

AVANCES EN EL DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LAS ENFERMEDADES ALÉRGICAS

Manuel Alcántara Villar
(Coordinador)



CAPÍTULO 5

ABORDAJE INTEGRAL DEL PACIENTE CON ASMA GRAVE NO CONTROLADA

MANUEL ALCÁNTARA VILLAR*, GERARDO PÉREZ CHICA**,
MARÍA JOSÉ BARBERO HERNÁNDEZ ***

** Sección Alergología del Hospital Universitario de Jaén*

*** Servicio de Neumología del Hospital Universitario de Jaén*

**** Servicio de Farmacia del Hospital Universitario de Jaén*

1. Introducción

El asma es una patología crónica de las vías respiratorias con una elevada incidencia en la población, que ha ido aumentando en los últimos años, tanto en adultos como en niños. Los pacientes sufren una disminución en su calidad de vida familiar, social, laboral y académica.

El asma grave se caracteriza por la necesidad de precisar múltiples fármacos y a altas dosis para su tratamiento (escalones 5-6 de GEMA y 5 de GINA). Incluye tanto a pacientes controlados como a no controlados.

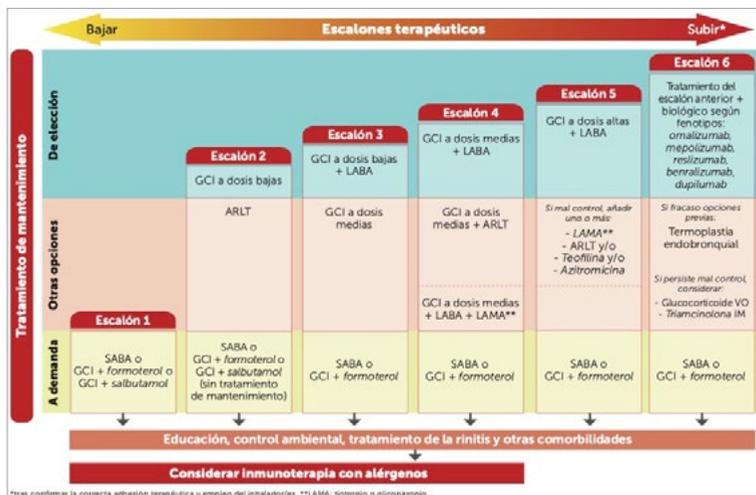
La prevalencia del asma grave entre los pacientes asmáticos varía de un país a otro y se estima que un 50% de estos pacientes graves tienen un mal control de su enfermedad, lo que conlleva una elevada morbilidad (exacerbaciones, ingresos, urgencias, consultas...) y un elevado consumo de recursos sanitarios, estimado en alrededor del 50 por ciento de los costes totales asociados al asma.

La prevalencia del asma grave varía de un país a otro (18% en Europa occidental, 19% en Estados Unidos y 32% en Europa central). En nuestro país, en un estudio realizado en 2011, la prevalencia del asma grave con mal control según criterio médico fue de un 3,9% del total de asmáticos.

En la actualidad, la disponibilidad de guías actualizadas sobre el asma ha contribuido enormemente al correcto abordaje de esta patología. Desde la incorporación de los corticoides inhalados asociados o no a broncodilatadores de larga acción se ha logrado una reducción de la morbimortalidad ocasionada por la enfermedad. En los últimos años se han producido grandes avances terapéuticos para el asma grave no controlada, a pesar de recibir dosis altas de corticoides inhalados y broncodilatadores de larga acción, entre los cuales destacan diferentes fármacos biológicos que han demostrado reducción de exacerbaciones, consumo de corticoides orales y una clara mejoría de su calidad de vida, cuyo uso está restringido a la Atención especializada (Alergólogos y Neumólogos).

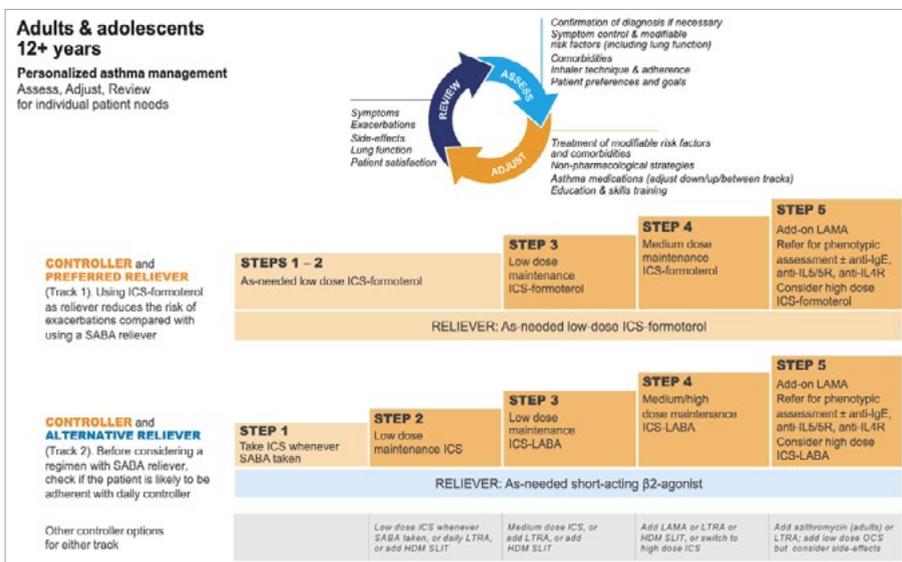
En las Figuras 1 y 2 se detallan, respectivamente, las propuestas actuales del tratamiento del paciente asmático en los distintos escalones terapéuticos de las guías GEMA y GINA.

Figura 1: Escalones terapéuticos del tratamiento de mantenimiento del asma en adultos según la Guía Española Manejo del Asma (GEMA).



Fuente: Guía GEMA 5.1 www.gemasma.com

Figura 2. Estrategia de tratamiento para adultos y adolescentes. Global Initiative for Asthma (GINA) 2021.



Fuente: Global Initiative for Asthma, www.ginasthma.org

2. Identificación y manejo inicial del asma grave mal controlada en Atención primaria

Los médicos de Atención Primaria y Urgencias juegan un papel crucial en la identificación de pacientes con asma grave no controlada ya que suelen acudir con frecuencia a estos profesionales debido a las exacerbaciones que presentan.

Así en la última revisión de la guía GEMA se define al asma grave no controlada (AGNC) como la enfermedad asmática que persiste mal controlada pese a recibir tratamiento con una combinación de de glucocorticoides inhalados/agonistas β₂ adrenérgicos de acción larga (GCI/LABA), a dosis elevadas en el último año, o bien glucocorticoides orales (GCO) durante al menos seis meses del mismo periodo. La falta de control será objetivada mediante cualquiera de las siguientes características:

- ACT < 20 o 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 FEV1/FVC < 70 % o FEV1 < 80 %, tras broncodilatador), pero que revierte tras ciclo de glucocorticoide oral (30 mg/día durante 2 semanas).

Ante un paciente que cumpla los criterios de AGNC, a pesar del tratamiento, se recomiendan las siguientes actuaciones:

2.1. Confirmar el diagnóstico de asma

La primera pregunta que debe plantearse ante un paciente con mala respuesta al tratamiento sería: ¿realmente tiene asma?, ya que el 12-30 % de los pacientes con sospecha de AGNC no tienen asma

El asma se sospecha por la historia de episodios de tos, pitos y disnea, que normalmente empeoran por la noche o de madrugada. No se debe asumir el diagnóstico aportado por el paciente y realizado en el pasado sin las pruebas objetivas necesarias que lo confirmen.

Debe demostrarse una obstrucción reversible, pero cuando la función pulmonar es normal, la prueba de metacolina ayuda a confirmar el diagnóstico, lo mismo que el análisis de esputo inducido y las medidas del FENO. En estos casos, la respuesta terapéutica con desaparición de los síntomas confirma el diagnóstico.

En algunos casos, la obstrucción no es reversible con SABA, pero sí con tratamiento a más largo plazo con esteroides orales. En esos casos, realizar espirometrías seriadas o monitorizar en el domicilio el flujo máximo espiratorio puede demostrar la reversibilidad.

Se deberá establecer el diagnóstico de asma de forma objetiva y, en caso de no poder ser confirmado, se descartarán enfermedades simuladoras de asma (Tabla 1).

2.2. Evaluar el nivel de adhesión terapéutica y comprobar la técnica de inhalación

El uso incorrecto del inhalador y la mala adhesión son las razones más frecuentes del fracaso del tratamiento para alcanzar un buen control del asma (Hasta de un 50 a un 80 % de los casos de AGNC están ocasionados por una inadecuada adhesión o por una deficiente técnica de inhalación)

Se deberá evaluar siempre la adhesión (preferiblemente mediante cuestionarios validados o información de retirada de fármacos en la farmacia comunitaria) y la técnica inhalatoria (comprobación directa)

2.3. Identificar y tratar comorbilidades y agravantes

Diversas enfermedades, como la rinosinusitis, poliposis nasal, reflujo gastroesofágico, síndrome de apnea-hipopnea del sueño, obesidad etc, cuando coinciden con asma, pueden contribuir a un control insuficiente de la enfermedad. La Tabla 2 resume las comorbilidades más referenciadas, así como las pruebas necesarias para su evaluación, confirmación diagnóstica y abordaje terapéutico

2.4. Buscar factores desencadenantes de exacerbaciones

Se tratará de identificar si existe exposición a factores que favorecen las exacerbaciones, particularmente: tabaquismo activo y pasivo, e-cigarrillo, inhalación de marihuana, exposición a alérgenos (ácaros, pólenes, hongos, epitelios, cucarachas, etc.), contaminación del aire en interiores y exteriores, agentes ocupacionales, mohos y productos químicos nocivos, medicamentos como los b-bloqueantes no cardioselectivos, antiinflamatorios no esteroideo (AINE), inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA).

Se ha descrito, así mismo, falta de respuesta por abuso de SABA (por regulación a la baja de los receptores beta e incremento de la HRB).

Una vez que nos hemos asegurado que el paciente con asma confirmada maneja adecuadamente los inhaladores, cumple correctamente con el tratamiento pautado y que se han descartado comorbilidades y factores agravantes asociados, se debe proceder, tal y como recomiendan las guías de práctica clínica, a realizar una escalada terapéutica, añadiendo al tratamiento que estaba recibiendo el paciente (combinación de GCI/LABA a dosis elevadas) uno de los siguientes fármacos: antileucotrieno, tiotropio o teofilina. Si no se alcanza el control a pesar de esta estrategia terapéutica se deberá derivar al paciente a Atención especializada (Neumología o Alergia según proceda).

Para conseguir un tratamiento correcto con garantías es necesario organizar en los centros de salud un plan de atención al paciente con asma en consultas programadas con un seguimiento regular, formar a los pacientes en educación y en autocontrol,

Tabla 1. Diagnóstico diferencial y enfermedades que pueden confundirse con asma en el adulto.

Pseudoasma		Pruebas complementarias	
Orgánicas	Vías superiores	Tumores traqueales	Espirometría con asa inspiratoria TAC inspiración/expiración vía superior
		Anomalías congénitas de vías aéreas	
		Anomalías congénitas vasculares	
		Traqueobroncomalacia	
		Policondritis recidivante idiopática	
		Amiloidosis traqueal	
		Estenosis de vías aéreas asociadas a EII	
		Bocio endotorácico	
		Mediastinitis fibrosantes crónicas	
		Disfunción de cuerdas vocales	
Vías inferiores	Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	TACAR de tórax Pletismografía y difusión	
	Bronquiolitis obliterante	TACAR de tórax en inspiración/expiración Pletismografía/atrapamiento aéreo	
	Fibrosis quística	Test del sudor	
	Bronquiectasias	TACAR de tórax	
	Aspergilosis broncopulmonar alérgica	IgE total y específica a <i>aspergillus</i> /precipitinas	
	Síndromes eosinofílicos pulmonares	ANCAp/biopsia órganos afectados Fibrobroncoscopia (lavado broncoalveolar)	
Disneas funcionales o psicógenas		Cuestionario de hiperventilación de Nijmegen Valoración psicológica	
Enfermedades de otros órganos	Insuficiencia cardiaca congestiva	TACAR de tórax ECG/ecocardiograma	

ANCAp: anticuerpos perinucleares anticitoplasma de los neutrófilos; ECG: electrocardiograma; EII: enfermedad inflamatoria intestinal; IgE: inmunoglobulina E; TACAR: tomografía axial computerizada de alta resolución; TAC: tomografía axial computerizada.

Adaptado de GARCÍA-SALMONES MARTÍN M, et al; Grupo de Asma de Neumomadrid (2011) «Asma de control difícil: factores predisponentes y factores agravantes». Rev Patol Respir, 14(1), pp. 26-32.

contando con la participación de la enfermería, y disponer del material diagnóstico y educativo necesario para prestar la atención, así como proporcionar a los profesionales la formación y actualización necesarias para proporcionar una atención de calidad. El tratamiento del asma incluye el seguimiento clínico regular, la educación en el autocontrol, medidas para evitar los desencadenantes y tratamiento farmacológico.

3. Criterios de derivación desde Atención Primaria a Atención Especializada

3.1. Asma grave y asma no controlada

Los médicos de Atención Primaria y Urgencias juegan un papel crucial en la identificación y derivación de pacientes con asma grave no controlada, ya que suelen

Tabla 2. Comorbilidades, agravantes y desencadenantes asociados a mal control del asma.

Comorbilidad	Pruebas diagnósticas	Tratamiento
Enfermedad rino-sinusal	<ul style="list-style-type: none"> • Rinoendoscopia • TAC senos paranasales 	<ul style="list-style-type: none"> • Antileucotrienos • Corticoides nasales • Lavados salinos nasales • Antihistamínicos • Cirugía nasal
Reflujo gastroesofágico	<ul style="list-style-type: none"> • pH-metría/manometría esofágica • Ensayo terapéutico con IBP 	<ul style="list-style-type: none"> • Medidas higiénico-dietéticas • IBP, procinéticos • Intervención quirúrgica
Obesidad	IMC	<ul style="list-style-type: none"> • Pérdida de peso • Cirugía bariátrica
SAHS	Polisomnografía	<ul style="list-style-type: none"> • CPAP • Pérdida de peso
Psicopatología (ansiedad, depresión)	Evaluación psicológica/psiquiátrica	<ul style="list-style-type: none"> • Psicoterapia • Tratamiento específico
Disnea funcional	Cuestionario de Nijmegen	<ul style="list-style-type: none"> • Psicoterapia • Reeducación respiratoria
Disfunción de las cuerdas vocales	Laringoscopia en la crisis o provocación con metacolina/ejercicio	Rehabilitación logofoniatría
Fármacos: AINE, IECA, β-bloqueantes no selectivos	Anamnesis	Retirada
Tabaquismo	<ul style="list-style-type: none"> • Anamnesis • Cooximetría 	Deshabitación
Alergia	Pruebas de alergia (prick-test, IgE, pruebas de exposición)	<ul style="list-style-type: none"> • Medidas específicas de evitación alérgica • Inmunoterapia específica • Biológicos

TAC: tomografía axial computarizada; IBP: inhibidores de la bomba de protones; IMC: índice de masa corporal; SAHS: síndrome de apnea-hipopnea del sueño; CPAP: presión positiva continua de la vía aérea; AINE: antiinflamatorios no esteroideos; IECA: inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina; IgE: inmunoglobulina E.

Modificado de CISNEROS, SC; et al. «Guidelines for severe uncontrolled asthma». Arch Bronconeumol, 51, pp. 235-46.

acudir con frecuencia a estos profesionales debido a las exacerbaciones que presentan, por tanto, es muy importante identificar a estos pacientes que son candidatos a ser derivados a Atención especializada:

- En ausencia de exacerbaciones el paciente presenta un mal control sintomático, definido por ACT < 20 o ACQ > 1,5 puntos, de forma repetida en dos visitas, después de adecuar el tratamiento controlador y de comprobar una buena adhesión al mismo.
- Presenta dos o más exacerbaciones graves en el año previo, definidas como aquéllas que han precisado tandas de corticoides sistémicos de más de 3 días cada una.
- Presenta una exacerbación muy grave el año previo, definida como aquélla que ha precisado hospitalización, estancia en UCI o ventilación mecánica.

- Presenta una limitación al flujo aéreo no objetivada con anterioridad o que ha empeorado, definida por una relación volumen espiratorio forzado en el primer segundo / capacidad vital forzada (FEV1/FVC) $< 0,7$ o un FEV1 post-broncodilatación $< 80\%$ del valor predicho.
- Empeora al descender las dosis altas de glucocorticoide inhalado o de glucocorticoide sistémico.
- Sospecha de asma grave que precisa tratamiento con fármacos biológicos

3.2. Imposibilidad para confirmación del diagnóstico de asma en AP

- 3.2.1. En AP no sea posible realizar una espirometría con test de broncodilatación con los estándares de calidad necesarios.
- 3.2.2. No se haya podido confirmar el diagnóstico de asma con la espirometría o la variabilidad del FEM.
- 3.2.3. Para objetivar la presencia de hiperrespuesta bronquial mediante pruebas de broncoconstricción o de inflamación bronquial, medida por la FeNO, si no se ha podido llegar al diagnóstico con las pruebas previas.
- 3.2.4. Sospecha de enfermedades que pueden confundirse con asma (Tabla 1).

3.3. Estudio de las comorbilidades y determinados desencadenantes cuando no pueda completarse desde AP.

En la Tabla 2 recordamos que se muestran las principales comorbilidades que requieren un estudio, las pruebas diagnósticas necesarias, así como el manejo de las mismas.

4. Manejo en centros o unidades especializadas en asma

4.1. Generalidades

El objetivo principal del tratamiento del asma es lograr 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 y los efectos secundarios

de la medicación. El tratamiento del asma se configura en un ciclo continuo que consta de evaluación, ajuste del tratamiento y revisión de la respuesta.

Ante la sospecha de AGNC, el primer reto que debemos asumir sería el del diagnóstico de asma grave y este debe realizarse en unidades o centros especializados en asma, mediante un abordaje multidisciplinar que se llevará a cabo de forma secuencial, en una serie de visitas de seguimiento, durante un tiempo no inferior a 6 meses.

Para la GEMA, el término AGNC aglutina dos variedades:

- Asma difícil de tratar. Es el AGNC por causas externas a la propia enfermedad. Básicamente por el bajo cumplimiento del tratamiento, la presencia de comorbilidades, los agravantes y la exposición a desencadenantes.
- Asma refractaria al tratamiento. Son el resto de los casos de AGNC en los que, tras descartar los factores externos de un asma de difícil control, la enfermedad sigue sin estar controlada por la respuesta parcial al tratamiento

Las primeras medidas a adoptar valoran fundamentalmente las características clínicas (edad de inicio, síntomas alérgicos, afectación de la vía aérea superior, IMC, existencia de EREA, prick-test), pruebas funcionales respiratorias (espirometría con prueba broncodilatadora y broncoconstrictora) y biomarcadores (eosinófilos, IgE y periostina en sangre, eosinófilos y neutrófilos en el esputo inducido, FENO), siendo los pacientes clasificados según los distintos fenotipos de asma grave.

La clasificación en fenotipos tiene como objetivo identificar al paciente específico candidato a recibir un tratamiento concreto. En la actualidad no se dispone de biomarcadores específicos para cada fenotipo/endotipo.

4.2. Fenotipos del asma grave no controlada

El asma grave constituye un síndrome heterogéneo con múltiples variantes clínicas. En las últimas dos décadas, se han estudiado intensamente y se han ido descubriendo los fenotipos de AGNC (Tabla 3). Se define fenotipo como una característica observable del asma grave que puede estar asociada con un mecanismo subyacente llamado endotipo.

Establecer el fenotipo de asma en los pacientes con AGNC constituye parte de la acción diagnóstica o evaluativa a realizar en dichos enfermos, pues puede conllevar un tratamiento diferencial y tener implicaciones pronósticas.

Los estudios basados en análisis bioestadísticos de agrupaciones de casos, atendiendo a la historia natural, patobiología, características clínicas (edad, inicio, síntomas alérgicos, afectación de vía respiratoria superior, índice de masa corporal [IMC], enfermedad respiratoria exacerbada por ácido acetilsalicílico [EREA]), función pulmonar, biomarcadores (eosinófilos en sangre y esputo, Inmunoglobulina E [IgE], fracción de óxido nítrico exhalado [FENO], neutrófilos en esputo inducido) y respuesta terapéutica han identificado la existencia de diferentes fenotipos. Se han definido 2 patrones inflamatorios: T2 (presente en el asma alérgica y eosinofílica) y no T2. En la práctica clínica destacan 3 fenotipos de AGNC con implicaciones en la decisión terapéutica:

- Fenotipo alérgico-T2.
- Fenotipo eosinofílico-T2.
- Fenotipo no T2

No obstante, ambos fenotipos T2 suelen mostrar cierto grado de superposición.

Tabla 3. Fenotipos de asma grave.

Fenotipos	Características clínicas	Biomarcadores	Tratamiento
Alérgica (T2)	Síntomas alérgicos + Sensibilización a alérgeno (Prick test y/o IgE específica)	IgE específica Citocinas Th2 Periostina Eosinófilos y neutrófilos en esputo	Glucocorticoides Omalizumab Anti-IL-5/Anti-IL-5Rα (mepolizumab, reslizumab, benralizumab) Dupilumab
Eosinofílica (T2)	Rinosinusitis crónica/poliposis nasal EREA Corticodependiente o insensible a glucocorticoides	Eosinófilos en sangre y esputo IL-5 Cisteinil-leucotrienos	ARLT Anti-IL-5/Anti-IL-5Rα (mepolizumab, reslizumab, benralizumab) Dupilumab
No T2	Menor FEV ₁ Mayor atrapamiento Antecedente de tabaquismo	Neutrófilos o paucigranulocítica en esputo Activación TH17 IL-8	Azitromicina

IgE: inmunoglobulina E; EREA: enfermedad respiratoria exacerbada por ácido acetilsalicílico; FEV₁: volumen espiratorio forzado en el primer segundo

Fuente: Guía GEMA 5.1 www.gemasma.com

4.2.1. Asma alérgica (T2)

Supone un 40-50 % de las asmas graves y tiene una base atópica, caracterizada por la activación de las células T *colaboradoras* tipo 2 (Th2), la producción de interleucina (IL) 4, IL-5 e IL-13 y el cambio de isotipo en los linfocitos B hacia la producción de IgE. Cursan con un patrón inflamatorio eosinofílico puro o mixto (eosinofilia y neutrofilia) en el esputo. La periostina (una proteína de la matriz celular inducida por la IL-13), que puede medirse en la sangre y las secreciones bronquiales, y la fracción de óxido nítrico exhalado son buenos biomarcadores de la variante T2 “elevada”. El diagnóstico requiere la demostración de la sensibilización a un alérgeno y el desencadenamiento de la sintomatología con la exposición al mismo.

4.2.2. Asma eosinofílica (T2)

Supone algo más del 25 % de las asmas graves y se caracteriza por la presencia de eosinófilos en las biopsias bronquiales y en el esputo, a pesar de un tratamiento con dosis altas de glucocorticoides. Pueden cursar con rinosinusitis crónica y pólipos nasales. Un subgrupo desarrolla EREA. Aunque su prevalencia de atopia es menor, la IgE y la FENO pueden estar elevadas. En su patogenia están implicadas alteraciones en el metabolismo del ácido araquidónico. Una elevada producción de IL-5 puede explicar la inflamación eosinofílica en ausencia del clásico mecanismo T2 mediado por la alergia.

4.2.3. Asma No T2

Cursa sin eosinofilia, ni en sangre periférica, ni en esputo. Con frecuencia muestra perfil paucigranulocítico, neutrofilia, escasa eosinofilia local, niveles bajos de FENO y una pobre respuesta a los glucocorticoides. Se puede acompañar de limitación crónica del flujo aéreo con importante atrapamiento y, frecuentemente, el antecedente de tabaquismo.

Se debe tener en cuenta que los marcadores de inflamación de fenotipo T2 pueden estar suprimidos por el tratamiento con GCO, por lo que se recomienda que la determinación de éstos, se realice preferiblemente previamente al inicio de terapia con GCO o con la menor dosis posible de éstos y, al menos en tres ocasiones (por ejemplo, durante una exacerbación), antes de asumir que un paciente presenta un asma del fenotipo no T2. En los pacientes corticodependientes es importante comprobar los valores históricos.

La GINA considera la posibilidad de inflamación refractaria de tipo 2 si se encuentra alguno de los siguientes hallazgos mientras el paciente está tomando GCI a dosis altas o GCO a diario:

- Eosinófilos en sangre $\geq 150/\mu\text{l}$, y/o FENO $\geq 20\text{ppb}$, y/o
- Eosinófilos en esputo $\geq 2\%$, y/o
- El asma está clínicamente inducida por alérgenos.

4.3. ¿Qué terapias biológicas disponemos en el tratamiento del Asma Grave No Controlada?

En la Tabla 4 se detallan los diferentes anticuerpos monoclonales disponibles para el tratamiento del AGNC en pacientes que permanecen sin control, a pesar de estar utilizando altas dosis de corticosteroides inhalados y broncodilatadores de acción prolongada o corticosteroides orales, junto a sus principales características.

En el asma grave refractaria, tanto la comprensión de los mecanismos fisiopatológicos subyacentes de inflamación de las vías respiratorias y la identificación de biomarcadores adecuados en pacientes individuales son fundamentales para poder orientar la utilización de los productos biológicos y anticuerpos monoclonales que se dirigen a los procesos patológicos específicos.

4.3.1. Anticuerpo monoclonal anti-IgE (*Omalizumab*).

El *omalizumab* fue el primer fármaco monoclonal con la indicación de asma grave alérgico utilizado en nuestro país en el año 2006, que ha demostrado su eficacia en los ensayos aleatorizados controlados (EAC), reduciendo las exacerbaciones graves, la intensidad de los síntomas, el uso de GCI inhalados y en la mejoría de la calidad de vida. Está indicado en AGNC alérgica con sensibilización a alérgenos perennes en pacientes > 6 años con valores de IgE total entre 30-1.500 UI. La dosis varía en función del nivel de IgE y del peso corporal y la vía de administración es subcutánea (sc) cada 2 o 4 semanas. Evita la unión de la IgE a los receptores de alta y baja afinidad.

4.3.2. Inhibidores de la interleucina 5 (*Mepolizumab*, *Reslizumab* y *Benralizumab*)

La interleucina (IL)-5 es una citoquina hematopoyética producida por diversas células como linfocitos Th2, eosinófilos, basófilos, mastocitos y células T

natural killer, y es la principal citoquina moduladora de los eosinófilos. La IL-5 promueve la quimiotaxis, la activación y la degranulación de los eosinófilos, además de disminuir su apoptosis y prolongar su supervivencia. El receptor de la IL-5 (IL-5R) se expresa tanto en basófilos como en eosinófilos, y está compuesto por 2 subunidades: una subunidad (IL-5R), específica para IL-5, y una subunidad-c (IL-5Rc) que es responsable de la señal de transducción y está compartida con las subunidades del receptor específicas de los receptores de IL-3 y del factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF). Se han desarrollado dos anticuerpos monoclonales para neutralizar la interleucina 5 (IL-5), mepolizumab y reslizumab, y otro, que bloquea la subunidad del receptor de IL-5 (IL-5R), benralizumab.

El **Mepolizumab** es un AcMo IgG1 antiinterleucina 5 (anti-IL-5) humanizado, que se une a la IL-5 libre con alta afinidad y especificidad para prevenir que esta IL se una a la cadena del receptor de la IL-5 en la superficie de los eosinófilos. En los EAC ha demostrado disminución de exacerbaciones en pacientes con > 300 eosinófilos/ μl en sangre en el año previo o con $> 150/\mu\text{l}$ en el momento del tratamiento, pero con valores históricos elevados. Un análisis *post hoc* mostró una mayor reducción de exacerbaciones (70 %) en el grupo con más de 500 eosinófilos/ μl . Asimismo, ha resultado ser eficaz en la reducción de la dosis de GCO en pacientes en tratamiento de mantenimiento con glucocorticoides sistémicos. Está indicado en pacientes con asma eosinofílica > 6 años, a dosis de 100 mg SC cada 4 semanas > 12 años y de 40 mg SC cada 4 semanas entre 6-11 años.

El **Reslizumab** es una IgG2 humanizada, que se administra por vía intravenosa, y reduce los eosinófilos en el esputo de pacientes con asma eosinofílica que está mal controlada con GCI a dosis altas en comparación con el placebo. Es un anticuerpo monoclonal frente a IL-5, que ha mostrado una reducción significativa de las exacerbaciones y mejoría en las variables de control actual en asma grave con > 400 eosinófilos/ μl . La eficacia es independiente de la sensibilización alérgica. Sin embargo, no existen estudios que demuestren reducción de dosis de GCO. Está indicado en pacientes con asma eosinofílica > 18 años a dosis de 3 mg/kg IV cada 4 semanas.

El **Benralizumab** es un AcMo IgG1 humanizado, que se une a la subunidad α del receptor de la IL-5 impidiendo su activación e induce la eliminación directa (por citotoxicidad celular mediada por Ac) de eosinófilos y basófilos a través de las células NK; por lo que se conoce como efecto antieosinófilo. En los EAC

pivotales realizados en AGNC eosinofílica, ha demostrado reducción de exacerbaciones graves, mejoría de la función pulmonar (FEV₁) y una disminución de los síntomas de asma, particularmente en los pacientes con eosinófilos > 300/μl o con > 150/μl que recibían GCO de mantenimiento. Está indicado en pacientes con asma eosinofílica > 18 años a dosis de 30 mg sc cada 4 semanas las primeras 3 dosis y luego cada 8 semanas. También ha demostrado reducción significativa de dosis de GCO

4.3.3. Tratamiento contra IL-4 e IL-13 (Dupilumab)

La IL-4 y la IL-13 constituyen una importante diana terapéutica en el asma, ya que tienen un papel muy relevante en las respuestas de los linfocitos Th2 y en el cambio de isotipo de los linfocitos B para la síntesis de IgE, además de intervenir en la selección de mastocitos.

El **Dupilumab** es un anticuerpo monoclonal que se une al receptor α de la IL-4, produciendo bloqueo tanto de la IL-4 como de la IL-13. Los EAC efectuados mostraron una reducción de exacerbaciones, mejoras en la calidad de vida, del control de síntomas y de la función pulmonar (FEV₁), en pacientes con asma moderada a grave no controlada. Estas mejoras también se observaron en pacientes con eosinófilos en sangre periférica entre 150 y 300/μl con FENO > 25 ppb, si bien fue mayor en los pacientes con \geq 300/μl y/o FENO > 50 ppb. Está indicado en pacientes > 12 años con AGNC que cursan con recuentos altos de eosinófilos y/o FENO. La actividad biológica de dupilumab se reflejó en una marcada disminución del FeNO y de los niveles séricos de TARC (thymus and activation regulated chemokine), eotaxina-3 e IgE.

4.4. ¿Cómo y cuándo emplear las terapias biológicas?

Atendiendo al nivel de eosinófilos en sangre o esputo y a la presencia de clínica alérgica relevante con sensibilidad demostrada a aeroalérgenos perennes se elegirá uno de los anticuerpos monoclonales disponibles (fig. 3)

En el documento de consenso de Asma grave de Separ (actualización de 2020), se establecen una serie de recomendaciones en relación con el tratamiento con monoclonales del paciente con asma grave, que son:

- Se debe realizar una valoración objetiva del cumplimiento terapéutico antes de iniciar un tratamiento con anticuerpos monoclonales.

Tabla 4. Biológicos aprobados en el tratamiento del AGNC y sus características.

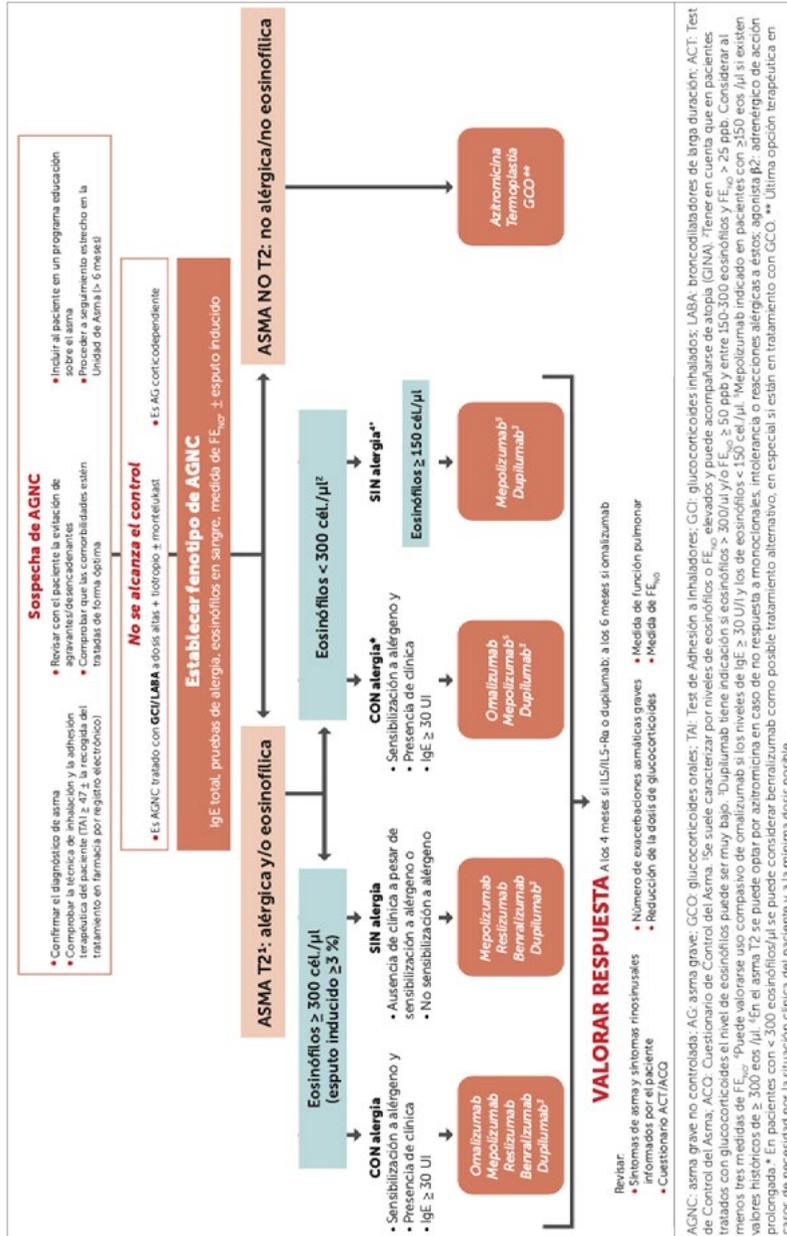
Fenotipos	Características clínicas	Biomarcadores	Tratamiento
Alérgica (T2)	Síntomas alérgicos + Sensibilización a alérgeno (Prick test y/o IgE específica)	IgE específica Citocinas Th2 Periostina Eosinófilos y neutrófilos en esputo	Glucocorticoides Omalizumab Anti-IL-5/Anti-IL-5R α (mepolizumab, reslizumab, benralizumab) Dupilumab
Eosinofílica (T2)	Rinosinusitis crónica/poliposis nasal EREA Corticodependiente o insensible a glucocorticoides	Eosinófilos en sangre y esputo IL-5 Cisteinil-leucotrienos	ARLT Anti-IL-5/Anti-IL-5R α (mepolizumab, reslizumab, benralizumab) Dupilumab
No T2	Menor FEV ₁ Mayor atrapamiento Antecedente de tabaquismo	Neutrófilos o paucigranulocítica en esputo Activación TH17 IL-8	Azitromicina

IgE: inmunoglobulina E; EREA: enfermedad respiratoria exacerbada por ácido acetilsalicílico; FEV₁: volumen espiratorio forzado en el primer segundo

Fuente: Guía GEMA 5.1 www.gemasma.com

- Los resultados obtenidos con omalizumab, mepolizumab, reslizumab, benralizumab y dupilumab son similares, si bien las poblaciones estudiadas no son exactamente superponibles.
- En los asmáticos graves no controlados sensibilizados a un alérgeno estacional (con clínica estacional o persistente) el omalizumab podría ser una alternativa (indicación: uso compasivo).
- En la mayoría de los pacientes con AGNC de fenotipo alérgico el omalizumab es la primera opción de tratamiento, independientemente de la concentración de eosinófilos. – En AGNC de fenotipo eosinofílico de inicio tardío están indicados los fármacos anti-IL-5 como primera opción.
- En los pacientes que no responden adecuadamente a un primer monoclonal se debe valorar el cambio a otro, considerando las evidencias en cuanto a efectividad y seguridad de cada uno en este contexto para cada paciente en concreto.
- En asmáticos graves no controlados alérgicos con recuentos de eosinófilos entre 300 y 400 células/ μ l en los que ha fracasado el omalizumab, los anti-IL-5 son una alternativa válida.

Fig. 3. Tratamiento del AGNC según fenotipo inflamatorio.



Fuente: Guía GEMA 5.1 www.gemasma.com

- En los asmáticos graves no controlados eosinofílicos no alérgicos con IgE superior a 30 UI/ml en los que han fracasado los anti- IL-5, el omalizumab podría ser una alternativa (indicación: uso compasivo).
- La decisión última de la elección de un monoclonal concreto para un paciente corresponde exclusivamente a los especialistas neumólogos o alergólogos. Esto no es óbice para que existan comisiones multidisciplinares en las que participen además otros profesionales que evalúen los tratamientos con criterios de eficiencia.

4.5. Glucocorticoides sistémicos

Los glucocorticoides orales se han asociado con frecuentes efectos adversos. Las complicaciones están relacionadas con la dosis y la resistencia a la respuesta al tratamiento, y se ha documentado que esto aumenta el coste del manejo de la enfermedad. Es de destacar que hasta un 93% de los pacientes con asma grave presentan algún efecto secundario debido a los corticoides orales, y los pacientes tratados con corticoides orales administrados en tandas no están exentos de riesgo. Sin embargo, en algunos pacientes con AGNC hay que recurrir a los GCO en situaciones de exacerbación.

Los pacientes que requieren ciclos de GCO no están exentos de padecer efectos adversos, y el hecho de recibir > 4 ciclos de GCO en un año o > 30 días al año, aumenta el riesgo de padecerlos. Debe valorarse siempre acompañar la administración de glucocorticoides por vía sistémica a la prevención o tratamiento de la osteoporosis.

La GEMA recomienda la adición de glucocorticoides orales en los pacientes cuya asma permanezca mal controlada como último recurso (escalón 6), para los casos en los que no se alcance el control con otros fármacos de mantenimiento (antagonistas de los receptores de los leucotrienos [ARLT], tiotropio, teofilina, anticuerpos monoclonales) y siempre a la dosis más baja eficaz y durante el mínimo tiempo posible.

Se ha demostrado que la inyección intramuscular de triamcinolona (Trigón® depot 40 mg) en asmáticos con insensibilidad a glucocorticoides mejora el control, reduce los eosinófilos en el esputo, aumenta el FEV₁ y previene las exacerbaciones. Las razones para su eficacia pueden incluir el refuerzo de la adherencia o la mayor potencia de la triamcinolona comparada con otros glucocorticoides de uso clínico.

La triamcinolona puede considerarse una opción útil para el tratamiento de pacientes con asma grave e inestable con poca o ninguna respuesta a la prednisona.

4.6. Tratamiento del asma no T2

En los pacientes en los que no hay evidencias de la presencia de marcadores de inflamación T2, se deberá optar por otras alternativas terapéuticas.

4.6.1. Azitromicina

Dado su efecto inmunomodulador, los macrólidos han sido probados en el asma, con resultados dispares. El estudio AMAZES constató que *azitromicina*, administrada a dosis de 500 mg vo 3 veces a la semana durante 48 semanas, reducía las exacerbaciones y mejoraba la calidad de vida independientemente del fenotipo inflamatorio.

Se puede intentar tratamiento con azitromicina en pacientes mal controlados con triple terapia, especialmente si no reúnen criterios para un tratamiento biológico y cuando el objetivo terapéutico principal sean las exacerbaciones.

4.6.2. Termoplastia bronquial

Procedimiento broncoscópico que reduce la capa muscular lisa bronquial mediante aplicación de calor por radiofrecuencia.

Los resultados de los estudios efectuados mostraron, en pacientes con asma moderada y grave, una mejoría significativa de la calidad de vida, del control y una reducción de las exacerbaciones. La eficacia sobre la reducción de crisis se mantiene tras 5 años de aplicar el procedimiento.

Constituye una opción terapéutica que podría ser recomendable en pacientes con fenotipos de AGNC no subsidiarios de tratamiento con fármacos biológicos, o en los que estos hayan fracasado, en unidades de asma con experiencia y pacientes sin contraindicación para la técnica.

5. Seguimiento del asma grave

Por su condición de cronicidad, el asma requiere asistencia médica periódica en todos los niveles de gravedad. Este principio general resulta, sin duda, de obligado

cumplimiento cuando nos enfrentamos a un asma grave. En esas visitas de seguimiento se interroga al paciente y se le realizan determinadas pruebas funcionales, analíticas o radiológicas con el fin de abarcar diversos objetivos:

- Conocer el momento actual del proceso y compararlo con las condiciones previas para determinar si hay mejoría, empeoramiento o estabilidad.
- Prevenir (en la medida de lo posible) los problemas que puedan presentarse.
- Realizar un control clínico de los síntomas.
- Evitar agudizaciones y limitaciones en la vida diaria.
- Evaluar la situación de las comorbilidades ya conocidas y descartar la existencia de nuevas patologías concomitantes.
- Valorar la respuesta al tratamiento pautado comprobando su cumplimiento y el uso adecuado de los dispositivos de inhalación.
- Establecer un pronóstico.
- A la luz de todo lo anterior, planificar la atención terapéutica futura.

Las guías son muy ambiguas en lo referente al periodo de tiempo que debe mediar entre visita y visita y las pruebas a realizar obligatoriamente. Ello no debería sorprendernos, ya que es muy difícil agrupar bajo recomendaciones comunes toda la posible variedad de pacientes en lo referente a su gravedad, tratamiento y circunstancias personales. No obstante, la GEMA recomienda un control del paciente con periodicidad trimestral en asma persistente grave.

Es recomendable en cada visita de revisión de pacientes con asma grave hacer una estimación de los síntomas mediante el uso de cuestionarios validados (ACT y ACQ), la realización de espirometría y el control del cumplimiento terapéutico y la técnica de inhalación. Hoy por hoy, ninguna guía contempla la obligación de medir biomarcadores de inflamación para estimar a situación clínica del paciente.

Se asume que los efectos del tratamiento sobre los síntomas y el FEV1 deberían ser evidentes a los 3 meses, y por ello se propone este periodo de tiempo para reevaluar la respuesta al tratamiento inhalado. En el caso de pacientes tratados con anticuerpos monoclonales, se postulan 4 meses para una primera valoración de respuesta clínica, funcional e inflamatoria. Finalmente, para comprobar la eficacia en la reducción de exacerbaciones es preciso alargar el horizonte temporal hasta 12 meses.

No existe en la actualidad una herramienta que permita graduar la respuesta a los anticuerpos monoclonales en el asma grave. La Tabla 4 se aporta como

sugerencia orientativa, a la espera de evidencia científica que ayude a evaluar la respuesta a este tipo de fármacos.

En cualquier caso, resulta evidente que el seguimiento del asma grave es un proceso continuo que exige una dedicación y una preparación capaces de dar respuestas coherentes, planificadas y personalizadas. En este sentido, la creación de unidades especializadas de asma dotadas de medios y personal sanitario experto aparece como una opción muy razonable, tanto desde la perspectiva de eficiencia para el sistema como desde la perspectiva de mejora de resultados para el paciente, ello no impide la realización de revisiones en AP con la finalidad de reforzar la adhesión al tratamiento y revisar la técnica inhalatoria.

Tabla 5. Sugerencias para la evaluación de la respuesta a anticuerpos monoclonales.

	Exacerbaciones *	ACT	FEV ₁	Corticoides sistémicos
No respuesta	Igual o aumento	Aumento < 3 puntos	Aumento < 10% y 100 ml	Disminución < 50%
Respuesta parcial	<ul style="list-style-type: none"> • Reducción < 50% • ≥ 2 exacerbaciones graves en 12 meses 	<ul style="list-style-type: none"> • Aumento < 3 puntos • Puntuación total < 20 	<ul style="list-style-type: none"> • Aumento > 10% y 100 ml • FEV₁ < 80% 	<ul style="list-style-type: none"> • Disminución de dosis > 50% • Sin retirada de GCO
Control	≤ 1 exacerbación grave en 12 meses	Puntuación total ≥ 20	FEV ₁ < 80%	Retirada de GCO
Respuesta completa	Sin exacerbaciones en 12 meses	Puntuación total ≥ 20	FEV ₁ ≥ 80%	Retirada de GCO

ACT: Asthma Control Test; FEV₁: volumen espirado forzado en el primer segundo; GCO: glucocorticoides sistémicos.
 *Considerar el número de exacerbaciones previas.

Fuente: ALVAREZ, FJ. (2020). «Documento de consenso de asma grave en adultos. Actualización 2020». Open Respiratory Archives 2(3), pp. 158–174.

6. Conclusiones.

El asma es una enfermedad crónica que, sobre todo en los pacientes más graves, origina un gran consumo de recursos sanitarios, por lo que supone una elevada carga económica para el sistema sanitario y también para los propios pacientes y sus familias.

El abordaje multidisciplinar, la coordinación entre niveles asistenciales, la implicación del paciente y una buena gestión de los recursos socio-sanitarios son los elementos esenciales para conseguir una red asistencial integrada que proporcione una atención de calidad. Por ello la coordinación entre Atención Primaria,

Neumología y Alergología es fundamental para garantizar una óptima atención al paciente asmático que asegure la continuidad asistencial y disminuya la variabilidad en la práctica clínica.

En el asma grave se pueden definir diferentes fenotipos, cada uno de ellos con diferentes vías moleculares subyacentes que pueden dar lugar a diferentes respuestas al tratamiento.

En los últimos años han aparecido una serie de terapias biológicas en el tratamiento del asma grave que nos ha ayudado a controlar la misma y mejorar la calidad de vida de los pacientes, debiendo ser los comités multidisciplinares los que valoren e identifiquen de forma personalizada cuál es la mejor opción terapéutica para ellos.

7. Bibliografía

- 1) ALVAREZ, FJ. (2020). «Documento de consenso de asma grave en adultos. Actualización 2020». *Open Respiratory Archives* 2(3), pp. 158–174
- 2) BLANCO APARICIO, M. (2019). «Criterios de derivación en asma: Documento de consenso». *Med Gen Fam.* 8(1), PP. 32-40
- 3) CASTRO, M. (2014). «Benralizumab, an anti-interleukin 5 receptor monoclonal antibody, versus placebo for uncontrolled eosinophilic asthma: a phase 2b randomised dose-ranging study», *Lancet Respir Med*, pp. 879–890.
- 4) CASTRO, M. (2015). «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* 3(5), pp. 355–366.
- 5) CHARRIOT, J (2016). «Future treatment for asthma», *Eur Respir Rev* 25, pp. 77–92.
- 6) CHUNG, KF. (2014). «ERS/ATS Guidelines on severe asthma», *Eur Respir J* 43, pp. 343–373
- 7) CISNEROS, C. (2015). «Normativa sobre asma grave no controlada», *Arch Bronconeumol* 51(5), pp. 235–246.
- 8) GLOBAL INITIATIVE FOR ASTHMA (GINA) (2021). «Global strategy for asthma management and prevention: NHLBI/WHO workshop report».

- Bethesda: National Institutes of Health, National Heart, Lung and Blood Institute .. Updated 2021. Disponible en: <http://www.ginasthma.org>
- 9) GUÍA ESPAÑOLA PARA EL MANEJO DEL ASMA (GEMA) 5.1 (2021). «Guía española para el manejo del asma». Madrid: Luzón 5, S.A. Disponible en: <http://www.gemasma.com>
 - 10) LOMMATZSCH, M. (2016). «Novel strategies for the treatment of asthma». *Allergo J In* 25, pp. 11–17.
 - 11) NATHAN, H. (2014). «Monoclonal antibodies for the treatment of refractory asthma» *Curr Opin Pulm Med* 20, pp. 87–94
 - 12) ORTEGA, HG. (2014). «Mepolizumab treatment in patients with severe eosinophilic asthma», *N Engl J Med* 371, pp. 1198-207.
 - 13) PAVORD, I. (2019). «Severe T2-high asthma in the biologics era: European experts' opinión». *Eur Respir Rev* 28: 190054.
 - 14) PEREZ, G. (2015). «Asma grave no controlado: nuevos horizontes terapéuticos de futuro» en M. Alcántara (coordinador), *Nuevas fronteras en las enfermedades alérgicas respiratorias*, Sevilla: Universidad Internacional de Andalucía, pp. 202-215.
 - 15) PEREZ, G. (2019). «Manejo actual del paciente con asma grave mal controlado» en M. Alcántara (coordinador), *Hacia un mejor control de nuestros pacientes con asma*, Sevilla: Universidad Internacional de Andalucía, pp. 149-160.
 - 16) QUIRCE, S. (2017). «Biologics in the treatment of severe asthma», *Allergol Immunopathol (Madr)* 45(S1):45-49
 - 17) THOMSON, N.C. (2014). «Novel therapies targeting eosinophilic inflammation in asthma», *Clinical& Experimental Allergy* 44, pp. 462–468.
 - 18) WENZEL, S. (2013). «Dupilumab in persistent asthma with elevated eosinophil levels», *N Engl J Med* 368, pp. 2455–2466.