



**FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

TRABAJO FIN DE GRADO

**TÍTULO: ESTUDIO DE UTILIZACIÓN DE LA
TERAPIA BIOLÓGICA EN EL
TRATAMIENTO DEL ASMA GRAVE NO
CONTROLADA**

Autor: Victoria Molero Fernández

Tutor: Laura Portillo Horcajada

Convocatoria: Febrero 2019

INDICE

RESUMEN.....	3
INTRODUCCION	4
OBJETIVO.....	9
METODOLOGÍA	9
RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	14
CONCLUSIÓN	18
BIBLIOGRAFÍA.....	19

RESUMEN

El control del asma grave sigue siendo un gran reto para la medicina actual. El descubrimiento de la terapia biológica ha supuesto un gran avance para conseguir tratamientos más eficaces, seguros y selectivos frente a las dianas específicas en esta enfermedad. La finalidad de la terapia basada en anticuerpos monoclonales es principalmente disminuir el número de exacerbaciones y la visita a urgencia e ingresos, así como la suspensión o disminución del uso de los corticoides orales, aumentando significativamente la calidad de vida de estos pacientes.

La ventaja de este tratamiento radica en su especificidad, al dirigirse a un mecanismo concreto de la inflamación asmática. El omalizumab es un anticuerpo monoclonal recombinante diseñado para tratar enfermedades mediadas por Inmunoglobulina E (IgE) al inhibir la unión de la IgE a sus receptores de alta afinidad. Se introdujo para el tratamiento del asma grave alérgica como medicamento de segunda línea y fue incorporado al poco tiempo en el estadio más grave del asma. Posteriormente, gracias a nuevos estudios en este ámbito, se descubrió los medicamentos biológicos dirigidos a bloquear distintas citoquinas proinflamatorias, como IL-5. El fármaco mepolizumab posee este mecanismo de acción y es eficaz en el asma grave con altos valores de eosinófilos.

Con el objetivo de evaluar la efectividad y seguridad de la terapia biológica en pacientes con asma grave no controlada se ha realizado un estudio de utilización retrospectivo en los pacientes que han recibido tratamiento para esta indicación en el Hospital en el periodo comprendido entre 2009 a 2018. Del programa de dispensación a pacientes ambulatorios y revisión de historias clínicas se han recogido variables demográficas, datos de tratamientos, datos clínicos y parámetros de efectividad y seguridad. Además, se han revisado las fichas técnicas de los fármacos (omalizumab, mepolizumab) y los protocolos de tratamiento del centro hospitalario.

Se identificaron 51 pacientes, 46 tratados con omalizumab y 5 con mepolizumab. Los resultados obtenidos indican que, en la mayoría de los pacientes, la terapia ha sido beneficiosa para mejorar el control del asma, eliminando el uso de los corticoides orales, aunque los parámetros clínicos no revelan una evidente mejoría global. En el 23,6% de los pacientes, se ha suspendido el tratamiento por falta de mejoría clínica o reacciones adversas graves, algunas de ellas no incluidas en ficha técnica.

En cuanto a las limitaciones que presenta el estudio, destacar el pequeño tamaño de muestra estudiada y la dificultad en obtener información sobre los parámetros de efectividad durante el seguimiento de los pacientes ya que esta no se ha encontrado adecuadamente registrada en la historia clínica electrónica, por lo que se concluye que se hace necesario mejorar los registros de información para una correcta evaluación de la efectividad y seguridad de estas terapias biológicas.

INTRODUCCION

El asma es una enfermedad de alta prevalencia, presente desde la infancia hasta edades adultas y de carácter universal, aunque existen más casos en los países desarrollados. Se estima que en España afecta aproximadamente al 4,9% de los adultos y al 10% de los niños, lo que supone más de 315 millones de personas en el mundo, de las cuales, aproximadamente entre un 5% y 10% tienen asma grave no controlada. La prevalencia del asma ha sido relacionada principalmente con los factores genéticos, medioambientales y sanitarios¹.

“El asma es un síndrome que incluye diversos fenotipos clínicos. Se define como una enfermedad inflamatoria crónica de las vías respiratorias, en cuya patogenia intervienen diversas células y mediadores de la inflamación, que cursa con hiperrespuesta bronquial y una obstrucción variable del flujo aéreo, total o parcialmente reversible, ya sea por la acción medicamentosa o espontáneamente.” (Comité ejecutivo de la GEMA, 2017)

En la mayoría de los pacientes, la inflamación aumenta el número de células, las cuales liberan mediadores que ocasionan los síntomas de la enfermedad. Además de la respuesta inflamatoria, también se produce la remodelación de las vías respiratorias. Estos cambios estructurales si se relacionan estrechamente con la gravedad y pueden conducir a una obstrucción bronquial, en ocasiones irreversible. La obstrucción bronquial es la causa principal de la mayoría de los síntomas de los asmáticos. Sin embargo, las limitaciones de flujo aéreo y de los síntomas que producen pueden resolverse de forma espontánea o en respuesta a la medicación e incluso permanecer ausentes^{1,2}.

Debido a la heterogeneidad del asma, es esencial la estratificación de los pacientes según los fenotipos presentes (clínicos, inflamatorios y de desencadenantes) y endotipos

(asma alérgica, asma grave, asma eosinofílica, asma con hipersensibilidad, etc). Esto permitiría identificar las características del asma grave que la diferencia con el asma leve y moderado, y así desarrollar tratamientos más selectivos según el tipo de asma³.

Los fármacos actuales del asma se basan en reducir la inflamación de las vías respiratorias y aliviar el broncoespasmo. El objetivo de los tratamientos del asma no es la cura de la enfermedad sino lograr un control y mantenerlo estable a lo largo de un tiempo⁴.

Por otro lado, en la clasificación del asma, se tiene en cuenta dos aspectos importantes:

La gravedad clínica que es una propiedad intrínseca que refleja la fisiopatología de la enfermedad y que hace referencia tanto a la intensidad del proceso como la respuesta al tratamiento. La gravedad se evalúa cuando el paciente está siendo tratado y se clasifica en función de las necesidades de tratamiento de mantenimiento que se requieren para alcanzar el control de los síntomas y las exacerbaciones⁴. Se divide en cuatro categorías: intermitente, persistente leve, persistente moderada y persistente grave (tabla 1)¹.

El **grado de control** del asma hace referencia a la eficacia y la idoneidad del tratamiento y se establece después de considerar la gravedad de la enfermedad. Existen diferentes cuestionarios que ayudan a su clasificación teniendo en cuenta la presencia de síntomas (diurnos, nocturnos), número de exacerbaciones, limitación de actividades, necesidad de medicación del rescate y función pulmonar⁴. Teniendo en cuenta esto se divide en asma bien controlada, parcialmente controlada y mal controlada (tabla 2)¹.

	Intermitente	Persistente leve	Persistente moderada	Persistente grave
Síntomas diurnos	No (2 veces o menos a la semana)	Más de 2 veces a la semana	Síntomas a diario	Síntomas continuos (varias veces al día)
Medicación de alivio (agonista β_2 -adrenérgico de acción corta)	No (2 veces o menos /semana)	Más de 2 veces a la semana pero no a diario	Todos los días	Varias veces al día
Síntomas nocturnos	No más de 2 veces al mes	Más de 2 veces al mes	Más de una vez a la semana	Frecuentes
Limitación de la actividad	Ninguna	Algo	Bastante	Mucha
Función pulmonar (FEV_1 o PEF) % teórico	> 80 %	> 80 %	> 60 % - < 80 %	≤ 60 %
Exacerbaciones	Ninguna	Una o ninguna al año	Dos o más al año	Dos o más al año

FEV_1 : volumen espiratorio forzado en el primer segundo; PEF: flujo espiratorio máximo.

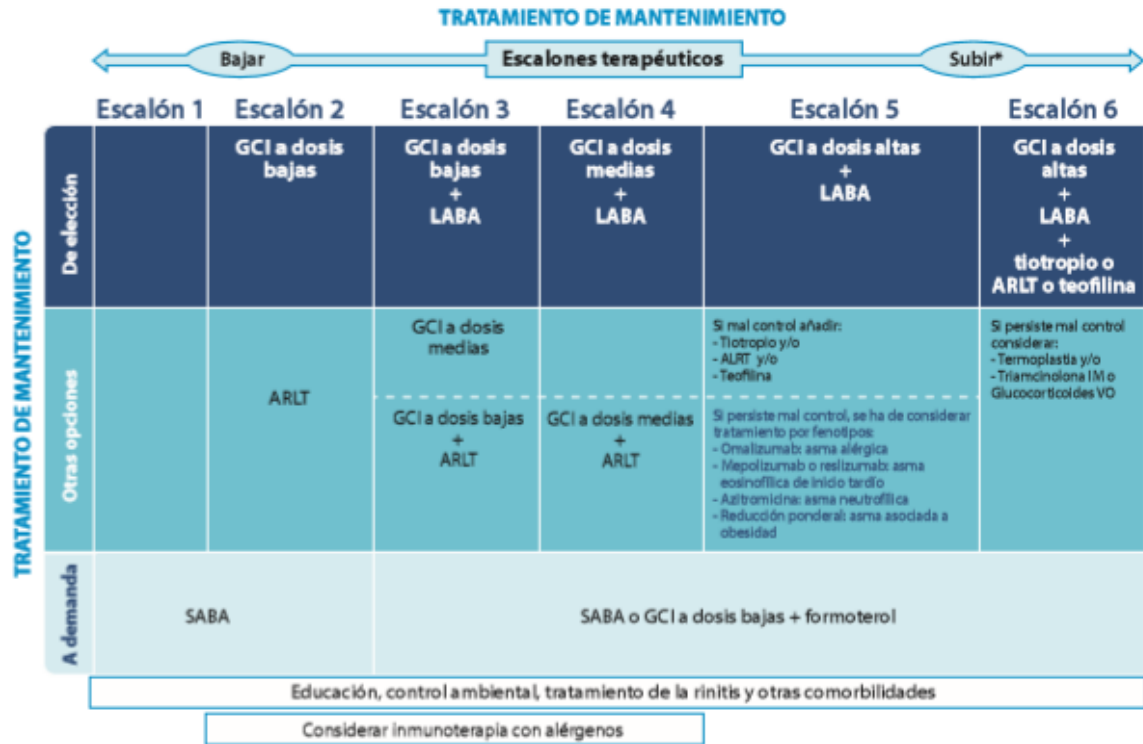
Tabla 1. Clasificación de la gravedad del asma en adultos (antes de recibir tratamiento)

	BIEN controlada (Todos los siguientes)	PARCIALMENTE controlada (Cualquier medida en cualquier semana)	MAL controlada
Síntomas diurnos	Ninguno o ≤ 2 veces a la semana	> 2 veces a la semana	Si ≥ 3 características de asma parcialmente controlada
Limitación de actividades	Ninguna	Cualquiera	
Síntomas nocturnos/ despertares	Ninguno	Cualquiera	
Necesidad medicación de alivio (rescate) (SABA)	Ninguna o ≤ 2 veces a la semana	> 2 veces a la semana	
Función pulmonar - FEV_1 - PEF	> 80 % del valor teórico > 80 % del mejor valor personal	< 80 % del valor teórico < 80 % del mejor valor personal	
Exacerbaciones	Ninguna	≥ 1/año	≥ 1 en cualquier semana

FEV_1 : volumen espiratorio forzado en el primer segundo; PEF: flujo espiratorio máximo; SABA: agonista β_2 -adrenérgico de acción corta

Tabla 2. Clasificación del control del asma en adultos

De la interrelación entre la gravedad y el grado de control del asma se establece diferentes escalones terapéuticos que condicionaran el tratamiento del asma (tabla 3)¹



A pesar de la existencia de tratamientos eficaces y protocolos de su manejo, lograr el control del asma sigue siendo un reto para muchos pacientes. Se estima que más del 50% de los pacientes con asma no están controlados, incluso aunque sigan el tratamiento de combinación de corticoesteroides inhalados junto con un agonista beta-2 de acción prolongada de forma regular. Estos datos indican que son necesario tratamientos alternativos, especialmente para asma grave no controlada. La opción más prometedora de los nuevos tratamientos para el asma está representada por las terapias biológicas, concretamente los anticuerpos monoclonales frente a las dianas selectivas. Sin embargo, hay que tener muy presente el fenotipo de asma para todas estas terapias ya que actúan sobre vías patogénicas específicas, y por lo tanto se tiene que definir el perfil de cada paciente para prescribir el tratamiento más adecuado en cada caso⁴.

El anticuerpo monoclonal, denominado omalizumab, fue uno de los primeros fármacos biológicos usados en el tratamiento del asma. Se trata de un anticuerpo monoclonal recombinante diseñado para tratar enfermedades mediadas por Inmunoglobulina E (IgE) al inhibir la unión de la IgE a sus receptores de alta afinidad. Su aparición supuso un gran adelanto en los casos de asma con base alérgica, entendiendo como tal la presencia de IgE sérica en niveles anormales y/o test cutáneos positivos a los alérgenos habituales.

Actualmente, el omalizumab se recomienda en las fases más graves de la enfermedad, en los escalones 5 y 6 del asma, pero se está observando los beneficios de una actuación más precoz para prevenir el deterioro funcional provocado por una remodelación bronquial excesiva^{6,7}. Además, cada vez más se plantea sus ventajas en pacientes con asma no alérgica, lo que se permitiría el uso de este fármaco más allá del mecanismo puramente alérgico. La eficacia del omalizumab reside en la reducción de las exacerbaciones y la menor necesidad de medicación concomitante. No obstante, existen dos cuestiones que causan polémica en el uso masivo de omalizumab en el asma grave: el alto precio del medicamento y las consecuencias desconocida a largo plazo en el organismo. En contraposición, presenta una fácil posología (vía subcutánea una o dos veces al mes), con lo que desaparece el gran problema de la adherencia al tratamiento en el manejo del asmático grave y compensa el gasto excesivo que supone el tratamiento para estos pacientes, que, aunque solo representan el 5-10% de todos los asmáticos, consumen más del 60% de todos los recursos destinados a esta afección⁸.

A causa de los buenos resultados del omalizumab, la investigación de medicamentos biológicos ha ido incrementándose a lo largo de los años, consiguiendo descubrir nuevas dianas terapéuticas, como la interleucina-5 (IL-5), que promueve la quimiotaxis, la activación y la desgranulación de los eosinófilos⁸. El primer antagonista de IL-5 fue el mepolizumab. Es un anticuerpo humanizado administrado por vía subcutánea que se une a la IL-5 con alta afinidad para prevenir su acción y como consecuencia, en pacientes con asma de endotipo eosinofílica reduce el número de exacerbaciones y mejora la calidad de vida relacionada con el asma. El reslizumab, al igual que el mepolizumab, es un inhibidor de la IL-5 pero de administración intravenosa. El benralizumab, recientemente comercializado, actúa sobre la IL-5alfa y está indicado en el asma grave eosinofílica no controlada^{4,9}.

Otra diana terapéutica importante es la IL-4 y la IL-13, ya que tienen un papel muy relevante en la respuesta de los linfocitos Th2 y en el cambio de isotipo de los linfocitos B para la síntesis de IgE, la cual tiene gran implicación en el asma. El dulipumab es un claro ejemplo de fármaco con mecanismo de acción anti IL-4Ralfa⁸.

OBJETIVO

Estudio de utilización de la terapia biológica en el tratamiento de pacientes con asma grave no controlada en un Hospital que atiende a una población de 360.000 habitantes.

METODOLOGÍA

Se realiza un estudio retrospectivo de los pacientes con un diagnóstico de asma grave no controlada que han iniciado un tratamiento con terapia biológica durante el periodo 2009-2018 en el Hospital.

De la revisión de las historias clínicas (Selene®) y el programa de dispensación a pacientes externos (Farmatools®) y se han recogido variables demográficas, datos de tratamientos, datos clínicos y parámetros de efectividad y seguridad. Además, se han revisado las fichas técnicas de los fármacos (omalizumab, mepolizumab) y los protocolos de tratamiento del centro hospitalario.

Variables demográficas: sexo, edad y peso

Ambos fármacos están indicados en adultos, adolescentes y niños a partir de 6 años. Aunque no existe límite de edad en la población adulta, se dispone de datos limitados sobre el uso de estos fármacos en pacientes mayores de 65 años, no existen evidencias de que los pacientes de edad avanzada requieran una dosificación diferente de la de pacientes más jóvenes^{6,9}.

En el omalizumab, la dosis y la frecuencia de administración se determinan con el peso y con las concentraciones séricas de IgE, las cuales deben oscilar entre 30 UI/ml y 700 UI/ml, aunque parece poco probable que paciente con un valor de IgE inferior a 76 UI/ml se beneficien del fármaco y se tienen que asegurar de presentan reactividad in vitro al alérgeno antes de iniciar el tratamiento⁷.

La correlación de dosis con el peso y las concentraciones de IgE han sido establecida mediante tablas⁶.

IgE basal (UI/ml)	Peso corporal (kg)									
	≥20-25	>25-30	>30-40	>40-50	>50-60	>60-70	>70-80	>80-90	>90-125	>125-150
≥30-100	75	75	75	150	150	150	150	150	300	300
>100-200	150	150	150	300	300	300	300	300	450	600
>200-300	150	150	225	300	300	450	450	450	600	
>300-400	225	225	300	450	450	450	600	600		
>400-500	225	300	450	450	600	600				
>500-600	300	300	450	600	600					
>600-700	300		450	600						
>700-800										
>800-900	ADMINISTRACIÓN CADA 2 SEMANAS									
>900-1000	VER TABLA 3									
>1000-1100	VER TABLA 3									

IgE basal (UI/ml)	Peso corporal (kg)									
	≥20-25	>25-30	>30-40	>40-50	>50-60	>60-70	>70-80	>80-90	>90-125	>125-150
≥30-100	ADMINISTRACIÓN CADA 4 SEMANAS									
>100-200	VER TABLA 2									
>200-300										375
>300-400									450	525
>400-500						375	375	525	600	
>500-600					375	450	450	600		
>600-700		225			375	450	450	525		
>700-800	225	225	300	375	450	450	525	600		
>800-900	225	225	300	375	450	525	600			
>900-1000	225	300	375	450	525	600				
>1000-1100	225	300	375	450	600					
>1100-1200	300	300	450	525	600	NO ADMINISTRAR – no se dispone de datos para la recomendación de dosis				
>1200-1300	300	375	450	525						
>1300-1500	300	375	525	600						

Tabla 4. Administración omalizumab cada 4 semanas

Tabla 5. Administración omalizumab cada 2 semanas

En el caso del mepolizumab, en adultos y adolescentes a partir de 12 años la dosis administrada es de 100 mg con una frecuencia de cada cuatro semanas. En el caso de niños de 6 a 11 años, la administración es de 40 mg cada cuatro semanas⁹.

En el estudio también se ha tenido en cuenta la relación del paciente con el tabaco, ya que influye en la capacidad pulmonar y, por lo tanto, es un factor que puede influir en la efectividad del tratamiento.

Datos del tratamiento

Se han recogido datos de diagnóstico clínico (fenotipos), Servicio prescriptor (Alergología o Neumología), criterios de inicio y de seguimiento de tratamiento según protocolos establecidos del centro, datos de tratamiento biológico prescrito (fármaco, dosis, pauta) y medicación concomitante.

Según los protocolos marcados en el hospital, para la admisión del paciente asmático grave persistente con omalizumab, se tiene que cumplir todos los siguientes criterios⁷:

1. Test cutáneo positivo o reactividad in vitro a aeroalérgenos perennes.
2. Función pulmonar reducida ($FEV_1 < 80\%$).
3. Síntomas frecuentes durante el día y despertares por la noche.
4. Múltiples exacerbaciones asmáticas graves documentadas a pesar de utilizar corticoesteroides diarios inhalados a dosis altas más un agonista beta-2 inhalado de larga duración.

En el caso del mepolizumab, la falta de control se objetiva mediante las siguientes características¹⁰:

1. Inadecuado control de los síntomas. $ACT < 20$ o $ACQ > 1,5$.
2. Exacerbaciones graves frecuentes (2 o más exacerbaciones graves o haber recibido más de dos ciclos de corticoides orales de tres o más días cada uno) en el año anterior
3. Más de una hospitalización por exacerbación grave.
4. Función pulmonar reducida ($FEV_1 < 80\%$)

Por último, se ha revisado la **medicación del paciente** antes iniciar dicha terapia, así como su administración conjunta con estos fármacos. En estos pacientes, el tratamiento habitual antes de la terapia biológica es de dosis elevadas de corticoides inhalados junto con un agonista β_2 de larga duración, pudiendo asociarse tiotropio y/o un antagonista de los receptores de leucotrienos y/o administrar corticosteroides orales. Uno de los objetivos de la terapia con biológicos es disminuir la dosis, o incluso, eliminar los corticoides a estos pacientes^{4,8}.

Parámetros de efectividad y seguridad

Son determinantes para evaluar el grado y el control de la enfermedad al inicio, así como la eficacia que está teniendo la terapia en el paciente asmático. En este estudio, se han evaluado parámetros de efectividad y seguridad al inicio, a las 16 semanas de tratamiento y en última revisión establecida. En cuanto a seguridad se han tenido en cuenta efectos secundarios descritos (dolor, eritema punto inyección, molestias gastrointestinales ,etc.), además de recoger los cambios y las suspensiones de tratamiento^{6,9}.

La efectividad de esta terapia viene marcada por su objetivo: conseguir el control del asma grave, evitando las exacerbaciones de la enfermedad y el uso de corticoides orales. Como datos de efectividad se ha tenido se ha recogido: Evolución clínica del paciente, puntuación cuestionarios validados entregados al paciente (ACT, ACQ), función pulmonar (FEV1) y marcadores de inflamación (eosinófilos y fracción espirada de óxido nítrico)⁵.

A pesar de que existen varios cuestionarios, los más completos y usados son el cuestionario de calidad del asma (ACQ) y el test del control del asma (ACT). El ACQ está constituido por siete ítems, de los cuales, cinco hacen referencia a los síntomas sufridos en la última semana, otro interroga sobre el empleo de la medicación de rescate y el último, a diferencia de los demás cuestionarios, también evalúa la función pulmonar. Las preguntas se puntúan de 0 a 6, se suman los puntos y se divide entre 5. Según el resultado⁵:

- Menos o igual a 0,75: control adecuado del asma
- De 0,75 a 1,50: asma parcialmente controlada
- Mas de 1,50: control inadecuado del asma

El ACT aporta información de las cuatro últimas semanas y está formado por cinco preguntas. Da información de los síntomas, la utilización de la medicación de rescate, la repercusión de la enfermedad y de la valoración de control del paciente⁵.

Estas preguntas están calificadas de 1 a 5, se suman los puntos y se obtienen los siguientes posibles resultados:

- Igual a 25: control total del asma
- De 20 a 24: buen control del asma
- Menos o igual a 23: asma no controlada

Aunque ambos cuestionarios son eficaces, el ACT tiene más fuerza, porque se refiere a la evolución durante las cuatro últimas semanas, frente a una semana para el ACQ. Sin embargo, ninguno de estos cuestionarios recoge apropiadamente las exacerbaciones, acontecimientos importantes en el control del asma^{5,8,9}. Estos dos cuestionarios solo se pueden realizar a pacientes mayores de 12 años, por lo que para evaluar a la población pediátrica se ha establecido un cuestionario específico, denominado CAN¹¹.

La variación de la función pulmonar ha sido evaluada mediante la espirometría forzada para determinar el volumen de aire que se expulsa en el primer segundo (FEV1). Su valor normal es mayor del 80% del valor teórico. Un porcentaje inferior a este supondría una función pulmonar reducida. Según los ensayos clínicos, con la terapia biológica existe una mejoría significativa en el FEV1 y en la hiperrespuesta bronquial, lo que conlleva a un control más efectivo del asma^{7,8}.

Entre las medidas de marcadores de la inflamación bronquial se encuentran los valores de eosinófilos y de la fracción espirada de óxido nítrico (FENO)⁸. Ambos métodos son fáciles y rápidos de medir y proporcionan una información muy valiosa desde el punto de vista de la efectividad del tratamiento. La utilidad de la medida de los eosinófilos ha sido establecida en distintos estudios, donde se correlacionaba el número de exacerbaciones severas con el conteo de los eosinófilos. En el caso del FENO, los estudios indican que la medición de este parámetro facilita el manejo del paciente del asma y puede llegar a predecir la pérdida de control⁵.

Para evaluar la efectividad del tratamiento, a diferencia de para estudiar el inicio, los valores de IgE no son concluyentes, ya que se encuentran elevados durante todo el tratamiento y siguen siéndolo hasta un año después de la interrupción de este⁶.

En este estudio se han comparado las reacciones adversas ocasionadas con las registradas en los protocolos y fichas técnicas, con el fin de evaluar la seguridad. Un inconveniente de la terapia biológica puede ser la mayor frecuencia de algunos efectos adversos, como las reacciones severas en el punto de inyección que incluía dolor, eritema, prurito, cefaleas, desórdenes gastrointestinales e infecciones, así como el desconocimiento de las consecuencias de su uso a largo plazo. Con respecto a la incidencia de tumores, según las últimas revisiones, no se asocia relación con la aparición de neoplasias malignas^{6,9}.

Adherencia

Se ha intentado evaluar el grado de adherencia de los pacientes basándose en dos aspectos: la asistencia a la administración del inyectable del medicamento biológicos y en la técnica del inhalador del agonista beta2 de larga duración. Si hay algún incumplimiento de alguno de estos factores, el asma no estará controlada, independientemente de la eficacia de los fármacos.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Se han reclutado 51 pacientes con asma grave no controlada, el 64,7% (n=33) mujeres. La mediana de edad es de 47 años (rango 10:74). El 60,8% (n=31) tratados por el Servicio de Neumología y el 39,2% (n=20) tratados por el Servicio de Alergología.

Del cómputo total de los pacientes del estudio, el 90,2% (n=46) se les pautó omalizumab, con una dosis inicial media/mes de 450 mg y al 9,8% (n=5) de ellos, mepolizumab con una dosis de 100 mg al mes. La duración media del tratamiento ha sido de 32 meses.

El valor medio de IgE de los pacientes al iniciar el tratamiento con omalizumab fue de 819,5 UI/ml. El valor medio del número de eosinófilos de los pacientes que inician con mepolizumab fue de 780 células/ μ L.

En relación con la efectividad de los fármacos en los 51 pacientes tratados, en 39 casos (76,4%) se presenta una mejoría en el control del asma y 12 casos (23,6%) tuvieron que interrumpir la administración por causas negativas.

Dentro de los 39 pacientes que presentan buenos resultados clínicos, se consiguió la disminución de la dosis de 9 pacientes, llegando incluso en dos ocasiones a una suspensión total por estabilidad. Los 30 casos restantes continúan con la dosis inicial.

En varias ocasiones se ha observado alguna reacción adversa leve que no ha motivado la interrupción de la terapia.

Un total de 12 pacientes ha suspendido el tratamiento, el 66,7% (n=8) por reacciones adversas y un 33,3% (n=4) por no lograr mejoría clínica en los primeros meses tras iniciar la terapia. En 7 de los pacientes en los que se interrumpió el tratamiento por reacción adversa la duración de tratamiento fue de 11 meses, en el paciente restante la duración de tratamiento fue de 55 meses.

Como vemos en este estudio, la evaluación de la efectividad ha sido analizadas al inicio de la terapia biológica, en la revisión de la efectividad en el paciente a las 16 semanas y en el seguimiento, teniendo en cuenta la dosis y los cambios o suspensiones de los tratamientos. Los ensayos clínicos demuestran que son necesarias un mínimo de 12-16 semanas para que el tratamiento demuestre efectividad, por lo que a los 4 meses de iniciar el tratamiento los pacientes deben ser evaluados por su médico para continuar con las posteriores administraciones o retirar el fármaco en aquellos pacientes que no experimenten una notable mejoría en el control global del asma^{6,7}. Según el estudio, salvo un paciente donde la suspensión se llevó a cabo a los 55 meses, los 11 meses es la media de suspensión de estos tratamientos por falta de eficacia o por efectos adversos.

Por lo tanto, el seguimiento comenzará con el control de evolución a los 4 meses y posteriormente, cada 6 meses. Si se lleva más de 6 meses de normalidad se determinará una buena evolución y se podrá mantener el tratamiento hasta 5 años, ya que significaría una disminución del número de exacerbaciones y/o necesidad de medicación, por lo que se habría conseguido un asma parcial o totalmente controlado. En este momento, también se plantea la posibilidad de reducir la dosis o espaciar la frecuencia de administración del fármaco porque hay evidencias de su beneficio. En este estudio, 39 pacientes han presentado buenos resultados, de los cuales, 9 han conseguido reducir la dosis, llegando en dos ocasiones a suspender el tratamiento por estabilidad.

Resultados de los parámetros de efectividad y de seguridad.

Al inicio del tratamiento, la media de los valores de FEV es de 65,2%. En la primera revisión a los 4 meses el FEV obtiene resultados del 81,7%. En la última revisión de los pacientes, el FEV medio es de 79,75%. Estos valores muestran la tendencia hacia el aumento de la función pulmonar de los pacientes con el tratamiento biológico.

Es importante tener en cuenta, con relación a la función pulmonar, que en este estudio el 4% de los pacientes son fumadores (n=2), el 19,6% son exfumadores (n=10) y en los dos casos de pediatría ambos progenitores son fumadores.

Por otro lado, se ha analizado los resultados obtenidos de los cuestionarios validados a pacientes para el asma. En el inicio del tratamiento, solo 9 pacientes tenían los valores de los cuestionarios recogidos en su historias, de los cuales, en el test de ACT, siete presentan un valor inferior de 10 y dos, valores medios de 20. El formulario ACQ solo ha sido registrado en un paciente con un valor de 2,4. En la revisión a los 4 meses, 3 pacientes tenían hecho el test ACT y presentaban resultados superiores de 22.

En la revisión última del tratamiento, los datos del cuestionario ACT estaban disponibles en un 37% (19/51) de los pacientes. De estos 19 cuestionarios el 80% (16/20) fueron registrados en los pacientes de Alergología y los 3 restantes por el Servicio de Neumología, lo que supone un 9,6% (3/31) de los registros en este Servicio.

Analizando los resultados de los cuestionarios ACT en los 19 pacientes se observa que el 21% (n=4) tiene un control total del asma (ACT=25), 26% (n=5) un buen control del asma (ACT entre 20-24) y en el 45% (n=9) es asma no está controlada. No obstante de estos 9 pacientes con mal control, en 3 de ellos mejoraron su puntuación inicial (en +9, +7 y +2 puntos), en el resto se desconoce por falta de registro inicial.

El cuestionario ACQ se rellenó en la visita de seguimiento en 14 pacientes, en 35,75% (5/14) el control fue adecuado (ACQ < 0,75), en 21,42% (3/14) el asma estaba parcialmente controlada (ACQ=0,75-1,5) y en 42,85% (6/14) restantes el control fue inadecuado (ACQ >1,5).

Seguridad: Reacciones adversas

En el 25,5% de los pacientes (n=13) expresaron haber tenido alguna reacción adversa, de los cuales, todos fueron tratados con omalizumab. Se han determinado 11 reacciones adversas distintas, clasificadas en leves o en graves. Las reacciones leves se han presentado en 8 pacientes y han sido: cefaleas, dolor abdominal, sobrepeso, migraña, artralgia leve y caída de pelo. Según los ensayos clínicos, las cefaleas, el dolor abdominal, el sobrepeso y la migraña se encuentran en la categoría de frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$). Sin embargo, la artralgia leve y la caída de pelo presentan una frecuencia no conocida, ya que no fueron observadas en los ensayos clínicos del omalizumab y fueron

notificadas en la fase de postcomercialización, no obstante, si son mencionadas en la ficha técnica del medicamento⁶. Las reacciones graves se han observado en 5 pacientes y han sido las siguientes: artralgia intensa, agravación de la intolerancia de leche, aborto espontáneo a los 6 meses, interacción con tenofovir para el tratamiento de portadora con VIB, TEP bilateral con infarto pulmonar de base derecha e insomnio. En este caso, ninguna ha sido registrada en las fichas técnicas, a excepción de la artralgia.

De los 13 pacientes que expresaron alguna reacción adversa, 8 de ellos continuaron con el tratamiento al ser consideradas como leves. Sin embargo, 5 pacientes si han desarrollado algún efecto adverso que ha pautado la suspensión inmediata del tratamiento, a pesar de que en algún caso no estaba clara la asociación directa con el fármaco, ya que no existen fuentes comprobadas que avalen su relación con el agente causante. Es el caso de aborto espontáneo a los 6 meses, interacción con tenofovir para el tratamiento de portadora con VHB, TEP bilateral con infarto pulmonar de base derecha e insomnio. Concretamente, en el paciente con insomnio, se corroboró que, a pesar de cesar el tratamiento, no había mejora en el sueño

Uso de corticoides orales

El uso de corticoides orales también es un factor que marca la efectividad de la terapia. Antes de iniciar el tratamiento biológico, todos los pacientes habían recibido corticoides orales en las agudizaciones asmáticas y 31 pacientes tomaban altas dosis de corticoides orales de forma diaria. Durante la terapia con estos fármacos, únicamente 13 pacientes de los tratados habitualmente con corticoides orales (42%) han necesitado la acción simultánea de los corticoides orales junto con los anticuerpos. En 3 casos, la administración se ha producido el inicio del tratamiento, debido a que no se podían eliminar completamente los corticoides y se bajaba la dosis progresivamente. En 5 casos, la administración fue de manera puntual por una exacerbación de la enfermedad. Por último, en 5 pacientes no se consiguió el control del asma con los medicamentos biológicos y no se pudo suspender estos antiinflamatorios orales.

Por lo tanto, el uso de corticoides con esta terapia está claramente disminuido, consiguiendo así uno de los objetivos de la terapia biológica.

Adherencia

La adherencia de estos tratamientos ha sido calificada de buena en un 80,4% de los pacientes (n=41), de regular en un 11,8% de los pacientes debido a incumplimientos erráticos, falta de alguna dosis administrada o poca adherencia al principio del tratamiento. En un 7,8% de los pacientes estudiados (n=4) la adherencia ha sido mala por la acumulación de bastantes dosis no administradas.

CONCLUSIÓN

Los anticuerpos monoclonales administrados en el Hospital para el tratamiento del asma grave no controlada durante el periodo de estudio ha sido omalizumab principalmente y mepolizumab para tratar el asma con componente eosinofílico. Han sido prescritos por un médico experimentado en el diagnóstico y administrados de forma subcutánea por un profesional sanitario. Debido a la diana terapéutica sobre la que actúan estos fármacos, se tiene que definir con exactitud el fenotipo de la enfermedad, puesto que el omalizumab es utilizado en los pacientes con asma mediada por IgE, mientras que el mepolizumab actúa en el asma con altos valores de eosinófilos. Además, ambos fármacos no se deben usar nunca para tratar las exacerbaciones asmáticas, broncoespasmos o estamos asmáticos de carácter agudo.

En base a los resultados obtenidos, con la adición de omalizumab y mepolizumab al tratamiento de base se ha conseguido, en la mayoría de los pacientes con asma grave no controlada que no respondían a la terapia convencional, suspender el uso de corticoides orales. En la evaluación de la respuesta y tolerabilidad al fármaco realizada entre las 12 a 16 semanas de iniciar el tratamiento biológico, el 76,4% refleja haber obtenido una mejoría en el control del con un perfil adecuado de reacciones adversas. No obstante, según los criterios clínicos y ciertos parámetros, la mejoría global no es tan evidente. La FEV₁, pese a verse aumentada, presenta una modesta mejoría. Del mismo modo los cuestionarios, revelan una posible mejoría, no determinada claramente debido a la falta de registros informáticos. Por lo tanto, es necesario mejorar el control de los pacientes mediante el aumento del registro de datos y la revisión o elaboración nuevos protocolos que marque los criterios de la terapia biológica para la selección de pacientes y su tratamiento con ellos. Hay que destacar también, que hay que hacer un estrecho seguimiento de la adherencia de los pacientes ya que un 7,8% esta no fue buena. Es

fundamental los programas de atención farmacéutica y educación sanitaria al paciente que enseñen el correcto funcionamiento de los dispositivos de inhalación y la concienciación de que el control del asma se consigue con un adecuado cumplimiento del tratamiento prescrito.

En relación a la seguridad, se han determinado ciertas reacciones adversas que no se encuentran en las fichas técnicas del medicamento, por lo que se hace necesario concienciar de la importancia de comunicar las sospechas de reacciones adversas al Sistema Español de Farmacovigilancia, para aumentar la seguridad de estas terapias.

En cuanto a las limitaciones que presenta el estudio, destacar el pequeño tamaño de muestra estudiada y la dificultad en obtener información sobre los parámetros de efectividad durante el seguimiento de los pacientes ya que esta no se ha encontrado adecuadamente registrada en la historia clínica electrónica, por lo que se concluye que se hace necesario mejorar los registros de información para una correcta evaluación de la efectividad y seguridad de estas terapias biológicas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Comité ejecutivo de la GEMA. (2017). *GEMA, guía española para el manejo del asma*. Madrid.
2. GINA, Global initiative for asthma. (2017). *Global strategy for asthma management and prevention*.
3. Boston Scientific Corporation. (2015). *¿Qué hay detrás del asma? Un nuevo respiro para el control del asma grave en Europa*. Obtenido de https://www.bostonscientific.com/content/dam/bostonscientific/Newsrooms/Newsroom_ES/Press_Kits/asma_grave/Informe_Que%20hay%20detras%20del%20asma.pdf
4. Santiago Quirce, Irina Bobolea, Javier Domínguez-Ortega, Pilar Barranco. (2014). *Archivos de bronconeumología*. Obtenido de Futuras terapias biológicas en el asma: <http://www.archbronconeumol.org/es-futuras-terapias-biologicas-el-asma-articulo-S0300289614000751>
5. Díez, J. D. (2007). Control del asma. ¿Cómo lo medimos? *Revista de patología respiratoria.*, 167-169.
6. Ficha técnica autorizada de omalizuma. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/05319008/FT_05319008.html
7. Hospital Universitario Infanta Sofía . (2013). *Protocolo para el uso e indicaciones del fármaco xolair (omalizumab)*. Madrid.

8. Pacheco, A. (2015). *Omalizumab en las guías de tratamiento del asma*. Obtenido de <http://www.separcontenidos.es/revista/index.php/revista/article/view/62/163>
9. Ficha técnica autorizada de mepolizumab. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dohtml/ft/1151043001/FT_1151043001.html
10. Departamento de medicamentos del Ministerio de de sanidad, servicios sociales e igualdad. (2016). *Informe de Posicionamiento Terapéutico de mepolizumab (Nucala®) como tratamiento adicional en el asma eosinofílica refractaria grave* . Obtenido de https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-mepolizumab-Nucala-asma_EPOC.pdf
11. Alberto Vidal G., Ana María Escobar C. María Eugenia Medina R. (2013). Comparación entre cuestionarios de control de asma en niños (CAN) y recomendaciones de control GINA. *Revista Chilena de Enfermedades Respiratorias*, 75-80.