



CASO CLÍNICO

Individualización de tratamiento en pacientes con asma grave no controlada: cuando todo lo que puede ir bien va mal, y viceversa. Presentación de un caso clínico

Individualization of treatment in patients with severe uncontrolled asthma: when everything that can go well goes wrong, and viceversa. A case report

Autores: Morena Valles D¹, Campos Pérez C², Castillo García M¹, Alonso Rodríguez M¹, López Monzóni S¹, Tsopana A³, Cardenas Contreras R³

¹Departamento de Neumología. Hospital Universitario de Guadalajara. Guadalajara

²Unidad de Enfermería Urgencias. Hospital Universitario de Guadalajara. Guadalajara

³Departamento de Alergología. Hospital Universitario de Guadalajara. Guadalajara

Resumen:

El asma grave persistente mal controlada asociada a múltiples sensibilizaciones alérgicas es una patología frecuente en consultas de alergología y neumología. En muchos casos estos pacientes asocian comorbilidades que hacen su manejo muy complicado, precisando unidades especializadas en esta materia. Existe un pequeño porcentaje que no responde a tratamientos convencionales, precisando, en ocasiones, técnicas que cada vez se utilizan menos, como es el caso de la termoplastia. Llegados a este punto entran en juego los fármacos biológicos, situados en los últimos escalones de las guías clínicas actuales.

Palabras clave: asma grave no controlada; obesidad; alergia; benralizumab; termoplastia.

Resume:

Poorly controlled severe persistent asthma associated with multiple allergic sensitizations is a common pathology in allergy and pulmonology clinics. In many cases, these patients associate comorbidities that make their management very complicated, requiring specialized units in this area. There is a small percentage that does not respond to conventional treatments, sometimes requiring techniques that are used less and less as is the case of thermoplasty. At this point, biological drugs come into play, located in the last steps of the current clinical guidelines.

Keywords: severe uncontrolled asthma; obesity; allergy; benralizumab; thermoplasty.

Introducción:

El asma grave persistente mal controlada asociada a múltiples sensibilizaciones alérgicas es una patología cada vez más frecuente en nuestras consultas, tanto de alergología como de neumología. El uso más frecuente de fármacos biológicos, como el omalizumab¹ o benralizumab, provoca la menor utilización de otros métodos como la termoplastia. Hay determinadas comorbilidades, como la obesidad, que hacen muy complicado el manejo de este tipo de pacientes a pesar de seguir las indicaciones de las guías de práctica clínica^{1,2}.

Presentamos un caso de una paciente joven con una historia de múltiples sensibilidades alérgicas con un diagnóstico de asma persistente moderada-grave, en la que se han realizado múltiples técnicas terapéuticas para el control de su patología.

Observación clínica:

Comunicamos el caso de una paciente de 32 años, con múltiples sensibilizaciones por alimentos y fármacos en la infancia. Como antecedentes presentaba diagnósti-

co de urticaria colinérgica y alergia a tropomiosinas, pescados y frutas.

Desde los 12 años, es diagnosticada de asma persistente moderada-grave polisensibilizada, en tratamiento con fluticasona propionato/formoterol fumarato dihidrato 250/10 mcg 2 inhalaciones cada 12 horas, bromuro de tiotropio 2.5 mcg 2 inhalaciones cada 24 horas, montelukast 10 mg 1 comprimido por la noche y como tratamiento corticoideo con prednisona a altas dosis. Ha sufrido efectos secundarios por corticoterapia mantenida. Posteriormente, en los últimos años, ha estado en seguimiento conjunto por neumología y alergología. Presenta, además, obesidad mórbida añadida a sus comorbilidades, con un peso de 136 kilogramos (kg). Como hábitos tóxicos no presentaba hábito tabáquico ni consumo enólico.

En 2015 se intentó tratamiento con omalizumab presentando reacción anafiláctica, realizándose pauta de desensibilización durante 3 meses hasta alcanzar dosis de mantenimiento, pero, tras más de un año de tratamiento, se retiró por escasez de respuesta terapéutica, con persistencia de crisis asmáticas persistentes.

En 2017 se realizaron tres sesiones de termoplastia bronquial con mejoría subjetiva parcial, aunque presen-

tando posteriormente episodios de exacerbaciones y escasa mejoría de hiperactividad bronquial. Tras dichas sesiones, presentó secreciones bronquiales abundantes, algunas como moldes bronquiales (Figura 1). Previo a realización de dicha técnica necesitó periodos con oxigenoterapia domiciliaria por insuficiencia respiratoria parcial durante un periodo aproximado de 6 meses, que posteriormente se retiró. En 2018 se sometió a cirugía bariátrica sin clara mejoría funcional o sintomatológica, llegando a una pérdida aproximada de peso de 50 kg.



Figura 1. Moldes bronquiales mucosos

En 2019 se decide tratamiento fuera de ficha técnica (no eosinofilia) con benralizumab, con buena tolerancia y sin presentar reacciones adversas, refiriendo moderada mejoría clínica (ACT previo 7, actual 12), aunque manteniendo grave compromiso basal y sin una clara mejoría de la función respiratoria pulmonar. Desde el inicio del tratamiento con dicho fármaco no ha presentado exacerbaciones ni uso de corticoides sistémicos (última toma de corticoides sistémicos tras anafilaxia en diciembre 2019 por la ingesta de pescado). Actualmente, en tratamiento, asociado a lo previo, con altas dosis de CI y LABA, LAMA, montelukast y roflumilast por respuesta favorable.

Discusión:

En pacientes con asma grave persistente con mal control clínico se proponen múltiples vías de tratamiento para intentar mejorar dicha situación clínica, desde tratamiento con fármacos biológicos hasta otras técnicas broncoscópicas^{1,2}.

Omalizumab es un anticuerpo monoclonal dirigido frente al dominio Cε3 de la IgE. Este bloqueo de la IgE inhibe la liberación de mediadores y produce efectos antiinflamatorios^{1,2}. Sus indicaciones en la actualidad son asma alérgica grave y urticaria crónica espontánea, aunque se ha utilizado fuera de ficha técnica en otras enfermedades, como rinitis alérgica, dermatitis atópica, alergia alimentaria, aspergilosis broncopulmonar alérgica o neumonía eosinófila crónica con mala respuesta a corticoides³.

Existen pocos casos en la bibliografía de anafilaxia a omalizumab, descritos en la gran mayoría en pacientes jóvenes (en torno a los 30 años) cuya principal sintomatología fue la respiratoria (89%), en los cuales mayoritariamente se consideró la mejor alternativa de tratamiento optando por premedicación y vigilancia^{4,5}.

Cada vez aparecen con más frecuencia reacciones de hipersensibilidad inducidas por agentes biológicos, en relación con el incremento en su desarrollo y uso en

múltiples patologías^{4,5}. Gran parte de las reacciones adversas se deben a efectos tóxicos del propio fármaco, reacciones infusionales o efectos biológicos colaterales y, en menor frecuencia, reacciones de hipersensibilidad⁵. Comentar que puede contribuir a inducir reacciones inmunológicas por sensibilización su administración repetida en el tiempo.

Nuestra paciente, actualmente está en tratamiento con benralizumab. Este fármaco es un anticuerpo monoclonal antieosinófilo humanizado. Nuestro caso presentaba analíticamente una ausencia de eosinofilia, por lo que no estaría indicado su uso según las guías clínicas⁶. Aún así, dada la ausencia de control de la paciente, se inició el tratamiento fuera de ficha técnica con una evolución favorable. No se conoce completamente su mecanismo de acción, aunque no es infrecuente observar respuestas favorables con los tratamientos biológicos en pacientes sin los criterios habituales recogidos en las fichas técnicas.

Otro apartado que nos gustaría resaltar es la realización de termoplastia en nuestra paciente. La termoplastia consiste en la aplicación por fibrobroncoscopio de calor generado por radiofrecuencia, reduciendo la capa de músculo liso^{7,8}. Aunque la termoplastia fue aprobada por la FDA en 2010, con ensayos clínicos favorables en los últimos años con mejoría del FEV₁ y de la resistencia medida por técnica de oscilación forzada⁹, se han descritos casos que mejoran su sintomatología con una simulación de dicho procedimiento, por lo que no se puede descartar un cierto efecto placebo⁹. Su uso ha disminuido en los últimos años con la aparición de los fármacos biológicos.

La paciente presentaba al diagnóstico una obesidad mórbida. Tras tratamiento con cirugía bariátrica no mejoró la sintomatología asmática. Aún así se ha descrito la existencia de una conexión entre la obesidad y la incidencia/prevalencia del asma, principalmente en el sexo femenino e independiente de la dieta, la actividad física o la condición alérgica^{10,11}. En la bibliografía se describe cómo la obesidad origina una disminución de la capacidad residual funcional y del volumen corriente, dando como resultado el estiramiento del músculo liso, aumentando la hiperreactividad y consecuentemente la obstrucción persistente de la vía aérea¹¹. Recientemente se ha descrito infiltración grasa en las vías aéreas de estos pacientes, cuya relevancia está aún por determinar^{10,11}.

Dentro del tratamiento convencional, la paciente estaba con roflumilast. Este fármaco no está incluido en las guías clínicas, pero existe un elevado nivel de evidencia sobre su eficacia¹²⁻¹⁴.

En conclusión, nuestra paciente es un claro ejemplo de diagnóstico de asma grave persistente, con mal control clínico, asociado a múltiples alergias, con múltiples tratamientos, que incluyen la realización de termoplastia y, sobre todo, benralizumab fuera de la indicación de ficha técnica. Valoramos estas opciones en el contexto de la gravedad de su proceso y el insuficiente control del asma con los tratamientos habituales.

Bibliografía:

37. Sloane D, Govindarajulu U, Harrow-Mortelliti J, Barry W, Hsu FI, Hong D et al. Safety, costs, and efficacy of rapid drug desensitizations to chemotherapy and monoclonal antibodies. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2016; 4 (3): 497-504.
38. Corren J, Casale TB, Lanier B, Buhl R, Holgate S, Jimenez P. Safety and tolerability of omalizumab. *Clin Exp Allergy.* 2009; 39 (6): 788-797.
39. Laviña E, Ampuero A, Izquierdo JL. Respuesta a omalizumab en paciente con neumonía eosinófila crónica y mala respuesta al tratamiento con corticoides. *Arch Bronconeumol.* 2018; 54 (7): 355-404.
40. Limb SL, Starke PR, Lee CE, Chowdhury BA. Delayed onset and protracted progression of anaphylaxis after omalizumab administration in patients with asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2007; 120 (6): 1378-1381.
41. Martínez VLE, Rodríguez GM, Sorcia RG, Villaverde RR, Mendoza HD. Anafilaxia a omalizumab: ¿qué hacer? *Alerg Asma Inmunol Pediatr* 2018; 27 (2): 250-257.
42. Leckie MJ, Brinke A, Khan J, Diamant Z, O'Connor BJ, Walls CM, et al. Effects of an interleukin-5 blocking monoclonal antibody on eosinophils, airway hyper-responsiveness, and the late asthmatic response. *Lancet.* 2000; 35 (6): 2144-2148.
43. Blanco M, Alvarez FJ, Casas F. La termoplastia en el punto de mira. *Arch Bronconeumol.* 2020; 56 (5): 269-270.
44. Likura M, Hojo M, Nagano N, Sakamoto K, Kobayashi K, Yamamoto S, et al. Bronchial thermoplasty for severe uncontrolled asthma in Japan. *Allergol Int.* 2018; 67 (8): 273-275.
45. Goorsenberg AWM, d'Hooghe JNS, Slats AM, van den Aardweg JG, Annema JT, Bonta PI. Resistance of the respiratory system measured with forced oscillation technique (FOT) correlates with bronchial thermoplasty response. *Respir Res.* 2020; 21 (1):52.
46. Elliot JG, Donovan GM, Wang KCW, Green FHY, Alan L, James AL, Noble PB. Fatty Airways: Implications for Obstructive Disease. *European Respiratory Journal.* 2019; 54 (6): 190-191.
47. Peters U, Dixon AE, Forno E. Obesity and asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2018; 141 (4): 1169-1179.
48. Bousquet J, Aubier M, Sastre J, Izquierdo JL, Adler LM, Hofbauer P, et al. Comparison of roflumilast, an oral anti-inflammatory, with beclomethasone dipropionate in the treatment of persistent asthma. *Allergy.* 2005; 61(1):72-78.
49. Bateman ED, Izquierdo JL, Hearnest U, Hofbauer P, et al. Efficacy and safety of Roflumilast in the treatment of asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2006; 96 (4):679-686.
50. Chervinsky P, Meltzer EO, Busse W, Ohta K, Bardin P, Bredenbröker D, Bateman ED. Roflumilast_for asthma: Safety findings from a pooled analysis of ten clinical studies. *Pulm Pharmacol Ther.* 2015; 35 (1): 28-34.