

Traballo de  
fin de grao

**Definición e tratamento da asma grave mal controlada.  
Emprego de tratamentos biolóxicos na Área Sanitaria de  
Santiago a propósito dunha serie de casos.**

**Definición y tratamiento del asma grave mal controlada.  
Emprego de tratamentos biolóxicos en el Área Sanitaria  
de Santiago a propósito de una serie de casos**

**Definition and treatment of severe uncontrolled asthma.  
Use of biologic treatment options in the Sanitary Area  
of Santiago regarding a series of cases**

**Autor/a:** Antía Vilas Olveira

**Titor/a:** Luis Valdés Cuadrado

**Cotitor/a:** Adriana Lama López

**Departamento:** Psiquiatría, Radioloxía.  
Saúde Pública, Enfermería e Medicina

Xuño 2024



## **Agradecementos**

Ao Dr. Luis Valdés Cuadrado por aceptar ser o meu titor neste traballo.

Á Dra. Adriana Lama López, titora clínica coa que rotei no meu primeiro día de hospital e que destapou o meu interese pola pneumoloxía, pola súa guía e apoio na realización deste traballo.

A todas as amizades que chegaron á miña vida ao longo desta viaxe pola USC dentro e fóra da medicina e ás que xa o estaban de antes por apoiarme día a día e facerme ver a miña valía.

A meus pais e meu irmán, por confiar en min e no meu éxito ao longo dos seis anos e durante a elaboración deste traballo, e por suposto ás avoas que levan seis anos dicindo que teñen unha neta médica e por fin vai ser verdade.



# ÍNDICE

RESUMO .....	7
RESUMEN .....	7
ABSTRACT .....	8
ABREVIATURAS .....	9
1. INTRODUCCIÓN .....	11
1.1 EPIDEMIOLOXÍA .....	11
1.2 ETIOPATOXENIA .....	11
1.3 FACTORES DE RISCO .....	12
1.4 DIAGNOSE .....	13
1.5 CLASIFICACIÓN .....	15
1.6 TRATAMIENTO .....	17
2. OBXECTIVOS E METODOLOXÍA .....	20
3. ASMA GRAVE MAL CONTROLADA .....	20
3.1 DEFINICIÓN .....	20
3.2 INFLAMACIÓN NA ASMA GRAVE .....	22
3.3 FENOTIPOS DE ASMA GRAVE .....	23
3.3.1 Asma alérxica .....	23
3.3.2 Asma eosinofílica .....	23
3.3.3 Asma Non-T2 .....	24
4. TRATAMIENTO EN ASMA GRAVE NON CONTROLADA .....	24
4.1 TRATAMENTOS BIOLÓXICOS .....	24
4.1.1 Omalizumab .....	24
4.1.2 Mepolizumab .....	25
4.1.3 Reslizumab .....	25
4.1.4 Benralizumab .....	25
4.1.5 Dupilumab .....	26
4.1.6 Tezepelumab .....	26
4.1.7 Elección e seguimento do tratamento biolóxico .....	27
4.2 OUTROS TRATAMENTOS .....	28
4.2.1 Azitromicina .....	28
4.2.2 Termoplastia bronquial .....	28
4.2.3 Glicocorticoides sistémicos .....	29

5. ABORDAXE DA ASMA GRAVE NON CONTROLADA NA ÁREA SANITARIA DE SANTIAGO.....	29
5.1 SERIE DE CASOS .....	29
5.1.1 Caso Clínico 1 .....	29
5.1.2 Caso Clínico 2 .....	30
5.1.3 Caso Clínico 3 .....	30
5.1.4 Caso Clínico 4 .....	31
5.2 ANÁLISE DA SERIE DE CASOS .....	31
5.3 EMPREGO DE TRATAMENTOS BIOLÓXICOS NA ÁREA SANITARIA DE SANTIAGO .....	32
5.4 INVESTIGACIÓN EN TRATAMENTOS BIOLÓXICOS NA ÁREA SANITARIA DE SANTIAGO.....	34
6. CONCLUSIÓNS .....	34
7. BIBLIOGRAFÍA .....	35

## RESUMO

A asma é unha das enfermidades respiratorias máis prevalentes en España. O seu gran número de pacientes fai que a súa afectación e sintomatoloxía sexa heteroxénea. Para facilitar a súa abordaxe os pacientes poden dividirse en varios subgrupos segundo o seu fenotipo e o nivel de control da súa asma. A aproximación terapéutica dos pacientes asmáticos debe ser multifactorial e as estratexias de tratamento farmacolóxico divídense en seis niveis segundo a gravidade e a dificultade de control sintomático en cada paciente.

Nos últimos anos, os fármacos biolóxicos abriron unha ventá de oportunidades para o tratamento da asma grave non controlada. Estes fármacos, enmarcados no último chanzo de tratamento e avalados por múltiples estudos, actúan sobre diferentes mediadores inflamatorios implicados na patoxenia desta enfermidade. A evidencia dispoñible amosa que permiten mellorar o control sintomático e a función pulmonar así coma reducir as exacerbacións e a necesidade de glicocorticoides orais.

Este traballo busca sintetizar a evidencia dispoñible sobre a asma grave e o uso de tratamentos biolóxicos, empregando como eixo condutor varios casos destacables de pacientes da Área Sanitaria de Santiago e Barbanza

Palabras chave: asma grave, asma non controlada, tratamento biolóxico en asma

## RESUMEN

El asma es una de las enfermedades respiratorias más prevalentes en España. Su gran número de pacientes hace que su afectación y sintomatología sea heterogénea. Para facilitar el abordaje los pacientes pueden dividirse en varios subgrupos segundo su fenotipo y el nivel de control de su asma. La aproximación terapéutica de los pacientes asmáticos debe ser multifactorial y las estrategias de tratamiento farmacológico se dividen en seis niveles según la gravedad y la dificultad de control sintomático en cada paciente.

En los últimos años, los fármacos biológicos abrieron una ventana de oportunidades para el tratamiento del asma grave no controlada. Estos fármacos, enmarcados en el último escalón de tratamiento y avalados por múltiples estudios, actúan sobre diferentes mediadores inflamatorios implicados en la patogenia de esta enfermedad. La evidencia disponible muestra que permiten mejorar el control sintomático y la función pulmonar así coma reducir las exacerbaciones y la necesidad de glucocorticoides orales.

Este trabajo busca sintetizar la evidencia disponible sobre el asma grave y el uso de tratamientos biológicos, empleando como eje condutor varios casos destacables de pacientes del Área Sanitaria de Santiago e Barbanza.

Palabras clave: asma grave, asma no controlada, tratamiento biológico en asma

## **ABSTRACT**

Asthma is one of the most prevalent respiratory diseases in Spain. Its large number of patients means that its involvement and symptoms are heterogeneous. To facilitate the approach, patients can be divided into several subgroups according to their phenotype and the level of control of their asthma. The therapeutic approach of asthmatic patients must be multifactorial and pharmacological treatment strategies are divided into six levels according to the severity and difficulty of symptomatic control in each patient.

In recent years, biologic drugs have opened a window of opportunity for the treatment of severe uncontrolled asthma. These drugs, framed in the last step of treatment and supported by multiple studies, act on different inflammatory mediators involved in the pathogenesis of this disease. The available evidence shows that they improve symptomatic control and lung function as well as reduce exacerbations and the need for oral glucocorticoids.

This work seeks to synthesize the available evidence on severe asthma and the use of biological treatments, using as a guiding principle several noteworthy cases of patients from the Área Sanitaria de Santiago e Barbanza.

Keywords: severe asthma, uncontrolled asthma, biologic treatment in asthma

## **ABREVIATURAS**

AAS: ácido acetilsalicílico

ABPA: asperxilose broncopulmonar alérxica

ACT: Test de Control da Asma

AEMPS: Axencia Española de Medicamentos e Produtos Sanitarios

AINE: Antiinflamatorios non esteroideos

AGNC: Asma grave non controlada

AQC: Cuestionario de Control da Asma

ARLT: Agonista dos receptores de leucotrienios

ATS: Sociedade Americana de Tórax

CCDA: citotoxicidade celular dependente de anticorpos

CHUS: Complexo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela

COX-1: ciclooxixenase 1

CVRS: calidade de vida relacionada coa saúde

EEo: esofaxite eosinofílica

EREA: enfermidade respiratoria exacerbada por ácido acetilsalicílico

ERS: Sociedade Europea de Respiratorio

FcεR1: receptor de IgE de alta afinidade

FEV1: volume expiratorio forzado no 1º segundo

FE<sub>NO</sub>: Fracción de óxido nítrico exhalado

FVC: Capacidade Vital Forzada

GCI: glicocorticoide inhalado

GCO: glicocorticoide oral

GCS: glicocorticoide sistémico

GEMA: Guía Española para el Manejo del Asma

GEPA: granulomatose eosinofílica con polianxeíte

GINA: Global INitiative for Asthma

IFN: interferón

Ig: inmunoglobulina

IL: interleucina

IPA: índice de paquetes por ano

LABA: Agonista  $\beta$ -2 adrenérxico de acción prolongada  
LAMA: Antimuscarínico de acción prolongada  
MART: estratexia terapéutica de alivo e de mantemento  
NK: linfocitos natural killer  
OMS: Organización Mundial da Saúde  
ORL: otorrinolaringoloxía  
PBD: proba broncodilatadora  
PEF: fluxo expiratorio máximo  
PMN: polimorfonucleares  
R $\alpha$ : receptor alfa  
RSCcPN: rinosinusite crónica con polipose nasal  
SABA: Agonista  $\beta$ -2 adrenérxico de acción curta  
SERGAS: Servizo Galego de Saúde  
SHE: síndrome hipereosinofílica  
T2: inflamación de tipo 2  
TACAR: Tomografía axial computarizada de alta resolución  
Th-2: Linfocito T helper tipo 2  
TSLP: linfopoetina estromal tímica  
UBE: unidades de bebida estándar  
UCE: urticaria crónica espontánea

## 1. INTRODUCCIÓN

A asma é unha enfermidade complexa cuxa definición foi actualizada en múltiples ocasións.<sup>(1)</sup> Actualmente existe unha definición de consenso da Iniciativa Global para a Asma (GINA) que a define do seguinte xeito: a asma é unha enfermidade heteroxénea caracterizada pola inflamación na vía aérea e cuxa sintomatoloxía predominante son as sibilancias, a tose, a dispnea e a opresión torácica. Todas elas con intensidades variables, dependentes do grao de obstrución da vía aérea<sup>(2)</sup>.

### 1.1 EPIDEMIOLOXÍA

A prevalencia da asma está en aumento en múltiples países especialmente en idade pediátrica, aínda que nalgúns países estase observando un descenso nas hospitalizacións e nos falecementos. As consecuencias disto implican unha carga para o sistema sanitario e a sociedade debido á perda de produtividade dos pacientes e dos seus cuidadores, así como elevadas taxas de absentismo escolar<sup>(3,4)</sup>.

En España, os estudos máis recentes estiman unha prevalencia de asma entre o 10,6% e o 13,4% en adolescentes e entre o 2,5% e o 6,4% en poboación en idade laboral<sup>(1)</sup>. A prevalencia de asma en Galicia foi estudada en poboación adolescente no ano 2011 e estimouse nun 13,6% aos 6-7 anos e nun 12,2% aos 13-14 anos. O mesmo estudo divide os seus resultados por Áreas Sanitarias e amósanos que na Área Sanitaria de Santiago de Compostela a prevalencia estimada foi dun 11,4% aos 6-7 anos e dun 11,5% aos 13-14 anos<sup>(5)</sup>.

### 1.2 ETIOPATOXENIA

A asma é unha enfermidade que debe as súas características clínicas á inflamación a nivel das vías respiratorias e á obstrución bronquial secundaria a dito proceso. A inflamación está presente en toda a vía respiratoria, incluída a mucosa nasal, e mantense incluso cando os síntomas son episódicos<sup>(2)</sup>.

No proceso inflamatorio participan diferentes estruturas da vía aérea. O epitelio bronquial atópase danado con perda de células ciliadas e secretoras, e nel ocorren cambios no microambiente que favorecen a produción de citocinas e mediadores inflamatorios. Estes mediadores actúan a distintos niveis favorecendo a reclutación de células inflamatorias por parte do endotelio e a proliferación dos fibroblastos e miofibroblastos.

A cascada comeza por parte de la célula dendrítica cando reconece un antígeno no epitelio bronquial e llo presenta ao linfocito T helper tipo 2. O linfocito Th2 secreta mediadores bioquímicos coma as interleucinas 4, 5 e 13 que se encargan do mantemento da resposta inflamatoria activando células coma os eosinófilos, os mastocitos, os basófilos, máis células dendríticas e linfocitos B.

Este proceso retroaliméntase dando lugar á obstrución da vía respiratoria por varios mecanismos. O primeiro deles é a contracción do músculo liso bronquial en resposta aos mediadores e neurotransmisores con efecto broncoconstritor. O segundo é o edema da vía respiratoria, o cal cobra especial relevancia nas exacerbacións asmáticas. O terceiro é o aumento do número de células caliciformes presentes no epitelio que favorece a formación de tapóns mucosos. O derradeiro son os cambios estruturais na vía respiratoria coma a fibrose subepitelial, a hipertrofia e hiperplasia do músculo liso ou o aumento de vascularización da parede bronquial con aumento de permeabilidade<sup>(1)</sup>.

### 1.3 FACTORES DE RISCO

Os factores de risco no contexto da asma divídense en dous grupos segundo sexan factores asociados á aparición dun síndrome asmático ou segundo desencadeen exacerbacións ou síntomas en pacientes asmáticos coñecidos, non obstante hai factores compartidos por ambos grupos. No caso dos factores asociados á aparición de asma son relevantes os factores perinatais: especialmente o consumo de tabaco e a dieta materna durante a xestación e a dieta no período lactante<sup>(1)</sup>.

Existen máis de 100 xenes de susceptibilidade xenética para a asma e moitos deles involucran ás células Th2<sup>(7)</sup>. Algúns destes xenes codifican interleucinas, os seus receptores e mediadores que participan na inflamación celular e outros son responsables da inmunidade innata. Non obstante, para que esta susceptibilidade se manifeste debe producirse interacción con factores medioambientais.

Os factores ambientais teñen unha importante relevancia nas enfermidades respiratorias, e por tanto tamén na asma. A contaminación atmosférica está sendo estudada en ambos grupos demostrándose coma un factor de risco importante por atoparse unha maior prevalencia de asma en poboación infantil habitante en zonas contaminadas. Ao mesmo tempo, tamén se viu en estudantes que aqueles cuxos centros educativos e domicilios se atopaban en zonas con altos niveis de contaminación presentaban máis sintomatoloxía asmática e peor control da enfermidade<sup>(8)</sup>. Os eventos meteorolóxicos extremos tamén presentaron influencia na morbilidade e mortalidade de pacientes asmáticos. Aínda que actualmente a súa frecuencia é baixa no noso medio, o cambio climático está favorecendo a súa aparición en novos territorios<sup>(9)</sup>.

O tabaquismo activo ou pasivo favorece a falta de control de síntomas incrementando as necesidades da medicación de rescate e do uso de GCI, así como aumentando o risco de desenrolo de crises asmáticas o de perda de función pulmonar. Por este motivo, sempre se debe recomendar o cese de hábito tabáquico aos pacientes e aos seus cuidadores ou conviventes e ofrecerlles programas de apoio para conseguir con éxito o abandono<sup>(10)</sup>.

As British Guidelines inclúen como marcador de aumento moderado do risco de presentar asma en idade preescolar o sexo masculino, non obstante esta tendencia revirte na adolescencia, cando a partir dos 13-14 anos a incidencia aumenta nas mulleres. En idade adulta, o sexo feminino asociouse cunha maior probabilidade de presentar crises asmáticas<sup>(5)</sup>.

Por outra banda, foron estudadas as relacións de numerosos fármacos coa asma atopándose descensos na incidencia de asma na infancia asociados a unha redución de uso de antibióticos nesta etapa. Esta relación atopouse particularmente na poboación infantil menor de 2 anos e medio que non fora diagnosticada de ningunha afección respiratoria e que fora tratada con antibióticos<sup>(11,12)</sup>.

A obesidade é na actualidade un importante desafío de saúde pública que ten como consecuencia un incremento das desigualdades ente países e dentro das poboacións. A Organización Mundial da Saúde (OMS), no seu plan *WHO acceleration plan to stop obesity* xa indica que a obesidade ten impactos moi significativos no benestar e na calidade de vida e é un factor de risco importante en moitas enfermidades non transmisibles, entre elas as enfermidades respiratorias crónicas coma a asma<sup>(13)</sup>. A obesidade afecta negativamente ós pacientes asmáticos e ten un vínculo causal na patoxénese da asma de inicio no adulto. O desequilibrio do tecido adiposo atopado na obesidade favorece un estado proinflamatorio tanto sistémico

como nas vías respiratorias que dificulta o tratamento da asma e incrementa a morbilidade asociada<sup>(14)</sup>.

Finalmente, cabe resaltar a importancia do entorno socio-económico dos pacientes no risco de exacerbacións, pois o acceso ao sistema sanitario e aos tratamentos prescritos é importante para minimización deste risco. Por tanto, é importante ter en conta ditas circunstancias na atención integral aos pacientes con asma<sup>(15)</sup>.

#### 1.4 DIAGNOSE

A sospeita diagnóstica de asma nun paciente xorde do relato do paciente que refire sintomatoloxía respiratoria coma tose, dispnea, sibilancias ou opresión torácica. Non obstante, é importante ter en conta a temporalización destes síntomas, pois é preciso facer unha diagnose diferencial con patoloxías de curso agudo e con outras patoloxías crónicas que compartan características coa asma<sup>(1,16)</sup>. Ademais, a probabilidade de diagnose de asma diminúe cando a presenza destes síntomas é illada e aumenta cando se presentan todos en conxunto, especialmente en forma de crises ou ataques agudos<sup>(2)</sup>.

Durante a entrevista clínica é preciso preguntar tamén por antecedentes persoais ou familiares de atopía, ademais de pola presenza de dermatite, rinite ou rinosinusite crónica con ou sen pólipos. A aparición de calquera delas incrementa as posibilidades de diagnóstico de asma.

A exploración física nos pacientes asmáticos é importante, mais pode atoparse frecuentemente dentro da normalidade. Á auscultación o signo máis frecuente son as sibilancias expiratorias que poden aparecer sempre ou só coa expiración forzada. Na rinoscopia anterior poden observarse signos de inflamación ou de pólipos nasais<sup>(17)</sup>.

Non existe un test único que nos permita confirmar un diagnóstico de asma. As probas obxectivas dispoñibles buscan demostrar unha obstrución reversible da vía aérea ou a presenza de inflamación da vía aérea e todos eles presentan unhas taxas non desprezables de falsos positivos e negativos.

A proba complementaria de elección no diagnóstico de asma é a espirometría con proba broncodilatadora na que se busca detectar algunha das principais alteracións funcionais compatibles co diagnóstico de asma. Estas alteracións son: a obstrución ao fluxo aéreo, a reversibilidade, a variabilidade e a hiperresposta bronquial. Antes da realización da espirometría é preciso comprobar que o paciente non se atope a tratamento con broncodilatadores, especialmente con aqueles que inclúen glicocorticoides inhalados (GCI). Nestes casos pode ser preciso suspendelos ata 36h antes para evitar falsos negativos na proba.

Os parámetros principais nos que debemos fixarnos para interpretar adecuadamente os resultados da espirometría son: a capacidade vital forzada (FVC), o volume expiratorio forzado no primeiro segundo (FEV1) tanto na espirometría inicial coma na posterior á broncodilatación<sup>(1)</sup>.

O padrón obstructivo caracterízase por un cociente FEV1/FVC inferior a 0,7, non obstante, esa cifra pode subestimar os resultados en poboación pediátrica e sobreestimalos en persoas de idade avanzada<sup>(18)</sup>. Por este motivo, recoméndase empregar os valores de referencia internacionais axustados por idade e raza. Tras o cociente debe prestarse atención ás cifras do FEV1, pois axudan a establecer a gravidade da obstrución e o risco de exacerbacións do paciente. A proba broncodilatadora (PBD) realízase administrando 4 pulverizacións de 100 µg de salbutamol ou o equivalente dun LABA-GCI de acción curta mediante cámara. Despois de esperar 15 minutos en repouso repítese a espirometría e considérase resposta positiva o aumento

do FEV1  $\geq 12\%$  e  $\geq 200$  ml respecto al valor basal ou o incremento  $> 10\%$  do valor teórico de referencia de FEV1 o FVC.

Os pacientes con espirometría con patrón obstructivo e PBD positiva son diagnosticados de asma e debe pautárselles tratamento e facer seguimento. Non obstante, unha espirometría sen patrón obstructivo, pero con PBD positiva, nun paciente con contexto clínico suxestivo de asma tamén sería diagnóstico. A resposta adecuada ao tratamento reafirma a diagnose de asma. Nos pacientes que presentan unha espirometría cunha PBD negativa obstrución non reversible, pero na que o contexto clínico é altamente suxestivo debe continuarse co proceso de confirmación diagnóstica.

Neste caso está indicado a realización dunha proba de fracción de óxido nítrico exhalado (FE<sub>NO</sub>) que confirmaría a diagnose se o resultado é  $>40$  ppb no contexto adecuado. Esta proba detecta inflamación eosinofílica polo que hai varios factores de confusión que poden alterar os seus resultados coma o consumo elevado de nitratos na dieta, a infección por rinovirus en individuos sans ou a exposición a alérxenos en pacientes con rinite alérxica, incluso sendo esta asintomática.

Outro xeito valoración dun paciente con sospeita de asma, recomendado especialmente cando a espirometría non está dispoñible, é o uso do fluxo expiratorio máximo (PEF). Esta proba vai dirixida a demostrar unha variabilidade elevada no fluxo expiratorio ao longo de varias medicións. Estas medicións adoitan realizarse unha vez ao día, e é importante que se fagan sempre co mesmo medidor, pois os resultados entre diferentes medidores poden variar ata un 20%<sup>(2)</sup>.

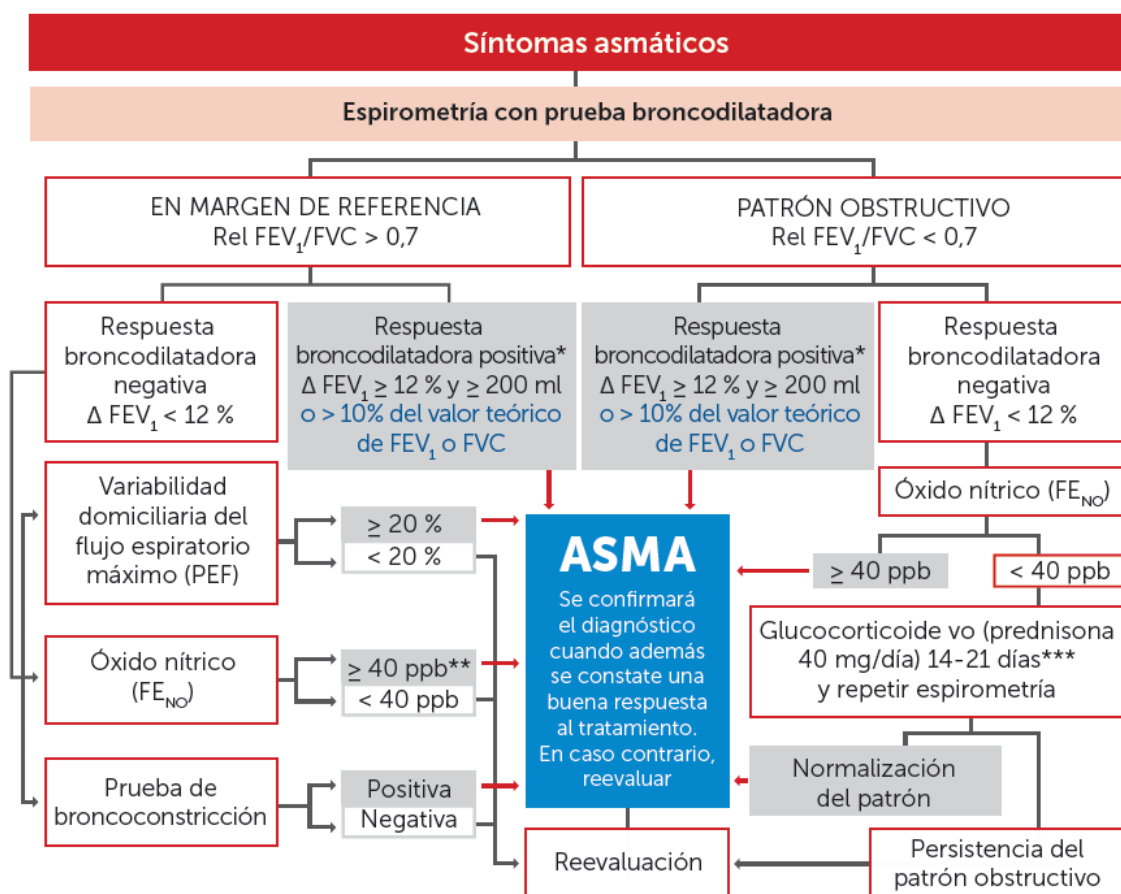


Figura 1 Algoritmo diagnóstico da asma. Tomado da Guía Española de Manejo del Asma, 2023 <sup>(1)</sup>

Nos pacientes con sospeita clínica de asma e probas de función pulmonar normais pode ser útil a realización de probas de provocación bronquial pois permiten documentar a variabilidade na limitación expiratoria ao fluxo aéreo. Estas probas poden realizarse empregando distintos tipos de axentes. Os máis frecuentes son a metacolina e o manitol e adminístranse determinando a dose de xeito que se busca que o valor no cal se produce un descenso do 20% na FEV1. No caso da metacolina, as probas teñen unha especificidade limitada para, pero unha boa sensibilidade o cal as fai útiles para excluír o diagnóstico de asma. As probas con manitol está especialmente indicada para confirmar os casos de broncoconstrición inducida por exercicio, pois a súa especificidade é maior ao 95%.

As técnicas de imaxe teñen baixa especificidade para a confirmación diagnóstica da asma, mais adquiren gran relevancia no diagnóstico de complicacións asmáticas. Por este motivo non está indicada a realización de probas de imaxe a todos os pacientes con sospeita de asma, aínda así debe considerarse cando se sospeiten anomalías conxénitas en nenos con sintomatoloxía asmática difícil de tratar ou para investigar a existencia de condicións comórbidas en adultos con asma e mala resposta ao tratamento.

Os achados máis comúns nas radiografías de tórax nos pacientes asmáticos son o engrosamento da parede bronquial e hiperinsuflación pulmonar. A aparencia nunha radiografía simple de tórax do engrosamento da parede bronquial maniféstase como un anel de sombras en posteroanterior ou mediante o signo das vías de tranvía nunha radiografía frontal. As características suxestivas de hiperinsuflación inclúen o aplanamento dos hemidiafragmas, o incremento dos espazos intercostais e o aumento do espazo libre retroesternal.

Nun TACAR o achado máis frecuente é tamén o engrosamento bronquial e algúns estudos atoparon correlación entre os niveis de engrosamento e a gravidade da enfermidade. A dificultade co uso deste tipo de técnicas con obxectivos prognósticos é a variabilidade e a subxectividade observador-dependente. Para evitalas e mellorar a reproducibilidade e a eficiencia estanse a desenvolver ferramentas automatizadas de medida do grosor da parede bronquial. Non obstante, estas non están implantadas na práctica clínica diaria.<sup>(16)</sup>

## 1.5 CLASIFICACIÓN

O formato tradicional de clasificación dos pacientes asmáticos realízase en varias categorías. As principais son segundo a gravidade e o grao de control da sintomatoloxía. A gravidade é unha característica intrínseca que reflicte a intensidade das anomalías fisiopatolóxicas e determínase segundo as necesidades mínimas de tratamento precisadas para manter o control.

Deste xeito, na clasificación por gravidade a primeira división faise entre asma intermitente e persistente, sendo a primeira delas a que presenta síntomas menos de 2 días á semana e estes son controlados con medicación a demanda sen necesidade de establecer un tratamento farmacolóxico de mantemento para a asma (chanzo 1).

A asma persistente subdivídese en persistente leve, persistente moderada e persistente grave. A asma persistente leve caracterízase pola presenza de síntomas máis de dous días á semana, mais non todos os días e o seu tratamento encádrase no chanzo 2. Conxuntamente a asma intermitente e persistente leve poden agruparse en asma leve, non obstante a GINA considera este termo pouco recomendable pois non inclúe risco de exacerbacións, o que pode levar aos pacientes a conclusións erróneas sobre a súa enfermidade. En resumo, un paciente diagnosticado de asma leve pode presentar exacerbacións graves desencadeadas por factores ambientais. A asma persistente moderada localiza o seu tratamento de mantemento nos chanzos 3 e 4. Por último, a asma persistente grave é a aquela cuxo tratamento corresponde aos chanzos 5 e 6.

O nivel de control da asma é a medida en que as manifestacións da asma poden observarse no paciente, ou foron reducidas ou eliminadas co tratamento, é en certo modo unha medida da idoneidade do tratamento. O control da asma avalíase en dous dominios: o control dos síntomas do día a día do paciente (control actual); é dicir, o risco de exacerbacións e de perda da función pulmonar (risco futuro). Un mal control dos síntomas é gravoso para os pacientes e aumenta o risco de exacerbacións, pero incluso os pacientes cun bo control dos síntomas poden ter exacerbacións graves.

A clasificación segundo o nivel de control tamén diferencia aos pacientes en 3 grupos: asma ben controlada, asma parcialmente controlada e asma mal controlada. A atribución dos pacientes a estes tres grupos depende da presenza e frecuencia de síntomas diúrnos, limitacións na realización de actividades diarias, síntomas ou despertares nocturnos, necesidade de medicación de rescate e exacerbacións. Ademais, tamén se ten en conta a función pulmonar mediante a FEV1 ou o PEF.

**Tabla 2.6. Clasificación del control del asma en adultos**

	<b>Bien controlada (Todos los siguientes)</b>	<b>Parcialmente controlada (Cualquier medida en cualquier semana)</b>	<b>Mal controlada</b>
Síntomas diurnos	Ninguno o $\leq 2$ días al mes	$> 2$ días al mes	Si $\geq 3$ características de asma parcialmente controlada
Limitación de actividades	Ninguna	Cualquiera	
Síntomas nocturnos/ despertares	Ninguno	Cualquiera	
Necesidad medicación de alivio (rescate) (agonista $\beta_2$ adrenérgico de acción corta)	Ninguna o $\leq 2$ días al mes	$> 2$ días al mes	
Función pulmonar			
FEV <sub>1</sub>	$\geq 80$ % del valor teórico o z-score (-1,64)	$< 80$ % del valor teórico z-score (-1,64)	
PEF	$\geq 80$ % del mejor valor personal	$< 80$ % del mejor valor personal	
Exacerbaciones	Ninguna	$\geq 1$ /año	$\geq 1$ en cualquier semana

FEV<sub>1</sub>: volumen espiratorio forzado en el primer segundo; PEF: flujo espiratorio máximo.

Figura 2 Clasificación do control da asma en adultos. Tomado da Guía Española de Manejo del Asma, 2023 (1)

O risco futuro avalíase tendo en conta a ausencia de exacerbacións, as necesidades de emprego de glicocorticoides sistémicos, as asistencia aos servizos de urxencias e hospitalizacións, a prevención dunha perda desmesurada da función pulmonar e o desenvolvemento de obstrución fixa do fluxo aéreo.

A clasificación dun paciente en calquera das categorías mencionadas non é algo constante, senón que varía e por iso precisa ser reavaliado en cada consulta. Para facilitar esta tarefa, e tamén para poder estandarizar os valores nestas clasificacións en contextos experimentais, existen dúas escalas validadas e adaptadas culturalmente para o seu emprego no noso medio.

- Test de control da asma (ACT): é o cuestionario preferido en España e consta de 5 preguntas valoradas de 1 a 5 puntos sobre a frecuencia dos síntomas asmáticos e uso de medicamentos de rescate que o paciente necesitou nas 4 semanas previas, con puntuacións que poden ir de 5 (peor control) a 25 (control total). Os puntos de corte establecidos son: <15 asma mal controlada, entre 16 e 19 asma parcialmente controlada e >20 asma ben controlada.
- Cuestionario de control da asma (ACQ): consta de 7 preguntas, aínda que existe unha versión reducida de 5, que se valoran de 0 a 6 puntos. A puntuación total calcúlase como a media das puntuacións das preguntas. Todas as cuestións fan referencia á última semana e considérase que a asma está mal controlada cando se obteñen máis de 1,5 puntos. Cando se comparan resultados dun mesmo paciente en distintas visitas a diferenza pode considerarse clinicamente significativa a partir de 0,5 puntos.

## 1.6 TRATAMENTO

O tratamento da asma ten como obxectivo conseguir un bo control dos síntomas, evitar perda de función pulmonar e minimizar o risco futuro de exacerbación e mortalidade relacionada coa asma. Cumprir este obxectivo precisa dunha estratexia individualizada para cada paciente, na que as decisións deben ser compartidas para adaptarse o mellor posible á súa situación. Neste contexto é importante comprobar a capacidade de comprensión e asimilación da información do paciente en todo momento.

A estratexia terapéutica da asma baséase principalmente no uso de fármacos, non obstante o tratamento non farmacolóxico é un pilar importante de apoio que permite a optimización da condición do paciente. Demostrouse que os programas combinados de educación terapéutica do paciente son a ferramenta máis útil neste eido, a dificultade actualmente atópase en concretar cales son os contidos máis eficientes para ditos programas, pois os que existen a día de hoxe tratan contidos dispares. A exposición reducida a alérxenos e contaminantes en interiores, mellorou de xeito significativo o control da asma en función de resultados clinicamente relevantes.

As modificacións dietéticas amosaron escaso beneficio directo sobre a asma, non obstante debe recomendarse unha dieta saudable a todos os pacientes polos seus beneficios xerais. Ao mesmo tempo, en pacientes obesos a evidencia apoia a perda de peso como medida beneficiosa para o control da asma. No que se refire á actividade física a evidencia é heteroxénea pero na súa maioría suxire que mellora o control da asma, a calidade de vida, os parámetros da función pulmonar e as seroloxías inflamatorias<sup>(20,21)</sup>.

Os medicamentos para tratar a asma clasifícanse en dous tipos: os de control ou mantemento e os de alivio ou de rescate. Estes últimos empréganse a demanda para tratar ou previr a broncoconstrición e son os agonistas  $\beta$ -2 adrenérxicos de acción curta inhalados (SABA) coma o salbutamol e os anticolinérxicos inhalados de acción curta coma a terbutalina. Tamén se poden empregar como medicación de rescate as combinación: GCI+formoterol e GCI+salbutamol.

O tratamento de matemento debe empregarse de forma continua e inclúe os seguintes grupos de fármacos: glicocorticoides inhalados (GCI) ou sistémicos (GCS), agonistas  $\beta$ -2 adrenérxicos

de acción prolongada (LABA), antagonistas dos receptores de leucotrienos (ARLT) e biolóxicos.

Os compoñentes do chanzo 1 de tratamento son os SABA a demanda e están indicados en pacientes con sintomatoloxía diúrna ocasional e leve (cun uso máximo de 2 veces ao mes), sen síntomas nocturnos e sen exacerbacións no ano previo. Tamén pode empregarse *budesonida/formoterol* a demanda ou salbutamol combinado cun GCI a demanda.

Actualmente existe un importante abuso dos fármacos do chanzo 1, esta situación estase dando a nivel global e atopouse que podería estar relacionada cun aumento do número de exacerbacións nestes pacientes<sup>(22)</sup>. Isto pode deberse a que os pacientes presentan síntomas máis de dúas veces ao mes e deberían estar a tratamento nun chanzo superior. Para evitar estas circunstancias é esencial o seguimento adecuado dos pacientes e o control das prescricións<sup>(23)</sup>.

CHANZO 1	
Terapia de rescate (a demanda)	Terapia de mantemento
SABA GCI+formoterol GCI+salbutamol	Ningunha

Figura 3 Chanzo 1 de tratamento da asma. Elaboración propia.a partir de Guía Española de Manejo del Asma, 2023 (1)

O chanzo 2 é o primeiro no que aparece a terapia de mantemento, neste caso recoméndase a introdución dos GCI a doses baixas diariamente, pois estes demostraron controlar os síntomas diarios e diminuír o risco de exacerbacións. Neste nivel poden empregarse tamén os ARLT, especialmente en pacientes que non poden recibir GCI ou con mala tolerancia a estes. Tamén deben considerarse os ARLT en pacientes con rinite alérxica concomitante<sup>(24)</sup>.

CHANZO 2	
Terapia de rescate (a demanda)	Terapia de mantemento
SABA GCI+formoterol GCI+salbutamol	GCI a dose baixa <i>ARLT</i>

Figura 4 Chanzo 2 de tratamento da asma. Elaboración propia.a partir de Guía Española de Manejo del Asma, 2023 (1)

O tratamento do chanzo 3 consiste en engadirlle un LABA ao GCI a baixa dose do chanzo 2. Esta combinación demostrou unha mellora da función pulmonar e da sintomatoloxía ademais dunha diminución do uso de terapia de rescate e das agudizacións con respecto ao uso de GCI a doses medias<sup>(25)</sup>. A alternativa de segunda elección ante a imposibilidade de empregar LABA+GCI sería a subida de GCI a doses medias con ou sen engadirlle un ARLT.

Neste chanzo cabe destacar a posibilidade de uso da terapia MART, consistente en empregar *budesonida/formoterol* ou *beclometasona/formoterol* como tratamento de alivio e de mantemento. Esta estratexia conseguiu un mellor control da asma e unha redución das exacerbacións pese a un menor uso de GCI<sup>(26)</sup>.

CHANZO 3	
Terapia de rescate (a demanda)	Terapia de mantemento
SABA GCI+formoterol	LABA+GCI a dose baixa <i>GCI a dose media ± ARLT</i>

Figura 5 Chanzo 3 de tratamento da asma. Elaboración propia.a partir de Guía Española de Manejo del Asma, 2023 (1)

O tratamento de elección no chanzo 4 é un LABA cun GCI a doses medias. Nos pacientes con exacerbacións no ano previo debe considerarse a terapia MART por ser máis eficaz na redución destas<sup>(26,27)</sup>. Como opción de segunda liña, atopamos os GCI a doses medias combinados con ARLT. En pacientes con mal control a pesar dun uso correcto de LABA+GCI pode considerarse a tripla terapia, consistente en engadir un LAMA (tiotropio ou glicopirronio) á combinación anterior antes de pasar ao chanzo 5<sup>(28)</sup>.

CHANZO 4	
Terapia de rescate (a demanda)	Terapia de mantemento
SABA GCI+formoterol	LABA+GCI a dose media <i>GCI a dose media+ARLT</i> <i>GCI a dose media+LAMA+LABA</i>

Figura 6 Chanzo 4 de tratamento da asma. Elaboración propia.a partir de Guía Española de Manejo del Asma, 2023 (1)

No chanzo 5, os GCI incrementáanse ata doses altas en combinación con LABA<sup>(27)</sup>. Cando esta combinación non consegue un bo control da asma débese valorar individualizando en cada paciente a posible resposta a ARLT. Do mesmo xeito, e igual ca no chanzo 4, podería empregarse a tripla terapia LABA+LAMA+GCI (neste caso con dese alta de GCI). Ademais, en pacientes con asma grave non eosinofílica con agudizacións frecuentes pode ser de utilidade a azitromicina 3 veces por semana, realizando unha proba de tratamento inicial durante 3 meses e en función da resposta decidir manter a longo prazo ou suspender<sup>(29)</sup>.

CHANZO 5	
Terapia de rescate (a demanda)	Terapia de mantemento
SABA GCI+formoterol	LABA+GCI a dose alta <i>LABA+GCI a dose alta + ARLT</i> <i>LABA+LAMA+ GCI a dose alta</i> <i>LABA+GCI a dose alta + Azitromicina</i>

Figura 7 Chanzo 5 de tratamento da asma. Elaboración propia.a partir de Guía Española de Manejo del Asma, 2023 (1)

Chégase ao chanzo 6 cando un paciente permanece con mal control a pesar das altas doses de GCI coas diferentes combinacións mencionadas anteriormente, tras confirmar adecuada adherencia terapéutica, boa técnica inhalatoria e bo control das comorbilidades. Para engadir ao tratamento os fármacos biolóxicos deste chanzo é precisa unha avaliación especializada e coñecer o fenotipo do paciente. Os biolóxicos dispoñibles actualmente son: *omalizumab* (anti-IgE), *mepolizumab* e *reslizumab* (anti-IL5), *benralizumab* (anti-IL5R $\alpha$ ), *dupilumab* (anti-IL4 e IL-13) e *tezepelumab* (anti-TSLP)<sup>(1)</sup>.

Ante o fracaso dos biolóxicos ou contraindicación dos mesmos debe contemplarse a administración de glicocorticoides sistémicos; sempre comprobando resposta adecuada e suspendéndose no caso contrario. Debe terse en conta que estes últimos poden presentar efectos adversos que nalgúns casos chegan a ser graves, por ende tanto a duración do tratamento coma as doses deben ser as menores posibles<sup>(30)</sup>. Neste chanzo 6 tamén se pode considerar a termoplastia bronquial en casos seleccionados, sempre realizando a técnica en centros de referencia<sup>(31)</sup>.

CHANZO 6	
Terapia de rescate (a demanda)	Terapia de mantemento
SABA GCI+formoterol	Chanzo 5 + biolóxico segundo o fenotipo <ul style="list-style-type: none"> <li>- Omalizumab</li> <li>- Mepolizumab</li> <li>- Reslizumab</li> <li>- Benralizumab</li> <li>- Dupilumab</li> <li>- Tezepelumab</li> </ul> <i>Considerar termoplastia bronquial, GCS ou triamciclona IM</i>

Figura 8 Chanzo 6 de tratamento da asma. Elaboración propia a partir de Guía Española de Manejo del Asma, 2023 (1)

A medicación inhalada recoméndase que sexa de ser posible combinada nun mesmo dispositivo para favorecer a adherencia. Ademais, é importante explicar aos pacientes a técnica de inhalación adecuada para o dispositivo que lles é prescrito e comprobar que son quen de realizala. No caso de inhaladores presurizados prefírese o seu uso mediante cámara espaciadora porque mellora a distribución e a cantidade de fármaco que chega á árbore bronquial<sup>(1)</sup>.

## 2. OBXECTIVOS E METODOLOXÍA

O obxectivo xeral deste traballo é sintetizar a evidencia dispoñible sobre a asma grave e o uso de tratamentos biolóxicos. Ao mesmo tempo, búscase identificar o emprego destes tratamentos no noso medio, neste caso na Área Sanitaria de Santiago.

Realizouse unha revisión bibliográfica narrativa das principais guías de tratamento da asma grave no noso medio: Guía Española de Manejo del Asma (GEMA) e Global Initiative for Asthma (GINA). Esta foi suplementada con evidencia complementaria considerada de interese. Finalmente analizouse unha serie de casos de pacientes con asma grave a tratamento biolóxico da Área Sanitaria de Santiago.

## 3. ASMA GRAVE MAL CONTROLADA

### 3.1 DEFINICIÓN

Tendo en conta as clasificacións explicadas anteriormente, este traballo céntrase no último grupo de cada unha delas: a asma grave mal controlada (AGNC). A Guía Española para Manejo del Asma (GEMA) defínea cos seguintes criterios: a enfermidade persiste mal controlada pese a recibir tratamento no último ano cunha combinación de glicocorticoides inhalados a dose elevada/ $\beta$ 2 agonistas de acción prolongada (GCI/LABA) e anticolinérxicos de acción prolongada (LAMA) ou requira GCS de mantemento (6 meses ao ano independentemente da dose, ou dose acumulada > 1 g de prednisona). É importante revisar sempre o diagnóstico de AGNC, porque se estimou que ata un 30% de pacientes con sospeita de AGNC non teñen asma. Ademais, é preciso comprobar que a adherencia ao tratamento e a técnica inhalatoria sexan adecuadas, así como comprobar que as comorbilidades estén controladas e excluír, e no seu caso tratar, complicación que non deixen alcanzar o control da asma. Por outra banda, é preciso un seguimento especializado mínimo de 6 meses para poder establecer a diagnose de AGNC<sup>(1)</sup>.

A Global Initiative for Asthma (GINA) distingue tres conceptos distintos: asma mal controlada, asma difícil de tratar e asma grave. A asma mal controlada é aquela que presenta unha ou varias das seguintes: uso frecuente de terapia de rescate, actividade limitada por asma, espertar nocturno por asma ou exacerbacións frecuentes ou graves (máis de dúas por ano que requiran GCS ou máis de 1 por ano que precise de hospitalización).

A asma difícil de tratar é aquela asma que se mantén mal controlada a pesar de doses medias ou altas de GCI, habitualmente con LABA o con GCS de mantemento, ou que require altas doses de tratamento para manter un bo control de síntomas y reducir o risco de exacerbacións. En múltiples casos, hai factores modificables coma a técnica inhalatoria, a mala adherencia, o tabaquismo, a contaminación atmosférica ou as comorbilidades que fan que a asma pareza difícil de tratar, outra causa podería ser un diagnóstico incorrecto. É importante revisar estes factores antes de pensar en escalar o tratamento, ademais debe revisarse se o paciente está a tratamento con betabloqueantes ou AINES pois poden ser os causantes da mala resposta.

Dentro do grupo da asma difícil de tratar é onde a GINA localiza a asma grave. Defínea coma aquela asma que permanece mal controlada con doses altas de GCI/LABA con boa adherencia e bo control dos factores que contribúen ou cuxo control empeora ao descender a dose máxima<sup>(2)</sup>.

<b>DIFERENCIAS ENTRE AS DEFINICIÓNS DE GEMA E GINA SOBRE A AGNC</b>		
<b>Criterios para ser considerada AGNC</b>	<b>GEMA</b>	<b>GINA</b>
<b>Uso de GCI</b>	Se persisten síntomas e exacerbacións con doses altas.	Se persisten síntomas e exacerbacións con doses medias ou altas, ou reaparecen ao descender da dose máxima.
<b>Uso de GCS</b>	Se se empregan máis de 6 meses ao ano, ou se a dose acumulada de prednisona supera 1g.	Se se empregan como tratamento de mantemento.
<b>Outros factores</b>	Debe demostrarse que o diagnóstico de asma é correcto, ou no seu defecto deben descartarse outras enfermidades simuladoras. Tamén debe comprobarse que a adherencia terapéutica e a técnica inhalatoria son adecuadas.	Non se pode clasificar a asma como grave se mellora marcadamente cando melloran factores contribuíntes como a técnica inhalatoria, a adherencia ou o cese do hábito tabáquico.

*Figura 9 Diferencias entre as definicións de GEMA e GINA sobre a Asma Grave non controlada. Elaboración propia.*

Tendo en conta estas dúas definicións os pacientes con AGNC persisten con síntomas e/ou alto risco de exacerbacións pese a elevadas doses de glicocorticoides, isto obríganos a buscar novas alternativas terapéuticas. Neste contexto entran en xogo os fármacos biolóxicos, localizados no chanzo 6. Estes actúan en dianas concretas do proceso inflamatorio e requiren coñecer cal é o tipo de inflamación predominante en cada paciente.

A GINA define os fenotipos de asma grave como grupos recoñecibles de características demográficas, clínicas e/ou fisiopatolóxicas, con todo, estes non sempre se correlacionan fortemente con procesos patolóxicos específicos ou respostas ao tratamento. Por este motivo, aparecen os endotipos<sup>(2)</sup>. Proponse que un endotipo sexa un subtipo dunha condición definida por un mecanismo fisiopatolóxico distinto<sup>(32)</sup>.

### 3.2 INFLAMACIÓN NA ASMA GRAVE

A clasificación en fenotipos asmáticos pretende identificar o paciente candidato a recibir un tratamento específico, non obstante para que isto fose altamente efectivo sería preciso contar con probas complementarias eficientes e facilmente accesibles que permitisen correlacionar fenotipo e endotipo. Na actualidade, isto non ocorre, mais foron identificadas moléculas que permiten identificar o tipo de inflamación predominante nun paciente asmático. Os biomarcadores fundamentais actualmente empregados na practica clínica habitual para fenotipar o paciente con AGNC son: os eosinófilos en sangue periférica, o e FENO a IgE, nos centros nos que esté dispoñible os eosinófilos en mostra de esputo aporta información relevante. Neste senso diferenciamos a inflamación T2 da inflamación non T2<sup>(29,30)</sup>.

- Inflamación T2: é a predominante na poboación asmática. Nela podemos atopar aumentadas citoquinas coma a IL-4, IL-5 e IL-13 que se elevan en resposta a alérxenos ou a outros estímulos. Dado que a IL-4 e a IL-5 promoven a produción de IgE e eosinófilos, respectivamente, esta inflamación caracterízase con frecuencia por eosinofilia e pode ir acompañada de atopia<sup>(32)</sup>. En consecuencia, é habitual que estes pacientes presenten valores elevados na FENO<sup>(1)</sup>. A inflamación T2 considérase refractaria cando o paciente está a tratamento con altas doses de GCI ou con GCS a diario e cumpre un dos seguintes criterios: eosinófilos en sangue  $\geq 150/\mu\text{l}$ , FENO  $\geq 20\text{ppb}$ , eosinófilos en esputo  $\geq 2\%$  ou a asma está inducida por alérxenos<sup>(2)</sup>.
- Inflamación non T2: cursa sen eosinofilia en sangue periférica ( $<150$  eosinófilos/ $\mu\text{l}$ ) ou esputo. As citocinas relacionadas son a IL-2, o IFN- $\gamma$  e a IL-17<sup>(35)</sup>. Diferéncianse a variante neutrofílica que ten máis dun 61% de neutrófilos en esputo e a variante paucigranulocítica que ten menos dun 3% de eosinófilos en esputo e menos dun 61% de neutrófilos en esputo<sup>(36)</sup>. Antes de diagnosticar este tipo de inflamación é preciso comprobar que as baixas cifras de eosinófilos non se deben ao tratamento previo con GCS, por este motivo recoméndase determinar o eosinófilos en sangue e a FENO ata 3 veces, particularmente ante un empeoramento da asma<sup>(1)</sup>.

Estes grupos non son completamente excluíntes e aínda que non é o máis habitual existe un conxunto de pacientes con eosinofilia e neutrofilia simultáneas en esputo. Este grupo fenotípico superposto parece ter a maior carga de enfermidade e limitación do fluxo de aire e implica un maior uso dos recursos sanitarios. A IL-6 e a IL-17 poden promover a presenza de células T helper tipo 2 e tipo 17 nas vías respiratorias, o que da lugar ambos tipos de inflamación.

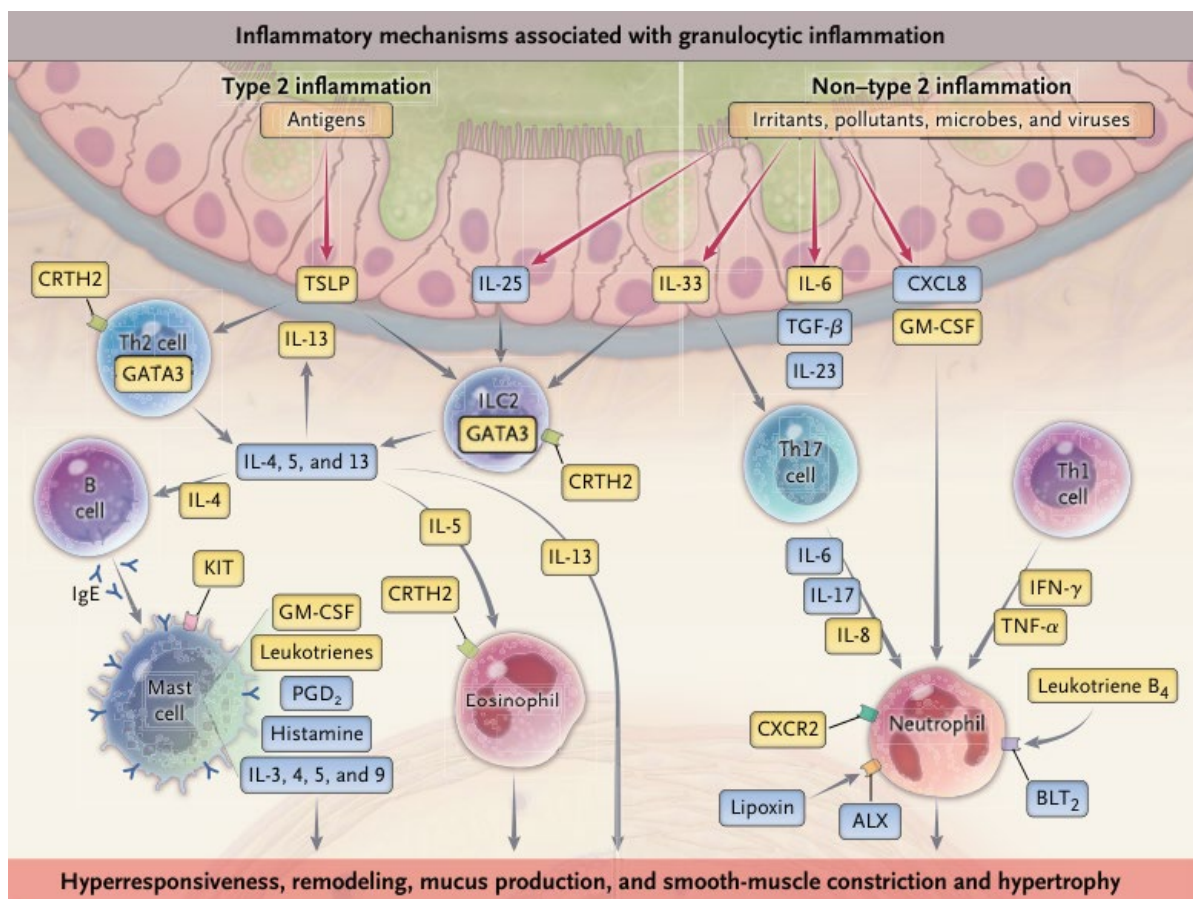


Figura 10 Mecanismos inflamatorios e características patobiológicas que conducen a asma grave. Tomado de: Israel E, Reddel HK 2017<sup>(36)</sup>.

### 3.3 FENOTIPOS DE ASMA GRAVE

Unha vez coñecidos os tipos de inflamación podemos diferenciar dentro deles varios fenotipos. Dentro do grupo con inflamación T2 distinguimos o fenotipo alérxico e o fenotipo eosinofílico, non obstante existe un solapamento importante entre ambos<sup>(37)</sup>.

#### 3.3.1 Asma alérxica

A asma alérxica é o fenotipo predominante na asma grave, supoñendo entre un 40-50% dos casos. Para diagnosticala é preciso demostrar a sensibilización a un alérxeno e a aparición da sintomatoloxía coa exposición a este. A proba de elección para demostrar a sensibilización é a reacción intraepidérmica ou Prick test polo seu prezo e dispoñibilidade, non obstante pode presentar reaccións cruzadas en pacientes polisensibilizados. Nestes casos cómpre realizar unha detección de IgE específica fronte a aeroalérxenos completos en sangue.

O principal biomarcador da asma grave alérxica é a IgE total sérica que aparece elevada por un cambio de isotipo nos linfocitos B. Sendo un asma na que predomina a inflamación T2 son importantes tamén a IL-4, IL-5 e IL-13.

#### 3.3.2 Asma eosinofílica

A asma eosinofílica agrupa arredor do 25% dos casos de AGNC e caracterízase pola presenza de eosinófilos en esputo e nas biopsias bronquiais. É frecuente que estes pacientes cursen con

rinosinusite ou polipose nasal persistente. A IgE e a FE<sub>NO</sub> poden atoparse aumentadas, aínda que con menor frecuencia que na asma alérxica<sup>(1)</sup>. A IL-5 é a principal citocina implicada no proceso ao ser a encargada do reclutamento dos eosinófilos<sup>(36)</sup>.

A patoxenia relaciónase con cambios no metabolismo do ácido araquidónico o que leva a que un subgrupo de pacientes presente Enfermidade respiratoria exacerbada por ácido acetilsalicílico (EREA). Esta enfermidade consiste na aparición aguda de síntomas respiratorios nasais ou bronquiais nas 3 horas seguintes á administración de ácido acetilsalicílico ou doutros AINEs inhibidores da ciclooxixenase-1 (COX-1)<sup>(38)</sup>. Prodúcese por un mecanismo de hipersensibilidade non IgE mediada que deriva nunha sobreprodución de cisteinil-leucotrienos que son liberados xunto con outros mediadores coma a histamina, a triptase e as prostaglandinas<sup>(39)</sup>.

### 3.3.3 Asma Non-T2

É o fenotipo de asma grave menos frecuente, cursa con perfil neutrofílico ou pacigranulocítico e sen eosinofilia en sangue nin en esputo e con niveis baixos de FE<sub>NO</sub>. É habitual que estes pacientes conten con antecedentes de tabaquismo e presenten limitación crónica ao fluxo aéreo e importante atrapamento.

Antes de asumir un asma como non-T2 débese ter en conta que os GCI a doses altas e os GCO poden baixar os niveis de biomarcadores T2 e polo tanto debemos de dispor de varias determinación destes así como facer una revisión dos seus niveis históricos.

## 4. TRATAMENTO EN ASMA GRAVE NON CONTROLADA

### 4.1 TRATAMENTOS BIOLÓXICOS

A terapia biolóxica consiste no emprego de fármacos cuxa produción deriva de organismos vivos. No caso da asma grave non controlada os seis biolóxicos dispoñibles son anticorpos monoclonais dirixidos a tratar a inflamación mediante el bloqueo de distintos mediadores.

#### 4.1.1 Omalizumab

É un anticorpo monoclonal humanizado que se une selectivamente á inmunoglobulina E sérica e impide a unión desta ao receptor da IgE de alta afinidade (FcεR1) en basófilos e mastocitos, reducindo así a cantidade de IgE libre dispoñible para desencadear a cascada alérxica, ao mesmo tempo regula á baixa a expresión do citado receptor. Adminístrase por vía subcutánea e a súas doses oscilan entre 75-600 mg cada 2 ou 4 semanas. A dose e a frecuencia de administración determínanse tendo en conta o peso do paciente e os niveis de IgE circulante<sup>(40)</sup>.

Omalizumab está indicado en doentes maiores de 6 anos con AGNC de fenotipo alérxico (sensibilización demostrada a alérxenos) e IgE total entre 30-1500UI<sup>(1)</sup>. Nos pacientes con IgE entre 30-75IU é preciso que a sensibilización sexa evidenciada mediante IgE específica<sup>(40)</sup>. As guías de manexo da asma grave da ERS/ATS suxiren dous marcadores adicionais para facilitar a identificación de pacientes con mellores probabilidades de beneficiarse do tratamento anti-IgE. Estes serían os eosinófilos en sangue  $\geq 260/\mu\text{L}$  e a FE<sub>NO</sub>  $\geq 19.5$  ppb<sup>(41)</sup>.

Os ensaios clínicos demostraron a súa eficacia diminuindo as exacerbacións graves, as hospitalizacións, a intensidade da sintomatoloxía e o uso de glicocorticoides tanto inhalados coma orais e conseguindo unha melloría da calidade de vida dos pacientes<sup>(42)</sup>.

Omalizumab ademais de en asma alérxica ten tamén indicacións noutras patoloxías mediadas por IgE coma: a rinosinusite crónica con polipose nasal (RSCcPN) e a urticaria crónica espontánea (UCE).

#### 4.1.2 Mepolizumab

Mepolizumab é un anticorpo monoclonal humanizado que actúa sobre a interleucina 5 humana con alta afinidade e especificidade. Inhibe a actividade da IL-5 mediante o bloqueo da unión da interleucina á cadea alfa do complexo receptor. Este é expresado na superficie celular dos eosinófilos, polo que unha ausencia do sinal de IL-5 deriva nunha redución na produción e na supervivencia dos eosinófilos<sup>(43)</sup>. Adminístrase por vía subcutánea cada 4 semanas cunha dose de 40mg entre os 6 e os 11 anos e cunha dose de 100mg a partir dos 12 anos.

A indicación de mepolizumab en AGNC vai dirixida ao fenotipo eosinofílico, concretamente a pacientes con  $\geq 150$  eosinófilos/ $\mu\text{l}$  no momento do tratamento ou  $>300$  eosinófilos/ $\mu\text{l}$  no ano previo<sup>(44)</sup>. En pacientes a tratamento con GCS é preciso revisar as cifras históricas de eosinófilos máis alá do último ano, pois é frecuente que os GCS diminúan a eosinofilia.

A evidencia dispoñible amosou unha redución das exacerbacións próxima ao 50%, unha mellora na calidade de vida relacionada coa saúde (CVRS) e un mellor control sintomático<sup>(44)</sup>. Ademais é eficaz para reducir a dose de glicocorticoides orais en pacientes con GCS como tratamento de mantemento e, en consecuencia, diminuír os efectos secundarios asociados a eles<sup>(45)</sup>.

Outras patoloxías nas que mepolizumab está aprobado como tratamento son: a granulomatose eosinofílica con polianxeíte (GEPa), a síndrome hipereosinofílica (SHE) e a rinosinusite crónica con polipose nasal (RSCcPN).

#### 4.1.3 Reslizumab

Reslizumab é un anticorpo monoclonal humanizado que se une á IL-5 humana e interfire ca unión da interleucina ao seu receptor na superficie celular dos eosinófilos bloqueando a súa función biolóxica; en consecuencia, a supervivencia e a actividade dos eosinófilos baixan. É o único biolóxico empregado en asma que se administra por vía intravenosa e a dose calcúlase en función do peso corporal do paciente a 3mg/kg<sup>(46)</sup>.

Está indicado en pacientes con AGNC con eosinofilia  $\geq 500/\mu\text{l}$  ou entre 400-500/ $\mu\text{l}$  en pacientes que presentaran dúas exacerbacións graves ou unha hospitalización no ano previo. Os estudos existentes evidencian co seu uso unha redución significativa no número de exacerbacións e un descenso na eosinofilia<sup>(47)</sup>. Algúns análises amosan tamén unha melloría da FEV1 e do control da asma medido segundo as puntuacións no ACQ<sup>(48)</sup>.

#### 4.1.4 Benralizumab

Benralizumab é un anticorpo monoclonal humanizado antieosinófilos. Únese de xeito específico á subunidade alfa del receptor de la interleucina 5 (IL-5R $\alpha$ ). Este receptor exprésase na superficie de eosinófilos e basófilos. Benralizumab determina unha gran afinidade polos

receptores das células efectoras inmunitarias coma as células NK, as cales causan apoptose de eosinófilos e basófilos mediante un reforzo da citotoxicidade celular dependente de anticorpos (CCDA), que reduce a inflamación eosinofílica. Adminístranse 30mg por vía subcutánea mensualmente nas primeiras 3 doses e bimestralmente nas seguintes<sup>(49)</sup>.

Benralizumab está indicado en pacientes con AGNC eosinofílica que non se controla con GCI a altas doses+LABA. Os estudos amosaron que reduce as exacerbacións en pacientes con  $\geq 300$  eosinófilos/ $\mu\text{l}$ , mellora a función pulmonar e a FEV1 e diminúe os síntomas<sup>(50)</sup>. O emprego previo de GCS, a presenza de polipose nasal, unha FVC previa  $< 65\%$  e as exacerbacións frecuentes son factores asociados con mellor resposta<sup>(51)</sup>.

#### 4.1.5 Dupilumab

Dupilumab é un anticorpo monoclonal recombinante da IgG4 humana que inhibe a sinalización da interleucina-4 e da interleucina-13. A inhibición ten lugar a través do receptor Tipo I para IL-4 e do receptor de Tipo II parqa IL-4 e IL-13. Estas dúas interleucinas son as principais impulsoras na inflamación tipo 2 presente tanto na dermatite atópica coma na asma, polo que o bloqueo da rota consegue unha diminución importante destes mediadores inflamatorios<sup>(52)</sup>.

A administración de dupilumab realízase subcutánea cada dúas semanas. A dose de inicio en adultos son 400 mg e a de continuación 200 mg. Nos casos de pacientes con asma corticodependente ou para pacientes con asma grave e dermatite atópica comórbida de moderada a grave ou adultos con rinosinusite crónica comórbida grave con polipose nasal, a dose inicial é de 600 mg seguida de 300 mg cada dúas semanas.

A indicación de dupilumab é en pacientes maiores de 6 anos con AGNC con marcadores T2 elevados (eosinófilos 150-300/ $\mu\text{l}$  ou FE<sub>NO</sub>  $\geq 25$ ppb). Nos ensaios demostrou reducir as exacerbacións e os síntomas, así como mellorar a función pulmonar. Nos pacientes a tratamento con GCS viuse que o emprego de dupilumab conseguía reducir as doses necesarias destes<sup>(41,53)</sup>.

Na actualidade, dupilumab presenta tamén indicación terapéutica, alén da asma, en dermatite atópica moderada ou grave en pacientes a partir dos 12 anos candidatos a tratamento sistémico, particularmente en pacientes con contraindicación ou intolerancia a inhibidores da calcineurina. Ademais, está aprobado tamén en rinosinusite crónica con polipose nasal (RSCcPN), prurigo nodular, e esofaxite eosinofílica (EEo)<sup>(52)</sup>.

#### 4.1.6 Tezepelumab

Tezepelumab é un anticorpo monoclonal dirixido contra a linfopoetina estromal tímica (TSLP) que actúa a nivel do epitelio bronquial impedindo a súa interacción co receptor heterodimérico de TSLP. Na asma, os desencadeantes alérxicos e non alérxicos inducen a produción de TSLP que é unha das principais alarminas epiteliais que desencadean a cascada inflamatoria. Tezepelumab consegue un bloqueo de TSLP na parte máis alta da cascada polo que reduce un amplo espectro de biomarcadores e citocinas asociados coa inflamación das vías respiratorias (eosinófilos en sangue, eosinófilos da submucosa das vías respiratorias, IgE, FE<sub>NO</sub>, IL-5 e IL-13)<sup>(54)</sup>.

É de administración subcutánea, e a dose recomendada son 210 mg cada 4 semanas. Ten indicación en todos os fenotipos de AGNC en maiores de 12 anos, sendo especialmente

relevante por ser o primeiro biolóxico con indicación na AGNC con fenotipo non T2. Nos diferentes ensaios clínicos demostrou eficacia nos pacientes con  $< 150$  eosinófilos/ $\mu\text{l}$  e  $\text{FE}_{\text{NO}} < 25\text{ppb}$ . Probou reducir as exacerbacións e a hiperresposta bronquial, mellorando a función pulmonar, o control da enfermidade e a calidade de vida independentemente dos niveis dos biomarcadores e do fenotipo<sup>(55)</sup>.

#### 4.1.7 Elección e seguimento do tratamento biolóxico

A decisión de introducir a terapia biolóxica no tratamento dun paciente, vai da man coa selección do fármaco. Se revisamos as pautas expostas anteriormente atopamos que hai solapamentos nas indicacións e por tanto varios poden ser válidos para un mesmo caso. É importante revisar a presenza de comorbilidades que poidan condicionar a elección coma a polipose nasal, a EREA, urticaria crónica, dermatite atópica e outras enfermidades asociadas á asma (GEPA, pneumonía eosinófila, ABPA ou esofaxite eosinofílica)<sup>(1)</sup>.

Neste punto, ademais das valoracións analíticas e médicas é importante ter en conta as circunstancias vitais e sociais do paciente. Criterios coma a forma de administración ou a periodicidade das doses son chave, pois a programación dos biolóxicos debe poder axustarse na rutina dos pacientes e dos seus cuidadores.

O seguimento dos pacientes a tratamento con biolóxicos debe ser estreito, especialmente durante os primeiros meses onde a administración debe ser vixiada para controlar posibles reaccións alérxicas ou efectos secundarios. Aos 6 meses debe comprobarse se o paciente cumpre cos criterios de resposta ao biolóxico que son<sup>(1)</sup>:

- Puntuación no ACT superior ou igual a 20 ou incremento superior a 3 puntos sobre a situación basal
- Ausencia de ingresos hospitalarios ou visitas aos servizos de urxencias
- Redución das agudizacións en máis dun 50 %
- Supresión del uso de GCO ou diminución da dose superior ao 50 %

Na actualidade dispónse de ferramentas que intentan, tendo en conta os factores previamente mencionados, axudar o clínico a avaliar a resposta dunha forma máis obxectiva. Unha das máis empregadas na práctica clínica habitual é a escala multidimensional EXACTO (EXacerbacións, ACT, Corticosteroides sistémicos e Obstrución - FEV<sub>1</sub>) que avalía de forma sinxela a resposta ao tratamento biolóxico<sup>(56)</sup>.

	Exacerbaciones <sup>b</sup>		ACT		Corticoides sistémicos <sup>b</sup>		FEV <sub>1</sub>
No respuesta	Igual o mayor	0	Igual o menor que el de inicio	0	Dosis igual o mayor	0	Igual o menor que el de inicio
Respuesta parcial	$\geq 2$ exacerbaciones	1	$< 20$ y mejora $< 3$ puntos	0	Disminución de dosis $< 50\%$ sin retirada de GCO	1	Aumento $< 10\%$ y $100\text{ ml}$ y $\text{FEV}_1 < 80\%$ predicho o $< 80\%$ del mejor histórico
Respuesta buena	$\leq 1$ exacerbación	2	$< 20$ y mejora $\geq 3$ puntos	1	Disminución de dosis $\geq 50\%$ sin retirada de GCO	2	Aumento $\geq 10\%$ y $100\text{ ml}$ y $\text{FEV}_1 < 80\%$ predicho o $< 100\%$ mejor histórico
Respuesta completa/ superrespondedor	Sin exacerbaciones	3	$\geq 20$	2	Retirada de GCO o dosis $\leq 5\text{ mg/día}$ si insuficiencia adrenal	3	Aumento $\geq 10\%$ y $100\text{ ml}$ y $\text{FEV}_1 \geq 80\%$ predicho o $\geq 100\%$ mejor histórico
Respuesta mAbs			Puntuación sin GCO				Puntuación con GCO (corticoides continuos)
No			0-1				0-2
Parcial			2-4				3-6
Buena			5-6				7-9
Completa/superrespondedor			7				10

Figura 11 Escala EXACTO Tomado de: Documento de consenso de asma grave en adultos. Actualización 2022. (56)

Cada ítem puntúase como se reflexa na táboa clasificando a resposta en: non resposta 0-1 na puntuación sen GCO, 0-2 na puntuación con GCO, resposta parcial 2-4 na puntuación sen GCO, 3-6 na puntuación con GCO, boa resposta 5-6 na puntuación sen GCO, 7-9 na puntuación con GCO e resposta completa 7 na puntuación sen GCO e 10 na puntuación con GCO. Os resultados desta escala poden ser de utilidade na toma de decisións terapéuticas<sup>(56)</sup>.

Outra das ferramentas dispoñible con este mesmo fin de valorar resposta ao tratamento biolóxico é o score FEOS (FEV1, Exacerbacións, corticoides Oraís, Síntomas). O valor que toma o score vai dende 0 (empeoramento) ata 100 (maior resposta posible), canto maior sexa el resultado, maior é a resposta ao biolóxico. Esta ferramenta non proporciona unha clasificación da resposta conseguida pero reflicte a melloría do paciente respecto ao punto de partida<sup>(57)</sup>.

Cando o paciente non cumpre os criterios de resposta é esencial revisar o cumprimento terapéutico, a presenza de comorbilidades, a exposición a tóxicos ou factores desencadeantes da sintomatoloxía. Nestas circunstancias deben optimizarse os parámetros anteriores e considerarse a continuidade ou non do biolóxico<sup>(2)</sup>.

A evidencia apoia realizar un cambio de biolóxico cando un paciente non responde ao indicado como primeira opción. Nos pacientes con asma alérxica eosinofílica non respondedores a omalizumab debe considerarse substituílo por un anti-IL5. Do mesmo xeito, nos pacientes a tratamento con anti-IL5 e resposta incompleta contemplárase cambiar a o cambio a outro biolóxico, preferentemente cun mecanismo de acción diferente, como dupilumab ou tezepelumab<sup>(56)</sup>.

Recentemente comezou a estudarse a posibilidade de combinar distintos biolóxicos simultaneamente en pacientes con AGNC refractaria con resposta parcial a un biolóxico. Os datos dispoñibles neste contexto son reducidos e proceden maioritariamente de pequenas series de casos. A maior experiencia tense no emprego de omalizumab cun anti-IL5 con bos resultados no control dos síntomas. Tamén se contempla esta opción en pacientes nos que o biolóxico recomendado para o seu tipo de asma non coincide co biolóxico que precisaría para o tratamento da súas comorbilidades (RSCcPN, UCE ou dermatite atópica)<sup>(58)</sup>.

## 4.2 OUTROS TRATAMENTOS

### 4.2.1 Azitromicina

Os macrólidos teñen efecto inmunomodulador, polo que foron estudados como tratamento da asma grave con resultados dispares. Distintos estudos concluíron que o seu uso no tratamento de mantemento podía diminuír as exacerbacións, reducir as necesidades de empregar o SABA de rescate ou mellorar a calidade de vida. Na actualidade, está aceptada a súa utilización 3 veces á semana en pacientes con asma grave non T2 agudizadores frecuentes, especialmente se non reúnen criterios para un tratamento biolóxico<sup>(56)</sup>.

### 4.2.2 Termoplastia bronquial

A termoplastia bronquial é un procedemento endoscópico que consiste na aplicación de calor na mucosa da parede bronquial mediante radiofrecuencia para reducir a masa de músculo liso

co fin de conseguir unha redución da hiperresposta bronquial e en consecuencia unha diminución das exacerbacións e unha mellora da calidade de vida.

Os ensaios demostraron os beneficios anteriores cando a técnica foi realizada en pacientes ben seleccionados polo que as guías recomendan valorar o seu uso en pacientes con fenotipos de AGNC non subsidiarios de tratamento biolóxico ou nos que este tipo de tratamento teña fracasado, sempre realizándose en centros con experiencia na técnica<sup>(56)</sup>.

#### 4.2.3 Glicocorticoides sistémicos

Nos pacientes exacerbadores pode ser necesaria a prescrición de GCO durante as agudizacións, e nalgúns casos os requerimentos poden ser a longo prazo. O risco que padecer efectos adversos a causa dos GCO aumenta coa dose e coa duración do tratamento, polo que ambas deben minimizarse todo o que sexa posible. Polo mesmo motivo, os GCO de mantemento deben reservarse como derradeira opción para os pacientes nos que non se acade o control co resto de alternativas terapéuticas dispoñibles<sup>(59)</sup>. En pacientes con necesidade de GCS e intolerancia a GCO pode ser de utilidade a triamciclona intramuscular.

## 5. ABORDAXE DA ASMA GRAVE NON CONTROLADA NA ÁREA SANITARIA DE SANTIAGO

### 5.1 SERIE DE CASOS

#### 5.1.1 Caso Clínico 1

Muller de 59 anos, cociñeira en activo. Sen alerxias medicamentosas coñecidas. Hipertensa a tratamento con olmesartan e Diabética tipo II controlada con metformina e seguimento nutricional. Ex-fumadora dende o ano 2005 (IPA: 7.5). Diagnosticada de asma no 2011 tras unha crise que precisou ingreso, nese momento iníciase tratamento con LABA+GCI a dose alta.

Neste momento realízase a primeira espirometría que amosa un patrón obstrutivo con FEV1 69% e solicítanse probas para determinar o fenotipo e as posibles comorbilidades. Realízase un Prick test que resulta positivo para ácaros e que se confirma coa determinación da IgE específica que é positiva para ácaros, e demostra sensibilización a epitelio de can, gamba, pole de bidueiro e látex. Na mesma análise mídese a IgE total que resulta elevada cun valor de 374UI/μl. Neste contexto decidiuse comezar inmunoterapia para os ácaros pero suspendeuse por mala tolerancia da paciente.

A paciente presentaba síntomas limitadores co tratamento prescrito previamente polo que se engadiron un LAMA e un ARLT que non conseguiron controlar a clínica, polo que se rematou por introducir metilprednisolona 4mg diaria. O GCO mellorou os síntomas, mais a FEV1 na espirometría descendeu ao 52% polo que se subiu a dose a 8mg. Tras preto dun ano con esta dose a paciente atopábase mellor e as espirometrías melloraran ata un FEV1 do 92%, o cal fixo que se reducise a dose de novo a 4mg.

Ao pouco tempo do descenso a paciente acode por dispnea e sibilancias que son obxectivadas e volve subírselle á dose anterior. Este proceso de intento de baixada de GCO ocorre en varias ocasións. Co diagnóstico de asma T2 de predominio fenotipo alérxico con corticodependencia, no ano 2014 decídese a introdución de omalizumab 300mg/mes. Aos 2 meses de uso a FEV1

era do 80% e puido deixar a metilprednisolona de mantemento. Deste momento en diante, a paciente presentou algunha agudización puntual que requiriu o uso de GCO, unha delas con ingreso, non obstante non tivo que volver empregar os GCO de mantemento e controlouse con omalizumab 450mg/mes. Dende 2018 non volveu presentar exacerbacións e atópase en resposta completa a omalizumab.

### 5.1.2 Caso Clínico 2

Varón de 62 anos, mecánico, remitido á consulta de pneumoloxía por dispnea de esforzo. Posible alerxia a AAS. Os seus antecedentes persoais son: poliquistose hepática autosómica dominante, polipose nasosinusal grao IV bilateral (intervida cirurxicamente), tendinopatía de Aquiles e trastorno adaptativo mixto ansioso-depresivo. Nunca foi fumador e é ex-bebedor de aproximadamente 5 UBE ao día.

O paciente foi tratado empiricamente polo seu médico de Atención Primaria cun LABA+GCI a dose baixa e realizáronselle probas para concretar a súa afección respiratoria. A espirometría amosou unha FEV1 do 84% e a FE<sub>NO</sub> foi de 126 ppb. Na analítica a IgE total resultou elevada (320 UI/ml) ao igual que os eosinófilos (670/ $\mu$ l). O Prick test foi normal e o cribado de aeroalérxenos en sangue foi negativo.

O paciente relataba síntomas respiratorios, mais predominaban os síntomas nasais derivados da rinite e a polipose polo que se engadiu un glicocorticoide nasal e un ARLT. Na seguinte visita a FE<sub>NO</sub> foi de 250 ppb e os eosinófilos estaban en 1010/ $\mu$ l polo que se insistiu na importancia do cumprimento terapéutico e engadiuse un LAMA retirando o ARLT. A FEV1 baixou ata o 50% e intentouse o emprego de GCO, mais non foron tolerados polo paciente polo que dende o servizo de ORL lle prescribiron triamciclona intramuscular.

A pesar do tratamento persiste tose a diario, sibilancias e dispnea de esforzo polo que se repiten as probas de alerxia que volven resultar negativas. Neste punto decídese iniciar mepolizumab e 3 meses despois o paciente refire menor dispnea e unha melloría considerable da clínica nasal (recuperou o olfacto e desapareceu a conxestión nasal).

### 5.1.3 Caso Clínico 3

Muller de 37 anos de orixe cubana, afincada en Galicia dende os 30 anos. É alérxica á penicilina e está diagnosticada de asma dende os 4 anos (a tratamento con LABA+GCI). Presenta tamén hipotiroidismo e obesidade grao 1 tratada con seguimento dietético e liraglutida. Foi remitida a consulta de pneumoloxía dende Atención Primaria por dispnea de mínimos esforzos para a que precisa SABA máis de 10 veces ao día e que a levou a acudir os servizos de urxencias hospitalarias e extrahospitalarias en numerosas ocasións nos meses previos. A paciente refire que a dispnea comezou tras un proceso catarral e atópase en incapacidade laboral transitoria por dita causa.

Realízase unha espirometría que amosa unha FVC do 72%, a FEV1 do 51% e o cociente FEV1/FVC de 59 con PBD positiva. Neste momento a paciente refire clínica diaria con empeoramento nocturno (ACT: 5) e presenta sibilancias e roncus á auscultación polo que se decide inicial unha pauta de GCO. Tamén se solicitou un cribado de aeroalérxenos que resultou positivo e se determinaron os marcadores de inflamación T2 cos seguintes resultados: IgE total

801 UI/ml e eosinófilos 250/ $\mu$ l. Neste punto confirmouse o fenotipo da súa asma como alérxico e eosinofílico.

Vendo que a paciente seguía presentando agudizacións decidiuse engadir un LABA e un ARLT, mais non conseguiron o control dos síntomas e a paciente volveu precisar GCO. Tendo en conta o consumo acumulado de GCO e os seus efectos secundarios decidiuse iniciar dupilumab. Dende o comezo de uso do biolóxico non volveu presentar exacerbacións que requirisen asistencia aos servizos sanitarios e diminuíu a necesidade de empregar o SABA. Ao ano da introdución de dupilumab a paciente obxectivou unha melloría clara dos síntomas (ACT: 17), a FEV1 foi do 87% e conseguiuase unha redución das exacerbacións.

#### 5.1.4 Caso Clínico 4

Muller de 55 anos, traballadora nunha carpintería metálica e sen alerxias medicamentosas coñecidas. Refire ser asmática dende a súa xuventude e iniciou seguimento no servizo de pneumoloxía aos 40 anos. Actualmente está diagnosticada tamén de obesidade grao 1 (tras unha intervención de cirurxía bariátrica no 2012), de fibromialxia e de síndrome ansioso.

Realizáronse probas para determinar o fenotipo da súa asma e todos os biomarcadores T2 foron negativos: eosinófilos en sangue <150/ $\mu$ l, eosinófilos en esputo <1%, IgE 9 UI/ml, FE<sub>NO</sub> <25ppb, Prick test negativo e cribado de aeroalérxenos en sangue negativo. Neste contexto determinouse que a asma da paciente era fenotipo non T2.

A paciente presentou múltiples exacerbacións ao ano polo que pasou por múltiples cambios de principio activo e de dose e fóronlle indicados GCO en repetidas ocasións. O tratamento de mantemento prescrito consistiu en triple terapia (LABA+LAMA+GCI) máis un ARLT. As espirometrías amosaron sempre un claro patrón obstrutivo con PBD positiva e a FEV1 oscilou entre o 72% e o 52% con empeoramento progresivo.

Nestas circunstancias, coa paciente agudizada de novo (ACT: 12) requirindo GCO e ante a introdución do tezepelumab na medicación dispoñible na Área Sanitaria solicitouse o biolóxico para a paciente. Ao mes do comezo do tratamento contáctase coa paciente que refire unha clara melloría dos síntomas polo que se indica unha pauta de descenso do GCO que consegue completar. Catro meses despois do comezo do tratamento con tezepelumab a espirometría amosa unha FEV1 do 80% e a paciente comenta unha clara melloría na sintomatoloxía e na súa calidade de vida, podendo realizar actividades que anteriormente non era capaz (ACT: 23). Aos 6 meses do inicio de tezepelumab non presentou ningunha agudización.

## 5.2 ANÁLISE DA SERIE DE CASOS

Os casos clínicos presentados son unha exemplificación dos distintos fenotipos de pacientes e das indicacións dos tratamentos biolóxicos. O primeiro dos casos amosa un asma cun fenotipo alérxico claro con sensibilización a múltiples substancias e alerxia a ácaros que se intentou mellorar mediante inmunoterapia mais non resultou posible. O curso da enfermidade fixo que fosen necesarios glicocorticoides orais e aínda con eles a paciente seguía presentando exacerbacións. Neste contexto, vendo que a paciente cumpría os criterios necesarios decidiuse iniciar omalizumab. Dende a introdución do biolóxico evidenciouse unha redución das exacerbacións (leva 7 anos sen ningunha) e dos síntomas e unha gran melloría da súa calidade de vida sen necesidade de tomar GCO.

O segundo caso destaca por ser un paciente con eosinofilia e IgE elevada pero con marcadores de alerxia negativos. Ademais, presenta unha das comorbilidades frecuentes da asma que é a rinosinusite con polipose nasal. Esta condición non se conseguiu controlar mediante cirurxía e foi a causante de gran parte da sintomatoloxía que refería o paciente e fixo que fose necesario iniciar GCS intramusculares. Neste punto, a clínica seguía sendo continua polo que se decidiu iniciar un biolóxico antieosinófilo e que tivese efecto antipolipósico. Escolleuse mepolizumab e conseguiuase que mellorasen tanto a sintomatoloxía da asma como a derivada da polipose nasal.

A terceira paciente levaba sendo asmática dende a infancia, mais ao 36 anos despois dun proceso catarral comezou a notar falta de aire case constante que facía que dependese continuamente da medicación de rescate. Axustouse o tratamento inhalado e determinouse o fenotipo coas probas de alerxia que foron positivas e coa IgE e os eosinófilos que estaban elevados. A asma da paciente seguía mal controlada a pesar de que se introduciron ARLT e LAMA no seu tratamento, e precisou GCO. O GCO reduciu temporalmente a clínica, mais non evitou as exacerbacións polo que se decidiu iniciar dupilumab. Os resultados foron moi positivos, pois a paciente non volveu presentar agudizacións, reduciu considerablemente o uso de SABA e mellorou a FEV1.

O derradeiro caso é unha paciente con asma non T2 na que todos os marcadores de alerxia e de eosinofilia foron negativos. A pesar de optimizar o tratamento inhalado a paciente presentou exacerbacións que obrigaron a prescribirlle GCO durante longos períodos. Tras a aprobación e introdución de tezepelumab comprobouse que a paciente cumpría os requisitos e comezouse co biolóxico. Despois de varios meses co novo tratamento a paciente refire cambios significativos na súa calidade de vida pois percibe menor limitación nas actividades da súa vida diaria e menor necesidade de emprego de SABA. Do mesmo xeito, conseguiu retirar os GCO e mellorou a FEV1.

Estes catro casos expoñen os principais obxectivos terapéuticos dos tratamentos biolóxicos que son: a diminución de uso de GCS, a redución das exacerbacións, a melloría da función pulmonar, a minimización dos síntomas e a recuperación da calidade de vida. Do mesmo xeito, sêrvenos para repasar dun xeito moi simplificado as indicacións de cada un dos tipos de biolóxicos: omalizumab unicamente está indicado en AGNC de fenotipo alérxico (eosinofílica ou non), os anti-IL5 son de elección en asma eosinofílica teñan ou non alerxia concomitante, dupilumab pode empregarse en asma alérxica e/ou eosinofílica e tezepelumab está indicado en tódolos fenotipos de AGNC sendo o primeiro biolóxico aprobado con indicación para asma non T2.

### 5.3 EMPREGO DE TRATAMENTOS BIOLÓXICOS NA ÁREA SANITARIA DE SANTIAGO

O primeiro biolóxico aprobado para o seu emprego en asma grave foi o omalizumab en outubro do 2005<sup>(40)</sup>, non obstante o Servizo Galego de Saúde (SERGAS) non publicou a súa avaliación farmacoterapéutica ata setembro do 2006. Dita avaliación concluíu dicindo que as evidencias científicas dispoñibles e a experiencia clínica limitan o uso de omalizumab coma unha opción farmacoterapéutica ao tratamento da asma alérxica grave persistente cando as medidas terapéuticas ordinarias non son suficientes para o seu control<sup>(60)</sup>. Nese momento introduciuse

omalizumab nas alternativas terapéuticas da AGNC en adultos e houbo que agardar ata o 2011 para a súa autorización en poboación pediátrica.

Omalizumab foi o único biolóxico dispoñible durante preto dunha década, pois mepolizumab non foi aprobado pola Axencias Española de Medicamentos e Produtos Sanitarios (AEMPS) ata decembro do 2015<sup>(43)</sup>. En febreiro do 2018 o SERGAS inclúeo na súa guía farmacoterapéutica coa indicación de asma grave eosinofílica non controlada. No mesmo documento indícase que nos pacientes candidatos tanto a omalizumab coma a mepolizumab deberase seleccionar o fármaco mediante criterios de eficiencia<sup>(62)</sup>.

Reslizumab aprobouse por parte da AEMPS en agosto de 2016<sup>(46)</sup> e foi incluído no SERGAS en xuño do 2018. Este fármaco incluíuse cunhas indicacións de uso moi restrinxidas: “en casos dunha necesidade excepcional non cuberta por mepolizumab”, pois a evidencia non amosaba superioridade respecto a mepolizumab e a administración intravenosa é máis custosa para o sistema<sup>(62)</sup>.

Dupilumab e benralizumab e recibiron a aprobación da AEMPS en 2017 e 2018 respectivamente<sup>(49,52)</sup>, porén chegaron ao noso sistema na orde inversa. Coa introdución deste último no 2022 flexibilizáronse as indicacións aceptadas dos anti-IL5, quedando todos eles dispoñibles para o seu uso en asma grave non controlada en pacientes adultos cuxo fenotipo inflamatorio tipo 2 estea adecuadamente caracterizado<sup>(63)</sup>.

Tezepelumab foi o último biolóxico en aprobarse en setembro de 2022<sup>(54)</sup>. Por este motivo é o que conta con menor experiencia na Área Sanitaria. Chegou a finais de 2023 con indicación na asma grave non controlada de fenotipo non T2.

A día de hoxe, están en uso todos os biolóxicos dispoñibles na Área Sanitaria de Santiago agás o reslizumab. As cifras actuais segundo datos dos servizos de Pneumoloxía e Farmacia Hospitalaria do CHUS son de 47 pacientes con omalizumab, 44 con mepolizumab, 22 con benralizumab, 35 con dupilumab e 4 con tezepelumab, cun total de 152 pacientes a tratamento con biolóxicos para a AGNC.

Cabe destacar que deses biolóxicos 45 foron iniciados nos últimos 12 meses (de maio 2023 a abril 2024). Isto demostra que actualmente a prescrición de biolóxicos na área sanitaria está cada vez máis estendida. Os fármacos son dispensación hospitalaria e administración subcutánea agás reslizumab. Neste senso, existen diversos programas de dispensación e administración de biolóxicos nos que participan tanto o servizo de Pneumoloxía coma o de Farmacia Hospitalaria. O modelo apropiado para cada paciente decídese entre os profesionais de pneumoloxía e enfermaría que o atenden xunto co propio paciente e os seus cuidadores.

Reslizumab, por ser intravenoso, sempre debe administrarse en hospital de día, mais no resto de biolóxicos existen varias opcións a maiores. A primeira delas é a dispensación en farmacia hospitalaria e autoadministración por parte do paciente ou dun cuidador. A seguinte é a máis común, e consiste nunha combinación entre as dúas anteriores. O paciente alterna recibir doses en hospital de día con autoadministración; en cada visita leva para o domicilio a seguinte dose. Todos os programas que inclúen a autoadministración contan cunha fase previa de adestramento do paciente ou dos cuidadores sobre o emprego adecuado e as condicións de conservación do biolóxico. Por último, e pensando en pacientes con domicilio pouco próximo ao hospital, pero

que precisan un seguimento estreito; existe a opción de dispensación hospitalaria en farmacia ou hospital de día e administración por parte da enfermaría de Atención Primaria.

#### 5.4 INVESTIGACIÓN EN TRATAMENTOS BIOLÓXICOS NA ÁREA SANITARIA DE SANTIAGO

Na Área Sanitaria de Santiago, e máis concretamente no Hospital Clínico Universitario non só se prescriben os biolóxicos senón que estes fármacos son obxecto tamén da actividade investigadora dos servizos de Pneumoloxía, Alergoloxía e Farmacia Hospitalaria. Leváronse a cabo estudos con obxectivos variables coma: seguridade, eficacia, dose, tratamento, farmacocinética, farmacodinámica, farmacoxenética, farmacoxenómica ou farmacoeconómica.

A data da finalización deste traballo, na base de datos do Registro Español de Estudios Clínicos constan a participación do CHUS nas seguintes investigacións<sup>(64)</sup>:

- Mepolizumab: 3 ensaios multicéntricos de fase III e IV
- Omalizumab: un estudo de extensión fase III e un ensaio clínico fase III
- Benralizumab: 2 ensaios clínicos multicéntricos fase IIIb
- Dupilumab: un estudo de extensión, 5 ensaios clínicos fase III multicéntricos, 1 estudo fase IV multicéntrico e 1 estudo fase 2a.

Aos comentados anteriormente hai que engadir un estudo comparativo de fase IV entre omalizumab e dupilumab, un estudo dunha nova molécula en combinación con dupilumab e un estudo de non inferioridade dun novo fármaco en comparación con benralizumab e mepolizumab.

## 6. CONCLUSIONES

A chegada dos fármacos biolóxicos ao tratamento da asma grave non controlada supuxo un cambio de paradigma ao abrir unha ventá de opcións terapéuticas inexistente hai 20 anos. O seu emprego consegue unha melloría significativa na calidade de vida dos pacientes a través de distintas accións. Conseguen unha diminución de uso de GCS, o que minimiza os seus efectos secundarios. Do mesmo xeito redúcense as exacerbacións, a clínica asmática e contrólanse parte das comorbilidades o que produce un gran alivio nos pacientes. Finalmente acadan unha melloría da función pulmonar medida mediante a FEV1.

Na Área Sanitaria de Santiago comezáronse a prescribir os biolóxicos no ano 2006 e a día de hoxe están empregándose omalizumab, mepolizumab, benralizumab, dupilumab e tezepelumab. A administración destes fármacos supón un esforzo colectivo entre os servizos de Pneumoloxía e Farmacia Hospitalaria que actualmente chegan a XXX pacientes.

Ademais de na clínica os fármacos biolóxicos son un activo importante da actividade investigadora do Complexo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela, participando en estudos clínicos pre e postcomercialización co obxectivo de chegar a ter opcións terapéuticas coa máxima eficacia e seguridade para os pacientes.

## 7. BIBLIOGRAFÍA

1. Al At Grap Seaic Sefac Sefc Sefh Seicap Semergen Semes Semfyc Semg Senp Seorl-Ccc Separ Sepeap Spp A. GUÍA ESPAÑOLA PARA EL MANEJO DEL ASMAGUÍA ESPAÑOLA PARA EL MANEJO DEL ASMA [Internet]. Gemasma.com. [citado 20 de outubro de 2023]. Disponível en: [https://www.gemasma.com/sites/default/files/2023-07/GEMA\\_53\\_26072023.pdf](https://www.gemasma.com/sites/default/files/2023-07/GEMA_53_26072023.pdf)
2. 2023 GINA Main Report [Internet]. Global Initiative for Asthma - GINA. 2023 [citado 20 de outubro de 2023]. Disponível en: <https://ginasthma.org/2023-gina-main-report/>
3. López-Silvarrey-Varela A, Pértega-Díaz S, Rueda-Esteban S, Sánchez-Lastres JM, San-José-González MA, Sampedro-Campos M, et al. Prevalencia de síntomas de asma en los niños y adolescentes de la Comunidad Autónoma de Galicia (España) y sus variaciones geográficas. Arch Bronconeumol [Internet]. 2011 [citado 28 de xaneiro de 2024];47(6):274-82. Disponível en: <https://ruc.udc.es/dspace/handle/2183/14894>
4. Asthma [Internet]. Cdc.gov. 2022 [citado 1 de abril de 2024]. Disponível en: <https://www.cdc.gov/healthyschools/asthma/index.htm>
5. British Thoracic Society, Scottish Intercollegiate Guidelines Network. British guideline on the management of asthma. Thorax [Internet]. 2014 [citado 12 de febreiro de 2024];69 Suppl 1:1-192. Disponível en: <https://www.sign.ac.uk/our-guidelines/british-guideline-on-the-management-of-asthma/>
6. Miller RL, Grayson MH, Strothman K. Advances in asthma: New understandings of asthma's natural history, risk factors, underlying mechanisms, and clinical management. J Allergy Clin Immunol [Internet]. 2021 [citado 25 de marzo de 2024];148(6):1430-41. Disponível en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2021.10.001>
7. Ortega VE, Izquierdo M. Asma [Internet]. Manual MSD versión para profesionales. [citado 12 de febreiro de 2024]. Disponível en: <https://www.merckmanuals.com/es-us/professional/trastornos-pulmonares/asma-y-trastornos-relacionados/asma>
8. Orellano P, Quaranta N, Reynoso J, Balbi B, Vasquez J. Association of outdoor air pollution with the prevalence of asthma in children of Latin America and the Caribbean: A systematic review and meta-analysis. J Asthma [Internet]. 2018 [citado 25 de marzo de 2024];55(11):1174-86. Disponível en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29211546/>
9. Makrufardi F, Manullang A, Rusmawatingtyas D, Chung KF, Lin S-C, Chuang H-C. Extreme weather and asthma: a systematic review and meta-analysis. Eur Respir Rev [Internet]. 2023 [citado 4 de abril de 2024];32(168):230019. Disponível en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37286218/>
10. Uderner M, Peiffer G, Perriot J, Jaafari N. Spécificité du sevrage tabagique chez l'asthmatique et effets du sevrage sur l'asthme. Rev Mal Respir [Internet]. 2021;38(1):87-107. Disponível en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmr.2020.11.003>

11. Murk W, Risnes KR, Bracken MB. Prenatal or early-life exposure to antibiotics and risk of childhood asthma: A systematic review. *Pediatrics* [Internet]. 2011 [citado 22 de marzo de 2024];127(6):1125-38. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1542/peds.2010-2092>
12. Rathkopf MM. Association between early-childhood antibiotic exposure and subsequent asthma in the US medicaid population. *Pediatrics* [Internet]. 2020 [citado 22 de marzo de 2024];146(Supplement\_4):S326-7. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1542/peds.2020-023861k>
13. WHO acceleration plan to stop obesity [Internet]. Who.int. World Health Organization; 2023 [citado 22 de marzo de 2024]. Disponible en: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240075634>
14. Sharma V, Cowan DC. Obesity, inflammation, and severe asthma: An update. *Curr Allergy Asthma Rep* [Internet]. 2021 [citado 22 de marzo de 2024];21(12). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34921631/>
15. Buelo A, McLean S, Julious S, Flores-Kim J, Bush A, Henderson J, et al. At-risk children with asthma (ARC): a systematic review. *Thorax* [Internet]. 2018 [citado 6 de maio de 2024];73(9):813-24. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29871982/>
16. Louis R, Satia I, Ojanguren I, Schleich F, Bonini M, Tonia T, et al. European Respiratory Society guidelines for the diagnosis of asthma in adults. *Eur Respir J* [Internet]. 2022 [citado 22 de marzo de 2024];60(3):2101585. Disponible en: <http://erj.ersjournals.com/content/60/3/2101585.abstract>
17. National Institute of Health and Care Excellence. Asthma: diagnosis, monitoring and chronic asthma management | Guidance. [citado 5 de marzo de 2024]; Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng80>
18. Pellegrino R. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur Respir J* [Internet]. 2005 [citado 22 de marzo de 2024];26(5):948-68. Disponible en: <http://erj.ersjournals.com/content/26/5/948.abstract>
19. Richards JC, Lynch D, Koelsch T, Dyer D. Imaging of asthma. *Immunol Allergy Clin North Am* [Internet]. 2016 [citado 22 de marzo de 2024];36(3):529-45. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27401624/>
20. Schuers M, Chapron A, Guihard H, Bouchez T, Darmon D. Impact of non-drug therapies on asthma control: A systematic review of the literature. *Eur J Gen Pract* [Internet]. 2019 [citado 10 de abril de 2024];25(2):65-76. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30849253/>
21. Kuder MM, Clark M, Cooley C, Prieto-Centurion V, Danley A, Riley I, et al. A systematic review of the effect of physical activity on asthma outcomes. *J Allergy Clin Immunol Pract* [Internet]. 2021 [citado 10 de abril de 2024];9(9):3407-3421.e8. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33964510/>

22. Sriprasart T, Waterer G, Garcia G, Rubin A, Andrade MAL, Roguska A, et al. Safety of SABA monotherapy in asthma management: A systematic review and meta-analysis. *Adv Ther* [Internet]. 2023 [citado 8 de maio de 2024];40(1):133-58. Disponível en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36348141/>
23. Cockcroft DW. As-needed inhaled beta2-adrenoceptor agonists in moderate-to-severe asthma: Current recommendations. *Treat Respir Med* [Internet]. 2005 [citado 8 de maio de 2024];4(3):169-74. Disponível en: <http://dx.doi.org/10.2165/00151829-200504030-00002>
24. Sriprasart T, Waterer G, Garcia G, Rubin A, Andrade MAL, Roguska A, et al. Safety of SABA monotherapy in asthma management: A systematic review and meta-analysis. *Adv Ther* [Internet]. 2023 [citado 8 de maio de 2024];40(1):133-58. Disponível en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36348141/>
25. Masoli M. Moderate dose inhaled corticosteroids plus salmeterol versus higher doses of inhaled corticosteroids in symptomatic asthma. *Thorax* [Internet]. 2005 [citado 8 de maio de 2024];60(9):730-4. Disponível en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16135679/>
26. Sobieraj DM, Weeda ER, Nguyen E, Coleman CI, White CM, Lazarus SC, et al. Association of inhaled corticosteroids and long-acting  $\beta$ -agonists as controller and quick relief therapy with exacerbations and symptom control in persistent asthma: A systematic review and meta-analysis. *JAMA* [Internet]. 2018 [citado 8 de maio de 2024];319(14):1485. Disponível en: <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2018.2769>
27. Pauwels RA, Löfdahl C-G, Postma DS, Tattersfield AE, O'Byrne P, Barnes PJ, et al. Effect of inhaled formoterol and budesonide on exacerbations of asthma. *N Engl J Med* [Internet]. 1997 [citado 8 de maio de 2024];337(20):1405-11. Disponível en: <http://dx.doi.org/10.1056/nejm199711133372001>
28. Rogliani P, Ritondo BL, Calzetta L. Triple therapy in uncontrolled asthma: a network meta-analysis of phase III studies. *Eur Respir J* [Internet]. 2021 [citado 8 de maio de 2024];58(3):2004233. Disponível en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33509960/>
29. Brusselle GG, VanderStichele C, Jordens P, Deman R, Slabbynck H, Ringoet V, et al. Azithromycin for prevention of exacerbations in severe asthma (AZISAST): a multicentre randomised double-blind placebo-controlled trial. *Thorax* [Internet]. 2013 [citado 8 de maio de 2024];68(4):322-9. Disponível en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23291349/>
30. Mash BRJ, Bheekie A, Jones P. Inhaled versus oral steroids for adults with chronic asthma. *Cochrane Libr* [Internet]. 2001 [citado 9 de maio de 2024];2010(1). Disponível en: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.cd002160>
31. Torrego A, Solà I, Muñoz AM, Roqué i Figuls M, Yepes-Nuñez JJ, Alonso Coello P, et al. Bronchial thermoplasty for moderate or severe persistent asthma in adults. *Cochrane Libr* [Internet]. 2014 [citado 9 de maio de 2024];2014(3). Disponível en: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.cd009910.pub2>

32. Lötvall J, Akdis CA, Bacharier LB, Bjermer L, Casale TB, Custovic A, et al. Asthma endotypes: A new approach to classification of disease entities within the asthma syndrome. *J Allergy Clin Immunol* [Internet]. 2011 [citado 18 de abril de 2024];127(2):355-60. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2010.11.037>
33. Fitzpatrick AM, Moore WC. Severe asthma phenotypes — how should they guide evaluation and treatment? *J Allergy Clin Immunol Pract* [Internet]. 2017 [citado 18 de abril de 2024];5(4):901-8. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaip.2017.05.015>
34. Cunha F, Amaral R, Jacinto T, Sousa-Pinto B, Fonseca JA. A systematic review of asthma phenotypes derived by data-driven methods. *Diagnostics (Basel)* [Internet]. 2021 [citado 2 de maio de 2024];11(4):644. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/diagnostics11040644>
35. Santos A, Pité H, Chaves-Loureiro C, Rocha SM, Taborda-Barata L. Metabolic phenotypes in asthmatic adults: Relationship with inflammatory and clinical phenotypes and prognostic implications. *Metabolites* [Internet]. 2021 [citado 2 de maio de 2024];11(8):534. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/metabo11080534>
36. Israel E, Reddel HK. Severe and difficult-to-treat asthma in adults. *N Engl J Med* [Internet]. 2017 [citado 2 de maio de 2024];377(10):965-76. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1056/nejmra1608969>
37. Tran TN, Zeiger RS, Peters SP, Colice G, Newbold P, Goldman M, et al. Overlap of atopic, eosinophilic, and TH2-high asthma phenotypes in a general population with current asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* [Internet]. 2016 [citado 6 de maio de 2024];116(1):37-42. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26707771/>
38. Rodríguez-Jiménez JC, Moreno-Paz FJ, Terán LM, Guaní-Guerra E. Aspirin exacerbated respiratory disease: Current topics and trends. *Respir Med* [Internet]. 2018 [citado 8 de maio de 2024];135:62-75. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29414455/>
39. Sanak M. Eicosanoid mediators in the airway inflammation of asthmatic patients: What is new? *Allergy Asthma Immunol Res* [Internet]. 2016 [citado 8 de maio de 2024];8(6):481. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27582398/>
40. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica Xolair 150 mg solución inyectable [Internet]. [citado 13 de maio de 2024]. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/05319008/FT\\_05319008.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/05319008/FT_05319008.html)
41. Holguin F, Cardet JC, Chung KF, et al. Management of severe asthma: a European Respiratory Society/American Thoracic Society guideline. *Eur Respir J* [Internet]. 2020 [citado 15 de maio de 2024]; Disponible en: <https://erj.ersjournals.com/content/55/1/1900588.long>

42. Normansell R, Walker S, Milan SJ, Walters EH, Nair P. Omalizumab for asthma in adults and children. *Cochrane Libr* [Internet]. 2014 [citado 13 de maio de 2024];2014(1). Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.cd003559.pub4>
43. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica Nucala 100 mg Solución inyectable en jeringa precargada [Internet]. Aemps.es. [citado 15 de maio de 2024]. Disponível em: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1151043005/FT\\_1151043005.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1151043005/FT_1151043005.html)
44. Ortega HG, Liu MC, Pavord ID, Brusselle GG, FitzGerald JM, Chetta A, et al. Mepolizumab treatment in patients with severe eosinophilic asthma. *N Engl J Med* [Internet]. 2014;371(13):1198-207. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1056/nejmoa1403290>
45. Casale TB, Burnette A, Bourdin A, Howarth P, Hahn B, Stach-Klysh A, et al. Oral corticosteroid-sparing effects of mepolizumab in severe eosinophilic asthma: evidence from randomized controlled trials and real-world studies. *Ther Adv Respir Dis* [Internet]. 2022 [citado 15 de maio de 2024];16:175346662211073. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1177/17534666221107313>
46. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica Cinqaero 10 mg/ml Concentrado para solución para perfusión [Internet]. Aemps.es. [citado 15 de maio de 2024]. Disponível em: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1161125001/FT\\_1161125001.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1161125001/FT_1161125001.html)
47. Charles D, Shanley J, Temple S-N, 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* [Internet]. 2022;52(5):616-27. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1111/cea.14112>
48. Murphy K, Jacobs J, Bjermer L, Fahrenholz JM, Shalit Y, Garin M, et al. Long-term safety and efficacy of reslizumab in patients with eosinophilic asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract* [Internet]. 2017;5(6):1572-1581.e3. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaip.2017.08.024>
49. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica Fasenra 30 mg Solución inyectable en jeringa precargada [Internet]. Aemps.es. [citado 15 de maio de 2024]. Disponível em: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1171252001/FT\\_1171252001.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1171252001/FT_1171252001.html)
50. Bleeker ER, FitzGerald JM, Chanez P, Papi A, Weinstein SF, Barker P, et al. Efficacy and safety of benralizumab for patients with severe asthma uncontrolled with high-dosage inhaled corticosteroids and long-acting  $\beta$ 2-agonists (SIROCCO): a randomised, multicentre, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* [Internet]. 2016 [citado 16 de maio de 2024];388(10056):2115-27. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27609408/>
51. FitzGerald JM, Bleeker ER, Menzies-Gow A, Zangrilli JG, Hirsch I, Metcalfe P, et al. Predictors of enhanced response with benralizumab for patients with severe asthma: pooled analysis of the SIROCCO and CALIMA studies. *Lancet Respir Med*

- [Internet]. 2018;6(1):51-64. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/s2213-2600\(17\)30344-2](http://dx.doi.org/10.1016/s2213-2600(17)30344-2)
52. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica Dupixent 200mg Solución inyectable en jeringa precargada [Internet]. Aemps.es. [citado 16 de maio de 2024]. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1171229010/FT\\_1171229010.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1171229010/FT_1171229010.html)
  53. 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* [Internet]. 2018;378(26):2486-96. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1056/nejmoa1804092>
  54. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica Tezespire 210 mg Solución inyectable en jeringa precargada [Internet]. Aemps.es. [citado 17 de maio de 2024]. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1221677001/FT\\_1221677001.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1221677001/FT_1221677001.html)
  55. Diver S, Khalfaoui L, Emson C, Wenzel SE, Menzies-Gow A, Wechsler ME, et al. Effect of tezepelumab on airway inflammatory cells, remodelling, and hyperresponsiveness in patients with moderate-to-severe uncontrolled asthma (CASCADE): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Respir Med* [Internet]. 2021;9(11):1299-312. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/s2213-2600\(21\)00226-5](http://dx.doi.org/10.1016/s2213-2600(21)00226-5)
  56. 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* [Internet]. 2022;4(3):100192. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.opresp.2022.100192>
  57. Pérez de Llano L, Dávila I, Martínez-Moragón E, Domínguez-Ortega J, Almonacid C, Colás C, et al. Development of a tool to measure the clinical response to biologic therapy in uncontrolled severe asthma: The FEV1, exacerbations, oral corticosteroids, symptoms score. *J Allergy Clin Immunol Pract* [Internet]. 2021;9(7):2725-31. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaip.2021.01.033>
  58. Valencia AN, Quirce S. Combinación de biológicos en el asma grave no controlada. *Revista de asma* [Internet]. 2022 [citado 21 de maio de 2024];6(3). Disponible en: <https://separcontenidos.es/revista3/index.php/revista/article/view/184/291>
  59. Dalal AA, Duh MS, Gozalo L, Robitaille M-N, Albers F, Yancey S, et al. Dose-response relationship between long-term systemic corticosteroid use and related complications in patients with severe asthma. *J Manag Care Spec Pharm* [Internet]. 2016 [citado 17 de maio de 2024];22(7):833-47. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27348284/>
  60. Centro de información farmacoterapéutica – Subdirección Xeral de Farmacia e Produtos Sanitarios. Consellería de Sanidade. Boletín de Avaliación Farmacoterapéutica de Novos Medicamentos: Omalizumab. Vol. 4. 2006.

Disponible en: <https://www.sergas.es/Asistencia-sanitaria/Avaliacion-farmacoterapeutica-novos-medicamentos>

61. Comisión Autónoma Central de Farmacia e Terapéutica SERGAS. Inclusión na Guía Farmacoterapéutica das Institucións Sanitarias do Servizo Galego de Saúde de Omalizumab [Internet]. 2011. Disponible en: <https://www.sergas.es/Asistencia-sanitaria/OMALIZUMAB>
62. Crespo-Diz C. Abordaje de los fármacos biológicos en el tratamiento del Asma Grave [Internet]. 2018. Disponible en: <https://www.sefh.es/eventos/63congreso/ponencias/carlos-crespo-diz2.pdf>
63. Comisión Autónoma Central de Farmacia e Terapéutica SERGAS. Inclusión na Guía Farmacoterapéutica das Institucións Sanitarias do Servizo Galego de Saúde de Dupilumab [Internet]. 2022. Disponible en: [https://www.sergas.es/Asistencia-sanitaria/Ditame-BENRALIZUMAB\\_MEPOLIZUMAB\\_RESLIZUMAB-Asma-eosinofilica-grave-refractaria](https://www.sergas.es/Asistencia-sanitaria/Ditame-BENRALIZUMAB_MEPOLIZUMAB_RESLIZUMAB-Asma-eosinofilica-grave-refractaria)
64. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Registro Español de Estudios Clínicos [Internet]. Aemps.es. [citado 22 de mayo de 2024]. Disponible en: <https://reec.aemps.es/reec/public/list.html>