



FACULTAD DE FARMACIA

Grado en Farmacia

NUEVAS TERAPIAS BIOLÓGICAS EN EL ABORDAJE DEL ASMA EOSINOFÍLICA GRAVE

Memoria de Trabajo Fin de Grado
Sant Joan d'Alacant

Autora: María Martínez Gallego
Modalidad: Revisión bibliográfica
Tutor/es: Francisco Navarrete Rueda

INDICE

RESUMEN	2
INTRODUCCIÓN:.....	3
OBJETIVOS	15
METODOLOGÍA	16
RESULTADOS.....	18
DISCUSIÓN	32
CONCLUSIÓN	35
BIBLIOGRAFÍA	36



RESUMEN

Introducción

El asma es una enfermedad respiratoria que puede afectar tanto a adultos como a niños. El término de “asma eosinofílica” describe un subfenotipo de asma que se caracteriza por niveles elevados de eosinófilos a pesar del uso crónico y correcto de dosis adecuadas de corticosteroides inhalados (ICS). Los pacientes con asma eosinofílica grave suelen presentar un mal control y es en estos donde cobra especial importancia las nuevas terapias con agentes biológicos.

Objetivos

El objetivo general de esta revisión bibliográfica es recopilar y analizar datos disponibles acerca de las nuevas terapias biológicas que se han planteado para el manejo del asma eosinofílica grave.

Métodos

Se ha llevado a cabo una búsqueda bibliográfica a través de una base de datos del ámbito de ciencias de la salud sobre las nuevas terapias biológicas en el abordaje del asma eosinofílica. La base de datos consultada fue MEDLINE (a través del buscador PudMed).

Resultados

En la búsqueda se encontró un total de 83 artículos, resultando seleccionados finalmente para la revisión un total de 12 artículos. De la revisión de estos, se obtuvo resultados satisfactorios como son: reducción en el recuento de eosinófilos en sangre, reducción de la tasa de exacerbaciones anualizada, aumento de la FEV1 (volumen espirado máximo en el primer segundo de la espiración forzada) y reducción del uso de corticosteroides.

Conclusiones

Los resultados obtenidos abalan la eficacia y seguridad de los anticuerpos monoclonales (mepolizumab, reslizumab, benralizumab y dupilumab) en asma eosinofílica grave.

INTRODUCCIÓN:

¿Qué es el asma?

El asma es una enfermedad respiratoria que puede afectar tanto a adultos como a niños. Tiene una prevalencia mundial estimada de alrededor del 4,3%, y algunos países experimentan una mayor carga de la enfermedad como Estados Unidos o Australia, llegando al 10%¹³. Se estima que, en 2019, el asma afectó a 262 millones de personas y causó 461.000 muertes en el mundo.

Antiguamente, el asma se consideraba una enfermedad caracterizada por la afección espasmódica de los bronquios con una buena respuesta al agente broncodilatador isoprenalina y se suponía que el desencadenante alérgico era el responsable de la obstrucción de las vías. Pero este concepto de asma clásico ha ido evolucionando con el paso del tiempo. Actualmente, es una de las principales enfermedades no transmisibles y ya no es considerada como una enfermedad única, sino un conjunto de diferentes afecciones con sintomatología superpuesta, pero con etiologías diversas.

La definición fisiológica de asma es relativamente inespecífica y se basa en una inflamación crónica de la vía aérea, en cuya patogenia intervienen diversas células y mediadores de la inflamación, condicionada por factores genéticos y que cursa con episodios recurrentes de hiperrespuesta bronquial y obstrucción variable al flujo aéreo, total o parcialmente reversible por la acción de medicamentos o espontáneamente¹⁴. Esto causa los síntomas de asma: tos seca persistente, sibilancias, disnea y opresión torácica. Estos síntomas suelen ser intermitentes y suelen agravarse durante la noche o al hacer ejercicio.

Algunos de los factores que se han asociado con un aumento del riesgo de padecer asma son:

- Tener un familiar cercano que lo padezca (padres o hermanos).
- Sufrir alergias como eccemas o rinitis.
- La urbanización, este es un factor que guarda relación con los cambios en el estilo de vida.
- Sobrepeso u obesidad.
- La prematuridad, la exposición al humo de tabaco o infecciones respiratorias víricas en etapas tempranas de la vida pueden afectar al desarrollo de los pulmones y aumentar así el riesgo de padecer asma.
- La exposición a alérgenos y sustancias irritantes del medio ambiente como, ácaros del polvo doméstico, mohos, sustancias químicas, ...etc.

El asma es una enfermedad que se diagnostica y trata menos de lo que debiera, en particular en los países de ingreso bajo y mediano-bajo. Las personas que no reciben un adecuado tratamiento contra el asma pueden sufrir trastornos del sueño, cansancio durante el día y problemas de su concentración. Por eso, es importante que los pacientes asmáticos y sus familiares reciban formación para conocer mejor la enfermedad y su tratamiento, los desencadenantes que tienen que evitar y como tratar sus síntomas, para tener así un buen control de la enfermedad.

Clasificación de asma:

El asma se puede clasificar en función de los siguientes factores:

Clasificación en función de los factores desencadenantes:

Asma alérgica: es el tipo más común, aparece en relación con la exposición a una sustancia alérgica como el polen, ácaros del polvo o pelo de animales. Suelen existir antecedentes familiares.

Asma estacional: los síntomas aparecen en ciertas condiciones o épocas particulares del año como, por ejemplo, temporada alta de polen, en invierno cuando coexisten numerosos virus respiratorios, etc.

Asma no alérgica: las crisis se desencadenan por sustancias irritantes (humo del tabaco, desodorantes, pintura, etc.), infecciones respiratorias, cambios repentinos de temperatura o el reflujo gastroesofágico.

Asma ocupacional: las crisis se desencadenan por la exposición a sustancias químicas del lugar de trabajo, como polvo de madera, metales, compuestos orgánicos, etc.

Asma inducida por el ejercicio: desencadenada por el ejercicio o la actividad física. Los síntomas se presentan mientras el paciente realiza ejercicio, o poco tiempo después de finalizar la actividad física.

Clasificación en función de la frecuencia y gravedad de los síntomas:

Esta clasificación es muy importante en la evaluación inicial porque de ello depende la elección del tratamiento. Los síntomas suelen ser los mismos en todos ellos: sibilancias, tos, vías respiratorias inflamadas, mucosidad y en algunos casos opresión de pecho; en lo que se diferencian es en la frecuencia y gravedad de los síntomas como podemos ver en la *Tabla 1*.

Tabla 1. Diferencias entre los tipos de asma en función de la frecuencia y gravedad de los síntomas.¹⁵

	Leve intermitente	Leve persistente	Moderado persistente	Grave persistente
Síntomas diurnos	<2 crisis/sem	>2 crisis/sem 1 vez/día	Casi diarios > 1 vez/día	Continuos y varias veces al día
Síntomas nocturnos	<2 veces/mes	>2 veces/semana	>1 vez/semana	Frecuentes
Limitación de actividades	Ninguna	Algo	Bastante	Mucha
Función pulmonar	>80%	>80%	60-80%	<60%
Tratamiento necesario	Inhalador de rescate para la crisis	Inhalador de rescate ICS a dosis baja	Inhalador de rescate ICS a dosis alta	Inhalador de rescate ICS a la dosis más alta Corticosteroide oral (OCS) a dosis alta

En general, los tres primeros tipos suelen tener los factores desencadenantes típicos como alergias, exposición al humo o alérgenos, obesidad, etc. Además, suelen tener un buen control con el tratamiento. En cambio, el asma grave persistente suele tener un mal control, puede empezar como otro tipo y convertirse posteriormente en grave. Es el tipo de asma menos común, con una prevalencia del 5% al 10% de todos los pacientes con asma y, sin embargo, consume una gran proporción de los recursos generales para el asma.

Los mecanismos asociados con el desarrollo de asma grave dependiente de corticosteroides son poco conocidos.

Desde un punto de vista patológico este tipo de asma grave puede dividirse en dos subfenotipos en función de su eosinofilia:

Asma grave no eosinofílica: los pacientes con este tipo de asma presentan no presentan aumento de eosinófilos en sangre.

Asma grave eosinofílica (SEA): los pacientes con este tipo de asma presentan elevación de eosinófilos en sangre, que estaría relacionado con ese mal control del asma. Por eso, a continuación, el trabajo se va a centrar en explicar en profundidad cuales son las características de este tipo de asma y los nuevos abordajes que están aprobándose para un mejor control del asma y una mejoría de la calidad de vida de estos pacientes.

Asma grave eosinofílica¹⁷:

Las personas con asma eosinofílica suelen tener los siguientes síntomas: sibilancias, tos, falta de aire/dificultad para respirar, opresión en el pecho, anomalías de la función pulmonar y membrana mucosa nasal inflamada. Estos pacientes no suelen tener alergias subyacentes que desencadenan síntomas de asma. El término de “asma eosinofílica” describe un subfenotipo de asma que se caracteriza por niveles elevados de eosinófilos a pesar del uso crónico y correcto de dosis adecuadas de ICS. Los eosinófilos son granulocitos derivados de la médula ósea que se han reconocido durante mucho tiempo como las principales células inflamatorias implicadas en la patología del asma. Se considera eosinofilia cuando se detectan entre 500 y 1.500 eosinófilos por microlitro de plasma.

Vía de inflamación del asma grave eosinofílica¹⁴:

El mecanismo de este tipo de asma estará mediado por la vía tipo 2 de inflamación de las vías respiratorias. Las respuestas inmunitarias de tipo 2 en el asma son iniciadas por citocinas como la interleucina-33 (IL-33), la interleucina-25 (IL-25) y linfopoyetina estromal tímica (TSLP). Estas citocinas derivadas de las células epiteliales activan las células presentadoras de antígenos (células

dendríticas y células NK) para inducir una respuesta inmunitaria adaptativa Th2. La expresión de la interleucina-4 (IL-4) es clave para la polarización Th2. Las células Th2 migran al epitelio de las vías respiratorias y a la mucosa subepitelial, donde secretan las citocinas de tipo 2, interleucina-5 (IL-5) e interleucina IL-13 (IL-13), que desempeñan un papel fundamental en la fisiopatología de la enfermedad.

Además de esta respuesta adaptativa, que conduce a la polarización de las células T colaboradoras, IL-25, IL-33 y TSLP también activan directamente las ILC2 para secretar grandes cantidades de IL-5 e IL-13. Por otro lado, las ILC2 pulmonares también pueden producir pequeñas cantidades de IL-4 después de la estimulación in vivo de IL-25 e IL-33. Estas citocinas tipo 2 impulsan el reclutamiento de células efectoras como los eosinófilos y median el cambio de isotipo de inmunoglobulinas secretadas por células B a inmunoglobulina E (IgE) tras la exposición a antígeno. Por lo tanto, la inflamación eosinofílica y la síntesis de IgE se incluyen en el asma tipo 2.

Los eosinófilos continúan expresando el receptor de IL-5 en su membrana incluso después de la maduración y la migración a los pulmones, lo que considera que la IL-5 es crucial para su supervivencia, lo que a su vez significa que el bloqueo de la IL-5 no solo detendría su producción, sino que también conduciría rápidamente a la atenuación de los eosinófilos en el tejido bronquial. Por otro lado, tenemos otros dos factores claves en la inflamación de este tipo de asma: la IL-4 y la IL-13. IL-4 conduce a la diferenciación de las células Th2 y media en la producción transformadora de las citoquinas tipo 2. IL-13 media en la hiperplasia de las células caliciformes e incrementa la secreción de mucosa, favoreciendo la obstrucción y remodelación de las vías respiratorias, la hiperreactividad bronquial y la hipertrofia muscular. Además, ambas llevan el tráfico de eosinófilos a sitios de inflamación tisular.

Los eosinófilos contribuyen a la modulación de la respuesta inmune y, por lo tanto, pueden considerarse como células efectoras clave en la patogénesis del asma, tanto IL-5 como IL-4, IL-13 y otros mediadores inflamatorios contribuyendo sinérgicamente a su acumulación.

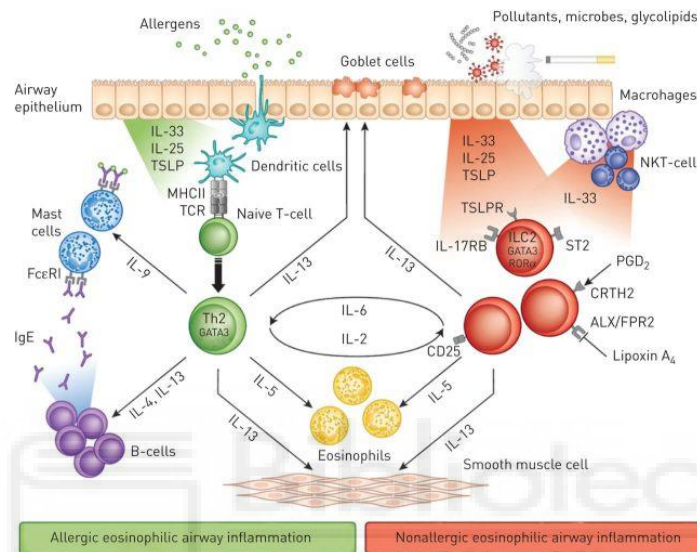


Figura 1. Vías moleculares de la inflamación eosinofílica¹⁸

Perfil clínico:

Las características clínicas del asma eosinofílica grave son las siguientes:

- El fenotipo de asma eosinofílica parece ser más común en pacientes con asma de inicio en la edad adulta, la edad promedio de inicio es de 25 a 35 años y se distribuye de manera equitativa entre hombres y mujeres.
- Los pacientes con asma eosinofílica suelen ser menos alérgicos que otros adultos con asma. Sin embargo, muchos pacientes tienen niveles elevados de IgE total, que pueden estar relacionados con alérgenos ocultos, como los superantígenos contra *Staphylococcus aureus*.
- Es una enfermedad más grave que el asma no eosinofílica. Los niveles altos de eosinófilos en el esputo y biopsias bronquiales están asociados con un control deficiente del asma y ataques de asma fatales o casi fatales. Además, tienen 20 veces más de probabilidad de ser intubados que aquellos sin inflamación eosinofílica.

- También se asocia a un FEV₁ más bajo y, a menudo, una limitación del flujo de aire que no es completamente reversible con broncodilatadores. Las vías respiratorias periféricas están más involucradas en el proceso inflamatorio que en el resto de los tipos, como lo demuestra una menor capacidad vital forzada (FVC) siendo esta el máximo volumen de aire espirado, con el máximo esfuerzo posible, partiendo de una inspiración máxima. También se presentan niveles más altos de óxido nítrico alveolar en pacientes con asma eosinofílica.
- Se caracteriza por inflamación sistémica e involucra todo el tracto respiratorio, desde los senos paranasales hasta las vías respiratorias muy distales. El tratamiento con esteroides inhalados, incluso en dosis muy altas, a menudo no es suficiente para obtener un buen control de la enfermedad, mientras que los corticosteroides sistémicos pueden atenuar el proceso inflamatorio eosinofílico y mejorar los síntomas de asma.
- Otro rasgo característico es la rinorinusitis crónica con poliposis nasal. En estos pacientes el sentido del olfato suele estar alterado.
- Buena respuesta al tratamiento con agentes biológicos.

Diagnóstico:

La identificación temprana de pacientes con asma eosinofílica en la práctica clínica es muy importante, ya que estos suelen tener un mal control con los fármacos convencionales del asma y su diagnóstico temprano, conlleva al cambio de fármacos convencionales a un tratamiento biológico. Se puede realizar mediante tres técnicas útiles:

- Medir el número de eosinófilos en sangre, teniendo en cuenta el contexto de la historia del paciente, los síntomas informados y la evaluación clínica. Es un procedimiento mínimamente invasivo y se puede realizar en el consultorio de un médico.
- Examinar la muestra de esputo de un paciente bajo un microscopio. Para obtener la muestra de esputo, el paciente tose una muestra de moco. Es

un procedimiento no invasivo y se puede realizar en el consultorio de un médico.

- Realizar el examen de una biopsia bronquial o del líquido bronquial del pulmón. Este procedimiento sí es invasivo y requiere de un neumólogo para su realización. El neumólogo realiza una broncoscopia insertando un instrumento llamado broncoscopio a través de la nariz o la boca. Se recolectan varias muestras pequeñas de tejido y luego se analizan para determinar la infiltración de eosinófilos. El procedimiento se realiza bajo anestesia y puede requerir hospitalización.

Manejo de pacientes con asma eosinofílica:

Dentro de los aspectos generales en el tratamiento se recomienda un manejo multidisciplinario. Además del tratamiento farmacológico, es importante tener un buen tratamiento no farmacológico:

- Buenas medidas higiénico-dietéticas: control ambiental (evitar tabaco, cambios bruscos de temperatura, etc.), dieta equilibrada (evitar el sobrepeso) y practicar ejercicio de forma moderada.
- Educación: observar la técnica de cada paciente y demostrar cuidadosamente cual es la técnica correcta para cada tipo de inhalador utilizado.
- Estrategias para mejorar o mantener la adherencia terapéutica.

La base del tratamiento farmacológico del asma eosinofílica grave consiste en el tratamiento de mantenimiento a largo plazo con un fármaco antiinflamatorio y un tratamiento sintomático con un β_2 -agonista, por si aparecen o se agravan los síntomas. Los grandes grupos farmacológicos usados en el tratamiento del asma son los antiinflamatorios (ICS y corticosteroides sistémicos, cromonas y antileucotrienos) y los broncodilatadores (β_2 -agonistas de acción corta, β_2 -agonistas de acción larga, anticolinérgicos y teofilina).

Para el subfenotipo de asma eosinofílica se sigue el siguiente esquema:

- Tratamiento de mantenimiento:
 - ICS: son seguros, y, aunque existe cierto grado de absorción sistémica, lo cierto es que la utilización crónica reduce la necesidad del uso crónico de corticosteroides sistémicos. Los ICS más utilizados son los de semivida larga como la fluticasona y la budesonida.
 - Además de los ICS, se puede abordar el tratamiento con tres líneas distintas:
 - β_2 -agonistas de acción larga cuya acción broncodilatadora dura 12 horas, son el salmeterol y el formoterol.
 - Teofilina, fármaco broncodilatador que, asociado a corticoides a dosis bajas, produce el mismo efecto que altas dosis de corticoides en asmáticos moderados con síntomas persistentes. Hay que tener cuidado porque tiene un estrecho margen terapéutico.
 - Antileucotrienos (montelukast, zafirlukast) + Corticosteroides vía oral (prednisona, metilprednisolona). El problema de los corticosteroides sistémicos son los numerosos efectos adversos que presentan: osteoporosis, hipertensión arterial, obesidad, diabetes, etc.
- Tratamiento de rescate: se recurre a los β_2 -agonistas de acción corta para el tratamiento de las exacerbaciones. Estos tienen un inicio de acción rápido, siendo los más utilizados la terbutalina y el salbutamol.

Lograr los objetivos habituales del tratamiento del asma, entre los que destacan:

(1) prevenir los síntomas crónicos y molestos, 2) normalizar la función pulmonar, 3) mantener los niveles normales de actividad, 4) prevenir las exacerbaciones, 5) mejorar la calidad de vida relacionada con la salud, y 6) brindar una farmacoterapia óptima con efectos adversos mínimos o nulos, puede no ser

posible en algunos pacientes con asma eosinofílica a pesar de las altas dosis de corticosteroides inhalados y uno o más medicamentos de mantenimiento no corticosteroide. Es en estos pacientes donde cobra especial importancia las nuevas terapias con agentes biológicos.

Nuevas terapias biológicas para pacientes con asma eosinofílica mal controlada:

Para los pacientes con asma eosinofílica, los ICS, incluso a dosis muy altas, no son suficientes para obtener un buen control de la enfermedad. Los anticuerpos monoclonales humanizados dirigidos a componentes específicos de la respuesta inflamatoria implicada en la patogénesis del asma han sido desarrollados para este perfil de pacientes, particularmente para pacientes con un endofenotipo impulsado por la inflamación tipo 2 (T2). Recientemente, se han desarrollado tres productos biológicos anti-IL-5 y un producto biológico anti-IL-4 y anti IL-13 como tratamientos prometedores para el asma T2. Al bloquear este tipo de citocinas, que promueven la eosinofilia de las vías respiratorias, la sobreproducción de moco y la hiperreactividad bronquial, se ha demostrado que se consigue reducir las exacerbaciones, mejorar la función pulmonar y reducir el uso de corticosteroides orales en la mayoría de los pacientes con asma grave, reduciendo así sus efectos adversos. Como consecuencia de esto, se produce una mejora muy notoria de la calidad de vida de estos pacientes. Estos fármacos son relativamente estables, por lo tanto, con una vida media de eliminación ($T_{1/2}$) prolongada (de semanas a meses) y, además, al degradarse a aminoácidos, no dan lugar a metabolitos tóxicos. Con una posología y forma de administración muy cómoda que mejora la adherencia al tratamiento.

Estos fármacos han supuesto una revolución en el tratamiento de los pacientes con asma grave eosinofílica mal controlada, permitiendo largos periodos de remisión con escasas exacerbaciones (exacerbaciones significa requerimiento de la administración de un corticosteroide sistémico durante al menos 3 días o duplicar la dosis en pacientes con corticosteroides orales de mantenimiento,

visita a un servicio de urgencias o necesidad de hospitalización), y a penas uso de corticosteroides sistémicos.

Debido a las bondades que la terapia biológica aporta al asma eosinofílica grave, este trabajo se va a centrar en revisar su eficacia y seguridad, así como su aplicación terapéutica actual.



OBJETIVOS

Objetivo general

Realizar una revisión bibliográfica para recopilar y analizar datos disponibles acerca de las nuevas terapias biológicas que se han planteado para el manejo del asma eosinofílica grave.

Objetivos específicos

- Realizar una revisión sobre la eficacia de los nuevos anticuerpos monoclonales en asma eosinofílica grave.
- Realizar una revisión sobre la seguridad de los nuevos anticuerpos monoclonales en asma eosinofílica grave.
- Realizar una comparación entre todos los anticuerpos monoclonales indicados en asma eosinofílica grave.
- Evaluar la usabilidad de su forma de administración.
- Evaluar el impacto clínico de suspender vs continuar el tratamiento.

METODOLOGÍA

Diseño del estudio

Análisis crítico de los trabajos recuperados mediante revisión bibliográfica que abarca los estudios publicados en los últimos 5 años sobre la eficacia y seguridad de la terapia biológica en asma eosinofílica grave. El presente trabajo final de grado ha sido autorizado por la Oficina de Investigación Responsable (OIR), otorgándole el Código de Investigación Responsable (COIR): TFG.GFA.FNR.MMG.220707

Estrategia de búsqueda

La búsqueda bibliográfica se llevó a cabo a través de una base de datos del ámbito de ciencias de la salud. La base de datos consultada fue MEDLINE (a través del buscador PudMed). Se consultó el DeCS – Descriptores de Ciencias de la Salud, desarrollado por la Biblioteca Regional de Medicina (BIREME). Las palabras clave utilizadas fueron asma eosinofílica, terapia biológica, inmunoterapia y anticuerpo monoclonal, que aparecen en la Tabla 2. Las categorías de términos fueron combinadas con el operador 'AND', y los términos de cada categoría utilizando el operador 'OR'.

La ecuación de búsqueda que se utilizó para la base de datos MEDLINE fue:

```
((("pulmonary eosinophilia"[MeSH Terms] OR ("pulmonary"[All Fields] AND "eosinophilia"[All Fields]) OR "pulmonary eosinophilia"[All Fields] OR ("eosinophilic"[All Fields] AND "asthma"[All Fields]) OR "eosinophilic asthma"[All Fields]) AND ("biological therapy"[MeSH Terms] OR ("biological"[All Fields] AND "therapy"[All Fields]) OR "biological therapy"[All Fields] OR ("immunotherapy"[MeSH Terms] OR "immunotherapy"[All Fields] OR "immunotherapies"[All Fields] OR "immunotherapy s"[All Fields]) OR ("antibodies, monoclonal"[MeSH Terms] OR ("antibodies"[All Fields] AND "monoclonal"[All Fields]) OR "monoclonal antibodies"[All Fields] OR ("monoclonal"[All Fields] AND "antibody"[All Fields]) OR "monoclonal antibody"[All Fields])))) AND ((y_5[Filter]) AND (humans[Filter]) AND (english[Filter] OR spanish[Filter]))
```

En esta búsqueda se utilizaron los términos MESH. Además, se aplicaron los filtros: humanos, inglés y español, y últimos cinco años.

DeCS	MeSH
Asma eosinofílica	Pulmonary eosinophilia
Terapia biológica	Biological therapy
Inmunoterapia	Immunotherapy
Anticuerpo monoclonal	Monoclonal antibodies

Tabla 2. Palabras clave

Selección de artículos

Para el estudio, se escogieron artículos únicamente redactados en lengua inglesa y española que siguieran los siguientes criterios adecuados a los objetivos de la búsqueda (anticuerpos monoclonales en asma eosinofílica). Se excluyeron aquellos artículos realizados en animales, que no incluyeran los objetivos de la búsqueda, o que estuvieran en otro idioma diferente del inglés y español. Además, en el estudio se incluyeron solo los artículos publicados en los últimos 5 años, para recopilar los últimos datos más recientes.

RESULTADOS

Selección de los estudios

Se recuperaron, al aplicar los criterios de búsqueda descritos, un total de 83 artículos. Tras una lectura rápida de título y resumen, se seleccionaron 18 artículos que fueron leídos a texto completo para decidir su elegibilidad para ser incluidos en la revisión.

Finalmente 6 de ellos no abordaban el uso de anticuerpos monoclonales y fueron descartados. Por lo tanto, resultaron seleccionados finalmente para la revisión un total de 12 artículos (Figura 2).

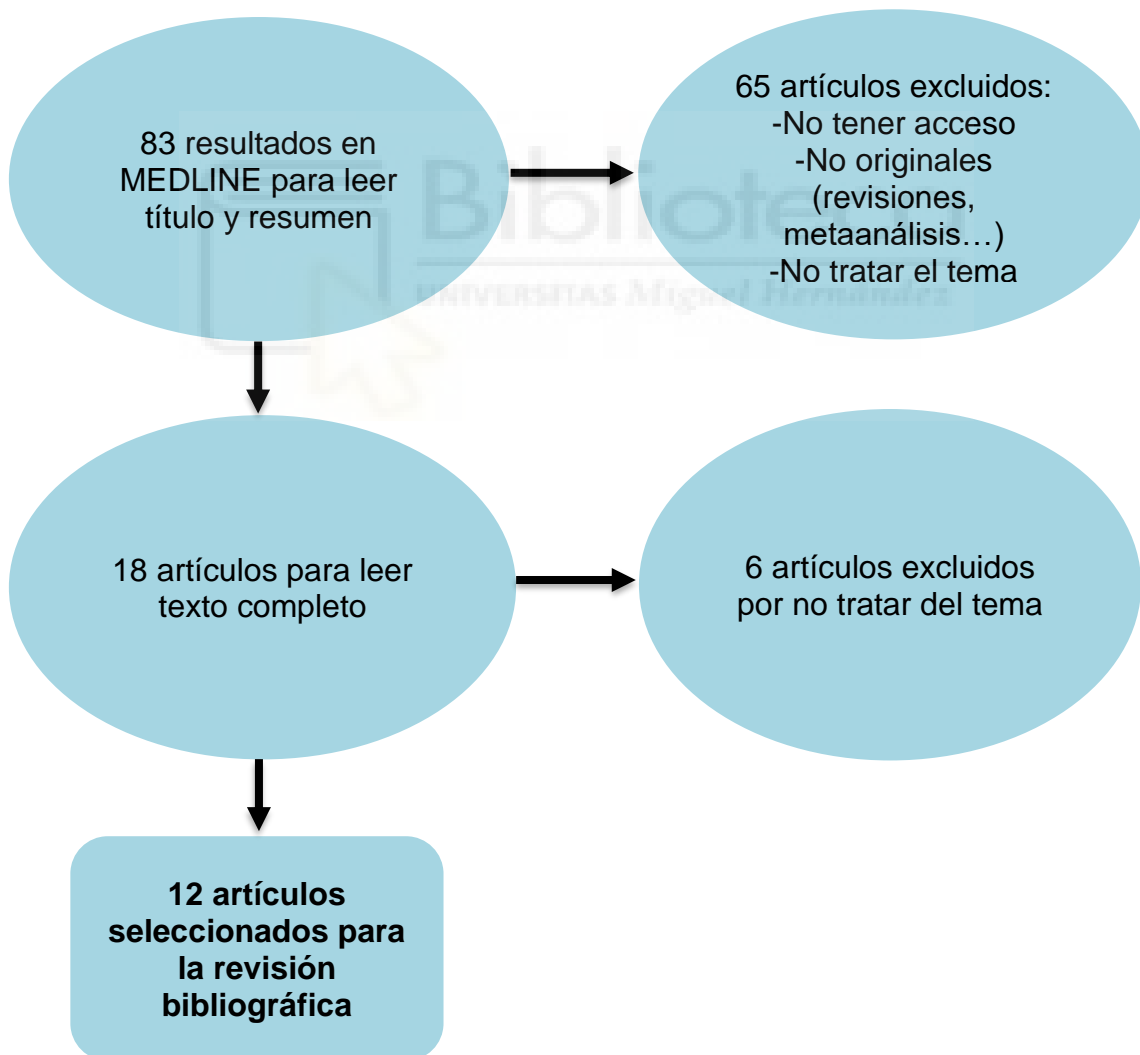


Figura 2. Diagrama de flujo.

Tras realizar una revisión exhaustiva de los 12 artículos, en los que se pueden identificar 4 nuevos anticuerpos monoclonales indicados para el tratamiento del asma grave eosinofílica (mepolizumab, reslizumab, benralizumab y dupilumab), se procede a comentar los resultados obtenidos en dichos artículos clasificando la información conforme a los diferentes anticuerpos monoclonales empleados.

Mepolizumab

El primer anticuerpo monoclonal de estos cuatro en ser comercializado fue el mepolizumab. Este basa su mecanismo de acción en el bloqueo de la unión de la IL-5 a la cadena alfa del complejo receptor de IL-5 expresado en la superficie celular del eosinófilo, inhibiendo de este modo la señal de IL-5 y reduciendo la producción y la supervivencia de los eosinófilos¹. En un primer estudio abierto, multicéntrico y aleatorizado, en el que participaron 347 pacientes, se pudo comprobar la seguridad y durabilidad del efecto clínico de mepolizumab. 97 pacientes (28 %) informaron un evento adverso (EA) durante el tratamiento que el investigador evaluó en relación con el tratamiento del estudio. Los únicos EA que superaron la incidencia del 3% fueron reacción en el lugar de la inyección (12%) y dolor de cabeza (4%). Otros EA notificados fueron empeoramiento del asma o bronquitis. Se informaron de 6 muertes durante el estudio, pero ninguna de ellas relacionadas con mepolizumab. La durabilidad de la respuesta se demostró también, siendo la tasa de exacerbación de 0,74 eventos/año, lo que supuso una reducción del 56% con respecto al período previo sin tratamiento. La puntuación media del Asthma Control Questionnaire 5 (ACQ-5) se redujo en 0,47 puntos y los recuentos de eosinófilos en sangre se redujeron en un 78%, con mejoras similares mantenidas durante todo el estudio².

También se evaluó la seguridad y eficacia de mepolizumab en otros dos estudios publicados posteriormente. Uno de ellos fue un estudio multicéntrico, abierto, fase IIIb, en el que participaron 339 pacientes, de los cuales, 315 (93 %) informaron EA durante el tratamiento. 51 (15%) experimentaron un EA

que el investigador consideró relacionado con el tratamiento, y solo 3 pacientes (0,9%) experimentaron un efecto adverso grave (SAE) que el investigador consideró relacionado con el tratamiento. El SAE más común durante el tratamiento fue exacerbación del asma. No se registró ningún nuevo problema de seguridad con respecto a los estudios anteriores. Solo un 1% de los pacientes fueron retirados del estudio debido a un EA, por lo que fue una tasa muy baja. Hubo 2 muertes durante el tratamiento, ninguna considerada relacionada con el tratamiento. En cuanto a la eficacia, la variable para su medición fue la tasa anualizada de exacerbaciones de 0,93 eventos/año. Además, los pacientes experimentaron mejoras en el control del asma de acuerdo con la puntuación ACQ-5, una ligera mejoría de la función pulmonar evaluada mediante FEV1 y una marcada reducción de los niveles de eosinófilos en sangre. Además, se observó una reducción del uso de OCS y no se presentó tolerancia ¹.

El otro estudio en el que se confirmó la seguridad y eficacia de mepolizumab fue el estudio REDES, un estudio multicéntrico, de fase IV, en el que se incluyeron 318 pacientes. El resultado primario fue que la tasa anual de exacerbaciones disminuyó un 77,5% y el 50,6% de los pacientes no sufrió ninguna exacerbación durante los 12 meses de tratamiento. Además, las agudizaciones que requirieron visita a urgencias/hospitalización disminuyeron un 79,4%. Este estudio también comprobó la disminución del uso de corticosteroides, ya que de los 98 pacientes que requería OCS al inicio del estudio, 43 (47,8%) lograron suspender el tratamiento y la dosis diaria media de mantenimiento de OCS a los 12 meses disminuyó en un 59,9%. También experimentaron una reducción del 82,4% en el recuento de eosinófilos en sangre. En cuanto a la seguridad, nueve pacientes de los 318 registraron un EA relacionado con mepolizumab y no se informaron eventos adversos graves relacionados con el fármaco ³.

Estos resultados de eficacia se pudieron ampliar con el estudio multicéntrico, aleatorizado y doble ciego que se realizó para evaluar el impacto clínico de

suspender el uso de mepolizumab después de un uso a largo plazo. Los pacientes que suspendieron ($n = 151$) en comparación con los que continuaron ($n = 144$) con mepolizumab tuvieron tiempos significativamente más cortos hasta la primera exacerbación clínicamente significativa. El 59 % de los pacientes que suspendieron el tratamiento con mepolizumab experimentaron al menos una exacerbación clínicamente significativa al año siguiente, en comparación con el 46 % de los que continuaron con el tratamiento con mepolizumab. Además, se produjo una disminución en el control del asma con empeoramiento de las puntuaciones ACQ-5 y recuentos de eosinófilos en sangre más elevados en la semana 52 (270 frente a 40 células/ μL) en los pacientes que suspendieron el tratamiento. Los EA en pacientes que continuaron con mepolizumab fueron consistentes con los datos en estudios previos ⁴.

Entre los estudios analizados en este trabajo, se identificó un ensayo clínico realizado en niños de 6-11 años para avalar la eficacia, seguridad y farmacodinamia en esta población especial. Este estudio de fase II, abierto y no controlado, fue dividido en dos partes, participando 36 en la parte A (3 dosis de mepolizumab cada 4 semanas) y los 30 que completaron las todas las dosis y evaluaciones de la parte A, continuaron a la parte B (13 dosis de mepolizumab cada 4 semanas). Esta parte B se realizó para confirmar la seguridad y tolerabilidad de mepolizumab de la parte A. Un total de 29 niños completaron la parte B final de estudio, y 8 (27%) de ellos experimentaron un EA relacionado con el tratamiento incluyendo dolor de cabeza (4 niños), dolor abdominal superior (3 niños) y pirexia (2 niños). No hubo ningún SAE relacionado con el tratamiento. El recuento de eosinófilos se redujo aproximadamente a 50-60 células/mL en el primer punto de tiempo medido en la parte B y se mantuvo así a lo largo del tratamiento. En los niños que se siguieron hasta la semana 80, el recuento de eosinófilos aumentó ligeramente, sin alcanzar los valores de referencia. También se produjo mejora significativa en la puntuación de los cuestionarios del asma ⁵.

Además de comprobar resultados de eficacia y seguridad, hay otro estudio que aporta resultados de la usabilidad de un autoinyector precargado para la autoadministración de mepolizumab. Este fue un estudio abierto, fase IIIa, de un solo brazo, dosis repetidas y multicéntrico. Participaron 159 pacientes, el 97% consiguió completar el estudio. El 96% de los pacientes se autoadministró con éxito la segunda dosis y el 98% la tercera, lo que demuestra la facilidad de uso del autoinyector para autoadministración. Una sola sesión de capacitación fue suficiente para que el paciente/cuidador adquiriera las habilidades para administrar Mepolizumab. El 98% de los pacientes informaron que recomendarían este dispositivo a otros pacientes. Se informó que el dolor asociado con la inyección era de baja intensidad y disminuyó después de 1 h de la inyección ⁶.

En un último estudio reciente, publicado en 2021, abierto, multicéntrico y de un solo brazo, en el que participaron 145 pacientes, se mostraron las ventajas de mepolizumab en asma eosinofílica grave con respecto a omalizumab (anticuerpo monoclonal indicado en asma de tipo alérgica). Un 77% de los pacientes logró alcanzar diferencias clínicamente importantes en el cuestionario ACQ-5. La tasa anualizada de exacerbaciones fue de 1,18 eventos/año, reduciéndose un 64% con respecto al año anterior. En cuanto a la seguridad e inmunogenicidad fueron consistentes con los ensayos previos ⁷.

Reslizumab

Reslizumab fue el segundo anticuerpo monoclonal en ser autorizado. Se trata de un anticuerpo monoclonal humanizado dirigido contra la IL-5 (un factor clave en viabilidad de los eosinófilos), interrumpiendo así la maduración, activación y supervivencia de los eosinófilos. Se une específicamente a IL-5 bloqueando así sus efectos biológicos, incluido el reclutamiento y la activación de los eosinófilos ⁸. En los tres artículos estudiados se comprueba la eficacia y seguridad de Reslizumab.

En 2017 se publicó un estudio abierto, no aleatorizado y multicéntrico con 1052 pacientes. El recuento de eosinófilos medio al inicio del tratamiento en el grupo sin tratamiento previo con reslizumab fue de 528 células/ml en comparación con el grupo tratado con reslizumab (78 células/ml) ⁹. En otro estudio, prospectivo, multicéntrico, abierto, con un solo grupo y en el que participaron 25 pacientes, el recuento de eosinófilos en sangre periférica también se redujo de forma significativa con el tratamiento con reslizumab ⁸. En el estudio realizado por “Murphy y cols” se observaron incidencias similares de EA relacionados con el medicamento tanto en el grupo que no había recibido tratamiento previo con Reslizumab como en el que sí, 10% y 7% respectivamente, mientras que los EA graves fueron experimentados por el 7% y 8% respectivamente ⁹. De los 25 pacientes, solo el 2% abandonó el ensayo debido a un EA y hubo 3 muertes, ninguna relacionada con Reslizumab ⁹. Se observó una mejora del FEV1 en la semana 4 que se mantuvo durante todo el tratamiento, siendo al inicio mejor el FEV1 del grupo previamente tratado con Reslizumab que el grupo que no fue tratado. También se produjo mejora en la puntuación ACQ ⁹.

En el estudio de “Perez de Llano y cols” se observó a las 24 semanas que la mediana de la puntuación de la prueba de control del asma (ACT) aumentó significativamente de 13,0 (IQR, 8,0-18,0) a 21,0 (IQR, 14,0-24,0) ($p = 0,002$). Solo un paciente tuvo una exacerbación grave del asma. La media de FEV1 aumentó ⁸.

En un último estudio revisado de reslizumab publicado por “Ibrahim y cols” se observó también una mejoría en las pruebas de control del asma con una puntuación media del ACQ-6 de 3,5 (control inadecuado del asma) al inicio del tratamiento, mejorando una media de 1,7 puntos al año y dos puntos a los 2 años, reflejando un mejor control del asma y una mejora media de la función pulmonar a los 2 años de un 12,1% ¹⁰. Otro dato que se pudo observar, en el estudio de “Murphy y cols”, fue que el porcentaje de pacientes que recibían corticosteroides diarios disminuyó significativamente del 72,4% al 52%.⁹. Esta

medida, también mejoró en el estudio de “Ibrahim y cols”, donde un 35,7% de los 14 pacientes que tomaban esteroides sistémicos a largo plazo suspendió los esteroides por completo, con una reducción media de la dosis de Prednisolona de 5,2 mg en los pacientes que estuvieron un año y de 4,6 mg en los pacientes que estuvieron 2 años ¹⁰. La tasa de exacerbaciones anualizada en este estudio tuvo una reducción del 88% ¹⁰.

Benralizumab

El tercer anticuerpo monoclonal también es un anti IL-5. Va dirigido directamente contra el receptor de interleucina-5a, lo que da como resultado un agotamiento rápido y casi completo de los eosinófilos.

Se evaluó la seguridad y la tolerabilidad en un estudio de fase 3, abierto, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo. En este estudio participaron 446 pacientes. Los niveles de eosinófilos basales en sangre llegaban a 0 células/ml debido a que su mecanismo de acción está dirigido directamente al receptor IL-5. Las tasas de EA y de EA graves (28,5 a 32,4 y 6,3 a 8,4 por 100 años-paciente, respectivamente) fueron bajas, estables a lo largo del tiempo y no aumentaron con la exposición. No hubo ningún EA que condujera a la muerte durante el periodo del tratamiento. Con respecto a la eficacia, los pacientes que tenían eosinófilos en sangre mayores o iguales a 300 células/m y dosis de ICS alta que recibieron benralizumab cada 8 semanas, al menos el 75 % no tuvo exacerbaciones anuales durante el período de análisis integrado ¹¹.

Dupilumab

El último anticuerpo monoclonal revisado es el que ha sido comercializado más recientemente y el que se diferencia del resto por su mecanismo de acción. Es un anticuerpo monoclonal que bloquea la señalización tanto de la IL-4 como de la IL-13, disminuyendo así muchos de los mediadores de la inflamación tipo 2. Se evaluó la eficacia y seguridad en un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo y de grupos paralelos en el que participaron 1902

pacientes. 1434 pacientes completaron el período de intervención de 52 semanas. Entre los pacientes asignados a 200 mg de dupilumab cada 2 semanas, la tasa anualizada ajustada de asma grave de exacerbaciones fue un 47% menor que en el grupo asignado con placebo. En el caso de los pacientes asignados a 300 mg de dupilumab cada 2 semanas la tasa fue un 46% menor que en el grupo de pacientes tratados con placebo. El recuento basal de eosinófilos en sangre fue menor tanto el grupo tratado con 200 mg como en el grupo tratado con 300 mg en comparación con el placebo. La tasa de eventos de exacerbación graves que resultan en hospitalización o una visita al departamento de emergencias se redujo un 46,8% en los pacientes tratados con dupilumab en comparación con el grupo placebo. El beneficio de dupilumab con respecto a la FEV1 fue mayor entre los pacientes con recuento de eosinófilos en sangre de 300 o más por milímetro cúbico al inicio del estudio ¹².

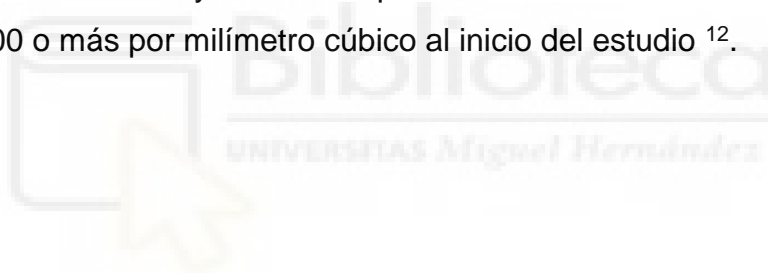


Tabla 3. Estudios de Mepolizumab.

Artículo	Tipo de ensayo, nº de sujetos y duración	Características clínicas de los pacientes	Duración	Dosis y vías de administración	Objetivos de los autores	Eventos adversos	Resultados
Khatri S et al, 2019²	Abierto, multicéntrico, aleatorizado. 347 pacientes	> 12 años Con asma grave no controlada con 2 dosis de tratamiento DREAM5 y recibiendo un controlador del asma durante 12 o más semanas	3,5 años de promedio, pudiendo durar un máximo de 4,5 años	100 mg cada 4 semanas por vía subcutánea	Evaluar la seguridad y eficacia a largo plazo (frecuencia de EA, EA graves, tasas de exacerbación anualizadas, puntuaciones en cuestionarios de control del asma, recuentos de eosinófilos en sangre)	EA más frecuentes: infección del tracto respiratorio, dolor de cabeza, bronquitis y empeoramiento del asma.	↓ tasa de exacerbación en un 56% (0,74 evento/año), 97 pacientes con un EA relacionado con el tratamiento, mejora ACQ-5
Khurana S et al, 2019¹	Abierto, multicéntrico, fase IIIb. 339 pacientes	Con asma debilitante o mortal, dosis ↑ ICS y un nivel de eosinófilos en sangre de 150 células/ml al inicio o 300 en el año anterior	2,2 años de promedio	100 mg cada 4 semanas por vía subcutánea	Evaluar la seguridad y eficacia a largo plazo (frecuencia de EA, tasa de exacerbaciones/año, FEV1, puntuación del Asthma Control Questionnaire-5 y uso diario OCS)	Exacerbación del asma, trastorno de ansiedad, neurodermatitis, resultado elevado de la prueba de función hepática, dolor de cabeza.	0,93 evento/año. Mejora ACQ-5, FEV-1 y reducción eosinófilos en sangre y uso de OCS.

Bernstein D et al, 2020 ⁶	Abierto, fase IIIa, de un solo brazo, dosis repetidas y multicéntrico. 159 pacientes	18-64 años Pacientes que tienen la enfermedad o años recibiendo mepolizumab 12 semanas antes de la selección	12 semanas	100 mg cada 4 semanas por vía subcutánea.	Evaluar la usabilidad de mepolizumab como un producto farmacéutico líquido autoadministrado a través de un autoinyector precargado (AI) de un solo uso	Reacciones en el lugar de inyección local, escalofríos, fatiga, boca seca y dolor de cabeza	El 96% de pacientes se autoadministró con éxito la segunda dosis y el 98% la tercera
Domingo Ribas C et al, 2021 ³	Estudio de cohortes observacional, multicéntrico de fase IV. 318 pacientes	Media de 56,6 años Pacientes con SEA tratados con mepolizumab al menos 12 meses	24 meses		Evaluó la eficacia y seguridad (tasa de exacerbaciones de asma, incidencia de EA, puntuación en cuestionarios de control del asma, recuento de eosinófilos	Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	↓77,5% tasa exacebarción, ↓79,4% la visita a urgencias, ↓59,9% el uso de ocs y ↓82,4% n° eosinófilos
Gupta A et al, 2019 ⁵	Estudio de fase II, abierto, no controlado, de dosis repetidas. 36 niños en A y 30 en B	Niños de 6 a 11 años con SEA (recuento de eosinófilos en sangre >150 células/ml en la selección o >300 en el año anterior)	80 semanas.	40 mg (<40 kg) o 100 mg (>40 kg) por vía subcutánea.	Evaluar la seguridad, eficacia y farmacodinamia a largo plazo de mepolizumab (incidencia de EA, recuento de eosinófilos, tasa de exacerbaciones)	Dolor de cabeza, dolor abdominal superior, pirexia y neumonía.	↓ recuento eosinófilos a 50-60 células/ml, 27% de pacientes experimentó un EA

Chapman KR et al, 2019 ⁷	Abierto, multicéntrico y de un solo brazo. 145 pacientes	Pacientes mayores de 12 años con mal control del asma y un recuento de eosinófilos en sangre de ≥ 150 células/ μL en la visita 1, o ≥ 300 células/ μL en los 12 meses previos	32 semanas	100 mg cada 4 semanas por vía subcutánea	Evaluar si mepolizumab mejora el control del asma en pacientes que no tenían un control óptimo con omalizumab siendo la variable principal la valoración del cuestionario ACQ-5.	Dolor de cabeza, infección viral del tracto respiratorio superior.	↓64% la tasa de exacerbación (1,18 eventos/año), El 77% mejoró la puntuación ACQ-5
Moore WC et al, 2022 ⁴	Multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de grupos paralelos. Participaron 306 pacientes en las partes A/b y 295 pacientes se aleatorizaron en la parte C	Pacientes con SEA con <3 años en tratamiento con mepolizumab	52 semanas	100 mg cada 4 semanas vía subcutánea	Evaluar el impacto clínico de suspender el uso de mepolizumab después de un uso a largo plazo (tiempo transcurrido hasta la primera exacerbación, visitas a urgencias, recuento de eosinófilos, puntuación cuestionarios ACQ).	No se observaron nuevos problemas de seguridad con respecto a los observados en estudios anteriores.	El 59% de los pacientes que suspendieron mepolizumab experimentó al menos 1 exacerbación al año, en comparación con el 46% que continuaron con el tratamiento.

Tabla 4. Estudios de Reslizumab.

Artículo	Tipo de ensayo, nº de sujetos y duración	Características clínica de los pacientes	Duración	Dosis y vías de administración	Objetivos de los autores	Eventos adversos	Resultados
Murphy K et al, 2017 ⁹	Abierto, no aleatorizado y multicéntrico. 1052 pacientes.	12-77 años Haber completado el tratamiento previo o haber recibido 2 dosis de reslizumab en un estudio anterior, tener una puntuación de 1,5 en el ACQ-5, niveles eosinófilos en sangre >400 células/ml y recibir ICS	24 meses	3,0 mg/kg de cada 4 semanas por vía intravenosa	Evaluar la seguridad a largo plazo (EA y función pulmonar (con FEV1), el control del asma informado por el paciente con ACQ)	Empeoramiento del asma, nasofaringitis, infección del tracto respiratorio superior, sinusitis y cefalea.	↓ a 78 células/ml en el recuento de eosinófilos, mejoría de la FEV-1 y de la puntuación ACQ-5
Perez de Llano LA et al, 2019 ⁸	Estudio prospectivo, multicéntrico abierto, de un solo grupo. 25 pacientes.	18 y 70 años Pacientes con SEA que previamente no habían respondido al omalizumab.	24 semanas	3 mg/kg cada 4 semanas por vía intravenosa	Determinar si el tratamiento con reslizumab intravenoso (cuestionarios de control del asma, FEV-1 exacerbaciones)	Empeoramiento del asma, nasofaringitis, infección del tracto respiratorio superior, sinusitis y cefalea	Reducción significativa en el recuento de eosinófilo, aumento de FEV-1 y mejora del cuestionario de control del asma ACT de 13 a 21

Ibrahim H et al, 2019 ¹⁰	26 pacientes.	Edad media de 52 años. Pacientes con asma no controlada, ↑recuento de eosinófilos en sangre, ↑niveles de ICS y exacerbaciones.	2 años	3 mg/kg cada 4 semanas por vía intravenosa	Evaluar la eficacia de reslizumab.	El efecto más común ha sido la fatiga.	↓88% la tasa de exacerbación, ↓ uso de corticosteroides y mejora en las pruebas de control del asma
--	---------------	--	--------	--	------------------------------------	--	---

Tabla 5. Estudios de Benralizumab.

Artículo	Tipo de ensayo, nº de sujetos y duración	Características clínica	Duración	Dosis y vías de administración	Objetivos de los autores	Eventos adversos	Resultados
Korn S et al, 2021 ¹¹	Fase 3, abierto, aleatorizado, doble ciego y tratados con placebo. 446 pacientes	18 a 75 años. Pacientes con asma grave no controlada con medias/altas dosis de ICS + agonistas b2 de acción prolongada	5 años	30 mg cada 8 semanas por vía subcutánea	Evaluar la seguridad y la tolerabilidad, evaluadas por las tasas de eventos adversos (EA) y SAE	Nasofaringitis, empeoramiento del asma, bronquitis, dolor de cabeza, infecciones del tracto respiratorio y sinusitis.	El 75% no tuvo ninguna exacerbación anual y niveles de eosinófilos a 0 células/ml

Tabla 6. Estudio de Dupilumab.

Artículo	Tipo de ensayo, nº de sujetos y duración	Características clínica	Duración	Dosis y vías de administración	Objetivos de los autores	Eventos adversos	Resultados
Castro M, et al 2018 ¹²	Aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo y de grupos paralelos 1902 pacientes.	> 12 años. Pacientes en tratamiento actual con ICS en dosis altas y hasta dos controladores adicionales, FEV1 antes del uso de broncodilatadores del 80 %, ACQ-5 de 1,5 o más	64 semanas	200 mg (dosis de carga, 400 mg) o 300 mg (dosis de carga, 600 mg) cada 2 semanas por vía subcutánea.	Evaluar eficacia y seguridad de Dupilumab en (tasa de exacerbaciones anualizada, el cambio absoluto desde el inicio hasta la semana 12 del FEV1 antes del uso de broncodilatadores)	Reacción en el lugar de inyección y el EA grave más frecuente fue la neumonía	Tasa de exacerbación un 47% en dupilumab comparando con placebo, ↓ visitas a urgencias en un 46,8% y reducción en el recuento de eosinófilos

DISCUSIÓN

Tras realizar una revisión de los resultados obtenidos en los 12 artículos, se ha podido comprobar la eficacia y seguridad de los nuevos anticuerpos monoclonales en asma eosinofílica grave, su usabilidad y el impacto que estos tienen en los pacientes con asma grave eosinofílica.

Los anticuerpos monoclonales como terapia complementaria para el tratamiento del asma eosinofílica grave tienen como objetivo principal reducir las exacerbaciones que se suelen producir en estos pacientes. En este sentido, existe un conjunto bien definido de criterios para indicar el inicio del tratamiento: 1) un recuento de eosinófilos en sangre de 150 células/ml o más en la selección o 300 células/ml o más en el último año, y 2) 2 o más exacerbaciones en el año anterior a pesar del uso regular de medicamentos intensivos antiinflamatorios y controladores del asma ¹³.

Para ayudar a la evaluación del médico en la indicación del tratamiento biológico, es deseable una regla de continuación para medicamentos de uso crónico para evitar tratamientos prolongados en pacientes que no se benefician de la terapia. Esto es particularmente importante para los tratamientos biológicos porque el costo del tratamiento es generalmente significativamente mayor que el de los tratamientos no biológicos ¹³.

De acuerdo con los resultados obtenidos en nuestra revisión bibliográfica en población adulta, encontramos que en estos estudios la eficacia clínica de los 3 anti-IL-5 (mepolizumab, reslizumab y benralizumab) está asociada con la disminución en el recuentos de eosinófilos en sangre basales, como podemos comprobar en algunos de los resultados: mepolizumab reduce un 82,4% el recuento de eosinófilos en sangre ³, reslizumab reduce el recuento de eosinófilos en sangre de 528 células/mL a 78 células/mL ⁹, y con benralizumab los niveles llegan a 0 células/mL, debido a que inhibe directamente el receptor IL-5, mientras que los otros dos producen el bloqueo de la unión de la interleucina-5 (IL-5) a la

cadena alfa del complejo receptor de IL-5 ¹¹. Dupilumab es diferente a los otros tres anticuerpos monoclonales, este actúa contra IL-4 y IL-13, citocinas clave en la génesis de la inflamación tipo 2 predominante en los pacientes con asma ¹².

Se confirmó la eficacia de todos al comprobar que los cuatro anticuerpos producían una reducción sostenida y consistente en la tasa de exacerbaciones anualizadas con menos de 1 evento/año, alcanzando una reducción de más del 50% con mepolizumab ¹⁻³. Por su parte, el reslizumab mejora la reducción de exacerbación del asma con respecto a mepolizumab, reduciendo más de un 88% las exacerbaciones ¹⁰. Benralizumab y dupilumab también redujeron notoriamente la tasa de exacerbaciones.

Además de las exacerbaciones, también confirmó la eficacia de estos fármacos la mejoría de FEV1, la menor puntuación media en los cuestionarios de control (ACQ-5), así como la reducción en el uso de corticosteroides inhalados.

Los datos de seguridad que se derivan de los ensayos clínicos con los cuatro anticuerpos demuestran que son bien tolerados. En todos los estudios a largo plazo de seguridad, el tipo y la frecuencia de los eventos adversos, incluidos los eventos fatales y los eventos de especial interés informados, fueron ampliamente consistentes con los notificados en otros estudios clínicos y no se identificaron nuevos problemas de seguridad.

Existen resultados en población infantil (6-11 años), que confirman la eficacia y tolerabilidad en adultos, pero se debe tener en cuenta que el pequeño tamaño de la muestra y el diseño no controlado del estudio suponen una limitación en cuanto a la extrapolación de los resultados que se obtuvieron ⁷.

Como dato que diferencia reslizumab con el resto y que supone una desventaja es la vía de administración. Reslizumab se administra por vía intravenosa, y por tanto requiere visita al hospital para su administración, mientras que mepolizumab, benralizumab y dupilumab se autoadministran por vía subcutánea por parte del paciente. La forma de autoadministración subcutánea la estudió Bernstein et al comprobando su facilidad de uso, ofreciendo a los pacientes la comodidad de poder autoinyectarse en casa, y mejorando así su adherencia terapéutica.

Por último, cabe destacar las limitaciones generales que tienen estos estudios revisados, siendo la mayoría de ellos no controlados, incluyendo tamaños muestrales en general reducidos y, en el caso del anticuerpo monoclonal de más reciente comercialización (dupilumab), la evidencia disponible es escasa. A pesar de estas limitaciones, la terapia biológica aporta un beneficio clínico muy importante en pacientes con asma eosinofílica grave, siendo necesario la realización de más estudios que aporten información relevante en cuanto a sus condiciones de uso, efectividad y seguridad.

CONCLUSIONES

En resumen, tras realizar esta revisión exhaustiva se comprueba que tanto la terapia anti IL-5 (mepolizumab, reslizumab y benralizumab) como la terapia anti IL-4 y IL-13 (dupilumab) constituyen abordajes útiles para mejorar el abordaje terapéutico de pacientes con asma eosinofílica, especialmente cuando es grave y no se puede controlar con el tratamiento farmacológico habitual.

La prolongación del tratamiento empleando las estrategias revisadas se asoció a un mantenimiento de la mejoría en el control del asma y las reducciones en los niveles de eosinófilos en sangre, obteniendo una reducción significativa y consistente en las exacerbaciones y el uso crónico de OCS.

Es importante también destacar que los datos relativos a la aparición de EA, tanto a corto como a largo plazo, indican que estos fármacos tienen un perfil de seguridad aceptable.

De forma general, los estudios analizados respaldan el uso de la terapia biológica como una opción de tratamiento a largo plazo para pacientes con asma eosinofílica grave que no responden de forma adecuada a los tratamientos convencionales.

BIBLIOGRAFÍA

1. Khurana S, Brusselle GG, Bel EH, FitzGerald JM, Masoli M, Korn S, et al. Long-term Safety and Clinical Benefit of Mepolizumab in Patients With the Most Severe Eosinophilic Asthma: The COSMEX Study. *Clin Ther.* 2019;41(10):2041-56 e5.
2. 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. *J Allergy Clin Immunol.* 2019;143(5):1742-51 e7.
3. Domingo Ribas C, Carrillo Diaz T, Blanco Aparicio M, Martinez Moragon E, Banas Conejero D, Sanchez Herrero MG, et al. REal world Effectiveness and Safety of Mepolizumab in a Multicentric Spanish Cohort of Asthma Patients Stratified by Eosinophils: The REDES Study. *Drugs.* 2021;81(15):1763-74.
4. Moore WC, Kornmann O, Humbert M, Poirier C, Bel EH, Kaneko N, et al. Stopping versus continuing long-term mepolizumab treatment in severe eosinophilic asthma (COMET study). *Eur Respir J.* 2022;59(1).
5. Gupta A, Ikeda M, Geng B, Azmi J, Price RG, Bradford ES, et al. Long-term safety and pharmacodynamics of mepolizumab in children with severe asthma with an eosinophilic phenotype. *J Allergy Clin Immunol.* 2019;144(5):1336-42 e7.
6. Bernstein D, Pavord ID, Chapman KR, Follows R, Bentley JH, Pouliquen I, et al. Usability of mepolizumab single-use prefilled autoinjector for patient self-administration. *J Asthma.* 2020;57(9):987-98.
7. Chapman KR, Albers FC, Chipps B, Munoz X, Devouassoux G, Bergna M, et al. The clinical benefit of mepolizumab replacing omalizumab in uncontrolled severe eosinophilic asthma. *Allergy.* 2019;74(9):1716-26.
8. Perez de Llano LA, Cosio BG, Domingo C, Urrutia I, Bobolea I, Valero A, et al. Efficacy and Safety of Reslizumab in Patients with Severe Asthma with Inadequate Response to Omalizumab: A Multicenter, Open-Label Pilot Study. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2019;7(7):2277-83 e2.
9. Murphy K, Jacobs J, Bjermer L, Fahrenholz JM, Shalit Y, Garin M, et al. Long-term Safety and Efficacy of Reslizumab in Patients with Eosinophilic Asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2017;5(6):1572-81 e3.

10. Ibrahim H, O'Sullivan R, Casey D, Murphy J, MacSharry J, Plant BJ, et al. The effectiveness of Reslizumab in severe asthma treatment: a real-world experience. *Respir Res.* 2019;20(1):289.
11. Korn S, Bourdin A, Chupp G, Cosio BG, Arbetter D, Shah M, et al. Integrated Safety and Efficacy Among Patients Receiving Benralizumab for Up to 5 Years. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2021;9(12):4381-92 e4.
12. Castro M, Corren J, Pavord ID, Maspero J, Wenzel S, Rabe KF, et al. Dupilumab Efficacy and Safety in Moderate-to-Severe Uncontrolled Asthma. *N Engl J Med.* 2018;378(26):2486-96.
13. Gunsoy NB, Cockle SM, Yancey SW, Keene ON, Bradford ES, Albers FC, et al. Evaluation of Potential Continuation Rules for Mepolizumab Treatment of Severe Eosinophilic Asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2018;6(3):874-82 e4.
14. de Groot JC, Ten Brinke A, Bel EHD. Management of the patient with eosinophilic asthma: a new era begins. *ERJ Open Res [sede Web].* 2015;1(1):00024–2015.
15. ¿Cómo sé si mi asma es leve o grave? [sede Web]. Hospital Universitario Quironsalud Madrid. [citado el 24 de agosto de 2022]. Disponible en: <https://www.quironsalud.es/hospital-madrid/es/cartera-servicios/neumologia/escuela-pacientes/asma/asma-leve-grave>.
16. Wells D. Clasificación del asma [sede Web]. Healthline. 2021 [citado el 23 de agosto de 2022]. Disponible en: <https://www.healthline.com/health/es/clasificacion-del-asma>.
17. Asma eosinofílica [sede Web]. APFED. 2020 [citado el 23 de agosto de 2022]. Disponible en: <https://apfed.org/about-ead/eosinophilic-asthma/>.
18. Moreno Á. Abordaje en el manejo de los fármacos biológicos para el tratamiento de asma grave [sede Web]. Sefh.es. 2018 [citado el 24 de agosto de 2022]. Disponible en: https://www.sefh.es/eventos/63congreso/ponencias/AlvaroMorenoAncillo_Asma_Grave.