

Ulises Noel García-Ramírez^{1a}, Elsy Maureen Navarrete-Rodríguez^{2b}, Aurora Alejandra Chávez-García^{3c}, Vania Trejo-Uribe^{4d}

Resumen

El manejo del asma grave descontrolada con biológicos es un área de extrema dificultad, dada la escasez de información respecto a los criterios de inicio de los mismos, las variables a evaluar para determinar la eficacia y seguridad de su manejo, los puntos de corte para determinar el momento oportuno para cambiar o agregar otro biológico y el proceso para disminuir o retirar los esteroides. Esta revisión incorpora la información más reciente y realiza una propuesta con base en ella.

¹Instituto Mexicano del Seguro Social, Centro Médico Nacional del Bajío, Servicio de Inmunología y Alergia. León, Guanajuato, México

²Secretaría de Salud, Hospital Infantil de México "Federico Gómez", Servicio de Inmunología y Alergia. Ciudad de México, México

³Instituto Mexicano del Seguro Social, Hospital General de Zona No. 11, Servicio de Alergia e Inmunología. Piedras Negras, Coahuila, México

⁴AstraZeneca México, Enlace médico-científico, Franquicia respiratoria. Ciudad de México, México

ORCID: [0000-0002-2622-1536^a](#), [0000-0001-7393-7660^b](#), [0000-0003-0140-849X^c](#), [0000-0002-5715-4698^d](#)

Abstract

The management of severe uncontrolled asthma with biologics is an area of extreme difficulty given the scarcity of information regarding their starting criteria, the variables to be evaluated to determine the efficacy and safety of their management, the cut-off points to determine the timing to change or add another biological and the process to decrease or withdraw steroids. This review incorporates the latest information and makes a proposal based on it.

Palabras clave

Enfermedades Respiratorias
Asma
Combinación de Medicamentos
Mepolizumab
Omalizumab
Benralizumab

Keywords

Respiratory Tract Diseases
Asthma
Drug Combinations
Mepolizumab
Omalizumab
Benralizumab

Fecha de recibido: 30/09/2021

Fecha de aceptado: 14/12/2021

1. Introducción

El asma es un problema mundial de salud que afecta a más de 300 millones de personas con un gran impacto en los sistemas de salud.¹ De acuerdo con la literatura internacional, el asma grave constituye aproximadamente el 5% de la población de pacientes asmáticos.^{1,2}

En el 2014, la Sociedad Americana de Tórax (ATS, por sus siglas en inglés) y la Sociedad Respiratoria Europea (ERS, por sus siglas en inglés) definieron al paciente con asma grave como aquél con diagnóstico confirmado de asma ya con comorbilidades tratadas, problemas de técnica de inhalación y adherencia resueltos, y que requiere

tratamiento con dosis altas de corticosteroide inhalado asociado a un segundo controlador, con o sin corticosteroide oral sistémico (OCS, por sus siglas en inglés) continuo para lograr el control clínico del asma; o en quien, a pesar de este tratamiento, no se logra el control.³


Además, proponen los siguientes criterios para documentar el descontrol del asma grave:³

1. Puntuación menor de 20 en la Prueba de Control del Asma (ACT, por sus siglas en inglés) o una puntuación mayor de 1.5 en el Cuestionario de Control del Asma (ACQ, por sus siglas en inglés).

Comunicación con:

Elsy Maureen Navarrete Rodríguez.

 alergobajio@gmail.com

 52 55 3500 6527

Cómo citar este artículo: García-Ramírez UN, Navarrete-Rodríguez EM, Chávez-García AA, Trejo-Uribe V. Guía práctica de seguimiento y manejo del paciente con asma grave tratado con biológicos. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2022;60(2):201-10.

2. Exacerbaciones frecuentes, definidas como 2 o más que hayan requerido corticoesteroides sistémicos (≥ 3 días en cada una) en el año previo.
3. Exacerbaciones graves, es decir, aquellas que ameritaron: 1 hospitalización, admisión en la unidad de terapia intensiva (UTI) o intubación orotraqueal en el último año.
4. Compromiso de la función pulmonar, definido como un volumen espiratorio forzado en el primer segundo (VEF1, por sus siglas en inglés) menor al 80% posbroncodilatador (en el contexto de un FEV1/FVC reducido definido como menor del límite inferior normal).

Debido a la heterogeneidad del asma (fisiopatología, clínica y respuesta terapéutica) se han establecido fenotipos. El conocimiento del fenotipo del paciente nos lleva a sospechar la fisiopatología subyacente (endotipo) implicada en la inflamación que condiciona la sintomatología y, así, decidir el mejor tratamiento para un control más efectivo.⁴ Los fenotipos inflamatorios pueden ser de tipo 2 (T2) o no tipo 2. El T2 ocurre en aproximadamente el 50% de los pacientes con asma grave y se caracteriza por citocinas (IL-4, IL-5 e IL-13) producidas por el sistema inmune adaptativo al reconocer alérgenos. El endotipo Th2 alto frecuentemente se reconoce por eosinofilia, fracción exhalada de óxido nítrico (FeNO) aumentada y puede acompañarse de atopia, mientras que la inflamación no T2 se caracteriza por un predominio de neutrófilos.⁵

Las guías internacionales proponen que, una vez establecido el diagnóstico de asma grave descontrolada, se realice un proceso de fenotipificación utilizando biomarcadores para facilitar la mejor elección del tratamiento biológico.^{4,6,7}

2. Biomarcadores

El uso de biomarcadores forma parte fundamental del manejo del asma, desde el tradicional abordaje escalonado hasta el más personalizado. Los eosinófilos en sangre o esputo, los niveles de IgE y FeNO son usados como guía para seleccionar el tratamiento y, una vez iniciado, brindan información pronóstica sobre la respuesta al tratamiento. Su medición seriada, permite optimizar el tratamiento de acuerdo con la vía afectada.⁸

Los biomarcadores clínicamente disponibles van enfocados a la inflamación T2.⁹ Entre los principales se encuentran los eosinófilos en sangre, IgE sérica, FeNO, niveles séricos de periostina y la cuenta de eosinófilos en esputo.^{3,9,10} La cuenta basal de eosinófilos en sangre es un marcador predictivo accesible, donde cuentas elevadas se relacionan con una buena respuesta a los inhibidores de la IL-5 e IL-5R

en pacientes con asma eosinofílica grave e historia de exacerbaciones. La cuenta de eosinófilos en esputo también predice de manera adecuada a los respondedores a anti-IL-5 e IL-5R, sin embargo, es menos accesible.^{3,10}

La FeNO identifica a los asmáticos más proclives a responder a omalizumab, dupilumab y benralizumab.⁸ En el asma no eosinofílica (niveles normales de eosinófilos en sangre/esputo e IgE baja), los pacientes no suelen responder a tratamientos que bloquean las respuestas inmunes de T2, pero pueden responder a broncodilatadores de acción prolongada, teofilina y macrólidos.⁸

Ningún biomarcador o patrón de biomarcadores es específico para los fenotipos de asma grave debido a la heterogeneidad biológica subyacente.⁹ La elevación concurrente de más de un biomarcador inflamatorio de tipo 2 puede identificar a los pacientes superrespondedores.⁹

Actualmente, existe información limitada respecto a la relación entre la mejoría clínica y los cambios en los biomarcadores a nivel individual, por lo que ninguno puede tomarse como el estándar de oro en el asma grave, sin embargo, permiten al clínico a evaluar el endotipo específico del paciente y modificar la terapia biológica.⁸

3. Terapias biológicas

Actualmente, a nivel mundial están autorizados los siguientes anticuerpos monoclonales para complementar el tratamiento de asma grave:

3.1. Terapia anti-IgE

Omalizumab. Anticuerpo IgG1 monoclonal humanizado recombinado anti-IgE. Su unión a los dominios C ϵ 3 de la IgE impide su unión al receptor de membrana, Fc ϵ RI, inhibiendo la degranulación de los mastocitos y basófilos. El omalizumab también reduce la expresión del Fc ϵ RI en las mismas células. También forma complejos inertes IgE/anti-IgE sin actividad en la cascada del complemento. Todos estos efectos se traducen en una disminución de la respuesta inflamatoria que ocasiona los síntomas asmáticos.¹¹

El tratamiento con corticoesteroides inhalados (ICS, por sus siglas en inglés) y omalizumab reduce las exacerbaciones en un 45% y las hospitalizaciones en 80%. Dicho tratamiento se ha relacionado a una disminución en la IgE sérica libre, sin embargo, la medición rutinaria de IgE total no puede distinguir entre la IgE biológicamente activa y la IgE unida al omalizumab, por lo que pierde su valor en pacientes tratados con anti-IgE.^{10,12}

La FeNO disminuye en pacientes tratados con omalizumab, y un incremento de esta deberá hacer sospechar de un mal apego a los ICS o en una exposición alérgica reciente. Finalmente, el omalizumab también reduce la cantidad de eosinófilos en mucosa y esputo.⁸

El uso de omalizumab está autorizado a partir de los 6 años de edad para el tratamiento del asma alérgica moderada a grave, persistente, cuyos síntomas no logran controlarse a pesar de dosis elevadas de ICS. El paciente con mayor probabilidad de responder a esta terapia biológica es aquel que presenta las siguientes características: asma de inicio en la infancia, fenotipo alérgico con pruebas cutáneas positivas o prueba *in vitro* positiva con presencia de IgE específica a aeroalergenos perennes con relación clínica entre los síntomas y la exposición, endotipo T2, IgE total y peso dentro del intervalo de dosis, exacerbaciones en el último año, eosinófilos en sangre ≥ 260 céls./ μ L y FeNO ≥ 20 ppb.⁵

3.2. Terapia anti-IL-5/IL-5R

Mepolizumab. Anticuerpo monoclonal humanizado IgG1k con alta afinidad y especificidad por la IL-5 humana. Bloquea la bioactividad de la IL-5 con potencia nanomolar evitando la unión a su receptor en la superficie del eosinófilo, por lo que se reduce la producción y la supervivencia de los eosinófilos.¹³

En los principales estudios de mepolizumab (DREAM, MENSA, MUSCA y SIRIUS) se documentó una reducción de las exacerbaciones entre un 50 y un 53%, mejoría en la calidad de vida (7.7 puntos frente a placebo en el cuestionario respiratorio de San Jorge) y reducción en un 50% del uso de OCS.¹⁴

El mepolizumab está indicado en el asma grave eosinofílica a partir de los 12 años de edad. El paciente con mayor probabilidad de responder a esta terapia biológica es aquel que presenta las siguientes características: diagnóstico de asma en la edad adulta, con dos o más exacerbaciones de asma en el año previo, eosinófilos en sangre ≥ 150 céls./mL al momento de la evaluación o 300 céls./mL o más en algún momento de los últimos 12 meses.⁵

Benralizumab (anti-IL-5R). Anticuerpo monoclonal humanizado IgG1k cuya región Fab se une con alta afinidad y especificidad a la subunidad α del receptor de IL-5 sobre la superficie de eosinófilos, basófilos, células progenitoras de eosinófilos y células linfoides innatas tipo 2 residentes en tejido pulmonar. Su región Fc se une a los linfocitos citotóxicos naturales (*natural killer*), actuando como un puente entre estas células y los eosinófilos, lo cual activa un mecanismo de citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos

con apoptosis de eosinófilos, esta diferencia, con respecto a los anticuerpos anti-IL5, resulta en una reducción rápida y en un 90% o más de los eosinófilos en tejido pulmonar y esputo.¹⁵ Cabe resaltar que la apoptosis de los eosinófilos se lleva a cabo sin la liberación de las proteínas contenidas en sus gránulos.^{16,17,18,19,20} Por último, el que el benralizumab se una al receptor de la IL-5 hace que las posibilidades de que se formen complejos inmunes circulantes con complicaciones inflamatorias sean bajas.²¹

La eficacia de benralizumab en estudios fase 3, reporta una disminución en la tasa de exacerbaciones de un 51% con un incremento en el FEV1 o prebroncodilatador de 159 mL.²² Con respecto al efecto en el ahorro de esteroides sistémicos con el uso de benralizumab, el estudio clínico ZONDA que incluyó a pacientes con asma grave eosinofílica corticodependiente, la adición de benralizumab logró reducir en un 75% la dosis de corticoesteroides y su retiro en el 52% de los pacientes. También se alcanzó la reducción de exacerbaciones meritorias de visita a urgencias u hospitalización en un 70% y 93%, respectivamente.²³

En México, el benralizumab recibió su aprobación regulatoria en agosto de 2019 como tratamiento complementario para asma grave no controlada con fenotipo eosinofílico en pacientes mayores de 18 años. El paciente con mayor probabilidad de responder a esta terapia biológica es aquel que presenta las siguientes características: asma de inicio en edad adulta, con conteo elevado de eosinófilos en sangre periférica de 300 céls./mL o más y exacerbaciones en el año previo. Los posibles factores predictores de buena respuesta son: poliposis nasal, más de 3 exacerbaciones en el año previo, uso crónico de corticoesteroides y eosinofilia.²⁴

Reslizumab. Anticuerpo monoclonal humanizado antagonista de interleucina-5 (IgG4k) indicado para el tratamiento complementario de pacientes con asma grave a partir de 18 años y con un fenotipo eosinofílico. El reslizumab no se encuentra disponible ni autorizado para su uso en México.

Eficacia de los anti-IL-5/IL-5R.

Los beneficios clínicos del reslizumab se ven con eosinófilos en sangre superiores a 400 céls./ μ L; para mepolizumab en conteos mayores de 150 céls./ μ L, y para benralizumab en conteos que superan las 300 céls./ μ L.^{8,10} El efecto esperado de mepolizumab, reslizumab y benralizumab es la reducción de eosinófilos en sangre por inhibición de la vía de la IL-5/IL-5R.

Para tomar la decisión de asignar terapia monoclonal anti-IL-5/IL-5R se deben considerar 2 o 3 mediciones seriadas de eosinófilos con una diferencia de 4 semanas entre

ellas.²⁵ La FeNO no suele verse afectada e, inclusive, puede elevarse paradójicamente durante el tratamiento.⁸ Cuando se encuentran cifras elevadas de eosinófilos y FeNO, es probable que dicho paciente responda adecuadamente a las terapias anti-IL-5/IL5R.¹²

El conteo de eosinófilos séricos es un predictor de buena respuesta para los diversos biológicos anti-IL-5. Así, los conteos de ≥ 150 , ≥ 300 , ≥ 400 y ≥ 500 céls./ μ L, predicen buena respuesta a mepolizumab, benralizumab y reslizumab, pero aún no se recomiendan como biomarcadores de seguimiento, ya que cuentas normales pueden no reflejar la eosinofilia descontrolada en esputo.^{10,14}

3.3. Terapia anti-IL4/IL-13

Dupilumab. Anticuerpo monoclonal IgG4 humano que se une específicamente a la subunidad α de la IL-4R compartido por la IL-4 y la IL-13. Inhibe la señalización de IL-4 a través del receptor tipo I y ambas señalizaciones de IL-4 e IL-13 a través del receptor tipo II. Así, inhibe la liberación de citocinas proinflamatorias, quimiocinas e IgE.²⁶

El dupilumab logra reducciones constantes de la FeNO y la IgE sérica total, pero un pequeño subgrupo de pacientes permanece con cuentas altas de eosinófilos, que suelen resolverse con el tiempo.⁸ El papel de la periostina como biomarcador de la actividad de la IL-13 aún es limitado, debido a su falta de eficacia clínica y poca disponibilidad.¹⁰

En nuestro país está indicado como un tratamiento complementario de mantenimiento en asma moderada a grave a partir de los 12 años, con un fenotipo eosinofílico o con asma dependiente de glucocorticoides orales (OCS, por sus siglas en inglés). Los pacientes elegibles deberían contar con exacerbaciones en el último año, eosinófilos en sangre de 150 céls./mL o más, o FeNO ≥ 25 ppb. Los posibles factores predictores de buena respuesta son niveles elevados de eosinófilos en sangre y FeNO elevada.^{5,19}

4. Selección del biológico inicial

En la actualidad, se consideran los valores de los biomarcadores T2 para la selección del biológico inicial (cuadro I)¹⁰

5. Evaluación de la respuesta al tratamiento biológico

Actualmente existen diversos biomarcadores en estudio para la evaluación terapéutica y pronóstica del asma severa, entre ellos destacan la proteína YML-40, la bromotirosina

Cuadro I Algoritmo para la selección del biológico basado en los biomarcadores T2

Biomarcador	Conteo de eosinófilos	
	Alto	Bajo
FeNO elevada	Anti-IL-5/Anti-IL-5R Anti-IL-4/IL-13	Anti-IL-4/13
FeNO baja	Anti-IL-5/Anti-IL-5R	Tratamiento no dirigido a T2
IgE elevada	Anti-IgE Anti-IL-5 ^a	Anti-IgE

^aPreferido en los dependientes a prednisolona

FeNO: fracción exhalada de óxido nítrico; IgE: inmunoglobulina E; IL: interleucina; T2: inflamación tipo 2

urinaria, las tecnologías ómicas y los estudios de imagen. De igual forma, se continúan estudiando biomarcadores para la inflamación no-T2 (neutrofilia en sangre/esputo, células mononucleares periféricas, IL-6 sérica, IL-17 sérica, IL-8 en esputo y elastasa de neutrófilo).¹⁰

Es importante la evaluación del paciente para realizar ajustes finos al tratamiento. Se recomienda realizar esta evaluación a los 3-4 meses posteriores al inicio del biológico y puede incluir el control de los síntomas (usando el ACT o el ACQ), la frecuencia y gravedad de las exacerbaciones, pruebas de función pulmonar, comorbilidades, intensidad del tratamiento, efectos secundarios y la satisfacción del paciente.⁴ Con esta evaluación es posible definir la respuesta al biológico en: *sin respuesta*, *respuesta parcial*, *control* o *respuesta completa*. Si la respuesta es parcial, puede realizarse una segunda evaluación entre 6 y 12 meses (cuadro II).⁸

Como se mencionó previamente, las diferencias fenotípicas de los pacientes asmáticos graves hacen que algunos de ellos muestren una respuesta a los biológicos mejor a la esperada. A estos pacientes se les denominan superrespondedores. Para clasificarlos como tales, deben satisfacer tres o más criterios, (donde dos de ellos deberán ser mayores) evaluados después de 12 meses de iniciado el tratamiento con algún anticuerpo monoclonal (cuadro III).²⁷

El cumplir con menos de tres criterios clasifica a los pacientes como respondedores, y la ausencia de todos ellos como no-respondedores.

Las mediciones seriadas de biomarcadores permiten identificar el efecto del biológico. Si existe un descenso en el biomarcador específico (cuenta de eosinófilos, IgE libre, FeNO, etc.) sin una mejoría clínica, se deben evaluar causas de falla al tratamiento (comorbilidades, exposición ambiental a alérgenos, técnica inhalatoria subóptima). Después de descartar/corregir lo anterior, se debe considerar que el tra-

Cuadro II Clasificación de la respuesta a biológico

Respuesta	Exacerbaciones	ACT	FEV ₁	Corticoides sistémicos
Sin respuesta	Igual o aumentó	Aumentó < 3 puntos	Aumentó < 10% y < 100 mL	Disminución < 50%
Respuesta parcial	Reducción <50% o >2 exacerbaciones graves en últimos 12 meses	Aumentó < 3 puntos o puntuación total < 20 puntos	Aumentó > 10% y > 100 mL	Disminución dosis > 50% o sin retiro de OCS
Control	≤1 exacerbación grave en últimos 12 meses	Puntuación total > 20 puntos	< 80%	Retiro de OCS
Respuesta completa	Sin exacerbaciones en 12 meses	Puntuación total > 20 puntos	> 80%	Retiro de OCS

ACT: Asthma Control Test; FEV₁: volumen espiratorio forzado en el primer segundo; OCS: glucocorticoides orales

tamiento específico que se está prescribiendo no incida en la principal vía fisiopatológica del paciente. Por otro lado, cuando no existe descenso del biomarcador específico, se deberán contemplar otras causas del fracaso al tratamiento como dosis subóptima del fármaco, creación de anticuerpos bloqueantes contra el fármaco y diagnósticos diferenciales.⁸

6. Ajustes al tratamiento biológico

Como se comentó anteriormente, después de iniciar el tratamiento biológico se evalúa la eficacia de dicha intervención. Las principales razones para considerar un cambio de medicamento monoclonal son:

- Pobre eficacia, respuesta inadecuada/incompleta a la terapia.
- Efectos adversos.
- Necesidad o deseo de un esquema de dosificación más conveniente.
- Preferencia del paciente.
- Posibles cambios en la disponibilidad de una terapia biológica en particular.

Cuadro III Criterios para evaluar la respuesta al tratamiento con biológico

Criterio mayor	Criterio menor
Eliminación de las exacerbaciones	Disminución del 75% de las exacerbaciones
Mejoría en el control del asma (≥ la diferencia mínima clínicamente importante)	Asma bien controlada
Interrupción de los OCS	≥ 500 mL de mejoría en FEV ₁

FEV₁: volumen espiratorio forzado en el primer segundo; OCS: glucocorticoides orales

- Consideraciones sobre seguridad, especialmente en caso de comorbilidades, embarazo, lactancia e infecciones oportunistas incidentales.²⁸

Periodo de lavado. Cuando se decide cambiar el biológico, una de las principales interrogantes es si se requiere un periodo de lavado o si se puede hacer el cambio inmediatamente. El periodo de lavado de un medicamento se estima en 5 a 10 veces su vida media. En el caso de los 5 biológicos aprobados para el tratamiento de asma grave varía de 15 a 25 días (24 a 26 días para omalizumab, 25 a 30 para reslizumab, 16 a 22 para mepolizumab, 15 para benralizumab y 26 días para dupilumab).²⁹ Así, por la naturaleza de la enfermedad, es difícil cumplir con este requerimiento en la mayoría de los pacientes.

Segundo biológico secuencial o en combinación. Las otras dos consideraciones son la elección del segundo biológico y la posibilidad de combinar dos biológicos. Actualmente, debido a la escasa información publicada, no hay recomendaciones de guías internacionales al respecto, por lo que se propone una estrategia basada en la experiencia publicada.

Se realizó una búsqueda estructurada en *PubMed* para identificar ensayos clínicos, reportes de casos y estudios prospectivos en inglés y español de pacientes con asma eosinofílica grave que investigaran el uso de al menos dos anticuerpos monoclonales (benralizumab, dupilumab, mepolizumab, omalizumab o reslizumab), en secuencia o en combinación.

Se incluyeron los términos “*asthma*”, “*severe asthma*”, “*monoclonal antibody*” y “*switch*” en conjunto y por separado. Además, se realizaron búsquedas separadas para cada combinación. Se excluyeron los reportes de pacientes duplicados identificados por edad, país e historia clínica.

Se identificaron 15 artículos de enero de 2016 a febrero de 2020 que incluyeron a un total de 553 pacientes de 12 a

82 años, en los que se realizó el cambio de un biológico a otro, en el **cuadro IV** se resume el número de pacientes y los medicamentos utilizados.

Cuadro IV Resumen de la búsqueda sistemática de 2016 a 2020 en cuanto al cambio secuencial de anticuerpos monoclonales en asma grave

1 ^{er.} Biotecnológico usado	2 ^o biotecnológico usado	No. de pacientes
Omalizumab	Mepolizumab	401
	Reslizumab	29
	Dupilumab	6
	Benralizumab	1
Mepolizumab	Benralizumab	62
	Dupilumab	11
	Reslizumab	10
Reslizumab	Benralizumab	12
	Dupilumab	2
Benralizumab	Dupilumab	19

El omalizumab fue el primer anticuerpo monoclonal disponible y, por ello, es con el que se tiene mayor experiencia, seguido de los biológicos anti-IL-5.

La primera causa de cambio de un biológico a otro (90%) fue la respuesta inadecuada evaluada por sintomatología, exacerbaciones, espirometría y/o persistencia de la dependencia al OCS. La segunda causa fue el desarrollo de efectos adversos (**cuadro V**).

Los pacientes que cambiaron de un anticuerpo monoclonal a otro cumplían con criterios de asma eosinofílica grave y los requisitos específicos para el uso de ambos biológicos. En la mayoría de los casos la decisión del uso del primero fue la disponibilidad del medicamento para el momento de inclusión del paciente en esta terapia.

En menos del 50% de los casos se reportó un periodo de lavado que fue de 30 días a 1 año. Debido a la condición de gravedad y la evolución clínica, en la mayor parte de los pacientes se decidió hacer el cambio inmediatamente, sin que esto condicionara un incremento de los efectos adversos relacionados con uno u otro medicamento.

Poco más del 90% de los pacientes mejoraron con el cambio, sobre todo si el nuevo biológico tenía un mecanismo de acción diferente. Se reportaron menos de 10 pacientes con suspensión por efectos adversos o falta de eficacia.

Se encontraron cuatro artículos de 2018 a 2020 que incluyeron 6 pacientes en los que se usaron dos biológicos

simultáneamente, en todos ellos con mejoría y sin eventos adversos considerables:

- Caso 1. Mujer de 67 años con omalizumab y mepolizumab.³⁰
- Caso 2. Mujer de 55 años con omalizumab y mepolizumab.³¹
- Caso 3. Mujer de 63 años con omalizumab y dupilumab.³²
- Caso 4. Mujer de 60 años con omalizumab y benralizumab.³²
- Caso 5. Mujer de 55 años con omalizumab y mepolizumab.³²
- Caso 6. Hombre de 43 años con benralizumab y dupilumab.³²

7. Selección del segundo biológico

Una vez decidido el cambio del biológico (o su adición), deben considerarse las condiciones clínicas y paraclínicas (biomarcadores) para tomar la mejor decisión. Recientemente, Papaioannou publicó una propuesta para indicar el segundo biológico que contempla los biomarcadores de T2, la presencia de atopía, pólipos nasales, dermatitis atópica y dependencia de OCS (**figura 1**).²⁸

8. Reducción del corticoesteroide inhalado

Una vez que se logra el control durante tres meses o más, se puede considerar la disminución gradual de la dosis de ICS con supervisión estrecha, sobre todo si hay antecedente de exacerbación durante el año previo o limitación persistente del flujo aéreo.⁴

También es importante elegir el momento apropiado, es decir, sin infección, que no vaya a viajar, sin embarazo.⁴

El ICS se reduce del 25 al 50% a intervalos trimestrales cuando sea factible y seguro para el paciente.⁴

9. Reducción del corticosteroide oral

Se han empleado diversas estrategias para identificar el mejor momento para reducir el esteroide vía oral considerando no solo el control del asma, sino también la afec-

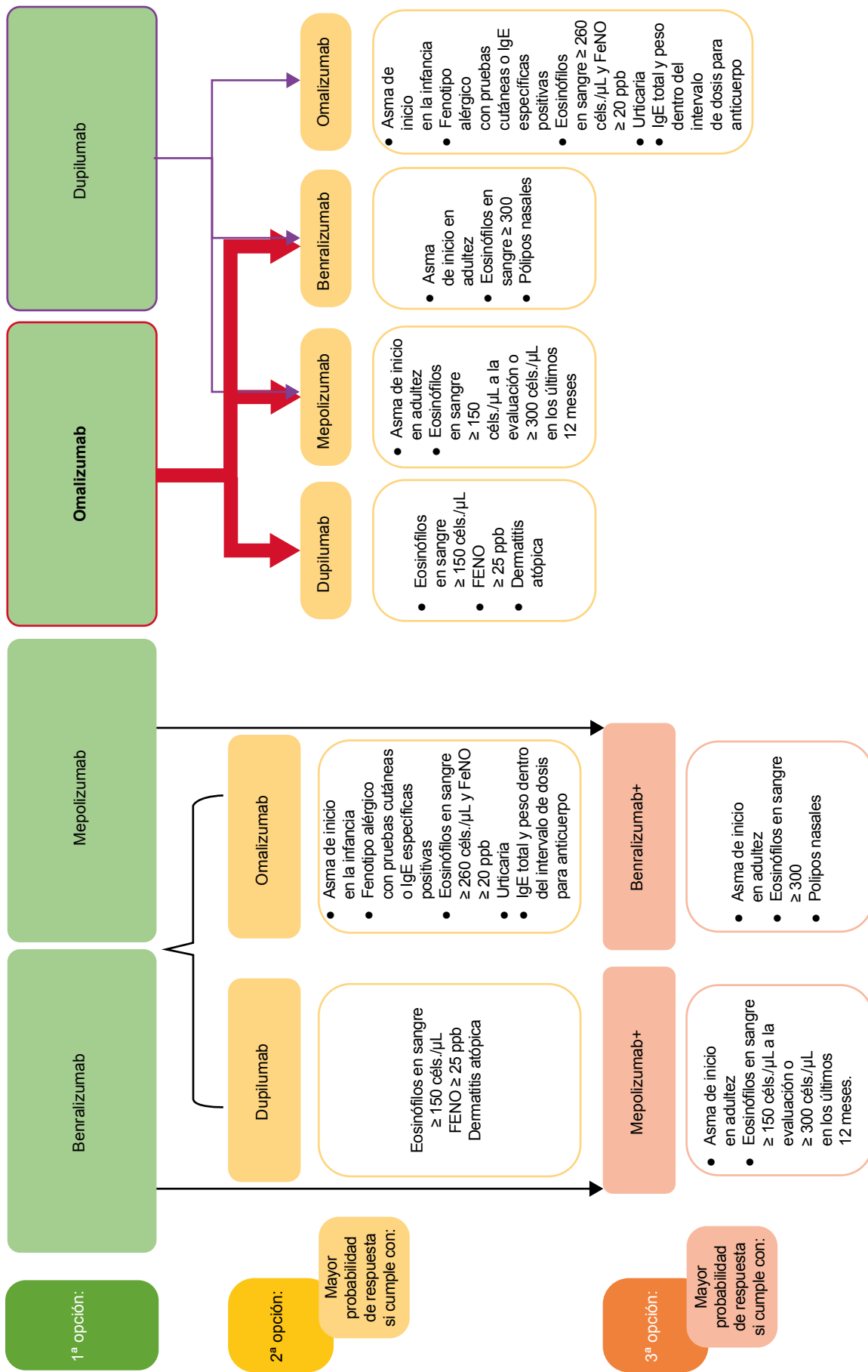
Cuadro V Resumen de pacientes con asma eosinofílica grave con uso secuencial de biológicos

Autor y año	Tipo de estudio	Población/edad (en años)	Biológico 1	Causa del cambio	Periodo de lavado	Biológico 2	Efectos adversos
Magnan, 2016	Análisis post hoc de 2 ensayos clínicos (MENSA y SIRIUS)	75 pacientes / Media 49 a	Omalizumab (media 12 m)	Falta de eficacia	≥ 130 días	Mepolizumab (32 sem.)	Similares en ambos grupos
		45 pacientes / Media 46 a	Omalizumab (media 8 m)	Falta de eficacia	NR	Mepolizumab (32 sem.)	Similares en ambos grupos
Menzella, 2017	Reporte de caso	1 paciente / 53 a	Omalizumab (15 m)	Evento adverso	~3 meses	Mepolizumab (6 m)	NR
Chapman, 2018	Ensayo abierto 1 brazo. Estudio OSMO	145 pacientes / Media 53.6 a	Omalizumab (≥ 4 m)	Falta de eficacia	Ninguno	Mepolizumab (32 sem.)	Cefalea, infección de vías respiratorias
Bagnasco, 2019	Observacional, retrospectivo	27 pacientes / Media 57 a	Omalizumab (media 20 m)	Falta de eficacia	1 mes	Mepolizumab (12 m)	NR
Albers, 2019	Análisis post hoc de 2 ensayos clínicos: MENSA y MUSCA	65 pacientes / Media 52.3 a	Omalizumab (NR)	Falta de eficacia	≥130 días	Mepolizumab (24-32 sem.)	NR
Lombardi, 2019	Reporte de caso	1 paciente. 55 a	Omalizumab (9 m)	Falta de eficacia	NR	Mepolizumab (24 m)	NR
Carpagnano, 2020	Retrospectivo, multicéntrico	41 pacientes / Media 56.7 a	Omalizumab (12 m)	Falta de eficacia	Ninguno	Mepolizumab (12 m)	NR
Minami, 2019	Reporte de caso	1 paciente / 64 a	Omalizumab (4 m)	Falta de eficacia	NR	Benralizumab (4 m)	NR
Pérez de Llano, 2019	Prospectivo, multicéntrico, ensayo abierto 1 brazo	29 pacientes / Md 50.8 a	Omalizumab (> 4 m)	Falta de eficacia	5 semanas	Reslizumab (24 sem.)	Exantema, fractura vertebral y eritema
Kurosawa, 2019	Reporte de caso	1 paciente / 55 a	Mepolizumab 48/ Reslizumab 12 (2 dosis)	Falta de eficacia	Ninguno	Benralizumab (6 dosis)	NR
Matsuno, 2019	Serie de casos	1 paciente / 61 a	Mepolizumab (10 m)	Eficacia parcial	NR	Benralizumab (6 m)	NR
		1 paciente / 60 a	Mepolizumab (12 m)	Eficacia parcial	NR	Benralizumab (6 m)	
		1 paciente / 57 a	Omalizumab (15 m)	Falta de eficacia	NR	Mepolizumab (10 m)	
Drick ,2020	Retrospectivo, multicéntrico	60 pacientes / Md 54 a	Mepolizumab 48/ Reslizumab 12 (Md 8 m)	Eficacia parcial	NR	Benralizumab (5 m)	Espasmo coronario, recurrencia de urticaria crónica
Numata, 2020	Serie de casos	11 pacientes / Media 58.4 a	Mepolizumab (media 21 m)	Falta de eficacia	Ninguno	Benralizumab (7 dosis)	Cefalea, dolor en sitio de inyección
Mukherjee, 2017	Ensayo clínico abierto	10 pacientes / Media 50.9 a	Mepolizumab (≥ 12 m)	Diseño de estudio	1 año	Reslizumab (4 dosis)	NR
Mümmeler, 2020	Retrospectivo	11 pacientes / Media 55 a*	Mepolizumab (media 10 m)	Falta de eficacia	NR	Dupilumab (3-6 m)	NR
		2 pacientes / Media 55 a*	Reslizumab (media 10 m)				
		19 pacientes / Media 55 a*	Benralizumab (media 10 m)				
		6 pacientes / Media 55 a*	Omalizumab (media 10 m)				

a: años; m: meses; NR: no reportado

*Media de edad de los 4 grupos

Figura 1



Se dejan como 3ª opción los medicamentos con mecanismos de acción similares como resultado de las observaciones en la revisión.

tación al eje hipotalámico-hipofisiario-adrenal. La titulación de la dosis de OCS puede fundarse en la evaluación clínica convencional, el conteo de eosinófilos en esputo o los niveles medios de FeNO. Así, en un estudio en el que se compararon dos estrategias para reducir la dosis de OCS, una basada en el puntaje del ACQ y los niveles medios de FeNO, y otro con evaluación clínica convencional se encontró que con la primera estrategia se logró reducir la dosis e, inclusive, suspender el OCS en el 20% de los pacientes, mientras que con la segunda estrategia, hubo necesidad de incrementar la dosis.³

El empleo de biológicos permite la reducción progresiva de la dosis de OCS como se pudo demostrar en los estudios aleatorizados, controlados con placebo, SIRIUS, ZONDA y LIBERTY ASTHMA VENTURE (cuadro VI).³ Sin embargo, hasta un 25% de los pacientes persisten dependientes de OCS, por lo que se requieren estrategias alternas.³

10. Conclusiones

La experiencia en el manejo de biológicos para el asma grave ha ido aumentando conforme se tiene un mayor acceso y disponibilidad a nuevos productos. Sin embargo, aún existen muchas interrogantes, sobre todo, en cuanto al seguimiento de los pacientes posterior al inicio de tratamiento como la evaluación de su eficacia, el momento para decidir el uso de un nuevo medicamento o la utilización de 2 o más biológicos con diferente mecanismo de acción en un mismo momento. De ahí la importancia de analizar la literatura existente sobre el tema a detalle para poder formular recomendaciones basales sobre estos temas álgidos y poco explorados. Aún se requiere la generación de mayor evidencia en varios puntos, sin embargo, esta revisión pretende ser una primera aproximación al seguimiento de estos pacientes.

Declaración de conflicto de interés: los autores han completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflictos potenciales de interés del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no fue reportado alguno que tuviera relación con este artículo.

Cuadro VI Disminución de la dosis de OCS con el empleo de biológicos

Estudio	Brazos	Reducción de dosis de OCS desde valor basal, %
SIRIUS	Placebo (<i>n</i> = 66)	0
	Mepolizumab 100 mg/4 sem./20 sem. SC (<i>n</i> = 69)	50
ZONDA	Placebo (<i>n</i> = 75)	25
	Benralizumab 30 mg/4 sem./28 sem. SC (<i>n</i> = 72)	75
	Benralizumab 30 mg/8 sem./28 sem. SC (<i>n</i> = 73)	75
LIBERTY ASTHMA VENTURE	Placebo (<i>n</i> = 107)	42
	Dupilumab 600 mg, luego 300 mg/2 sem./24 sem. SC (<i>n</i> = 103)	70

Fuente: adaptado de la referencia 3

Referencias

- Bousquet J, Mantzouranis E, Cruz AA, Aït-Khaled N, Baena-Cagnani CE, Bleecker ER, et al. Uniform definition of asthma severity, control, and exacerbations: document presented for the World Health Organization Consultation on Severe Asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126:926-38. doi: 10.1016/j.jaci.2010.07.019.
- National Asthma Education and Prevention Program. Expert Panel Report 3 (EPR-3): Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma-Summary Report 2007. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;120(5 Suppl.):S94-138. doi: 10.1016/j.jaci.2007.09.043.
- Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL, Bush A, Castro M, Sterk PJ, et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *Eur Respir J*. 2014;43(2):343-73. doi: 10.1183/09031936.00202013.
- Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention [Internet]; 2020. Disponible en: www.ginasthma.org.
- Global Initiative for Asthma. GINA Difficult-to-treat & severe asthma in adolescents and adult patients, Diagnosis and Management [Internet]. Fontana: Global Initiative for Asthma; 2019. Disponible en: <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2019/04/GINA-Severe-asthma-Pocket-Guide-v2.0-wms-1.pdf>
- Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica. GEMA5.0 Guía española para el manejo del asma [Internet]. Madrid: Luzán5; 2020. Disponible en: https://www.semg.es/images/documentos/GEMA_5.0.pdf
- Asociación Latinoamericana de Tórax. Guía de Práctica Clínica Latinoamericana de Asma Grave. *Respirar* 2020;12:1-76.

8. Upham JW, Jurak LM. How do biologicals and other novel therapies effect clinically used biomarkers in severe asthma? *Clin Exp Allergy*. 2020 ;50(9):994-1006. doi: 10.1111/cea.13694.
9. Fitzpatrick AM, Moore WC. Severe Asthma Phenotypes - How Should They Guide Evaluation and Treatment? *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2017;5(4):901-08. doi: 10.1016/j.jaip.2017.05.015.
10. Lim HF, Nair P. Airway Inflammation and Inflammatory Biomarkers. *Semin Respir Crit Care Med*. 2018;39(1):56-63. doi: 10.1055/s-0037-1606217.
11. Holgate ST, Djukanović R, Casale T, Bousquet J. Anti-immunoglobulin E treatment with omalizumab in allergic diseases: an update on anti-inflammatory activity and clinical efficacy. *Clin Exp Allergy*. 2005;35(4):408-16. doi: 10.1111/j.1365-2222.2005.02191.x.
12. Kroes JA, Zielhuis SW, van Roon EN, Ten-Brinke A. Prediction of response to biological treatment with monoclonal antibodies in severe asthma. *Biochem Pharmacol*. 2020;179:113978. doi: 10.1016/j.bcp.2020.113978.
13. Pavord ID, Menzies-Gow A, Buhl R, Chanez P, Dransfield M, Lugogo N, et al. Clinical Development of Mepolizumab for the Treatment of Severe Eosinophilic Asthma: On the Path to Personalized Medicine. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2021 Mar;9(3):1121-32.e7. doi: 10.1016/j.jaip.2020.08.039.
14. Partida-Gaytán A, Torre-Bouscoulet L, Macías MP, Raimondi A, Pizzichini E. Mepolizumab for the treatment of severe eosinophilic asthma. *Rev Alerg Mex*. 2020;67 Supl 3:s83-s101.
15. Laviolette M, Gossage DL, Gauvreau G, Leigh R, Olivenstein R, Katial R, et al. Effects of benralizumab on airway eosinophils in asthmatic patients with sputum eosinophilia. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;132(5):1086-96. doi: 10.1016/j.jaci.2013.05.020.
16. Pelaia C, Calabrese C, Vatrella A, Busceti MT, Garofalo E, Lombardo N, et al. Benralizumab: From the Basic Mechanism of Action to the Potential Use in the Biological Therapy of Severe Eosinophilic Asthma. *Biomed Res Int*. 2018;2018:4839230. doi: 10.1155/2018/4839230.
17. Kolbeck R, Kozhich A, Koike M, Peng L, Andersson CK, Damschroder MM, et al. MEDI-563, a humanized anti-IL-5 receptor alpha mAb with enhanced antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity function. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;125(6):1344-53.e2. doi: 10.1016/j.jaci.2010.04.004.
18. Koike M, Nakamura K, Furuya A, Iida A, Anazawa H, Takatsu, et al. Establishment of humanized anti-interleukin-5 receptor alpha chain monoclonal antibodies having a potent neutralizing activity. *Hum Antibodies*. 2009;18(1-2):17-27. doi: 10.3233/HAB-2009-0198.
19. Sakae Y, Satoh T, Yagi H, Yanaka S, Yamaguchi T, Isoda Y, et al. Conformational effects of N-glycan core fucosylation of immunoglobulin G Fc region on its interaction with Fcγ receptor IIIa. *Sci Rep*. 2017;7(1):13780. doi: 10.1038/s41598-017-13845-8.
20. Bhalla A, Mukherjee M, Nair P. Airway Eosinophilopoietic and Autoimmune Mechanisms of Eosinophilia in Severe Asthma. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2018;38(4):639-654. doi: 10.1016/j.iac.2018.06.003.
21. Bleecker 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 β₂-agonists (SIROCCO): a randomised, multicentre, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2016;388(10056):2115-27. doi: 10.1016/S0140-6736(16)31324-1.
22. Nair P, Wenzel S, Rabe KF, Bourdin A, Lugogo NL, Kuna P, et al. Oral Glucocorticoid-Sparing Effect of Benralizumab in Severe Asthma. *N Engl J Med*. 2017;376(25):2448-58. doi: 10.1056/NEJMoa1703501.
23. FitzGerald JM, Bleecker 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*. 2018;6(1):51-64. doi: 10.1016/S2213-2600(17)30344-2.
24. Corren J, Du E, Gubbi A, Vanlandingham R, et al. Variability in Blood Eosinophil Counts in Patients with Eosinophilic Asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2021;9(3):1224-31.e9. doi: 10.1016/j.jaip.2020.10.033.
25. Thibodeaux Q, Smith MP, Ly K, Beck K, Liao W, Bhutani T. A review of dupilumab in the treatment of atopic diseases. *Hum Vaccin Immunother*. 2019;15(9):2129-39. doi: 10.1080/21645515.2019.1582403.
26. Upham JW, Le Lievre C, Jackson DJ, Masoli M, Wechsler ME, Price DB, et al. Defining a severe asthma super-responder: findings from a Delphi process. *BMC Med Res Methodol*. 2016;16:56. doi: 10.1183/13993003.congress-2020.2610
27. Papaioannou AI, Fouka E, Papakosta D, Papiiris S, Loukides S. Switching between biologics in severe asthma patients. When the first choice is not proven to be the best. *Clin Exp Allergy*. 2021;51(2):221-27. doi: 10.1111/cea.13809.
28. Johnson N, Varughese B, De La Torre MA, Surani SR, Udeani G. A Review of Respiratory Biologic Agents in Severe Asthma. *Cureus*. 2019;11(9):e5690. doi: 10.7759/cureus.5690.
29. Han D, Lee JK. Severe asthma with eosinophilic gastroenteritis effectively managed by mepolizumab and omalizumab. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2018;121(6):742-743. doi: 10.1016/j.anai.2018.07.030
30. Dedaj R, Unsel L. Case study: A Combination of Mepolizumab and Omalizumab injections for severe asthma. *J Asthma*. 2019;56(5):473-74. doi: 10.1080/02770903.2018.1471706.
31. Ortega G, Tongchinsub P, Carr T. Combination biologic therapy for severe persistent asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2019;123(3):309-11. doi: 10.1016/j.anai.2019.06.013.
32. Domingo C, Pomares X, Morón A, Sogo A. Dual Monoclonal Antibody Therapy for a Severe Asthma Patient. *Front Pharmacol*. 2020;11:587621. doi: 10.3389/fphar.2020.587621.