

## Resumen

*En el manejo del asma, todas las guías (GINA, BTS/SIGN Asthma Guideline, GEMA, ...) establecen que los pacientes con asma grave deben ser derivados al neumólogo/alergólogo para optimizar su manejo, lo que puede incluir el inicio potencial de agentes biológicos. En este documento se resumen las directrices para el empleo de medicamentos biológicos que se han tomado de las recomendaciones que se detallan en sus correspondientes fichas técnicas.*

## Tratamiento con anticuerpos monoclonales (biológicos)

En la última década se han iniciado tratamientos con anticuerpos monoclonales humanizados para distintas enfermedades: tratamientos oncológicos, enfermedades autoinmunes (infiximab en enfermedad de Crohn, psoriasis), profilaxis de enfermedades infecciosas (palivizumab- anticuerpo monoclonal anti virus respiratorio sincital). Actualmente existen diversos estudios en marcha con anticuerpos monoclonales que bloquean citocinas proinflamatorias que se liberan en el asma.

En la actualidad se dispone de los siguientes

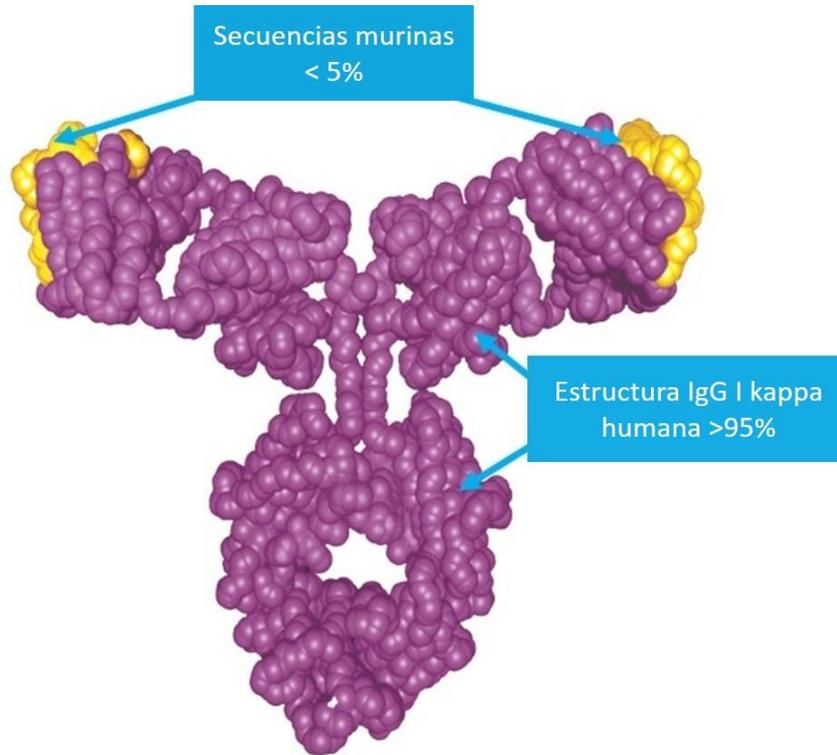
- anti-IgE. omalizumab
- anti-IL-5: mepolizumab, reslizumab, benralizumab (bloqueo receptor IL-5).
- IL-13: lebrikizumab.
- Dulipumab: IL-4 y IL-13.

## Criterios de selección

Las opciones de tratamiento para el asma grave en la actualidad están ideadas para el fenotipo de asma tipo 2, que está caracterizado por su papel frente a las citocinas tipo 2, como IL-4, IL-5 e IL-13, e IgE. Hay que considerar los mecanismos de acción de los biológicos. Por ejemplo omalizumab está indicado para el asma alérgica moderada a grave independientemente de los recuentos de eosinófilos iniciales, pero las anti-IL-5 pueden ser eficaces en el asma eosinofílica tanto alérgica como no alérgica. [European Respiratory Journal 2017 50: 1701782]

Los biomarcadores pueden ser importantes para orientar una terapia individualizada en el asma grave. Sin embargo los que tenemos disponibles actualmente son muy limitados para discernir cuál es la mejor opción para pacientes concretos. Actualmente está en investigación la función que aportan como marcadores, la fracción de óxido nítrico exhalado (FeNO) y la periostina, para poder elegir un tratamiento biológico. Por otra parte, todos los agentes biológicos disponibles son efectivos en sujetos con altos recuentos de eosinófilos. Además, con el conocimiento actual, el uso de biomarcadores existentes no ha sido útil para evaluar la eficacia a corto o largo plazo. En esta sección sólo nos vamos a referir a omalizumab que es el único tratamiento biológico actual aprobado en niños mayores de 6 años por la EMA en 2009 y la FDA en 2016. Los otros productos biológicos existentes aún no están aprobados en niños menores de 12 años.

## Omalizumab



Omalizumab, un anticuerpo monoclonal (mAb) contra la inmunoglobulina E (anti-IgE), fue el primer tratamiento biológico desarrollado para el tratamiento del asma alérgica grave y resultados consistentes de ensayos controlados aleatorios (ECA) o ensayos de la vida real, han demostrado una reducción de las exacerbaciones graves en adultos y niños.

El omalizumab es un anticuerpo monoclonal IgG de origen murino y humanizado frente a IgE. Más del 95% de la molécula es de origen humano. Se une a la IgE circulante independientemente de la especificidad de la IgE, formando complejos de pequeño tamaño que no provocan depósito de inmunocomplejos ni fenómenos de hipersensibilidad. La molécula de omalizumab (OM) se une a IgE formando trímeros o hexámeros (dos moléculas de OM por cada IgE). Se administra por vía subcutánea en brazos, piernas y/o abdomen.

### Seguridad.

- Reacción de edema y enrojecimiento de la zona de punción que desaparece espontáneamente.
- Ocasionalmente se ha descrito cefalea, urticaria y prurito.

### Eficacia

- Disminuye el número de días de síntomas de asma.
- Disminuye el número de exacerbaciones y hospitalizaciones.
- Permite la reducción de la dosis de corticosteroides inhalados.

- Se ha objetivado disminución del número de exacerbaciones, también durante las épocas de epidemias víricas.

### Posología y administración del omalizumab

- El omalizumab se administra por vía subcutánea. Actualmente existe en dosis precargadas de 150 mg y 75 mg. Debe conservarse a una temperatura de entre 4-8 °C.
- Se puede administrar en brazos, abdomen o muslos. La dosis máxima en cada punción es de 150 mg; si se requiere una dosis mayor, deberán realizarse más punciones subcutáneas. Debe administrarse lentamente.
- La dosis se calcula en función de la IgE total basal (antes de iniciar el tratamiento con omalizumab) y el peso del paciente. Se usan tablas o fórmulas para calcular la dosis; en función de la cantidad de fármaco se administrará cada dos o cuatro semanas. Después de su administración el paciente debe permanecer unos 30 minutos en observación.

### Reglas para detener la administración de omalizumab

Los productos biológicos son tratamientos muy caros que deberían continuarse durante años cuando se demuestre su eficacia en un paciente dado. Por lo tanto, es importante evaluar si debería continuarse después de un tratamiento breve (por ejemplo, en menos de 4 meses: regla de interrupción temprana) y si puede interrumpirse después de un tratamiento más prolongado (p. Ej., 3 años: regla de interrupción tardía).

- **Regla de interrupción temprana**
  - La regla de suspensión temprana se ha investigado para omalizumab [[Respir Med 2007; 101: 1483–1492](#)]. Las características al inicio del tratamiento no predicen de manera confiable el beneficio con omalizumab.
  - La evaluación global de la efectividad del tratamiento por parte del médico después de 16 semanas de tratamiento es la medida más significativa de la respuesta al tratamiento.
- **Regla de interrupción tardía**
  - Pocos datos están disponibles para ayudar al médico con las decisiones sobre el uso a largo plazo de los productos biológicos del asma. Un estudio prospectivo evaluó el beneficio y la persistencia de la respuesta en sujetos que continúan o se retiran del tratamiento a largo plazo con omalizumab [[J Allergy Clin Immunol 2017 ; 140 : 162 - 169 e2](#)]. Más sujetos en el grupo de omalizumab (67%) no tuvieron exacerbación en comparación con el grupo placebo (47.7%). El tiempo hasta la primera exacerbación también fue más prolongado en los pacientes tratados con omalizumab, y los que continuaron durante más tiempo con omalizumab tuvieron un control del asma significativamente mejor que los que dejaron de hacerlo.

### Estratificación de pacientes para productos biológicos

- La estratificación de los pacientes para las terapias biológicas disponibles se basa principalmente en los resultados clínicos, las pruebas de alergia, los niveles de IgE (y

los eosinófilos en sangre para los biológicos diferentes de omalizumab) [[European Respiratory Journal 2017 50: 1701782](#)]

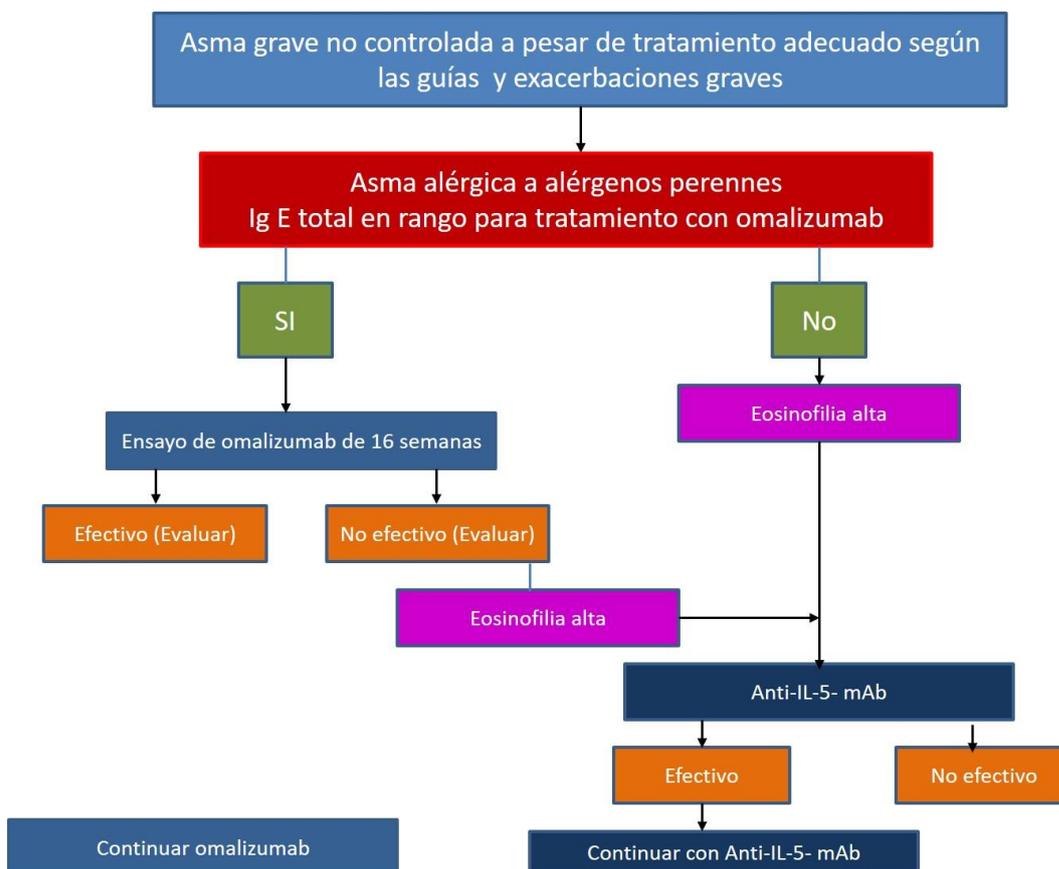
- No hay datos suficientes para otros biomarcadores como periostina o FeNO .

## Otros productos biológicos

Los eosinófilos son células importantes en el asma. Mepolizumab o reslizumab, anti-interleucina-5 (anti-IL-5) mAbs o benralizumab, un anti-receptor de IL-5 mAb, son otros biológicos dirigidos a reducir las exacerbaciones en pacientes con asma eosinofílica grave.

Diferentes productos biológicos dirigidos a IgE e IL-5 están actualmente disponibles, pero los médicos tienen dificultades para priorizar el óptimo para un paciente determinado. Esto se debe a superposiciones en las poblaciones de pacientes que podrían calificar para diferentes productos biológicos, ya que no hay comparaciones directas y los metanálisis para estos tratamientos no son concluyentes.

Algunos adolescentes mayores de 12 años pueden beneficiarse de tratamientos con anti-IL-5 (mAb IL-5) para lo cuales se expone el siguiente algoritmo



Tomado de European Respiratory Journal 2017 50: 1701782