



FACULTAD DE MEDICINA

UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ

TRABAJO FIN DE MÁSTER
EFFECTIVIDAD EN VIDA REAL DEL
TRATAMIENTO CON DUPILUMAB EN
PACIENTES CON ASMA GRAVE NO
CONTROLADA

Alumno: Elena Martínez Orenes

MARTINEZ
ORENES, ELENA
(FIRMA)

Firmado digitalmente por
MARTINEZ ORENES, ELENA
(FIRMA)
Fecha: 2024.06.18 19:21:19
+02'00'

Tutor: María Cleofe Fernández Aracil

Curso: 2023-2024

ÍNDICE

1.	RESUMEN	1
2.	ABSTRACT	2
3.	INTRODUCCIÓN	3
4.	HIPÓTESIS.....	5
5.	OBJETIVOS	5
	5.1. Objetivo principal:.....	5
	5.2. Objetivos secundarios:	5
6.	METODOLOGÍA.....	6
	6.1. Diseño.....	6
	6.2. Sujetos	6
	6.3. Variables.....	6
	6.4. Análisis de los datos.....	8
	6.5. Dificultades y limitaciones	8
7.	PLAN DE TRABAJO.....	8
8.	ASPECTOS ÉTICOS.....	9
9.	APLICABILIDAD Y UTILIDAD PRÁCTICA DE LOS RESULTADOS	9
10.	PRESUPUESTO	10
11.	RESULTADOS	10
	11.1. Características de la muestra	10
	11.2. Interpretación de los resultados.	14
	11.3. Recomendaciones para futuras investigaciones	15
12.	CONCLUSIONES	16
14.	ANEXOS	21

1. RESUMEN

Introducción: las terapias biológicas han supuesto una revolución en el tratamiento del asma grave no controlada. Dupilumab actúa inhibiendo las vías inflamatorias del asma tipo T2 y ha demostrado ser efectivo en múltiples ensayos clínicos, reduciendo la tasa de exacerbaciones y mejorando el control del asma. Sin embargo, los estudios en vida real son escasos y pueden diferir de los datos obtenidos, por lo que el objetivo del estudio fue evaluar la efectividad en vida real de dupilumab en pacientes adultos con asma grave.

Metodología: se realizó un estudio descriptivo retrospectivo con un periodo de seguimiento de 12 meses, en el que se incluyeron pacientes con asma grave que iniciaron tratamiento con dupilumab entre enero de 2022 y febrero de 2023. Se valoró la efectividad con respecto a reducción de crisis, control clínico del asma, mejora de la corticodependencia, mejora de la calidad de vida y función pulmonar.

Resultados: se estudiaron 20 pacientes, con una edad media de 56 ± 13 años de predominio masculino (55%). Entre las comorbilidades asociadas más frecuentes se encuentra rinosinusopatía (65%), poliposis nasal (60%) y apnea obstructiva del sueño (30%). Todos habían sido tratados previamente con GCI/LABA a dosis altas y LAMA y el 100% presentaban disnea, tos y sibilancias. Tras un año de tratamiento con dupilumab, las exacerbaciones asmáticas disminuyeron un 95%. Al inicio, 4 pacientes eran corticodependientes, que se redujo un 75% al final del periodo de seguimiento. Se observó mejoría del ACT en $10,0\pm 2,5$ puntos y en el FEV1 $410,5\pm 426,3$ ml el volumen y $14,3\pm 17,8\%$ el porcentaje sobre el valor de referencia. El mini-AQLQ mejoró en $2,0\pm 0,9$ puntos. También se redujo la FeNO en $28,6\pm 20,1$ ppb.

Conclusiones: los pacientes presentaron una mejoría de los síntomas, la calidad de vida y la función pulmonar. Se produjo un descenso en la necesidad de corticoides sistémicos. No hubo reducción en el número de hospitalizaciones, aunque sí en su gravedad.

Palabras clave: asma, dupilumab, anticuerpo monoclonal humanizado, anti-IL-4, anti-IL-13.

2. ABSTRACT

Introduction: Biological therapies have revolutionized the treatment of severe, uncontrolled asthma. Dupilumab works by inhibiting the inflammatory pathways of T2 asthma and has been shown to be effective in multiple clinical trials, reducing the rate of exacerbations and improving asthma control. However, real-world studies are scarce and may differ from the data obtained, so the aim of the study was to assess the real-life effectiveness of dupilumab in adult patients with severe asthma.

Methodology: A retrospective descriptive study was conducted with a follow-up period of 12 months, which included patients with severe asthma who started treatment with dupilumab between January 2022 and February 2023. Effectiveness was assessed with respect to crisis reduction, clinical asthma control, improvement of corticosteroid dependence, improvement of quality of life and lung function.

Results: 20 patients were studied, with a mean age of 56 ± 13 years and male predominance (55%). Among the most frequent associated comorbidities are rhinosinupatia (65%), nasal polyposis (60%) and obstructive sleep apnea (30%). All had been previously treated with high-dose ICS/LABA and LAMA and 100% had dyspnea, cough and wheezing. After one year of treatment with dupilumab, asthma exacerbations decreased by 95%. At baseline, 4 patients were corticosteroid-dependent, which was reduced by 75% at the end of the follow-up period. An improvement in ACT was observed by 10.0 ± 2.5 points, and in FEV1 410.5 ± 426.3 ml of volume and $14.3\pm 17.8\%$ in the percentage over the reference value. The mini-AQLQ improved by 2.0 ± 0.9 points. FeNO was also reduced by 28.6 ± 20.1 ppb.

Conclusions: Patients presented an improvement in symptoms, quality of life, and respiratory function. There was a decrease in the need for systemic corticosteroids. There was no reduction in the number of hospitalizations, although there was a reduction in their severity.

Keywords: asthma, dupilumab, humanized monoclonal antibody, anti-IL-4, anti-IL-13.

3. INTRODUCCIÓN

El asma es una enfermedad inflamatoria crónica de las vías respiratorias que cursa con hiperrespuesta bronquial y una obstrucción variable al flujo aéreo, que puede ser total o parcialmente reversible. El objetivo del tratamiento del asma es alcanzar y mantener el control de la enfermedad lo antes posible, además de prevenir las exacerbaciones y la obstrucción crónica al flujo aéreo y reducir al máximo su mortalidad [1,2].

La terapia se basa en ajustar de forma continua el tratamiento según el nivel de control del paciente siguiendo los escalones terapéuticos recomendados por la Guía Española para el Manejo del Asma (GEMA) o por la Global Initiative for Asthma (GINA). El 90% de los pacientes con asma se encuentran en los escalones 1 a 4 de la GEMA. [1,2].

Sin embargo, algunos pacientes no controlan la enfermedad a pesar de encontrarse en tratamiento con varios fármacos. El 10 % de los pacientes asmáticos presentan asma grave, y de ellos el 10% son asmáticos no controlados. Según la GEMA, el asma grave no controlado (AGNC) se define como “aquella enfermedad que persiste mal controlada pese a recibir tratamiento en el último año con una combinación de glucocorticoides inhalados a dosis elevadas/ β 2 agonistas de acción prolongada (GCI/LABA) y anticolinérgicos de acción prolongada (LAMA) o requiera glucocorticoides sistémicos de mantenimiento (tratamiento con duración de 6 meses al año independientemente de la dosis, o dosis acumulada > 1 g de prednisona o equivalente, independientemente de la duración)”. La falta de control de la enfermedad se puede objetivar mediante cualquiera de las siguientes características [1-4]:

- Test de Control del Asma (ACT) < 20 o Cuestionario de Control del Asma (ACQ) $> 1,5$.
- ≥ 2 exacerbaciones graves o haber recibido ≥ 2 ciclos de glucocorticoides orales (de ≥ 3 días cada uno) en el año previo.
- ≥ 1 hospitalización por exacerbación grave en el año previo.
- Limitación crónica del flujo aéreo (relación volumen espiratorio forzado en el primer segundo/capacidad vital forzada [FEV1/FVC] $< 0,7$ o FEV1 < 80 % del predicho) después del uso de un tratamiento adecuado (siempre y cuando el mejor FEV1 sea superior al 80 %).

Se debe descartar que la ausencia de control de la enfermedad se deba a la coexistencia de comorbilidades, la falta de adherencia al tratamiento o exposiciones a alérgenos u otros

factores ambientales como el tabaquismo. La prevalencia de asma grave no controlada se estima entre un 3,9% y un 7,9% de la población asmática en España [5].

El asma se puede clasificar en endotipos en función de la fisiopatología observada en las poblaciones de pacientes, obteniendo así dos grupos principales [1,2,6,7,8]: pacientes con respuesta T2 elevada, o asma eosinofílica, y con respuesta T2 baja. La inflamación T2 se ha relacionado con mayores niveles de IgE y recuento de eosinófilos en sangre, implicado en el asma alérgica. Las células T helper tipo 2 activadas producen interleucina-4 (IL-4), interleucina-5 (IL-5) e interleucina-13 (IL-13) que actúan como los principales activadores de la inflamación. La IL-5 está involucrada en la maduración de los eosinófilos. IL-4 e IL-13 interactúan con la subcadena del receptor IL-4Ra y estimulan la producción de inmunoglobulina E (IgE) y mediadores de la remodelación de las vías respiratorias [11,12,13].

Los biomarcadores estudiados que reflejan los mecanismos fisiopatológicos implicados en el asma T2 son: la fracción exhalada de óxido nítrico (FeNO), niveles de eosinófilos en sangre periférica y esputo e IgE sérica [14,15].

Los tratamientos biológicos han supuesto una gran revolución en el tratamiento del asma, pues actúan sobre vías patogénicas específicas. Dupilumab es un anticuerpo monoclonal humanizado IgG4 que se une a la cadena alfa del receptor de la IL-4, inhibiendo la señalización de IL-4 e IL-13, abordando eficazmente patologías con inflamación T2. Ha sido aprobada su indicación en España para el asma moderado-grave en los últimos años [13,16].

Aunque los tratamientos biológicos han demostrado ser eficaces en múltiples ensayos clínicos, se dispone de pocos estudios que valoren la efectividad en vida real [17-20]. Además, alrededor del 80% de los pacientes con asma grave en vida real habrían sido excluidos de estos estudios, por lo que es posible que estos resultados no sean aplicables a los pacientes de la práctica habitual. Por otra parte, los biomarcadores de inflamación tipo 2, representado por la fracción de óxido nítrico exhalado (FeNO), fueron predictores de respuesta al tratamiento con dupilumab en los ensayos clínicos, pero la asociación entre los biomarcadores de tipo 2 y la respuesta terapéutica fue inconsistente en los estudios realizados en vida real, posiblemente como resultado del pequeño tamaño de la muestra [20-25].

4. HIPÓTESIS

La hipótesis de nuestro estudio es que el uso de dupilumab es efectivo en la mejora de la calidad de vida y función pulmonar de pacientes con fenotipo asma grave eosinofílica no controlada en la práctica clínica habitual.

5. OBJETIVOS

5.1. Objetivo principal:

El objetivo principal de nuestro estudio fue comprobar la efectividad del dupilumab en el control de la enfermedad asmática en nuestro medio en pacientes tratados con dupilumab durante 12 meses consecutivos en la unidad de asma grave del hospital Virgen de la Arrixaca determinando los cambios en:

1. El control clínico de la enfermedad medido mediante el test de control del asma (ACT)
2. Cambio en función pulmonar (FEV1, FVC, FEV1/FVC, medidos en litros y porcentaje)
3. Reducción de las exacerbaciones
4. Reducción de la corticodependencia
5. Mejora de la calidad de vida medida mediante los cuestionarios de Calidad de Vida en Pacientes con Asma versión reducida (mini-AQLQ)
6. Cambios en la fracción exhalada de óxido nítrico (FeNO)

5.2. Objetivos secundarios:

A) Analizar las características demográficas de los pacientes con asma grave no controlada que han requerido el inicio de tratamiento con dupilumab para conocer su similitud con estudios previos.

B) Analizar las comorbilidades de los pacientes con asma grave no controlada que han requerido el inicio de tratamiento con dupilumab.

6. METODOLOGÍA

6.1. Diseño

Se realizó un estudio descriptivo retrospectivo observacional. Se recogió información de forma retrospectiva de 20 pacientes con asma grave no controlada en los que se decidió el inicio de la terapia con dupilumab. La información obtenida se incluyó en una base de datos anónima.

6.2. Sujetos

Criterios de inclusión: se incluyeron todos los pacientes adultos con asma eosinofílica grave no controlada en los que se decidió iniciar de tratamiento con dupilumab. Los pacientes estaban en seguimiento por la unidad de asma grave del hospital Virgen de la Arrixaca de Murcia. Se estudiaron las siguientes variables: control clínico de la enfermedad, cuantificado a través del cuestionario ACT de asma, función pulmonar (FEV1, FVC, FEV1/FVC), número de eosinófilos séricos, necesidad de corticoterapia sistémica y nivel de calidad de vida medido mediante el cuestionario mini-AQLQ en asma.

Criterios de exclusión: pacientes sin consentimiento para el inicio del tratamiento biológico.

6.3. Variables de estudio

Los datos se recopilaban durante las visitas consecutivas de los pacientes en seguimiento en la unidad de asma grave del hospital Virgen de la Arrixaca. Los datos se fueron recogiendo en la historia clínica electrónica, exportándose posteriormente a una base de datos de Excel.

Previamente al inicio del tratamiento se realizó en todos los pacientes un estudio de comorbilidades que incluía una valoración por Otorrinolaringología, un TC torácico de alta resolución para valoración de bronquiectasias y se midió el índice de masa corporal (IMC). Solo en pacientes con síntomas compatibles se realizó un estudio de síndrome de apnea obstructiva del sueño mediante poligrafía.

Se estudiaron las siguientes variables en el estudio:

- Variables relacionadas con las características clínicas de los pacientes:

- Sexo (hombre o mujer): variable cualitativa nominal dicotómica.

- Edad (años): variable cuantitativa continua.
- Hábito tabáquico (fumador activo, exfumador, no fumador): variable cualitativa nominal.
- Obesidad (IMC > 30 kg/m²): variable cualitativa dicotómica.
- Rinosinusitis (sí o no): variable cualitativa dicotómica.
- Poliposis nasal (sí o no): variable cualitativa dicotómica.
- Apnea obstructiva del sueño (sí o no): variable cualitativa dicotómica.
- Enfermedad respiratoria exacerbada por aspirina (sí o no): variable cualitativa dicotómica.
- Corticodependientes (sí o no): variable cualitativa dicotómica.
- Variables relacionadas con el tratamiento recibido antes del inicio de la terapia biológica:
 - Glucocorticoides inhalados/ agonistas β2 adrenérgicos de acción larga (GCI/LABA) a dosis elevadas (sí o no): variable cualitativa dicotómica.
 - Anticolinérgicos de larga duración (LAMA) previo (sí o no): variable cualitativa dicotómica.
 - Antagonista del receptor de los leucotrienos (sí o no): variable cualitativa dicotómica.
 - Prednisona oral o equivalente (dosis, mg/d): variable cuantitativa continua.
- Variables relacionadas con el tratamiento biológico recibido previamente al inicio de dupilumab:
 - Número de pacientes que recibieron previamente omalizumab: variable cuantitativa discreta.
 - Número de pacientes que recibieron previamente mepolizumab: variable cuantitativa discreta
 - Número de pacientes que recibieron previamente benralizumab: variable cuantitativa discreta
- Variables relacionadas con el control sintomático del asma:
 - Puntuación del Test de Control del Asma (ACT): variable cuantitativa continua.

- Exacerbaciones asmáticas: variable cuantitativa discreta
- Corticodependencia: variable cualitativa dicotómica.
- Variables relacionadas con la calidad de vida de los pacientes
- Puntuación del Cuestionario de Calidad de Vida de Pacientes con Asma versión reducida (mini-AQLQ): variable cuantitativa continua.
- Variables relacionadas con la función pulmonar:
- Valor de la FVC (en litros y %): variable cuantitativa continua.
- Valor de la FEV1 (en litros y %): variable cuantitativa continua.

6.4. Análisis de los datos

El análisis de los datos se llevó a cabo con el programa IBM SPSS Statistics 28.0.

Las comparaciones entre el estado basal y el de seguimiento se realizó mediante el test estadístico t de Student para datos apareados. Todas las variables seguían una distribución normal. La significación estadística se establece para $p < 0,05$.

6.5. Dificultades y limitaciones

Al realizar el estudio hubo pocas dificultades, ya que es un diseño sencillo en el que se registró y describió la información de los pacientes seleccionados para nuestra muestra, sin necesidad de conseguir un consentimiento informado para su inclusión en el estudio al tratarse de datos anonimizados.

Como principal limitación en ese estudio nos encontramos con una muestra pequeña y unicéntrica.

7. PLAN DE TRABAJO

El proyecto de investigación comenzó en enero de 2024. Primero, se estableció una hipótesis y se inició una búsqueda bibliográfica sobre el tema de estudio en las siguientes bases de datos online: Medline (PubMed), Uptodate, Embase, SCIELO, Cochrane Library, LILACS y MEDES. Se utilizaron las siguientes palabras clave: “asthma”,

“severe asthma”, “biologicals products”, “monoclonal humanized antibodies”, “anti IL-4”, “anti IL-13”, “dupilumab”, “effectiveness”, “quality of life”, “respiratory function test”, mediante distintas combinaciones empleando los operadores booleanos “AND” y “OR”. Para la ecuación de búsqueda, en PubMed se utilizaron los tesauros MeSH (Medical Subject Headings). La búsqueda fue filtrada para incluir los artículos publicados en los últimos 10 años y realizados en humanos, pero no se limitó según el idioma o revista de publicación. Se descartaron los estudios que no trataban del objeto de estudio.

En marzo de 2024 se empezó a elaborar el proyecto. Partiendo de la bibliografía seleccionada, se estableció una hipótesis y unos objetivos, seleccionando unas variables a estudiar. Fue también en marzo de 2024 cuando se solicitó la aprobación del Comité Ético de Investigación Clínica del hospital Virgen de la Arrixaca para iniciar la recogida de datos de los pacientes desde las historias clínicas a través del soporte informático (Selene).

El estudio podría ser presentado en congresos de índole nacional e internacional en los próximos años. Posteriormente, si los resultados son positivos, es posible que se amplíe el estudio con una mayor población y nuevas variables.

La autora del presente trabajo fue Elena Martínez Orenes, encargada de la búsqueda bibliográfica, el análisis estadístico y el posterior desarrollo del trabajo. La recogida de datos fue realizada principalmente por Rubén Andújar Espinosa. La tutora del proyecto fue María Cleofe Fernández Aracil, quien contribuyó al diseño del estudio y revisó posteriormente sus resultados y redacción.

8. ASPECTOS ÉTICOS

El presente estudio fue aprobado por la Unidad de Docencia y por el Comité ético de Investigación Clínica del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca. Dado que el presente estudio recopila y analiza datos de práctica clínica habitual, no se ha utilizado ninguna información personal que vulnere el derecho de intimidad de los participantes.

9. APLICABILIDAD Y UTILIDAD PRÁCTICA DE LOS RESULTADOS

Las características de los pacientes que son atendidos en una consulta de asma en un servicio de Neumología a veces son diferentes a las de los sujetos incluidos en los ensayos clínicos. Se realizó este estudio para valorar la efectividad en vida real de dupilumab en nuestro medio.

Estas terapias biológicas tienen un elevado coste económico, por lo que es importante conocer la repercusión que tiene en nuestros pacientes respecto a la reducción de crisis asmáticas, asistencia sanitaria y mejora en la calidad de vida y función pulmonar para poder decidir el inicio y mantenimiento de estos tratamientos.

Si los datos obtenidos no demostraran efectividad en los pacientes que atendemos en nuestra consulta, nos plantearíamos el beneficio en nuestra práctica clínica habitual.

Sin embargo, debido a las limitaciones de este estudio, se podría plantear aumentar el tamaño muestral para poder generalizar los resultados, así como realizar una evaluación económica con un análisis de coste/eficacia para valorar el impacto presupuestario y el beneficio de estos.

10. PRESUPUESTO

En el estudio realizado, ni el investigador principal ni sus colaboradores precisaron de aportación económica. Se utilizaron los ordenadores y aulas del HCUVA para la recogida de datos, pero no fue necesario realizar un gasto económico. Para el análisis de datos se utilizó el software informático SPSS, facilitado gratuitamente por la Universidad Miguel Hernández. Se calcula un gasto aproximado de 700 euros para asistir y presentar el trabajo en el próximo congreso nacional de la Sociedad Española de Patología del Aparato Respiratorio (SEPAR) del año 2025 en Bilbao. Se planteará la publicación del estudio en Open Access, para lo cual se calcula un gasto aproximado de 1500 euros.

11. RESULTADOS

11.1. Características de la muestra

Un total de 20 pacientes cumplían los criterios de inclusión del estudio y mantuvieron tratamiento con durante al menos 12 meses. La edad media de los pacientes fue de $56,0 \pm 13,4$ años (23 - 76 años), con predominio del sexo masculino (55%). Un 85% de los pacientes eran caucásicos y el 15% restante árabe.

Las comorbilidades asociadas fueron: rinosinusopatía crónica (65%), poliposis nasal (60%), síndrome de apnea-hipopnea del sueño (30%), obesidad ($IMC > 30 \text{ kg/m}^2$) (5%), bronquiectasias (5%) y síndrome de ansiedad-depresión (5%). Ningún paciente era fumador activo, un 30% eran exfumadores (consumo acumulado de al menos 10

paquetes-año y al menos 6 meses sin fumar) y un 70% no habían sido nunca fumadores. Un 20% de los pacientes presentaba corticodependencia (dosis media de 12,5 mg de prednisona oral o equivalente). Un 35% de los pacientes habían recibido tratamiento con otro biológico: omalizumab (20%), mepolizumab (10%) o benralizumab (5%). En estos pacientes se decidió cambio a dupilumab por escasa respuesta. (Tabla 1).

Tabla 1. Características de los pacientes del estudio.

Variables		Resultados (n)	Resultados (%)
Sexo	Hombre	11	55%
	Mujer	9	45%
Raza	Caucásico	17	85%
	Árabe	3	15%
	Negra	0	0%
	Asiático	0	0%
Tabaco	Fumador	0	0%
	Exfumador	6	30%
	Nunca fumador	14	70%
Obesidad (IMC>30kg/m ²)	Sí	1	5%
	No	19	95%
Intolerancia a AINE	Sí	6	30%
	No	14	70%
Rinosinupatía crónica	Sí	13	65%
	No	7	35%
Poliposis	Sí	12	60%
	No	8	40%
Bronquiectasias	Sí	1	5%
	No	20	95%
Apnea obstructiva del sueño	Sí	6	30%
	No	14	70%
Corticodependientes	Sí	4	20%
	No	16	80%

Uso de otro monoclonal previamente	Sí	7	35%
	Omalizumab	4	20%
	Mepolizumab	2	10%
	Benralizumab	1	5%
	No	13	65%

AINE: antiinflamatorio no esteroideo.

En cuanto a la clínica, el 100% de los pacientes presentaban disnea, sibilancias y tos. Todos los pacientes presentaron al menos una crisis asmática en el año previo a la introducción de dupilumab. La media de exacerbaciones anuales fue de $3,7 \pm 2,2$. Todos precisaron al menos un ciclo de corticoides orales en el año previo, con una media de $3,2 \pm 2$ ciclos. Requirieron atención en urgencias 14 pacientes, con una media de $2,78 \pm 2$ ocasiones. Un paciente presentó una exacerbación grave que requirió ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos.

Tras 12 meses de terapia biológica el 95% de los pacientes presentaban mejoría de la tos, la disnea y las sibilancias. Un paciente abandonó el tratamiento a los 3 meses por escasa respuesta. El número de exacerbaciones asmáticas totales en el año de tratamiento con dupilumab fue de una crisis asmática en un paciente (5%) que no requirió ingreso hospitalario. El número de pacientes corticodependientes disminuyó en un 75%. Solo hubo un paciente corticodependiente al final del estudio, aunque precisó una menor dosis (10 mg de prednisona oral frente a 15 mg previamente). También se redujo la necesidad de tomar ciclos de corticoides sistémicos (pauta de al menos 3 días), con un descenso desde la toma de al menos un ciclo en todos los pacientes previamente a ningún paciente tras el periodo de tratamiento (Tabla 2).

Tabla 2. Clínica previa al tratamiento con biológicos y tras 12 meses de tratamiento con dupilumab

Clínica	Al inicio (n)	(%)	Tras 12 meses de tratamiento con dupilumab (n)	(%)
Disnea	20	100%	19	0%
Tos	20	100%	19	0%
Sibilancias	20	100%	19	0%
Crisis asmáticas	20	100%	1	5%

totales en un año (≥ 1)				
Ingresos hospitalarios totales en un año (≥ 1)	1	5%	0	0%
Necesidad de ciclo de corticoides orales	20	100%	0	0%

La puntuación media en el ACT experimentó una mejoría de $10 \pm 2,5$ puntos. La media del FEV1 mejoró en $410,5 \pm 426,3$ ml el volumen y $14,3 \pm 17,8\%$ el porcentaje sobre el valor de referencia. El cociente FEV1/FVC mejoró una media de $8,7 \pm 11,16$. El resultado en el mini-AQLQ mejoró $1,99 \pm 0,9$ puntos tras un año. El valor de FeNO experimentó una reducción media de $28,6 \pm 20,1$ ppb (Tabla 3).

Tabla 3. Variables del estudio medidas previo al inicio de dupilumab y a los 12 meses tras su inicio.

	Basal (n=20) Media \pm DE	12 meses (n=19) Media \pm DE	p valor
Número de crisis asmáticas	$3,7 \pm 2,2$	$0,1 \pm 0,3$	$<0,001$
ACT	$12,6 \pm 2,7$	$22,6 \pm 1,7$	0,029
Mini-AQLQ	$3,5 \pm 0,9$	$5,5 \pm 1,0$	0,013
FEV1 (mL)	$2056 \pm 867,6$	$2428,9 \pm 744,7$	$<0,001$
FEV1 (%)	$65,7 \pm 20,6$	$79,5 \pm 17,1$	0,005
FEV1/FVC	$60,6 \pm 14,1$	$69,5 \pm 10,5$	0,001
FeNO	$44,3 \pm 24,2$	$16,2 \pm 9,6$	0,002

DE: desviación estándar. ACT: Test de Control de Asma. FeNO: fracción de óxido nítrico exhalado. FEV1: volumen espirado máximo en el primer segundo de la espiración forzada. FVC: Capacidad Vital Forzada. Mini-AQLQ: versión acortada de Cuestionario de Calidad de Vida en Asma.

11.2. Interpretación de los resultados.

La cohorte de pacientes con asma grave eosinofílico no controlada estudiada se compone de pacientes con una edad media de 56 años y de predominio masculino. La edad media es similar a otros estudios, aunque en ellos predomina el sexo femenino. Respecto al tabaquismo, registramos que el 30% de los pacientes eran exfumadores, siendo mayor la frecuencia que en otros estudios [15,19,25]. Sin embargo, no se reflejó la carga tabáquica ni los años desde que dejaron de fumar.

Las comorbilidades asociadas más frecuentes fueron la poliposis nasal y rinosinusopatía, coincidiendo con las encontradas en otros estudios, aunque en ellos hay más pacientes con obesidad y apnea obstructiva del sueño [19]

Todos los pacientes fueron tratados previamente con GCI/LABA a altas dosis y LAMA, pero a pesar de ello la disnea, las sibilancias y la tos persistía en todos los pacientes. De forma que los pacientes incluidos se encontraban en el escalón terapéutico 5 o 6 de la GEMA o 5 de la GINA, al igual que en otros estudios en los que se inició tratamiento con dupilumab [6,16,17].

Además, el 35% de los pacientes habían recibido previamente otro anticuerpo monoclonal (omalizumab, mepolizumab o benralizumab). La decisión de iniciar dupilumab en estos pacientes fue por falta de respuesta clínica, por lo que en estos pacientes dupilumab fue más efectivo que el tratamiento previo. Hay que destacar que un paciente abandonó el tratamiento con dupilumab a los 3 meses por falta de respuesta clínica. En el caso de este paciente, no había iniciado tratamiento con otro fármaco biológico en el pasado.

Al inicio del estudio, había 4 pacientes corticodependientes y a los 12 meses de tratamiento con dupilumab, 3 de ellos no requerían el uso de glucocorticoides sistémicos de forma crónica. El paciente que continuó con necesidad de glucocorticoides sistémicos precisó una dosis menor que antes de iniciar el tratamiento. Así, en nuestro estudio dupilumab redujo la necesidad de corticoesteroides como ha sido demostrado en estudios previos [6,7,19,26]. Los resultados de función pulmonar previos al inicio de dupilumab eran similares a los observados en otros estudios [1, 4, 6, 14, 17, 21, 25]. En los ensayos clínicos de gran tamaño LIBERTY ASTHMA QUEST y LIBERTY VENTURE ASTHMA, se observó que el tratamiento con dupilumab en pacientes con asma grave no controlada fenotipo T2 se redujo significativamente la tasa anual de exacerbaciones

graves, mejoró la función pulmonar y el control de la sintomatología, así como reducir la ingesta de corticoides orales en concordancia con nuestro estudio [19,27,28].

El valor de FeNO, un indicador de inflamación tipo T2 en asma, se redujo de forma significativa, lo que refleja una disminución de la inflamación activa de la vía aérea. En estudios previos se observó un mayor riesgo de exacerbaciones en pacientes con marcadores de inflamación eosinofílica elevados. En el caso de FeNO, un valor superior a 50 ppb se relacionó con un mayor riesgo respecto a pacientes con niveles inferiores [29,30]. En el caso de nuestra muestra, la media fue de 44ppb, con 7 pacientes con un valor superior a 50 ppb. En nuestra muestra, todos los pacientes presentaron disminución del número de crisis asmáticas junto con un descenso de FeNO, si bien es cierto que no fue analizada la relación entre crisis asmáticas previas con valor de FeNO basal en nuestra muestra.

Respecto al control del asma, se observó una mejora en los resultados del ACT de 10,03 puntos respecto al basal, con una puntuación total tras un año de tratamiento con dupilumab de 22 puntos, logrando así el control del asma ($ACT > 20$), similar a otros estudios realizados en vida real [3,21]. así como una mejora en el mini-AQLQ.

Finalmente, durante el seguimiento no se reportó ningún efecto adverso en relación con dupilumab, a diferencia de otros estudios en los que se han descrito casos de eosinofilia sanguínea transitoria y de forma menos frecuente, granulomatosis eosinofílica con poliangeitis [6, 21,25].

11.3. Recomendaciones para futuras investigaciones

La elección de la terapia biológica en pacientes con asma grave mal controlada debe estar basada en el fenotipo de asma que presentan, así como en los marcadores biológicos, para poder seleccionar de una forma más certera aquellos pacientes candidatos a dichas terapias. En el caso de este estudio nos hemos centrado en la FeNO como medida de inflamación eosinofílica de la vía aérea, pero en otros estudios se podría comparar el valor basal y final de otros marcadores como la eosinofilia periférica y el valor de IgE. En estudios futuros podría investigarse la relación de la presencia de ciertas comorbilidades con la respuesta al tratamiento, como relacionar los valores de marcadores inflamatorios con el número de crisis asmáticas.

Es importante seguir realizando estudios que valoren la efectividad en vida real en los que se realicen comparaciones entre los distintos biológicos, dado que en nuestro estudio

hemos comprobado que algunos pacientes no tuvieron una respuesta adecuada con otros biológicos previamente y sí con dupilumab, pero uno de ellos no ha obtenido respuesta con este fármaco.

Finalmente, sería interesante la elaboración de estudios de análisis coste-efectividad, ya que se trata de fármacos de un elevado coste económico, pero de una gran eficacia sobre la calidad de vida de los pacientes, así como una disminución en el consumo de recursos sanitarios, lo que repercute positivamente en el sistema nacional de salud.

12. CONCLUSIONES

Todos los pacientes en tratamiento con dupilumab presentaron una disminución significativa los síntomas y mejora de la función pulmonar. Además, redujo el número de crisis asmáticas y la necesidad de corticoides sistémicos en estos pacientes.

Parece que en nuestra práctica clínica habitual dupilumab fue efectivo en pacientes con asma grave no controlada, con resultados similares a los referidos en los ensayos clínicos realizados hasta la fecha, incluso con una muestra pequeña.

13. BIBLIOGRAFÍA

1. Guía Española para el Manejo del Asma. GEMA v5.3. Madrid: Luzan; ISBN: 978-84-19069-13-9. Disponible en: <https://www.gemasma.com/>.
2. GINA 2022. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention NHLBI/WHO Workshop Report. 2022. <https://ginasthma.org>
3. Numata T, Araya J, Miyagawa H, Okuda K, Takekoshi D, Hashimoto M, et al. Real-World Effectiveness of Dupilumab for Patients with Severe Asthma: A Retrospective Study. JAA. 2022 Apr;Volume 15:395–405
4. Ulrik CS, Lange P, Hilberg O. Fractional exhaled nitric oxide as a determinant for the clinical course of asthma: a systematic review. European Clinical Respiratory Journal. 2021 Jan 1;8(1):1891725
5. Almonacid-Sánchez C, Cosío BG, Trisán-Alonso A, Callejas-González FJ, Cisneros C, Martínez-Moragóne E et al. Therapeutic Goals and Treatable Traits: Long-Term Trends in a Severe Asthma Population. Archivos de Bronconeumología. Dic 2023;59(12):842–845
6. Alvarez-Gutiérrez FJ, Blanco-Aparicio M, Casas-Maldonado F, Plaza V, González-Barcala FJ, Carretero-Gracia JÁ, et al. Documento de consenso de asma grave en adultos. Actualización 2022. Open Respiratory Archives. 2022 Jul;4(3):100192
7. Varricchi G, Ferri S, Pepys J, Poto R, Spadaro G, Nappi E, et al. Biologics and airway remodeling in severe asthma. Allergy. 2022 Dec;77(12):3538–52,
8. Bourdin A, Virchow JC, Papi A, Lugogo NL, Bardin P, Antila M, et al. Dupilumab efficacy in subgroups of type 2 asthma with high-dose inhaled corticosteroids at baseline. Respiratory Medicine. 2022 Oct;202:106938.
9. Pedroza Melendez A, Huerta-López JG, Pizaña-Montero JA. Biomarcadores para el diagnóstico endotípico del asma y su tratamiento. Alergia, Asma e Inmunología Pediátricas. 2020;29(3):99–107.
10. Matucci A, Micheletto C, Vultaggio A. Severe Asthma and Biologics: Managing Complex Patients. J Investig Allergol Clin Immunol. 2023 Jun 15;33(3):168-178.

11. Akar-Ghibril N, Casale T, Custovic A, Phipatanakul W. Allergic Endotypes and Phenotypes of Asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2020 Feb;8(2):429-440
12. Chung KF, Dixey P, Abubakar-Waziri H, Bhavsar P, Patel PH, Guo S, Ji Y. Characteristics, phenotypes, mechanisms and management of severe asthma. *Chin Med J (Engl)*. 2022 May 20;135(10):1141-1155
13. Gurram RK, Zhu J. Orchestration between ILC2s and Th2 cells in shaping type 2 immune responses. *Cell Mol Immunol*. 2019 Mar;16(3):225-235.
14. Robinson D, Humbert M, Buhl R. et al. Revisiting Type 2-high and Type 2-low airway inflammation in asthma: current knowledge and therapeutic implications. *Clin Exp Allergy* 2017; 47 (02) 161-175
15. Loewenthal L, Menzies-Gow A. FeNO in Asthma. *Semin Respir Crit Care Med*. 2022 Oct;43(5):635-645.
16. Castro M, Corren J, Pavord ID, Maspero J, Wenzel S, Rabe KF, Busse WW, et al. Dupilumab Efficacy and Safety in Moderate-to-Severe Uncontrolled Asthma. *N Engl J Med*. 2018 Jun 28;378(26):2486-2496
17. Wechsler ME, Ford LB, Maspero JF, Pavord ID, Papi A, Bourdin A, et al. Long-term safety and efficacy of dupilumab in patients with moderate-to-severe asthma (TRAVERSE): an open-label extension study. *Lancet Respir Med*. 2022 Jan;10(1):11-25.
18. Pérez De Llano L, Cisneros C, Domínguez-Ortega J, Martínez-Moragón E, Olaguibel J, Plaza V, et al. Response to monoclonal antibodies in asthma: definitions, potential reasons for failure and therapeutic options for suboptimal response. *J Investig Allergol Clin [Internet]*. 2022 Aug 30 [cited 2023 Jun 4];33(1).
19. Rabe KF, Nair P, Brusselle G, Maspero JF, Castro M, Sher L, et al. Efficacy and Safety of Dupilumab in Glucocorticoid-Dependent Severe Asthma. *N Engl J Med*. 2018 Jun 28;378(26):2475-2485.
20. Luc F, Prieur E, Whitmore GA, Gibson PG, Vandemheen KL, Aaron SD. Placebo Effects in Clinical Trials Evaluating Patients with Uncontrolled Persistent Asthma. *Ann Am Thorac Soc*. 2019 Sep;16(9):1124-1130
21. Charles D, Shanley J, Temple SN, Rattu A, Khaleva E, Roberts G. Real-world efficacy of treatment with benralizumab, dupilumab, mepolizumab and reslizumab for

severe asthma: A systematic review and meta-analysis. *Clin Exp Allergy*. 2022 May;52(5):616-627.

22. Nagase H, Suzukawa M, Oishi K, Matsunaga K. Biologics for severe asthma: The real-world evidence, effectiveness of switching, and prediction factors for the efficacy. *Allergol Int*. 2023 Jan;72(1):11-23

23. Minagawa S, Araya J, Watanabe N, Fujimoto S, Watanabe J, Hara H, Numata T, Kuwano K, Matsuwaki Y. Real-life effectiveness of dupilumab in patients with mild to moderate bronchial asthma comorbid with CRSwNP. *BMC Pulm Med*. 2022 Jun 28;22(1):258.

24. L.B. Richards, J.J.M.H. van Bragt, R. Aarab, C. Longo, A.H. Neerincx, J.K. Sont, et al. Treatment eligibility of real-life mepolizumab-treated severe asthma patients. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2020; 8:999-3008.

25. Akenroye AT, Segal JB, Zhou G, Foer D, Li L, Alexander GC, Keet CA, Jackson JW. Comparative effectiveness of omalizumab, mepolizumab, and dupilumab in asthma: A target trial emulation. *J Allergy Clin Immunol*. 2023 May;151(5):1269-1276

26. Benzecry V, Pravettoni V, Segatto G, Marzano A, Ferrucci S. Type 2 Inflammation: Atopic Dermatitis, Asthma, and Hypereosinophilia Successfully Treated With Dupilumab. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2021 Jun 22;31(3):261–3

27. Busse WW, Maspero JF, Rabe KF, Papi A, Wenzel SE, Ford LB, et al.. Liberty Asthma QUEST: Phase 3 Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study to Evaluate Dupilumab Efficacy/Safety in Patients with Uncontrolled, Moderate-to-Severe Asthma. *Adv Ther*. 2018 May;35(5):737-748

28. Rabe KF, Nair P, Brusselle G, Maspero JF, Castro M, Sher L, Zhu H, Hamilton JD, Swanson BN, Khan A, Chao J, Staudinger H, Pirozzi G, Antoni C, Amin N, Ruddy M, Akinlade B, Graham NMH, Stahl N, Yancopoulos GD, Teper A. Efficacy and Safety of Dupilumab in Glucocorticoid-Dependent Severe Asthma. *N Engl J Med*. 2018 Jun 28;378(26):2475-2485

29. Busse WW, Wenzel SE, Casale TB, FitzGerald JM, Rice MS, Daizadeh N, Deniz Y, Patel N, Harel S, Rowe PJ, Graham NMH, O'Riordan T, Pavord ID. Baseline FeNO as a prognostic biomarker for subsequent severe asthma exacerbations in patients with

uncontrolled, moderate-to-severe asthma receiving placebo in the LIBERTY ASTHMA QUEST study: a post-hoc analysis. *Lancet Respir Med.* 2021 Oct;9(10):1165-1173

30. Khatri SB, Iaccarino JM, Barochia A, Soghier I, Akuthota P, Brady A, et al. American Thoracic Society Assembly on Allergy, Immunology, and Inflammation. Use of Fractional Exhaled Nitric Oxide to Guide the Treatment of Asthma: An Official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med.* 2021 Nov 15;204(10):e97-e109

14. ANEXOS



INFORME DE EVALUACIÓN DE INVESTIGACIÓN RESPONSABLE DE 2. TFM (Trabajo Fin de Máster)

Elche, a 29/01/2024

Nombre del tutor/a	María Cleofe Fernández Aracil
Nombre del alumno/a	Elena Martínez Orenes
Tipo de actividad	Adherido a un proyecto autorizado
Título del 2. TFM (Trabajo Fin de Máster)	Efectividad del tratamiento con dupilumab en la calidad de vida de pacientes con asma grave
Evaluación de riesgos laborales	No solicitado/No procede
Evaluación ética humanos	No solicitado/No procede
Código provisional	240124072730
Código de autorización COIR	TFM.MMC.MCFA.EMO.240124
Caducidad	2 años

Se considera que la presente actividad no supone riesgos laborales adicionales a los ya evaluados en el proyecto de investigación al que se adhiere. No obstante, es responsabilidad del tutor/a informar y/o formar al estudiante de los posibles riesgos laborales de la presente actividad.

La necesidad de evaluación ética del trabajo titulado: **Efectividad del tratamiento con dupilumab en la calidad de vida de pacientes con asma grave** ha sido realizada en base a la información aportada en el formulario online: "TFG/TFM: Solicitud Código de Investigación Responsable (COIR)", habiéndose determinado que no requiere ninguna evaluación adicional. Es importante destacar que si la información aportada en dicho formulario no es correcta este informe no tiene validez.

Por todo lo anterior, **se autoriza** la realización de la presente actividad.

Atentamente,

Alberto Pastor Campos
Jefe de la Oficina de Investigación Responsable
Vicerrectorado de Investigación y Transferencia



Información adicional:

- En caso de que la presente actividad se desarrolle total o parcialmente en otras instituciones es responsabilidad del investigador principal solicitar cuantas autorizaciones sean pertinentes, de manera que se garantice, al menos, que los responsables de las mismas están informados.
- Le recordamos que durante la realización de este trabajo debe cumplir con las exigencias en materia de prevención de riesgos laborales. En concreto: las recogidas en el plan de prevención de la UMH y en las planificaciones preventivas de las unidades en las que se integra la investigación. Igualmente, debe promover la realización de reconocimientos médicos periódicos entre su personal; cumplir con los procedimientos sobre coordinación de actividades empresariales en el caso de que trabaje en el centro de trabajo de otra empresa o que personal de otra empresa se desplace a las instalaciones de la UMH; y atender a las obligaciones formativas del personal en materia de prevención de riesgos laborales. Le indicamos que tiene a su disposición al Servicio de Prevención de la UMH para asesorarle en esta materia.

La información descriptiva básica del presente trabajo será incorporada al repositorio público de Trabajos fin de Grado y Trabajos Fin de Máster autorizados por la Oficina de Investigación Responsable de la Universidad Miguel Hernández. También se puede acceder a través de <https://oijr.umh.es/solicitud-de-evaluacion/tfg-tfm/>



