

# Combinando la terapia biológica dual para el asma grave: una serie de diez casos

María Julia Rendón Salazar<sup>1</sup>, Ricardo Martínez Tenopala<sup>1</sup>, Tamara Hernández Hernández<sup>1</sup>, Víctor González Uribe<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Facultad Mexicana de Medicina, Universidad La Salle México

<sup>2</sup> AlergiaMx

malularendon13@gmail.com, ricardomteno@gmail.com, hernandeztamy21@hotmail.com, dr.victorgonzalezu@gmail.com

**Resumen.** Se evaluó la frecuencia, las características clínicas y el grado de control del asma en pacientes que recibieron terapia triple inhalada (ICS/LABA/LAMA) en tres clínicas de alergia y neumología de Méxi-co, siguiendo los pasos 4 y 5 de GINA. Se incluyeron 279 pacientes con al menos un año de segui-miento atendidos entre junio de 2023 y junio de 2024. Se recopilaron variables demográficas, clíni-cas, fenotípicas y de función pulmonar. Se compararon los desen-laces entre quienes recibieron ICS/LABA/LAMA y quienes continuaron con ICS/LABA. El control del asma se evaluó con el Asthma Control Test (ACT) y se clasificó como bien controlado, parcialmente controlado o no controlado. Las exacerbaciones se definieron como el empeo-ramiento de síntomas que requirió corticosteroides sistémicos  $\geq 3$  días. De los 279 pacientes (71% mujeres; edad media  $51.4 \pm 12.3$  años), 79 usaron triple terapia. En Step 4, los usuarios de ICS/LABA/LAMA presentaron mayor proporción de pacientes bien controlados (Figura 3) que quienes usaron ICS/LABA, aunque esta asociación no se mantuvo significativa tras el ajuste multivariable. En Step 5, los usuarios de LAMA mostraron ACT más bajo, más exacerbaciones y FEV<sub>1</sub> inferior (Figuras 4 y 5), reflejando mayor severidad basal y frecuente uso/indicación de biológicos. Conclusión: ICS/LABA/LAMA puede mejorar el control en Step 4, pero su papel en Step 5 es más limitado. Se subraya la necesidad de individualizar la terapia y realizar fenotipi-ficación más precisa en asma grave.

**Palabras clave:** Asma, LAMA, Control clínico

## 1 Descripción de la problemática prioritaria abordada

El asma grave constituye una enfermedad respiratoria crónica que afecta a millones de personas en el mundo y cuya complejidad clínica ha motivado el desarrollo de diversas estrategias terapéu-ticas. A pesar de los avances recientes, una proporción significativa de pacientes no logra un con-trol adecuado de sus síntomas, lo cual repercute negativamente en su calidad de vida y representa una carga económica considerable para los sistemas de salud.

En los últimos años, las terapias biológicas han transformado el manejo del asma eosinofílica grave, al permitir intervenciones más precisas según el perfil inflamatorio del paciente. No obs-tante, existe un subgrupo de personas que continúa presentando exacerbaciones frecuentes, de-pendencia de corticosteroides sistémicos y comorbilidades asociadas, a pesar de estar bajo mo-noterapia biológica adecuada. Este fenómeno puede explicarse por la activación simultánea de múltiples vías inflamatorias tipo 2.

La literatura reciente ha documentado casos aislados en los que el uso combinado de biológicos ha resultado efectivo, sin que hasta ahora existan guías clínicas oficiales que contemplen dicha estrategia. En este contexto, el presente proyecto se inscribe dentro de una línea de investigación

orientada a mejorar el abordaje clínico del asma grave refractaria. Asimismo, se vincula directamente con el Objetivo de Desarrollo Sostenible 3: Salud y bienestar, al contribuir con evidencia clínica que busca mejorar la atención de enfermedades respiratorias crónicas no transmisibles mediante enfoques terapéuticos innovadores y personalizados.

## 2 Objetivo

Describir las características clínicas, el perfil inflamatorio, el proceso de decisión terapéutica y los resultados clínicos de pacientes con asma grave tratados con terapia biológica dual, con el fin de evaluar su eficacia y seguridad en un contexto real. El presente proyecto se fundamenta en la comprensión del asma grave como una enfermedad heterogénea en la que múltiples vías inflamatorias tipo 2 pueden coexistir, afectando la respuesta al tratamiento. Desde esta perspectiva, se plantea que el uso combinado de terapias biológicas puede abordar de manera más integral el perfil inflamatorio de ciertos pacientes refractarios a la monoterapia.

## 3 Propuesta teórico-metodológica

Para evaluar esta hipótesis, se desarrolló un estudio retrospectivo descriptivo con enfoque clínico, basado en la revisión de expedientes médicos de diez pacientes diagnosticados con asma eosinofílica grave. Todos los casos incluidos habían recibido tratamiento previo con biológicos, sin lograr un control adecuado de la enfermedad. Se documentaron variables clínicas, biomarcadores inflamatorios, uso de corticosteroides orales, frecuencia de exacerbaciones y comorbilidades antes y después del inicio de la terapia biológica dual.

Se realizó una serie de casos descriptiva de diez pacientes con asma grave eosinofílica que cumplieran los criterios de GINA para asma grave. La serie incluyó 10 pacientes (6 mujeres, 4 hombres) con edades entre 34 y 82 años. Los esquemas de combinación fueron: mepolizumab + dupilumab (n=7), benralizumab + dupilumab (n=1) y omalizumab + mepolizumab (n=2).

En nueve pacientes se había empleado previamente un biológico en monoterapia, con pérdida de control que motivó la combinación; un paciente inició directamente con terapia dual. La duración media del tratamiento combinado fue de 13.5 meses. No se establecieron criterios formales de inclusión o exclusión, ya que los casos corresponden a la práctica clínica habitual. Se recopilaron características demográficas, comorbilidades, biomarcadores (eosinófilos, IgE, FeNO), función pulmonar y uso de corticosteroides orales (OCS) según la disponibilidad y acceso de cada centro.

## 4 Discusión de resultados

Los resultados obtenidos muestran que la implementación de terapia biológica dual en pacientes con asma grave refractaria fue bien tolerada y se asoció con mejoras clínicas significativas. En todos los casos se observó una disminución en la frecuencia de exacerbaciones, una reducción progresiva del uso de corticosteroides orales y un mejor control de comorbilidades como rinosinusitis crónica, otitis media eosinofílica y urticaria espontánea crónica. Asimismo, se registró una mejora en los puntajes de control del asma (ACT) y en biomarcadores inflamatorios como eosinófilos sanguíneos y FeNO. Ocho pacientes suspendieron completamente el uso de corticosteroides orales y dos mantuvieron dosis bajas por EGPA.

No se reportaron efectos adversos graves durante el periodo de seguimiento. Reconocemos que, además del monitoreo de eventos adversos, existen condiciones clínicas que en la práctica deben considerarse como precauciones para el uso de biológicos, tales como antecedentes de tuberculosis latente, infecciones crónicas (hepatitis o VIH), enfermedades autoinmunes o el uso prolongado de inmunosupresores. Aunque no formaron parte del objetivo principal de esta serie de casos ni se establecieron como criterios formales en este estudio, representan factores

relevantes para la seguridad y deben tenerse en cuenta al seleccionar candidatos a terapia dual. En este contexto, nuestros hallazgos respaldan el uso potencial de terapias duales en pacientes seleccionados y se alinean con el ODS 3: Salud y Bienestar, al contribuir a mejorar el abordaje clínico de enfermedades respiratorias no transmisibles mediante enfoques innovadores y personalizados.

A pesar de estos resultados alentadores, la terapia biológica dual se asocia con una carga económica considerable y un acceso limitado. El alto costo de combinar dos anticuerpos monoclonales representa una barrera importante en la práctica clínica habitual, particularmente en sistemas de salud con recursos restringidos. Actualmente, no existen análisis de costo-efectividad suficientes, los cuales serán fundamentales para determinar si esta estrategia puede implementarse más allá de casos seleccionados.

## 5 Conclusiones y perspectivas futuras

Los resultados de este estudio permiten concluir que la terapia biológica dual puede ser una alternativa eficaz y segura para pacientes con asma grave que no logran un control adecuado bajo esquemas de monoterapia. El objetivo principal del proyecto, consistente en describir la evolución clínica y los efectos del tratamiento combinado en esta población, fue alcanzado satisfactoriamente. En todos los casos se observó una mejoría significativa en los parámetros clínicos evaluados, así como una reducción en el uso de corticosteroides orales y en la frecuencia de exacerbaciones, sin que se presentaran eventos adversos graves.

El trabajo evidencia la necesidad de considerar un abordaje más personalizado del tratamiento del asma grave, especialmente en aquellos casos donde múltiples vías inflamatorias están involucradas. No obstante, se reconoce que la muestra es limitada y que los resultados deben interpretarse con cautela.

Como perspectiva futura, se sugiere la realización de estudios multicéntricos con mayor tamaño muestral y seguimiento prolongado que permitan establecer protocolos clínicos estandarizados. Asimismo, se recomienda investigar la relación entre perfiles endotípicos específicos y la respuesta a combinaciones particulares de biológicos, con el fin de optimizar la selección terapéutica basada en evidencia.

## 6 Agradecimientos

Los autores agradecen a Alergia MX y a los centros clínicos participantes por su colaboración en la atención de los pacientes y en la recolección de datos que hicieron posible este trabajo.

## Referencias

1. Chen, C. Y., Wu, K. H., Guo, B. C., et al. (2023). Medicina personalizada en el asma grave: de los biomarcadores a los biológicos. *International Journal of Molecular Sciences*, 25(1), 182. <https://doi.org/10.3390/ijms25010182>
2. Salter, B., Lacy, P., & Mukherjee, M. (2022). Biológicos en el asma: una perspectiva molecular hacia la medicina de precisión. *Frontiers in Pharmacology*, 12, 793409. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.793409>
3. Ricciardolo, F. L. M., Guida, G., Bertolini, F., et al. (2023). Superposición de fenotipos en la historia natural del asma. *European Respiratory Review*, 32(168), 220201. <https://doi.org/10.1183/16000617.0201-2022>
4. Carriera, L., Fantò, M., Martini, A., et al. (2023). Combinación de terapia biológica en el asma grave: ¿dónde estamos? *Journal of Personalized Medicine*, 13(11), 1594. <https://doi.org/10.3390/jpm13111594>
5. Serajeddini, H., Venegas Garrido, C., Bhalla, A., et al. (2023). Serie de casos de terapia dual con biológicos para asma grave. *Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*, 11(1), 335–340.e2. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2022.09.036>
6. Pitlick, M. M., & Pongdee, T. (2022). Combinación de biológicos dirigidos a eosinófilos (IL-5/IL-5R), IgE e IL-4/IL-13 en enfermedades alérgicas e inflamatorias. *World Allergy Organization Journal*, 15(11), 100707. <https://doi.org/10.1016/j.waojou.2022.100707>

7. Rogers, L., Jesenak, M., Bjermer, L., et al. (2023). Biológicos en asma grave: un enfoque pragmático para elegir el tratamiento adecuado. *Respiratory Medicine*, 218, 107414. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2023.107414>
8. Pepper, A. N., Hanania, N. A., Humbert, M., et al. (2021). Cómo evaluar la eficacia de los biológicos en el asma y qué hacer si no hay beneficio. *Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*, 9(3), 1081–1088. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2020.10.048>
9. Lommatzsch, M., Suhling, H., Korn, S., et al. (2022). Seguridad de la combinación de biológicos en asma grave. *Allergy*, 77(9), 2839–2843. <https://doi.org/10.1111/all.15379>
10. Hamada, S., Ogino, E., & Yasuba, H. (2021). Terapia cíclica con benralizumab y dupilumab para asma eosinofílica grave con rinosinusitis y otitis media eosinofílica. *Allergology International*, 70(3), 389–391. <https://doi.org/10.1016/j.alit.2021.02.002>
11. Chapman, K. R., Albers, F. C., Chipps, B., et al. (2019). Beneficio clínico del cambio de omalizumab a mepolizumab en asma eosinofílica grave. *Allergy*, 74(9), 1716–1726. <https://doi.org/10.1111/all.13850>