

Protocolo diagnóstico y terapéutico del asma de difícil control

M. Alonso Villares*, A. Ruiz Peña, S. Sánchez González y S. Sánchez Fraga

Servicio de Neumología. Hospital Universitario Príncipe de Asturias. Alcalá de Henares. Madrid. España.

Palabras Clave:

- Asma de difícil control
- Fenotipo
- Anticuerpos monoclonales

Keywords:

- Difficult-to-control asthma
- Phenotype
- Monoclonal antibodies

Resumen

El asma grave de difícil control o no controlada viene determinada por la imposibilidad de controlar síntomas y exacerbaciones pese a emplear glucocorticoides inhalados en dosis altas y un agonista beta-2 de acción larga el año previo o glucocorticoides orales durante 6 o más meses en el último año sin llegar a controlarse. El primer paso que se debe dar en estos pacientes es descartar otras enfermedades concomitantes, comprobar que cumplen la pauta de tratamiento y diferenciar cuál es su fenotipo (asma T2 alérgica o eosinofílica, o asma no T2) según sus características clínicas y analíticas. En función de dicho fenotipo, se podrá administrar un tratamiento biológico mediante anticuerpos monoclonales anti-IgE (omalizumab), anti-IL-5 (mepolizumab, reslizumab y benralizumab) o anti-IL-4/IL-13 (dupilumab) en los subtipos de asma T2. Para tratar el tipo no T2 puede considerarse la termoplastia endobronquial, los corticoides sistémicos e incluso la azitromicina.

Abstract

Diagnostic and treatment protocol for difficult-to-control asthma

Severe difficult-to-control or uncontrolled asthma is defined as the impossibility of controlling symptoms and exacerbations despite using high-dose inhaled corticosteroids and a long-acting beta2-agonist in the previous year, or oral glucocorticoids for six months or more of the last year. The first step to take with these patients is to rule out other concomitant diseases, verify their compliance with the indicated treatment, and differentiate which phenotype they have (T2 allergic or eosinophilic asthma or non-T2 asthma) according to their clinical and blood test characteristics. Based on said phenotype, biologic treatment can be administered via anti-IgE (omalizumab), anti-IL-5 (mepolizumab, reslizumab, and benralizumab), or anti-IL-4/IL-13 (dupilumab) monoclonal antibodies in T2 asthma subtypes. To treat non-T2 type asthma, bronchial thermoplasty, systemic glucocorticoids, or even azithromycin can be considered.

Introducción

El asma de difícil control o asma grave no controlada es aquella enfermedad asmática que persiste mal controlada pese a recibir tratamiento con una combinación de glucocorticoides inhalados (GCI) y un beta-2 agonista de larga duración [*long-acting beta-2 agonist* (LABA)], en dosis elevadas en

el último año, o bien glucocorticoides orales durante al menos 6 meses del mismo período¹. Se estima que el 5%-10% de los pacientes asmáticos tienen un asma grave y en torno a la mitad de ellos (3%-4%) no están controlados². Ante estos pacientes, lo primero que se debe hacer es un diagnóstico completo y correcto del asma, revisando que se realice correctamente el tratamiento inhalador ya pautado, y que otras patologías concomitantes estén bajo control. Llegado este punto, lo siguiente será clasificar el asma grave no controlada dependiendo del fenotipo que corresponda en función de la clínica y las pruebas complementarias: asma T2 alérgica (síntomas alérgicos, con IgE específica), asma T2 eosinofílica

*Correspondencia

Correo electrónico: alonsovillaresm@hotmail.com

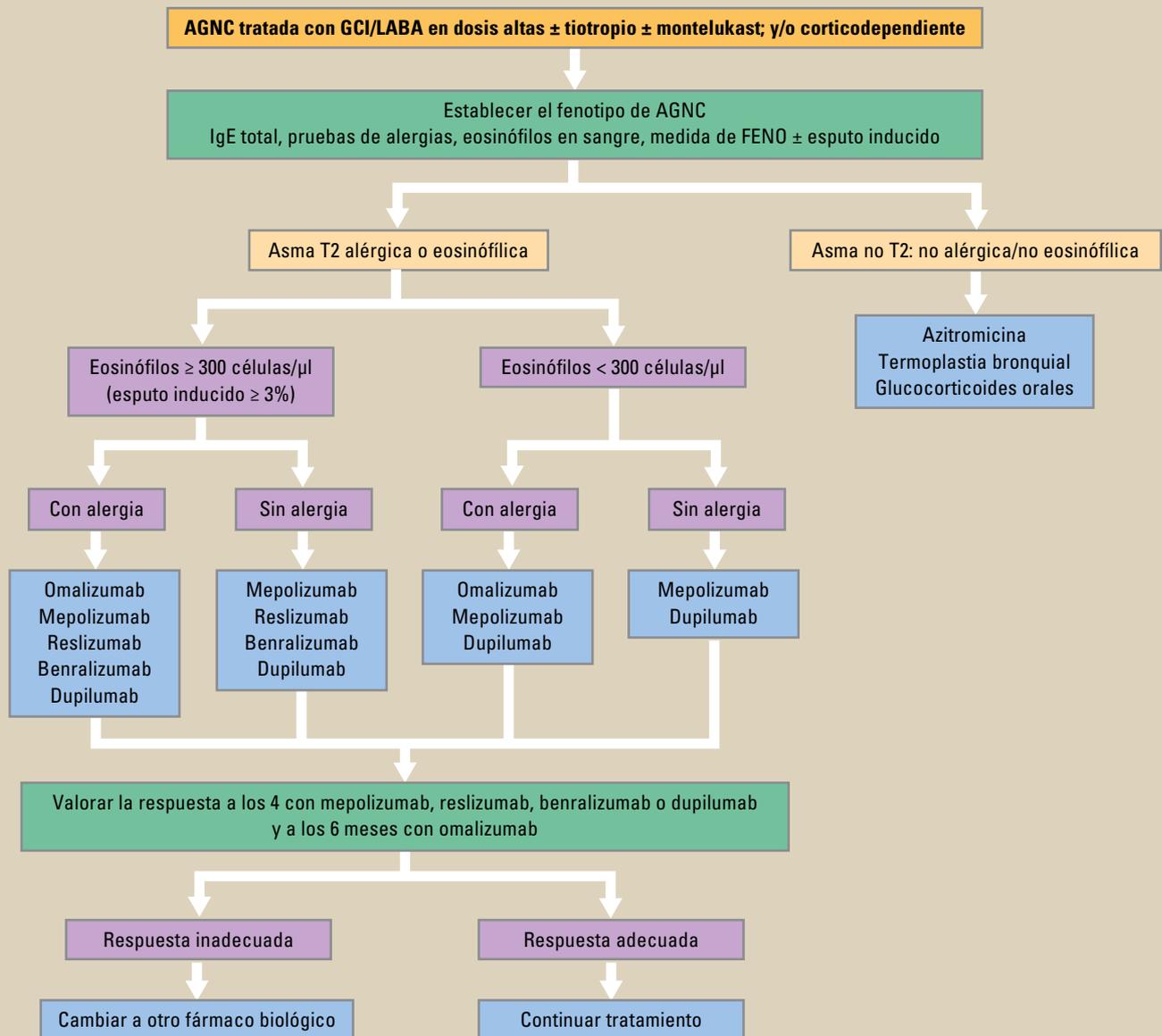


Fig. 1. Tratamiento del asma grave no controlada según el fenotipo inflamatorio.

AGNC: asma grave no controlada; GCI: glucocorticoides inhalados; LABA: agonista beta-2 de larga duración (*long-acting beta-2 agonist*). Modificada de Guía GEMA 5.¹¹

(rinosinusitis crónica/poliposis nasal, corticodependiente o insensible a glucocorticoides, con eosinofilia en esputo y sangre periférica) o asma no T2 (menor volumen espiratorio forzado en el primer segundo, pacientes fumadores y con mayor atrapamiento aéreo, con predominio de neutrófilos)¹.

Tratamiento

Existen distintas opciones terapéuticas aprobadas para tratar este grado de asma según su fenotipo, recogidas en la figura 1, entre las que destacan los fármacos biológicos de reciente introducción en nuestro arsenal terapéutico, salvo omalizumab que ya lleva años en el mercado del asma alérgica.

Anticuerpos anti-IgE

Omalizumab

Es un anticuerpo monoclonal humanizado que se une a la IgE circulante bloqueando la unión al receptor de alta y baja afinidad (FcεR1) para la IgE. Fue el primero en comercializarse hace casi 20 años, demostrando durante este tiempo una mejoría en el volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV₁) en los cuestionarios de calidad de vida, el control sintomático, la reducción de corticoides orales e inhalados, así como de las agudizaciones e ingresos³.

Anticuerpos anti-interleucina 5

Mepolizumab

Es un anticuerpo monoclonal humanizado anti-IgG1 que bloquea la interleucina (IL)-5 circulante y previene su unión al receptor en la superficie del eosinófilo, y que ha demostrado ampliamente una disminución significativa de las exacerbaciones asmáticas y las hospitalizaciones⁴, una mejoría en la función pulmonar, así como un mejor control clínico y sintomático⁵.

Reslizumab

Es un anticuerpo monoclonal humanizado anti-IgG4K contra la IL-5 que en un estudio con 2 grupos de pacientes redujo las exacerbaciones de modo importante en pacientes con gran eosinofilia en sangre periférica y una o más exacerbaciones en el año anterior en un estudio que comparó este fármaco con placebo, además de incrementar la capacidad respiratoria y la calidad de vida⁶.

Benralizumab

Es un anticuerpo monoclonal humanizado que impide la activación de la IL-5 por medio de la unión a la fracción α de su receptor y promueve la eliminación directa de eosinófilos y basófilos por las células *natural killer*. Es un fármaco seguro y que reduce la ratio de exacerbaciones anuales e incrementa del valor del FEV₁ respecto al previo al tratamiento⁷.

Anticuerpos anti-interleucina-4/interleucina-13

Dupilumab

Es un anticuerpo monoclonal humanizado contra la subunidad α del receptor de la IL-4 (efecto anti-IL-4 e IL-13), consiguiendo reducir los ingresos por exacerbación asmática en personas con eosinofilia, con mejor función pulmonar y control sintomático⁸.

Azitromicina

El uso de azitromicina 500 mg vía oral 3 veces a la semana durante 48 semanas reduce las exacerbaciones asmáticas y mejora la calidad de vida en pacientes con asma grave⁹.

Termoplastia bronquial

Se tendrá en cuenta en pacientes que no tengan un fenotipo asmático T2 o en los que los fármacos biológicos no hayan sido útiles, siempre que no haya contraindicaciones y se realice en centros con experiencia en esta técnica¹.

Glucocorticoides sistémicos

En algunas situaciones, debido a la imposibilidad de control del asma con otros tratamientos, se deben emplear glucocor-

ticoides orales en la menor dosis y tiempo posible por sus múltiples efectos adversos. La aplicación de triamcinolona depot intramuscular (un glucocorticoide fluorado) puede aportar una significativa reducción de las exacerbaciones, un incremento en la función pulmonar y menos reacciones adversas si se compara con la administración por vía oral¹.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

● Importante ●● Muy importante

- ✓ Metaanálisis
- ✓ Ensayo clínico controlado
- ✓ Epidemiología
- ✓ Artículo de revisión
- ✓ Guía de práctica clínica

1. ●● GEMA 5.1. Guía española para el manejo del asma. [Consultado Feb 2022]. Disponible en: <https://www.gemasma.com>.
2. ● Hekking P-PW, Wener RR, Amelink M, Zwiderman AH, Bouvy ML, Bel EH. The prevalence of severe refractory asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;135(4):896-902.
3. ● Alhossan A, Lee CS, MacDonald K, Abraham I. "Real-life" Effectiveness studies of omalizumab in adult patients with severe allergic asthma: Meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2017;5(5):1362-70.e2.
4. ● Yancey SW, Ortega HG, Keene ON, Mayer B, Gunsoy NB, Brightling CE, et al. Meta-analysis of asthma-related hospitalization in mepolizumab studies of severe eosinophilic asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2017; 139(4):1167-75.e2.
5. ● Gibson PG, Prazma CM, Chupp GL, Bradford ES, Forshag M, Mallett SA, et al. Mepolizumab improves clinical outcomes in patients with severe asthma and comorbid conditions. *Respir Res*. 2021;22(1):171.
6. ● Castro M, Zangrilli J, Wechsler ME, Bateman ED, Brusselle GG, Bardin P, et al. Reslizumab for inadequately controlled asthma with elevated blood eosinophil counts: results from two multicentre, parallel, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trials. *Lancet Respir Med*. 2015;3(5):355-66.
7. ● Busse WW, Bleecker ER, FitzGerald JM, Ferguson GT, Barker P, Brooks L, et al. Benralizumab for adolescent patients with severe, eosinophilic asthma: Safety and efficacy after 3 years of treatment. *J Allergy Clin Immunol*. 2021;148(1):266-71.e2.
8. ● Castro M, Corren J, Pavord ID, Maspero J, Wenzel S, Rabe KF, et al. Dupilumab efficacy and safety in moderate-to-severe uncontrolled asthma. *N Engl J Med*. 2018; 378(26):2486-96.
9. ● Gibson PG, Yang IA, Upham JW, Reynolds PN, Hodge S, James AL, et al. Efficacy of azithromycin in severe asthma from the AMAZES randomised trial. *ERJ Open Res*. 2019; 5(4):00056-2019.