

REVISTA ARGENTINA DE MEDICINA

ISSN 2618-4427

Buenos Aires

Zunino S. Asma grave. Rev Arg Med

2022;10[Supl. 1]:S18-S24

ARK CAICYT: ark:/s26184311/ram.

v10iSupl. 1.711

¹ Perteneciente a la Sociedad Argentina de Medicina (SAM), Asociación Argentina de Medicina Respiratoria (AAMR), Asociación Latinoamericana del Tórax (ALAT), European Respiratory Society. Director de Asthma Right Care Argentina. Director del Consejo de Medicina Respiratoria de la SAM. Médico de planta del Servicio de Clínica Médica del Hospital Italiano de Buenos Aires (HIBA). Especialista en Clínica Médica y Neumología. Profesor asociado de la Escuela de Medicina del HIBA.

VIDEO RESUMIDO DEL ARTÍCULO:

https://drive.google.com/file/d/1o2ypwx5ccJD46dC72X2ln3ttaF6ro_8/view?usp=sharing

El autor manifiesta no poseer conflictos de intereses.

CONTACTO PARA CORRESPONDENCIA

Correo electrónico: sergio.zunino@hospitalitaliano.org.ar

ASMA GRAVE

SEVERE ASTHMA

Sergio Zunino¹

RESUMEN

Asma grave es el asma que requiere altas dosis de corticosteroides inhalados (CI) en combinación con un segundo medicamento controlador para prevenir que el paciente pierda el control de la enfermedad o que permanezca sin control a pesar del tratamiento. El diagnóstico requiere que el asma se haya confirmado, las comorbilidades manejado adecuadamente y descartado problemas de técnica de inhalación, adherencia, exposición laboral y ambiental. Los criterios por tener en cuenta en el diagnóstico del asma grave son: a) puntajes en la escala ACT <20 o en la ACQ $>1,5$; b) ≥ 2 exacerbaciones graves o haber recibido ≥ 2 ciclos de glucocorticoides orales (de ≥ 3 días cada uno) durante el año previo; c) ≥ 1 hospitalización por exacerbación grave en el año previo, d) limitación crónica del flujo aéreo (relación del volumen espirado forzado en el primer segundo (VEF1)/capacidad vital forzada (CVF) $<70\%$ o VEF1 $<80\%$ del predicho) después de usar un tratamiento broncodilatador adecuado (siempre y cuando el mejor VEF1 sea superior al 80%). Se sugiere en niños y en adultos llevar a cabo una revisión minuciosa de las pruebas de función pulmonar y la reversibilidad a broncodilatadores, del medio ambiente en la casa y en el trabajo, la técnica de inhalación y la adherencia al tratamiento. Se deben evaluar las siguientes comorbilidades: rinosinusitis, alteraciones de las cuerdas vocales, enfermedad por reflujo gastroesofágico y enfermedades psiquiátricas. Se recomienda fenotipificar a los pacientes con asma grave en fenotipo T2 o no T2. En el fenotipo T2, según los valores de eosinófilos en sangre, nivel de IgE sérica y pruebas cutáneas, se clasificarán en fenotipo T2 alérgico y fenotipo T2 eosinofílico. Los biomarcadores utilizados como predictores de respuesta al tratamiento son los eosinófilos en sangre periférica, la fracción exhalada de óxido nítrico (FENO) y la celularidad en esputo. Para el tratamiento se sugiere utilizar la combinación de CI y formoterol como tratamiento de rescate en pacientes que cuentan con la misma combinación de mantenimiento para mejorar los síntomas de forma rápida. No se sugiere agregar teofilina ni antileucotrienos al tratamiento CI-broncodilatador B2 adrenérgico de acción prolongada (LABA, su sigla en inglés) en pacientes con asma grave. El tiotropio, antimuscarínico de acción prolongada (LAMA, su sigla en inglés), debe considerarse como tercer controlador agregado a CI más LABA en niños mayores de 6 años y adultos. Sugerimos utilizar azitromicina como alternativa en el tratamiento de los pacientes no controlados y con fenotipo no T2. No se recomienda el uso de metotrexato en adultos ni en niños. No se recomienda el uso de termoplastia bronquial. Los objetivos del tratamiento del asma grave con biológicos son: reducir exacerbaciones e internaciones, disminuir la mortalidad, controlar las comorbilidades T2 y su impacto en el asma, ahorrar/evitar el uso de corticosteroides sistémicos, mejorar la función pulmonar, reducir el uso excesivo de SABA y mejorar la calidad de vida. Los biológicos por utilizar son: omalizumab en pacientes adultos y niños con asma grave no controlada alérgica, anticuerpos monoclonales anti-IL-5 en pacientes adultos con asma grave no controlada eosinofílica (mepolizumab; reslizumab y benralizumab) y dupilumab en pacientes adultos con asma grave no controlada tanto alérgica como eosinofílica.

PALABRAS CLAVE. Asma grave, corticoides inhalados, exacerbaciones, espirometría, fenotipo T2, LABA, LAMA, agentes biológicos.

ABSTRACT.

Severe asthma is asthma that requires high doses of inhaled corticosteroids in combination with a second controller to prevent the patient from losing control of the disease or from remaining uncontrolled despite treatment. Diagnosis requires that asthma has been confirmed, comorbidities properly managed and problems with inhalation technique, adherence, occupational and environmental exposure ruled out. The criteria to be taken into account in the diagnosis of severe asthma are: a) ACT <20 or ACQ >1.5; b) ≥ 2 severe exacerbations or having received ≥ 2 cycles of oral glucocorticoids (of ≥ 3 days each) in the previous year; c) ≥ 1 hospitalization for a severe exacerbation in the previous year, d) chronic airflow limitation (forced expiratory volume in the first second [FEV1]/forced vital capacity [FVC] ratio <70% or FEV1 <80% of predicted) after the use of adequate bronchodilator treatment (as long as the best FEV1 is greater than 80%). In both children and adults it is suggested a thorough examination of lung function tests and reversibility to bronchodilators, of home and work environments, the inhalation technique, and the adherence to treatment. Comorbidities should be evaluated: rhinosinusitis, vocal cord disorders, gastroesophageal reflux disease, and psychiatric diseases. It is recommended to phenotype patients with severe asthma into the T2 or non-T2 phenotype. In the T2 phenotype, according to the values of eosinophils in blood, serum IgE level and skin tests, patients will be classified into allergic T2 phenotype and eosinophilic T2 phenotype. The biomarkers used as predictors of response to treatment are peripheral blood eosinophils, exhaled fraction of nitric oxide (FENO) and sputum cellularity. For treatment, the combination of inhaled corticosteroids (ICS) and formoterol as rescue treatment is suggested for patients who have the same maintenance combination to improve symptoms quickly. The addition of theophylline or antileukotrienes to ICS-LABA treatment is not suggested for patients with severe asthma. Tiotropium (long-acting muscarinic antagonists, LAMA) should be considered as the third controller added to ICS plus LABA in children older than 6 years and adults. We suggest the use of azithromycin as an alternative in the treatment of uncontrolled patients with the non-T2 phenotype. Methotrexate in adults and children is not recommended. Bronchial thermoplasty is not recommended either. The goals of treating severe asthma with biologics are: reducing exacerbations and hospitalizations, decreasing mortality, controlling T2 comorbidities and their impact on asthma, saving/avoiding the use of systemic corticosteroids, improving lung function, reducing the excessive use of SABAs, and improving life quality. The biologics to be used are: omalizumab in adult and pediatric patients with severe uncontrolled allergic asthma, anti-IL-5 monoclonal antibodies in adult patients with severe uncontrolled eosinophilic asthma (mepolizumab, reslizumab, and benralizumab), and dupilumab in adult patients with severe uncontrolled asthma, both allergic and eosinophilic.

KEY WORDS. Severe asthma, inhaled corticosteroids, exacerbations, spirometry, T2 phenotype, LABA, LAMA, biological agents.

Definición de asma grave

Se define como asma grave aquella que requiere altas dosis de corticoesteroides inhalados (CI) en combinación con un segundo medicamento para evitar que el paciente pierda el control de la enfermedad o que no logre el control pese al tratamiento.

El diagnóstico de asma grave requiere que el asma se haya confirmado, las comorbilidades manejado adecuadamente y descartado problemas de técnica de inhalación, adherencia, exposición laboral y ambiental (1,2).

Criterios diagnósticos en el asma no controlada

Tanto ERS/ATS como las Guías Latinoamericanas de Asma Grave recomiendan los siguientes criterios diagnósticos de asma grave:

- Puntajes en la Prueba de Control del Asma (ACT) <20 o la escala ACQ >1,5.
- ≥ 2 exacerbaciones graves o haber recibido ≥ 2 ciclos de glucocorticoides orales (de ≥ 3 días cada uno) en el año previo.
- ≥ 1 hospitalización por exacerbación grave en el año previo.
- Limitación crónica del flujo aéreo (relación VEF1/CVF <70% o VEF1 <80% del predicho) después de usar un tratamiento broncodilatador adecuado (siempre y cuando el mejor VEF1 sea superior al 80%).

La ACT califica en un rango de 5-25 calificaciones entre 20 y 25 como un buen control del asma; 16-19 indican un asma mal controlada y de 5 a 15, el asma tiene un control muy pobre. La diferencia mínima clínicamente relevante es 3 puntos.

El Cuestionario de Control del Asma (ACQ) tiene un rango de 0-6. Una calificación de 0,0-0,75 es asma bien controlada; 0,75- 1,5 un control intermedio y >1,5, asma no controlada. La diferencia mínima clínicamente relevante es 0,5 punto.

Los factores asociados al riesgo alto de presentar exacerbaciones de asma (1,3,6-11) son:

- Uso frecuente de medicamentos de rescate, broncodilatadores de acción corta (SABA).
- Uso inadecuado de CI (mal indicados, pobre adherencia, mala técnica de uso, etc.).
- VEF1 por debajo del esperado (<80% del predicho).
- Alta reversibilidad por broncodilatador.
- Problemas psiquiátricos (ansiedad, depresión).
- Exposición laboral o ambiental (tabaquismo, biomasa, alérgenos).
- Comorbilidades.
- Eosinofilia en sangre o en esputo.
- Óxido nítrico exhalado (FENO) elevado en pacientes alérgicos.
- Embarazo.
- Antecedentes de hospitalización o admisión a terapia intensiva en los últimos 12 meses.
- Un VEF1 bajo indica mayor riesgo de exacerbaciones.
- Un porcentaje alto de reversibilidad al broncodilatador (>12%) a pesar de estar recibiendo medicación de control se relaciona con mayor riesgo de exacerbaciones.

Recomendaciones y manejo de comorbilidades en asma grave

Se sugiere en los pacientes con asma grave llevar a cabo una revisión minuciosa de las pruebas de función pulmonar y la reversibilidad a broncodilatadores, del medio ambiente en la casa y en el trabajo, la técnica de inhalación, la adherencia al tratamiento y las comorbilidades (4,5).

Es de fundamental importancia evaluar comorbilidades tales como rinosinusitis, alteraciones de las cuerdas vocales, enfermedad por reflujo gastroesofágico y algunas enfermedades psiquiátricas (6,7).

Fenotipos de asma grave

La caracterización de los pacientes con asma grave define fenotipos específicos. Estos se basan en los biomarcadores disponibles, que permiten definir, en primera instancia, si el fenotipo del paciente es T2 o no T2 (1,7).

Los pacientes con fenotipo T2, según los valores de eosinófilos en sangre, los niveles de IgE sérica y los resultados de pruebas cutáneas, se clasifican en fenotipo T2 alérgico y fenotipo T2 eosinofílico. Cabe destacar que puede haber superposición de ambos en un mismo paciente. De este modo, los fenotipos propuestos para el asma grave no controlada serían tres: a) fenotipo T2 alérgico; b) fenotipo T2 eosinofílico, y c) fenotipo no T2 (8,9) (Fig. 1).

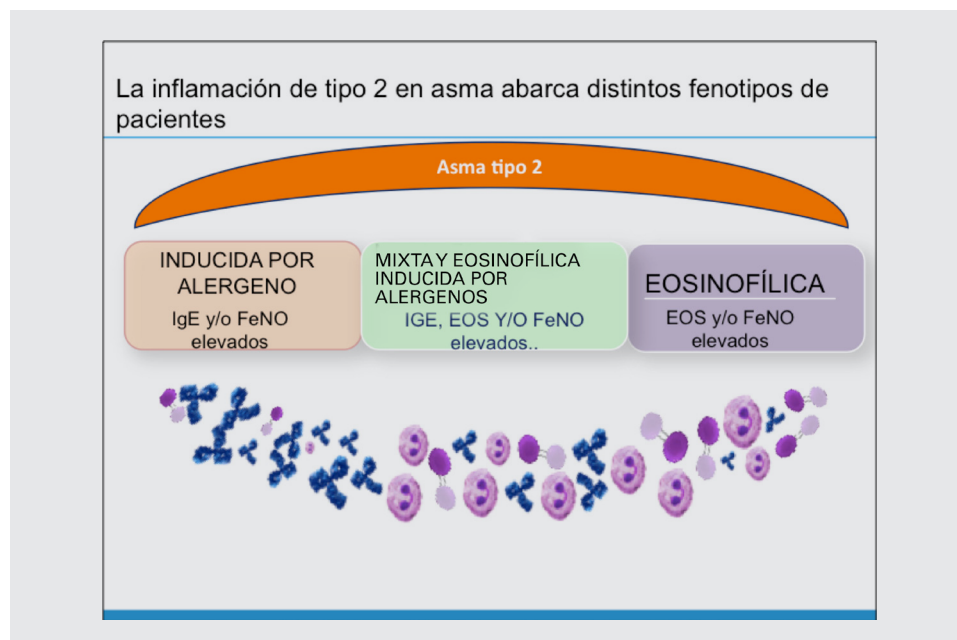


Figura 1. Fenotipos de inflamación Th2 en el asma.

Tratamiento farmacológico del asma grave

Las guías y recomendaciones de tratamiento farmacológico para el asma de acuerdo con su severidad proponen la indicación de CI como piedra angular del tratamiento antiinflamatorio.

Los pacientes con diagnóstico de asma grave requieren una dosis alta de CI más un broncodilatador B2 adrenérgico de acción prolongada (LABA), un modificador de leucotrieno o teofilina y/o esteroide sistémico continuo como terapia de base (pasos 4-5 de GINA).

Se acepta que la combinación de CI y formoterol es útil como tratamiento de rescate en pacientes que cuentan con la misma combinación de mantenimiento para mejorar los síntomas de forma rápida.

No existe evidencia del beneficio ni del perfil de seguridad de la teofilina en pacientes adultos con asma grave.

No hay evidencia de alta calidad que demuestre eficacia y seguridad del uso de los antileucotrienos adicionados a la terapia estándar en pacientes con asma grave, aunque existe un posible beneficio del uso en pacientes con rinitis alérgica concomitante.

Sobre el tiotropio, antimuscarínico de acción prolongada (LAMA), se ha demostrado beneficio en la mejoría de los síntomas, en la función pulmonar y en la reducción de las exacerbaciones cuando se agrega al esquema de tratamiento con CI y LABA en pacientes con asma grave.

Si bien no se ha podido establecer un claro beneficio de la azitromicina en el asma grave, las recomendaciones la proponen como alternativa en el tratamiento de los pacientes con asma no T2, no eosinofílica.

Los pacientes con asma grave refieren síntomas inaceptables, exacerbaciones frecuentes y síntomas relacionados con la adherencia al tratamiento y las comorbilidades (sobre todo rinosinusitis crónica, obesidad, ansiedad, depresión). En consecuencia, el enfoque terapéutico para este tipo de pacientes es complejo. Es fundamental confirmar si el asma es el diagnóstico principal, responsable de la morbilidad, así como determinar el patrón inflamatorio que caracterice esta enfermedad (Fig. 2) (6,11).

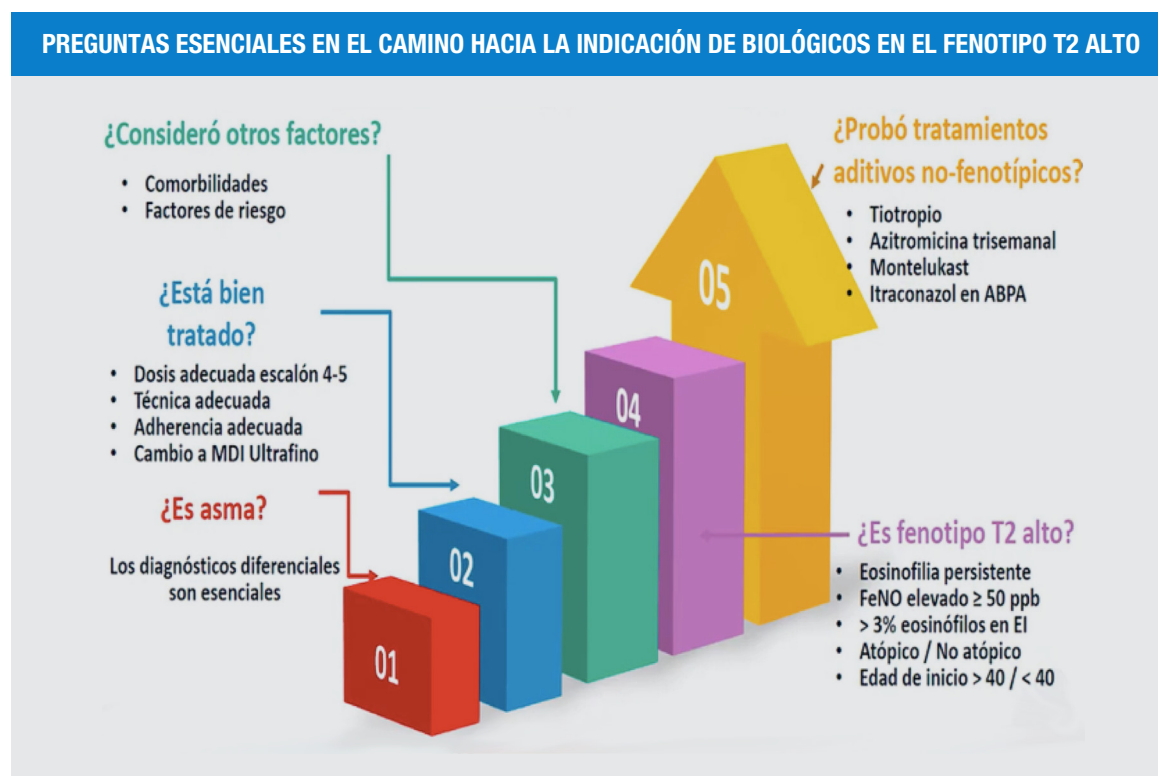


Figura 2. Enfoque terapéutico del paciente candidato a recibir tratamiento con fármacos biológicos.

Los agentes biológicos destinados a tratar la inflamación tipo 2 tienen un importante impacto sobre las exacerbaciones, en menor grado sobre los síntomas y la función pulmonar, independientemente del uso correcto y óptimo del tratamiento inhalatorio. Por ello, se deben establecer objetivos claros para la selección e indicación de este tratamiento (Fig. 3) (1).

La elección correcta de la molécula biológica adecuada depende de la correcta identificación y fenotipificación del paciente con asma grave. Luego de ensayos clínicos, varias moléculas se han aprobado para su uso en pacientes con asma grave (Fig. 4.) (12-21).

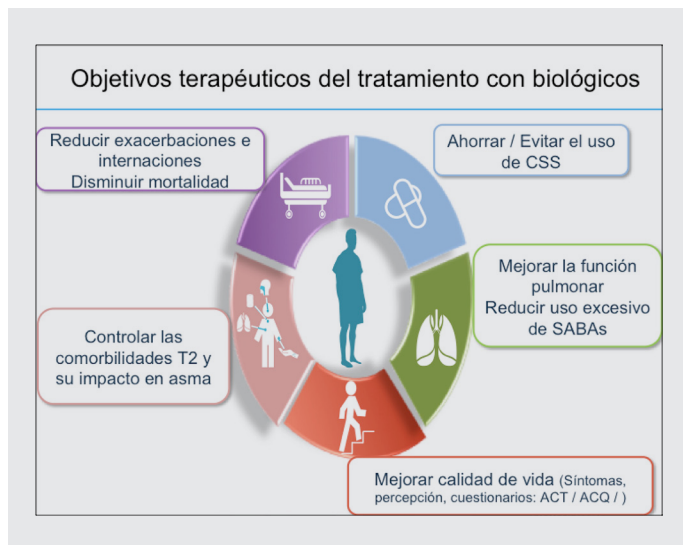


Figura 3. Objetivos terapéuticos del tratamiento con biológicos en pacientes con asma grave T2.

Terapias biológicas actualmente aprobadas para asma				
Anti-IgE	Anti-IL5/5R			Anti-IL4R
Omalizumab	Mepolizumab	Reslizumab	Benralizumab	Dupilumab
Asma alérgica grave persistente	Asma eosinofílica refractaria severa	Asma eosinofílica grave	Asma eosinofílica grave	Asma grave con inflamación tipo 2,
Función pulmonar reducida, síntomas frecuentes durante el día o despertares nocturnos y múltiples exacerbaciones graves a pesar de las dosis altas CSI + LABA	No controlado con dosis altas de ICS y tratamiento de mantenimiento adicional	Controlado de manera inadecuada a pesar de las dosis altas de CSI junto con otro medicamento de mantenimiento	Dosis altas inadecuadamente controladas a pesar de ICS + LABA	- EOS en sangre elevada y/o FeNO elevada - Controlado de forma inadecuada con dosis altas de ICS junto con otro tratamiento de mantenimiento
Edad ≥ 6 años	Edad ≥ 6 años	Edad ≥ 18 años	Edad ≥ 18 años	Edad ≥ 12 años
Valores de biomarcadores basales: IgE 30-700 UI / mL Prueba cutánea positiva o reactividad in vitro a un aeroalergeno perenne.	Valores de biomarcadores basales: EOS ≥ 150 células / μ L en la selección o ≥ 300 células / μ L en los últimos 12 meses.	Valores de biomarcadores basales: EOS ≥ 400 células / μ L.	Valores de biomarcadores basales: SIROCCO y CALIMA: Sin criterios de inclusión de biomarcadores; pacientes estratificados por EOS <300 y ≥ 300 células/ μ L ZONDA: EOS ≥ 150 células/ μ L.	Valor biomarcadores de referencia: QUEST y VENTURE: No hay un requisito mínimo de biomarcadores para su inclusión.

Figura 4. Moléculas aprobadas para el tratamiento de pacientes con asma grave.

Se ha determinado la necesidad de evaluar a estos pacientes por médicos especialistas o centros de alta complejidad, por lo que se definieron los criterios de derivación de pacientes con sospecha de asma grave a centros especializados (Fig. 5).

A modo de conclusión y de acuerdo con las guías actuales, se propone el esquema de tratamiento de la figura 6 para los pacientes con asma grave no controlada (Fig. 6). [RAM](#)

DERIVAR AL ESPECIALISTA

Paciente que luego de 3 meses de tratamiento con CIS + LABA sigue siendo sintomático.

Tiene exacerbaciones con frecuencia.

Se ha internado en el último año.

No adhiere al tratamiento o su técnica de uso de dispositivos inhalatorios es incorrecta.

Tiene comorbilidades no controladas, obesidad, tabaquismo, rinitis alérgica, poliposis nasal.

Sospecha que no es asma.

Figura 5. Criterios de derivación al especialista.

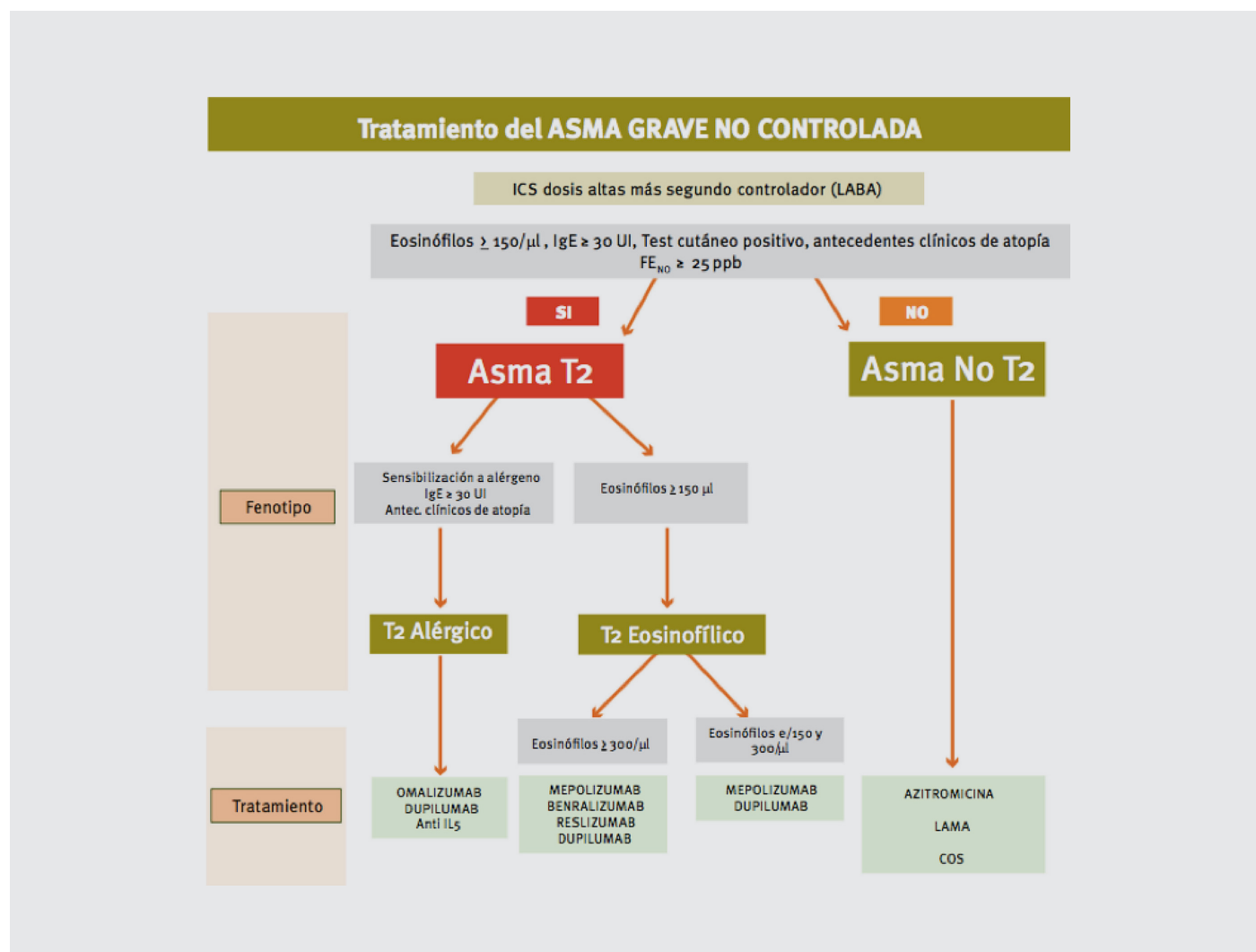


Figura 6. Algoritmo de tratamiento del asma grave no controlada.

Referencias bibliográficas

1. Bousquet J, Mantzouranis E, Cruz AA, et al. Uniform definition of asthma severity, control, and exacerbations: Document presented for the World Health Organization Consultation on Severe Asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126(5):926-38
2. Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL, et al. International ERS/ATS Guidelines on Definition, Evaluation, and Treatment of Severe Asthma 2013. 2013;1-112
3. NHLBI. U.S. Department of Health and Human Services, National Institutes of Health [Internet]. Expert Panel Report 3: Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma (EPR-3). 2007;Jul. Disponible en: <http://www.nhlbi.nih.gov/heal>
4. Israel E, Gibson PG, Chung KF, Israel E, Gibson PG. Severe Asthma. 1st ed. Kian Fan Chung EI and PGG, ed.
5. Fitzgerald JM, Lemiere C, Lougheed MD, et al. Recognition and management of severe asthma: A Canadian Thoracic Society position statement 2017;1(4):199-221
6. Holguin F, Cardet JC, Chung KF, et al. Management of severe asthma: a European Respiratory Society/American Thoracic Society Guideline. *Eur Respir J* Sep 2019
7. Plaza Moral V, et al. GEMA 4.0. Guía española para el manejo del asma. *Arch Bronconeumol* 2015;51(Supl. 1):2-54
8. Yorke J, Si F, Shulldham C. Psychological interventions for adults with asthma (Review). *Cochrane Database Syst Rev* 2009;(1):Art. No.: CD002982. DOI: 10.1002/14651858.CD002982
9. Tan DJ, Walters EH, Perret JL, et al. Age-of-asthma onset as a determinant of different asthma phenotypes in adults: a systematic review and meta-analysis of the literature. 2015;109-23
10. Clark VAL, Gibson PEG, Genn GR, et al. Multidimensional assessment of severe asthma: A systematic review and meta-analysis. 2017;(March)
11. Diamant Z, Vijverberg S, Alving K, et al. Towards clinically applicable biomarkers for asthma – An EAACI position paper. *Allergy* 2019 Oct;74(10):1835-51
12. Normansell R, Walker S, Sj M, et al. Omalizumab for asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;1:Art No CD003559 DOI 10.1002/14651858CD003559.pub4
13. Norman G, Faria R, Paton F, et al. Health technology assessment. Omalizumab Treat Sev persistent Allerg asthma – a Syst Rev Econ Eval Heal Technol Assess;2013;17(52)
14. Liu Y, Zhang S, Li DW, Jiang SJ. Efficacy of anti-interleukin-5 therapy with mepolizumab in patients with asthma: a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *PLoS One* 2013;8(3)
15. Yancey SW, Ortega HG, Keene ON, et al. Meta-analysis of asthma-related hospitalization in mepolizumab studies of severe eosinophilic asthma. *J Allergy Clin Immunol* [Internet] 2017;139(4):1167-75.e2. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2016.08.008>
16. Li J, Wang F, Lin C, et al. The efficacy and safety of reslizumab for inadequately controlled asthma with elevated blood eosinophil counts: A systematic review and meta-analysis. *J Asthma* 2017;54(3):300-7
17. Tian B, Zhang G, Lou J, et al. Efficacy and safety of benralizumab for eosinophilic asthma: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Asthma* [Internet] 2017;0(0):1-10. Disponible en: <https://doi.org/10.1080/02770903.2017.137953>
18. Liu T, Wang F, Wang G, Mao H. Efficacy and safety of benralizumab in patients with eosinophilic asthma: a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Front Med* 2018;12(3):340-9
19. Liu W, Zhou W. Adverse events of benralizumab in moderate to severe eosinophilic asthma
20. Xiong XF, Zhu M, Wu HX, et al. Efficacy and safety of dupilumab for the treatment of uncontrolled asthma: A meta-analysis of randomized clinical trials. *Respir Res* 2019;20(1):1-11
21. Corren J, Castro M, et al. Dupilumab efficacy in patients with uncontrolled, moderate-to-severe allergic asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2019;Sep 12