

Predicción del riesgo de exacerbaciones según ORACLE (Oxford Asthma Attack Risk Scale) en pacientes chilenos con asma grave tratados con terapia biológica

PATRICIA FERNÁNDEZ V.¹, ROSA MARÍA FEIJOO S.^{1,2,3}, PAULINA TRUJILLO M.^{1,2,3}, MAITE OYONARTE W.^{1,2,3}, PAULETTE ANDINO S.², FRANCISCO OSSES V.^{2,3}

Prediction of the risk of exacerbations according to ORACLE (Oxford Asthma Attack Risk Scale) in Chilean patients with severe asthma treated with biological therapy

Background: Specifying the risk of asthma exacerbations is essential in terms of morbidity and mortality. **Objective:** To evaluate the risk of exacerbations in asthmatic patients from the Severe Asthma Program of the Instituto Nacional del Tórax (INT), using the ORACLE scale, after one year of biological therapy. **Patients and Method:** Asthmatic patients on biological therapy who had exhaled fraction of nitric oxide (FeNO) and blood eosinophil count at the beginning of therapy were selected. The ORACLE scale was applied retrospectively, before and after one year of biological therapy. **Results:** The clinical records of 31 patients on biological therapy from the Severe Asthma program of the INT were reviewed. 17 patients had FeNO and blood eosinophil count. Average age was 56.2 years (range 33-70 years). The risk of exacerbations evaluated with both biomarkers, according to the ORACLE scale prior to the start of biological therapy, was 1.57 ± 0.68 . A risk reduction was observed to 0.84 ± 0.32 ($p < 0.05$) after one year of therapy. The same ORACLE scale, applied only with blood eosinophil count, estimated a risk prior to the use of biologicals of 1.37 ± 0.42 exacerbations, which was reduced to 0.97 ± 0.39 after one year of treatment ($p < 0, 05$). There were no significant differences between both estimated risks of exacerbations prior to biological therapy ($p = NS$). **Conclusions:** The application of the ORACLE scale is efficient in evaluating the risk of exacerbations using biomarkers such as FeNO and blood eosinophil count, and without differences in estimation only with eosinophil count.

Key words: Asthma; Biological Therapy; Risk reduction behavior; Biomarkers; Eosinophils; Nitric Oxide.

Resumen

Introducción: Precisar el riesgo de exacerbaciones en asma es un pilar fundamental en cuanto a morbimortalidad. **Objetivos:** Evaluar el riesgo de exacerbaciones en pacientes asmáticos del Programa de Asma Grave del Instituto Nacional del Tórax (INT), mediante escala Oracle, después de un año de terapia biológica. **Método:** Se seleccionaron los pacientes asmáticos en terapia biológica que contaban con fracción exhalada de óxido nítrico (FeNO) y recuento de eosinófilos sanguíneos al inicio de la terapia. Se aplicó la escala ORACLE en forma retrospectiva, antes y después de un año de terapia biológica. **Resultados:** Se revisaron antecedentes de 31 pacientes en terapia biológica del programa de Asma Grave del INT. 17 pacientes, contaban con FeNO y recuento de eosinófilos. Edad promedio 56,2 años (rango 33-70 años). El riesgo de exacerbaciones evaluado con ambos biomarcadores, según escala ORACLE previo al inicio de terapia biológica, fue de $1,57 \pm 0,68$. Se objetivó una reducción de riesgo a $0,84 \pm 0,32$ ($p < 0,05$), al año de terapia. La misma escala ORACLE, aplicada sólo con

¹ CIMER Centro de Investigación.

² Instituto Nacional del Tórax.

³ Facultad de Medicina, Universidad de Chile.

eosinófilos, estimó un riesgo previo al uso de agentes biológicos de $1,37 \pm 0,42$ exacerbaciones, que se redujeron a $0,97 \pm 0,39$ posterior al año de tratamiento ($p < 0,05$). No hubo diferencias significativas entre ambos riesgos de exacerbaciones estimados previo a la terapia biológica ($p = NS$). **Conclusiones:** La aplicación de la escala ORACLE resulta eficiente en evaluar el riesgo de exacerbaciones usando biomarcadores como FeNO y recuento de eosinófilos sanguíneos, y sin diferencias en estimación sólo con recuento de eosinófilos.

Palabras clave: Asma; Terapia biológica; Reducción de riesgos; Biomarcadores; Eosinófilos; Óxido nítrico.

Introducción

El asma grave afecta entre el 5% y el 10% de los pacientes con asma, ocasionando una alta carga de enfermedad, dada especialmente por las exacerbaciones que requieren uso de corticoides orales, pérdida de días laborales y/u hospitalizaciones. El control deficiente del asma y las exacerbaciones frecuentes se asocian con reducciones significativas en la calidad de vida y altos costos de atención médica^{1,2}. Reducir el riesgo de exacerbaciones es uno de los objetivos del tratamiento del asma.

Varios estudios han desarrollado esquemas de estratificación del riesgo para pacientes con asma, utilizando grandes bases de datos de atención médica^{3,4}. Sin embargo, ha sido bastante complejo utilizar los resultados de estos estudios en la predicción de riesgos en entornos locales.

Existen numerosos artículos en la literatura científica que describen modelos de riesgo para predecir las exacerbaciones del asma^{5,6}. En el año 2020, se publicó una revisión sistemática de la metodología utilizada en el desarrollo de modelos de predicción de futuras exacerbaciones del asma⁷, que concluyó que los actuales modelos de pronóstico para las exacerbaciones del asma tienen una metodología heterogénea, pero sugiriendo que es posible crear un modelo clínicamente útil.

Dentro de las últimas escalas existe un modelo de predicción de riesgo de hospitalización⁸, desarrollado recientemente, que consta de diez predictores de riesgo, es válido para identificar pacientes con asma de 20 años o más que corren riesgo de hospitalización debido a exacerbaciones.

La medición de biomarcadores como recuento de eosinófilos en sangre (Eos) y la fracción de óxido nítrico exhalado (FeNO) identifica el fenotipo inflamatorio T2. Ambos marcadores son independientes y aditivos en su asociación con riesgo de asma y exacerbaciones. La escala ORACLE (*Oxford Asthma Attack Risk Scale*) se desarrolló con el fin de evaluar el riesgo de exacerbación del asma basada en variables que incluyen biomarcadores (eosinófilos en sangre

+ FeNO), intensidad del tratamiento actual del asma y otros factores de riesgo clínico⁹.

En ensayos controlados randomizados, los eosinófilos en sangre y FeNO se asocian de forma independiente y aditiva con el riesgo de exacerbaciones^{10,11}. Las exacerbaciones pueden reducirse con un tratamiento adecuado en cualquier etapa, tanto en asma leve tratado con corticosteroides inhalados (CI), asma moderada con dosis más alta de CI o en asma grave con terapias biológicas dirigidas a inflamación T2.

El objetivo de este estudio fue evaluar el riesgo de exacerbaciones, mediante la escala ORACLE, en pacientes del Programa de Asma Grave del Instituto Nacional del Tórax (INT) y que contaban con medición de FeNO y Eos antes y después de un año de terapia biológica.

Pacientes y Método

Se revisó el registro de pacientes pertenecientes al programa de Asma Grave del INT que presentaban asma no controlada a pesar de tratamiento paso 5 GINA y que iniciaron terapia biológica. Se seleccionaron los pacientes que contaban con medición de FeNO y Eos previo al inicio de la terapia biológica. Se aplicó la escala ORACLE en forma retrospectiva, con variables antes y después de un año de terapia biológica.

La escala ORACLE evalúa el riesgo de exacerbaciones basado en 5 variables:

1. Crisis de asma en el año previo (definida como uso de esteroides por más de 3 días u hospitalización): Sí o No.
2. Paso de tratamiento según GINA: Paso 1, Paso 2, Paso 3, Paso 4, Paso 5.
3. Presencia de 2 o más factores de riesgo: Sí o No.
 - Mal control de síntomas ($ACQ \geq 1,5$)
 - Función pulmonar disminuida ($VEF_1 < 80\%$)
 - Deficiente adherencia al tratamiento
 - Sobreuso de medicación de rescate (> 200 inhalaciones salbutamol $100 \mu\text{g}/\text{mes}$).
 - Antecedente de hospitalización en unidad de cuidados intensivos: UCI.

- Comorbilidad (1): Rinosinusitis crónica, obesidad, enfermedad psiquiátrica significativa.
 - Exposición ambiental (1): Tabaco, alérgenos, contaminación.
4. Recuento sanguíneo de eosinófilos/ μL : < 150, 150-300, > 300.
 5. FeNO (Opcional): No disponible, < 25, 25-50, > 50 ppb.

Estas variables se evalúan en forma secuencial, y se contrastan con cuadro descrito a continuación (Figura 1).

La escala se aplicó utilizando ambos marcadores inflamatorios (Eos y FeNO) y se comparó con el valor de esta escala sin utilizar FeNO (opcional). El análisis estadístico se efectuó mediante test *t* de Student para muestras pareadas con un límite de confianza de 5%.

El estudio tiene la aprobación del Comité de Ética del Servicio de Salud Metropolitano Oriente, y contó con consentimiento informado de los pacientes.

Resultados

Se revisaron antecedentes de 31 pacientes que recibieron terapia biológica pertenecientes al programa de asma grave del Instituto Nacional del Tórax. Se seleccionaron 17 pacientes que contaban con FeNO y recuento de eosinófilos

sanguíneos (Eos) basales previo al inicio de la terapia biológica. Edad promedio: 56,2 años (rango 33-70 años), 13 mujeres. Todos ellos presentaban un asma grave no controlada a pesar del tratamiento paso 5 GINA y contaban con Eos y FeNO basal previo al inicio de terapia biológica.

La terapia biológica utilizada fue Dupilumab (300 mg cada dos semanas) en 9 pacientes, Mepolizumab (100 mg cada 4 semanas) en 4 pacientes, Omalizumab (dependiendo de niveles de IgE) en 3 pacientes y Reslizumab (200 mg al mes) en un paciente.

Previo al inicio de terapia biológica el riesgo de exacerbaciones según ORACLE realizada con ambos marcadores fue $1,57 \pm 0,68$ y posterior al año de tratamiento con terapia biológica (8 pacientes) este riesgo se redujo a $0,84 \pm 0,32$ ($p < 0,05$). Como el FeNO es de uso limitado y esta escala permite el cálculo sin este biomarcador, ORACLE sin esta variable estima un riesgo previo al uso de biológicos de $1,37 \pm 0,42$ que se redujo a $0,97 \pm 0,39$ después de un año de tratamiento ($p < 0,05$) (Tabla 1).

La escala ORACLE realizada en forma basal utilizando ambos marcadores identificó un riesgo de $1,57 \pm 0,68$ y realizada sólo con Eos un riesgo de $1,37 \pm 0,42$ ($p = \text{NS}$).

No se encontraron diferencias significativas en estimación de riesgo de exacerbaciones al utilizar ORACLE con Eos y FeNO, o sólo Eos, considerando los valores previos al inicio de terapia biológica ($p = \text{NS}$).

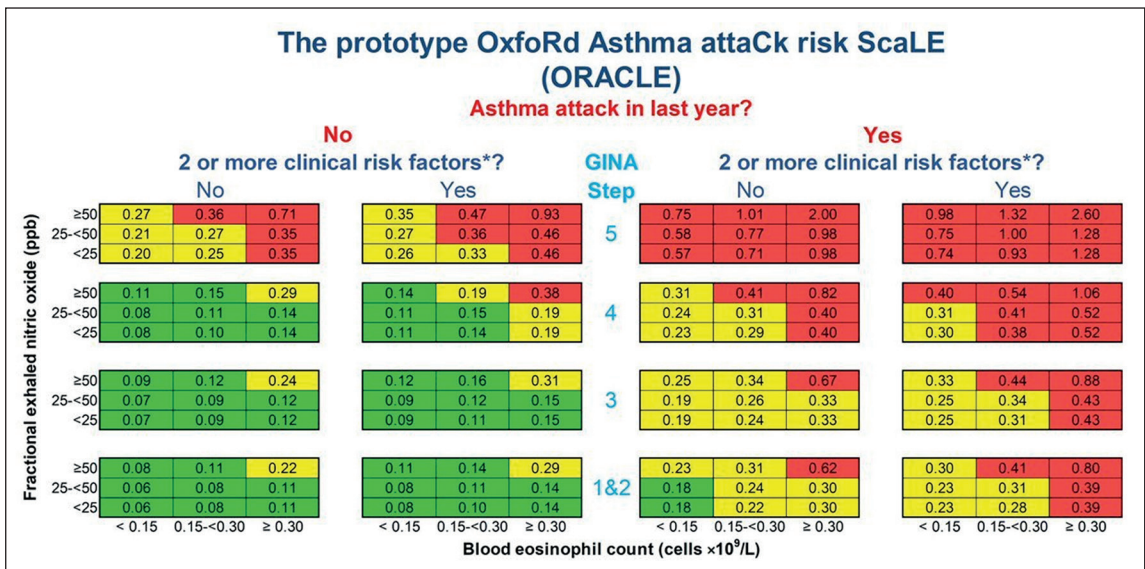


Figura 1. Prototipo de la escala ORACLE (Oxford Asthma Attack Scale). Aplicación de la escala ORACLE: A modo de ejemplo, un hombre de 60 años con hospitalización reciente por crisis asmática, con ACQ basal 1,5 y VEF₁ 60%, usuario de terapia inhalatoria acorde a paso 4 de GINA, con eosinófilos en sangre = 350/ μL y FeNO = 40 ppb, tiene 52% de riesgo de presentar una nueva exacerbación. ACQ: Asthma Control Questionnaire.

Tabla 1. Escala ORACLE basal y post tratamiento con un agente biológico

Sexo y edad	ORACLE basal		Tratamiento	ORACLE post tto.	
	Con FeNO	Sin FeNO		Con FeNO	Sin FeNO
Hombre 33 años	1,28	1,64	Dupilumab	0,35	0,45
Hombre 55 años	1,28	1,00	Dupilumab	0,46	0,58
Hombre 66 años	2,60	1,64	Dupilumab		0,77
Mujer 44 años	2,60	1,64	Dupilumab		1,64
Mujer 55 años	1,28	1,64	Dupilumab		0,58
Mujer 55 años	1,28	1,64	Dupilumab	1,28	1,64
Mujer 59 años	0,93	0,58	Dupilumab		0,58
Mujer 62 años	2,60	1,64	Dupilumab		1,00
Mujer 69 años	0,93	1,00	Dupilumab	0,93	1,00
Mujer 37 años	0,93	0,58	Mepulizumab		1,00
Mujer 45 años	2,60	1,64	Mepulizumab		1,26
Mujer 58 años	2,60	1,64	Mepulizumab	0,98	0,76
Mujer 70 años	1,28	1,64	Mepulizumab		1,26
Hombre 67 años	1,28	1,64	Omalizumab	1,28	1,64
Mujer 50 años	1,28	1,64	Omalizumab	0,71	0,45
Mujer 70 años	1,28	1,64	Omalizumab	0,75	0,76
Mujer 61 años	0,75	0,59	Reslizumab		0,76
Promedio ± DE*	1,57 ± 0,68	1,37 ± 0,42		0,84 ± 0,32	0,97 ± 0,39

*DE: desviación estándar. Tto: tratamiento.

Discusión

La escala ORACLE identifica el riesgo de pacientes asmáticos de presentar exacerbaciones. El objetivo de nuestro estudio fue evaluar la utilidad de esta herramienta, en forma retrospectiva, para predecir el riesgo anual de exacerbaciones y guiar el aumento del tratamiento en pacientes chilenos con asma grave.

Implementar una terapia adecuada, como por ejemplo la terapia biológica, permitiría disminuir significativamente el riesgo de exacerbaciones. Esta escala confirma la disminución del riesgo de exacerbaciones después del uso de terapia biológica en 73 puntos porcentuales (157% a 84%), después de un año de tratamiento, y considerando tanto FeNO como Eos. La situación fue similar al sólo utilizar Eos (137% a 97%).

El utilizar ambos biomarcadores (Eos y FeNO) otorga información pronóstica aditiva; esto se debe a que ambos marcadores evidencian mecanismos fisiopatológicos diferentes y complementarios: FeNO refleja la inflamación T2 y los eosinófilos el *pool* o conjunto de células efectoras. En nuestra serie, no hubo diferencias significativas

en el riesgo identificado con la escala ORACLE realizada con y sin FeNO (Subgrupo 8 pacientes).

Dentro de las limitaciones de este estudio está el hecho que se trata de un estudio retrospectivo, con un número pequeño de pacientes al no tener todas las mediciones necesarias. Como fortaleza podemos señalar que es un estudio que refleja la realidad local en un grupo de pacientes con asma grave que reciben agentes biológicos y que permite evaluar la potencial utilidad de esta herramienta para guiar las decisiones de tratamiento.

Consideramos que la medición de biomarcadores como FeNO y Eos en sangre debería implementarse en todos los equipos de trabajo que manejan pacientes con asma grave.

Conclusiones

En nuestros pacientes portadores de Asma Grave, la escala ORACLE demostró una notable y significativa reducción del riesgo anualizado de exacerbaciones después de un año de tratamiento con fármacos biológicos en relación con lo estimado previo al inicio de la terapia.

Referencias bibliográficas

- 1.- BAVBEK S, MALHAN S, MUNGAN D, MISIRLIGIL Z, ERDINC M, GEMICIOGLU B, et al. Economic burden of severe asthma in Turkey: a cost of illness study from payer perspective. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2021;53:128-37.
- 2.- LOFTUS PA, WISE SK. Epidemiology and economic burden of asthma. *Int Forum Allergy Rhinol* 2015; 5 Suppl 1:S7-10.
- 3.- SCHATZ M, COOK EF, JOSHUA A, PETITTI D. Risk factors for asthma hospitalizations in a managed care organization: development of a clinical prediction rule. *Am J Manag Care*. 2003;9:538-47.
- 4.- TSAI CL, CLARK S, SULLIVAN AF, CAMARGO CA. Development and validation of a risk-adjustment tool in acute asthma. *Health Serv Res*. 2009;44:1701-17.
- 5.- REDDEL HK, TAYLOR DR, BATEMAN ED. American Thoracic Society/European Respiratory Society Task Force on Asthma Control and Exacerbations. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: asthma control and exacerbations: standardizing endpoints for clinical asthma trials and clinical practice. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;180(1):59-9. doi:10.1164/rccm.200801-060ST
- 6.- LUGOGO NL, DEPIETRO M, REICH M. A predictive machine learning tool for asthma exacerbations: results from a 12-week, open-label study using an electronic multi-dose dry powder inhaler with integrated sensors. *J Asthma Allergy*. 2022;15:1623-37. doi:10.2147/JAA.S377631
- 7.- BRIDGE J, BLAKEY JD, BONNETT LJ. A systematic review of methodology used in the development of prediction models for future asthma exacerbation. *BMC Med Res Methodol*. 2020;20(1):22. doi: 10.1186/s12874-020-0913-7.
- 8.- PUNYADASA DH, KUMARAPALI V, SENARATNE W. Development of a risk prediction model to predict the risk of hospitalization due to exacerbated asthma among adult asthma patients in a lower middle-income country. *BMC Pulm Med*. 2023;23(1):491. doi: 10.1186/s12890-023-02773-1.
- 9.- COUILLARD S, DO WIH, BEASLEY R, HINKS TSC, PAVORD ID. Predicting the benefits of type-2 targeted anti-inflammatory treatment with the prototype Oxford Asthma Attack Risk Scale (ORACLE). *ERJ Open Res*. 2021;8(1):00570-2021. Published 2021 Feb 7. doi:10.1183/23120541.00570-2021.
- 10.- PAVORD ID, HOLLIDAY M, REDDEL HK. Predictive value of blood eosinophils and exhaled nitric oxide in adults with mild asthma: a prespecified subgroup analysis of an open-label, parallel-group, randomised controlled trial. *Lancet Respir Med* 2020;8:671-80. doi:10.1016/S2213-2600(20)30053-9Google Scholar.
- 11.- BUSSE WW, WENZEL SE, CASALE TB. 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;9:1165-73. doi:10.1016/S2213-2600(21)00124-7Google Scholar

Correspondencia a:

Dra. Paulette Andino Sarmiento
Instituto Nacional del Tórax
J.M. Infante 717. Comuna de Providencia
Santiago, Chile
Email: paulette.a.sarmiento@gmail.com