



UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA

Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo

UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR

CARRERA DE MEDICINA

TRATAMIENTO BIOLÓGICOS DEL ASMA GRAVE

**TRABAJO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL
TÍTULO DE MÉDICO**

AUTOR: CARLOS LUIS GUZMÁN TENELEMA

DIRECTOR: DR. CRISTIAN CARLOS RAMÍREZ PORTILLA

CUENCA - ECUADOR

2021

*Yo me gradué en
los 50 años de La Cato!
... y sostuve la Universidad*



UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA

Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo

UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR

CARRERA DE MEDICINA

TRATAMIENTO BIOLÓGICOS DEL ASMA GRAVE

**TRABAJO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL
TÍTULO DE MÉDICO**

AUTOR: CARLOS LUIS GUZMÁN TENELEMA

DIRECTOR: DR. CRISTIAN CARLOS RAMÍREZ PORTILLA

CUENCA - ECUADOR

2021

*Yo me gradué en
los 50 años de La Cato!
... y sostuve la Universidad*

AGRADECIMIENTO

A mi familia principalmente, por apoyarme en todo momento y hacerme sentir respaldado y lleno de confianza siempre. En especial a mi abuela Julia Chango quien ha sido un pilar fundamental.

A mi madre, que aunque está lejos de aquí, siempre la he sentido cerca, ayudándome y dándome seguridad.

A mi Director Dr. Cristian Ramírez, y Asesor Julio Ojeda, quienes han tenido la paciencia para guiarme y así poder culminar el presente trabajo.

A todos los Doctores que han sido magníficos profesores todos estos años de estudio.

Y no por ultimo menos importante, a Dios, quien es el que nos da la sabiduría y conciencia para poner en práctica todo lo que aprendemos cada día.

DEDICATORIA

Especialmente a mi madre María Magdalena Tenelema y mi abuela Julia Chango.

A todos mis seres queridos.

RESUMEN

El asma es una patología crónica de las vías respiratorias, sus síntomas se presentan tanto en pacientes adultos como en niños; en la actualidad una de las variables de clasificación es su fenotipo clínico que incluye el Th2 alto y Th2 bajo, en donde se abarca al asma grave conceptualizado como una patología de difícil control y en la mayoría de los casos no responde al tratamiento convencional dando la puerta de entrada para la utilización de fármacos biológicos que abarcan medicamentos elaborados a partir de un organismo vivo o en sus defectos de la sustancia que este organismo elabora.

OBJETIVO:

Describir la eficacia y seguridad de los tratamientos biológicos en el asma grave.

METODOLOGIA: Se realiza una revisión bibliográfica observacional descriptiva de diseño transversal de los últimos cinco años. La búsqueda se realizó en base de datos como Scopus, ScienceDirect, PubMed y The New England Journal of Medicine, mediante palabras clave como “asma”, “tratamiento de asma”, “fármacos biológicos en asma” se obtuvieron un total de 160 artículos publicados en revistas indexadas, de los cuales he revisado 34.

RESULTADOS Y LIMITACIONES: Los estudios sugieren que la utilización de fármacos biológicos en asma grave es segura y mientras se seleccione los pacientes acorde con el perfil farmacológico de los medicamentos son efectivos mejorando la calidad de vida, disminuyendo el número de exacerbaciones.

CONCLUSIONES: Los fármacos biológicos de los cuales se dispone hasta la actualidad son eficaces y sus riesgos en la utilización son menores a los beneficios que proporcionan; se necesitan más estudios sobre fármacos de perfil no Th2.

PALABRAS CLAVES: ASMA REFRACTARIO, TRATAMIENTO DEL ASMA, FARMACOS BIOLÓGICOS.

ABSTRACT

Asthma is a chronic pathology of the respiratory tract, its symptoms occur in both adult patients and children; Currently, one of the classification variables is its clinical

phenotype, which includes high Th2 and low Th2, where severe asthma is covered conceptualized as a difficult-to-control pathology and in most cases does not respond to conventional treatment, giving the gateway for the use of biological drugs that include drugs made from a living organism or, failing that, from the substance that which that body produces.

Keywords: Refractory Asthma, Asthma Treatment, Biological Drugs

Contenido

AGRADECIMIENTO	3
DEDICATORIA	4

RESUMEN	5
OBEJETIVO	5
METODOLOGIA.....	5
RESULTADOS Y LIMITACIONES	5
CONCLUSIONES	5
ABSTRACT	5
INTRODUCCION	8
DESARROLLO Y METODOLOGÍA	11
RESULTADOS	12
DISCUSION.....	17
LIMITACIONES	18
CONCLUSIONES	19
FINANCIAMIENTO Y CONFLICTO DE INTERESES.....	19
BIBLIOGRAFIA.....	20
ANEXOS	27
INFORME ANTIPLAGIO	27
RUBRICA PAR REVISOR 1	28
RUBRICA PAR REVISOR 2	29
CARTA DE APROBACION DEL COMITÉ DE BIOETICA	30
CARTA DE APROBACION DE DIRECTOR DE TESIS	31
AUTORIZACION DE PUBLICACION	32
DECLARACION DE AUTORIA Y RESPONSABILIDAD	33

INTRODUCCION

El asma es una patología inflamatoria crónica de las vías aéreas, en la cual actúan diversas células y mediadores de la inflamación lo que induce hiperrespuesta bronquial con obstrucción variable del flujo aéreo, se presenta, tanto en pacientes adultos, como en pacientes pediátricos. La prevalencia mundial es 1-32% afectando a 235 millones de personas. Latinoamérica no se aleja de la realidad con una prevalencia del 5 al 17,7% de los cuales un 5-10% de pacientes asmáticos presentan asma grave (1-8).

La Organización Mundial de la Salud (OMS) predice que para el año 2025, la cifra de pacientes asmáticos pudiera elevarse a 100 millones; en cuanto a mortalidad unas 225.000 personas podrían fallecer por esta causa, siendo el 80% de los individuos procedentes de países de bajos o de medios-bajos ingresos (9).

Es por ello que la OMS la reconoce como punto importante en la salud pública siendo participe en el objetivo de reducir la discapacidad y la mortalidad prematura mejorando el acceso a los medicamentos, calidad y accesibilidad de los cuidados en los niveles de salud; vigilancia de la magnitud de la enfermedad, análisis de los determinantes y prevención primaria de la patología(10).

Se define como “asma difícil de tratar” aquellos pacientes con dificultad para alcanzar el control, como consecuencia de una pobre adherencia terapéutica, una técnica inhalatoria inadecuada, alguna exposición alérgica desencadenante y comorbilidades asociadas; por otro lado, el “asma refractaria o resistente al tratamiento” hace referencia a los pacientes que se han diagnosticado de asma, además presentan comorbilidades, necesitan altas dosis de corticoesteroides inhalado (CSI) y que requiere más de un segundo fármaco controlador para poder prevenir una pérdida del control de la enfermedad y que aun con esto permanece sin control y por ultimo “asma grave” engloba pacientes con asma refractaria y aquellos en los que la respuesta al tratamiento de las comorbilidades es

incompleta(11–14). De acuerdo a parámetros clínicos y funcionales el asma se clasifica en 4 categorías: intermitente, persistente leve, persistente moderada y persistente grave(15).

La sintomatología de la enfermedad engloba tos, sibilancias o disnea; considerada una enfermedad multifactorial con varios fenotipos por lo cual la respuesta al tratamiento variara en concordancia con lo anterior(16–19).

Debido al progreso de la enfermedad y la necesidad de tratamientos nuevos se desarrollaron los medicamentos biológicos. Que son aquellos que contienen principios activos obtenidos de material biológico, como fluidos, tejidos humanos, animales o microorganismos; que actúan de manera específica contra células o moléculas, actuando en mecanismos inflamatorios e inmunopatológicos.(20,21).

La introducción de nuevos medicamentos biológicos ha avanzado no solo por su aprobación para la práctica médica por la FDA (Food and Drug Administration); sino también por la investigación costo-eficacia realizada en diversos países para incluirlos dentro de los esquemas del sistema nacional de salud como es el caso del estudio elaborado por García L.et en el año 2019 en donde realizó una comparación de costes y el impacto presupuestario del uso de mepolizumab frente a corticoides sistémicos inhalados + beta agonistas de acción prolongada y/o corticoides sistémicos orales junto con omalizumab en aquello en su Sistema de Salud concluyendo que la utilización de fármacos biológicos (mepolizumab), reduciría el impacto presupuestario de las crisis siempre y cuando se priorice su uso entre pacientes con asma eosinofílica refractaria severa no mediada por inmunoglobulina E. (22)

Los fármacos estudiados se enfocan principalmente en el manejo del asma perteneciente al endotipo T2 alto; de todos los fármacos pocos están aprobados para uso clínico algunos de ellos bloquean la IL5 (mepolizumab y reslizumab) otros a su vez actúan en el receptor (benralizumab) y por último el dupilumab como antirreceptor de IL4(23–26).

La meta del tratamiento del asma es el control de la enfermedad, reduciendo el número de exacerbaciones, en la actualidad las terapias biológicas van encaminadas a aquel tipo de pacientes tomando en cuenta que deberán ser manejados en unidades especializadas(27).

El beneficio de este trabajo de titulación se centra en el reconocimiento de pacientes con asma de difícil control, su manejo oportuno la utilización de diversos fármacos biológicos y la correcta elegibilidad de los mismos en la práctica clínica.

En el ámbito social, es importante conocer los fármacos biológicos aprobados y en estudio para esta enfermedad para encaminar a los pacientes desde el primer nivel de atención hacia el especialista mejorando la capacidad resolutive del profesional y no saturando el sistema de salud.

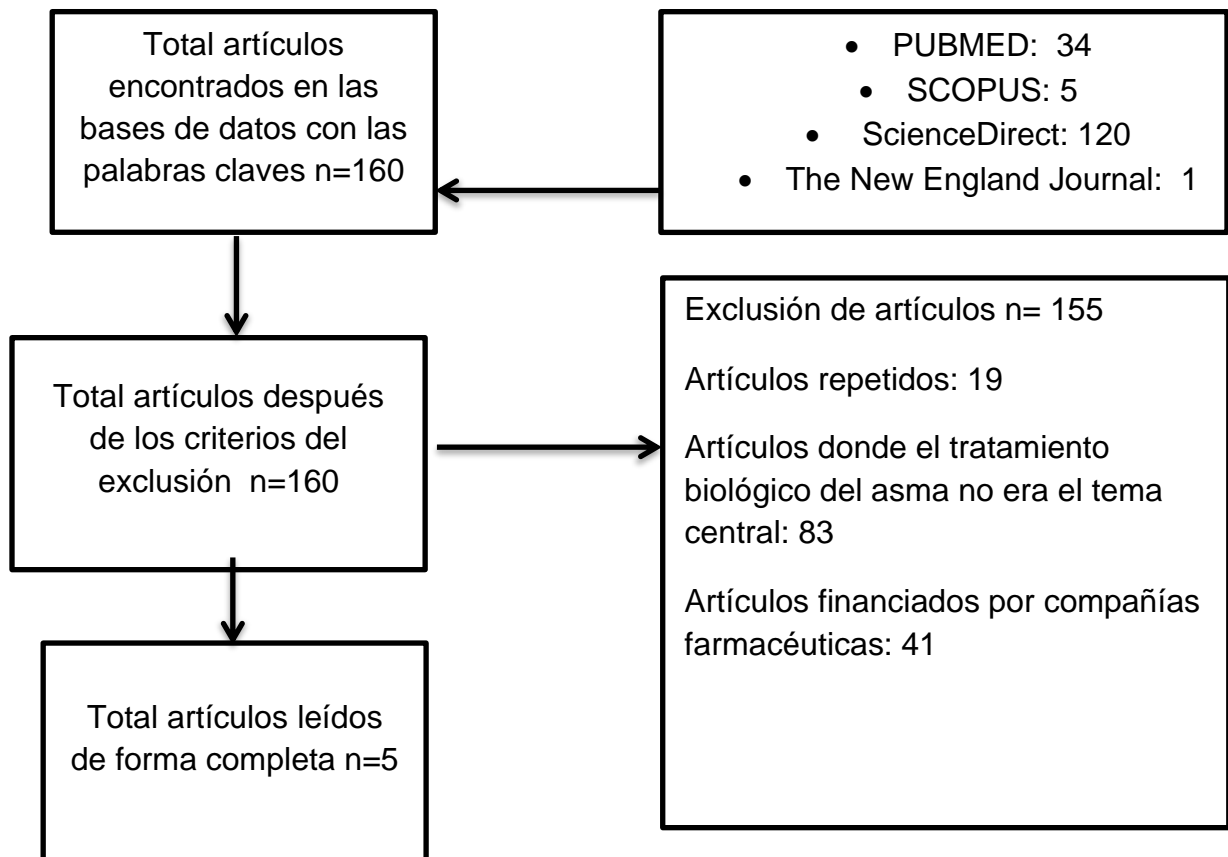
Al final en el ámbito personal, me es gratificante ejecutar este trabajo investigativo porque contribuye a mejorar el pronóstico y la expectativa de vida en los pacientes que padecen esta patología.

DESARROLLO Y METODOLOGÍA

La revisión realizada es de tipo observacional, descriptiva, transversal se utilizó base de datos científicas como PubMed, ScienceDirect, Scopus, The New England Journal of Medicine; los artículos revisados incluyeron ensayos clínicos y específicos de los tratamientos biológicos de pacientes con asma. Los criterios de inclusión fueron artículos completos y originales de los últimos 5 años, indexados, de libre acceso que involucren el tema a estudiar y se acoplen a los objetivos.

La selección fue realizada por el investigador y fueron eliminados artículos que correspondían a artículos de opinión, comunicaciones o congresos y/o casos clínicos y aquellos auspiciados por compañías farmacéuticas.

La búsqueda se realizó mediante palabras: "ASMA", "TRATAMIENTOS ASMA" "ACTUALIZACION TRATAMIENTO ASMA" "FARMACOS BIOLOGICOS EN ASMA" colocadas tanto en idioma español como inglés; y las mismas terminaciones en idioma inglés.



RESULTADOS

“Documento de consenso de asma grave en adultos. Actualización 2020”, de la revista *Open Respiratory Archives*; elaborado por Álvarez y et al. en la sección de tratamiento mencionan un apartado para los anticuerpos monoclonales (mAb) desde el 2006 con el auge del *omalizumab* probado en aquellos pacientes con asma persistente de moderada a grave actúa inhibiendo la unión de la IgE a los receptores de alta (FcεRI) y baja afinidad (FcRII) probado en ensayos clínicos (28–31). En vida real capaz de mejorar las exacerbaciones, calidad de vida, y disminuir la ingesta de glucocorticoides orales (GCO) y ligeramente el FEV1(volumen espiratorio forzado en el primer segundo); otro mAb es el *mepolizumab*, avalado por los estudios DREAM(32), SIRIUS(33), MENSA(34), COSMOS(35) y COLUMBIA(36) comprobando su eficacia en la disminución de exacerbaciones, ingesta de GCO y efectos sobre la calidad de vida además de una discreta mejora del FEV1; otro fármaco que actúa sobre la IL-5 circulante es el *reslizumab* utilizado en asma grave con fenotipo eosinofílico por ser capaz de disminuir este tipo celular en sangre periférica mejorando el FEV1 significativamente incluso por encima de otros mAb y la calidad de vida, principalmente en usuarios con poliposis nasal demostrando ser una opción de tratamiento de rescate frente a mepolizumab y los más recientes como *benralizumab* mAb eficaz en la subunidad alfa del receptor IL-5 provocando destrucción de eosinófilos y basófilos a través de células NK disminuye el número de exacerbaciones graves (55%), mejora del control de los síntomas y reducción de la necesidad de tratamiento con GCO, aumento de la función pulmonar (25%) datos que concuerdan con el estudio ZONDA(37) y por ultimo *dupilumab* receptor heterodimérico para IL-4 y IL-13 inhibiendo el reclutamiento eosinofílico disminuyendo exacerbaciones y mejora FEV1 en las 12 primeras semanas pero que se mantienen a la semana 24, además de disminución del consumo de GCO como lo comprobó el ensayo aleatorizado a doble ciego VENTURE(38)(39).

En el artículo “Diagnostic protocol and treatment for hard-to-control asthma” de la revista *MEDICINE*, 2018 enfocándonos en el tratamiento mencionan los diferentes tipos de tratamiento biológico entre los cuales encontramos los que actúan en *perfil*

Th-2 con Anticuerpos monoclonales anti-IgE) impiden la activación de mastocitos y basófilos bloqueando la unión de la IgE al receptor FcεRI de la superficie de las células, en este grupo encontramos al omalizumab eficaz en pacientes con asma atópica grave y *Anticuerpos antiinterleuquina 5: mepolizumab* anticuerpo IgG1 neutraliza la IL-5 uniéndose con alta afinidad a la IL-5 circulante y previene la unión a la membrana superficie de los eosinófilos reprimiendo su proliferación reduciendo exacerbaciones, disminuye el uso de corticoides y mejora la función pulmonar independientemente del estado atópico del individuo y *reslizumab* anticuerpo IgG4k contra IL-5 también disminuye exacerbaciones y mejora la calidad de vida y función pulmonar. Ambos con buen perfil de seguridad y excelente tratamiento en asma grave eosinofílica.(40).

“Nuevas opciones terapéuticas en asma”, publicado en 2018 en la revista de Medicina Clínica elaborado por Cisneros C., es una pequeña recopilación bibliográfica acerca del avance de “la era biológica” con el objetivo de realizar una terapéutica guiada por fenotipo/endotipo en los pacientes con asma grave; diferenciando 2 endotipos T2 alto y el T2 bajo siendo el primero el más estudiado en donde se relacionan las IL4, IL5 y la IL13. Mencionan al omalizumab por su eficacia clínica al disminuir marcadores de respuesta inflamatoria, número de exacerbaciones, visitas a servicio de emergencia, uso de glucocorticoides y calidad de vida administrada por vía subcutánea. Otro grupo de fármacos son los responsables de bloquear la IL-5 responsable de reclutamiento de eosinófilos y sus células precursoras hacia la circulación incrementando la citotoxicidad ocasionando daño epitelial de la vía aérea, hipersecreción de la mucosa, aumento de la reactividad bronquial y disminución de la función ciliar, aquí encontramos 3 fármacos 2 de ellos (mepolizumab y reslizumab) actúan unión directa a la IL5 impidiendo la unión a su receptor y 1 (benralizumab) que se liga directamente al receptor de la IL-5. Un nuevo anticuerpo dupilumab de unión a la IL4-IL13 por unión a la subunidad alfa del receptor de IL4 bloqueando la señal de transducción IL4 e IL13 demostrando disminuir las exacerbaciones, mejorar la función pulmonar independientemente de la cifra de eosinófilos en sangre periférica. Y finalmente el tralokinumab, bloqueador de la IL13, que a pesar de haber mostrado mejorar

ligeramente el FEV1 prebroncodilatador no reduce las exacerbaciones ni hay mejora en la calidad de vida; como lo describe el metanálisis “The Safety and Efficacy of Anti-IL-13 Treatment with Tralokinumab (CAT-354) in Moderate to Severe Asthma: A Systematic Review and Meta-Analysis” elaborado Zhang Y. y et publicado en 2019(41,42).

La Revista Asociación Médica Brasileña en 2019, publicó “Use of Dupilumab on the Treatment of Moderate-To-Severe Asthma: A Systematic Review” realizado Bassani C y et, en la cual elaboraron una revisión de la literatura en varias bases digitales y después de revisar 5 artículos principales en donde se analizaba el uso de dupilumab obteniendo como resultados que este fármaco tuvo excelente respuesta al asma persistente moderado a severo, mejora la función respiratoria, mejora en la calidad de vida, disminución de las exacerbaciones y niveles inflamatorios asociados a Th2(43).

Al final el estudio “Analysis of the drop-out rate in patients receiving mepolizumab for severe asthma in real life”, publicado en Pulmonary Pharmacology and Therapeutics 2019; se realizó en 7 centros de asma severo en un total de 143 pacientes la mayoría de sexo masculino (67) y el rango de edad fue de 19 a 80; de los cuales 6 abandonaron el tratamiento de los cuales 5 fueron por la falta de respuesta y 1 por un evento adverso (urticaria) siendo de 4,2% la tasa de abandono(44).

Sobre seguridad, en el artículo “Efficacy and safety of omalizumab in children and adolescents with moderate-to-severe asthma: A systematic literature review” describen efectos adversos tales como urticaria bien controlada con antihistamínicos, y el efecto adverso más común presentado en 45.2% de pacientes fue el dolor en el sitio de la inyección y reacciones locales.(45)

En el estudio “Effectiveness and safety of mepolizumab in severe refractory eosinophilic asthma: results in clinical practice” analizaron la seguridad del fármaco en donde encontraron las siguientes reacciones adversas: cefalea (34,7%), artralgia (34,7%) y mareos/náuseas (26%). (46)

En el artículo “Safety of Reslizumab in Uncontrolled Asthma with Eosinophilia: A Pooled Analysis from 6 Trials” investigaron el perfil de seguridad mediante análisis de ensayos clínicos en donde se obtuvieron como eventos adversos mas comunes fueron la nasofaringitis y la infección del tracto respiratorio superior además se reportaron 3 casos de anafilaxia manejadas con terapias estándar. (47) En “Eficacia y seguridad de benralizumab para el asma grave en la práctica clínica (J-BEST): un estudio prospectivo” publicado en el 2020 en un total de 26 pacientes obtuvieron como única reacción adversa un ligero dolor de cabeza que no requirió tratamiento farmacológico. (48)

En “Efficacy and safety of dupilumab for the treatment of uncontrolled asthma: a metaanalysis of randomized clinical trials” elaborado por Xiao-feng y cols. en el año 2019 mencionan que el fármaco es tolerado bien, mencionando los efectos mas comunes como: reacciones en el lugar de la inyección, infección del tracto respiratorio superior, dolor de cabeza, nasofaringitis y sinusitis. (49)

Por último, “The Safety and Efficacy of Anti-IL-13 Treatment with Tralokinumab (CAT-354) in Moderate to Severe Asthma: A Systematic Review and Meta-Analysis” elaborado por Zhang Y. y et publicado en 2019 menciona como efectos adversos mas comunes originados por este fármacos a infecciones del tracto respiratorio superior, dolores de cabeza y trastornos gastrointestinales. (42)

Tabla 1: Cuadro comparativo de eficacia y mecanismo de acción medicamentos biológicos.

	OMALIZUMAB	MEPALIZUMAB	RESLIZUMAB	BENRALIZUMAB	DUPILUMBAB	TRALOKINUMAB
EXACERBACIONES	MODERADA	MODERADA	ALTA	MODERADA	MODERADO-ALTO	NINGUNA
CALIDAD DE VIDA	MODERADA	MODERADA	ALTA	MODERADA	MODERADO-ALTO	NINGUNA
FEV1	BAJA	BAJA	ALTA	BAJA	MODERADA	MODERADO
SEGURIDAD						
MECANISMO ACCION	Inhibe la unión de IgE a los receptores (FcERI-FcRII)	Disminución de la IL-5 circulante	Disminución de la IL-5 circulante y eosinófilos.	Subunidad alfa IL5 destrucción eosinófilos y basófilos.	Receptor IL-4 e IL-13.	Bloqueador de la IL-13

Tabla 2: Perfil de seguridad de los medicamentos biológicos.

	OMALIZUMAB	MEPALIZUMAB	RESLIZUMAB	BENRALIZUMAB	DUPILUMBAB	TRALOKINUMAB
REACCIONES ADVERSAS	Urticaria Reacciones en el sitio de la inyección.	Cefalea Artralgia Mareo y Nauseas	Nasofarintis Inf. Tracto respiratorio superior. Anafilaxia	Cefalea	Reacciones locales Infección del tracto respiratorio superior, Cefalea Nasofaringitis Sinusitis	Inf. Tracto respiratorio superior Cefalea Trastornos gastrointestinales.
GRAVEDAD DE LA REACCION ADVERSA	Leve-moderada	Leve - moderada	Moderada - grave	Leve	Leve - moderado	Moderado - grave

DISCUSION

La seguridad y la eficacia de los fármacos biológicos en asma grave queda respaldada por la mayoría de los artículos como “El documento de consenso publicado este 2020” que incluye los fármacos omalizumab, mepolizumab, reslizumab y benralizumab capaces de mejorar ligeramente el FEV1 (volumen espiratorio forzado en el primer segundo), disminuir la ingesta de GCO y mejorar la calidad de vida. Sin embargo al ser un documento de consenso algunas recomendaciones fueron excluidas y no son mostradas en ningún apartado del artículo lo que hace que el lector no pueda discernir si en su medio esas recomendaciones de los diversos fármacos serían válidas(39).

Al hablar de tratamiento farmacológico de tipo biológico se tiene clara la utilización de los fármacos de acuerdo a su perfil Th2 o no Th2 a lo cual se refiere el artículo realizado por Fernandez y cols(40) mencionando aquellos fármacos pertenecientes a ambos subgrupos y hace referencia a la necesidad de poner hincapié en nuevos fármacos del perfil no Th2 en el cual aún no se dispone de grandes avances y todos los fármacos utilizados hasta el momento pertenecen al primer grupo sin embargo varían en su mecanismo de acción y los lugares en donde se ve su eficacia son diferentes ya sean en las diversas interleucinas o en sus receptores; todo lo anterior también es reproducido por dos grupos de autores de diferentes publicaciones tanto Cisneros C(41) y Zhang Y(42).

Se han realizado estudios de fármacos de forma individual como es el caso del estudio del Dupilumab en donde su revisión sistemática de diferentes fuentes incluyendo artículos desde el 2010 al 2018 de grupos controles de pacientes con asma moderada a grave en tres diversos idiomas con un total de cinco artículos demostraron resultados similares en los cuales este fármaco inhibidor de las IL4-13 es muy prometedor para pacientes con asma moderada a grave no respondedores a terapia convencional además de demostrar que los riesgos superan los beneficios al ser igual un artículo de revisión y abarcar varios años en la búsqueda un artículo de los cinco revisados en esta publicación tiene 7 años hasta la actualidad a pesar

de ello concuerda con los otros cuatro que no tienen más de 4 años desde su publicación(43).

Al final el estudio de mepolizumab en diversos centros de asma grave en el cual demostraron la eficacia de este fármaco en pacientes con la patología mencionada el seguimiento de los pacientes para ver su progreso fue largo lo cual hace proveer al estudio de expectativa sin embargo la muestra fue de solo 143 pacientes a pesar de haber incluido varios centros influye además la presencia de comorbilidad (poliposis nasal) en la gran población de estos pacientes además utilizaron el método de análisis de otro ensayo en el cual en base a criterios clínicos, de laboratorio y espirométricos valoraron la efectividad del fármaco (44).

LIMITACIONES

Las limitaciones de la revisión bibliográfica presentada fue el grupo de edad; debido a que solo se enfocó en pacientes adultos y también se excluyó pacientes en periodo de gestación; uno de los artículos presentados presento una muestra pequeña y se basó en un algoritmo de otro artículo sin embargo no se menciona la validez del mismo. El acceso a los estudios fue ensombrecido por el acceso limitado y en dos de ellos se debió cancelar suscripciones.

CONCLUSIONES

El tratamiento de asma implica que deberá evaluar a cada paciente de manera objetiva e individual de manera periódica en base a los escalones terapéuticos para una buena calidad de vida del paciente; para el manejo de la patología se utilizan fármacos de alivio como los antagonistas B2 adrenérgicos de acción corta (SABA) y los anticolinérgicos de acción corta inhalados (bromuro de ipatropio) además de medicamentos de control entre los cuales encontramos los glucocorticoides inhalados (GCI) o sistémicos, antagonistas de los receptores de los leucotrienos (ARLT), antagonistas B2 adrenérgicos de acción prolongada (LABA), tiotropio y anticuerpos monoclonales (omalizumab, mepolizumab, reslizumab, benralizumab y dupilumab) combinados en diferentes escalones.

Esta revisión se basó en indagar la efectividad y eficacia de medicamentos biológicos en el tratamiento de asma grave, al final del trabajo se puede concluir que los diversos fármacos en la actualidad disponibles para el tratamiento de asma grave son efectivos han sido probados en diferentes ensayos clínicos y recomendados por guías de manejo de asma por lo tanto son seguros; se debe agregar que se utilizara el medicamento de acuerdo al tipo fenotipo de asma con él que se encuentre de lo cual podemos concluir que el omalizumab es el predilecto para aquellos fenotipos con elevación de la IgE, el reslizumab deberá ser considerado primera línea gracias a sus efectos demostrados hasta ahora en la disminución de eosinófilos e IL-5 y al final el dupilumab para receptores IL4 e IL-13.

FINANCIAMIENTO Y CONFLICTO DE INTERESES

El autor declara la no existencia de financiación externa del presente artículo y no tener ningún conflicto de interés en relación con este artículo.

BIBLIOGRAFIA

1. Fernández JC, Velasco AA, Urquiza C, Guzmán KA, Velázquez G et al. Factores de riesgo para mal control de asma en adultos. *Revista alergia México*. 2019;66(1):65-75.
2. Ciobanu A, Pita J, Loureiro C, Todo-Bom A. Asma grave e macrólidos. *Revista Portuguesa de Imunoalergologia*. 2018;26(2):87-96.
3. Noriega L, Méndez J, Trujillo A, Aguilera A, García Y. Prevalencia y características del asma en mayores de 18 años en la República de Panamá: estudio de base poblacional PRENFOR. *Open Respiratory Archives [Internet]*. 2020 [citado 4 de agosto de 2020]; Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2659663620300278>.
4. Brau Tarrida A, Álvarez Álvarez S, Flor Escriche X. Terapia SMART en asma. *FMC - Formación Médica Continuada en Atención Primaria*. 2020;27(6):300-11.
5. Reimberg MM, Pachi JRS, Scalco RS, Serra AJ, Fernandes L, Politti F, et al. Patients with asthma have reduced functional capacity and sedentary behavior. *Jornal de Pediatria*. 2020;96(1):53-9.
6. Valero A, Olaguibel J, Delgado J, Plaza V, Álvarez F, Molina J, et al. Dilemmas and New Paradigms in Asthma Management. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2019;29(1):15-23.
7. Domínguez J, Sáez FJ, Gómez JT, Molina J, Álvarez FJ, Álvarez F, et al. El manejo del asma como enfermedad inflamatoria crónica y problema sanitario global: documento de posicionamiento de las sociedades científicas. *Medicina de Familia SEMERGEN*. 2020;46(5):347-54.
8. Martínez E, Climent M, Chiner E, Fernández C, Sánchez F, Lluch I. Effectiveness and pharmacoeconomic analysis of the treatment of severe asthma with omalizumab in clinical practice. *Farm Hosp*. 2019;43(3):101-9.

9. González CD. Severe asthma. Medicina (B Aires). 2016;76(1):19-24.
10. Organización Mundial de la Salud. Asma [Internet]. [citado 23 de octubre de 2020]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/asthma>
11. Cisneros C, Melero C, Almonacid C, Perpiñá M, Picado C, Martínez E, et al. Normativa sobre asma grave no controlada. Archivos de Bronconeumología. 2015;51(5):235-46.
12. Carvalho M, Salles C, Terse R, D'Oliveira A. Association between severe asthma and changes in the stomatognathic system. J Bras Pneumol. 2016;42(6):423-8.
13. Alves AM, Mello LM de, Matos ASL, Cruz AA, Alves AM, Mello LM de, et al. Características clínicas e fatores associados à asma grave em Salvador, Brasil. Jornal Brasileiro de Pneumologia [Internet]. 2020 46(3).
14. Rivera CM. LA BRONCOSCOPIA DIAGNÓSTICA EN EL ASMA DE DIFÍCIL CONTROL. Revista de asma [Internet]. 2020;4(1).
15. Comité Ejecutivo de la GEMA. GEMA 4.2. Guía Española para el Manejo del Asma [Internet]. [citado 18 de octubre de 2020]. Disponible en: www.gemasma.com
16. Muñoz X, Álvarez-Puebla MJ, Arismendi E, Arochena L, Ausín M del P, Barranco P, et al. Estudio de los mecanismos implicados en la génesis y evolución del asma (proyecto MEGA): creación y seguimiento a largo plazo de una cohorte de pacientes asmáticos. Archivos de Bronconeumología. 2018;54(7):378-85.
17. Francés JF, Martín EF. Asma. Medicine - Programa de Formación Médica Continuada Acreditado. 2018;12(63):3710-8.

18. Pizzichini MMM, Carvalho RM, Cançado JED, Cerci A, Cardoso AP, et al. Recomendações para o manejo da asma da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia - 2020. *Jornal Brasileiro de Pneumologia* [Internet]. 2020;46(1).
19. Rodríguez M, Antolín D, Barbarroja J, Sánchez MJ. Actualización en asma. *Medicine - Programa de Formación Médica Continuada Acreditado*. 2017;12(30):1745-56.
20. Llop R, Rodríguez D. Control y seguimiento en atención primaria de pacientes en tratamiento con fármacos biológicos. *FMC - Formación Médica Continuada en Atención Primaria*. 2020;27(1):22-7.
21. Felten R, Sagez F, Arnaud L, Chatelus E, Javier R-M, Mallick A, et al. Biofármacos y terapias dirigidas mediante pequeñas moléculas inmunosupresoras. *EMC - Tratado de Medicina*. 2020;24(2):1-20.
22. García L, Gil MD, Alegre EJ, Alarcón C, Sánchez M. Economic evaluation and budgetary burden of mepolizumab in severe refractory eosinophilic asthma. *Farm Hosp*. 2019;43(6):187-93.
23. Durán A., Saranz RJ. et al. Estado actual del uso de medicamentos biológicos en asma grave | *Methodo Investigación Aplicada a las Ciencias Biológicas* [Internet]. Disponible en: <http://methodo.ucc.edu.ar/index.php/methodo/article/view/174>
24. Bhalla A, Zhao N, Rivas D, Ho T, Perez L, Mukherjee M, Nair P. Exacerbations of severe asthma while on Anti-IL5 biologicals. *Journal of Investigational Allergology & Clinical Immunology*. [Internet] 2020, 30(5):307-316.
25. Moragon E. MANEJO DE LA AGUDIZACIÓN DE ASMA: COORDINACIÓN Y SEGUIMIENTO. *Revista de asma. SEPAR* [Internet]. 2020;4(1). Disponible en: <https://www.separcontenidos.es/revista3/index.php/revista/article/view/158>

26. Herrera J., Galindo R., Arellano E, et al. Administración de omalizumab en pacientes mexicanos con diagnóstico de asma moderada a grave no atópica [Internet]. *Med Int Mex.* 2018;34(6):833-839.
27. Sánchez S, Trisán A, Escribano I, López A. Abordaje multidisciplinar en las unidades de asma grave. *Rev patol respir.* 2020;S5-11.
28. Domingo C, Moreno A, Amengual MJ, Montón C, Suárez D, Pomares X. Omalizumab in the management of oral corticosteroid-dependent IGE-mediated asthma patients. *Current Medical Research and Opinion.* 2011;27(1):45-53.
29. Braunstahl G-J, Chen C-W, Maykut R, Georgiou P, Peachey G, Bruce J. The eXpeRience registry: The 'real-world' effectiveness of omalizumab in allergic asthma. *Respiratory Medicine.* 2013;107(8):1141-51.
30. Barnes N, Menzies-Gow A, Mansur AH, Spencer D, Percival F, Radwan A, et al. Effectiveness of Omalizumab in Severe Allergic Asthma: A Retrospective UK Real-World Study. *Journal of Asthma.* 2013;50(5):529-36.
31. Korn S, Thielen A, Seyfried S, Taube C, Kornmann O, Buhl R. Omalizumab in patients with severe persistent allergic asthma in a real-life setting in Germany. *Respiratory Medicine.* 2009;103(11):1725-31.
32. Pavord ID, Korn S, Howarth P, Bleecker ER, Buhl R, Keene ON, et al. Mepolizumab for severe eosinophilic asthma (DREAM): a multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet.* 2012;380(9842):651-9.
33. Bel EH, Wenzel SE, Thompson PJ, Prazma CM, Keene ON, Yancey SW, et al. Oral Glucocorticoid-Sparing Effect of Mepolizumab in Eosinophilic Asthma [Internet]. Massachusetts Medical Society; 2014. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1403291>

34. Ortega H, Mark L., Pavord I., Brusselle G., et al. Mepolizumab Treatment in Patients with Severe Eosinophilic Asthma | NEJM [Internet]. 2014; 371:1198-1207. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1403290>
35. Lugogo N, Domingo C, Chanez P, Leigh R, Gilson MJ, Price RG, et al. Long-term Efficacy and Safety of Mepolizumab in Patients With Severe Eosinophilic Asthma: A Multi-center, Open-label, Phase IIIb Study. *Clinical Therapeutics*. 2016;38(9):2058-2070.
36. Khatri S, Moore W, Gibson PG, Leigh R, Bourdin A, Maspero J, et al. Assessment of the long-term safety of mepolizumab and durability of clinical response in patients with severe eosinophilic asthma. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2019;143(5):1742-1751.
37. Parameswaran N, Wenzel S, Klaus R., Arnaud B., et al. Oral Glucocorticoid-Sparing Effect of Benralizumab in Severe Asthma | NEJM [Internet]. 2017; 376:2448-2458. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1703501>
38. Rabe KF, Nair P, Brusselle G, Maspero JF, Castro M, Sher L, et al. Efficacy and Safety of Dupilumab in Glucocorticoid-Dependent Severe Asthma. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2018;378:2475-2485; Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1804093>
39. Álvarez FJ, Blanco M, Plaza V, Cisneros C, García JL, Padilla A, et al. Documento de consenso de asma grave en adultos. Actualización 2020. *Open Respiratory Archives* [Internet]. 2020.3(2):158-174.
40. Fernández J, Fernández E. Protocolo diagnóstico y tratamiento del asma de difícil control. *Medicine - Programa de Formación Médica Continuada Acreditado*. 2018;12(63):3726-8.
41. Cisneros C. Nuevas opciones terapéuticas en asma. *Medicina Clínica*. 2018;151(1):16-7.

42. Zhang Y, Cheng J, Li Y, He R, Pan P, Su X, et al. The Safety and Efficacy of Anti-IL-13 Treatment with Tralokinumab (CAT-354) in Moderate to Severe Asthma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. 2019;7(8):2661-2671.
43. Bassani C, Rossi L, Siveris K, Sferelli RL, Saraiva L, Tanno LK. Use of dupilumab on the treatment of moderate-to-severe asthma: a systematic review. *Rev Assoc Med Bras (1992)*. 2019;65(9):1223-8.
44. Lombardi C, Bagnasco D, Caruso C, D'Amato M, Menzella F, Milanese M, et al. Analysis of the drop-out rate in patients receiving mepolizumab for severe asthma in real life. *Pulmonary Pharmacology & Therapeutics*. 1 de febrero de 2019;54:87-9.
45. Corren J, Kavati A, Ortiz B, Colby JA, Ruiz K, Maiese BA, et al. Efficacy and safety of omalizumab in children and adolescents with moderate-to-severe asthma: A systematic literature review. *Allergy Asthma Proc*. 1 de julio de 2017;38(4):250-63.
46. Montero-Pérez O, Contreras-Rey MB, Sánchez-Gómez E. Effectiveness and safety of mepolizumab in severe refractory eosinophilic asthma: results in clinical practice. *Drugs Context [Internet]*. 27 de mayo de 2019 [citado 16 de marzo de 2021];8. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6544138/>
47. Virchow JC, Katial R, Brusselle GG, Shalit Y, Garin M, McDonald M, et al. Safety of Reslizumab in Uncontrolled Asthma with Eosinophilia: A Pooled Analysis from 6 Trials. *J Allergy Clin Immunol Pract*. febrero de 2020;8(2):540-548.e1.
48. Izumo T, Tone M, Kuse N, Awano N, Tanaka A, Jo T, et al. Effectiveness and safety of benralizumab for severe asthma in clinical practice (J-BEST): a prospective study. *Ann Transl Med [Internet]*. abril de 2020 [citado 16 de marzo de 2021];8(7). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7210162/>

49. Xiong X, Zhu M, Wu H, Fan L, Cheng D. Efficacy and safety of dupilumab for the treatment of uncontrolled asthma: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Respir Res* [Internet]. 2019 [citado 16 de marzo de 2021];20. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6544936/>

ANEXOS

INFORME ANTIPLAGIO

TRATAMIENTO DE ASMA GRAVE

INFORME DE ORIGINALIDAD

9%	%	%	9%
INDICE DE SIMILITUD	FUENTES DE INTERNET	PUBLICACIONES	TRABAJOS DEL ESTUDIANTE

FUENTES PRIMARIAS

1	Submitted to Imperial College of Science, Technology and Medicine Trabajo del estudiante	2%
2	Submitted to The University of Manchester Trabajo del estudiante	1%
3	Submitted to Universidad de Salamanca Trabajo del estudiante	1%
4	Submitted to La Trobe University Trabajo del estudiante	1%
5	Submitted to Massachusetts College of Pharmacy & Allied Health Sciences Trabajo del estudiante	1%
6	Submitted to Anglia Ruskin University Trabajo del estudiante	<1%
7	Submitted to University of Birmingham Trabajo del estudiante	<1%

RUBRICA PAR REVISOR 1



UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR – CARRERA DE MEDICINA – UNIDAD DE TITULACIÓN

Rúbrica 3 Antiplagio - Pares Revisores /REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

La presente rubrica hace referencia a la revisión que realizarán dos docentes de la carrera de medicina, uno afín al tema y otro por parte del Departamento de Titulación, quienes a posterior formarán parte del jurado de sustentación de tesis, se evaluará el cumplimiento de las normativas de presentación de trabajo final de tesis y su contenido. Este documento es calificado sobre 9 (NUEVE) puntos por cada docente designado, obteniéndose una calificación total de los dos docentes de 18 (DIEZ Y OCHO) puntos.

Tema:	"TRATAMIENTO BIOLÓGICOS DEL ASMA GRAVE"
Nombre del estudiante:	Sr. CARLOS L. GUZMAN T.
Director:	DR. JULIO CÉSAR OJEDA SÁNCHEZ
Asesor:	DR. JULIO CÉSAR OJEDA SÁNCHEZ
CALIFICACIÓN DEL PAR REVISOR	
Nombre del docente revisor:	DR. ALVARO FERNANDO GONZALEZ ORTEGA

PROCESO	EVALUACIÓN			
	Cumple	Cumple parcialmente	No cumple	Calificación
INFORME DE ANTIPLAGIO (enviado por correo electrónico al par revisor)	X			NA
Redacción Científica, normas Vancouver	X			2/2
Pensamiento crítico	X			1/2
Estado del arte	X			2/2
Bibliografía con rigor científico	X			2/2
Anexos	X			1/1
Total				8/9

CONCLUSIÓN*	
Tesis apta para sustentación	X
Tesis apta para sustentación con modificaciones	
Tesis no apta para sustentación	

* Marcar con una x lo que corresponda

Observaciones y recomendaciones:

De acuerdo a las sugerencias enviadas, aumenta 2 párrafos y suma la tabla en los resultados, no me queda claro cual de estos biológicos de acuerdo a su tipo es más eficaz.

Firma y sello de responsable

Firma de aceptación del estudiante

Manuel Vega y Pio Bravo
Teléfonos: 830752 – 4123175
www.ucacue.edu.ec

RUBRICA PAR REVISOR 2



UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR _ CARRERA DE MEDICINA _ UNIDAD DE TITULACIÓN

Rúbrica 3 Antiplagio - Pares Revisores /REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

La presente rubrica hace referencia a la revisión que realizarán dos docentes de la carrera de medicina, uno afín al tema y otro por parte del Departamento de Titulación, quienes a posteriori formarán parte del jurado de sustentación de tesis, se evaluará el cumplimiento de las normativas de presentación de trabajo final de tesis y su contenido. Este documento es calificado sobre 9 (NUEVE) puntos por cada docente designado, obteniéndose una calificación total de los dos docentes de 18 (DIEZ Y OCHO) puntos.

Tema: _____ Tratamientos Biológicos del Asma Grave
Nombre del estudiante: Carlos L. Guzmán T
Director: DR. CRISTIAN RAMIREZ
Asesor: Dr. JULIO CESAR OJEDA SANCHEZ
CALIFICACIÓN DEL PAR REVISOR
Nombre del docente revisor: Juan Pablo Pacheco Merchán

PROCESO	EVALUACIÓN			
	Cumple	Cumple parcialmente	No cumple	Calificación
INFORME DE ANTIPLAGIO (enviado por correo electrónico al par revisor)				NA
Redacción Científica, normas Vancouver				2/2
Pensamiento crítico				2/2
Estado del arte				2/2
Bibliografía con rigor científico				2/2
Anexos				1/1
Total				9/9

CONCLUSIÓN*	
Tesis apta para sustentación	X
Tesis apta para sustentación con modificaciones	
Tesis no apta para sustentación	

* Marcar con una x lo que corresponda

Observaciones y recomendaciones:

___ Excelente Trabajo, apto para ser sustentado por el estudiante responsable de dicha tesis.

Firma y sello de responsable

Firma de aceptación del estudiante

CARTA DE APROBACION DEL COMITÉ DE BIOETICA



COMITÉ DE BIOÉTICA DE LA UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA

Cuenca, 12 de enero de 2021

CERTIFICA

Informo que he conocido y revisado los aspectos éticos de la revisión bibliográfica, cuyo tema es: **"TRATAMIENTO BIOLÓGICO DEL ASMA GRAVE"** del Sr. estudiante: **CARLOS LUIS GUZMAN TENELEMA** con C.C.: **0703116913**.

A handwritten signature in blue ink, appearing to read 'M. Santacruz Velez', written over a horizontal line.

MARIA SANTACRUZ VELEZ.Mgs.

CC: 0104206685

PRESIDENTE (E) DEL COMITÉ DE BIOETICA.
UNIVERSIDAD CATOLICA DE CUENCA

CARTA DE APROBACION DE DIRECTOR DE TESIS



Universidad Católica de Cuenca
Unidad Académica de Salud y Bienestar
Facultad de Medicina

Cuenca, 16 de septiembre de 2021

CARTA DE ACEPTACIÓN COMO DIRECTOR DE TESIS

Yo CARLOS LUIS GUZMAN TENELEMA con C.C.: 0703116913, docente de Inmunología de la Carrera de Medicina de la Universidad Católica de Cuenca, acepto dirigir el trabajo de titulación-Revisión bibliográfica "TRATAMIENTO BIOLÓGICOS DEL ASMA GRAVE", perteneciente a la alumna CARLOS LUIS GUZMAN TENELEMA.

Con sentimientos de distinguida consideración.

Cristian R.
Dr. Msc. Cristian Ramirez P.
GENÉTICA MÉDICA
SENESCYT. 8814R-14-19551

Dra. CRISTIAN CARLOS RAMIREZ PORTILLA
Especialista en GENÉTICA MÉDICA

Catedrática de INMUNOLOGÍA de la Universidad Católica de Cuenca

AUTORIZACION DE PUBLICACION



AUTORIZACIÓN DE PUBLICACIÓN EN EL REPOSITORIO INSTITUCIONAL

Yo, **Carlos Luis Guzman Tenelema**, portador(a) de la cédula de ciudadanía **No. 0703116913**. En calidad de autor/a y titular de los derechos patrimoniales del trabajo de titulación **"TRATAMIENTO BIOLÓGICOS DEL ASMA GRAVE"** de conformidad a lo establecido en el artículo 114 del Código Orgánico de la Economía Social de los Conocimientos, Creatividad e Innovación, reconozco a favor de la Universidad Católica de Cuenca una licencia gratuita, intransferible y no exclusiva para el uso no comercial de la obra, con fines estrictamente académicos. Así mismo, autorizo a la Universidad para que realice la publicación de este trabajo de titulación en el Repositorio Institucional de conformidad a lo dispuesto en el artículo 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior.

Cuenca, **15 de JUNIO de 2021**

F: _____

CARLOS LUIS GUZMAN TENELEMA
C.I. 0703116913

DECLARACION DE AUTORIA Y RESPONSABILIDAD



Universidad
Católica
de Cuenca

DECLARATORIA DE AUTORIA Y RESPONSABILIDAD

CÓDIGO: F – DB – 34
VERSION: 01
FECHA: 2021-04-15
Página 1 de 1

Declaratoria de Autoría y Responsabilidad

Yo, Carlos Luis Guzmán Tenelema portador de la cédula de ciudadanía N° 0703116913. Declaro ser el autor de la obra: "TRATAMIENTO BIOLÓGICOS DEL ASMA GRAVE", sobre la cual me hago responsable sobre las opiniones, versiones e ideas expresadas. Declaro que la misma ha sido elaborada respetando los derechos de propiedad intelectual de terceros y eximo a la Universidad Católica de Cuenca sobre cualquier reclamación que pudiera existir al respecto. Declaro finalmente que mi obra ha sido realizada cumpliendo con todos los requisitos legales, éticos y bioéticos de investigación, que la misma no incumple con la normativa nacional e internacional en el área específica de investigación, sobre la que también me responsabilizo y eximo a la Universidad Católica de Cuenca de toda reclamación al respecto.

Cuenca, 15 de JUNIO de 2021

F:

CARLOS LUIS GUZMAN TENELEMA

C.I. 0703116913