



DOCUMENTO DE POSICION STNBA

ASMA GRAVE

Autores. Definición y Diagnóstico: Rosenbaum Teresita; Zunino Sergio.
Fenotipificación: Franchi María Eugenia; Lancellotti Diana; Piumatti Fernando.
Tratamiento: Silva Damián; Pellegrino Gastón; Zwiener Ricardo.
Consultor Experto: Gabriel García.
Coordinación: Gando Sebastián; Ferreiro Sebastián.

1. DEFINICIÓN Y DIAGNÓSTICO DE ASMA GRAVE.

- 1.1. Conceptos generales y definiciones.
- 1.2. Diagnóstico de asma grave no controlada.

2. FENOTIPIFICACIÓN DEL PACIENTE CON ASMA GRAVE NO CONTROLADA.

- 2.1. Definición y fundamentación.
- 2.2. Características clínicas.
- 2.3. Exámenes complementarios como biomarcadores.
- 2.4. Uso de imágenes en fenotipificación.
- 2.5. Integración de biomarcadores.
- ... algoritmo de fenotipificación

3. TRATAMIENTO DEL ASMA GRAVE NO CONTROLADA CON BIOLÓGICOS.

- 3.1. Biológicos / Ac monoclonales disponibles en Argentina.
- 3.2. Selección del biológico.
... algoritmo de selección del biológico
- 3.3. Control del paciente, criterios de remisión y *switch* del agente.
- 3.4. Dosificación.

REFERENCIA BIBLIOGRÁFICAS

1. DEFINICION Y DIAGNÓSTICO DE ASMA GRAVE.

1.1. Conceptos generales y definiciones.

Se define **asma grave** a la presencia de asma que requiere tratamiento con alta dosis de medicación controladora para su manejo. Se entiende como alta dosis de medicación controladora el uso de corticoides inhalados en altas dosis asociados con al menos un agente broncodilatador de acción prolongada (por ejemplo, agente beta agonista de acción larga -LABA-) ¹. Más recientemente, se propuso agregar a esta definición el uso de dos broncodiladores de acción larga (por ejemplo, LABA + agente antagónico muscarínico -LAMA-) constituyendo el uso de “triple terapia inhalatoria” ²⁻³. Por supuesto, ella incluye el uso de corticoides inhalados en altas dosis. El uso de corticoides orales de mantenimiento para intentar prevenir el control de la enfermedad, también se incluye en esta definición ¹⁻³.

Se define **asma grave no controlada** a la presencia de un paciente sin control de su enfermedad a pesar del tratamiento “máximo” arriba mencionado.

La falta de control de la enfermedad, llamada **asma no controlada**, puede valorarse a través de las siguientes características: 1) el estado clínico del paciente; 2) la ocurrencia de exacerbaciones; 3) la función pulmonar ². Los dos parámetros más relevantes son los dos primeros, si bien el tercer elemento es un factor adicional a tener en cuenta para analizar la categoría en cuestión.

Para la evaluación de dichos parámetros se consideran:

1. **El estado clínico del paciente:** para objetivar o cuantificar una cuestión que es subjetiva (como se encuentra un paciente con asma) utilizamos cuestionarios validados. Ellos son el ACT (Asthma Control Test) o el ACQ (Asthma Control Questionnaire). Un valor de ACT por debajo de 20 o un valor de ACQ por encima de 1,5 son criterios de asma no controlada.

2. **La ocurrencia de exacerbaciones:** si el individuo presentó 2 o más exacerbaciones graves, es decir se le indicaron 2 o más ciclos de corticoides orales (de más de 3 días cada uno) durante los 12 meses previos es criterio de asma no controlada.

La ocurrencia de 1 hospitalización por crisis asmática en los 12 meses previos también ingresa en esta categoría.

3. **La función pulmonar:** limitación crónica al flujo aéreo (relación FEV1/FVC < 0,7 o FEV1 < 80 % del teórico) después del uso de un tratamiento broncodilatador adecuado, siempre y cuando el mejor FEV1 sea $\geq 80\%$.

puntos clave...

ASMA GRAVE: TTO CON CI (DOSIS ALTA) + LABA + LAMA

alternativa: CI (dosis media o alta) + un segundo controlador

ASMA NO CONTROLADA: ACT < 20 (o ACQ > 1,5) o EXACERBACIONES (2 usos de CO o 1 internación)
(dato adicional: función pulmonar)

1.2. Diagnóstico de asma grave no controlada.

Ante una paciente con criterios de *asma grave* y con criterios de *asma no controlada*, debe recorrerse un camino para confirmar que estamos ante un caso de **asma grave no controlada** que requiera la adición de otras medidas terapéuticas particulares como la indicación de agentes biológicos. Los pasos propuestos ^{1,3} para esta evaluación son:

1. **Confirmar que asma es el diagnóstico correcto.**

Aquí se propone reevaluar la historia clínica del paciente, incluyendo sus pruebas de función pulmonar (y la documentación de la variabilidad al flujo aéreo). Adicionalmente, descartar diagnósticos diferenciales, es decir otras enfermedades (respiratorias o no respiratorias) que pueden simular asma y explican los síntomas del individuo.

2. **Optimizar el tratamiento inhalatorio.**

Este punto incluye chequear la indicación de fármacos acorde a escalones 4-5 de GINA o escalones 5-6 de GEMA y valorar la adherencia al mismo. Finalmente comprobar si es adecuada la técnica inhalatoria. Cuestionarios como el TAI (test de adherencia a los inhaladores) colaboran en evaluar este ítem.

3. **Considerar comorbilidades y factores ambientales.**

Dentro del primer grupo, condiciones respiratorias y no respiratorias no controladas pueden justificar la ausencia de control en un paciente con asma correctamente diagnosticado.

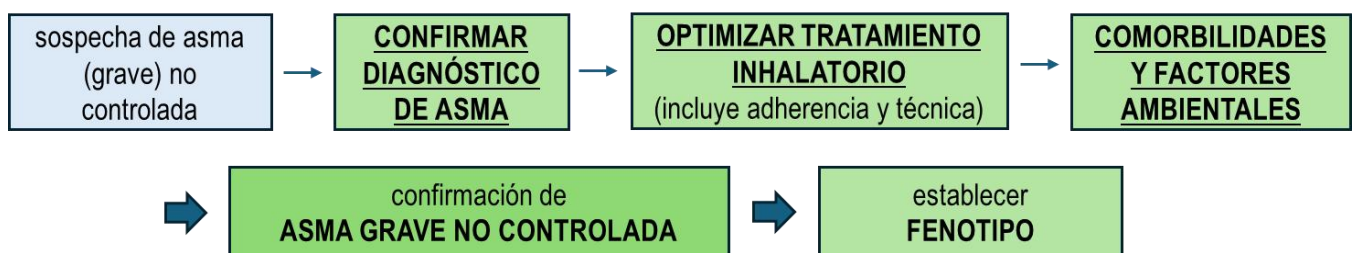
Asimismo, diferentes factores de riesgo desencadenantes de exacerbaciones y la exposición (tanto doméstica como ocupacional) deben tenerse en cuenta a la hora de evaluar el caso de asma no controlada.

Una vez confirmado el diagnóstico de asma, chequeada la adecuada posología de la medicación inhalatoria (incluyendo adherencia y técnica inhalatoria) y razonablemente controladas la comorbilidades y factores ambientales, es posible considerar el agregado de otras medidas terapéuticas para el manejo de nuestro paciente.

Dentro del arsenal terapéutico, contamos con fármacos antagonistas de los receptores de leucotrienos, antibióticos específicos como macrólidos y los agentes biológicos, como desarrollaremos en los siguientes apartados.

Finalmente, aconsejamos no olvidar las medidas no farmacológicas, fundamentales para el cuidado de estos pacientes. Entre ellas, citamos: 1) estimular la realización de actividad física o rehabilitación respiratoria según el caso; 2) evitar el consumo de tabaco (tanto convencional como el derivado de productos calentados / cigarrillos electrónicos); 3) indicar la vacunación / inmunizaciones que correspondan; 4) generar conciencia para el conocimiento de la enfermedad y para el autocuidado.

puntos clave...



2. FENOTIPIFICACIÓN DEL PACIENTE CON ASMA GRAVE.

2.1. Definición y fundamentación.

Luego de la correcta identificación de un caso de **asma grave no controlada**, el siguiente paso constituye en establecer a qué **fenotipo** corresponde la condición de nuestro paciente. Este proceso se denomina fenotipificación.

Siendo el asma una **enfermedad heterogénea** (concepto recogido por todas la definiciones) ^{1,3}, establecer que mecanismos inflamatorios subyacen en cada individuo permitirá optimizar el tratamiento, incluyendo el uso de agentes biológicos.

La **fenotipificación** es un proceso que integra características clínicas y exámenes complementarios (biomarcadores), permitiendo identificar fenotipos inflamatorios específicos que orientaran al comportamiento y a la respuesta terapéutica ⁴. Este proceso se puede realizar en cualquier instancia de gravedad de la enfermedad, pero resulta ineludible a la hora de evaluar un paciente con asma grave.

Proponemos un abordaje práctico que combina características clínicas con determinaciones accesibles (eosinófilos en sangre periférica, IgE total y específica, pruebas cutáneas), definiendo criterios de mínima y de máxima según los recursos con los que cuente cada centro. En una primera aproximación a la interpretación, lo que buscamos es encontrar criterios para hablar de que nuestro paciente con asma grave tenga signos de inflamación mediada por linfocitos T helper 2 (“fenotipo T2”) acercando la definición a sendos aspectos cuantitativo (por ejemplo “T2 alto” o “T2 bajo”) y cualitativos (ver “subtipos” o caracterización dentro de las mencionadas categorías).

2.2. Características clínicas.

La evaluación clínica incluye:

- **Edad de inicio:** establecer si es temprana o tardía (ej: infancia o edad adulta)
- **Presencia de comorbilidades:** registrar historia y síntomas de rinitis o sinusitis, sin o con poliposis, obesidad y patología respiratoria del sueño, reflujo gastroesofágico y otros trastornos digestivos, dermatitis atópica, entre otras alteraciones.
- **Sensibilización alérgica:** determinar la asociación de síntomas o exacerbaciones con alguna particular exposición, a profundizar luego con pruebas específicas.
- Otros parámetros a registrar: **historial de exacerbaciones** (pacientes con frecuencia elevada de crisis pueden requieren estrategias específicas); **respuesta a corticosteroides inhalados (CI)** (la respuesta disminuida indica posibles fenotipos corticosteroide-resistentes o no inflamatorios); **dependencia de corticoide orales.**

2.3. Exámenes complementarios como biomarcadores.

Los principales biomarcadores utilizados en la práctica clínica son:

- **Eosinófilos en sangre periférica (BEC):** el recuento >150 células/ μl es indicador de algún grado de inflamación eosinofílica; el recuento > 300 células/ μl refuerza en aquella dirección. En una aproximación al uso de biológicos, su presencia orienta hacia la respuesta ante casi todos los agentes anticitocinas disponibles.

Aclaraciones especiales:

* Si el recuento de eosinófilos en sangre periférica es $> a 300$ células/ μl , se debe descartar enfermedad parasitaria. En caso de encontrarla, realizar tratamiento antes del inicio con corticoides orales y/o terapia biológica.

*Si el recuento de eosinófilos en sangre periférica es $> a 1500$ células/ μl considerar causas como GEPA (granulomatosis con poliangeítis) y evaluar otros síndromes con hipereosinofilia.

- **IgE total y sensibilización a alérgenos:** el valor de IgE total >100 UI/mL (más allá de considerar luego valores menores) o la sensibilización específica (determinada por IgE específica) o *prick test* cutáneo son indicadores de un fenotipo alérgico. Su presencia orienta a una probable respuesta a un agente anti-IgE.

- **FeNO** (fracción espirada de óxido nítrico): en caso de tener este recurso, un valor ≥ 25 en indicador de inflamación T2 activa. Su presencia orienta a una probable respuesta a agentes anticitocinas como anti IL4/13, anti TSLP y anti IL5/IL5R.

2.4. Uso de imágenes en fenotipificación.

Las técnicas de imagen como las radiografías, tomografía computarizada (TC), resonancia magnética por imágenes (RMI) de tórax se utilizan para evaluar la estructura y para caracterizar a las vías aéreas y los pulmones. Asimismo, colaboran en la detección de diagnósticos diferenciales, comorbilidades (como bronquiectasias) y complicaciones por la misma enfermedad obstructiva en evaluación. La TC de tórax ha ganado un especial rol en los últimos años cumpliendo los objetivos arriba descriptos y generando información particularmente útil en un biomarcador en desarrollo (tanto visible como cuantificable) como los tapones mucosos. Establecer un score de tapones mucosos podría predecir, incluso, la respuesta clínica y de la función pulmonar ante la indicación de biológicos⁵.

Asimismo, estudios combinados de estas técnicas han logrado identificar fenotipos clínicos únicos y perfiles de enfermedad, sugiriendo que la imagenología puede ser un biomarcador útil para la fenotipificación del paciente y para monitorizar la respuesta terapéutica, aunque aún se requiere aún mayor investigación para su implementación rutinaria.

2.5. Criterios de mínima y de máxima.

En el contexto de la realidad cotidiana de nuestro sistema de salud, tanto en la provincia de Buenos Aires como en toda la extensión de nuestro país, con profundas asimetrías en cuanto al acceso a recursos y coberturas de salud, entendemos que puede establecerse una pauta de requerimientos mínimos para cumplir el objetivo de este punto: fenotipificar un paciente con asma grave.

Si bien los criterios de máxima son deseable para una óptima calidad de atención pueden prescindirse hoy para la indicación de un agente biológico, siendo deseable su gradual incorporación (incluso teniendo en cuenta la creciente complejidad que transforma año a año la comprensión de la enfermedad “asma” y las implicancias en su manejo).

CRITERIOS DE MÍNIMA PARA FENOTIPIFICACIÓN

- Integrar características clínicas y comorbilidades con los siguientes biomarcadores:
 - ✓ Hemograma con recuento de eosinófilos.
 - ✓ IgE total
- Espirometría con prueba broncodilatadora.

CRITERIOS DE MÁXIMA PARA FENOTIPIFICACIÓN

- ✓ Pruebas cutáneas de sensibilización a alérgenos o IgE específica.
- ✓ Tomografía de tórax y senos paranasales (detección de bronquiectasias, tapones mucosos, poliposis nasal).
- ✓ Test de FeNO (si tiene disponibilidad).
- ✓ Esputo inducido para recuento celular (si tiene disponibilidad).

Aclaración especial:

* La medición de FeNO es un biomarcador muy útil para la fenotipificación del asma grave. Sin embargo, entendemos que su disponibilidad en nuestro país puede ser limitada. En esos casos, es igualmente posible avanzar en el proceso de caracterización fenotípica utilizando de manera complementaria otras herramientas accesibles en la práctica clínica.

2.6. Integración de biomarcadores en el proceso de fenotipificación.

En el camino para acercarnos a saber si en un paciente predomina un fenotipo inflamatorio T2 alto o T2 bajo, el próximo paso es integrar la información obtenida en base a los puntos anteriores. Los diferentes datos, pueden ayudar a afinar el diagnóstico dentro de cada una de aquellas categorías.

Fenotipo de asma	Características clínicas	Tipo de inflamación	Biomarcadores	TC de tórax	Comorbilidades posibles
Alérgica (T2 alta)	Inicio en la infancia, atopia, estacional	T2 (puede ser eosinofílica)	Aumento de IgE Eosinófilos > 150-300/uL Aumento de FeNO	Engrosamiento peribronquial Atrapamiento aéreo	Rinitis alérgica Dermatitis atópica Urticaria
Eosinofílica no alérgica (T2 alta)	Adultos, exacerbaciones frecuentes, sin atopia	Eosinofílica (T2)	Aumento de eosinófilos > 300/uL Aumento de FeNO	Engrosamiento de la pared bronquial, patrón en mosaico, tapones mucosos, bronquiectasias	Poliposis nasal Rinosinusitis crónica
Neutrofílica (T2 baja)	Adultos, severa, refractaria a CI	Neutrofílica (no T2)	Aumento de neutrófilos	Engrosamiento bronquial Bronquiectasias centrales con o sin tapones mucosos densos	Infecciones crónicas ERGE
Paucigranulocítica (T2 baja)	Leve a moderada sin inflamación clara	No T2	FeNO normal Eos y neutrófilos bajos	Tc de tórax normal o leve atrapamiento aéreo	Diagnóstico diferencial con EPOC

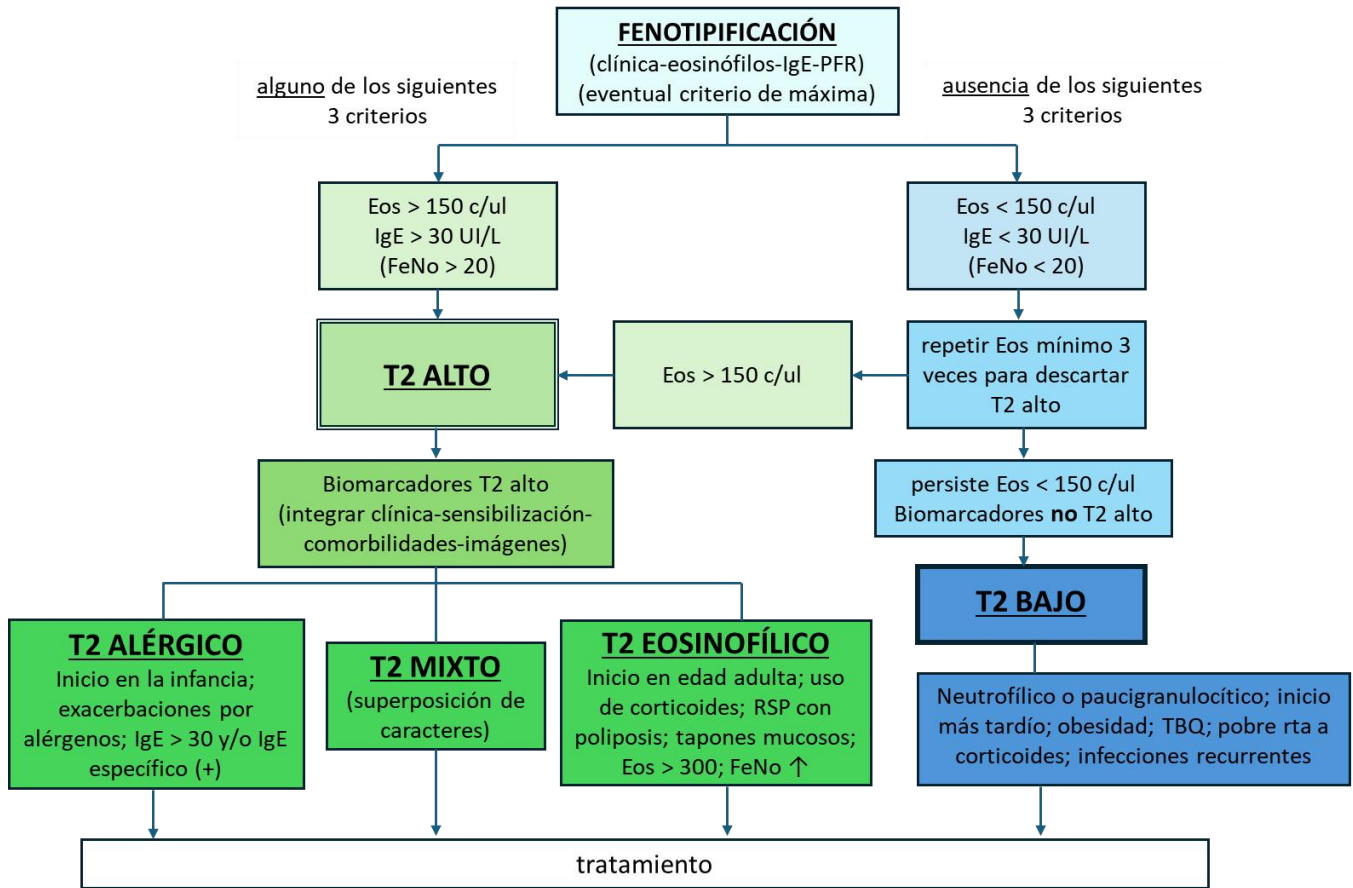
Asimismo, aconsejamos tener en cuenta:

*Los biomarcadores T2 pueden estar suprimidos por el uso de corticoides sistémicos. Se sugiere repetir las mediciones hasta 3 veces para confirmar el fenotipo T2 alto.

*El fenotipo T2 eosinofílico es el más frecuente (rango: 40-83%). El T2 alérgico representa 40-50%.

***Ambos fenotipos T2 suelen mostrar cierto grado de superposición.**

algoritmo de fenotipificación...



3. TRATAMIENTO DE ASMA GRAVE NO CONTROLADA CON BIOLÓGICOS

3.1. Biológicos / Ac monoclonales / Ac anticitokinas disponibles en Argentina.

Hasta la fecha los medicamentos conocidos como biológicos aprobados en nuestro país son 5 (cinco). Estos agentes, también conocidos como anticuerpos monoclonales, son los siguientes (mencionados por orden de aparición en nuestro medio): omalizumab, mepolizumab, benralizumab, dupilumab y tezepelumab.

Omalizumab:

Es un anticuerpo monoclonal recombinante humanizado IgG que se une a la IgE libre impidiendo su unión con el receptor, disminuyendo, a su vez, la expresión del mismo. Descrito ya en el siglo pasado⁶, las primeras publicaciones de su eficacia y seguridad datan de hace 25 años⁷. Aprobado

desde el año 2003, requiere la presencia de valores elevados de IgE total plasmática (mayor a 30 UI/ml) para su indicación, condicionando su posología aunque no constituyendo un predictor de respuesta.

Eficacia: ya en las primeras publicaciones se ha observado una disminución en la tasa de exacerbaciones, reducción de la dosis de corticoide inhalado y reducción de la medicación de rescate⁷. Una publicación del presente año⁸ reafirma el efecto beneficioso sobre la tasa de exacerbaciones en la población adecuada, completando sus beneficios la mejoría del control del asma, de los parámetros de calidad de vida y la reducción del uso de corticoides⁸.

Mepolizumab:

Es un anticuerpo recombinante humanizado que se *une a la Il-5 (interleucina 5) impidiendo su acción en los receptores de eosinófilos y basófilos*. Aprobado en el año 2016, requiere un valor de eosinófilos mayor a 150 cel/ul. De particular indicación en los individuos con asma grave T2 alta eosinofílica, su utilización se ha extendido a la rinosinusitis crónica con poliposis.

Eficacia: en el estudio pivotal MENSA⁹, se observó una reducción de la tasa de exacerbaciones del 53%; dentro de los objetivos secundarios, incremento significativo del FEV1 en los grupos tratados. Adicionalmente, en la misma edición de aquella revista científica, el estudio SIRIUS¹⁰ mostró una reducción significativa en el uso de corticoides orales, agragando también beneficio sobre la función pulmonar y la calidad de vida. Algunos años después, mepolizumab mostró también su beneficio con respecto a la rinosinusopatía con poliposis (reducción de tamaño de los pólipos y reducción de la obstrucción nasal)¹¹.

Benralizumab:

Es un anticuerpo recombinante humanizado que se *une a la subunidad α del receptor de Il-5 en eosinófilos y basófilos*. Este efecto genera *apoptosis* de los eosinófilos (con el particular brusco descenso del recuento al utilizarlo). Aprobado en el año 2018, dicha condición orienta a su uso en asma grave T2 alta eosinofílica.

Eficacia: los estudios pivotaes de esta molécula, SIROCCO¹² y CALIMA¹³, han mostrado una reducción de la tasa de exacerbaciones significativa (la misma llegó al 42% en el análisis combinado de ambos). Benralizumab también mostró beneficio sobre función pulmonar, rinosinusitis y calidad de vida¹⁴, además de reducir la dosis de corticoides orales, en la población que los recibía¹⁵.

Dupilumab:

Es un anticuerpo recombinante humanizado que se *une a la subunidad α del receptor de Il-4 que es también utilizado por la Il-13*, presente en linfocitos B relacionados a la producción de IgE y en células del musculo liso y epiteliales. Aprobado en el año 2019, extiende su utilidad a varios subgrupos de pacientes con asma T2 alta (incluyendo individuos con elevado FeNO con independencia de la magnitud de la eosinofilia) y con rinosinusopatía con poliposis.

Eficacia: en el estudio Liberty QUEST¹⁶, dupilumab alcanzó sendos objetivos primarios con respecto al grupo placebo: reducción de exacerbaciones (47,7%) y mejoría de la función pulmonar. Asimismo, Liberty VENTURE¹⁷ mostró reducción significativa de la dosis de corticoide oral y descenso de las exacerbaciones (a pesar de haber logrado el primer target terapéutico descrito).

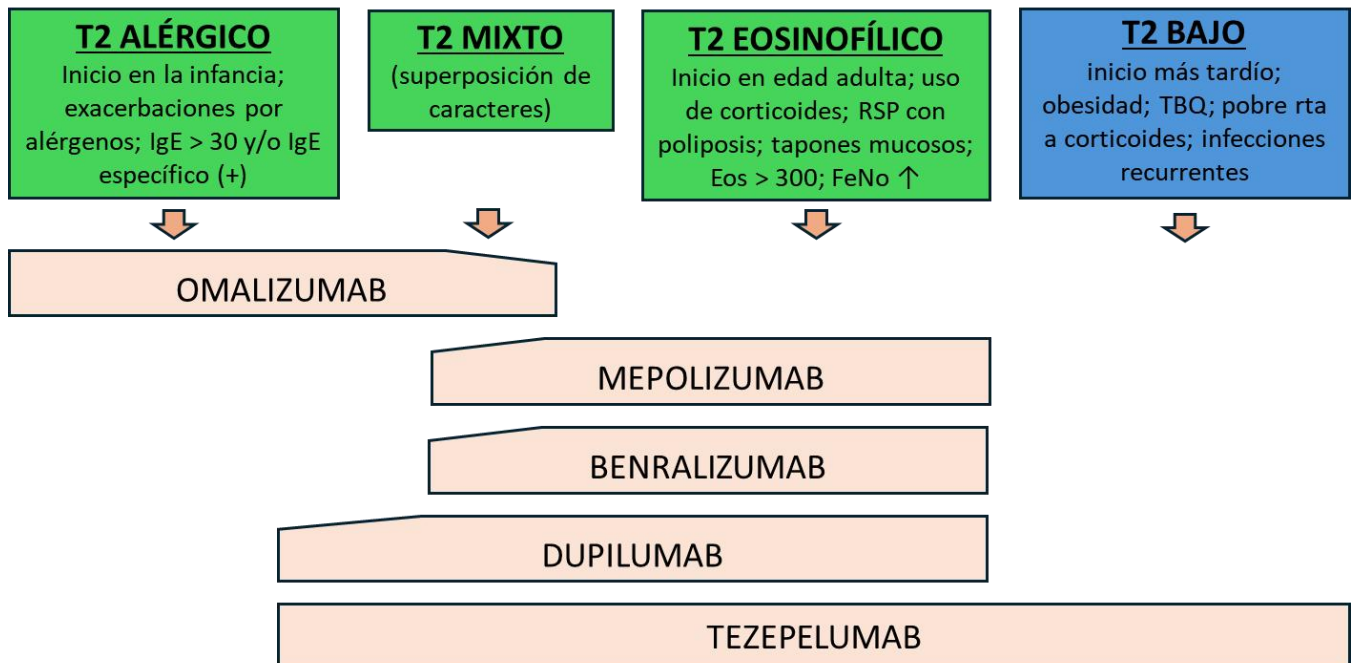
Tezepelumab:

Es un anticuerpo recombinante humanizado que se une a la TSLP (lipoproteína del estroma tímico), citoquina epitelial del grupo de las alarminas (junto con otros mediadores como Il-33 e Il-25). En ese contexto, se ha visto efecto en un rango mayor de fenotipos, consiguiendo su aprobación en el año 2024. Con indicaciones en subpoblaciones de asma grave tanto T2 alto como T2 bajo, es predictor de mayor respuesta, sin embargo, la presencia de biomarcadores de inflamación T2, como la eosinofilia y la elevación de FeNO.

Eficacia: como principal efecto, el estudio pivotal de fase III NAVIGATOR¹⁸ documentó una reducción en la tasa de exacerbaciones del 56% al año (independientemente del fenotipo). En forma paralela, el estudio SOURCE¹⁹ mostró una reducción de los corticoides orales, aunque sin llegar a la significancia estadística. Sin embargo, le prolongación a dos años de sendas referencias ilustrada por DESTINATION²⁰, mantuvo los beneficios, en particular la reducción de exacerbaciones.

3.2. Selección del biológico.

Teniendo en cuenta los agentes biológicos / anticuerpos monoclonales disponibles en nuestro país y los diferentes perfiles fenotípicos de los pacientes, podríamos realizar la siguiente aproximación como sugerencia para determinar cuál utilizamos ante cada caso en particular.



La heterogeneidad de esta enfermedad nos expone a que no existe un paciente igual a otro y, por ende, no hay una indicación exclusiva de un agente determinado para una condición ideal. No habiendo estudios de comparación directa y teniendo en cuenta los mecanismos de acción y la evidencia de eficacia de cada molécula, compartimos la simplificación práctica arriba graficada y retomado el algoritmo del capítulo anterior.

Otras consideraciones...

Una reciente publicación²¹ (presentada en congreso ERS 2025), intentó afinar la puntaría analizando las comorbilidades del paciente, entre otras características clínicas. Si bien hay estudios y aprobaciones en proceso que podrían cambiar esta cuestión, la sugerencia desde aquella revisión orienta hacia considerar las siguientes situaciones:

- dermatitis atópica o esofagitis eosinofílica: evaluar dupilumab.
- urticaria crónica espontánea: evaluar omalizumab o dupilumab.
- rinosinusopatía crónica con poliposis: evaluar mepolizumab o dupilumab.

(como se dijo arriba, benralizumab y tezepelumab también muestran beneficios en algunas de estas situaciones -en particular el último punto-, pero con incorporaciones a sus indicaciones en proceso)

Finalmente, este año una guía del American College of Chest Physicians²² profundiza las recomendaciones para la selección del biológico, pero subrayando la muy baja certeza de la evidencia y lo condicional de las mismas. Allí se puede encontrar el particular abordaje a pacientes dependientes de corticoides orales y varias propuestas para direccionar el cambio de tratamiento.

3.3. Control del paciente, criterios de remisión y evaluación de cambio / switch del agente.

3.3.1. ¿Qué parámetros controlamos? ¿Qué es la remisión clínica?

Una vez iniciado el tratamiento, debemos tener en cuenta los parámetros a evaluar en nuestros pacientes durante su control. La respuesta adecuada tiene como horizonte alcanzar la **remisión clínica**, concepto que remite a cumplir objetivos de mejoría clínica y de mejoría de parámetros medibles. Hablar de remisión clínica nos lleva, asimismo, a cumplir los objetivos generales del tratamiento del asma en sus dominios control clínico, disminución de riesgo futuro y mejoría de la función pulmonar. Remisión clínica no significa curación. También debemos diferenciar remisión clínica de remisión completa, definición que abarca la corrección de mecanismos patogénicos y alteraciones de las diferentes cascadas inflamatorias que terminan ocasionando la aparición del asma. Justamente, el concepto de remisión completa no haya un consenso general, evitando muchas guías de práctica clínica profundizar sobre esta cuestión.

El control del paciente a quien indicamos biológico se basa, por lo tanto, en pesquisar los parámetros que componen el concepto de remisión clínica. Basándonos en la evidencia a la fecha, ellos son: 1) control clínico del asma ($ACT \geq 20$ o $ACQ \leq 0,75$); 2) estabilidad de la función pulmonar; 3) ausencia de exacerbaciones; 4) no necesidad de uso de corticoides sistémicos.

parámetros deseables para evaluar control clínico
Control clínico del asma (ACT \geq 20 o ACQ \leq 0,75)
Estabilidad de la función pulmonar (FEV1 \pm 10% del basal)
NO exacerbaciones
NO uso de corticoides orales

Se desprende de lo expuesto que no son los mismos los parámetros a controlar luego de indicar un biológico que los que utilizamos para fenotipificar al paciente y decidir que agente utilizar. Datos de la anamnesis y de la función pulmonar son suficientes para el control de los pacientes en esta etapa.

3.3.2. ¿Cuántos parámetros se deben cumplir? ¿Cuánto debemos esperar para evaluar? Respuesta adecuada y falla del tratamiento.

Si bien sería deseable alcanzar los cuatro dominios expuestos (clínica, función pulmonar, no exacerbaciones, no corticoides orales), puede alcanzarse con llegar a tres o dos de ellos según cada caso en particular y los objetivos planteados inicialmente en forma individual.

Sugerimos tomar un tiempo de evaluación **no menor a 6 meses y no mayor a 12 meses** para juzgar el éxito o fracaso de nuestra intervención terapéutica con agentes biológicos en un paciente con asma grave.

En contrapartida con la definición de remisión clínica, hay menos información disponible para la definición de fracaso terapéutico o **falla del tratamiento**. Una aproximación que nos ofrece la propuesta de ALAT² propone definir esta situación ante un paciente que padezca un exacerbación grave que requiera hospitalización, empeoramiento de la función pulmonar y/o una nueva indicación de uso de corticoides sistémicos luego de haber pasado los mencionados 6 meses iniciales del tratamiento.

3.3.3. ¿Qué es el switch del biológico?

Ante la falta de respuesta, falla del tratamiento o reacción adversa a un fármaco, se puede plantear el cambio o switch del Ac monoclonal anticitoquina inicialmente indicado. Como se mostró en los puntos anteriores, muchas situaciones clínicas tienen más de una opción potencialmente beneficiosa para indicar.

Finalmente, la asociación de más de un agente no tiene respaldo aún por la evidencia científica, pero contamos ya con varios reportes de casos individuales en los cuales ha sido indicada (en situación especial y en el marco de la evaluación del equipo especialista en el manejo de esta condición respiratoria).

recordatorio de dosificación...

	omalizumab	mepolizumab	benralizumab	dupilumab	tezepelumab
vía de administración	sbc	sbc	sbc	sbc	sbc
dosis e intervalo interdosis	cada 2 o 4 semanas según IgE y peso	100 mg cada 4 semanas	30 mg cada 4 semanas x 3; luego cada 8 semanas	200 mg o 300 mg cada 2 semanas (considerar dosis de carga)	210 mg cada 4 semanas

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.

1. GINA Report 2025. Global Strategy for Asthma Management & Prevention. Disponible en: www.ginasthma.org
2. Zabert I, Stok A, Cano C, Fernández P, García G et al. Guía de Práctica Clínica de Asma Grave, ALAT 2024. Respirar, 2025; 17(1):7-30
3. Plaza V, Alobid I, Álvarez Rodríguez C et al. Guía Española para el Manejo del Asma (GEMA), versión 5.5. Disponible en: www.gemasma.com
4. Bourdin A, BrusselleG, Couillard S et al. Phenotyping of Severe Asthma in the Era of Broad-Acting Anti-Asthma Biologics. J Allergy Clin Immunol Pract 2024; 12:809-23.
5. Götschke J, Walter J, Leuschner G et al. Mucus Plug Score Predicts Clinical and Pulmonary Function Response to Biologic Therapy in Patients With Severe Asthma. J Allergy Clin Immunol Pract 2025;13:1110-22).
6. Presta L, Lahr S, Shield R et al. Humanization of an Antibody Directed Against IgE. J Immunol 1993;151(5):2623-32.
7. Busse W, Corren J, Quentin Lanier B et al. Omalizumab, Anti-IgE Recombinant Humanized Monoclonal Antibody, for the Treatment of Severe Allergic Asthma. J Allergy and Clinical Immunol 2001;108:184-90.
8. Li D, Wang Z, Hou L et al. The Efficacy and Safety of Omalizumab in the Treatment of Asthma: an Overview of Systematic Reviews and Metaanalysis. Front. Med. 12:1755023. doi: 10.3389/fmed.2025.1755023.
9. Ortega H, Liu M, Pavord I et al. Mepolizumab Treatment in Patients with Severe Eosinophilic Asthma. N Engl J Med 2014;371:1198-1207
10. Bel E, Wenzel S, Thompson P et al. Oral Glucocorticoid-Sparing Effect of Mepolizumab in Eosinophilic Asthma. N Engl J Med 2014;371:1189-97.
11. Han J, Bachert C, Fokkens W et al. Mepolizumab for Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps (SYNAPSE): a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Trial. Lancet Resp Med 2021;9:1141-53.
12. Bleecker E, FitzGerald J, Chanez P et al. Efficacy and Safety of Benralizumab for patients with severe asthma uncontrolled with high-dosage inhaled corticosteroids and long-acting β_2 -agonists (SIROCCO): a randomised, multicentre, placebo-controlled phase 3 trial. The Lancet, 2016; 388, 2115-2127.
13. FitzGerald J, Bleecker E, Nair P et al. Benralizumab, an anti-interleukin-5 receptor α 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, 2016; 388, 2128-2141.
14. Harrison T, Chanez P, Menzella F et al. Onset of Effect and Impact on Health-related Quality of Life, Exacerbation Rate, Lung Function, and Nasal Polyposis Symptoms for Patients with Severe Eosinophilic Asthma

treated with Benralizumab (ANDHI): a randomised, controlled, phase 3b trial. *The Lancet Respiratory Medicine*, 2020; 9, 260-274.

15. Menzies-Gow A, Gurnell M, Heaney L et al. Oral Corticosteroid Elimination via a Personalised Reduction Algorithm in Adults with Severe, Eosinophilic Asthma treated with Benralizumab (PONENTE): a multicentre, open-label, single-arm study. *The Lancet Respiratory Medicine*, 2021; 10, 47-58.

16. Castro M, Corren J, Pavord I et al. Dupilumab Efficacy and Safety of Dupilumab in Moderate to Severe Uncontrolled Asthma. *N Engl J Med* 2018;378:2486-2496.

17. Rabe K, Nair M, Bruselle G et al. Efficacy and Safety of Dupilumab in Glucocorticoid-Dependent Severe Asthma. *N Engl J Med* 2018;378:2475-2485.

18. Menzies-Gow A, Corren J, Bourdin A et al. Tezepelumab in Adults and Adolescents with Severe Uncontrolled Asthma. *N Engl J Med* 2021;384:1800-1809.

19. Wechsler M, Menzies-Gow A, Brightling C et al. Evaluation of the oral corticosteroid-sparing effect of tezepelumab in adults with oral corticosteroid-dependent asthma (SOURCE): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *The Lancet Respiratory Medicine*, 2022; 10, 650-660.

20. Menzies-Gow A, Wechsler M, Brightling C et al. Long-term safety and efficacy of tezepelumab in people with severe, uncontrolled asthma (DESTINATION): a randomised, placebo-controlled extension study. *The Lancet Respiratory Medicine*, 2023; 11, 425-438

21. Israel E, Wechsler M, Jackson D et al. Anticytokine Biologics for Asthma in Adults. *Lancet* 2025: doi.org/10.1016/S0140-6736(25)01625-3.

22. Oberle A, Abbas F, Adrish M et al. Biologic Management in Severe Asthma for Adults. *Chest* 2026;169(2):336-48.