

Tratamiento biológico del asma grave no controlado

V1. Abril 2022

1. Definición de asma grave y asma grave no controlado.

Según la GEMA 5.1 (grupo español para el manejo del asma en su edición de 2021), el **asma grave** en niños mayores de 6 años, es aquel que necesita de múltiples fármacos y a altas dosis para su tratamiento (escalones 5-6 de GEMA y 5 de GINA, Anexo 1).

La GINA (Global initiative for asthma) lo define como aquel asma que no se controla a pesar del tratamiento optimizado con altas dosis GCI-LABA, o requiere mantener dosis altas para evitar que se convierta en un asma sin control.

Es más frecuente en la edad escolar, con una prevalencia 2-5 %.

Asma grave no controlado (AGNC) es aquel que persiste mal controlado a pesar del tratamiento con GCI-LABA a dosis elevadas en el último año, o glucocorticoides orales (GCO) durante al menos 6 meses del mismo periodo. La falta de control será objetivada mediante cualquiera de las siguientes características:

- Alteración de los cuestionarios de control del asma ($ACT < 20$ O $ACQ > 1,5$).
- ≥ 2 exacerbaciones graves o ≥ 2 ciclos de GCO (de ≥ 3 días cada uno) en el año previo.
- ≥ 1 hospitalización por exacerbación grave en el año previo.
- Limitación crónica del flujo aéreo (relación $FEV_1/FVC < 0,8$ o $FEV_1 < 80\%$ del predicho) después del uso de un tratamiento adecuado (siempre y cuando el mejor FEV_1 sea superior al 80 %).

Ante un AGNC hay que realizar una evaluación sistemática, siguiendo un algoritmo diagnóstico de decisión secuencial por pasos (Figura 1).

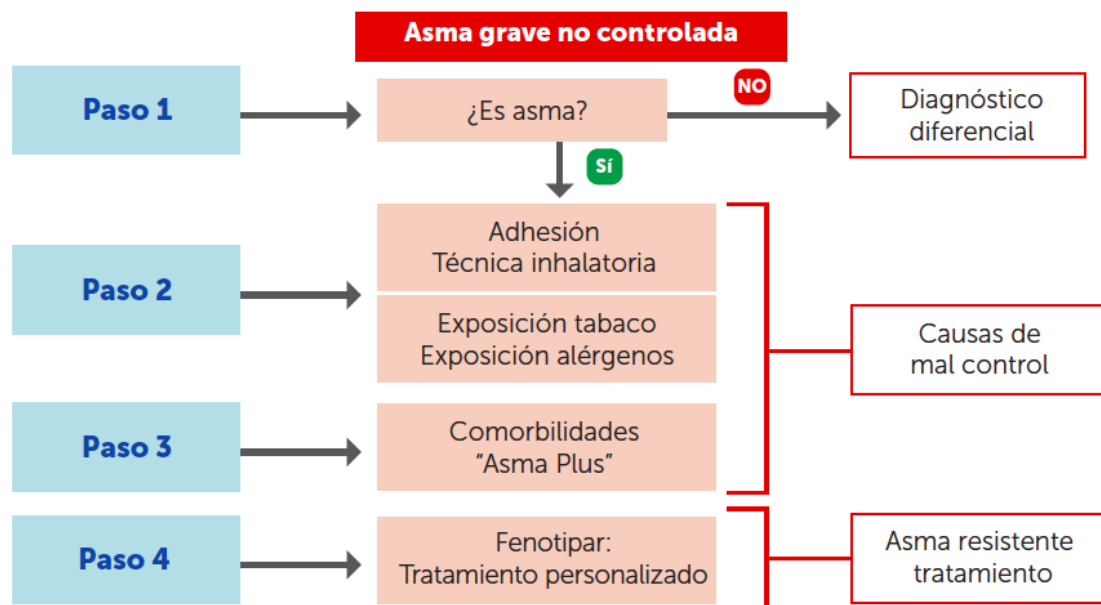


Figura 1. Asma grave no controlada en niños: evaluación escalonada (GEMA 5.1).

Para aceptar el diagnóstico de AGNC, el paciente debe de tener un seguimiento mínimo de 6 meses en una unidad especializada en asma.

2. Fenotipos en asma grave del niño.

Fenotipo es una característica observable del asma grave que puede estar asociada con un mecanismo subyacente llamado **endotipo**. La clasificación en fenotipos tiene como objetivo identificar al paciente específico candidato a recibir un tratamiento concreto. En pediatría el fenotipo más común es el **alérgico** ($\geq 80\%$), siendo frecuente la existencia de polisensibilización, la asociación a otras comorbilidades atópicas (rinitis alérgica, dermatitis atópica, alergia alimentaria) y un perfil inflamatorio T2 alto (Figura 2). Suelen tener función pulmonar normal o con mínima obstrucción, siendo más frecuente en varones no obesos y en edad escolar. El **asma grave eosinofílica** (fenotipo T2) no alérgica es menos frecuente y es rara el **asma grave neutrofílica** (fenotipo no T2).

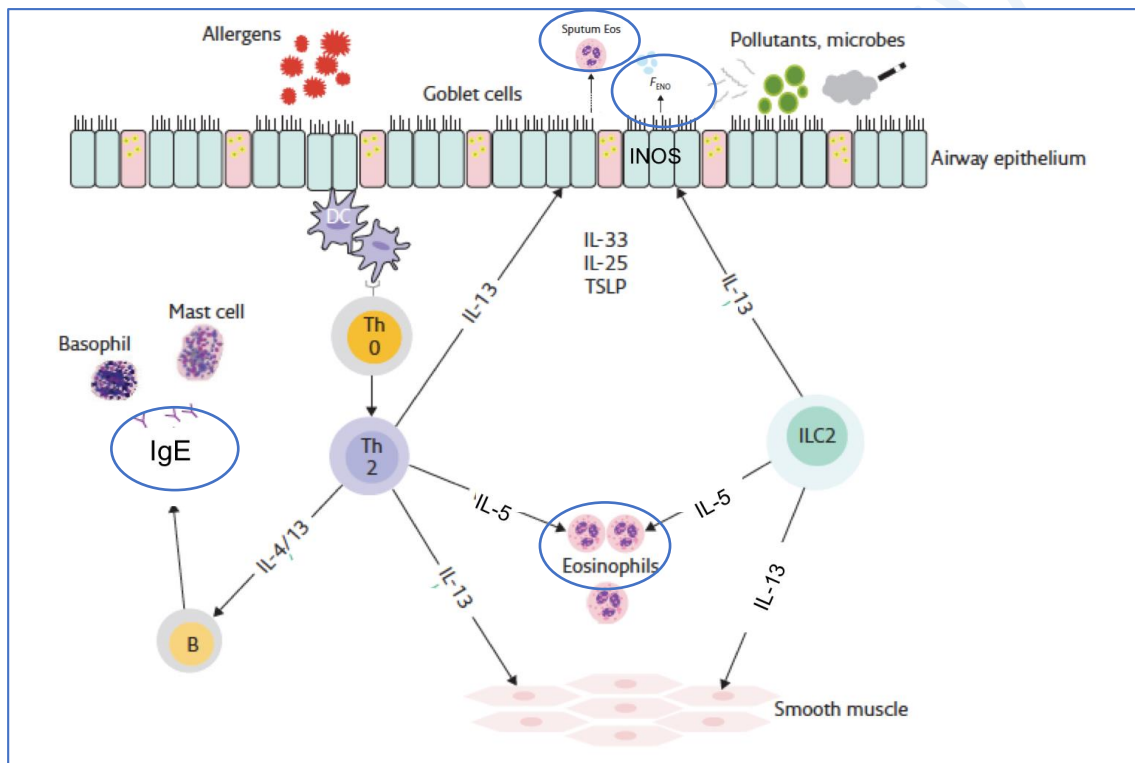


Figura 2. Fisiopatología del fenotipo T2 del asma, con biomarcadores resaltados con un círculo azul. Modificado de F Holguin et al. Management of severe asthma: a European Respiratory Society/American Thoracic Society guideline. Eur Respir J 2020; 55: 1900588.

La inflamación tipo 2 (o T2 alta) es impulsada por las células innatas (ILC2) y adaptativas (Th2) del sistema inmune. Se caracteriza por la liberación de citocinas como la interleucina (IL)-4, IL-5 e IL-13. La IL-4 e IL-13 están involucradas en la producción de moco, en la contractilidad y proliferación del músculo liso de las vías respiratorias, fibrosis, engrosamiento de la membrana basal y tráfico de eosinófilos hacia los pulmones, así como el cambio en la producción de IgM a IgE por parte de las células plasmáticas, lo que conlleva la degranulación de mastocitos y basófilos. También inducen la producción de óxido nítrico (NO) a través de la enzima óxido nítrico sintetasa (iNOS) del epitelio de las vías respiratorias. La IL-5 promueve la maduración, activación y tráfico de eosinófilos.

No se dispone de biomarcadores específicos para cada fenotipo/endotipo, pero la IgE, los eosinófilos (sangre/esputo) y la fracción espirada de óxido nítrico (FENO) pueden ser de ayuda para determinar los fenotipos con perfil inflamatorio T2 alto (Figuras 2 y 3).

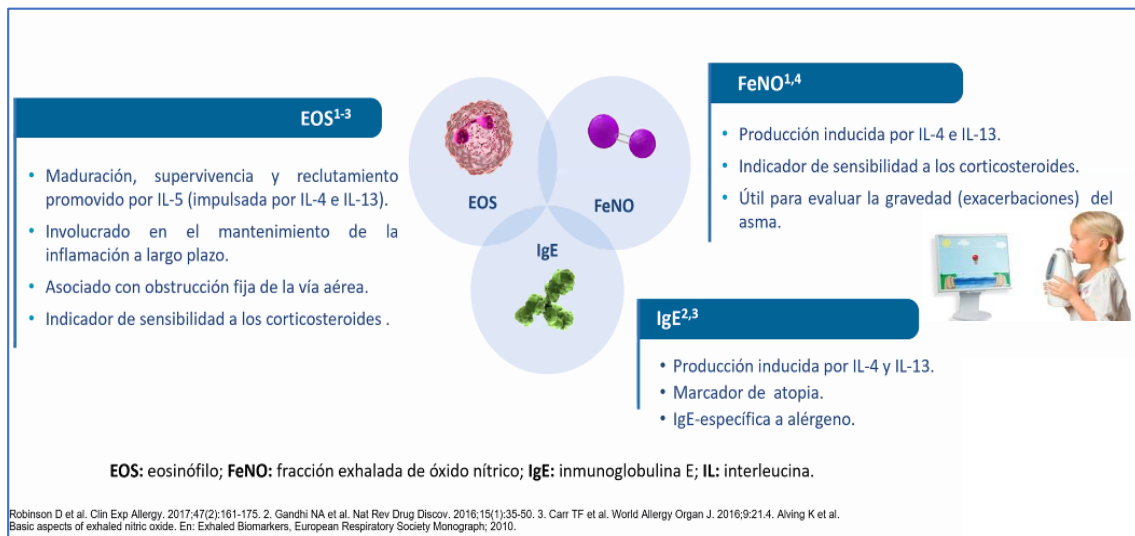


Figura 3. Biomarcadores implicados en la inflamación T2 alta

3. Tratamiento biológico en el AGNC:

Se trata de anticuerpos monoclonales, que actúan bloqueando diferentes mediadores inflamatorios (Figura 4).

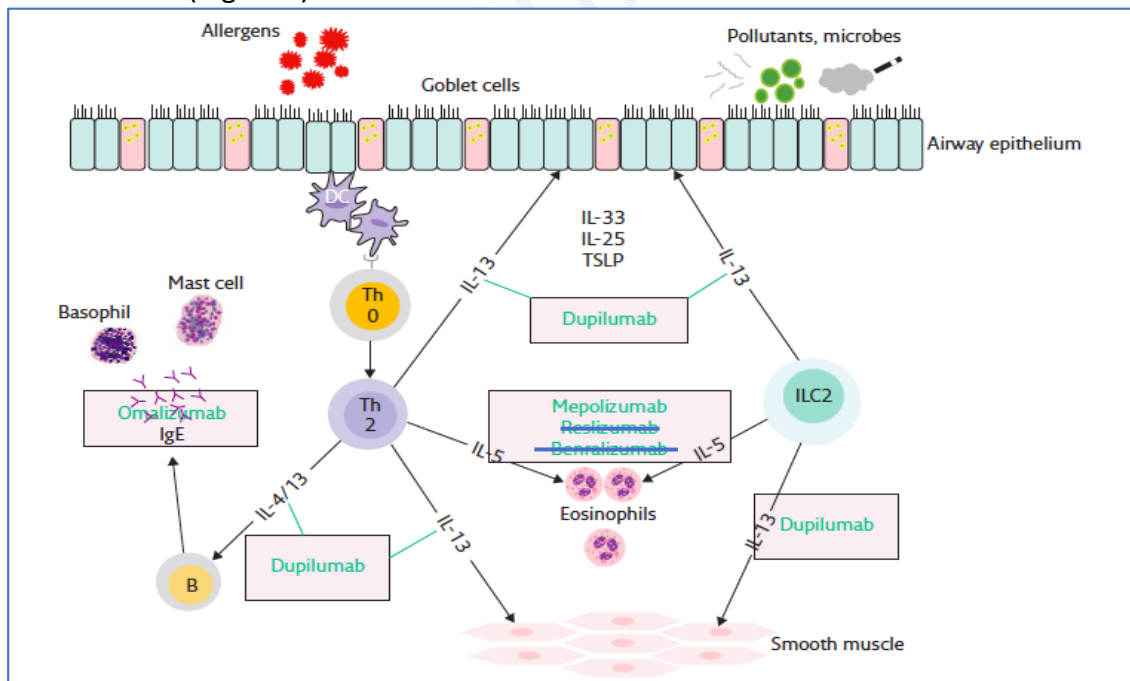


Figura 4. Fármacos biológicos disponibles en pediatría y lugar donde efectúan su acción. Tachados en azul los no disponibles en la edad pediátrica.

Biológico	Indicación. Aprobación IPT España	Mecanismo de acción	Evidencias, utilidad en comorbilidades	Efectos secundarios frecuentes	Administración	Presentación (Anexo 2)
Omalizumab (Xolair®) Ac. Monoclonal humanizado	≥ 6 años con asma alérgica grave, sensibilización a alérgenos perennes, IgE 30- 1.500 UI/mL y con FEV ₁ < 80%	Se une a IgE circulante e inhibe su unión al receptor en las células efectoras.	- ↓ exacerbaciones (34%), sin mejoría en síntomas, calidad de vida ni función pulmonar. - Mejor respuesta si FENO y Eo ↑. - Eficaz en urticaria crónica y poliposis nasal.	Reacciones en el lugar de inyección, cefalea, dolor en abdomen superior.	- 75-600 mg vía SC c/2-4 semanas según peso e IgE total inicial (ver tabla 2). Posible en domicilio a partir de 4ª dosis.	Jeringas precargadas de 75 y 150 mg.
Mepolizumab (Nucala®) Ac. Monoclonal humanizado	≥ 6 años con asma grave eosinofílica con Eos ≥ 150 /μl (pero > 300 Eos/μl en el año previo).	Bloquea la IL-5 impidiendo su unión al receptor.	- ↓ exacerbaciones graves (53%) y mejoría de calidad de vida, control de síntomas y FP. - ↓ dosis de GCO de mantenimiento. - Mejor respuesta si Eo ↑ ↑ ↑ y > exacerbaciones año previo. - Eficaz en poliposis nasal.	Reacciones en el lugar de inyección, cefalea, faringitis, pirexia, dolor en abdomen superior, eczema, dolor de espalda.	- 6-11 años: 40 mg vía SC c/4 semanas. - ≥ 12 años: 100 mg vía SC c/4 semanas. Posible en domicilio a partir de 4ª dosis.	- Solución inyectable 100 mg. - Jeringa precargada de 100 mg. - Pluma precargada de 100 mg.
Dupilumab (Dupixent®) Ac. Monoclonal humano	≥ 12 años con asma grave con Eos ≥ 300 o FENO ≥ 25 ppb o corticodependiente	Bloquea la subunidad α del receptor de la IL-4 (efecto anti-IL-4 e IL-13)	- ↓ exacerbaciones (50%) y mejoría de calidad de vida, control de síntomas y FP. - ↓ dosis de GCO de mantenimiento. - Mejor respuesta si FENO > 50 ppb y Eo ↑ ↑ ↑. - Eficaz en dermatitis atópica y poliposis nasal.	Reacciones en el lugar de inyección, eosinofilia transitoria (4-13%).	- Dosis inicial de 400 mg seguida de: * 200 mg SC c/2 semanas si asma grave eosinofílica T2. * 300 mg SC c/2 semanas en corticodependiente o con dermatitis atópica asociada Posible en domicilio a partir de 4ª dosis.	- Jeringas precargadas de 200 y 300 mg. - Plumas precargadas de 200 y 300 mg.

Tabla 1. Características de los tratamientos biológicos aprobados en niños. Modificada de GEMA 5.1.

IPT: informe de posicionamiento terapéutico; SC: subcutánea; Eo: eosinófilos; FP: función pulmonar; GCO: glucocorticoides orales.

IgE basal (UI/ml)	Peso corporal (kg)									
	≥20-25	>25-30	>30-40	>40-50	>50-60	>60-70	>70-80	>80-90	>90-125	>125-150
≥ 30-100	75	75	75	150	150	150	150	150	300	300
>100-200	150	150	150	300	300	300	300	300	450	600
>200-300	150	150	225	300	300	450	450	450	600	375
>300-400	225	225	300	450	450	450	600	600	450	525
>400-500	225	300	450	450	600	600	375	375	525	600
>500-600	300	300	450	600	600	375	450	450	600	
>600-700	300	225	450	600	375	450	450	525		
>700-800	225	225	300	375	450	450	525	600		
>800-900	225	225	300	375	450	525	600			
>900-1000	225	300	375	450	525	600				
>1000-1100	225	300	375	450	600					
>1100-1200	300	300	450	525	600					
>1200-1300	300	375	450	525						
>1300-1500	300	375	525	600						

ADMINISTRACIÓN
CADA 4 SEMANAS

ADMINISTRACIÓN
CADA 2 SEMANAS

NO ADMINISTRAR
No se dispone
de datos para la
recomendación
de dosis

Tabla 2. Dosificación de Omalizumab según peso e IgE total inicial

3.1 - Características de la administración:

- Las tres primeras dosis deben de administrarse en el hospital por el riesgo, aunque bajo (0,1-0,2%), de anafilaxia. El tiempo de observación debe de ser mínimo de 1-2 horas en las primeras dosis. La anafilaxia puede ser inmediata o retardada. El tiempo de observación tras la administración de dosis posteriores es de aproximadamente 30 minutos.
- La vía de administración es SC y la localización depende de si la administra el propio paciente o un sanitario o cuidador (Figura 5).
- Su administración no está contraindicada durante una crisis asmática o con fiebre, pero es mejor esperar a su resolución.
- Se puede administrar concomitantemente con la inmunoterapia.
- Separar como mínimo 1 semana de la vacuna del coronavirus.
- No se aconseja administrar Dupilumab simultáneamente con vacunas de virus vivos y virus vivos atenuados; actualizar las inmunizaciones vivas y vivas atenuadas antes del tratamiento (mínimo 4 semanas antes). Respecto a Omalizumab y Mepolizumab no hay advertencias específicas en relación con la vacunación de rutina y no se disponen de datos de seguridad que avalen el uso concomitante con las vacunas.
- Aunque es raro, si se producen infecciones parasitarias (sobre todo helmínticas) durante el tratamiento y no responden al tratamiento convencional, puede ser

necesario interrumpir el tratamiento con biológicos hasta su resolución. Es aconsejable tratar estas infecciones antes del inicio del tratamiento biológico.

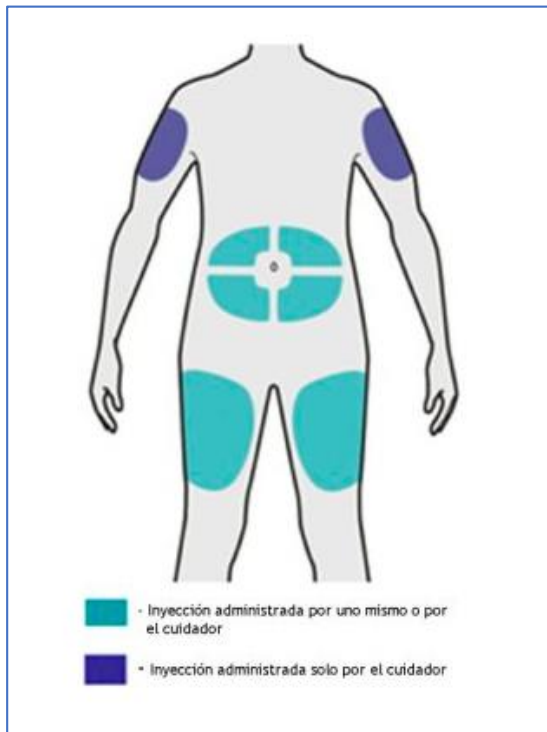


Figura 5. Zonas de administración de los fármacos biológicos.

3.2- Elección del biológico.

Se deben de tener en cuenta diferentes aspectos:

- rasgos fenotípicos (comorbilidades, agudizaciones, FP, ..)
- biomarcadores (IgE, eosinófilos, FENO,..)
- resultados clínicos y predictores de respuesta
- dosificación, frecuencia de dosis y vía de administración, costes y preferencias del paciente.

En la figura 6 se muestra el algoritmo de selección del tratamiento biológico guiado por el fenotipo.

Tras el inicio del tratamiento, se mantiene aproximadamente 4 meses y se valora la respuesta:

- adecuada:** continuar y evaluar cada 3-6 meses. Lo primero será retirar o disminuir los corticoides orales. El tratamiento inhalado se reduce progresivamente cada 3-6 meses sin llegar a retirarlo, manteniendo dosis moderadas de corticoides inhalados. Revalorar constantemente la necesidad de continuar con el tratamiento biológico.
- resultado incierto:** ampliar el tratamiento durante 6-12 meses y revalorar. Según el resultado actuar como en apartados a o c.
- no respuesta:** considerar cambio a diferente tipo de tratamiento T2. Si la respuesta es escasa o nula finalizar el tratamiento con biológicos y considerar otras alternativas.

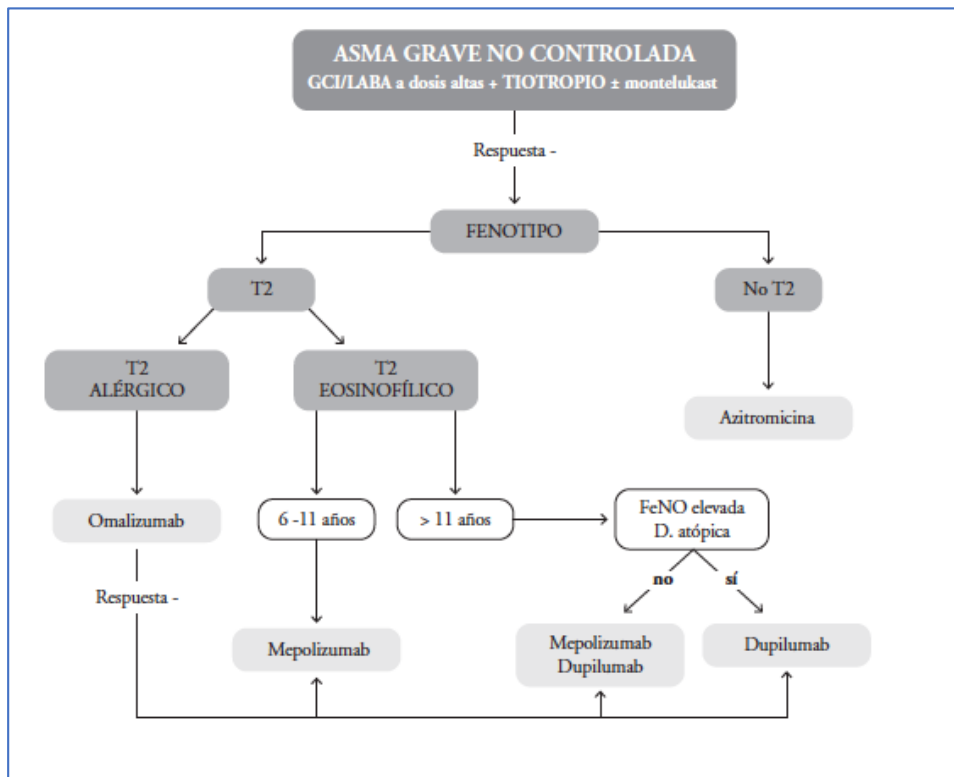


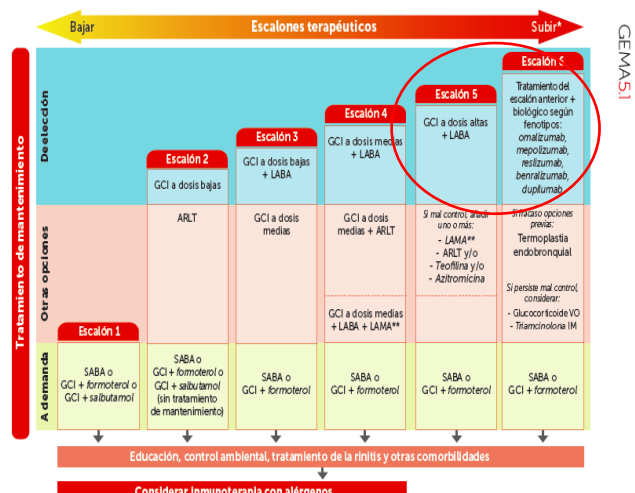
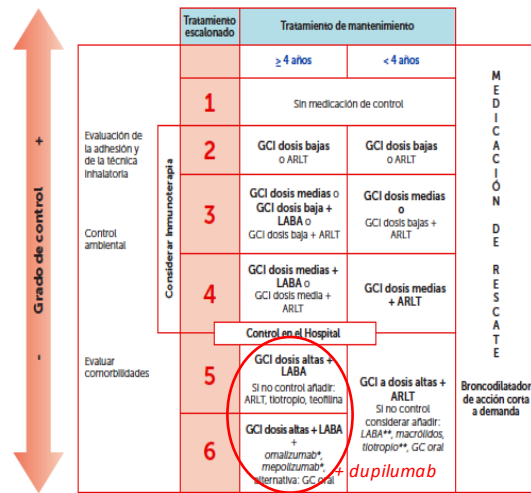
Figura 6. Modificado de Valverde-Molina J. Curso en Manejo del Asma Infantil. Módulo 4. Manejo del asma grave en el niño. Luzan 5 Health Consulting, S.A ISBN Módulo 4: 978-84-18420-90-0. Figura original del autor.

GCI: glucocorticoide inhalado; LABA: broncodilatador de larga duración

4. Bibliografía.

- Asma grave no controlada. GEMA 5.1. Guía Española para el Manejo del Asma. Disponible en www.gemasma.com.
- Difficult to treat & severe asthma in adolescent and adults patients. Diagnosis and management. A GINA Pocket Guide For Health Professionals. V3.0 April 2021. Disponible en www.ginasthma.org.
- Biologic Therapies for Severe Asthma. Guy G. Brusselle, M.D., Ph.D., and Gerard H. Koppelman, M.D., Ph.D. N Engl J Med 2022; 386: 157-71.
- I Agache et al. EAACI Biologicals Guidelines—Recommendations for severe asthma. Allergy. 2021;76:14–44.
- Sally E Wenzel1. Asthma phenotypes: the evolution from clinical to molecular approaches. Nat Med 18, 716-725 (2012).
- F Holguin et al. Management of severe asthma: a European Respiratory Society/American Thoracic Society guideline. Eur Respir J 2020; 55: 1900588
- Khurana S, Bush A, Holguin F. Management of severe asthma: summary of the European Respiratory Society/American Thoracic Society task force report. Breathe 2020; 16: 200058.
- Korta J, Valverde J. Molinab. Biológicos en el tratamiento del asma grave en pediatría. Revista de asma 2021;6(1):1-9.

ANEXO 1. Tratamiento escalonado del asma según las diferentes guías.



Guía española del asma GEMA 5.1.



Guía GINA 2021.

ANEXO 2. Presentaciones farmacológicas.



Tomado de ficha técnica de Xolair®



Tomado de ficha técnica de Nucale®

*Nucale 40mg: la estabilidad química y física del medicamento reconstituido es de 8 horas cuando se almacena por debajo de 30°C.



Tomado de ficha técnica de Dupixent®