

REVISIÓN

Novedades en las guías sobre el tratamiento del asma grave

R.M. Díaz Campos¹, P. Valenzuela Reyes², C. Melero Moreno¹¹Servicio de Neumología. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid. ²Servicio de Neumología. Hospital Virgen de la Salud. Toledo.

Rev Patol Respir. 2020; 23(Supl.1): S1-S4

Resumen

Las guías de práctica clínica (GPC) aparecieron con el fin de homogenizar el diagnóstico y tratamiento del asma; inicialmente como un consenso de expertos, y posteriormente incluyendo para sus afirmaciones y recomendaciones técnicas de medicina basada en la evidencia, e incorporar en sus actualizaciones frecuentes, los cambios en el conocimiento fisiopatológico y en el manejo de la enfermedad. En el 2019 se han realizado actualizaciones de las tres principales GPC incluyendo el tratamiento del paciente con asma grave no controlada, el uso de fármacos biológicos y otros procedimientos.

Palabras clave: Guías de práctica clínica; Asma grave no controlada; Fármacos biológicos.

THE LATEST DEVELOPMENTS IN THE GUIDELINES ON SEVERE ASTHMA TREATMENT**Abstract**

The clinical practice guidelines (CPG) appeared with the intention to homogenize the asthma diagnosis and treatment, initially as an expert consensus, and afterwards including evidence based medicine data for its affirmations and technical recommendations incorporating advances in knowledge and management of the disease in their frequent updates. In 2019 the 3 principal CPG, have updates including the management of non-controlled severe asthma patients, biological treatments use and other procedures.

Key words: Clinical practice guidelines; Non-controlled severe asthma; Biological treatments.

Introducción

La primera guía de práctica clínica (GPC) para el asma tiene su origen en la Sociedad de Tórax de Australia y Nueva Zelanda, desarrollada bajo el impulso y trabajo de la doctora Woolcock hace 40 años¹. El objetivo era lograr una oportuna difusión y una homogenización en el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad asmática, como consecuencia de una serie de acontecimientos relacionados con el asma: cambios en el conocimiento de la etiopatogenia, incremento de la morbimortalidad por asma, el conocimiento de que se trataba de una enfermedad infratratada y la observación y valoración de que la mayoría de pacientes asmáticos adecuadamente tratados podían desarrollar una vida normal. Posteriormente hacen su aparición una serie de guías que pudieran denominarse locales, para dar paso casi en un mismo tiempo a las denominadas guías internacionales, que coinciden con el desarrollo de los trabajos del *National Heart Lung and Blood Institute* (NHLBI)² auspiciados por la Organización Mundial de la Salud (OMS). La guía de la *British Thoracic Society* (BTS)³

nace en 1990 y es una iniciativa conjunta entre esta sociedad médica y el *Royal College of Physicians*; la *Global Initiative for Asthma* (GINA)⁴ tiene su aparición en 1993 y representa a un grupo de organizaciones de salud pública preocupadas por el asma incluyendo el NHLBI y la *World Health Organization* (WHO), donde GINA forma parte de la fundación de la *Global Alliance Against Chronic Respiratory Diseases* (GARD). Ambas GPC, aunque elaboradas en principio como consenso de expertos y con participación gubernamental, incorporan en el 2002 en sus recomendaciones técnicas la medicina basada en la evidencia (MBE).

En el año 2003 tiene su aparición la Guía Española para el Manejo del Asma (GEMA)⁵ entrando a formar parte, con las otras dos guías para el asma, del grupo de mayor difusión e implementación en nuestro medio.

Desde entonces las GPC para el asma han ido adaptándose, en sus sucesivas actualizaciones, a la evolución conceptual del asma (síntomas, broncoconstricción e inflamación crónica de la vía aérea) y a los respectivos avances terapéuticos. Dichas GPC intentan conseguir objetivos concretos (tratamiento

Tabla 1. Características del asma no controlada.

GINA ⁴	GEMA 4.4 ⁵	BTS ³
Incluye 1 o ambas características: <ul style="list-style-type: none"> Mal control de síntomas: síntomas frecuentes, uso frecuente de medicación de rescate, actividad limitada por el asma, síntomas nocturnos Exacerbaciones frecuentes (≥ 2/año) que requieren CO o exacerbaciones graves (≥ 1/año) que requieren ingreso hospitalario 	Incluye cualquiera de las siguientes características: <ul style="list-style-type: none"> ACT < 20 o ACQ > 1,5 ≥ 2 exacerbaciones graves o haber requerido ≥ 2 ciclos de CO (≥ 3 días cada uno) en el año previo ≥ 1 hospitalización por exacerbación grave en el año previo Limitación crónica al flujo aéreo ($FEV_1/FVC < 70\%$ o $FEV_1 < 80\%$ tras broncodilatador) pero que revierte tras ciclo de CO (30 mg/día durante 2 semanas) 	No especifica las características que debe de cumplir

CO: corticoides orales; ACT: test de control del asma; ACQ: cuestionario de control del asma; FEV₁: volumen espirado en el primer segundo de la espiración forzada; FVC: capacidad vital forzada.

según gravedad y control), siempre con la visión del asma como enfermedad única y la valoración de la respuesta al tratamiento (más acusado en el caso del asma grave). Desde las últimas reuniones de consenso por el grupo de trabajo de la *European Respiratory Society* (ERS)⁶ en 1999 y de la *American Thoracic Society* (ATS)⁷ en el 2000 se apuntaba la necesidad de una definición más adecuada para el asma grave, proponiendo el término "asma difícil/resistente al tratamiento", para denominar al asma mal controlada que requiere tratamiento continuo de agonistas beta₂ de acción rápida pese a la administración de glucocorticoides inhalados (GCI), y el seguimiento por un especialista en medicina respiratoria durante un periodo no inferior a 6 meses.

Desde estos acontecimientos y con los avances en el conocimiento de los fenómenos inflamatorios en la enfermedad asmática se han explorado definiciones más exactas para el asma grave⁸. En esta línea han surgido los conceptos de asma como síndrome, la heterogeneidad del asma, el asma refractaria⁷, la necesidad de la clasificación de los pacientes asmáticos por fenotipo⁹⁻¹², el tratamiento específico por fenotipo y las nuevas terapéuticas como los anticuerpos monoclonales y la termoplastia¹³⁻¹⁸.

Todos estos hechos obligan a las GPC a una costosa actualización periódica, con el objetivo de dar mayor validez externa y generalidad, de manera que sean útiles en la práctica clínica habitual.

Asma grave no controlada y asma difícil de tratar

El asma es una enfermedad crónica frecuente y potencialmente grave que supone una carga sustancial para los pacientes, sus familiares y la comunidad⁴. Por ello, es importante diagnosticarla, tratarla e intentar mantener controlado al paciente con la mínima medicación necesaria. Sin embargo, un pequeño porcentaje de pacientes (alrededor del 3,7%⁴) presentan un asma grave no controlada (AGNC) refractaria al tratamiento habitual, y es allí donde tienen un papel importante los fármacos biológicos y otros procedimientos (como la termoplastia); si bien debe diferenciarse el asma difícil de tratar del asma no controlada (Tabla 1).

1. *Asma difícil de tratar*. Es el asma no controlada por causas externas a la enfermedad (técnica inhalatoria, adhesión terapéutica, comorbilidades, exposición a desencadenan-

tes) a pesar de un tratamiento adecuado (Tabla 2) o por un diagnóstico incorrecto.

2. *Asma grave no controlada*. La GINA⁴ considera que el término "asma refractaria" ya no es apropiado desde que se disponen de fármacos biológicos; y define AGNC como aquella que no se controla a pesar de estar en el escalón 4-5 de tratamiento y haber controlado factores externos (adhesión terapéutica, técnica inhalatoria, comorbilidades) o que empeora al disminuir las dosis altas de tratamiento. La GEMA 4.4⁵ continúa utilizando el término "asma refractaria al tratamiento" e incluye a los pacientes con AGNC, que tras descartar factores externos de un asma de control difícil, continúan sin estar controlados por una respuesta parcial al tratamiento. Dentro de esta definición, la GEMA 4.4⁵ diferencia entre corticodependencia y corticorresistencia.

- El asma corticorresistente es el AGNC que cursa con un volumen espirado en el primer segundo de la espiración forzada ($FEV_{1i} \leq 75\%$ que no mejora significativamente ($\leq 15\%$) tras tratamiento con prednisona vía oral (40 mg/día durante 2 semanas).

- El asma corticodependiente es el AGNC que precisa tratamiento continuo con corticoides sistémicos para su control.

La BTS³ define AGNC como aquella con > 2 exacerbaciones/año o síntomas continuos y necesidad de beta₂ adrenérgico de acción rápida (SABA) > 2 veces/semana a pesar de tratamiento óptimo y considera "asma refractaria" a aquella resistente al tratamiento farmacológico actualmente disponible.

Tratamiento por fenotipos

La GINA⁴ recomienda fenotipar el asma grave mientras el paciente está en tratamiento con dosis altas de GCI (sin CO o con la mínima dosis posible) y la divide en inflamación tipo 2 y no tipo 2. Se define inflamación tipo 2 por la eosinofilia en sangre periférica $\geq 150/\mu l$ y/o fracción exhalada de óxido nítrico (FeNO) ≥ 20 ppb y/o asma alérgica y/o necesidad de CO de mantenimiento. Además, recomienda repetir hasta en tres ocasiones la determinación de eosinófilos en sangre y FeNO (con la mínima dosis de CO posible) y realizar la elección del fármaco biológico (si el paciente es subsidiario)

Tabla 2. Escalones de tratamiento en el asma grave.

GINA ⁴		GEMA 4.4 ⁵		BTS ³
Escalón 4	De elección	GCI a dosis medias + LABA		A partir de GCI a dosis medias + LABA ± ARLT, recomiendan derivar al especialista
	Otras opciones	GCI a dosis altas + tiotropio o ARLT		
Escalón 5	De elección	GCI a dosis altas + LABA. Considerar tratamiento por fenotipos: tiotropio, anti-IgE, anti-IL-5/5R, anti-IL-4R		
	Otras opciones	Añadir dosis bajas de CO		
Escalón 5	De elección	GCI a dosis altas + LABA + tiotropio o ARLT o teofilina		
	Otras opciones	Si persiste mal control considerar: - Termoplastia y/o - Triamcinolona IM o CO		

GCI: glucocorticoide inhalado; LABA: beta₂ adrenérgico de acción larga; ARLT: antagonista de los receptores de los leucotrienos; IgE: inmunoglobulina E; IL-5: interleucina 5; IL-5R: receptor de la interleucina 5; IL-4R: receptor de la interleucina 4; CO: corticoides orales; IM: intramuscular.

considerando las comorbilidades que pudieran beneficiarse del mismo y los factores predictores de respuesta. La GINA⁴ menciona que se deben tener en cuenta los criterios de elegibilidad del pagador local al elegir un tratamiento biológico.

La GEMA 4.4⁵ no realiza una clara separación entre inflamación tipo 2 y no tipo 2 para fenotipar el asma grave y lo clasifica según las características clínicas, funcionales respiratorias y biomarcadores (Tabla 3).

La BTS³ engloba el uso de fármacos biológicos dentro del manejo del especialista y no determina cómo fenotipar al paciente con asma grave.

En los escalones más altos de tratamiento (escalón 5 de la GINA⁴, escalón 5 de la GEMA 4.4⁵ y como tratamiento realizado por el especialista en la BTS³) se encuentra el manejo por fenotipos con fármacos biológicos entre los cuales encontramos:

1. *Anti-inmunoglobulina E (Anti-IgE)*. Omalizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado que se une a la IgE y reduce la cantidad de IgE libre disponible para desencadenar la cascada alérgica. Las tres guías³⁻⁵ recomiendan este fármaco para pacientes con AGNC alérgica; la GEMA 4.4⁵ con un nivel de evidencia A y la BTS³ con un nivel de evidencia B en pacientes con alta carga de CO. Además, los pacientes deben tener sensibilización a alérgenos perennes y exacerbaciones frecuentes^{4,5}. La GEMA 4.4⁵, además, especifica que la función pulmonar debe estar reducida; mientras que la GINA⁴ solo refiere que el nivel de IgE sérico y el peso se deben encontrar dentro de los rangos de dosificación. Los factores predictores de buena respuesta son niveles de eosinófilos séricos $\geq 260/\mu\text{l}$, FeNO ≥ 20 ppb, síntomas secundarios a la exposición a alérgenos e inicio del asma en la infancia⁴.
2. *Anti-interleucina 5 (anti-IL-5)/anti-receptor de la interleucina 5 (anti-IL-5R)*. Mepolizumab y reslizumab son anticuerpos que bloquean la interleucina 5 (IL-5), mien-

Tabla 3. Tratamiento según fenotipos según la GEMA 4.4⁵.

Fenotipo	Tratamiento
Asma alérgica	Omalizumab Glucocorticoides
Asma eosinofílica de inicio tardío	ARLT Mepolizumab Reslizumab Benralizumab Dupilumab
Asma y obesidad	Pérdida de peso ¿Antioxidantes?
Asma neutrofílica de inicio tardío	Azitromicina ¿Anti-IL-17?

ARLT: antagonista de los receptores de los leucotrienos; IL-17: interleucina 17.

tras que el benralizumab es un anticuerpo que bloquea la subunidad alfa del receptor de la IL-5.

Las tres guías³⁻⁵ recomiendan estos fármacos para pacientes con AGNC eosinofílica, la GEMA 4.4⁵ con un nivel de evidencia B y la BTS³ con un nivel de evidencia A en pacientes con alta carga de CO. Los criterios de selección de la GINA⁴ son exacerbaciones el año previo (sin especificar número) y eosinófilos séricos $\geq 300/\mu\text{l}$. Los factores predictores de buena respuesta son valores altos de eosinófilos en sangre, varias exacerbaciones el año previo, inicio en la edad adulta del asma, presencia de poliposis nasal y uso de CO como terapia de mantenimiento⁴.

3. *Anti-receptor de la interleucina 4 (anti-IL-4R)*. Dupilumab es un anticuerpo monoclonal anti-receptor alfa de la interleucina 4 (IL-4) y bloquea tanto la IL-4 como la interleucina 13 (IL-13). Indicado en pacientes con AGNC eosinofílica tanto en la GEMA 4.4⁵, con nivel de evidencia B, como en la GINA⁴, cuyos criterios de elegibilidad

son número de exacerbaciones el año previo, eosinófilos séricos $\geq 150-300/\mu\text{l}$ o FeNO ≥ 25 ppb o requerimiento de CO como terapia de mantenimiento. Los factores predictores de respuesta son elevada eosinofilia sérica y FeNO elevado⁴. La BTS³ no lo menciona en su última actualización.

La GINA⁴ recomienda valorar la respuesta al tratamiento biológico al menos tras 4 meses de haberlo iniciado. Si la respuesta no es clara, recomienda extender el periodo de uso a 6-12 meses, y si no hay respuesta considerar cambiar a otro biológico (si es subsidiario). La GEMA 4.4⁵ y la BTS³ no especifican cuándo valorar la respuesta al tratamiento biológico.

Otros tratamientos recomendados son:

- *Azitromicina*. La GINA⁴ recomienda el uso de macrólidos, fuera de ficha técnica, en aquellos pacientes con AGNC con inflamación no tipo 2 y en aquellos con inflamación tipo 2 que no hayan respondido a un tratamiento biológico específico. Mientras que la GEMA 4.4⁵ indica su uso en pacientes con AGNC neutrofílica, con exacerbaciones frecuentes, y con un nivel de evidencia D. En ambas guías^{4,5} está situada en el escalón 5 de tratamiento. La BTS³ no lo menciona en su última actualización.
- *Termoplastia bronquial*. La GINA⁴ recomienda este procedimiento en pacientes con AGNC con inflamación no tipo 2 y en aquellos con inflamación tipo 2 que no hayan respondido a un tratamiento biológico específico, aunque la evidencia de eficacia y seguridad a largo plazo es limitada, y aconseja incluir los resultados en un registro. Este procedimiento está ubicado en el escalón 5 de tratamiento. La GEMA 4.4⁵ indica su uso en pacientes con AGNC, limitación crónica del flujo aéreo ($\text{FEV}_1 > 50\%$ y $< 80\%$), y sin hipersecreción bronquial con un nivel de evidencia D. Aconseja su aplicación en centros con experiencia en la atención del AGNC y por endoscopistas suficientemente entrenados; y posiciona esta técnica en el escalón 6 de tratamiento. Según la BTS³ se puede considerar en pacientes con AGNC (≥ 18 años) a pesar de un tratamiento óptimo con un nivel de evidencia B. Además, también recomienda su manejo en centros con experiencia (al igual que GEMA 4.4⁵) e incluir los resultados en un registro (al igual que GINA⁴).

Conclusión

El desarrollo, planificación y actualización de las GPC precisan y consumen un buen número de recursos, pero constituyen las mejores herramientas para disminuir la variabilidad inherente a la práctica clínica basada en las mejores evidencias disponibles; si bien las afirmaciones y recomendaciones pueden diferir al tener que adaptarse a cada medio, aunque se persiga la generalidad.

Bibliografía

1. Woolcock A, Rubinfeld AR, Seale JP, Landau LL, Antic R, Mitchell C, et al. Thoracic Society of Australia and New Zealand. Asthma management plan. *Med J Aust*. 1989; 151: 650-3.
2. NIH. National Heart, Lung, and Blood Institute. Global strategy for Asthma management and prevention. NHLBI/WHO Report Publication number 95-3659. Enero 1995.
3. British Thoracic Society; BTS/SIGN British Guideline on the Management of Asthma. Disponible en: <https://www.brit-thoracic.org.uk/quality-improvement/guidelines/asthma/>. [Acceso: 26 de septiembre de 2019].
4. Global Initiative of Asthma. 2019 GINA Report, Global strategy for Asthma Management and Prevention. Disponible en: <https://ginasthma.org/gina-reports/>. [Acceso: 26 de septiembre de 2019].
5. Guía Española para el Manejo del Asma (GEMA 4.4). Madrid: Ed. Luzán. Disponible en: <http://www.gemasma.com>. [Acceso: 26 de septiembre de 2019].
6. Chung KF, Godard P, Adelroth E, Ayres J, Barnes N, Barnes P, et al. Difficult/therapy-resistant asthma: the need for an integrated approach to define clinical phenotypes, evaluate risk factors, understand pathophysiology and find novel therapies. ERS Task Force on Difficult/Therapy-Resistant Asthma. *European Respiratory Society*. *Eur Respir J*. 1999; 13: 1198-208.
7. Anon. Proceedings of the ATS Workshop on refractory asthma: current understanding, recommendations, and unanswered questions. *American Thoracic Society*. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000; 162: 2341-51.
8. 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: 343-73.
9. Adcock IM, Caramori G, Chung KF. New targets for drug development in asthma. *Lancet*. 2008; 372: 1073-87.
10. Heaney LG, Robinson DS. Severe asthma treatment: need for characterizing patients. *Lancet*. 2005; 365: 974-6.
11. Holgate ST, Polosa R. The mechanisms, diagnosis, and management of severe asthma in adults. *Lancet*. 2006; 368: 780-93.
12. Bush A, Saglani S. Management of severe asthma in children. *Lancet*. 2010; 376: 814-25.
13. Berry MA, Hargadon B, Shelley M, Parker D, Shaw DE, Green RH, et al. Evidence of a role of tumor necrosis factor alpha in refractory asthma. *N Engl J Med*. 2006; 354: 697-708.
14. Green RH, Brightling CE, McKenna S, Hargadon B, Parker D, Bradding P, et al. Asthma exacerbations and sputum eosinophil counts: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2002; 360: 1715-21.
15. Haldar P, Brightling CE, Hargadon B, Gupta S, Monteiro W, Sousa A, et al. Mepolizumab and exacerbations of refractory eosinophilic asthma. *N Engl J Med*. 2009; 360: 973-84.
16. Nair P, Pizzichini MM, Kjarsgaard M, Inman MD, Efthimiadis A, Pizzichini E, et al. Mepolizumab for prednisone-dependent asthma with sputum eosinophilia. *N Engl J Med*. 2009; 360: 985-93.
17. Strunk RC, Bloomberg GR. Omalizumab for asthma. *N Engl J Med*. 2006; 354: 2689-95.
18. Castro M, Rubin AS, Laviolette M, Fiterman J, De Andrade Lima M, Shah PL, et al. Effectiveness and safety of bronchial thermoplasty in the treatment of severe asthma: a multicenter, randomized, double blind, sham-controlled clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010; 181: 116-24.