mm ³	773 ± 904 (406-1362): $10 \pm 6\%$
IgE	288 ± 382 UI/mL (6-2120)
FEV1 (L // FVC %// FEV1/FVC	2 (1,42 – 2,57): $76 \pm 22\%$ // 93 ± 17 // 66 ± 14
ACT // ACQ// VAS , puntos	13 ± 1 // 4 ± 0.4 // 8 ± 1
Urgencias/atenciones hospitalarias/año previo	$2.6 \pm 4/3.3 \pm 5$
Hospitalizaciones, nº	1 (0-3)/año previo
Días en tratamiento	833 ± 315 días (303-1381)

Tabla 2. Características generales de los pacientes incluidos en el estudio (n= 46). IMC: índice de masa corporal; ACT: test de control del asma; ACQ: cuestionario de control de asma; VAS: escala analógica visual; FEV1: volumen espiratorio forzado en 1 segundo; FVC: capacidad vital forzada.

De los pacientes evaluados, 33 (64%) habían seguido previamente omalizumab. Presentaron comorbilidad 32 pacientes (63%), con una o más: rinitis 86%, poliposis nasal 65 %, enfermedad respiratoria asociada a aspirina (ARES) 43%, dermatitis atópica 35%,

alergia alimentaria 25%, obesidad 18%, bronquiectasias 9%, aspergilosis broncopulmonar alérgica 6%, SAHS 3%, cardiopatía isquémica 3%, anosmia/hiposmia 69% (Figura 1).

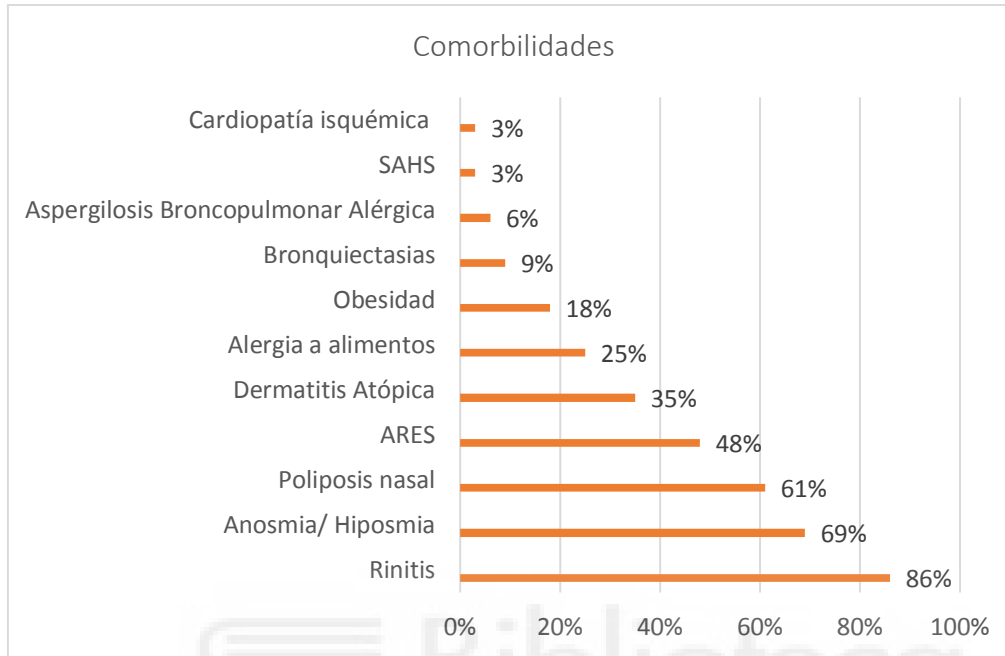


Figura 1. Comorbilidades de los pacientes en estudio. ; ARES: enfermedad respiratoria exacerbada por AINEs; SAHS: Síndrome de apneas-hipopneas del sueño.

Los pacientes empleaban habitualmente uno o más fármacos. Todos los pacientes recibían dosis altas de esteroides inhalados y LABA (100%), un 45% montelukast, un 39% anticolinérgicos, un 18% antihistamínicos, un 4% xantinas, y un 37% esteroides orales (Figura 2).

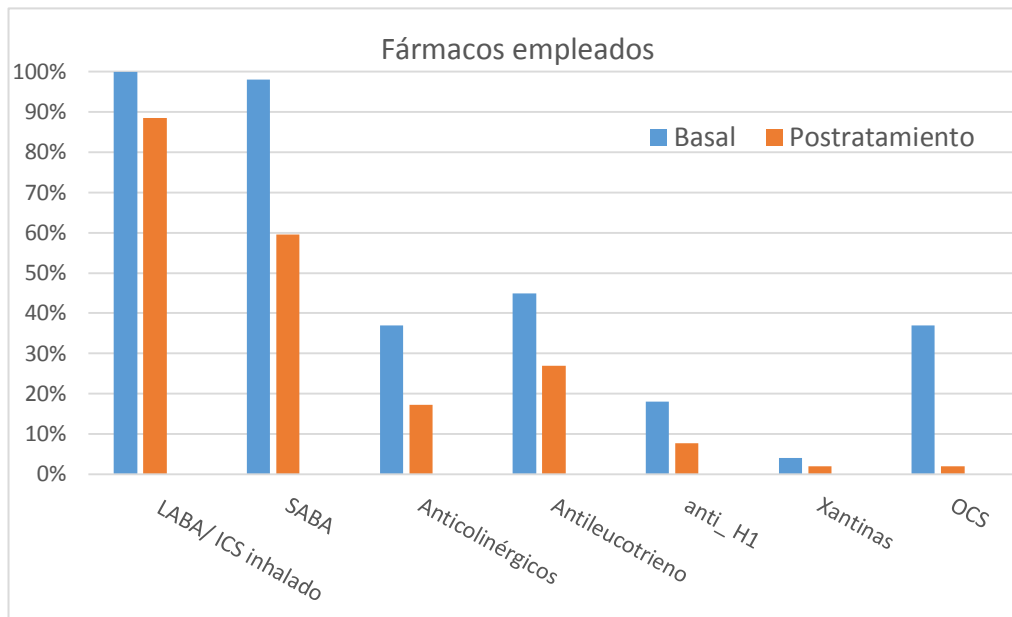


Figura 2. Fármacos empleados para el control del asma al inicio y postratamiento, expresado en %. LABA: agonistas β_2 , adrenérgicos de acción larga; SABA: agonistas β_2 , adrenérgicos de acción corta; OCS: corticoides orales.

Comparando la situación inicial y tras tratamiento, se observaron diferencias significativas en VAS (7.5 ± 1 vs 3 ± 1 , $p < 0.001$), ACT (13 ± 1 vs 22 ± 1 , $p < 0.001$) y ACQ (4 ± 0.4 vs 1.2 ± 0.3 , $p < 0.001$) (Figura 3: A, B y C).

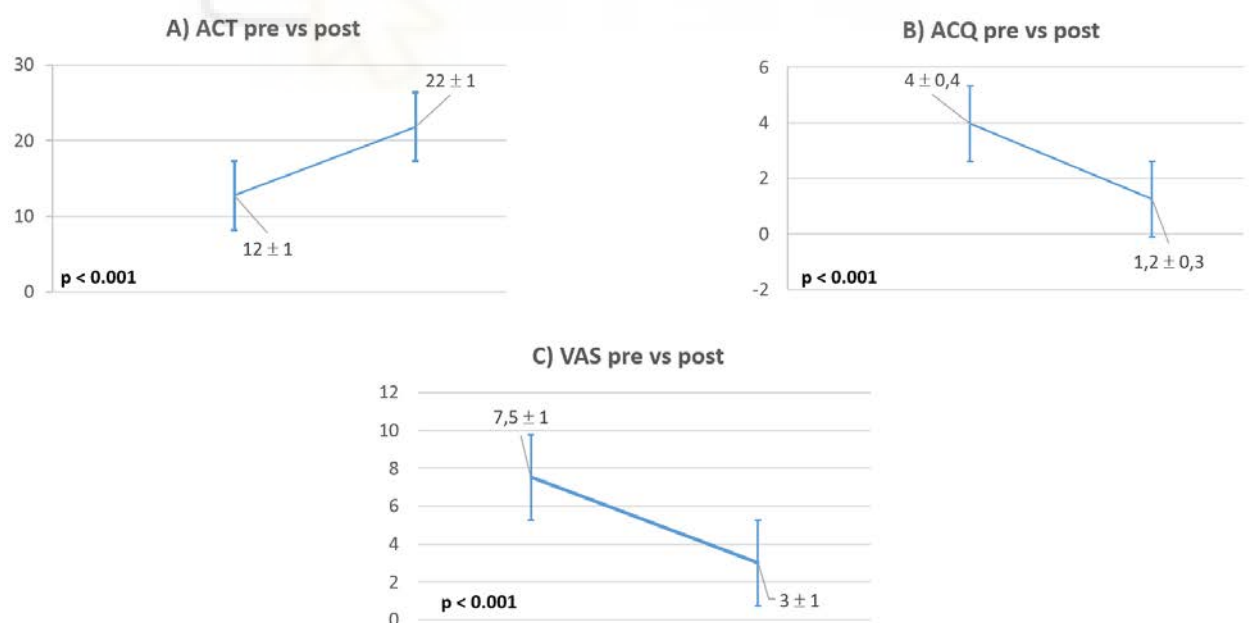


Figura 3. Cambios pre y postratamiento en: A) ACT (asthma control test); B) ACQ (asthma control questionnaire); C) VAS (escala analógica visual).

Al analizar los cambios en la función pulmonar se apreciaron diferencias significativas: FVC% (93 ± 17 vs 98 ± 14 , $p < 0.05$) y FEV1% (76 ± 22 vs 82 ± 23 , $p < 0.001$) (Figura 4: A, B y C).

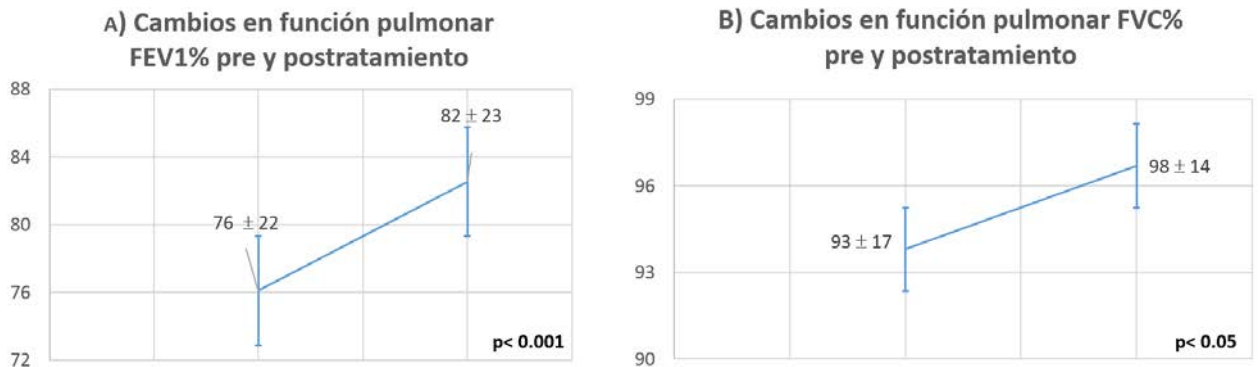


Figura 4. Cambios en la función respiratoria pre y post-tratamiento: A) FEV1% (volumen espiratorio forzado en el primer segundo expresado en %); B) FVC% (capacidad vital forzada expresada en %).

Se redujeron las atenciones en 91% (3.3 ± 5 vs 0.3 ± 1 , $p < 0.001$), visitas a urgencias en 92% (2.6 ± 4 vs 0.2 ± 0.6 , $p < 0.001$) y las hospitalizaciones en 90% (1 ± 2 vs 0.1 ± 0.5 , $p < 0.05$) (Figura 5).

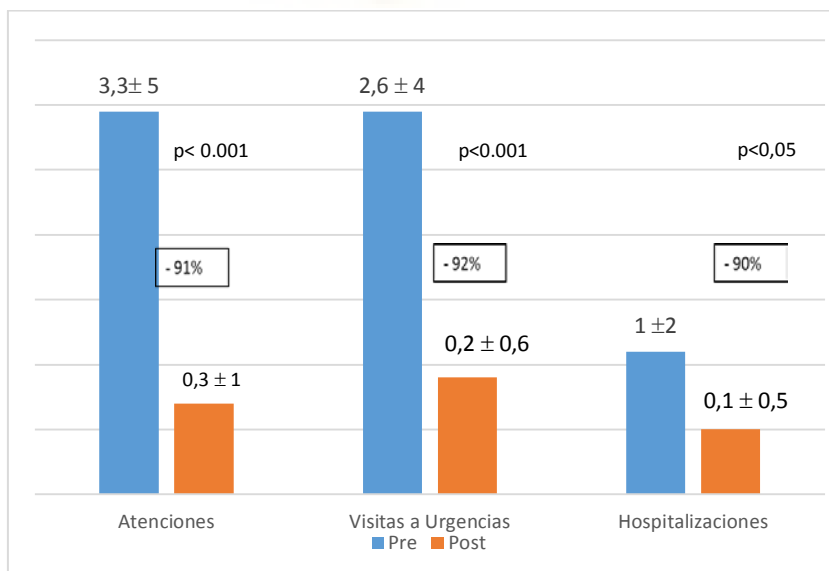


Figura 5. Comparación de las atenciones, visitas a urgencias y hospitalizaciones antes y después del tratamiento con mepolizumab.

Como se observa en la figura 2 los pacientes redujeron las dosis de esteroides inhalados 37 pacientes (72.5%), los β_2 de corta 31 (61%), anticolinérgicos pasó a 9 (17.6%) y montelukast pasó a 14 (27.5%), antihistamínicos pasó a 4 (7.8%), xantinas pasó a 1 (2%), esteroides orales a 1 (2%). De los 19 pacientes con esteroides orales de mantenimiento, en 14 se retiraron y en 5 se redujeron (Figura 2).

La impresión subjetiva fue de marcada mejoría en 89% y gran mejoría en 11%. Una paciente falleció por COVID-19 tras un año de tratamiento con mepolizumab sin agravamiento del asma bronquial, a pesar de la infección.

En la Tabla 3 se detallan y comparan los costes pre y post-tratamiento por grupo terapéutico y el coste total de la medicación anual, mostrando diferencias significativas tanto individualmente como en el coste total. Asimismo, se observan diferencias significativas tanto en la comparación de los costes basales frente al tratamiento en hospitalizaciones, atenciones no programadas y visitas a urgencias; el coste total atribuible a servicios sanitarios fue también significativo (Tabla 3).

Costes medicación		Pre-tratamiento	Post-tratamiento	Post vs Pre (valor p)
	GCI/ LABA	548,65	412,25	0,000
	SABA	17,47	2,12	0,000
	Antileucotrienos	113,65	5,76	0,000
	Anticolinérgicos	197,65	7,41	0,000
	Antihistamínico	14,82	6,59	0,024
	Xantinas	2,12	1,06	0,000
Coste total medicación		906,27	436,10	0,000
Costes sanitarios	Hospitalizaciones	1480,78	250,98	0,019
	Atenciones	133,60	0,31	0,000
	Urgencias	498,96	33,35	0,000
Coste total sanidad		2120,06	296,88	0,000

Tabla 3. Comparación de los costes medios por paciente atribuibles a la medicación y costes sanitarios (individuales y en conjunto) antes y después de un año de tratamiento con mepolizumab.

DISCUSIÓN

El asma es una enfermedad inflamatoria crónica que puede afectar negativamente a la CRVS de los pacientes, y conlleva una importante carga social y económica. Aproximadamente 400 millones de personas en todo el mundo y casi 2 millones en España padecen asma, y su prevalencia ha aumentado en las últimas décadas, especialmente entre los jóvenes (1).

El AGNC constituye el 5% del AG y se define como aquella que requiere tratamiento con altas dosis de GCI y de un segundo “controlador” (y/o CS sistémico) para evitar que se descontroloen o que permanezcan descontroladas a pesar de este tratamiento. El objetivo de su abordaje es alcanzar y mantener el control de la patología y prevenir el riesgo futuro, que pueden poner en peligro la vida del paciente y generar una carga para la sociedad (1).

Nuestro trabajo es un estudio en vida real que brinda información complementaria a los ensayos clínicos publicados para comprender mejor la efectividad de mepolizumab como fármaco anti-eosinofílico. En este sentido, se han publicado los ensayos clínicos MENSA y MUSCA que demostraron una reducción clínicamente significativa en las exacerbaciones en un 53% y 58% respectivamente (19,20). Trabajos en vida real multicéntricos publicados son el estudio francés ATU que incluyó 146 pacientes (21), el estudio REALITY que incluyó 368 pacientes (14), el de hospitales asturianos con 69 pacientes (15) y el estudio REDES con 318 pacientes (16). Hasta donde alcanza nuestro conocimiento, nuestro trabajo incluye el número más elevado de pacientes en un solo centro.

La población estudiada es semejante a otros trabajos mostrando una edad media elevada, predominio en mujeres, rango de eosinófilos superior a 500 y con ciertas características de AGNC: presencia de comorbilidad como rinosinusitis (con/sin anosmia), rinitis, obesidad, AOS, reflujo gastroesofágico, presencia de atopia y alergia alimentaria, ARES y otras.

Diversos estudios demuestran que hasta un 92% de los pacientes con AGNC presentan una o más comorbilidades, siendo más frecuente la enfermedad rinosinusal. En nuestro estudio, la comorbilidad más frecuente fue la rinitis. Padecer rinitis agrava el asma, empeora su control, sus síntomas y aumenta el consumo de recursos (1).

Un 35% de nuestros pacientes eran atópicos, como se aprecia por los niveles elevados de IgE y sensibilización a aeroalérgenos, acompañados de otras manifestaciones atópicas, semejante al 41,5% en REDES (16). De hecho, 64% habían recibido previamente omalizumab, como se ha constatado en la literatura (15, 16, 21), ya que gran parte de pacientes eosinofílicos fueron tratados previamente con omalizumab con indicaciones históricas diferentes de las actuales. No obstante, se ha denominado fenotipo solapado al paciente que exhibe características de AE de inicio tardío y perfil alérgico, en los cuales la elección de un biológico debe ser individualizada. En la encuesta americana realizada en pacientes adultos con asma, 47% de los pacientes presentaron eosinófilos ≥ 150 células/ μL y asma alérgica (IgE $\geq 0,35$ UI/mL) (22).

Los pacientes AGNC eosinofílico presentan una peor calidad de vida, mayor riesgo de exacerbaciones, pérdida acelerada de función pulmonar, mayor comorbilidad, mayor consumo de recursos y mayor mortalidad (23,24).

En este estudio se han analizado los cambios en la función pulmonar y en el control del AGNC, mostrando mejoría significativa en el FEV1 % y en FVC% lo que indica mejoría en el atrapamiento aéreo y pequeña vía aérea además de probablemente mejorar el remodelado de la vía aérea.

La mejoría en función pulmonar y en el control del asma mediante los instrumentos empleados (ACT, ACQ y VAS) es consistente con los trabajos publicados.

En cuanto a las exacerbaciones, nuestro trabajo mostró una disminución del 91%; en REDES de 77,5% y en ATU fue de 86,2% (16,21). Además, se redujeron las atenciones, visitas a urgencias y hospitalizaciones en 91%, 92% y 90% respectivamente. Los estudios realizados mostraron que el 37% eran corticodependientes al inicio, reduciéndose al 9,8% al final del tratamiento, lo que supuso una disminución del 74%.

Pocos estudios han analizado pormenorizadamente el ahorro de costes directos por el uso de fármacos biológicos en el AGNC. En este sentido, Chiner et al demostraron que omalizumab redujo los costes directos por hospitalización y otros parámetros, además de los derivados por su administración extrahospitalaria (25). Nuestro trabajo muestra una disminución de los costes por paciente tanto en la medicación como en los costes atribuibles a atenciones, visitas a urgencias y hospitalizaciones. A largo plazo, estos pacientes que son altos consumidores de recursos mejoran su CVRS, por lo que el fármaco biológico es coste-efectivo (26). Los resultados obtenidos indican que el ahorro

medio anual por costes directos sanitarios fue de 1824 euros y de 470 por medicación (total= 2294 euros). En un modelo de Markov que comparó mepolizumab con benralizumab y reslizumab se demostró que mepolizumab implicó menor coste y mayor beneficio en comparación con benralizumab y reslizumab. El tratamiento con mepolizumab tuvo una estimación puntual de 0,076 y 0,075 AVAC adicionales, y un ahorro de 3.173,47 y 7.772,95 euros por paciente, concluyendo que el mepolizumab fue el más coste-efectivo de los antiIL-5 (27).

A pesar de que en este trabajo no se han calculado los costes indirectos derivados del AGNC consecuencia de días laborales perdidos, días escolares perdidos, etc., sin duda la disminución de los costes sanitarios anteriormente citados es el reflejo de la disminución de los indirectos.

La autoadministración de mepolizumab es otro valor añadido en la disminución de los costes, puesto que la recogida en farmacia hospitalaria va acompañada de un programa de educación para la autoadministración domiciliaria, por lo que evita desplazamientos al hospital, pérdida de jornadas labores, sus costes derivados y mejoran la CVRS.

El tratamiento con fármacos biológicos, en nuestro caso, mepolizumab, supone un gran avance en el manejo del AGNC ya que ha demostrado disminuir síntomas, exacerbaciones, hospitalizaciones, reducción de esteroides y mejorar la comorbilidad, además de suponer un ahorro significativo para el sistema sanitario.

CONCLUSIONES

1. El asma grave no controlada con perfil eosinofílico afecta predominantemente a mujeres de mediana edad acompañada de gran comorbilidad.
2. Dos tercios de los pacientes que inician mepolizumab habían recibido previamente omalizumab, por lo que pueden considerarse fenotipo solapado.
3. Mepolizumab permitió alcanzar el control del asma grave no controlada, mejorar la función pulmonar, reducir las hospitalizaciones, visitas a urgencias y visitas no controladas.
4. Mepolizumab permitió reducir la medicación basal en todos los grupos terapéuticos.
5. Mepolizumab redujo los costes directos anuales atribuibles a la medicación y sanitarios por hospitalizaciones, visitas a urgencias y visitas no controladas.



BIBLIOGRAFÍA

1. Martínez-Moragón E, Serra-Batlles J, De diego A, Palop M, Casan P, Rubio-Terrés C, Pellicer C, por el grupo de investigadores del estudio ASMACOST. Coste económico del paciente asmático en España: estudio ASMACOST. Arch Bronconeumol 2009;45:481-6
2. Chiner E, Hernandez C, Blanco-Aparicio M, Funenga-Fitas E, JiménezRuiz C. Patient perspectives of the influence of severe and non-severe asthma on their quality of life: A national survey of asthma patients in Spain. Clin Respir J. 2021;1-12.
3. Guía española para el Manejo del Asma (GEMA 5.0). Madrid: Luzán 5; 2020
4. Wenzel SE, Schwartz LB, Langmack EL, Halliday JL, Trudeau JB, Gibbs RL, Chu HW. Evidence that severe asthma can be divided pathologically into two inflammatory subtypes with distinct physiologic and clinical characteristics. Am J Respir Crit Care Med. 1999;160:1001-8.
5. Wenzel SE. Asthma phenotypes: the evolution from clinical to molecular approaches. Nat Med 2012;18:716-25
6. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention NHL-BI/WHO Workshop Report. GINA 2019.
7. Van Hulst G, Bureau F, Desmet CJ. Eosinophils as Drivers of Severe Eosinophilic Asthma: Endotypes or Plasticity? .Int J Mol Sci. 2021;22:10150.
8. Green RH, Brightling CE, McKenna S, Hargadon B, Parker D, Bradding P, et al. Asthma exacerbations and sputum eosinophil counts: a randomized controlled trial. Lancet 2002;360:1715-21.
9. 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 Lond Engl. 2016;388(10056):2128-41.
10. 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;3:355–66.

11. Ortega HG, Liu MC, Pavord ID, Brusselle GG, FitzGerald JM, Chetta A, et al. Mepolizumab treatment in patients with severe eosinophilic asthma. *N Engl J Med* 2014; 371:1198-207.
12. Bel EH, Wenzel SE, Thompson PJ, Prazma CM, Keene ON, Yancey SW, et al. Oral glucocorticoid-sparing effect of mepolizumab in eosinophilic asthma. *N Engl J Med* 2014; 371:1189-97.
13. Chiner E, Pulido A, Maestre L. Autoadministración de fármacos biológicos en el asma grave. *Rev Asma*. 2020;5:1-11
14. Harrison T, Canonica GW, Chupp G, et al. Real-world mepolizumab in the prospective severe asthma REALITI-A study: initial analysis. *Eur Respir J*. 2020;56:2000151
15. Enríquez-Rodríguez AI, Hermida Valverde T, Romero Álvarez P, López-González FJ, Gullón Blanco JA, Expósito Villegas AR, et al. Results in clinical practice in the treatment of severe eosinophilic asthma with mepolizumab: a real-life study. *J Asthma*. 2021; 27:1-7
16. Domingo Ribas C, Carrillo Díaz T, Blanco Aparicio M, Martínez Moragón E, Banas Conejero D, et al. REal world Effectiveness and Safety of Mepolizumab in a Multicentric Spanish Cohort of Asthma Patients Stratified by Eosinophils: The REDES Study. *Drugs*. 2021; 81: 1763–74.
17. García-Río F, Calle M, Burgos F, Casan P, Del Campo F, Puente Maestu L Spirometry, et al. Spanish Society of Pulmonology and Thoracic Surgery (SEPAR); Spanish Society of Pulmonology and Thoracic Surgery (SEPAR). *Arch Bronconeumol*. 2013;49:388-401.]
18. Romero Falcón A. Manual Separ de procedimientos nº 34. Cuestionarios de utilidad en al asma bronquial. SEPAR. Editorial Respira, 2017. Barcelona
19. Ortega HG, Liu MC, Pavord ID, Brusselle GG, FitzGerald JM, Chetta A, et al; MENSA Investigators. Mepolizumab treatment in patients with severe eosinophilic asthma. *N Engl J Med*. 2014 Sep 25;371:1198-207.
20. 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-contro-

- lled, parallel-group, multicentre, phase 3b trial. *Lancet Respir Med.* 2017;5:390-400.
21. Taillé C, Chanez P, Devouassoux G, Didier A, Pison C, Garcia G, et al. Mepolizumab in a population with severe eosinophilic asthma and corticosteroid dependence: results from a French early access programme. *Eur Respir J.* 2020;55:1902345.
 22. Tran TN, Zeiger RS, Peters SP, Colice G, Newbold P, Goldman M, et al. Overlap of atopic, eosinophilic, and TH2-high asthma phenotypes in a general population with current asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2016;116:37–42.
 23. Price DB, Rigazio A, Campbell JD, Bleecker ER, Corrigan CJ, Wenzel SE, et al. Blood eosinophil count and prospective annual asthma disease burden: a UK cohort study. *Lancet Respir Med.* 2015;3:849-58.
 24. Kerkhof M, Tran TN, Soriano JB, Golam S, Gibson D, Hillyer EV, et al. Healthcare resource use and costs of severe, uncontrolled eosinophilic asthma in the UK general population. *Thorax.* 2018;73:116-124.
 25. Chiner E, Fernández-Fabrellas E, Landete P, Novella L, Ramón M, Sancho-Chust JN, et al. Comparison of Costs and Clinical Outcomes Between Hospital and Outpatient Administration of Omalizumab in Patients With Severe Uncontrolled Asthma. *Arch Bronconeumol.* 2016;52:211-6.
 26. Martínez-Moragón E, Climent M, Chiner E, Fernández-Aracil C, Sánchez-Toril F, Lluch-Tortajada I. Effectiveness and pharmacoeconomic analysis of the treatment of severe asthma with omalizumab in clinical practice. *Farm Hosp.* 2019;43:101-9.
 27. González-Barcala FJ, Muñoz-Gall X, Mariscal E, García A, Yang S, van de Wetering G, et al. Cost-effectiveness analysis of anti-IL-5 therapies of severe eosinophilic asthma in Spain. *J Med Econ.* 2021;24:874-82.

Anexo 1.

ANEXO 1. PRUEBA DE CONTROL DEL ASMA (ASTHMA CONTROL TEST™ – ACT)

Fecha de hoy: _____

Nombre y apellido del paciente: _____

PARA LOS PACIENTES:

Averigüe su puntuación. Comparta sus resultados con su médico.

Paso 1 Anote el número correspondiente a cada respuesta en el cuadro de la derecha.

Paso 2 Sume todos los puntos en los cuadros para obtener el total.

Paso 3 Llévele la prueba a su doctor para hablar sobre su puntuación total.

1. En las últimas 4 semanas, ¿cuánto tiempo le ha impedido su asma hacer todo lo que quería en el trabajo, en la escuela o en la casa?					PUNTAJE <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> TOTAL <input type="text"/>
Siempre ①	La mayoría del tiempo ②	Algo del tiempo ③	Un poco del tiempo ④	Nunca ⑤	
2. Durante las últimas 4 semanas, ¿con qué frecuencia le ha faltado aire?					
Más de una vez al día ①	Una vez por día ②	De 3 a 6 veces por semana ③	Una o dos veces por semana ④	Nunca ⑤	
3. Durante las últimas 4 semanas, ¿con qué frecuencia sus síntomas del asma (respiración sibilante o un silbido en el pecho, tos, falta de aire, opresión en el pecho o dolor) lo/la despertaron durante la noche o más temprano de lo usual en la mañana?					
4 o más noches por semana ①	2 ó 3 veces por semana ②	Una vez por semana ③	Una o dos veces ④	Nunca ⑤	
4. Durante las últimas 4 semanas, ¿con qué frecuencia ha usado su inhalador de rescate o medicamento en nebulizador (como albuterol)?					
3 o más veces al día ①	1 ó 2 veces al día ②	2 ó 3 veces por semana ③	Una vez por semana o menos ④	Nunca ⑤	
5. ¿Cómo evaluaría el control de su asma durante las últimas 4 semanas?					
No controlada, en absoluto ①	Mal controlada ②	Algo controlada ③	Bien controlada ④	Completamente controlada ⑤	
<small>Derechos de autor 2002, por QualityMetric Incorporated Asthma Control Test es una marca comercial de QualityMetric Incorporated.</small>					

Si obtuvo 19 puntos o menos, es posible que su asma no esté tan bien controlada como podría. Hable con su médico.

Anexo 2.

ANEXO 2. ACQ CUESTIONARIO DE CONTROL DE ASMA. ASTHMA CONTROL QUESTIONNAIRE

El cuestionario consta de 5 preguntas que se puntúan de 0 a 6. Después has de sumar los puntos y dividirlos entre 5

- | | | |
|----|--|--|
| 1. | En promedio, durante la última semana, ¿con qué frecuencia se despertó por la noche debido al asma? (por tos, pitos, ahogo) | 0 : Nunca
1 : Casi nunca
2 : Unas pocas veces
3 : Varias veces
4 : Muchas veces
5 : Muchísimas veces
6 : Incapaz de dormir, debido al asma |
| 2. | En promedio, durante la última semana, ¿cómo fueron de graves los síntomas de asma que tuvo al despertarse por la mañana ? | 0 : No tuvo síntomas
1 : Síntomas muy ligeros
2 : Síntomas ligeros
3 : Síntomas moderados
4 : Síntomas bastante graves
5 : Síntomas graves
6 : Síntomas muy graves |
| 3. | En promedio, durante la última semana, ¿hasta qué punto el asma le limitó en sus actividades ? | 0 : Nada limitado
1 : Muy poco limitado
2 : Poco limitado
3 : Moderadamente limitado
4 : Muy limitado
5 : Extremadamente limitado
6 : Totalmente limitado |
| 4. | En promedio, durante la última semana, ¿hasta qué punto notó que le faltaba el aire debido al asma | 0 : Nada en absoluto
1 : Muy poco
2 : Un poco
3 : Moderadamente
4 : Bastante
5 : Mucho
6 : Muchísimo |
| 5. | En promedio, durante la última semana, ¿cuánto tiempo tuvo silbidos o pitidos en el pecho ? | 0 : Nunca
1 : Casi nunca
2 : Poco tiempo
3 : Parte del tiempo
4 : Mucho tiempo
5 : Casi siempre
6 : Siempre |

PUNTUACIÓN TOTAL: suma las puntuaciones de las 5 preguntas

PUNTUACIÓN MEDIA: puntuación total dividido entre 5

PUNTUACIÓN	CONTROL ASMA
De 0 a 0,74	Buen control
De 0,75 a 1,5	Control parcial
Más de 1,5	Asma no controlada

Consulta con tu médico de familia o neumólogo si tus resultados no están en buen control.