

# GUÍA DE ADMINISTRACIÓN DE TRATAMIENTOS BIOLÓGICOS EN EL ASMA GRAVE NO CONTROLADO



**Trabajo Fin de Grado**

**Grado de Medicina 2013-2019 (Universidad Jaime I)**

Ana Ibáñez Sánchez

**Tutor:** Ernesto Enrique Miranda

Última actualización: 6 de mayo de 2019



**Trabajo de Fin de Grado: GUÍA DE ADMINISTRACIÓN DE  
TRATAMIENTOS BIOLÓGICOS EN EL ASMA GRAVE NO  
CONTROLADO**

**Grado en Medicina –Universidad Jaime I**

**Autora:** Ana Ibáñez Sánchez (estudiante de 6º curso Medicina en la  
Universidad Jaime I)

**Tutor:** Ernesto Enrique Miranda (Servicio de Alergología del  
Hospital General Universitario de Castellón)



**UNIVERSITAT  
JAUME I**

## **TRABAJO DE FIN DE GRADO (TFG) - MEDICINA**

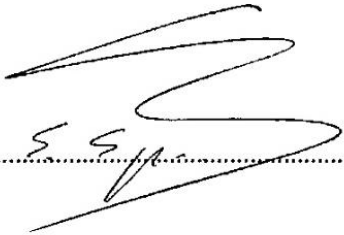
**EL/LA PROFESOR/A TUTOR/A** hace constar su **AUTORIZACIÓN** para la Defensa Pública del Trabajo de Fin de Grado y **CERTIFICA** que el/la estudiante lo ha desarrollado a lo largo de 6 créditos ECTS (150 horas)

**TÍTULO del TFG:** GUÍA DE ADMINISTRACIÓN DE TRATAMIENTOS BIOLÓGICOS EN EL ASMA GRAVE NO CONTROLADO

**ALUMNO/A:** ANA IBÁÑEZ SÁNCHEZ

**DNI:** 77580368 B

**PROFESOR/A TUTOR/A:** ERNESTO ENRIQUE MIRANDA

Fdo (Tutor/a): ..... 

**COTUTOR/A INTERNO/A (Sólo en casos en que el/la Tutor/a no sea profesor/a de la Titulación de Medicina):**

Fdo (CoTutor/a interno): .....

## GUÍA DE ADMINISTRACIÓN DE TRATAMIENTOS BIOLÓGICOS EN EL ASMA GRAVE NO CONTROLADO

Ernesto Enrique Miranda, Ana Ibáñez Sánchez

### **Resumen:**

El asma es una enfermedad crónica que afecta aproximadamente a 235 millones de personas en el mundo. Las principales alteraciones funcionales son la inflamación y remodelación de las vías respiratorias, la obstrucción del flujo aéreo, su reversibilidad, la variabilidad y la hiperrespuesta bronquial. El diagnóstico de esta enfermedad es fundamentalmente clínico, y la principal prueba objetiva utilizada es la espirometría. Aunque no se puede curar, el asma se puede controlar con un tratamiento adecuado. A pesar de ello, un porcentaje elevado de pacientes no consigue un óptimo control de los síntomas. El objetivo principal de este trabajo es crear un protocolo asistencial en el Servicio de Alergología del Hospital General de Castellón para lograr el control de la enfermedad en los pacientes diagnosticados de asma grave no controlado, reduciendo el uso de glucocorticoides y mejorando su calidad de vida. Tras realizar una adecuada búsqueda bibliográfica se han estudiado las indicaciones y el perfil de seguridad y eficacia de 4 fármacos biológicos: reslizumab, benralizumab, mepolizumab (fenotipo asma eosinofílico) y omalizumab (fenotipo asma alérgico). Con esta información se han elaborado 4 protocolos para el manejo de los mismos.

**Palabras clave:** asma, reslizumab, benralizumab, mepolizumab, omalizumab.

## GUIDE FOR ADMINISTRATION OF BIOLOGICAL TREATMENTS IN UNCONTROLLED SEVERE ASTHMA

Ernesto Enrique Miranda, Ana Ibáñez Sánchez

### **Abstract:**

Asthma is a chronic disease that affects around 235 million people in the world. The main functional disorders are airway inflammation and remodelling, air flow obstruction, bronchial hyperresponsiveness, its reversibility and variability. Diagnosis of this disease is fundamentally clinical, and the main objective test used is spirometry. Although it cannot be cured, asthma can be controlled with an adequate treatment. Despite that, a high percentage of patients do not reach an optimum symptoms control. The main goal of this work is to develop an assistance protocol in “Servicio de Alergología del Hospital General de Castellón” in order to achieve a control for the disease of the patients diagnosed with uncontrolled severe asthma, reducing the used of glucocorticoids, and improving their life quality. After carrying out a suitable literature research, indications and safety and efficacy profile of four biological drugs have been studied: reslizumab, benralizumab, mepolizumab (eosinophilic asthma phenotype) and omalizumab (allergic asthma phenotype). Finally, based on this study, four protocols for the use of the abovementioned drugs have been elaborated.

**Key words:** asthma, reslizumab, benralizumab, mepolizumab, omalizumab

## GUIDE FOR ADMINISTRATION OF BIOLOGICAL TREATMENTS IN UNCONTROLLED SEVERE ASTHMA

Ernesto Enrique Miranda, Ana Ibáñez Sánchez

### **Extended Summary:**

Asthma is a chronic disease that affects around 235 million people in the world. The main symptoms are dyspnea recurring attacks and wheezing, which severity depends on the patient. Although a curative treatment for the disease is not yet ready, the majority of the patients are able to get a good life quality with a symptomatic treatment. However, 10-20% of patients with asthma do not respond to therapies based on maximum guidelines. As an attempt to achieve the control of the disease in patients with insufficient control, new treatment lines based on biological therapies have emerged.

### **Objetives:**

The main goal of this work is to develop an assistance protocol in “Servicio de Alergología del Hospital General de Castellón”, with which it is expected to be able to administrate [which attempt to enable the administration of] the different biological drugs indicated for asthma. These drugs are necessary to improve the life quality of patients with bad control of the disease.

### **Method/elaboration process.**

In order to carry out this work, a literature research was conducted from October 2017 to December 2018. During the literature research, databases such as Pubmed have been consulted. Furthermore, different clinical practice guidelines and the opinion of some scientific societies have been considered. To perform an appropriate literature research, Mesh terminology as well as different filters have been used, so that the obtained articles were limited to systematic reviews, meta-analysis and clinical essays.

Once the literature research is finalized, a protocol is developed considering the indications of the four drugs analysed in this work: benralizumab, reslizumab, mepolizumab and omalizumab, as well as the predictive factors of each of them.

### **Results/Conclusions.**

- Reslizumab:

It is indicated for patients with uncontrolled severe asthma with an eosinophilic phenotype. The predictive biomarkers which have showed a higher efficacy have been:

Eosinophils in sputum > 3%

Eosinophils in blood > 400 cells/uL

The administration of this drug should take place every fourth week, intravenously. The dose depends on the body weight.

- Benralizumab:

It is indicated for patients with uncontrolled severe asthma with an eosinophilic phenotype. The predictive biomarker which has showed a higher efficacy has been an eosinophilia  $> 300$  eosinophils/uL.

The administration of Benralizumab should take place every fourth week after the first 3 doses, and afterwards every eight weeks. The recommended dose is 30 mg subcutaneously.

- Mepolizumab

It is indicated for patients with uncontrolled severe asthma with an eosinophilic phenotype. The predictive biomarkers which have showed a higher efficacy have been:

$>150$  eosinophils/uL in peripheral blood.

$>300$  eosinophils/uL in any moment of the last 12 months.

The administration of Mepolizumab should take place every fourth week. The recommended dose is 100 mg subcutaneously.

- Omalizumab

It is the only approved drug in patients with uncontrolled severe asthma with an allergic phenotype.

The administration of Omalizumab can take place every second or fourth week. The dose and the frequency of the administration depends on body weight (kg) and the basal levels of IgE (which should be between 30 - 700 UI/mL).

After the administration of each of the mentioned biological drugs an individualized monitoring of each patient should be carried out to evaluate if the treatment is effective. By doing so, the use of corticoids by the patients in the last weeks and the number of exacerbations they have had can be periodically checked. In addition, a spirometry test and an ACT are carried out. Every now and then (depending on the type of drug) an efficacy control is performed in which the following parameters are considered: dose of corticoids, number of exacerbations, peripheral eosinophilia (except for omalizumab) and questionnaires (ACT, miniAQLQ, ACQ).

It is considered that the patient has responded to an administrated drug depending on a set of criteria, which is defined throughout this work. If the therapy is effective for the patient, it is decided to continue with the treatment. It is recommended to carry out an efficacy control per year to every patient.





## ÍNDICE

ABREVIATURAS.....	11
1 INTRODUCCIÓN.....	12
1.1 Concepto.....	12
1.2 Prevalencia.....	12
1.3 Fisiopatología. <sup>[4]</sup> .....	12
1.4 Diagnóstico. <sup>[2, 3, 5]</sup> .....	13
1.5 Alergia en asma. <sup>[2, 6, 7]</sup> .....	14
1.6 Gravedad.....	14
1.7 Control.....	14
1.8 Tratamiento.....	16
1.9 Asma grave no controlada.....	17
1.10 Fenotipos.....	18
2 OBJETIVOS.....	20
2.1 Objetivo general.....	20
2.2 Objetivos específicos.....	20
3 PROCESO DE ELABORACIÓN.....	21
3.1 Preguntas clínicas.....	21
3.2 Búsqueda bibliográfica.....	21
3.3 Métodos utilizados para formular las recomendaciones.....	22
3.4 Proceso de validación del protocolo.....	25
4 PROTOCOLO.....	26
4.1 Indicaciones fármacos biológicos en el asma.....	26
4.1.1 Reslizumab.....	26
4.1.2 Benralizumab.....	27
4.1.3 Mepolizumab.....	27
4.1.4 Omalizumab.....	28
4.2 Efectos adversos.....	28
4.2.1 Reslizumab.....	29

4.2.2	Benralizumab .....	29
4.2.3	Mepolizumab.....	29
4.2.4	Omalizumab .....	30
4.3	PROTOCOLO.....	31
4.3.1	Reslizumab .....	31
4.3.2	Benralizumab .....	32
4.3.3	Mepolizumab.....	33
4.3.4	Omalizumab .....	34
4.3.5	Medidas de control de eficacia.....	35
5	ANEXOS. ....	36
5.1	ANEXO 1.....	36
5.1.1	Proceso de implantación.....	36
5.1.2	Proceso de monitoreo y evaluación.....	36
5.1.3	Proceso de actualización del protocolo .....	36
5.2	ANEXO 2. Cuestionario de control del asma (ACQ) .....	37
5.3	ANEXO 3. Test de control del asma (ACT) .....	38
5.4	ANEXO 4. Cuestionario de calidad de vida del asma en adultos autoadministrado. (AQLQ) .....	39
5.5	ANEXO 5. Cuestionario de calidad de vida del asma en adultos autoadministrado – versión reducida. (Mini-AQLQ).....	45
5.6	ANEXO 6. Posología y forma de administración. ....	48
5.6.1	Reslizumab .....	48
5.6.2	Benralizumab .....	49
5.6.3	Mepolizumab.....	49
5.6.4	Omalizumab .....	49
6	BIBLIOGRAFÍA .....	53

## **ABREVIATURAS.**

ACQ. Cuestionario de control del asma.

ACT. Test control del asma.

AQLQ. Cuestionario de calidad de vida sobre en el asma.

EPOC. Enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

FEF25-75. Espiración forzada flujo del 25% al 75% de la FVC.

FeNO. Fracción exhalada de óxido nítrico.

FEV1/FVC. Porcentaje de la capacidad vital forzada que se espira en el primer segundo. En condiciones normales este porcentaje es del 75-80%.

FEV1. Volumen espiratorio forzado en 1 segundo. Volumen espirado en el primer segundo desde que comienza la espiración.

FVC. Capacidad vital forzada. Máximo aire que puede ser espirado de forma forzada tras una inspiración máxima.

GEMA. Guía española para el manejo del asma.

GINA. Comité Científico de la Iniciativa Global para el Asma.

IgE. Inmunoglobulina E

IgG. Inmunoglobulina G.

IL5. Interleukina 5.

LABA. Agonista  $\beta$ 2-adrenérgico de larga duración.

OMS. Organización mundial de la salud.

SABA. Agonista  $\beta$ 2-adrenérgico de corta duración.

## 1 INTRODUCCIÓN

### 1.1 Concepto.

El **asma** es una enfermedad crónica, reversible e inflamatoria en la que hay un estrechamiento de las vías aéreas. Se trata de un síndrome caracterizado por ataques recurrentes de disnea y sibilancias cuya gravedad es variable según el paciente. Los síntomas pueden sobrevenir varias veces al día o a la semana, y en algunas personas se agravan durante la actividad física o por la noche <sup>[1]</sup>.

### 1.2 Prevalencia.

Según la OMS, aproximadamente 235 millones de personas en el mundo padecen asma. Se trata de la enfermedad crónica más frecuente en niños. Es una patología presente en todos los países, independientemente del grado de desarrollo. <sup>[1]</sup>

En **España** afecta aproximadamente al 10% de los niños y al 5% de los adultos, lo que supone unos 2 millones de personas. <sup>[2]</sup>

La prevalencia mundial de asma sigue aumentando, y se prevé que alcance más de 400 millones en 2020. <sup>[3]</sup>

### 1.3 Fisiopatología. <sup>[4]</sup>

Las principales alteraciones funcionales del asma son la inflamación y remodelación de las vías respiratorias, la obstrucción del flujo aéreo, su reversibilidad, la variabilidad y la hiperrespuesta bronquial.

La **inflamación de la vía respiratoria** es una característica patológica común a los diferentes tipos de asma, que está presente aun cuando los síntomas son episódicos, y afecta a toda la vía respiratoria.

La **remodelación de las vías respiratorias** incluye cambios estructurales como: engrosamiento de la capa reticular de la membrana basal, fibrosis subepitelial, hipertrofia e hiperplasia de la musculatura lisa bronquial, proliferación y dilatación de los vasos, hiperplasia de las glándulas mucosas e hipersecreción de moco, que se asocian con una progresiva **pérdida de la función pulmonar**.

La **obstrucción bronquial** es el final común al que conducen los cambios fisiopatológicos en el asma y el origen de la mayoría de los síntomas asmáticos. Sin embargo, la limitación al flujo aéreo y los síntomas que desencadena son **reversibles**. Pueden resolverse de forma espontánea o en respuesta a la medicación.

La **hiperrespuesta bronquial** ocasiona un estrechamiento de las vías respiratorias en respuesta a estímulos, que no se encuentra en personas sin asma. Conduce a una limitación variable del flujo aéreo y a la aparición de síntomas intermitentes.

#### **1.4 Diagnóstico.** [2, 3, 5]

El diagnóstico de asma se basa en la **clínica**. Se debe considerar ante síntomas y signos clínicos de sospecha, como sibilancias (el más característico), dificultad respiratoria, tos y opresión torácica (síntomas guía), que pueden aparecer de manera continuada o recurrente.

El comienzo de los síntomas respiratorios en la infancia, los antecedentes de rinitis alérgica o eczema, o los antecedentes familiares de asma o alergia, aumentan las probabilidades de que los síntomas respiratorios se deban al asma. De igual manera, si estos síntomas aparecen de forma predominante de noche o de madrugada, así como si tienen relación con el ejercicio físico o la exposición a irritantes o alérgenos, estará aumentada la posibilidad de un diagnóstico de asma.

Durante el diagnóstico de la enfermedad, es importante intentar identificar factores que puedan precipitar las crisis o agravarlas. Algunos factores de riesgo implicados son: infecciones respiratorias, exposición a alérgenos, relación con cambios de ambiente, factores emocionales, alimentos y factores inespecíficos como el aire frío, ejercicio...

La **exploración física** se ha de centrar en el aparato respiratorio y el área otorrinolaringológica. A menudo es anodina. La anomalía más frecuente es la presencia de sibilancias en la auscultación, aunque puede estar ausente o deberse a otras patologías (EPOC, infecciones respiratorias...) Por tanto, una exploración normal, en los períodos intercrisis, no impide el diagnóstico de asma.

Ninguno de los síntomas comentados anteriormente es específico de la enfermedad, y es necesario para el diagnóstico una prueba objetiva. De manera habitual, la prueba diagnóstica de elección será la **espirometría** (nivel de evidencia C; grado de recomendación 2). Dicha prueba, nos permite conocer los volúmenes y flujos pulmonares generados en una maniobra de espiración máxima voluntaria, que puede ser simple o forzada. Un cociente  $FEV_1/FVC < 0,7$  indica una obstrucción.

Además de demostrar la limitación al flujo aéreo, debemos probar también que la obstrucción es reversible y/o que existe cierto grado de hiperreactividad bronquial. Algunos pacientes asmáticos pueden presentar espirometrías sin evidencia de un patrón obstructivo ( $FEV_1/FVC < 0,7$ ). Por ello, es necesaria la realización de una **prueba broncodilatadora** que, en caso de ser positiva, permitiría llegar a un diagnóstico final de asma (nivel de evidencia C). El test de broncodilatación consiste en realizar una espirometría y, tras comprobar que existe un patrón obstructivo, repetirla a los 10-20 minutos de haber administrado un beta-adrenérgico inhalado de corta duración, como

el salbutamol. Se considera una prueba broncodilatadora positiva cuando el incremento del FEV<sub>1</sub> sobre el valor basal es mayor o igual al 12%,

La **fracción exhalada de óxido nítrico (FE<sub>NO</sub>)** mide de forma no invasiva la inflamación eosinofílica de las vías aéreas. El procedimiento de determinación ha sido estandarizado y el punto de corte se ha establecido en 50 ppb en adultos.

### **1.5 Alergia en asma.** [2, 6, 7]

El asma es una enfermedad heterogénea en la que intervienen diferentes factores para su desarrollo. La presencia de atopia incrementa la probabilidad de que pacientes con síntomas respiratorios tengan asma. Por ello, se debe evaluar la presencia de alérgenos en los pacientes con asma. Esta valoración puede llevarse a cabo mediante la historia clínica (antecedentes personales/familiares de atopia) y la realización de pruebas alérgicas (**punción epidérmica o prick test**).

### **1.6 Gravedad.**

La **gravedad** es una propiedad intrínseca de la enfermedad, que refleja la intensidad de las anomalías fisiopatológicas.

Está determinada por la interacción entre los antecedentes genéticos del paciente, los procesos subyacentes de la enfermedad, el tratamiento, el entorno y los factores psicosociales. [5]

Teniendo en cuenta que la gravedad del asma implica tanto la intensidad del proceso, como la respuesta al tratamiento, se evalúa al paciente ya tratado. Cada enfermo se clasifica en función de las necesidades de tratamiento requeridas para el control de los síntomas y del número de exacerbaciones. [4]

### **1.7 Control.**

El **control** del asma se refiere al grado en el que las manifestaciones de la enfermedad se ven reducidas por las intervenciones terapéuticas y por el cumplimiento de los objetivos del tratamiento. Es decir, es la capacidad de prevenir la presencia de los síntomas diurnos o nocturnos y el uso frecuente de medicación de rescate para el alivio de esos síntomas; el mantenimiento de una función pulmonar dentro o cerca de los límites normales; la ausencia de limitaciones en la vida diaria; y, por último, satisfacer las expectativas del paciente y su familia con respecto a los cuidados que recibe. Refleja en buena medida la idoneidad del tratamiento para el asma. [4]

Dado que para el control de la enfermedad es necesario tener en cuenta los síntomas del paciente, será muy importante un seguimiento estrecho y continuado. En cada visita se evaluará la presencia de síntomas y se objetivarán los signos de actividad de la enfermedad, la función pulmonar y la presencia de exacerbaciones (según la necesidad de tratamiento de rescate) y visitas a urgencias.

Además, para determinar el control, se valorará la influencia de la enfermedad en la vida diaria y la actividad del paciente, la presencia de efectos adversos y el cumplimiento terapéutico.

Principalmente, para evaluar los parámetros expuestos, son usados el **cuestionario del asma** (ACQ- anexo 2), el **test de control del asma** (ACT- anexo 3) y el **cuestionario de calidad de vida sobre en el asma** (AQLQ – anexo 4).

El ACT está compuesto por 5 preguntas en las que el paciente responde sobre: síntomas del asma, uso de medicamentos de rescate y el impacto del asma en el funcionamiento diario, y respaldan la premisa de que el control del asma es multidimensional. Este test es válido para pacientes mayores de 12 años.

En el caso del ACQ, una de las principales diferencias es que ha sido validado para pacientes mayores de 16 años. Consta de 5 elementos: síntomas asociados a despertar durante la noche, síntomas relacionados con el asma al despertar por la mañana, limitación de la actividad, dificultad para respirar y presencia de sibilancias.

El AQLQ consta de 32 preguntas que engloban diferentes aspectos del control del asma: síntomas, limitación de la actividad, estímulos ambientales y emociones. Los pacientes seleccionan 5 actividades en las que están más limitados y esas actividades son evaluadas posteriormente en cada visita. Aunque el AQLQ ha sido altamente exitoso y se ha utilizado en una gran cantidad de estudios clínicos en todo el mundo, se necesitan de 4 a 5 minutos para completarlo. En respuesta a la demanda de una versión más corta y rápida para los ensayos clínicos grandes y para el monitoreo de la atención administrada, ha sido desarrollado y validado completamente el MiniAQLQ (anexo 5). Este instrumento tiene 15 preguntas en los mismos dominios que el AQLQ original (síntomas, actividades, emociones y medio ambiente).

También se tiene en cuenta para considerar que la patología está siendo controlada el **uso de SABA de rescate** (Agonista  $\beta$ 2-adrenérgico de corta duración.).

Otra herramienta utilizada en la estimación del control de esta patología es la **espirometría forzada**, que determina el FEV1. Debe considerarse tanto para valorar el control actual como para el riesgo futuro de exacerbaciones, especialmente cuando es  $<60\%$ .

La reversibilidad, medida con una **prueba broncodilatadora**, puede ser útil para evaluar el control y puede predecir riesgo futuro.

Todas las intervenciones que han sido nombradas deben ser llevadas a cabo al inicio del tratamiento y a los 3-6 meses de tratamiento. Posteriormente, se evalúa periódicamente. <sup>[5]</sup>

## 1.8 Tratamiento.

Aunque no se puede curar, el asma se puede controlar con un tratamiento adecuado, gracias al cual los pacientes pueden disfrutar de una buena calidad de vida.

El tratamiento es iniciado y ajustado de acuerdo a un ciclo continuo hasta obtener el control de la enfermedad, y una vez conseguido este objetivo se valoran los ajustes del tratamiento en común acuerdo con el paciente.

El tratamiento actual del asma queda resumido en la guía GEMA <sup>[4]</sup> de la siguiente manera:

Tabla 1 Escalones terapéuticos del tratamiento de mantenimiento del asma del adulto.

	Escalón 1	Escalón 2	Escalón 3	Escalón 4	Escalón 5	Escalón 6
<b>De elección</b>		GCI a dosis bajas	GCI a dosis bajas + LABA	GCI a dosis medias + LABA	GCI a dosis altas + LABA	GCI a dosis altas + LABA + tiotropio o ARLT o teofilina
<b>Otras opciones</b>		ARLT	GCI a dosis medias	GCI a dosis medias + ARLT	Si mal control añadir: -Tiotropio y/o -ARLT y/o -Teofilina  Si persiste mal control se ha de considerar tratamiento por fenotipos: -Omalizumab si asma alérgica -Mepolizumab o reslizumab en asma eosinofílica de inicio tardío -Azitromicina en asma neutrofílica -Reducción ponderal en asma asociada a obesidad	Si persiste mal control considerar: -Termoplastia y/o -Triamcinolona im o glucocorticoides vía oral
<b>A demanda</b>	SABA		SABA o GCI a dosis bajas + formoterol			
	Educación, control ambiental, tratamiento de la rinitis y otras comorbilidades					
	Considerar inmunoterapia con alérgenos					

Tras confirmar correcta adhesión terapéutica y empleo de inhaladores se podrá subir de escalón para obtener un mayor control.

ARLT: Antagonista de los receptores de leucotrienos; GCI: glucocorticoide inhalado; LABA: Agonista  $\beta_2$ -adrenérgico de acción larga; SABA: Agonista  $\beta_2$ -adrenérgico de acción corta.

**Escalón 1.** Para la inmensa mayoría de pacientes, el tratamiento indicado para el alivio rápido de los síntomas es un SABA inhalado a demanda. Nivel de evidencia A.



**Escalón 2.** El tratamiento de elección en este nivel es un GCI a dosis bajas y administrado diariamente. Nivel de evidencia A.

**Escalón 3.** En este nivel, el tratamiento de elección es la combinación de un GCI a dosis bajas con un LABA inhalados ya que pueden administrarse preferiblemente en un mismo dispositivo, o por separado. Nivel de evidencia A.

**Escalón 4.** De elección, combinación de un CGI a dosis medias con un LABA. Nivel de evidencia B.

**Escalón 5.** GCI a dosis altas en combinación con un LABA. Nivel de evidencia B.

**Escalón 6.** En aquellos pacientes cuyo asma permanezca mal controlada a pesar de utilizar dosis altas de GCI en combinación con un LABA, con o sin otros fármacos de mantenimiento (ARLT, tiotropio, teofilina, omalizumab), y que tengan limitación diaria de sus actividades y exacerbaciones frecuentes, debe considerarse la adición de glucocorticoides orales (siempre a la dosis más baja eficaz y durante el mínimo tiempo posible), aunque también se asocia con efectos adversos, en ocasiones graves. Nivel de evidencia D.

## 1.9 Asma grave no controlada.

La mayoría de los pacientes con asma pueden tratarse con éxito con el tratamiento convencional. Sin embargo, aproximadamente el 5-10% de las personas con asma tienen una forma grave de enfermedad.<sup>[8]</sup>

El **asma grave** es aquella que precisa altas dosis de corticoides inhalados, corticoides orales y otros fármacos para su control (escalón 5-6 GEMA) o que, a pesar de ellos, continúa con mal o parcial control de los síntomas una vez excluidos los factores modificables y la existencia de comorbilidades.<sup>[2, 4]</sup> La **falta de control** será objetivada mediante las siguientes características<sup>[4]</sup>:

- ACT < 20 o ACQ > 1,5.
- $\geq 2$  exacerbaciones graves o haber recibido  $\geq 2$  ciclos de glucocorticoides orales (de  $\geq 3$  días cada uno) en el año previo.
- $\geq 1$  hospitalización por exacerbación grave en el año previo.
- Limitación crónica del flujo aéreo (relación FEV1/FVC < 70 % o FEV1 < 80 %, tras broncodilatador), pero que revierte tras ciclo de glucocorticoide oral (30 mg/día durante 2 semanas).

El primer paso que hay que realizar en el diagnóstico de asma grave no controlada es llevar a cabo una **reevaluación del diagnóstico inicial**, por lo que, junto con la presencia de síntomas típicos del asma, se debe objetivar la obstrucción reversible y/o la existencia de hiperreactividad bronquial. Por ello, la realización de una **espirometría**, una **prueba broncodilatadora**, y si es

necesario una prueba de provocación bronquial inespecífica (con metacolina u otros agentes), es imprescindible.

Una vez confirmado el diagnóstico de asma bronquial, habrá que **descartar**: mala adherencia al tratamiento y/o técnica de inhalación inadecuada, presencia de alérgeno y/o tabaquismo y la existencia de comorbilidades que puedan agravar la enfermedad.

Ante un asma grave no controlado se han de plantear otro tipo de intervenciones terapéuticas basadas en:

- Educación del paciente
- Tratamiento farmacológico de base (Escalón 5-6 guía GEMA)
- Tratamientos biológicos.

Para superar el asma refractaria severa, se ha desarrollado una estrategia terapéutica con productos biológicos basada en el conocimiento de los procesos moleculares.

### **1.10 Fenotipos.**

Un fenotipo describe las características observables de una enfermedad y, en el contexto del asma, describe las características clínicas y morfológicas, como la presentación clínica, los factores desencadenantes y la respuesta al tratamiento. <sup>[9]</sup>

En la actualidad, se considera que establecer el fenotipo de asma en los pacientes con un asma grave no controlado, constituye parte de la acción diagnóstica o evaluativa a realizar en dichos enfermos, pues puede conllevar un tratamiento diferencial. <sup>[4]</sup>

De todos los fenotipos que han sido descritos a lo largo de la historia de la enfermedad, los más importantes para este trabajo, por su respuesta a terapias biológicas son:

- **Asma alérgica.** Comprende el 40-50% de las asmas graves <sup>[4]</sup>.

A menudo comienza en la infancia y se asocia con una historia personal y/o familiar de enfermedades alérgicas como el eccema, la rinitis alérgica o la alergia a alimentos y/o medicamentos. <sup>[2]</sup>

Entre los muchos mediadores de las reacciones alérgicas, se considera que la molécula de **IgE** desempeña un papel clave en este proceso. Provoca una respuesta inmune al unirse principalmente al receptor de alta afinidad (FceRI) que se encuentra en la superficie de mastocitos y basófilos. La activación de estos receptores a través de enlaces cruzados con IgE hace que la célula libere mediadores inflamatorios. <sup>[10]</sup> También participa como inmunorregulador en la fase tardía de la reacción alérgica y media en el desarrollo de la inflamación eosinofílica. Se cree que desempeña un papel en la remodelación que se produce en las vías respiratorias. Por lo tanto, la IgE representa un objetivo importante para los medicamentos utilizados para tratar el asma. <sup>[11]</sup>

- **Asma eosinofílica de inicio tardío.** Comprende >25% de las asmas graves. <sup>[4]</sup>

Los pacientes con fenotipo eosinofílico pueden cursar con rinosinusitis crónica y pólipos nasales.

Los **eosinófilos** juegan un papel central en la fisiopatología del asma en muchos pacientes. El aumento del número de eosinófilos circulantes y de las vías aéreas se acompaña de exacerbaciones de asma más frecuentes y disminución de la función pulmonar. <sup>[12]</sup>

La diferenciación, maduración, migración y supervivencia de los eosinófilos está controlada por la IL-5. Los linfocitos T helper tipo 2 son a principal fuente de IL5 en el pulmón, aunque los eosinófilos, los mastocitos y otras líneas celulares también contribuyen a los niveles de esta citoquina. <sup>[9]</sup>

Esto lleva a explorar la **IL5** como un objetivo potencial para el bloqueo terapéutico en el asma. Entre los diferentes tratamientos dirigidos a la IL5, mepolizumab y reslizumab se dirigen al ligando IL5 mientras que las dianas de benralizumab contra el receptor de la IL5. <sup>[13]</sup>

## **2 OBJETIVOS.**

### **2.1 Objetivo general.**

Un porcentaje elevado de pacientes con asma no está controlado, incluso a pesar de un tratamiento adecuado. <sup>[14]</sup> Dentro de este grupo, entre el 32 y el 45% de las personas dependen del uso frecuente o de mantenimiento de la terapia oral con glucocorticoides, la cual afecta adversamente a la calidad de vida. <sup>[12]</sup> Por ello, existe una creciente necesidad de que los pacientes con asma grave no controlada puedan tener un seguimiento en consultas especializadas y por personal sanitario con experiencia, con el fin de que reciban una atención clínica de calidad. Para ello, es prioritario crear en el Hospital General de Castellón una unidad donde poder dar tratamiento a este grupo de pacientes. Siguiendo las recomendaciones de las guías actuales, es importante seguir un esquema protocolizado, mediante algoritmos de decisión que establezcan las maniobras y fármacos que deben ser empleados.

### **2.2 Objetivos específicos.**

- I. Conocer las indicaciones de los tratamientos biológicos utilizados en el asma aprobados en la actualidad, para saber con exactitud en qué pacientes pueden ser útiles y mejorar el control de la enfermedad.
- II. Crear un espacio donde poder administrar los diferentes fármacos biológicos a cada paciente, puesto que debido a su vía de administración (intravenosa o subcutánea) se debe realizar de forma hospitalaria.
- III. Idear una unidad donde poder controlar la seguridad y la eficacia de los fármacos administrados.
- IV. Conseguir un seguimiento óptimo de cada paciente. De manera que, en las diferentes consultas médicas que tengan lugar, se pueda evaluar el cumplimiento de los objetivos expuestos anteriormente.

### 3 PROCESO DE ELABORACIÓN.

#### 3.1 Preguntas clínicas.

Con el fin de tener una guía para la posterior búsqueda bibliográfica y para la realización del trabajo, fueron desarrolladas una serie de preguntas:

1. ¿Qué fármacos biológicos pueden ser utilizados en el asma?
2. ¿Cómo se puede controlar la seguridad de los fármacos?
3. ¿Cuáles son las medidas de control de eficacia de las terapias biológicas aplicadas en el asma grave no controlada?

#### 3.2 Búsqueda bibliográfica.

Antes de comenzar la elaboración del protocolo, y con el objetivo de que este tenga una base científica adecuada, se realizó una búsqueda de bibliografía que fue iniciada en octubre de 2018 y terminada en diciembre de 2018.

##### - Biblioteca Cochrane.

Se ha realizado una búsqueda de revisiones sistemáticas en la Biblioteca Cochrane aunque no se ha obtenido ningún resultado útil para nuestro trabajo.

##### - Búsqueda en Pubmed.

Se decidió realizar una búsqueda en Pubmed, que permite el acceso a la base de datos de MEDLINE, que incluye referencias desde 1948.

En la búsqueda fueron usados descriptores MESH, con el fin de que fuese lo más precisa posible: (((Efficacy biological therapy[MeSH Terms]) OR biological therapy/adverse effects[MeSH Terms]) AND asthma, bronchial[MeSH Terms]) NOT allergen immunotherapy

Se deciden excluir los artículos que contengan información sobre “allergen immunotherapy” porque no es el objetivo del estudio.

Con el fin de reducir el número de artículos y definir más la búsqueda, fueron usados los siguientes criterios de inclusión: “revisiones sistemáticas”, “meta-análisis”, “estudios publicados en los últimos 10 años”, “ensayos clínicos” y “especie humana”.

Tras esta búsqueda inicial, se decidió realizar una búsqueda más concreta incluyendo los fármacos biológicos que están actualmente aprobados para el tratamiento del asma de difícil control. La estrategia de búsqueda fue la siguiente: (((Efficacy OR safety)) AND asthma [MeSH Terms]) AND (Benralizumab OR reslizumab OR mepolizumab OR omalizumab). Se aplicaron los siguientes filtros “revisiones sistemáticas”, “meta-análisis”, “estudios publicados en los últimos

5 años”, “ensayos clínicos” y “especie humana”. Algunos de los artículos coincidieron con los resultados de la primera búsqueda.

Tras la lectura de los abstracts fueron seleccionados aquellos artículos de mayor utilidad.

- **Metabuscadores.**

Fueron usados metabuscadores como epistemonikos o google académico con el fin de ampliar la búsqueda aunque no se consiguieron resultados útiles para este trabajo.

- **Guías de práctica clínica**

Fueron consultadas guías de práctica clínica sobre el asma, como la guía GEMA o la guía del asma creada por la sociedad de Alergología e Inmunología Clínica. También ha sido usada como fuente de información la guía GINA, que se trata de una guía práctica para profesionales de la salud sobre el manejo y prevención del asma de forma global.

- **Sociedades científicas.**

Para la realización de este trabajo también se realizó una búsqueda en diferentes sociedades científicas de nuestro país, como la sociedad de Alergología e Inmunología Clínica (SEAIC) o la sociedad española de médicos de atención primaria (SEMERGEN).

### 3.3 Métodos utilizados para formular las recomendaciones.

Para la lectura crítica de los diferentes artículos obtenidos en la búsqueda descrita en el punto anterior, se ha seguido el esquema CASPe.

Para formular las recomendaciones, se ha seguido la propuesta del Centro de Medicina Basada en la Evidencia (CEBM) de Oxford, que se describe a continuación:

*Tabla 2 Niveles de Evidencia (CEBM)*

<b>Niveles de evidencia (CEBM)</b>	
<b>Nivel de evidencia</b>	<b>Tipo de estudio</b>
<b>1a</b>	Revisión sistemática de ensayos clínicos aleatorizados, con homogeneidad
<b>1b</b>	Ensayo clínico aleatorizado con intervalo de confianza estrecho
<b>1c</b>	Práctica clínica (“todos o ninguno”) (*)
<b>2a</b>	Revisión sistemática de estudios de cohortes, con homogeneidad
<b>2b</b>	Estudio de cohortes o ensayo clínico aleatorizado de baja calidad (**)

<b>2c</b>	Outcomes research (***) , estudios ecológicos
<b>3a</b>	Revisión sistemática de estudios de casos y controles, con homogeneidad.
<b>3b</b>	Estudio de casos y controles
<b>4</b>	Serie de casos o estudios de cohortes y de casos y controles de baja calidad (****)
<b>5</b>	Opinión de expertos sin valoración crítica explícita, o basados en la fisiología, bench research o first principles (*****)

Se debe añadir un signo menos (-) para indicar que el nivel de evidencia no es concluyente si:

- Ensayo clínico aleatorizado con intervalo de confianza amplio y no estadísticamente significativo.
- Revisión sistemática con heterogeneidad estadísticamente significativa.

(\*) Cuando todos los pacientes mueren antes de que un determinado tratamiento esté disponible, y con él algunos pacientes sobreviven, o bien cuando algunos pacientes morían antes de su disponibilidad, y con él no muere ninguno.

(\*\*) Por ejemplo, con seguimiento inferior al 80%.

(\*\*\*) El término outcomes research hace referencia a estudios de cohortes de pacientes con el mismo diagnóstico en los que se relacionan los eventos que suceden con las medidas terapéuticas que reciben.

(\*\*\*\*) Estudio de cohortes: sin clara definición de los grupos comparados y/o sin medición objetiva de las exposiciones y eventos (preferentemente ciega) y/o sin identificar o controlar adecuadamente variables de confusión conocidas y/o sin seguimiento completo y suficientemente prolongado. Estudio de casos y controles: sin clara definición de los grupos comparados y/o sin medición objetiva de las exposiciones y eventos (preferentemente ciega) y/o sin identificar o controlar adecuadamente variables de confusión conocidas.

(\*\*\*\*\*) El término first principles hace referencia a la adopción de determinada práctica clínica basada en principios fisiopatológicos.

Tabla 3 Grados de recomendación (CEBM)

<b>Grados de recomendación (CEBM)</b>	
<b>Grado de recomendación</b>	<b>Nivel de evidencia</b>
<b>A</b>	Estudios de nivel 1
<b>B</b>	Estudios de nivel 2-3, o extrapolación de estudios de nivel 1
<b>C</b>	Estudios de nivel 4, o extrapolación de estudios de nivel 2-3
<b>D</b>	Estudios de nivel 5, o estudios no concluyentes de cualquier nivel.

La extrapolación se aplica cuando nuestro escenario clínico tiene diferencias importantes respecto a la situación original del estudio.

Tabla 4 Nivel de evidencia y grado de recomendación de la bibliografía del protocolo

Artículo científico	Nivel de Evidencia	Grado de recomendación
9. Máspero J. Reslizumab in the treatment of inadequately controlled asthma in adults and adolescents with elevated blood eosinophils: clinical trial evidence and future prospects. <i>Therapeutic Advances in Respiratory Disease</i> . agosto de 2017;11(8):311-25.	Nivel 1a	Grado de recomendación A
16. Cardet JC, Israel E. Update on reslizumab for eosinophilic asthma. <i>Expert Opinion on Biological Therapy</i> . 3 de octubre de 2015;15(10):1531-9.	Nivel 1a	
17. Li J, Wang F, Lin C, Du J, Xiao B, Du C, et al. The efficacy and safety of reslizumab for inadequately controlled asthma with elevated blood eosinophil counts: A systematic review and meta-analysis. <i>Journal of Asthma</i> . 16 de marzo de 2017;54(3):300-7.	Nivel 1a	
18. Bjermer L, Lemiere C, Maspero J, Weiss S, Zangrilli J, Germinaro M. Reslizumab for Inadequately Controlled Asthma With Elevated Blood Eosinophil Levels. <i>Chest</i> . octubre de 2016;150(4):789-98.	Nivel 1b	
19. Hilvering B, Xue L, Pavord ID. Evidence for the efficacy and safety of anti-interleukin-5 treatment in the management of refractory eosinophilic asthma. <i>Therapeutic Advances in Respiratory Disease</i> . agosto de 2015;9(4):135-45	Nivel 1a	
20. Antoniu SA. Benralizumab as a potential treatment of asthma. <i>Expert Opinion on Biological Therapy</i> . 3 de julio de 2017;17(7):895-900.	Nivel 1a	
21. FitzGerald JM, Bleecker ER, Nair P, Korn S, Ohta K, Lommatzsch M, et al. Benralizumab, an anti-interleukin-5 receptor $\alpha$ monoclonal antibody, as add-on treatment for patients with severe, uncontrolled, eosinophilic asthma (CALIMA): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. <i>The Lancet</i> . octubre de 2016;388(10056):2128-41.	Nivel 1b	
22. Menzella F, Lusuardi M, Galeone C, Facciolongo N, Zucchi L. The clinical profile of benralizumab in the management of	Nivel 1a	



severe eosinophilic asthma. Therapeutic Advances in Respiratory Disease. diciembre de 2016;10(6):534-48		Grado de recomendación A
23. Ortega HG, Liu MC, Pavord ID, Brusselle GG, FitzGerald JM, Chetta A, et al. Mepolizumab Treatment in Patients with Severe Eosinophilic Asthma. New England Journal of Medicine. 25 de septiembre de 2014;371(13):1198-207.	Nivel 1b	
24. Kornmann O, Watz H, Fuhr R, Krug N, Erpenbeck VJ, Kaiser G. Omalizumab in patients with allergic (IgE-mediated) asthma and IgE/bodyweight combinations above those in the initially approved dosing table. Pulmonary Pharmacology & Therapeutics. agosto de 2014;28(2):149-53	Nivel 1b	
25. Domingo C. Omalizumab for Severe Asthma: Efficacy Beyond the Atopic Patient Drugs. abril de 2014;74(5):521-33.	Nivel 1a	
26. Ohta K, Nagase H, Suzukawa M, Ohta S. Antibody therapy for the management of severe asthma with eosinophilic inflammation. International Immunology. julio de 2017;29(7):337-43.	Nivel 1a	
27. Lai T, Wang S, Xu Z, Zhang C, Zhao Y, Hu Y, et al. Long-term efficacy and safety of omalizumab in patients with persistent uncontrolled allergic asthma: a systematic review and meta-analysis. Scientific Reports [Internet]. julio de 2015	Nivel 1a	

Al tratarse de un protocolo novedoso, en algunas ocasiones no existe evidencia suficiente para realizar recomendaciones.

### 3.4 Proceso de validación del protocolo.

El protocolo realizado en este trabajo será revisado por el Servicio de Alergología del Hospital General Universitario de Castellón, así como por los servicios de neumología y farmacia del mismo hospital.

Los autores del protocolo descrito a continuación declaran no tener ningún conflicto de intereses en la realización del mismo.

## 4 PROTOCOLO

### 4.1 Indicaciones fármacos biológicos en el asma

Es importante tener en cuenta que las terapias biológicas actúan sobre vías patogénicas específicas, y por lo tanto debería determinarse el perfil individual de alteraciones fisiopatológicas predominante en cada paciente para prescribir el tratamiento más adecuado en cada caso.

Aproximadamente el 10-20% de los pacientes con asma no responden a terapias basadas en pautas máximas y son responsables aproximadamente del 80% de los costos económicos de la enfermedad debido al aumento de exacerbaciones, hospitalizaciones, morbilidad y mortalidad. Para obtener los mayores beneficios, los nuevos tratamientos se enfocan idealmente en los mecanismos fisiopatológicos básicos responsables de la morbilidad del asma. <sup>[15]</sup>

Los pacientes con un asma grave no controlado (cuyos criterios han sido comentados anteriormente en el punto 1.9) en los que hayan sido descartados otros procesos como causa del mal control, (mala adherencia, técnica de inhalación inadecuada, presencia de tabaquismo y la existencia de comorbilidades que puedan agravar la enfermedad) serán posibles candidatos al tratamiento con una terapia biológica.

Los fenotipos en los que se ha encontrado respuesta a determinados fármacos biológicos han sido el fenotipo de asma eosinofílico (reslizumab, benralizumab y mepolizumab) y el fenotipo de asma alérgico (omalizumab), ambos definidos en el punto 1.10.

En los últimos años se han realizado numerosos estudios con los fármacos anteriormente nombrados para identificar los pacientes con mayor probabilidad de tener un beneficio con el tratamiento biológico.

Un **biomarcador** es cualquier característica que se puede medir y evaluar objetivamente como un indicador de procesos biológicos normales, procesos patológicos o respuestas asociadas con una intervención terapéutica. <sup>[6]</sup>

Un **biomarcador predictivo** identifica a los pacientes que probablemente se beneficien del tratamiento o identifique a los pacientes que tienen pocas probabilidades de responder, lo que influye en las decisiones clínicas. <sup>[6]</sup>

#### 4.1.1 Reslizumab.

Anticuerpo monoclonal humanizado con alta afinidad por la IL-5, evitando su unión a un receptor específico, impidiendo la maduración y supervivencia de los eosinófilos. <sup>[9, 16, 17, 19]</sup>

Está indicado en pacientes con asma eosinofílica grave (escalón 5-6) y no controlada.

Biomarcadores predictivos:

- Eosinófilos en esputo >3% <sup>[16]</sup> ó
- Eosinófilos en sangre >400 células/uL. <sup>[9, 16, 17, 18]</sup>

Reslizumab se asocia a mejoras en la tasa de exacerbaciones, en el volumen espiratorio forzado en 1 s, en los síntomas del asma y significantes reducciones en los recuentos de eosinófilos. <sup>[9, 17, 18, 19]</sup>

La dosis recomendada depende del peso corporal y se administra cada 4 semanas, vía intravenosa.

Insuficiencia hepática leve, insuficiencia renal leve o moderada, o el uso concomitante de antagonistas de leucotrienos corticosteroides no afecta significativamente el perfil farmacocinético de reslizumab. <sup>[9]</sup>

#### **4.1.2 Benralizumab.**

Anticuerpo monoclonal humanizado que se une con alta afinidad a la cadena  $\alpha$  del receptor de la IL-5 (IL-5R), lo que da lugar a la inhibición de la activación del receptor mediada por IL5. <sup>[15, 19, 20, 21, 24]</sup> El resultado es una inhibición de la proliferación y maduración de los precursores de células eosinofílicas en la médula ósea y de la migración y activación de las células maduras en los sitios de inflamación <sup>[20]</sup>. Atenúa la eosinofilia a través de la citotoxicidad celular dependiente de Ac. <sup>[10]</sup>

Está indicado en pacientes con asma eosinofílica grave (escalón 5-6) y no controlada.

Biomarcador predictivo:

- > 300 eosinófilos/uL en sangre periférica <sup>[19, 20, 21]</sup>

Debido a su efecto inhibitorio sobre la inflamación inducida por IL-5, benralizumab reduce las tasas de exacerbación y principalmente las tasas de hospitalización relacionadas con el asma en pacientes en quienes, a pesar de las altas dosis de corticosteroides inhalados, la enfermedad sigue estando poco controlada. <sup>[20, 21]</sup>

La dosis recomendada es de 30 mg de benralizumab mediante inyección subcutánea cada 4 semanas para las primeras 3 dosis, y luego cada 8 semanas.

No es necesario ajuste de dosis en insuficiencia renal y/o hepática.

#### **4.1.3 Mepolizumab.**

Es un anticuerpo IgG humanizado que se une a la IL5 con alta afinidad y, por tanto, inhibe su interacción con el receptor de la IL5 expresado en los eosinófilos y, a su vez su proliferación y función. <sup>[13, 19]</sup>

Está indicado en pacientes con asma eosinofílica grave (escalón 5-6) y no controlada.

Biomarcadores predictivos: <sup>[13, 19]</sup>

- >150 eosinófilos /uL en sangre periférica
- >300 eosinófilos/uL en algún momento los últimos 12 meses

El anti-IL-5 reduce drásticamente la eosinofilia en sangre periférica, disminuye el porcentaje de eosinófilos en la médula ósea y disminuye los eosinófilos en todas las pacientes con asma, independientemente de su fenotipo clínico o inflamatorio. <sup>[19]</sup>

Mepolizumab reduce de manera significativa las exacerbaciones del asma y se asocia con mejoras en los marcadores de control del asma, mejorando la calidad de vida. <sup>[23]</sup>

La dosis recomendada de mepolizumab es de 100 mg administrados por vía subcutánea, una vez cada 4 semanas.

No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal o hepática.

#### **4.1.4 Omalizumab.**

Anticuerpo anti-IgE monoclonal humanizado que se une específicamente a la IgE libre del suero e interrumpe la cascada alérgica al prevenir la unión de IgE con los receptores de alta afinidad de los mastocitos, células presentadoras de antígeno y otras células inflamatorias. <sup>[11, 24, 25]</sup>

Omalizumab es el primero y, en la actualidad, el único anticuerpo monoclonal disponible en medicina clínica respiratoria para el tratamiento del asma alérgica moderada y grave. <sup>[11]</sup>

La dosis total de omalizumab que se administra a cada paciente está determinada por la cantidad de IgE basal y el peso corporal, medidos antes de iniciar el tratamiento. El rango de los niveles de IgE sérica total que permiten la administración del fármaco se extiende de 30 a 700 UI / mL <sup>[25, 26, 27]</sup>. En base a estas determinaciones, podrán ser necesarios en cada administración de 75 a 600 mg de omalizumab. Se administra por vía subcutánea cada 2 o 4 semanas. <sup>[26]</sup>

El tratamiento a largo plazo con omalizumab ha demostrado reducir el número de exacerbaciones, el número de visitas a urgencias y la dosis de corticosteroides. <sup>[21, 23, 27]</sup>

No requiere ajustes de dosis en insuficiencia renal o hepática.

## **4.2 Efectos adversos**

En los diferentes estudios que se han realizado sobre estos fármacos se ha evaluado la seguridad y los efectos adversos que han aparecido durante la administración del medicamento o tras el tratamiento prolongado con el mismo. Todas estas reacciones adversas aparecen en la ficha técnica de cada uno de los fármacos y, a continuación, se describen las más frecuentes.

#### **4.2.1 Reslizumab.**

Las reacciones adversas descritos en pacientes tratados con reslizumab más frecuentes han sido:

- Reacciones anafilácticas. Estas reacciones se observan durante la administración del fármaco o en los minutos próximos a la misma.
- Mialgias.
- Elevación de la creatina-fosfocinasa en sangre. Esta elevación es transitoria y no causa síntomas

Todos estos efectos adversos son poco frecuentes.

#### **4.2.2 Benralizumab**

Las relaciones adversas más frecuentes durante el tratamiento son:

- Cefalea,
- Faringitis.

Otros efectos no deseados que pueden sufrir los pacientes son:

- Reacciones de hipersensibilidad,
- Fiebre,
- Reacciones en el lugar de inyección.

#### **4.2.3 Mepolizumab**

Las reacciones adversas más frecuentes durante el tratamiento con mepolizumab son:

- Dolor de cabeza
- Infección del tracto respiratorio inferior
- Infección del tracto urinario
- Faringitis
- Reacción de hipersensibilidad
- Congestión nasal
- Dolor abdominal
- Eczema
- Dolor de espalda
- Reacciones locales en el lugar de la inyección

La anafilaxia es un efecto adverso raro.

#### 4.2.4 Omalizumab

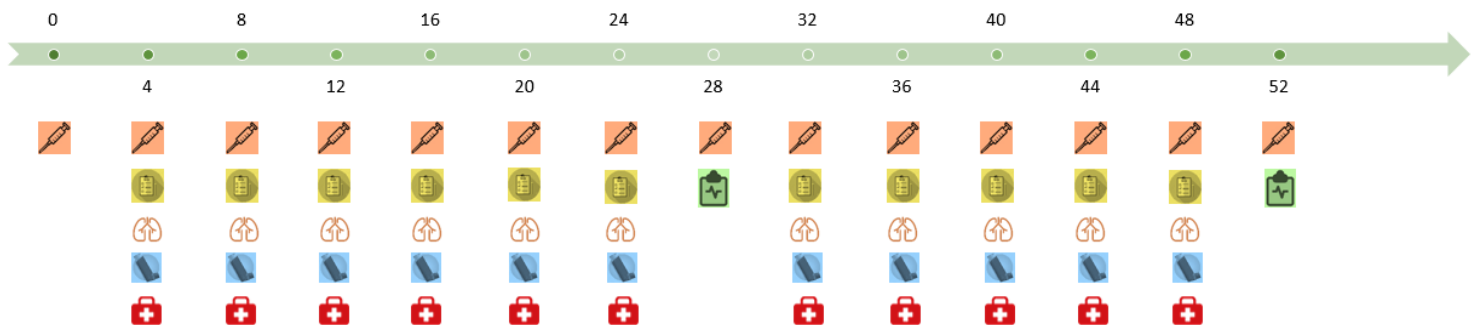
Las reacciones adversas más frecuentes en pacientes que toman omalizumab son las siguientes:

- Cefalea,
- Sinusitis,
- Artralgias,
- Reacciones en el lugar de la inyección,
- Infección del tracto respiratorio superior.

### 4.3 PROTOCOLO








#### 4.3.1 Reslizumab

Está indicado en pacientes con asma eosinofílica grave (escalón 5-6) y no controlada con eosinófilos en sangre >400 células/uL. (Nivel de evidencia 1, Grado de recomendación A)<sup>19, 16, 17, 18]</sup>



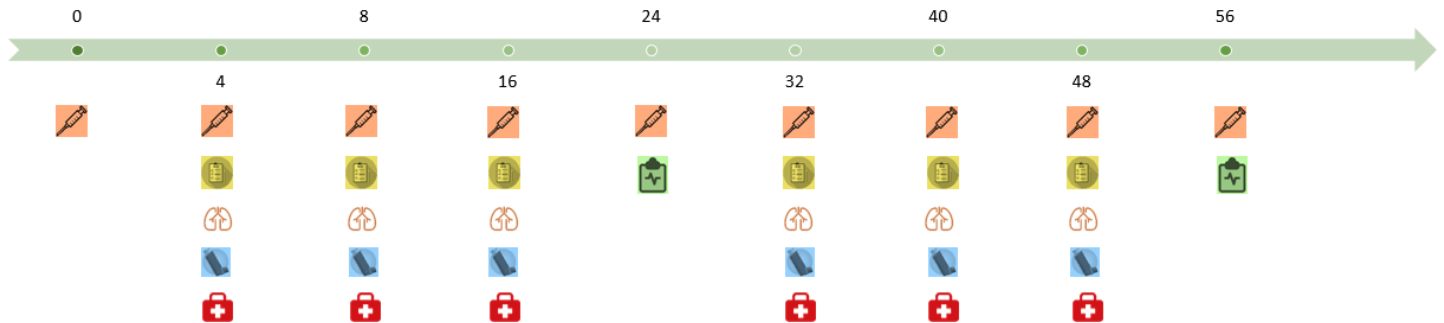
Si se decide continuar con el tratamiento a partir del año (semana 52), se deberá realizar un control de eficacia (📄) cada año.

En el anexo 6 se encuentra toda la información sobre la dosis y la administración del fármaco de manera más detallada.

-  Semana
-  Administración **RESLIZUMAB** (dosis ajustada según peso corporal) vía intravenosa
-  Control eficacia:
  - Espirometría basal forzada
  - Dosis corticoides
  - N<sup>a</sup> exacerbaciones
  - Eosinofilia periférica
  - Cuestionarios: ACT, miniAQLQ, ACQ
-  ACT
-  Espirometría
-  Dosis corticoides
-  Número de exacerbaciones








### 4.3.2 Benralizumab

Está indicado en pacientes con asma eosinofílica grave (escalón 5-6) y no controlada con > 300 eosinófilos/uL en sangre periférica (Nivel de evidencia 1, Grado de recomendación A) <sup>[19, 20, 21]</sup>



Si se decide continuar con el tratamiento a partir del año (semana 52), se deberá realizar un control de eficacia (📄) cada año.

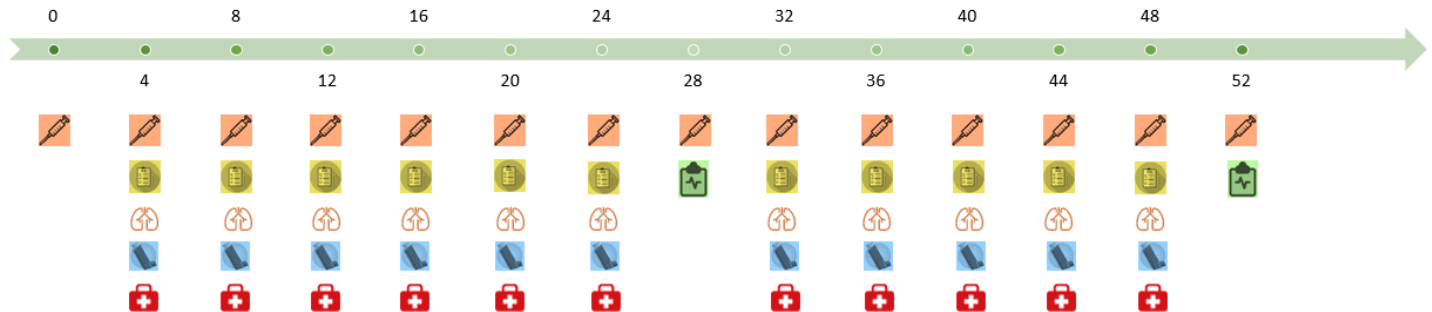
En el anexo 6 se encuentra toda la información sobre la dosis y la administración del fármaco de manera más detallada.

-  Semana
-  Administración **BENRALIZUMAB** 30 mg vía subcutánea
-  Control eficacia:
  - Espirometría basal forzada
  - Dosis corticoides
  - N<sup>a</sup> exacerbaciones
  - Eosinofilia periférica
  - Cuestionarios: ACT, miniAQLQ, ACQ
-  ACT
-  Espirometría
-  Dosis corticoides
-  Número de exacerbaciones



### 4.3.3 Mepolizumab

Está indicado en pacientes con asma eosinofílica grave (escalón 5-6) y no controlada con >150 eosinófilos /uL en sangre periférica ó >300 eosinófilos/uL en algún momento los últimos 12 meses. (Nivel de evidencia 1, Grado de recomendación A)



Si se decide continuar con el tratamiento a partir del año (semana 52), se deberá realizar un control de eficacia (📋) cada año.

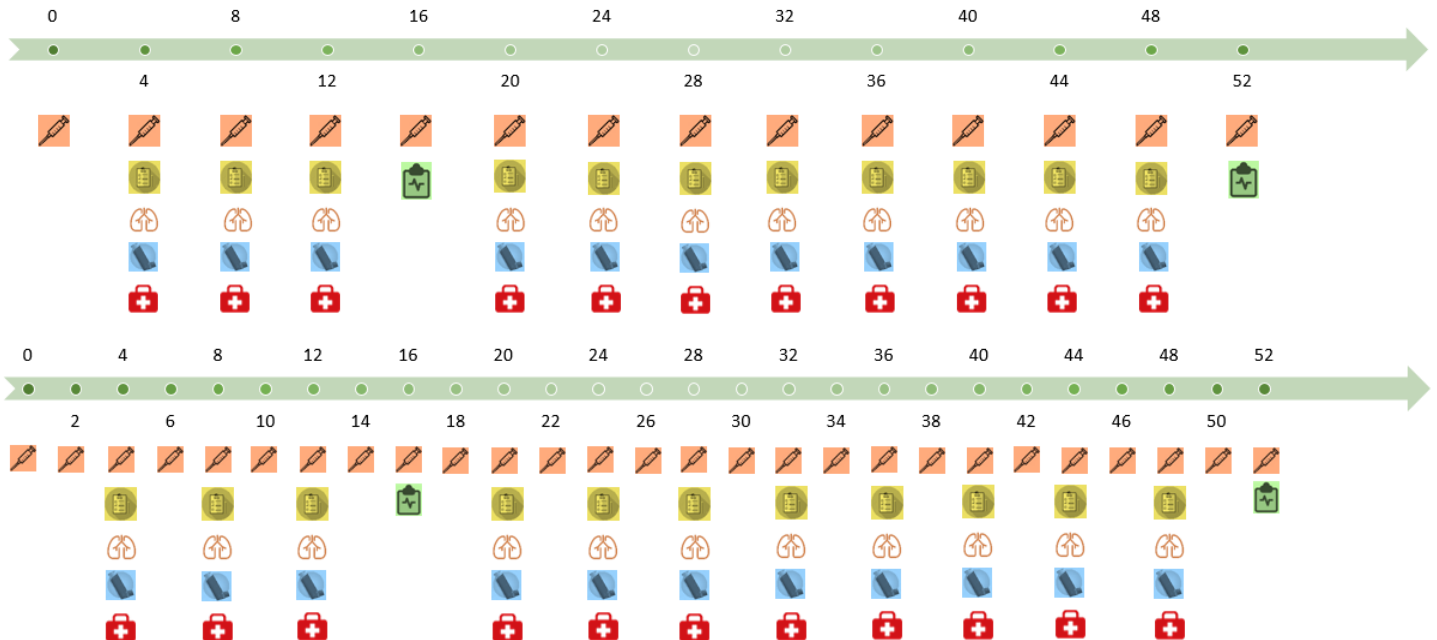
En el anexo 6 se encuentra toda la información sobre la dosis y la administración del fármaco de manera más detallada.

- Semana
- Administración **MEPOLIZUMAB** 100 mg vía subcutánea
- Control eficacia:
  - Espirometría basal forzada
  - Dosis corticoides
  - N<sup>a</sup> exacerbaciones
  - Eosinofilia periférica
  - Cuestionarios: ACT, miniAQLQ, ACQ
- ACT
- Espirometría
- Dosis corticoides
- Número de exacerbaciones

### 4.3.4 Omalizumab








Está indicado en pacientes con asma alérgico grave no controlado con niveles de IgE basales entre 30 - 700 UI/mL. (Nivel de evidencia 1, Grado de recomendación A)

La administración del fármaco puede tener lugar cada 2 o cada 4 semanas.



Si se decide continuar con el tratamiento a partir del año (semana 52), se deberá realizar un control de eficacia (📋) cada año.

En el anexo 6 se encuentra toda la información sobre la dosis y la administración del fármaco de manera más detallada.

-  Semana
-  Administración **OMALIZUMAB** (dosis ajustada según peso corporal y niveles IgE basal) vía intravenosa
-  Control eficacia:
  - Espirometría basal forzada
  - Dosis corticoides
  - N<sup>a</sup> exacerbaciones
  - Cuestionarios: ACT, miniAQLQ, ACQ
-  ACT
-  Espirometría
-  Dosis corticoides
-  Número de exacerbaciones

#### 4.3.5 Medidas de control de eficacia

Una vez administrados los fármacos biológicos se deberá realizar un seguimiento individualizado a cada paciente para evaluar si el tratamiento está siendo efectivo.

En cada visita se llevará a cabo la administración de los distintos fármacos. Además, periódicamente se revisará también el uso de corticoides por parte de los pacientes en las últimas semanas, el número de exacerbaciones que han tenido, y se realizará una espirometría y un ACT. Cada cierto tiempo (dependiendo del fármaco) se realizará un control de eficacia (📊) en el que se tendrá en cuenta: dosis de corticoides, número de exacerbaciones, eosinofilia periférica (excepto en el caso de omalizumab) y cuestionarios (ACT, miniAQLQ, ACQ)

Se considerará que el paciente ha respondido o no al fármaco administrado dependiendo de los criterios que se exponen a continuación y que han sido propuestos por la Dra. Irina Bobolea en el Foro de NucAlergia (Valencia 2019) por la Sección de Alergología y el Instituto Clínico Respiratorio del Hospital Clínic de Barcelona- IdiBAPS. CIBERES (Centro de Investigación Biomédica en Red) (proposición no validada y estandarizada)

##### **Respuesta completa (super-respondedor o respondedor):**

- ACT > 20 (1p)
- 0 exacerbaciones (1 p)
- Reducción >50% de la dosis inicial (0.5 p) / suspensión de CS (1 p)
- Mejoría de la función pulmonar > 200 ml FEV1 (-1 p)

(Máximo 3.5-4 puntos)

##### **Respuesta parcial (intermedia): Mejoría subjetiva acompañada de:**

- Mejoría clínicamente significativa en el ACT pero <20 (0.5 p) y mini-AQLQ (0.5 p).
- Reducción de esteroides orales <50% (0.5).
- Disminución de exacerbaciones > 50% con respecto al año previo (0.5).
- Mejoría en la función pulmonar > clín. relevante ->100 ml pero < 200 ml (0.5).

(Máximo 2,5)

##### **Resultados:**

- Super-respondedor: >3.5 p → continuar
- Respuesta buena: >3 p → continuar
- Respuesta parcial/ intermedia responder: 1-2p → continuar 6 meses más y revalorar
- No respondedor: 0-1 → suspender.

## **5 ANEXOS.**

### **5.1 ANEXO 1.**

#### **5.1.1 Proceso de implantación**

El proceso de implantación será llevado a cabo por el Servicio de Alergología del Hospital General de Castellón. Será necesaria la coordinación de diferentes servicios del mismo hospital, como el Servicio de Neumología y el Servicio de Farmacia. Por tanto, se tratará detalladamente el contenido del protocolo con el personal sanitario de los citados servicios para coordinar las actuaciones de la mejor manera posible.

#### **5.1.2 Proceso de monitoreo y evaluación**

En el protocolo están descritos los diferentes controles que serán realizados a cada paciente con el fin de verificar que el tratamiento es eficaz y está siendo útil para el enfermo.

#### **5.1.3 Proceso de actualización del protocolo**

El protocolo deberá ser revisado cada dos años.

Para ello, se llevará a cabo una nueva búsqueda bibliográfica comparándola con la actual. Se actualizará el protocolo de acuerdo a las nuevas recomendaciones que hayan surgido, revisando antes el nivel de evidencia de las mismas.

Si aparece nueva bibliografía que influya en el protocolo existente de manera significativa, se actualizará aunque no hayan pasado 2 años.

## 5.2 ANEXO 2. Cuestionario de control del asma (ACQ)

Este cuestionario consta de 5 preguntas que se puntúan de 0 a 6.

Se suman los puntos y se divide entre 5.

Según el resultado:

- Menos o igual a 0'75: Control adecuado del asma
- De 0'75 a 1'50: Asma parcialmente controlada
- Más de 1'50: Control inadecuado del asma

1. En promedio, durante la última semana, ¿con qué frecuencia se despertó por la noche debido al asma?

- 0: Nunca
- 1: Casi nunca
- 2: Unas pocas veces
- 3: Varias veces
- 4: Muchas veces
- 5: Muchísimas veces
- 6: Incapaz de dormir

2. En promedio, durante la última semana, ¿cómo fueron de graves los síntomas de asma que tuvo al despertarse por la mañana?

- 0: No tuvo síntomas
- 1: Síntomas muy ligeros
- 2: Síntomas ligeros
- 3: Síntomas moderados
- 4: Síntomas bastante graves
- 5: Síntomas graves
- 6: Síntomas muy graves

3. En promedio, durante la última semana, ¿hasta qué punto el asma le limitó en sus actividades?

- 0: Nada limitado
- 1: Muy poco limitado
- 2: Poco limitado
- 3: Moderadamente limitado
- 4: Muy limitado
- 5: Extremadamente limitado
- 6: Totalmente limitado

4. En promedio, durante la última semana, ¿hasta qué punto notó que le faltaba el aire debido al asma?

- 0: Nada en absoluto
- 1: Muy poco
- 2: Un poco
- 3: Moderadamente
- 4: Bastante
- 5: Mucho
- 6: Muchísimo

5. En promedio, durante la última semana, ¿cuánto tiempo tuvo silbidos o pitidos en el pecho?

- 0: Nunca
- 1: Casi nunca
- 2: Poco tiempo
- 3: Parte del tiempo
- 4: Mucho tiempo
- 5: Casi siempre
- 6: Siempre

### 5.3 ANEXO 3. Test de control del asma (ACT)

**A.** Durante las últimas **4 semanas**, ¿con qué frecuencia le impidió el **asma** llevar a cabo sus actividades en el trabajo, la escuela o el hogar?

1. Siempre
2. Casi siempre
3. Algunas veces
4. Pocas veces
5. Nunca

**B.** Durante las últimas **4 semanas**, ¿con qué frecuencia ha sentido que le faltaba el aire?

1. Más de una al día
2. Una vez al día
3. De tres a seis veces por semana
4. Una o dos veces por semana
5. Nunca

**C.** Durante las últimas **4 semanas**, ¿con qué frecuencia le despertaron por la noche o más temprano de lo habitual por la mañana los síntomas de **asma** (sibilancias/pitos, tos, falta de aire, opresión o dolor en el pecho)?

1. Cuatro noches o más por semana
2. De dos a tres noches por semana
3. Una vez por semana
4. Una o dos veces
5. Nunca

**D.** Durante las últimas **4 semanas**, ¿con qué frecuencia ha utilizado su inhalador de rescate?

1. Tres veces o más al día
2. Una o dos veces al día
3. Dos o tres veces por semana
4. Una vez por semana o menos
5. Nunca

**E.** ¿Cómo calificaría el control de su **asma** durante las últimas **4 semanas**?

1. Nada controlada
2. Mal controlada
3. Algo controlada
4. Bien controlada
5. Totalmente controlada

Resultado:

- Total de 25: control total del asma
- De 20-24: buen control del asma
- 23 o menos: asma no controlada

#### **5.4 ANEXO 4. Cuestionario de calidad de vida del asma en adultos autoadministrado. (AQLQ)**

Nos gustaría que pensara en cómo el asma limita su vida. Sobre todo, estamos interesados en las actividades o cosas que Ud. Continúa haciendo pero que se ven limitadas debido al asma. Puede sentirse limitado porque estas actividades o cosas las hace con menos frecuencia, o no las hace tan bien, o disfruta menos cuando las hace. Tienen que ser actividades frecuentes e importantes en su vida diaria. También han de ser actividades que Ud. pretenda llevar a cabo regularmente a lo largo del estudio.

Por favor, piense en todas las actividades o cosas que Ud. ha hecho durante las dos últimas semanas, en las cuales se sintió limitado debido al asma.

Esta es una lista de actividades o cosas en las cuales algunas personas con asma están limitadas. Esperamos que esto le ayude a identificar las 5 actividades más importantes en las que Ud. se ha sentido limitado por el asma durante las 2 últimas semanas.

- |   |   |
|---|---|
| <b>1.</b> Ir en bicicleta                         | <b>16.</b> Hacer la compra                                      |
| <b>2.</b> Lavar el coche                          | <b>17.</b> Cantar   |
| <b>3.</b> Bailar                                  | <b>18.</b> Hacer su vida social normal (salir, etc.)            |
| <b>4.</b> Hacer bricolaje                         | <b>19.</b> Tener relaciones sexuales                            |
| <b>5.</b> Hacer las tareas del hogar              | <b>20.</b> Dormir   |
| <b>6.</b> Trabajar en el jardín o en el huerto    | <b>21.</b> Hablar   |
| <b>7.</b> Darse prisa                             | <b>22.</b> Subir corriendo las escaleras o correr cuesta arriba |
| <b>8.</b> Correr, hacer ejercicio o hacer footing | <b>23.</b> Cocinar  |
| <b>9.</b> Reír                                    | <b>24.</b> Visitar a amigos o familiares                        |
| <b>10.</b> Fregar el suelo                        | <b>25.</b> Pasear   |
| <b>11.</b> Cortar el césped                       | <b>26.</b> Subir las escaleras o subir una cuesta (sin correr)  |
| <b>12.</b> Jugar con animales domésticos          | <b>27.</b> Jugar a la petanca o a los bolos                     |
| <b>13.</b> Jugar con niños                        | <b>28.</b> Conducir   |
| <b>14.</b> Hacer deporte                          |   |
| <b>15.</b> Hacer su trabajo                       |   |

Por favor escriba a continuación sus 5 actividades más importantes en las líneas en blanco que siguen a los números 1 al 5 y díganos hasta qué punto el asma le ha limitado en cada actividad durante las últimas 2 semanas poniendo una cruz en la respuesta adecuada.

¿CUÁN LIMITADO HA ESTADO DURANTE LAS ÚLTIMAS 2 SEMANAS EN ESTAS ACTIVIDADES?

	Totalmente limitado	Extremadamente limitado	Muy limitado	Moderadamente limitado	Algo limitado	Poco limitado	Nada limitado	No he hecho la actividad
	1	2	3	4	5	6	7	
1_____								
2_____								
3_____								
4_____								
5_____								

¿CUÁNTO MALESTAR O AGOBIO HA SENTIDO DURANTE LAS ÚLTIMAS DOS SEMANAS?

	Muchísimo	Mucho	Bastante	Moderado	Algo	Muy poco	Nada
	1	2	3	4	5	6	7
6. ¿Cuánto malestar o agobio ha sentido durante las últimas 2 semanas como resultado de opresión en el pecho durante las últimas 2 semanas?							

EN GENERAL, ¿CON QUÉ FRECUENCIA DURANTE LAS ÚLTIMAS 2 SEMANAS:

	Siempre	Casi siempre	Gran parte del tiempo	Parte del tiempo	Poco tiempo	Casi nunca	Nunca
	1	2	3	4	5	6	7
7. Se ha sentido preocupado por tener asma?							



8. Notó que le faltaba el aire debido al asma?							
9. Tuvo síntomas de asma por haber estado expuesto al humo de tabaco?							
10. Sintió silbidos o pitos en el pecho?							
11. Sintió que tenía que evitar una situación o un lugar debido al humo del tabaco?							

¿CUÁNTO MALESTAR O AGOBIO HA SENTIDO DURANTE LAS ÚLTIMAS 2 SEMANAS?

	Muchísimo	Mucho	Bastante	Moderado	Algo	Muy poco	Nada
	1	2	3	4	5	6	7
12. ¿Cuánto malestar o agobio ha sentido durante las últimas 2 semanas debido a la tos?							

EN GENERAL, ¿CON QUÉ FRECUENCIA DURANTE LAS ÚLTIMAS 2 SEMANAS:

	Siempre	Casi siempre	Gran parte del tiempo	Parte del tiempo	Poco tiempo	Casi nunca	Nunca
	1	2	3	4	5	6	7
13. Se sintió frustrado o irritado debido al asma?							
14. Notó ahogo?							

15. Se sintió preocupado por tener que tomar medicación debido al asma?							
16. Sintió la necesidad de carraspear o aclararse la garganta?							
17. Tuvo síntomas de asma por estar en lugares donde había polvo?							
18. Notó dificultad para sacar el aire debido al asma?							
19. Sintió que tenía que evitar una situación o lugar debido al polvo?							
20. Se despertó por la mañana con síntomas de asma?							
21. Tuvo miedo de no tener a mano su medicación para el asma?							
22. Sintió molestias por tener la respiración pesada y profunda?							
23. Tuvo síntomas de asma debido al tiempo o a la contaminación atmosférica?							
24. Se ha despertado por la noche debido al asma?							

25. Ha tenido que dejar de salir de casa o ha salido menos debido al tiempo o la contaminación atmosférica?							
26. Tuvo síntomas de asma debido a olores fuertes o perfumes?							
27. Tuvo miedo de quedarse sin respiración?							
28. Sintió que tenía que evitar una situación o un lugar debido a olores fuertes o perfumes?							
29. Tuvo problemas para dormir bien por la noche debido al asma?							
30. Notó que tenía que hacer un gran esfuerzo para poder respirar?							

¿EN QUÉ MEDIDA HA ESTADO LIMITADO DURANTE LAS ÚLTIMAS 2 SEMANAS?

	La mayoría de actividades	Muchas	Algunas	Pocas	Muy pocas	Casi ninguna	Ninguna
	1	2	3	4	5	6	7
31. Piense en todas las actividades o cosas que le hubiera gustado hacer durante las últimas 2 semanas.							

¿Cuántas de esas actividades o cosas no ha podido hacer debido al asma?							
	Total-mente limitado	Extremada-mente limitado	Muy limitado	Modera-damente limitado	Algo limitado	Poco limitado	Nada limitado
	1	2	3	4	5	6	7
32. En general, ¿en qué medida el asma le ha limitado en todas las actividades o cosas que ha hecho en las últimas 2 semanas?							

## 5.5 ANEXO 5. Cuestionario de calidad de vida del asma en adultos autoadministrado – versión reducida. (Mini-AQLQ)

EN GENERAL, ¿CON QUÉ FRECUENCIA DURANTE LAS 2 ÚLTIMAS SEMANAS:

	Siempre	Casi siempre	Gran parte del tiempo	Parte del tiempo	Poco tiempo	Nunca
1. ¿NOTÓ QUE EL FALTABA EL AIRE debido al asma?	1	2	3	4	5	7
2. ¿Sintió que le molestaba el POLVO, o tuvo que evitar un lugar debido al POLVO?	1	2	3	4	5	7
3. ¿Se sintió FRUSTRADO O IRRITADO debido al asma?	1	2	3	4	5	7
4. ¿Sintió molestias debido a la TOS?	1	2	3	4	5	7
5. ¿TUVO MIEDO DE NO TENER A MANO SU MEDICACIÓN PARA EL ASMA?	1	2	3	4	5	7
6. ¿Notó una sensación de AHOGO U OPRESIÓN EN EL PECHO?	1	2	3	4	5	7
7. ¿Sintió que le molestaba el HUMO DEL TABACO, o tuvo que evitar un lugar debido al	1	2	3	4	5	7

HUMO DEL TABACO?						
8. ¿Tuvo DIFICULTADES PARA DORMIR BIEN POR LA NOCHE debido al asma?	1	2	3	4	5	7
9. ¿Se sintió preocupado por el asma?	1	2	3	4	5	7
10. ¿Sintió SILBIDOS o PITOS en el pecho?	1	2	3	4	5	7
11. ¿Sintió que le molestaba o tuvo que evitar salir de casa debido AL TIEMPO O A LA CONTAMINACIÓN ATMOSFÉRICA?	1	2	3	4	5	7

¿HASTA QUÉ PUNTO EL ASMA LE HA LIMITADO PARA HACER ESTAS ACTIVIDADES DURANTE LAS ÚLTIMAS DOS SEMANAS?

	Totalmente limitado	Extremadamente limitado	Muy limitado	Moderadamente limitado	Algo limitado	Poco limitado	Nada limitado
12. ESFUERZOS INTENSOS (como darse prisa, hacer ejercicio, subir escalera corriendo, hacer deporte)	1	2	3	4	5	6	7

13. ESFUERZOS MODERADOS (como caminar, hacer las tareas del hogar, trabajar en el jardín o en el huerto, hacer la compra, subir escaleras sin correr)	1	2	3	4	5	6	7
14. ACTIVIDADES SOCIALES (como hablar, jugar con niños/animales domésticos, visitar a amigos/familiares)	1	2	3	4	5	6	7
15. ACTIVIDADES RELACIONADAS CON SU TRABAJO (*)	1	2	3	4	5	6	7

*(\*) Si no está trabajando, responda a esta pregunta pensando en las tareas que tiene que hacer la mayoría de los días.*

## 5.6 ANEXO 6. Posología y forma de administración.

### 5.6.1 Reslizumab

- Pacientes de menos de 35 kg o más de 199 kg → 3 mg/kg de peso corporal. El volumen (en ml) que es necesario obtener del (de los) vial(es) se debe calcular de la siguiente manera: 0,3 x peso corporal del paciente (en kg).
- Pacientes entre 35 kg y 199 kg → pauta posológica referida a viales de la tabla que figura a continuación. La dosis recomendada se basa en el peso corporal del paciente y solo se debe ajustar si se producen cambios importantes en el peso corporal.

Tabla 5 Dosis administrada según peso corporal

Peso corporal (kg)	Dosis total de reslizumab (mg)	Número de cada vial**	
		Viales con 10 ml de concentrado (100 mg de reslizumab)	Viales con 2,5 ml de concentrado (25 mg de reslizumab)
35-41	100	1	0
42-49	125	1	1
50-58	150	1	2
59-66	175	1	3
67-74	200	2	0
75-83	225	2	1
84-91	250	2	2
92-99	275	2	3
100-108	300	3	0
109-116	325	3	1
117-124	350	3	2
125-133	375	3	3
134-141	400	4	0
142-149	425	4	1
150-158	450	4	2
159-166	475	4	3
167-174	500	5	0
175-183	525	5	1
184-191***	550	5	2
192-199***	575	5	3

**Esta pauta posológica está basada en una dosis máxima de 3 mg/kg.**  
**\*\* Se debe utilizar el volumen nominal de los viales (10 ml o 2,5 ml para cada vial).**  
**\*\*\* No se han estudiado pacientes de más de 188 kg de peso.**

Si se omite una perfusión de reslizumab en la fecha planeada, se debe reanudar el tratamiento lo antes posible con la dosis y la pauta de administración indicadas. No se debe administrar una dosis doble para compensar una dosis omitida.

La administración de reslizumab se realiza vía intravenosa.



### 5.6.2 Benralizumab

La dosis recomendada es de 30 mg de benralizumab mediante inyección subcutánea cada 4 semanas para las 3 primeras dosis y luego cada 8 semanas. Si se olvida una inyección en la fecha planificada, la dosificación debe reanudarse tan pronto como sea posible en la pauta posológica indicada; no debe administrarse una dosis doble.

### 5.6.3 Mepolizumab

La dosis recomendada de mepolizumab es de 100 mg administrados por vía subcutánea, una vez cada 4 semanas.

Se administra solamente mediante inyección subcutánea, y se debe administrar por un profesional sanitario. Puede inyectarse en la parte superior del brazo, en el muslo, o en el abdomen. Antes de la administración se debe reconstituir el polvo, y utilizar la solución reconstituida inmediatamente.

### 5.6.4 Omalizumab

*Tabla 6. Conversión de la dosis al número de jeringas, número de inyecciones y volumen de inyección total para cada administración*

Dosis (mg)	Número de jeringas		Número de inyecciones	Volumen total de inyección (ml)
	75 mg	150 mg		
<b>75</b>	1	0	1	0,5
<b>150</b>	0	1	1	1,0
<b>225</b>	1	1	2	1,5
<b>300</b>	0	2	2	2,0
<b>375</b>	1	2	3	2,5
<b>450</b>	0	3	3	3,0
<b>525</b>	1	3	4	3,5
<b>600</b>	0	4	4	4,0

Tabla 7. ADMINISTRACIÓN CADA 4 SEMANAS. Dosis (miligramos por dosis) administrada por inyección subcutánea cada 4 semanas

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

Tabla 8. ADMINISTRACIÓN CADA 2 SEMANAS. Dosis (miligramos por dosis) administrada por inyección subcutánea cada 2 semanas

	Peso corporal (kg)									
IgE basal (UI/ml)	20-25	25-30	30-40	40-50	50-60	60-70	70-80	80-90	>90	>125
5	0	0	0	0	0	0	0	0	-125	-150
<b>30-100</b>	ADMINISTRACIÓN CADA 4 SEMANAS									
<b>&gt;100-200</b>	VER TABLA 2									
<b>0</b>										
<b>&gt;200-300</b>										375
<b>0</b>									450	525
<b>&gt;300-400</b>							375	375	525	600
<b>0</b>							375	450	450	600
<b>&gt;400-500</b>		225			375	450	450	525		
<b>0</b>	225	225	300	375	450	450	525	600		
<b>&gt;500-600</b>	225	225	300	375	450	525	600			
<b>0</b>	225	300	375	450	525	600				
<b>&gt;600-700</b>	225	300	375	450	600					
<b>0</b>	225	300	375	450	600					
<b>&gt;700-800</b>	300	300	450	525	600	NO ADMINISTRAR – no se dispone de datos para la recomendación de dosis				
<b>1200</b>	300	375	450	525						
<b>&gt;1200-1300</b>	300	375	525	600						
<b>1500</b>										

## **AGRADECIMIENTOS**

Al Servicio de Alergología del Hospital General Universitario de Castellón por dejarme participar en este proyecto. En especial, a Ernesto Enrique Miranda, Jefe de Servicio, por su implicación y dedicación como tutor en este trabajo.

Al resto de personas que han participado de manera directa o indirecta, y han contribuido para que este proyecto se haya podido llevar a cabo.

A mis hermanas, Marta y Rocío, por la ayuda y el apoyo recibidos durante la realización de este trabajo y a lo largo de estos 6 años.

## 6 BIBLIOGRAFÍA

1. OMS. Asma [Internet]. Disponible en: <https://www.who.int/respiratory/asthma/es/>
2. Chivato Pérez T, Antépara Ercoreca I. Recomendaciones y algoritmos de práctica clínica de la Sociedad Española de Alergología e Inmunología Clínica. Madrid: Esqualmás 5; 2010.
3. Bleecker ER, FitzGerald JM, Chanez P, Papi A, Weinstein SF, Barker P, et al. Efficacy and safety of benralizumab for patients with severe asthma uncontrolled with high-dosage inhaled corticosteroids and long-acting  $\beta$ 2-agonists (SIROCCO): a randomised, multicentre, placebo-controlled phase 3 trial. *The Lancet*. octubre de 2016;388(10056):2115-27.
4. GEMA (Guía Española del Manejo del Asma) [Internet]. 2018. Disponible en: [www.gemaasma.com](http://www.gemaasma.com)
5. Global Strategy for Asthma Management and Prevention [Internet]. 2018. Disponible en: [www.ginasthma.org](http://www.ginasthma.org)
6. Yancey SW, Keene ON, Albers FC, Ortega H, Bates S, Bleecker ER, et al. Biomarkers for severe eosinophilic asthma. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. diciembre de 2017;140(6):1509-18.
7. Wang F-P, Xiong X-F, Liu T, Li S-Y, Cheng D-Y, Mao H. Anti-interleukin 5 Therapy for Eosinophilic Asthma: a Meta-analysis of Randomized Clinical Trials. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*. abril de 2018;54(2):318-30.
8. Bel EH, Wenzel SE, Thompson PJ, Prazma CM, Keene ON, Yancey SW, et al. Oral Glucocorticoid-Sparing Effect of Mepolizumab in Eosinophilic Asthma. *New England Journal of Medicine*. 25 de septiembre de 2014;371(13):1189-97.
9. Máspero J. Reslizumab in the treatment of inadequately controlled asthma in adults and adolescents with elevated blood eosinophils: clinical trial evidence and future prospects. *Therapeutic Advances in Respiratory Disease*. agosto de 2017;11(8):311-25.
10. Abraham I, Alhossan A, Lee CS, Kutbi H, MacDonald K. 'Real-life' effectiveness studies of omalizumab in adult patients with severe allergic asthma: systematic review. *Allergy*. mayo de 2016;71(5):593-610.

11. Kupryś-Lipińska I, Molińska K, Kuna P. The effect of omalizumab on eosinophilic inflammation of the respiratory tract in patients with allergic asthma. *Pneumonologia i Alergologia Polska*. 19 de julio de 2016;84(4):232-43.
12. Nair P, Wenzel S, Rabe KF, Bourdin A, Lugogo NL, Kuna P, et al. Oral Glucocorticoid-Sparing Effect of Benralizumab in Severe Asthma. *New England Journal of Medicine*. 22 de junio de 2017;376(25):2448-58.
13. Leung E, Al Efraij K, FitzGerald J. The safety of mepolizumab for the treatment of asthma. *Expert Opinion on Drug Safety*. 4 de marzo de 2017;16(3):397-404.
14. Quirce S, Bobolea I, Domínguez-Ortega J, Barranco P. Futuras terapias biológicas en el asma. *Archivos de Bronconeumología*. agosto de 2014;50(8):355-61.
15. Khorasanizadeh M, Eskian M, Assa'ad AH, Camargo Jr. CA, Rezaei N. Efficacy and Safety of Benralizumab, a Monoclonal Antibody against IL-5R $\alpha$ , in Uncontrolled Eosinophilic Asthma. *International Reviews of Immunology*. 3 de julio de 2016;35(4):294-311.
16. Cardet JC, Israel E. Update on reslizumab for eosinophilic asthma. *Expert Opinion on Biological Therapy*. 3 de octubre de 2015;15(10):1531-9.
17. Li J, Wang F, Lin C, Du J, Xiao B, Du C, et al. The efficacy and safety of reslizumab for inadequately controlled asthma with elevated blood eosinophil counts: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Asthma*. 16 de marzo de 2017;54(3):300-7.
18. Bjermer L, Lemiere C, Maspero J, Weiss S, Zangrilli J, Germinaro M. Reslizumab for Inadequately Controlled Asthma With Elevated Blood Eosinophil Levels. *Chest*. octubre de 2016;150(4):789-98.
19. Hilvering B, Xue L, Pavord ID. Evidence for the efficacy and safety of anti-interleukin-5 treatment in the management of refractory eosinophilic asthma. *Therapeutic Advances in Respiratory Disease*. agosto de 2015;9(4):135-45.
20. Antoniu SA. Benralizumab as a potential treatment of asthma. *Expert Opinion on Biological Therapy*. 3 de julio de 2017;17(7):895-900.
21. FitzGerald JM, Bleecker ER, Nair P, Korn S, Ohta K, Lommatzsch M, et al. Benralizumab, an anti-interleukin-5 receptor  $\alpha$  monoclonal antibody, as add-on treatment for patients with severe, uncontrolled, eosinophilic asthma (CALIMA): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *The Lancet*. octubre de 2016;388(10056):2128-41.

22. Menzella F, Lusuardi M, Galeone C, Facciolongo N, Zucchi L. The clinical profile of benralizumab in the management of severe eosinophilic asthma. *Therapeutic Advances in Respiratory Disease*. diciembre de 2016;10(6):534-48.
23. Ortega HG, Liu MC, Pavord ID, Brusselle GG, FitzGerald JM, Chetta A, et al. Mepolizumab Treatment in Patients with Severe Eosinophilic Asthma. *New England Journal of Medicine*. 25 de septiembre de 2014;371(13):1198-207.
24. Kornmann O, Watz H, Fuhr R, Krug N, Erpenbeck VJ, Kaiser G. Omalizumab in patients with allergic (IgE-mediated) asthma and IgE/bodyweight combinations above those in the initially approved dosing table. *Pulmonary Pharmacology & Therapeutics*. agosto de 2014;28(2):149-53.
25. Domingo C. Omalizumab for Severe Asthma: Efficacy Beyond the Atopic Patient? *Drugs*. abril de 2014;74(5):521-33.
26. Ohta K, Nagase H, Suzukawa M, Ohta S. Antibody therapy for the management of severe asthma with eosinophilic inflammation. *International Immunology*. julio de 2017;29(7):337-43.
27. Lai T, Wang S, Xu Z, Zhang C, Zhao Y, Hu Y, et al. Long-term efficacy and safety of omalizumab in patients with persistent uncontrolled allergic asthma: a systematic review and meta-analysis. *Scientific Reports [Internet]*. julio de 2015 Disponible en: <http://www.nature.com/articles/srep08191>