



**UNIVERSITAS**  
*Miguel Hernández*

UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ

FACULTAD DE MEDICINA

TRABAJO FIN DE GRADO EN MEDICINA

# Estudio comparativo de pacientes con asma grave bajo tratamiento con tezepelumab, con perfil T2 alto o bajo

ESTUDIO DE RESULTADOS EN SALUD DE TERAPIAS DISPENSADAS EN LA UNIDAD DE ATENCIÓN  
FARMACÉUTICA A PACIENTES EXTERNOS (UFPE)

**Autora:** Celia Cuevas Caicedo

**Tutora:** Dra. Regina Ramón Sapena

**Cotutor:** Dr. Eusebi Chiner Vives

**Departamento y área:** Medicina Clínica

**Curso académico:** 2025/2026

**Convocatoria:** febrero 2026

## AGRADECIMIENTOS

En primer lugar, dar las gracias a mi tutor Eusebi Chiner Vives, jefe del servicio de neumología de H.U de Sant Joan d'Alacant, por todo el apoyo, confianza, dedicación y cariño que ha vertido en mí y en este trabajo. Gracias por hacer que las cosas que parecen difíciles se hagan fáciles y divertidas.

También, quería dedicar este trabajo a mis padres y mi hermano, por ser las personas que más fuerza me dan para hacer cualquier cosa, e inculcarme los valores de la empatía y humildad, como base de cualquier persona. A mis abuelos, por confiar en mí y estar tan orgullosos de su nieta en todo momento.



*“A Hilda, mi centaura.  
Más que por la A de amor estoy por la A  
de asma, y me ahogo  
de tu no aire, ábreme  
alta mía única anclada ahí, no es bueno  
el avión de palo en el que yaces con  
vidrio y todo en esas tablas precipicias,  
adentro  
de las que ya no estás, tu esbeltez  
ya no está, tus grandes  
pies hermosos, tu espinazo  
de yegua de Faraón, y es tan difícil  
este resuello, tú  
me entiendes: asma  
es amor.”*

**Asma es amor. Gonzalo Rojas**

## ÍNDICE

1. RESUMEN.....	
2. ABSTRACT.....	
3. ABREVIATURAS.....	
4. INTRODUCCIÓN.....	
5. HIPÓTESIS.....	
6. OBJETIVOS.....	
7. MATERIAL Y MÉTODO.....	
8. RESULTADOS.....	
9. DISCUSIÓN.....	
10. CONCLUSIONES.....	
11. ANEXO 1.....	
12. ANEXO 2.....	
13. ANEXO 3.....	
14. ANEXO 4.....	



## 1. RESUMEN

**Introducción:** Tezepelumab se ha mostrado efectivo en el tratamiento del asma grave no controlado (AGNC) pero aún existe escasa evidencia en vida real.

**Material y métodos:** Se incluyeron pacientes con AGNC que cumplieron al menos 6 meses de terapia con Tezepelumab. Se analizó función pulmonar, eosinofilia, IgE, comorbilidad y cambios en control del asma (cuestionarios ACT, ACQ), escala analógica visual (VAS), calidad de vida (AQLQ), ciclos, disminución, retirada de esteroides (EO) y de otra medicación, exacerbaciones graves (ingresos + urgencias) respecto al año anterior. Se empleó la escala FEOS y EXACTO para evaluar respuesta. Los pacientes fueron divididos en pacientes con fenotipo T2 bajo y pacientes con fenotipo T2 alto (eosinofílico/alérgico). Se realizaron comparaciones para el conjunto de pacientes, para cada grupo y entre ambos en T0 y T6.

**Resultados:** Se analizaron 33 pacientes, edad  $58 \pm 12$  años, índice de masa corporal (IMC),  $29 \pm 7$  kg/m<sup>2</sup>, 31 mujeres y 2 hombres, IgE total de  $107 \pm 184$ , eosinófilos  $356 \pm 203$ , FENO  $28 \pm 24$  ppb, ACT  $18 \pm 14$ , ACQ  $4,2 \pm 3,5$ , con una media de ingresos hospitalarios en el año previo de  $1,4 \pm 2$ , días de ingreso hospitalario  $8 \pm 13$ , visitas a urgencias de  $4,5 \pm 2,6$ , exacerbaciones globales  $6,4 \pm 4$ , ciclos EO  $4,5 \pm 3$ , FVC%  $86 \pm 25$ , FEV1%  $65 \pm 24$ , cociente FEV1/FVC  $64 \pm 16$ . La media de tratamiento con tezepelumab fue de  $6 \pm 2$  meses. Fueron T2 alto 20 pacientes (61%) y 13 (39%) T2 bajo. Procedían de tratamiento biológico previo 15 pacientes (45,5%) 8 (53%) procedentes de omalizumab, 2 (13%) de mepolizumab, 4 (27%) de benralizumab y 1 (7%) de dupilumab. Presentaban comorbilidad global 28 pacientes (88%), con una o más: rinosinusitis con o sin poliposis nasal 79%, obesidad 41%, tabaquismo 37%, dermatitis atópica 30%, poliposis 22%, EREA 18%, AOS 15%, EPOC 15%, bronquiectasias 7%. Como medicación recibían habitualmente uno o más fármacos de los siguientes: dosis altas de GCI el 100% de pacientes, LABA 100%, SABA 97%, LAMA 79%, antileucotrienos 76%, xantinas 12%, antihistamínicos 39%, esteroides orales de mantenimiento en 30%. Habían ingresado en el último año 49%, 97% había acudido a urgencias, 100% recibieron ciclos de esteroides orales.

Comparando basal y tras tratamiento para todo el grupo, se observaron diferencias en VAS ( $8 \pm 0,8$  vs  $2,4 \pm 1,1$ ,  $p < 0.001$ ), ACT ( $14,3 \pm 2,3$  vs  $22,5 \pm 1,7$ ,  $p < 0.001$ ) y ACQ ( $3,5 \pm 0,5$  vs  $0,8 \pm 0,6$ ,  $p < 0.001$ ), AQLQ ( $2,3 \pm 0,3$  vs  $5,1 \pm 0,6$ ,  $p < 0.001$ ), eosinófilos ( $356 \pm 203$  vs  $143 \pm 102$ ,  $p < 0.001$ ), sin diferencias en el FEV1% ( $65,3 \pm 23,9$  vs  $71,4 \pm 29,1$ ,  $p = ns$ ). Se redujeron las exacerbaciones graves ( $6,7 \pm 4,2$  vs  $0,3 \pm 0,6$ ,  $p < 0.001$ ), visitas a urgencias ( $4,5 \pm 2,6$  vs  $0,1 \pm 0,4$ ,  $p < 0.001$ ), ingresos ( $1,4 \pm 2$  vs  $0,1 \pm 0,2$ ,  $p < 0.001$ ) y ciclos de EO ( $4,5 \pm 2,9$  vs  $0,1 \pm 0,3$ ,  $p < 0.001$ ). De los 10 pacientes con EO se retiraron en 7 y redujeron en 3. La medicación de mantenimiento y rescate se redujo significativamente ( $p < 0.001$ ). Al comparar en T0 ambos grupos, el ACT fue menor en el grupo T2 ( $p < 0.05$ ), siendo mayor la FVC (ml) ( $p < 0.01$ ), FEV1 (ml) ( $p < 0.05$ ) y FEV1 % ( $p < 0.05$ ), eosinófilos ( $p < 0.001$ ) y FeNO ( $p < 0.01$ ), sin diferencias en el resto de variables clínicas. En T6 se mantuvieron estas diferencias, con FEOS inferior en no T2 ( $77,3 \pm 9,4$  vs  $83,7 \pm 10,4$ ,  $p = 0.07$ ) sin diferencias en eosinófilos ni en el resto de variables, incluyendo la diferencia de FEV1 en ml ( $27 \pm 157$  vs  $87 \pm 172$ ). Al aplicar la escala EXACTO y comparar ambos grupos, el grupo no T2 presentó menor respuesta completa (17%) frente a la del grupo T2 (52%) aunque con mayor respuesta buena (83%) frente a T2 (48%). Al comparar ambos grupos, esta diferencia fue significativa ( $p = 0.04$ ).

**Conclusiones:** Tezepelumab mejoró el control del asma en pacientes con AGNC con fenotipo T2 y noT2, disminuyendo la necesidad de esteroides orales, medicación de mantenimiento y rescate, visitas a urgencias e ingresos hospitalarios, alcanzando criterios de remisión clínica el 40%, siendo superior en fenotipo T2.

**Palabras clave:** Asma grave, asma grave no controlado, tezepelumab, tratamiento biológico

## 2. ABSTRACT

**Introduction:** Tezepelumab has been shown to be effective in the treatment of severe uncontrolled asthma (SUCA), but there is still little real-world evidence.

**Materials and methods:** Patients with SUCA who completed at least 6 months of therapy with Tezepelumab were included. Lung function, eosinophilia, IgE, comorbidity, and changes in ACT, ACQ, visual analog scale (VAS), AQLQ, cycles, reduction, withdrawal of steroids (EO), and other medications, and severe exacerbations (hospitalizations + emergencies) were analyzed compared to the previous year. The FEOS and EXACTO scales were used to evaluate response. Patients were divided into those with a low T2 phenotype and those with a high T2 phenotype (eosinophilic/allergic). Comparisons were made for the patient group as a whole, for each group, and between the two groups at T0 and T6.

**Results:** Thirty-three patients were analyzed, aged  $58 \pm 12$  years, body mass index (BMI)  $29 \pm 7$  kg/m<sup>2</sup>, 31 women and 2 men, total IgE  $107 \pm 184$ , eosinophils  $356 \pm 203$ , FENO  $28 \pm 24$  ppb, ACT  $18 \pm 14$ , ACQ  $4.2 \pm 3.5$ , with a mean number of hospital admissions in the previous year of  $1.4 \pm 2$ , days of hospital admission  $8 \pm 13$ , emergency room visits  $4.5 \pm 2.6$ , global exacerbations  $6.4 \pm 4$ , EO cycles  $4.5 \pm 3$ , FVC%  $86 \pm 25$ , FEV1%  $65 \pm 24$ , FEV1/FVC ratio  $64 \pm 16$ . The mean duration of treatment with tezepelumab was  $6 \pm 2$  months. Twenty patients (61%) were high T2 and 13 (39%) were low T2. Fifteen patients (45.5%) had previously received biological treatment: 8 (53%) had received omalizumab, 2 (13%) had received mepolizumab, 4 (27%) had received benralizumab, and 1 (7%) had received dupilumab. Twenty-eight patients (88%) had overall comorbidity, with one or more of the following: rhinosinusitis with or without nasal polyposis 79%, obesity 41%, smoking 37%, atopic dermatitis 30%, polyposis 22%, EREA 18%, OSA 15%, COPD 15%, bronchiectasis 7%. They usually received one or more of the following medications: high doses of ICS in 100% of patients, LABA in 100%, SABA in 97%, LAMA in 79%, antileukotrienes in 76%, xanthines in 12%, antihistamines in 39%, and maintenance oral steroids in 30%. Forty-nine percent had been admitted to hospital in the last year, 97% had attended the emergency department, and 100% had received courses of oral steroids.

Comparing baseline and post-treatment for the entire group, differences were observed in VAS ( $8 \pm 0.8$  vs.  $2.4 \pm 1.1$ ,  $p < 0.001$ ), ACT ( $14.3 \pm 2.3$  vs.  $22.5 \pm 1.7$ ,  $p < 0.001$ ), ACQ ( $3.5 \pm 0.5$  vs.  $0.8 \pm 0.6$ ,  $p < 0.001$ ), AQLQ ( $2.3 \pm 0.3$  vs.  $5.1 \pm 0.6$ ,  $p < 0.001$ ), eosinophils ( $356 \pm 203$  vs.  $143 \pm 102$ ,  $p < 0.001$ ), with no differences in FEV1% ( $65.3 \pm 23.9$  vs.  $71.4 \pm 29.1$ ,  $p = \text{ns}$ ). Severe exacerbations were reduced ( $6.7 \pm 4.2$  vs.  $0.3 \pm 0.6$ ,  $p < 0.001$ ), as were emergency room visits ( $4.5 \pm 2.6$  vs.  $0.1 \pm 0.4$ ,  $p < 0.001$ ), hospital admissions ( $1.4 \pm 2$  vs.  $0.1 \pm 0.2$ ,  $p < 0.001$ ) and EO cycles ( $4.5 \pm 2.9$  vs.  $0.1 \pm 0.3$ ,  $p < 0.001$ ). Of the 10 patients with EO, it was withdrawn in 7 and reduced in 3. Maintenance and rescue medication was significantly reduced ( $p < 0.001$ ). When comparing both groups at T0, ACT was lower in the T2 group ( $p < 0.05$ ), with higher FVC (ml) ( $p < 0.01$ ), FEV1 (ml) ( $p < 0.05$ ), and FEV1 % ( $p < 0.05$ ), eosinophils ( $p < 0.001$ ), and FeNO ( $p < 0.01$ ), with no differences in the other clinical variables. At T6, these differences were maintained, with lower FEOS in non-T2 ( $77.3 \pm 9.4$  vs.  $83.7 \pm 10.4$ ,  $p = 0.07$ ) and no differences in eosinophils or the rest of the variables, including the difference in FEV1 in ml ( $27 \pm 157$  vs.  $87 \pm 172$ ). When applying the EXACTO scale and comparing both groups, the non-T2 group had a lower complete response (17%) compared to the T2 group (52%), although with a higher good response (83%) compared to T2 (48%). When comparing both groups, this difference was significant ( $p = 0.04$ ).

**Conclusions:** Tezepelumab improved asthma control in patients with uncontrolled asthma with T2 and non-T2 phenotypes, reducing the need for oral steroids, maintenance and rescue medication, emergency room visits, and hospital admissions, with 40% achieving clinical remission criteria, which was higher in the T2 phenotype.

**Keywords:** Severe asthma, uncontrolled severe asthma, tezepelumab, biological treatment

### 3. ABREVIATURAS

ACQ: cuestionario del control de asma.  
ACT: test de control del asma.  
AG: asma grave.  
AGNC: asma grave no controlada.  
AINE: antiinflamatorio no esteroideo.  
AQLQ: cuestionario de la calidad de vida del asma.  
CEIC: comité ético de investigación clínica.  
COIR: código de investigación responsable.  
EREA: enfermedad respiratoria exacerbada por aspirina.  
ERGE: enfermedad por reflujo gastroesofágico.  
FEV1%: volumen espiratorio forzado en el primer segundo expresado en %.  
FVC: capacidad vital forzada.  
GCI: glucocorticoides inhalados.  
GCO: glucocorticoides orales.  
GEMA: guía española para el manejo del asma.  
GINA: global initiative of asthma.  
IL-5: interleucina-5.  
IgE: inmunoglobulina E.  
IMC: índice de masa corporal.  
LABA: agonistas  $\beta_2$ , adrenérgicos de acción larga.  
LAMA: anticolinérgico de larga duración.  
SABA: agonistas  $\beta_2$ , adrenérgicos de acción corta.  
SAHS: síndrome de apnea-hipopnea del sueño.  
SEPAR: sociedad española de neumología y cirugía torácica.  
TSLP: linfopoyetina estromal tímica.  
UFPE: unidad de atención farmacéutica a pacientes externos.  
VAS: escala analógica visual.

#### 4. INTRODUCCIÓN

El asma es una enfermedad respiratoria compleja, heterogénea y dinámica, caracterizada por una inflamación crónica de las vías aéreas (1). El asma cursa con síntomas variables (sibilancias, disnea, tos, opresión) y se caracteriza por hiperreactividad bronquial y limitación respiratoria variable (1,2), que puede causar remodelado y deterioro pulmonar progresivo (3).

El asma grave no controlada (AGNC) se diagnostica cuando persiste un mal control pese a glucocorticoides inhalados (GCI) y agonistas  $\beta$ -adrenérgicos de acción prolongada (LABA) en dosis altas durante el último año, o con glucocorticoides orales (GCO) durante  $\geq 6$  meses (2). El control es insuficiente si el Test de Control del Asma (ACT)  $< 20$ , el Cuestionario de Control del Asma (ACQ)  $> 1,5$ , hay  $\geq 2$  exacerbaciones graves o dos o más ciclos de GCO ( $\geq 3$  días en el último año), al menos una hospitalización, o limitación crónica del flujo aéreo ( $FEV_1/FVC < 0,7$  o  $FEV_1 < 80$  % pese a tratamiento) (2).

Entre el 5–10 % de los asmáticos tienen asma grave, y cerca del 50 % de ellos presenta mal control (4). En España, la prevalencia de AGNC es del 3,9 % entre asmáticos (5).

Los pacientes con asma se agrupan en fenotipos, características observables resultantes de la interacción entre genética y ambiente (6). Según la actividad Th2, se clasifican en T2 (alérgico/eosinofílico) y no T2. Identificar el fenotipo en AGNC es clave para el diagnóstico, tratamiento y pronóstico (2). El AGNC, en cualquier fenotipo, supone una carga elevada, con alto coste anual por paciente, sobre todo en gastos directos (7).

El tratamiento actual del asma sigue un enfoque escalonado, basado en aumentar progresivamente los GCI y añadir LABA según necesidad. En casos graves, se proponen los tratamientos biológicos y, si es necesario, se recurre a glucocorticoides orales (1,2). A día de hoy, existen tratamientos biológicos aprobados que actúan en las vías inflamatorias eosinofílicas (mepolizumab y reslizumab) [anti-IL-5], benralizumab [anti-IL-5Ra] y dupilumab [anti-IL-4/IL-13], además de opciones para la inflamación alérgica como omalizumab [anti-IgE]. Asimismo, hay tratamientos que actúan a nivel de la barrera epitelial, como tezepelumab (8).

En pacientes con AGNC no controlada o no aptos para tratamientos biológicos según su fenotipo, pueden considerarse opciones como azitromicina, termoplastia o GCO. Sin embargo, el uso prolongado de GCO no se recomienda por sus efectos adversos y riesgo de mortalidad, por lo que el objetivo es reducir su uso, mejorar el control del asma y disminuir las exacerbaciones (1,2,9–11). Lograr esto en todos los fenotipos permitiría minimizar el uso de GCO y, por ende, sus efectos adversos (11).

La linfopoyetina estromal tímica (TSLP) es una citocina producida por las células epiteliales que inicia y mantiene la inflamación en las vías respiratorias. Se ha demostrado que activa diversas células y vías inflamatorias implicadas en la fisiopatología del asma, tanto T2 como no T2 (11). La TSLP se libera del epitelio ante distintos estímulos (12).

Tezepelumab es un anticuerpo monoclonal humano (IgG2 $\lambda$ ) que se une a la linfopoyetina estromal tímica (TSLP), bloqueando su interacción con el receptor heterodimérico (11). Estudios clínicos como el NAVIGATOR (fase III) (13) y PATHWAY (fase IIb) (14) demostraron que Tezepelumab reduce significativamente las exacerbaciones asmáticas en comparación con

placebo, con independencia el fenotipo, los biomarcadores, el perfil alérgico o la estación del año (13–15). También mostró eficacia en pacientes con fenotipos solapados (16). En personas con comorbilidades como dermatitis atópica, rinitis, sinusitis crónica, intolerancia a AINE o tríada de Samter, tezepelumab disminuyó las exacerbaciones. El estudio CASCADE evidenció además una reducción de eosinófilos en la submucosa bronquial y de la hiperreactividad, independientemente del fenotipo (11).

Mientras que los mecanismos implicados en el asma T2-alto están bien caracterizados, los implicados en el asma T2-bajo están menos definidos. Este último suele presentar inflamación neutrofílica o paucigranulocítica y mayor resistencia a corticosteroides inhalados. Además, se asocia a obesidad, tabaquismo, contaminantes, infecciones y edad avanzada. Las poblaciones con T2 bajo suelen tener niveles bajos de eosinófilos y/o FeNO. Cabe destacar, que incluso la inflamación con T2 bajo incluye componentes dependientes de IL-5, IL-13 e IL-4. Aunque existen vías inflamatorias específicas para asma T2 bajo, la inflamación mediada por estas interleucinas es más común en estas poblaciones (17).

Se debate la existencia de un fenotipo verdaderamente no T2, ya que todos muestran cierto grado de inflamación T2 en las vías respiratorias. Un estudio con biopsias bronquiales en asma grave no controlada mostró que el 82 % de los pacientes con eosinófilos bajos tenía eosinofilia submucosa (18).

La evidencia en vida real sobre la efectividad de tezepelumab aún es limitada. Destaca un estudio multicéntrico alemán con 129 pacientes, que evaluó la respuesta clínica a los 3 y 6 meses (19) y una serie multicéntrica europea de 175 pacientes con diferentes fenotipos incluyendo T2 bajo, aunque la remisión clínica fue menor del 20% en este grupo, frente a 55% en T2 alto (20).

En España, los datos provienen de un estudio precomercialización con 3 pacientes (21), una pequeña serie de 9 casos seguidos durante 7 meses (22) y una serie de 13 pacientes seguida durante 4 meses (23) y un estudio multicéntrico de 8 hospitales de la Comunidad de Murcia que incluyó 57 pacientes a 6 meses de tratamiento (24).

Recientemente, se ha publicado un estudio italiano en vida real unicéntrico con 30 pacientes, evaluando la respuesta a los 30 días de inicio del tratamiento, distinguiendo pacientes T2 y no T2 (25).

## 5. HIPÓTESIS

Tezepelumab es un anticuerpo monoclonal efectivo en AGNC y puede reducir el número de exacerbaciones, el uso de esteroides orales, visitas a urgencias/hospitalizaciones, controlar el asma y mejorar la función pulmonar en distintos fenotipos de AGNC: T2 alto y T2 bajo.

## 6. OBJETIVOS

Evaluar el beneficio clínico de la adición de tezepelumab en pacientes con AGNC en términos de control de asma y función pulmonar tanto en pacientes T2 como no T2.

Evaluar el beneficio clínico de la adición de tezepelumab en pacientes con AGNC en hospitalizaciones y visitas a urgencias tanto en pacientes T2 como no T2.



## 7. MATERIAL Y MÉTODOS

### ***Tipo de estudio***

Estudio ambispectivo observacional en vida real, unicéntrico, basado en historias clínicas de pacientes con AGNC que iniciaron tratamiento con tezepelumab en el Servicio de Neumología del H.U. Sant Joan d'Alacant, en protocolo conjunto de dispensación con el Servicio de Farmacia hospitalaria.

### ***Periodo de estudio***

Enero de 2024 a diciembre de 2025.

### ***Población***

Se incluyeron en el estudio todos los pacientes ambulatorios  $\geq 18$  años a los que se prescribió tezepelumab en la consulta monográfica de asma por un solo especialista. La gravedad al inicio se definió de acuerdo con las guías GEMA 5.5 (1). Los pacientes fueron divididos en los siguientes grupos:

- Grupo A: pacientes con fenotipo T2 bajo
- Grupo B: pacientes con fenotipo T2 alto (eosinofílico/alérgico)

Se definió fenotipo T2 bajo como la coexistencia de IgE  $< 100$ , FeNO  $< 25$  ppb y  $< 300$  eosinófilos en sangre.

### ***Criterios de inclusión***

Todos los pacientes cumplieron los criterios de AGNC de acuerdo con las guías GEMA 5.5 y recibieron 210 mg de tezepelumab por vía subcutánea cada 4 semanas, a partir de T0, durante al menos 6 meses (T6).

Se administró tezepelumab cuando presentaron al menos dos exacerbaciones en el año anterior a su inicio y antecedentes de síntomas de asma mal controlada. Las exacerbaciones se definieron como pérdida del control que requería rescate con esteroides sistémicos orales durante al menos tres días y/o visitas al servicio de urgencias y/u hospitalizaciones debido a síntomas respiratorios. En pacientes en mantenimiento con GCO, la exacerbación se definió como un aumento del doble de la dosis de esteroides de mantenimiento durante tres días. Todos los pacientes estaban en tratamiento regular con una combinación de GCI en dosis altas y un LABA o un régimen triple de GCI, LABA y anticolinérgico de larga duración (LAMA), y podían incluir un inhibidor de los leucotrienos. Todos utilizaron un controlador adicional (de acción corta  $\beta 2$ -agonista, SABA) a demanda. Todos los pacientes que recibieron tezepelumab en el H.U. Sant Joan d'Alacant fueron incluidos en el estudio.

### ***Criterios de exclusión***

Se excluyeron los pacientes con otras enfermedades respiratorias que pueden compartir manifestaciones clínicas comunes de asma grave (vasculitis, tos crónica, etc.). No se excluyeron pacientes con AGNC con fenotipo alérgico o con perfil neutrofílico.

### ***Control de la eficacia***

Se evaluó el control de los síntomas del asma, la dosis de GCO, las exacerbaciones y el volumen espiratorio forzado en 1 segundo (FEV1), al inicio y en visitas programadas a los 6 y 12 meses tras su inicio. La espirometría se llevó a cabo de acuerdo con los criterios SEPAR (26) realizando pruebas de reversibilidad en todos los pacientes antes del inicio con tezepelumab. Para el control de los síntomas al inicio del estudio y durante el tratamiento se empleó el cuestionario autoadministrado ACT (27), consistente en cinco ítems: frecuencia de dificultad para respirar y síntomas generales de asma, uso de medicación de rescate, efecto del asma sobre la vida diaria y autoevaluación general de control del asma. Las puntuaciones más altas (rango 20-25) reflejan un control óptimo, mientras que por debajo de 15 indican un control inadecuado. La diferencia mínimamente importante del ACT se ha establecido en 3 puntos. El criterio de valoración principal del estudio fue un buen control de los síntomas del asma (ACT $\geq$ 20). Igualmente se empleó el cuestionario ACQ de control del asma que consta de 5 preguntas que se puntúan de 0 a 6. Dependiendo de la media obtenida (suma de puntos entre las 5 preguntas) se clasifican valores  $\leq$ 0,75 con control adecuado, de 0,75-1,50 como asma parcialmente controlada y  $>$ 1,5 como mal control del asma (27) (Anexos 1,2). Adicionalmente se empleó una escala analógica visual (VAS) entre 0 a 10, indicando a mayor puntuación, mayor carga subjetiva de los síntomas del asma y a menor puntuación, menos carga. Se empleó la escala AQLQ para evaluar los cambios en la calidad de vida entre T0 y T6 (27). Se valoró la respuesta al tratamiento biológico entre T0 y T6 mediante la escala FEOS (28) y el grado de control del asma mediante la escala multidimensional EXACTO que clasifica los pacientes en: no respuesta, respuesta parcial, buena respuesta y respuesta completa/superrespondedor, en función de exacerbaciones, ACT, corticoides sistémicos y FEV1 según los cambios respecto a T0 (8). Se determinó la IgE, los eosinófilos en sangre periférica como biomarcadores, al inicio del estudio y en las visitas de control, así como el FeNO cuando estuvo disponible. El cumplimiento del tratamiento se evaluó estrictamente en cada visita clínica, en coordinación con el Servicio de Farmacia hospitalaria.

### ***Variables estudiadas***

Se incluyeron en la base de datos, las características sociodemográficas (edad, sexo, índice de masa corporal/IMC, tabaquismo, edad de inicio del asma, sensibilización a aeroalérgenos perennes), niveles de IgE policlonal, IgE específica mediante RAST, otros biológicos administrados previamente para el AGNC, así como la presencia de comorbilidades (poliposis nasal, rinitis alérgica, enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE), no alergia previa, rinosinusitis (RS) con o sin poliposis nasal (PN), enfermedad respiratoria asociada a antiinflamatorios (EREA), obesidad, SAHS, bronquiectasias), que se evaluaron objetivamente de acuerdo con definiciones estandarizadas y finalmente se confirmaron mediante pruebas adicionales.

### ***Estudio estadístico***

Para el análisis descriptivo, las variables numéricas fueron expresadas como media (X)  $\pm$  desviación estándar (SD), y la distribución de frecuencias, como porcentaje. Para la comparación de variables cualitativas se empleó el test de Chi-cuadrado o el de Fisher. Tras aplicar el test de Kolmogórov-Smirnov y evaluar la homogeneidad y normalidad de las varianzas, se compararon las variables numéricas mediante la prueba de la t de Student o el de Mann-Whitney (muestras no pareadas). Asimismo, se aplicó la prueba de t de Student (muestras pareadas) o el test de Kruskal-Wallis para valorar la respuesta entre T0 y T12, tanto en conjunto como para los grupos T2 alto y T2 bajo. Se consideró significativo un valor de

$p < 0.05$ . Para los análisis se empleó el programa SPSS versión 18.0 (Chicago, IL, EE. UU.).

### ***Criterios éticos***

El estudio utilizó datos anónimos y por tratarse de pacientes ambulatorios tratados con medicamentos ya aprobados por las agencias reguladoras, no precisaron consentimiento informado. No obstante, el protocolo fue inscrito en el COIR de la UMH y se acoge a la aprobación por el CEI del H.U. de Elda, con el código UFPE Estudio de resultados en salud de terapias dispensadas en la unidad de atención farmacéuticas de pacientes externos (Anexo 3,4).



## 8. RESULTADOS

Se incluyó un total de 33 pacientes con una media de  $58 \pm 12$  años, índice de masa corporal (IMC),  $29 \pm 7$  kg/m<sup>2</sup>, 31 mujeres y 2 hombres, IgE total de  $107 \pm 184$ , eosinófilos  $356 \pm 203$ , FENO  $28 \pm 24$  ppb, ACT  $18 \pm 14$ , ACQ  $4,2 \pm 3,5$ , con una media de ingresos hospitalarios en el año previo de  $1,4 \pm 2$ , días de ingreso hospitalario  $8 \pm 13$ , visitas a urgencias de  $4,5 \pm 2,6$ , exacerbaciones globales  $6,4 \pm 4$ , ciclos de GCO  $4,5 \pm 3$ , FVC%  $86 \pm 25$ , FEV1%  $65 \pm 24$ , cociente FEV1/FVC  $64 \pm 16$ . El tiempo medio de tratamiento con tezepelumab fue de  $6 \pm 2$  meses.

De los 33 pacientes 7 (22%) correspondieron a alérgico-eosinofílico, 13 (39%) al eosinofílico y 13 (39%) a neutrofílico. A efectos de simplificación se agruparon 20 pacientes (61%) en fenotipo T2 y 13 (39%) en no T2. Procedían de tratamiento biológico previo 15 pacientes (45,5%) distribuidos en 8 (53%) procedente de omalizumab, 2 (13%) pacientes de mepolizumab, 4 (27%) de benralizumab y 1 (7%) de dupilumab.

Presentaban comorbilidad global 28 pacientes (88%). En la Figura 1 se muestra la distribución de las mismas representando la proporción de pacientes que presentaban rinosinusitis, obesidad, tabaquismo, dermatitis atópica, poliposis, EREA, SAHS, EPOC, bronquiectasias y alergia a alimentos. Del total de pacientes 23 (70%) presentaban RAST o Pricks negativos y el 30% sensibilización a distintos aeroalergenos, únicos y combinados: ácaros, pólenes y epitelios.

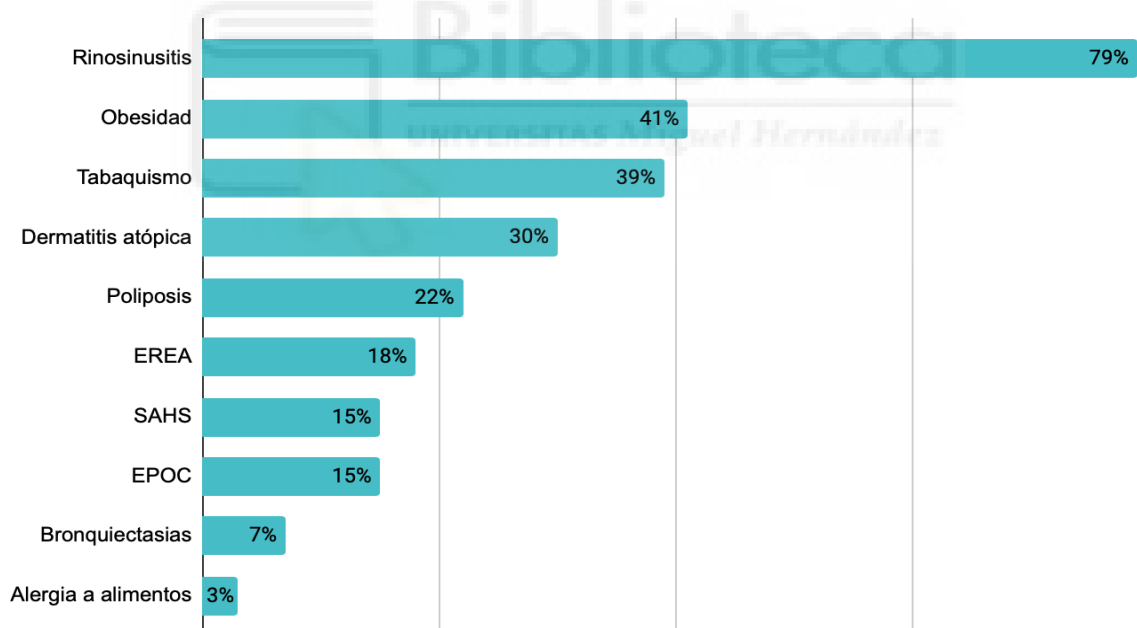
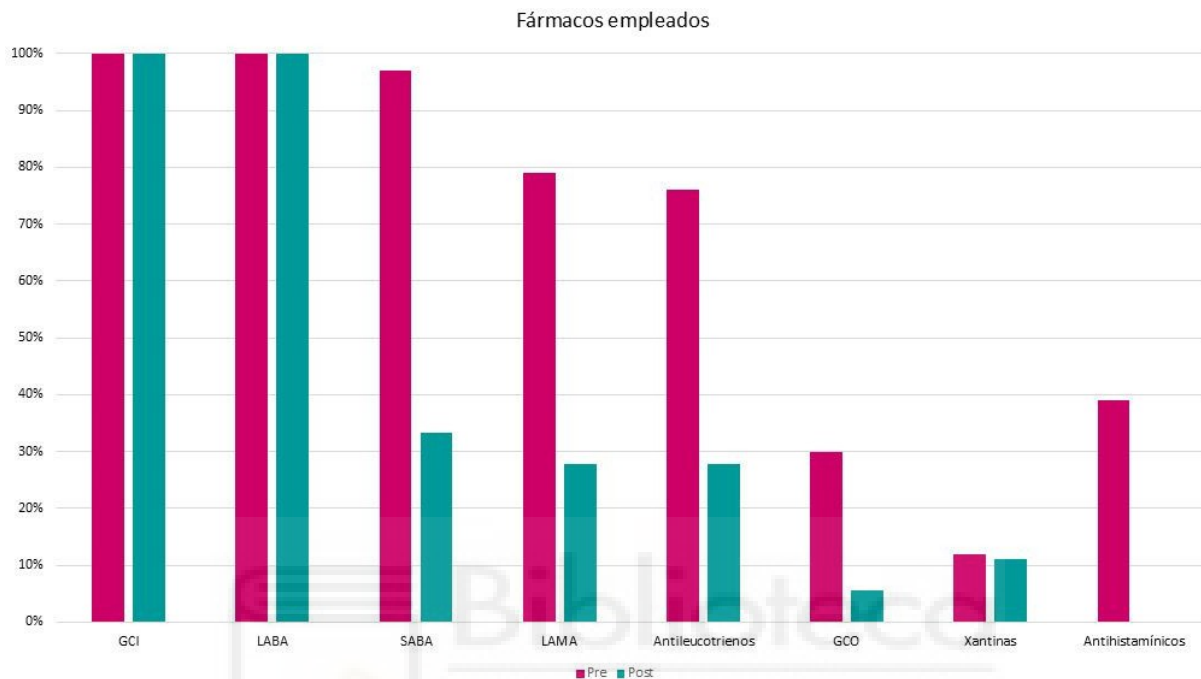


Figura 1. Comorbilidad global en el total de los 28 pacientes

Habían sido fumadores 13 pacientes (39%), ninguno activo. Como medicación recibían habitualmente uno o más fármacos de los siguientes: dosis altas de GCI el 100% de pacientes, LABA 100%, SABA 97%, LAMA 79%, antileucotrienos 76%, xantinas 12%, antihistamínicos 39%, esteroides orales de mantenimiento en 30% (Figura 2). Habían ingresado en el último año 49%, 97% había acudido a urgencias, 100% recibieron ciclos de esteroides orales, con 6,4±4 exacerbaciones graves/año.



*Figura 2. Representación gráfica de la medicación de mantenimiento de los pacientes pre y post tratamiento con tezepelumab*

En la Tabla 1 se muestran las diferencias en las variables cuantitativas entre el grupo no T2 y T2 en T0 (inicio de tratamiento). La gran mayoría de las variables cuantitativas comparadas entre el grupo T2 y el grupo no T2 no muestran diferencias estadísticamente significativas. Sin embargo, la puntuación del ACT pre es menor en el grupo T2 ( $p < 0.05$ ), lo que refleja un peor control clínico del asma en estos pacientes. En cuanto a variables funcionales, el valor absoluto de la FVC es mayor en el grupo T2 ( $p < 0.01$ ) y el valor absoluto del FEV1 y el % FEV1 del teórico también presentan valores superiores en este grupo ( $p < 0.05$  en ambos), lo que sugiere una mejor función pulmonar en comparación con el grupo no T2. Además, el recuento de eosinófilos absolutos y FeNO, como cabría esperar por su fenotipo inflamatorio, es más elevado en el grupo T2 ( $p < 0.001$  y  $p < 0.01$  respectivamente).

	GRUPO NO T2	GRUPO T2	p valor
Nº de ingresos hospitalarios	1 ± 2	2 ± 2	ns
Días de ingreso hospitalario	5 ± 9	10 ± 15	ns
Dosis corticoides orales de mantenimiento	11 ± 13	8 ± 10	ns
Nº visitas a urgencias	4 ± 3	5 ± 3	ns
Nº ciclos de corticoides orales	4 ± 3	5 ± 3	ns
Puntuación ACT_pre	16 ± 2	14 ± 2	<0.05
ACQ_pre	4 ± 1	4 ± 1	ns
VAS	8 ± 1	8 ± 1	ns
Cociente FEV1/FVC	61 ± 19	67 ± 14	ns
Valor absoluto FVC	2104 ± 783	2828 ± 695	<0.01
% FVC	76 ± 28	92 ± 21	<0.05
Valor absoluto FEV1	1375 ± 654	1946 ± 705	<0.05
% FEV1	56 ± 18	72 ± 26	<0.05
Edad	60 ± 11	57 ± 13	ns
IMC	30 ± 8	28 ± 6	ns
Mini AQLQ_pre	2,2 ± 0,3	2,3 ± 0,3	ns
Eosinófilos absolutos	218 ± 138	446 ± 189	<0.001
IgE total previa	53 ± 44	142 ± 230	ns
Exacerbaciones globales pre	6 ± 4	7 ± 4	ns
FeNO_pre	15 ± 7	37 ± 27	<0.01

Tabla 1. Diferencias entre el grupo no T2 y T2 en T0 (inicio de tratamiento).

En la Tabla 2 se muestran las diferencias entre ambos grupos postratamiento. Se observa una mejora en las variables funcionales postratamiento, mayor en el fenotipo T2 respecto a no T2; Esto se expresa en el cociente FEV1/FVC, valor absoluto FVC al año, valor absoluto del FEV1 (p <0.01 en los tres anteriores) y % FVC del teórico (p<0.05). Respecto al FeNO postratamiento es menor en el grupo no T2, pero a pesar de disminuir en ambos, la disminución es mayor en el grupo T2 (p<0.01).

	GRUPO NOT2	GRUPOT2	p valor
Nº de ingresos hospitalarios	0,1±0,3	0,1±0,2	ns
Días de ingreso hospitalario	0,2±0,8	0,3±1,1	ns
Dosis corticoides orales de mantenimiento	0,8±2,8	0±0	ns
Nº visitas a urgencias	0±0	0,2±0,5	ns
Nº ciclos de corticoides orales	0,1±0,3	0,2±0,4	ns
Puntuación ACT_post	23±2	22,3±1,4	ns
ACQ_post	0,7±0,7	0,9±0,5	ns
VAS	2,4±1,2	2,4±1,1	ns
Cociente FEV1/FVC	66,2±18,2	68,2±13,5	<0.01
Valor absoluto FVC	2106,9±843,8	2891,5±703,1	<0.01
% FVC	72,9±30,5	90,5±18	<0.05
Valor absoluto FEV1	1401,5±700,4	2030,5±673,8	<0.01
% FEV1	61,3±35,4	77,9±22,8	ns
Mini AQLQ_post	4,9±0,7	5,3±0,5	ns
Eosinófilos absolutos post	141,9±109,6	143,8±99,2	ns
Diferencia absoluta FEV1 tras tratamiento	26,9±157,3	87±171,8	ns
Exacerbaciones globales	0,2±0,4	0,3±0,6	ns
IgE total post	48±36	110±90	ns
FeNO_post	11,3±5,1	20,7±12	<0.01
FEOS	77,3±9,4	83,7±10,4	=0.07

Tabla 2. Comparación de las variables cuantitativas entre el grupo no T2 y T2 postratamiento.

La Tabla 3 expresa los cambios pre y postratamiento para todo el grupo, observando una clara mejoría de todas las variables clínicas y funcionales. Destacamos la optimización en número de ingresos hospitalarios, número de visitas a urgencias, número de ciclos de corticoides orales, puntuación ACT y ACQ, escala visual analógica de control, mini AQLQ, eosinófilos absolutos, exacerbaciones globales y FeNO ( $p<0.000$ ). También hay evolución favorable de las dosis de GCO de mantenimiento en aquellos que los recibían ( $p<0.01$ ), días de ingreso hospitalario ( $p<0.001$ ), cociente FEV1/FVC y valor absoluto del FEV1 ( $p<0.05$  en ambos), aunque no existieron cambios en la IgE.

	Pretratamiento	Postratamiento	p valor
Número de ingresos hospitalarios	1,4 ± 2	0,1 ± 0,2	<0.000
Días de ingreso hospitalario	8,1 ± 13,4	0,2 ± 1	<0.001
Dosis corticoides orales de mantenimiento	8,7 ± 10,4	0,7 ± 2,6	<0.01
Número visitas a urgencias	4,5 ± 2,6	0,1 ± 0,4	<0.000
Número ciclos de corticoides orales	4,5 ± 2,9	0,1 ± 0,3	<0.000
Puntuación ACT	14,3 ± 2,3	22,5 ± 1,7	<0.000
ACQ	3,5 ± 0,5	0,8 ± 0,6	<0.000
VAS	8 ± 0,8	2,4 ± 1,1	<0.000
Cociente FEV1/FVC	64,4 ± 16	67,4 ± 15,3	<0.05
Valor absoluto FVC	2542,4 ± 803,5	2582,4 ± 843,9	ns
% FVC	85,9 ± 24,6	83,5 ± 24,9	ns
Valor absoluto FEV1	1720,6 ± 731,7	1783,9 ± 742,7	<0.05
% FEV1	65,3 ± 23,9	71,4 ± 29,1	ns
Mini AQLQ	2,3 ± 0,3	5,1 ± 0,6	<0.000
Eosinófilos absolutos	356 ± 203	143 ± 102	<0.000
Exacerbaciones globales	6,7 ± 4,2	0,3 ± 0,6	<0.000
IgE total	107 ± 184	101 ± 144	ns
FeNO	25 ± 24	17 ± 11	<0.000

*Tabla 3. Cambios entre pretratamiento y postratamiento para todo el grupo.*

En la Tabla 4 se comparan las variables pre y postratamiento para el grupo no T2, resaltando una mejoría del control del asma, expresada por la puntuación ACT, ACQ, escala visual analógica y mini AQLQ ( $p < 0.000$ ). Por otro lado, el número de visitas a urgencias y número de ciclos de corticoides orales también disminuyen de manera significativa ( $p < 0.000$ ) junto a una reducción del número de ingresos hospitalarios ( $p < 0.05$ ). Finalmente, destaca la disminución de marcadores inflamatorios como los eosinófilos absolutos ( $p < 0.000$ ) y FeNo ( $p < 0.05$ ) así como la disminución de exacerbaciones globales ( $p < 0.01$ ).

	Pretratamiento	Postratamiento	p valor
Número de ingresos hospitalarios	1,1±1,7	0,1±0,3	<0.05
Días de ingreso hospitalario	5±9,2	0,2±0,8	=0.07
Dosis corticoides orales de mantenimiento	11,3±13,2	2,5±5	ns
Número visitas a urgencias	4,1±2,8	0±0	<0.000
Número ciclos de corticoides orales	4,2±3,1	0,1±0,3	<0.000
Puntuación ACT	15,5±2	23±2	<0.000
ACQ	3,5±0,5	0,7±0,7	<0.000
VAS	7,9±0,9	2,4±1,2	<0.000
Cociente FEV1/FVC	61±19,1	66,2±18,2	=0.06
Valor absoluto FVC	2103,9±782,8	2106,9±843,8	ns
% FVC	76,2±27,7	72,9±30,5	ns
Valor absoluto FEV1	1374,7±653,8	1401,5±700,4	ns
% FEV1	55,6±18	61,3±35,4	ns
Mini AQLQ	2,2±0,3	4,9±0,7	<0.000
Eosinófilos absolutos	217,7±137,5	141,9±109,6	<0.000
Exacerbaciones globales	6,8±2,8	0,2±0,4	<0.01
IgE total antes del tratamiento	53±44	48±36	ns
FeNO	14,8±6,7	11,3±5	<0.05

Tabla 4. Comparación entre pretratamiento y postratamiento para el grupo no T2.

La Tabla 5 compara los valores pre y postratamiento para el grupo T2, observando una mejoría significativa, con reducción de ingresos y días de ingreso hospitalarios ( $p<0.01$  en ambos), visitas a urgencias ( $p<0.000$ ) y ciclos de corticoides orales ( $p<0.000$ ). Además, mejoraron las puntuaciones ACT, ACQ, escala visual analógica, mini AQLQ y los biomarcadores: eosinófilos ( $p<0.000$ ) y FeNO ( $p<0.001$ ). También se objetivó descenso en dosis de corticoides orales ( $p<0.05$ ), exacerbaciones globales ( $p<0.000$ ) y un aumento del FEV1 absoluto ( $p<0.05$ ).

	Pretratamiento	Postratamiento	p valor
Número de ingresos hospitalarios	1,6 ± 2,2	0,1 ± 0,2	<0.01
Días de ingreso hospitalario	10,2 ± 15,4	0,3 ± 1,1	<0.01
Dosis corticoides orales de mantenimiento	7,7 ± 9,8	0 ± 0	<0.05
Número visitas a urgencias	4,8 ± 2,5	0,2 ± 0,5	<0.000
Número ciclos de corticoides orales	4,7 ± 3	0,2 ± 0,4	<0.000
Puntuación ACT	13,6 ± 2,2	22,3 ± 1,4	<0.000
ACQ	3,6 ± 0,5	0,9 ± 0,5	<0.000
VAS	8,1 ± 0,8	2,4 ± 1,1	<0.000
Cociente FEV1/FVC	66,6 ± 13,6	68,2 ± 13,5	ns
Valor absoluto FVC	2827,5 ± 695,2	2891,5 ± 703,1	ns
% FVC	92,1 ± 20,7	90,5 ± 18	ns
Valor absoluto FEV1	1945,5 ± 704,7	2032,5 ± 673,8	<0.05
% FEV1	71,7 ± 25,5	77,9 ± 22,8	ns
Mini AQLQ	2,3 ± 0,3	5,3 ± 0,5	<0.000
Eosinófilos absolutos	446 ± 189,3	143,8 ± 99,2	<0.000
Exacerbaciones globales	6,9 ± 4,8	0,3 ± 0,6	<0.000
IgE total antes del tratamiento	142 ± 230	110 ± 90	ns
FeNO	36,9 ± 27,1	20,7 ± 12	<0.001

Tabla 5. Comparación entre pretratamiento y postratamiento para el grupo T2

Al valorar la respuesta clínica postratamiento, hubo diferencias casi significativas entre no T2 y T2 en FEOS ( $77,3 \pm 9,4$  vs  $83,7 \pm 10,4$ ,  $p= 0.07$ ) (Tabla 2). Al aplicar la escala EXACTO y comparar ambos grupos, el grupo no T2, presentó menor respuesta completa (17%) frente a la del grupo T2 (52%) aunque con mayor respuesta buena (83%) frente a T2 (48%). Al comparar ambos grupos, esta diferencia fue significativa ( $p= 0.04$ ) (Figura 3).

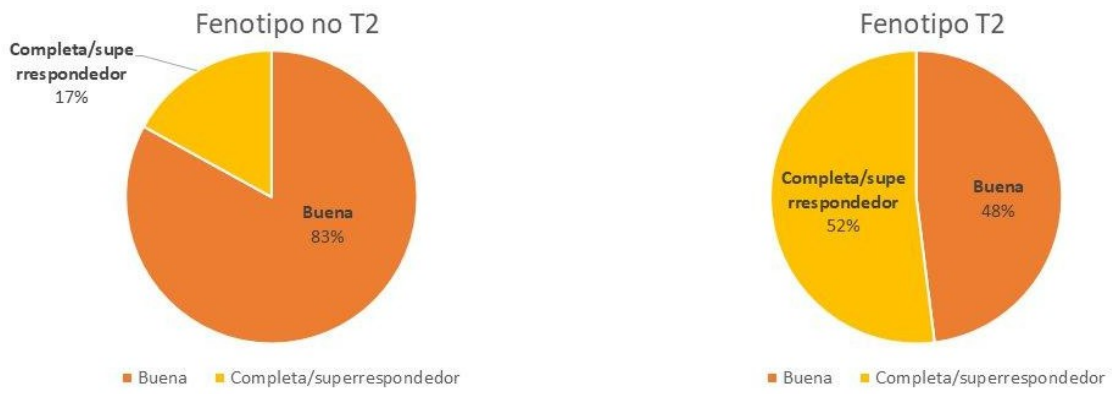


Figura 3: Porcentaje de pacientes con respuesta buena y completa/superrespondedor en fenotipo T2 y no T2



## 9. DISCUSIÓN

Nuestro estudio aborda el efecto de tezepelumab, en pacientes con AGNC, incluyendo una serie extensa de un solo centro comparando su efectividad en pacientes T2 y no T2. De hecho, es el único tratamiento biológico admitido para pacientes no T2 en los cuales, se ha mostrado efectivo (12).

En nuestra serie, hubo un predominio de mujeres, al igual que se ha observado en otras series de AGNC (29), lo cual se atribuye a distintos factores como mayor riesgo de exposición a irritantes domésticos y laborales, mayor esperanza de vida y mayor prevalencia de ansiedad y depresión que condicionan mayor uso de servicios sanitarios, más síntomas y peor calidad de vida.

Cabe destacar, que cerca de la mitad de pacientes procedían de *switch* de otros tratamientos biológicos. En este sentido, se ha señalado como factores determinantes del mismo tanto el fracaso terapéutico precoz como tardío, cambios en el fenotipo y efectos adversos (30). El más frecuente fue omalizumab que lleva más años comercializado y diseñado para un perfil más alérgico que eosinofílico. Sin embargo, también 30% habían seguido previamente fármacos anti-IL5 o anti-receptor de IL5 e incluso dupilumab biológico con un claro perfil alérgico.

El fenotipo no T2 ha sido escasamente estudiado y a menudo no analizado de manera pormenorizada en las grandes series, tanto pivotaes como de vida real (11-16). En nuestro trabajo, destacamos un número elevado de no T2, los cuales eran en su mayoría pacientes *naive* (sin tratamiento biológico previo).

Al comparar las características basales entre no T2 y T2, estos últimos presentaban mejor función pulmonar, aunque su grado de control del asma eran inferior, sin diferencias en el resto de parámetros de gravedad respecto al asma, con diferencias significativas en los parámetros inflamatorios (eosinófilos y FeNO).

Al analizar todo el grupo en conjunto, hubo diferencias pre y postratamiento en todos los parámetros estudiados desde el punto de vista clínico (exacerbaciones graves, ingresos hospitalarios, esteroides orales, control del asma, etc) así como de la función pulmonar. Nuestro trabajo obtiene resultados semejantes a los estudios clínicos como el NAVIGATOR (13) y PATHWAY (14) que mostraron la mejoría, con independencia del fenotipo o de los biomarcadores.

En el análisis individualizado por grupos, el fenotipo no T2 presentó menor mejoría de la función pulmonar, aunque mejoraron todos los parámetros en cuanto a control del asma, calidad de vida y los relacionados con el uso de recursos hospitalarios. Probablemente, la menor mejoría en la función pulmonar pueda atribuirse a la complejidad de estos pacientes, su severidad y probable remodelado de la vía aérea y quizá por retraso en el inicio del tratamiento biológico. El fenotipo T2 mejoró igualmente en todos los parámetros reseñados anteriormente con cierta mejoría en la función pulmonar, aunque con una respuesta variable, principalmente en el FVE1 en ml a expensas de muy buena respuesta en algunos pacientes y escasa o prácticamente la en otros. De la misma manera, este grupo de pacientes procedían de *switch* y constituye un grupo de mala evolución del asma por sí misma, con componente igualmente de remodelado de la vía aérea.

Globalmente todos los pacientes presentaron una buena respuesta medida por la escala FEOS si bien, la mejoría fue superior en el fenotipo T2, aunque con diferencias probablemente poco significativas clínicamente con el grupo no T2. Al analizar la respuesta clínica postratamiento

mediante la escala EXACTO y comparar ambos grupos, es interesante señalar que sí hubo diferencias en el porcentaje de pacientes con respuesta clínica completa/superrespondedores entre ambos grupos, con menor porcentaje en el fenotipo no T2, si bien hubo un 83% de buena respuesta en este grupo, mientras que el porcentaje de superrespondedores en el fenotipo T2 fue de un 52%. Ello es interesante, teniendo en cuenta que este grupo procedía en alto porcentaje de *switch* y por tanto tezepelumab contribuyó a su estabilización y remisión clínica. De ahí el concepto de “no llegar tarde”, tal como se ha propuesto en la literatura (30).

Debido a que la TSLP es una citocina producida por las células epiteliales, liberada ante estímulos T2 y no T2, la inhibición de la misma por tezepelumab explica su efectividad en ambos fenotipos (13-17).

Como se ha mencionado en la introducción, los estudios en vida real con tezepelumab son escasos y de hecho nuestra serie es la más amplia reportada en España con 33 pacientes, siendo el resto de publicaciones con un bajo número (21-23) a excepción del trabajo de Miralles et al. recientemente publicado, que ha incluido 53 pacientes procedentes de 8 hospitales de la comunidad de Murcia, obteniendo resultados semejantes a los nuestros, mostrando efectividad en ambos fenotipos y prácticamente sin diferencias entre ambos en cuanto a la respuesta (24). Nuestros resultados en el T2 bajo en cuanto a la remisión clínica son semejantes a la serie multicéntrica europea que incluyó 175 pacientes, obteniendo una respuesta completa menor del 20% en este grupo frente a 55% en T2 alto (20).

Nuestro estudio presenta unas limitaciones potenciales por el hecho de ser retrospectivo, si bien se trata de un estudio en vida real, unicéntrico y con un alto porcentaje de pacientes no T2. Además, presenta exigencias ya que el gran porcentaje de pacientes *switch* condiciona mayor gravedad y mala respuesta previa. Por el contrario, las fortalezas de nuestro trabajo consisten en el abordaje sistemático de los pacientes con tezepelumab en el seguimiento, la recogida de datos clínicos y la minimización de los sesgos, ya que se incluyeron fenotipos T2 alto y bajo y se examinó la respuesta, tanto en conjunto, como por grupos.

## 10. CONCLUSIONES

1. Tezepelumab mejoró el control del asma y la calidad de vida en pacientes con AGNC con fenotipo T2 y no T2.
2. El tratamiento con tezepelumab permitió reducir la necesidad de esteroides orales, medicación de mantenimiento y rescate en ambos fenotipos.
3. Tezepelumab redujo el número de visitas a urgencias e ingresos hospitalarios y las exacerbaciones en ambos fenotipos.
4. En pacientes con AGNC tezepelumab mejoró la escala funcional FEOS de respuesta a tratamiento biológico del asma, aunque fue ligeramente menor en fenotipo no T2.
5. En pacientes con AGNC tezepelumab consiguió una respuesta completa/superrespuesta en más de la mitad de los pacientes con fenotipo T2, como expresión de remisión del asma; aunque en el no T2 ésta fue menor, la respuesta fue buena en casi la totalidad de pacientes.
6. La mejoría de función pulmonar fue superior en el fenotipo T2, aunque en ambos grupos estabilizó la misma.



## 11. BIBLIOGRAFÍA

1. 2025 GINA STRATEGY REPORT. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Disponible en: <https://ginasthma.org/2025-gina-strategy-report/>. Consultado en: 5/06/2025
2. Guía Española para el manejo del asma 5.5. Disponible en: <https://gemasma.elmedicointeractivo.com/profesional/>. Consultado en: 18/06/2025
3. Pascual RM, Peters SP. Airway remodeling contributes to the progressive loss of lung function in asthma: an overview. *J Allergy Clin Immunol.* 2005;116:477-86.
4. Quirce S, Plaza V, Picado C, Vennera M, Casafont J. Prevalence of uncontrolled severe persistent asthma in pneumology and allergy hospital units in Spain. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2011;21:466-71.
5. Hekking PW, Wener RR, Amelink M, Zwinderman AH, Bouvy ML, Bel EH. The prevalence of severe refractory asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;135:896-902.
6. Kuruvilla ME, Lee FE, Lee GB. Understanding Asthma Phenotypes, Endotypes, and Mechanisms of Disease. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2019;56:219-233.
7. Melero Moreno C, Quirce S, Huerta A, Uría E, Cuesta M. Economic impact of severe asthma in Spain: multicentre observational longitudinal study. *J Asthma.* 2019;56:861-871.
8. Alvarez-Gutiérrez FJ, Blanco-Aparicio M, Casas-Maldonado F, Plaza V, González-Barcala FJ, Carretero-Gracia JÁ, Castilla-Martínez M, Cisneros C, Diaz-Pérez D, Domingo-Ribas C, Martínez-Moragon E, Muñoz X, Padilla-Galo A, Perpiñá-Tordera M, Soto-Campos G. Documento de consenso de asma grave en adultos. Actualización 2022 [Consensus document for severe asthma in adults. 2022 update]. *Open Respir Arch.* 2022;4:100192.
9. Bleecker ER, Menzies-Gow AN, Price DB, Bourdin A, Sweet S, Martin AL, Alacqua M, Tran TN. Systematic Literature Review of Systemic Corticosteroid Use for Asthma Management. *Am J Respir Crit Care Med.* 2020;201:276-293.
10. Lee H, Ryu J, Nam E, Chung SJ, Yeo Y, Park DW, Park TS, Moon JY, Kim TH, Sohn JW, Yoon HJ, Kim SH. Increased mortality in patients with corticosteroid-dependent asthma: a nationwide population-based study. *Eur Respir J.* 2019;28;54:1900804.
11. Diver S, Khalfaoui L, Emson C, Wenzel SE, Menzies-Gow A, Wechsler ME, Johnston J, Molfino N, Parnes JR, Megally A, Colice G, Brightling CE; CASCADE study investigators. Effect of tezepelumab on airway inflammatory cells, remodelling, and hyperresponsiveness in patients with moderate-to-severe uncontrolled asthma (CASCADE): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Respir Med.* 2021;9:1299-1312.
12. Venegas Garrido C, Nair P, Dávila I, Pérez de Llano L. Role of Thymic Stromal Lymphopoietin in the Pathophysiology of Asthma and Clinical and Biological Effects of

- Blockade With Tezepelumab. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2024 23;34:293-302.
13. Menzies-Gow A, Corren J, Bourdin A, Chupp G, Israel E, Wechsler ME, et al. Tezepelumab in Adults and Adolescents with Severe, Uncontrolled Asthma. *N Engl J Med*. 2001;384:1800-9.
  14. Corren J, Parnes JR, Wang L, Mo M, Roseti SL, Griffiths JM, et al. Tezepelumab in Adults with Uncontrolled Asthma. *N Engl J Med*. 2017;377:936-46.
  15. Pavord ID, Hoyte FCL, Lindsley AW, Ambrose CS, Spahn JD, Roseti SL, Cook B, Griffiths JM, Hellqvist Å, Martin N, Llanos JP, Martin N, Colice G, Corren J. Tezepelumab reduces exacerbations across all seasons in patients with severe, uncontrolled asthma (NAVIGATOR). *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2023;131:587-597.e3.
  16. Corren J, Menzies-Gow A, Chupp G, Israel E, Korn S, Cook B, et al. Efficacy of Tezepelumab in Severe, Uncontrolled Asthma: Pooled Analysis of the PATHWAY and NAVIGATOR Clinical Trials. *Am J Respir Crit Care Med*. 2023;208:13-24.
  17. Panettieri R Jr, Lugogo N, Corren J, Ambrose CS. Tezepelumab for Severe Asthma: One Drug Targeting Multiple Disease Pathways and Patient Types. *J Asthma Allergy*. 2024 19;17:219-236.
  18. Cosío BG, Shafiek H, Iglesias A, Mosteiro M, Gonzalez-Piñeiro A, Rodríguez M, García-Cosío M, Busto E, Martín J, Mejías L, Benito A, López Vilaro L, Gómez C. Validation of a Pathological Score for the Assessment of Bronchial Biopsies in Severe Uncontrolled Asthma: Beyond Blood Eosinophils. *Arch Bronconeumol*. 2023;59:502-509.
  19. Biener L, Mümmeler C, Hinze CA, Suhling H, Korn S, Fisser C, Biener A, Pizarro C, Lenoir A, Hackl C, Skowasch D, Milger K. Real-World Data on Tezepelumab in Patients With Severe Asthma in Germany. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2024;12:2399-2407.e5.
  20. Gates J, Haris F, Cefaloni F, Khooshemehri P, Green L, Fernandes M, Thomson L, Roxas C, Lam J, d'Ancona G, Nanzer AM, Dhariwal J, Jackson DJ. Clinical and Biological Remission With Tezepelumab: The Real-World Response in Severe Uncontrolled Asthma. *Allergy*. 2025; 80:1669-1676
  21. Violán VV, Cano BG, Casero MÁR, González-Mancebo E, Vicente EM, Trujillo MJT, Gandolfo-Cano M. Real-life experience after 3 months with tezepelumab before marketing approval. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2024 Mar 1;52(2):80-82.
  22. Jiménez-Gómez M, Díaz-Campos RM, Gimeno-Díaz-De-Atauri Á, Fernández-Rodríguez C, Fernández-Crespo J, García-Moguel I. Early response to Tezepelumab in type-2 severe asthma patients non-responders to other biological treatments: a real-life study. *J Asthma*. 2024;61:1347-1350.
  23. Betancor D, Bautista S, López-Rodríguez R, Valverde-Monge M, Fernández-Nieto M, Rial MJ. Four-month real-life response to Tezepelumab in patients with multi-failure to other biologics. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2024 1;52:76-78.
  24. Miralles-López JC, Bravo-Gutierrez FJ, Andújar-Espinosa R, Castilla-Martínez M, Díaz-Chantar C, Ramírez-Hernández M, Cabrejos-Perotti S, Avilés-Inglés MJ, Ibarra-Calabuig

- I, Reyes-Cotes MH, Pajarón-Fernández MJ, Bernabéu-Mora R, Alcalde-Rumayor C, Alemany-Francés ML, Valverde-Molina J, Pérez-Fernández V; RE-ASGRAMUR Group. Real-life effectiveness of tezepelumab in severe asthma. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2025 Mar 1;53(2):163-173.
25. Pelaia C, Greco M, Iaccino E, Crimi C, Biafora M, Dragone F, Vatrella A, Pelaia G. Short-term therapeutic effectiveness of tezepelumab in patients with severe asthma: A real-world study. *Int Immunopharmacol*. 2025 Sep 23;162:115185.
26. García-Río F, Calle M, Burgos F, Casan P, del Campo F, Galdiz JB, et al. Spirometry. Spanish Society of Pulmonology and Thoracic Surgery (SEPAR). *Arch Bronconeumol*. 2013;49:388-401.
27. Romero A. Manual Separ de procedimientos nº34. Cuestionarios de utilidad en el asma bronquial. SEPAR. Editorial Respira. 2017. Barcelona.
28. Perez de Llano L, Dávila I, Martínez-Moragón E, Domínguez-Ortega J, Almonacid C, Colás C, et al. FEOS Study Group. Development of a Tool to Measure the Clinical Response to Biologic Therapy in Uncontrolled Severe Asthma: The FEV1, Exacerbations, Oral Corticosteroids, Symptoms Score. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2021;9:2725-2731.
29. Chiner E, Machetti C, Boira I, Esteban V, Castelló Faus C, Torba Kordyukova A. Analysis of Patients Admitted for Asthma Exacerbation in a Tertiary Hospital in Spain. *Cureus*. 2024 24;16:e63042.
30. Pérez de Llano L, Cisneros C, Domínguez-Ortega J, Martínez-Moragón E, Olaguibel JM, Plaza V, Quirce S, Dávila I. Response to Monoclonal Antibodies in Asthma: Definitions, Potential Reasons for Failure, and Therapeutic Options for Suboptimal Response. *J Invest Allergol Clin Immunol*. 2023 17;33:1-13.

## ANEXO 1

### PRUEBA DE CONTROL DEL ASMA (ASTHMA CONTROL TEST).

PARA LOS PACIENTES:

Averigüe su puntuación. Comparta sus resultados con su médico.

Paso 1. Anote el número correspondiente a cada respuesta en el cuadro de la derecha.

Paso 2. Sume todos los puntos en los cuadros para obtener el total.

Paso 3. Llévelo a su doctor para hablar sobre puntuación total.

1. En las últimas 4 semanas, ¿cuánto tiempo le ha impedido su asma hacer todo lo que quería en el trabajo, en la escuela o en la casa?	Siempre (1)	La mayoría del tiempo (2)	Algo del tiempo (3)	Un poco del tiempo (4)	Nunca (5)	PUNTAJE
2. Durante las últimas 4 semanas, ¿con qué frecuencia le ha faltado aire?	Más de una vez al día (1)	Una vez por día (2)	De 3 a 6 veces por semana (3)	Una o dos veces por semana (4)	Nunca (5)	
3. Durante las últimas 4 semanas, ¿con qué frecuencia sus síntomas del asma (respiración sibilante o un silbido en el pecho, tos, falta de aire, opresión en el pecho o dolor) lo/la despertaron durante la noche o más temprano de lo usual en la mañana?	4 o más noches por semana (1)	2 ó 3 veces por semana (2)	Una vez por semana (3)	Una o dos veces (4)	Nunca (5)	
4. Durante las últimas 4 semanas, ¿con qué frecuencia ha usado su inhalador de rescate o medicamento en nebulizador (como albuterol)?	3 o más veces al día (1)	1 ó 2 veces al día (2)	2 ó 3 veces por semana (3)	Una vez por semana o menos (4)	Nunca (5)	
5. ¿Cómo evaluaría el control de su asma durante las últimas 4 semanas?	No controlada, en absoluto (1)	Mal controlada (2)	Algo controlada (3)	Bien controlada (4)	Completamente controlada (5)	
<small>Derechos de autor 2002, por QualityMetric Incorporated Asthma Control Test es una marca comercial de QualityMetric Incorporated.</small>						TOTAL

Si obtuvo 19 puntos o menos, es posible que su asma no esté tan bien controlada como podría. Hable con su médico.

PARA LOS MÉDICOS:

La prueba ACT:

- Ha sido validada clínicamente por espirometría y evaluaciones de especialistas.
- Tiene el apoyo de la American Lung Association (Asociación Americana del Pulmón).
- Consiste en un breve cuestionario de 5 preguntas al que el paciente responde independientemente y que puede ayudarle al médico a evaluar el asma de sus pacientes durante las últimas 4 semanas.

## ANEXO 2

### ACQ CUESTIONARIO DE CONTROL DE ASMA (ASTHMA CONTROL QUESTIONNAIRE).

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.

ACQ5 CUESTIONARIO DE CONTROL DE ASMA	
El cuestionario consta de 5 preguntas que se puntúan de 0 a 6. Después has de sumar los puntos y dividirlos entre 5	
1. En promedio, durante la última semana, ¿con qué frecuencia se despertó por la noche debido al asma? (por tos, pitos, ahogo)	0 : Nunca 1 : Casi nunca 2 : Unas pocas veces 3 : Varias veces 4 : Muchas veces 5 : Muchísimas veces 6 : Incapaz de dormir, debido al asma
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