



## ARTÍCULO ESPECIAL

### Tratamiento biológico del Asma Grave no Controlado: Evaluación Clínica y Opciones Terapéuticas

#### Biologic Treatment of Severe Uncontrolled Asthma: Clinical Evaluation and Therapeutic Options

Autor: Garrido Tebar<sup>1</sup>, Araceli; Godoy R<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Medicina de la UCLM. <sup>2</sup>Neumología Hospital Albacete

El asma es una enfermedad respiratoria crónica que afecta a millones de personas en todo el mundo. Si bien la mayoría de los pacientes logra un control adecuado con tratamientos convencionales, existe un subgrupo que presenta síntomas persistentes, exacerbaciones frecuentes y deterioro progresivo de la función pulmonar, a pesar del uso de terapias a altas dosis. A este grupo se le denomina Asma Grave No Controlada (AGNC).

El manejo del AGNC representa un reto clínico debido a su naturaleza heterogénea, la frecuente coexistencia de comorbilidades y la alta carga terapéutica asociada. Sin embargo, los avances en el conocimiento de los mecanismos inmunológicos que subyacen en el asma han llevado al desarrollo de **tratamientos biológicos**, que permiten abordar la enfermedad de forma más personalizada, efectiva y segura.

Este documento revisa los criterios diagnósticos del AGNC, la identificación de fenotipos inflamatorios tipo 2 (T2), la evaluación de la respuesta terapéutica y las principales opciones disponibles en el arsenal biológico, incluyendo los medicamentos aprobados y los que se encuentran en investigación.

#### 1. Diagnóstico y Caracterización del AGNC

Según la Guía Española para el Manejo del Asma (GEMA), el AGNC se define como el asma que requiere tratamiento en los escalones 5-6 y cumple al menos uno de los siguientes criterios clínicos:

ACT  $< 20$  o ACQ  $\geq 1.5$

Dos o más ciclos de glucocorticoides orales (GCO) de al menos 3 días en el último año

Un ingreso hospitalario por agudización asmática en el último año

FEV1  $\leq 80$  % del valor esperado

A estos criterios se suma la necesidad de determinar el tipo de inflamación subyacente, siendo la **inflamación tipo 2 (T2)** la más frecuente en AGNC. Se identifica cuando existe uno o más de los siguientes hallazgos, a pesar del uso regular de glucocorticoides inhalados o sistémicos:

Eosinofilia  $\geq 150/\mu\text{l}$  en sangre

FENO  $\geq 25$  ppb

$\geq 2$  % de eosinófilos en esputo

Asma clínicamente inducida por alérgenos

Estos biomarcadores ayudan a identificar a los pacientes que pueden beneficiarse del tratamiento con biológicos dirigidos a la vía T2, como anti-IgE, anti-IL-5, anti-IL4/13, o anti-TSLP.

#### 2. Evaluación de la Respuesta al Tratamiento Biológico

La monitorización de la eficacia de los tratamientos biológicos se basa en criterios clínicos y funcionales. Una respuesta positiva incluye:

ACT  $\geq 20$  o incremento  $\geq 3$  puntos respecto al basal

Reducción significativa en el número de exacerbaciones o visitas a Urgencias

Disminución del uso de GCO en  $\geq 50$  %, o suspensión completa

Mejora de la función pulmonar (FEV1) y calidad de vida

Se estima que hasta dos terceras partes de los pacientes en tratamiento con biológico por AGNC experimentan una falta de respuesta (total o parcial), al tratamiento. En dicho escenario, la tendencia habitual del clínico es cambiar de biológico. No obstante, antes de optar por un nuevo biológico, ante una respuesta parcial o nula, es fundamental identificar la causa, ya que no siempre implica un fallo del fármaco. Las causas más comunes de respuesta subóptima son:

Clasificación incorrecta del fenotipo inflamatorio

Solapamiento entre vías inflamatorias T2 y no-T2

Persistencia de comorbilidades no tratadas (rinosinusitis, reflujo, apnea, obesidad, EPOC)

Baja adherencia al tratamiento

Infecciones respiratorias recurrentes

Producción de autoanticuerpos o mecanismos autoinmunes

Dosis inadecuada del biológico o tiempo insuficiente de evaluación

### 3. Selección del Biológico: Criterios y Comorbilidades

La elección del tratamiento biológico más adecuado depende de:

Biomarcadores: eosinofilia en sangre, FENO, IgE

Fenotipo clínico: alérgico, eosinofílico, corticodependiente

Comorbilidades: poliposis nasal, dermatitis atópica, ABPA, urticaria crónica

Preferencias del paciente: frecuencia de administración, vía de aplicación

Coste y disponibilidad

Una evaluación adecuada permite una selección más racional y personalizada, optimizando los recursos y aumentando la probabilidad de éxito terapéutico.

## 4. Tratamientos Biológicos Aprobados

### 4.1 Anti-IgE

#### - Omalizumab

**Indicación:** Asma alérgica grave, IgE 30–1500 UI/ml, edad  $\geq 6$  años

**Mecanismo:** Bloquea IgE libre, impidiendo su unión a receptores

**Dosis:** SC cada 2 o 4 semanas según peso e IgE

**Beneficios:** Reduce síntomas, exacerbaciones, uso de GCI, mejora calidad de vida

**Otros usos:** Aspergilosis broncopulmonar alérgica (ABPA)

**Suspensión:** Puede retirarse tras 5 años con buena respuesta

### 4.2 Anti-IL-5 y Anti-IL-5R $\alpha$

#### - Mepolizumab

**Edad:**  $\geq 6$  años

**Dosis:** 100 mg SC c/4 semanas (40 mg en niños 6–11 a)

**Mecanismo:** Neutraliza IL-5 circulante

**Eficacia:** Reduce exacerbaciones, GCO, mejora FEV1

**Estudios:** Buen perfil de seguridad a largo plazo

#### - Reslizumab

**Edad:**  $\geq 18$  años

**Dosis:** 3 mg/kg IV c/4 semanas

**Indicación:** Eosinofilia  $\geq 400/\mu\text{l}$

**Ventaja:** Alternativa en casos refractarios

#### - Benralizumab

**Edad:**  $\geq 18$  años

**Mecanismo:** Bloquea IL-5R $\alpha$ , acción citotóxica directa sobre eosinófilos

**Dosis:** 30 mg SC c/4 semanas (3 dosis), luego c/8 semanas

**Mejor perfil en:** Pacientes corticodependientes, con poliposis nasal o FEV1  $< 65\%$

### - Depemokimab (en fase 3)

**Mecanismo:** Anti-IL-5 de acción prolongada

**Dosis:** Cada 6 meses

**Resultados preliminares:** Reducción de exacerbaciones

### 4.3 Anti-IL-4/IL-13

#### - Dupilumab

Aprobado por IPT España.

**Mecanismo:** Bloquea la subunidad  $\alpha$  del receptor de la IL-4 (efecto anti IL-4 e IL-13).

**Indicación:** AGNC  $\geq 6$  años con asma grave con marcadores T2 (Eos  $\geq 300$  o FENO  $\geq 50$  ppb) o corticodependiente.

**Beneficios:** Disminuye exacerbaciones graves del 50%, mejora FEV1, calidad de vida, control de síntomas, permite reducir o retirar glucocorticoides orales.

Mejor respuesta en pacientes con eosinófilos  $\geq 300$  y FENO  $\geq 50$ .

**Dosis:** inicial 400 mg seguido de: 200 mg vía SC c/2 semanas (asma grave eosinofílica/T2), 300 mg en corticodependiente o con dermatitis atópica asociada. Posible en domicilio. Administración quincenal.

**Estudios:** Efectividad mantenida a casi 3 años, buen perfil de seguridad.

**Efecto adverso notable:** Hipereosinofilia transitoria (sin impacto clínico).

### 4.4 Anti-TSLP - Tezepelumab

Aprobado por IPT España.

**Mecanismo:** Bloquea TSLP, alarma epitelial.

**Dosis:** 210 mg SC cada 4 semanas.

**Indicación:** Tratamiento de mantenimiento adicional en  $\geq 12$  años con asma grave que no están adecuadamente controlados a pesar de la administración de glucocorticoides inhalados a dosis elevadas más LABA y/o LAMA que hayan presentado dos o más exacerbaciones que requirieran tratamiento con glucocorticoides orales o sistémicos o que resultaran en hospitalización en el último año.

**Beneficios:** Disminuye exacerbaciones (66–71%), mejora FEV1, la hiperrespuesta bronquial, control de la enfermedad y calidad de vida.

No reduce significativamente glucocorticoides orales.

**Efecto adverso notable:** Reacciones en el lugar de inyección, faringitis, artralgias, erupción cutánea.

### 5. Terapias Biológicas en Investigación: Astegolimab

Se trata de un anticuerpo monoclonal experimental que actúa como un antagonista del receptor ST2 (IL-33R). Bloquea el receptor ST2, impidiendo la señalización de IL33, con el objetivo de disminuir la inflamación T2. Al bloquear la interacción IL33/ST2, astegolimab busca reducir la inflamación de las vías respiratorias que contribuye al asma, especialmente en pacientes con inflamación persistente a pesar de tratamientos convencionales.

Sus ventajas son que puede ser útil en subgrupos de asma que no responden bien a biológicos dirigidos exclusivamente a IL-5, IL-4R o IgE y que ofrece una nueva diana terapéutica y seguridad, ya que en los ensayos hasta ahora, astegolimab ha sido bien tolerado, con pocos eventos adversos graves.

En estudios de fase 2, astegolimab ha mostrado una reducción en la tasa de exacerbaciones en pacientes con asma grave persistente no controlada a pesar del tratamiento corticosteroides inhalados y broncodilatadores. Los beneficios se han observado tanto en pacientes con fenotipos T2 altos como en algunos con T2 bajos, lo que es interesante porque muchos biológicos actuales están dirigidos principalmente a asma T2 elevado.

En un ensayo clínico publicado en *The New England Journal of Medicine* (2021), astegolimab redujo la tasa anual de exacerbaciones en comparación con placebo en pacientes con asma grave, con buena tolerabilidad y perfil de seguridad.

Las limitaciones actuales de este fármaco son que todavía está en fases de estudio clínico (fase 2/3), por lo que no está aprobado para uso clínico general. Además, se requieren más estudios para confirmar su eficacia a largo plazo, su seguridad y una definición clara de los subgrupos que más se beneficiarían.

Actualmente no está disponible en España, pero es una terapia en investigación prometedora que podría incorporarse en el futuro al manejo del asma grave.

### Conclusiones

Las terapias biológicas representan hoy uno de los avances más significativos en el manejo del asma grave, ya que han permitido mejorar el control de síntomas,

reducir exacerbaciones y dependencia de corticoides sistémicos, con beneficios clínicos y en calidad de vida.

La clave del éxito en el uso de biológicos reside en la correcta identificación del fenotipo inflamatorio, la evaluación continua de la respuesta terapéutica y el manejo integral del paciente, incluyendo comorbilidades, adherencia y educación. Además, la individualización del tratamiento, guiado por fenotipos y biomarcadores, es clave para seleccionar el agente biológico adecuado al perfil inflamatorio del y aumentar las probabilidades de respuesta.

Cambiar de biológico en pacientes con respuesta insuficiente es una estrategia viable, apoyada por datos recientes, que debería incorporarse en los protocolos clínicos.

A pesar de los avances, persisten retos relevantes como optimizar el acceso, abordar los fenotipos no tipo 2, asegurar la seguridad a largo plazo, y lograr un uso coste-eficaz en sistemas sanitarios.

### Bibliografía:

- Bernstein, J. A., Llanos, J. P., Hunter, G., et al. (2023). Efficacy of biologics in patients with allergic severe asthma, overall and by blood eosinophil count: A literature review. *Advances in Therapy*, 40, 4721–4740.
- Carpagnano, G. E., & Dragonieri, S. (2021). Biological therapy for severe asthma. *Asthma Research and Practice*, 7, Article 12.
- Gyawali, B., Georas, S. N., Khurana, S., et al. (2025). Biologics in severe asthma: a state-of-the-art review. *European Respiratory Review*, 34(175), 240088.
- Lombardi, C., Cottini, M., Berti, A., & Comberiati, P. (2022). Monoclonal antibodies targeting small airways: a new perspective for biological therapies in severe asthma. *Asthma Research and Practice*, 8, Article 6.
- Szymczak, B., Rajewska, A., Rubisz, A. E., et al. (2025). Advances in Biological Therapies for Allergic Diseases: Current Trends, Emerging Agents, and Future Perspectives. *Journal of Clinical Medicine*, 14(4), 1079.
- Carpagnano, G. E., et al. (2024). Advancing precision medicine in asthma: Biological targeted therapy. *International Immunopharmacology*, 134, 112189.
- GEMA 5.5. (2025). Guía Española para el Manejo del Asma. Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR) / Comité GEMA.