

# Aspectos críticos del manejo con biológicos del asma grave

## *Critical aspects in the management of biologics in severe asthma*

Saldarini, Fernando<sup>1</sup>; Litewka, Diego<sup>2</sup>; Pascansky, Daniel<sup>3</sup>; Sivori, Martín<sup>3</sup>

Recibido: 28/03/2024

Aceptado: 12/09/2024

### Correspondencia

Martín Sivori: Urquiza 609,  
CABA. E-mail: sivorimartin@  
yahoo.com

## RESUMEN

Los anticuerpos monoclonales para el tratamiento del asma grave fenotipo T2 alto han sido un gran avance terapéutico, que ha mejorado la calidad de la vida del paciente y reducido las exacerbaciones graves. Sin embargo, persisten aspectos de controversia. Sobre ellos, en formato de preguntas, se eligieron: ¿es posible el remodelamiento de la vía aérea con los biológicos?; ¿son un problema los anticuerpos antibióticos?; ¿se puede alcanzar la remisión completa?; ¿cuándo, cómo y a cuál biológico hacer el *switch*?; ¿se pueden discontinuar?; ¿qué conducta se debe tomar en una paciente que desea embarazarse, o lo está?, ¿y con respecto a la lactancia?; ¿cómo es la adherencia con los biológicos? Se respondieron las preguntas sobre la base de la revisión de la evidencia científica de cada cada pregunta.

No existe suficiente evidencia para asegurar que se evita el remodelamiento de la vía aérea a largo plazo con los biológicos, así como su seguridad en el embarazo o lactancia (a excepción del omalizumab). A la fecha, no hay criterios establecidos para el concepto de remisión completa con biológicos. Se han propuesto algunos criterios, como ausencia de síntomas y exacerbaciones y no uso de corticoides orales, espirometría normal, supresión de la inflamación T2 y control de las comorbilidades. Pero para validarlos aún se requieren más investigaciones. Una vez alcanzado el control no se debe suspender el biológico, pero sí se puede evaluar desescalar los otros medicamentos de segunda o tercera línea, pero manteniendo siempre el tratamiento regular con corticoides inhalados + LABA, a la menor dosis posible.

**Palabras claves:** Asma grave; fenotipo T2 alto; biológicos; remisión; embarazo; adherencia

## ABSTRACT

Monoclonal antibodies to treat phenotype high T2 severe asthma has been a great step in the management, improving quality of life and reducing severe exacerbations. Nevertheless, it's remained many aspects of controversy. About them, we've choose some questions to be answered: Is it possible to remodel airways with biologics?; are anti-biologics antibodies a problem?; is it possible to reach complete remission?; when, how, with which biologic could be choose to «switch»?; biologics could be discontinued?; which is the management of a pregnant severe asthma patient? and respect to lactation?; how is adherence of biologics?. Each question was answered in base to publish scientist evidence.

<sup>1</sup> Sección de Neumonología, Hospital Gral. Agudos Donación Francisco Santojanni, Buenos Aires.

<sup>2</sup> Servicio de Neumonología, Hospital Gral. Agudos Dr. Juan A. Fernández, Buenos Aires.

<sup>3</sup> Centro Universitario de Neumonología Dr. J. M. Ramos Mejía, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires, Unidad de Neumotisiología, Hospital Gral. Agudos Dr. José María Ramos Mejía, Buenos Aires.

There's no enough evidence to assure avoidance of airway remodelling in long-term with biologic treatment., and so about pregnant or lactation safety (except omalizumab). Up to date there's no stablished criteria about complete remission concept with biologics. Some criteria were proposed, as absence of symptoms and exacerbations and no use of systemic corticosteroids, normal pulmonary function, suppression of T2 inflammation and control of comorbidities. But, more investigations must be required. When control is achieved, biologic must not be discontinued, but perhaps other drugs of 2nd or 3rd line could be de-escalated, but always maintaining inhaled corticosteroids+ LABA at lower doses.

**Key words:** Severe asthma, high T2 phenotype, biologics, remission, pregnant, adherence

El asma es una enfermedad heterogénea, inflamatoria de la vía aérea caracterizada por episodios recurrentes de broncoespasmo, hiperreactividad bronquial y aumento de las secreciones bronquiales.<sup>1</sup> Afecta aproximadamente a 340 millones de personas en todo el mundo y, en Latinoamérica, existe una gran heterogeneidad de la prevalencia (5% al 24%).<sup>2</sup> En Argentina se estima que el 9,36% de la población tiene asma (aproximadamente 2,5 millones) según referencia de pacientes de diagnósticos médicos.<sup>3</sup> El asma grave constituye del 3% al 5% de la población con asma, pero tiene diferentes características epidemiológicas en Latinoamérica.<sup>1</sup> El asma grave se caracteriza por la persistencia de síntomas, más consultas a emergencia, visitas a ambulatorios no programadas, mayores hospitalizaciones, incremento del uso de medicación de rescate, corticoides sistémicos, antibióticos y altas dosis de medicación controladora (corticoides inhalados, beta 2 de acción prolongada, anticolinérgicos de acción prolongada y, en algunos casos, inhibidores de leucotrienos), con el consiguiente impacto en el mayor uso de recursos en salud y aumento en la mortalidad.<sup>1, 5-7</sup> La evaluación de este grupo de pacientes a fin de caracterizarlos como graves constituye un desafío en el que se deben considerar algunas variables, como determinar una buena adherencia, manejo de los inhaladores, presencia o no de las comorbilidades. Los pacientes con asma grave tienen una pesada carga de enfermedad, que incluye impactos en relación con el bienestar, social, mental y efectos adversos.<sup>1, 5-7</sup> El concepto del asma de difícil control (ADC) se centra en descartar estas variables y a partir de allí poder definir con claridad la definición de asma grave.<sup>1, 5-8</sup>

El asma grave constituye un síndrome heterogéneo con múltiples variantes clínicas. En las últimas dos décadas, se han estudiado intensamente y se han definido diferentes fenotipos.<sup>9-13</sup> Establecer el

fenotipo de asma en los pacientes con asma grave no controlada constituye parte de la acción diagnóstica o evaluativa a realizar en dichos enfermos, pues puede conllevar un tratamiento diferencial y tener implicancias pronósticas.<sup>6</sup> Se han definido dos patrones fenotípicos inflamatorios: T2 alto (presente en el asma alérgica y eosinofílica) y no T2, o también llamado «T2 bajo».<sup>5-7</sup> Ambos fenotipos T2 alto suelen mostrar cierto grado de superposición. La fracción de óxido nítrico exhalado (FeNO), la eosinofilia y la IgE son buenos biomarcadores del fenotipo T2 alto.<sup>5-7</sup> Dentro de él, el fenotipo T2 alérgico representa 40-50% del asma grave y tiene una base atópica, debido a la activación de las células T colaboradoras tipo 2 (Th2), la producción de interleuquinas (IL) 4, IL-5 e IL-13 y el cambio de isotipo en los linfocitos B hacia la producción de IgE.<sup>5-7</sup> El fenotipo T2 eosinofílico representa más del 25% del asma grave y se caracteriza por la presencia de eosinófilos en las biopsias bronquiales y en el esputo. Puede asociarse con rinosinusitis crónica y pólipos nasales.<sup>5-7</sup> El asma grave con T2 bajo se caracteriza por eosinófilos bajos en sangre periférica y en esputo, y con un perfil paucigranulocítico o neutrofílico y niveles bajos de FeNO y baja respuesta a los glucocorticoides. En un porcentaje de casos se asocia a limitación crónica del flujo aéreo con atrapamiento y asociación con tabaquismo.<sup>5-7</sup>

En los últimos veinte años, se han desarrollado biológicos que hoy en día desempeñan un rol central en el manejo del paciente con asma grave T2 alto con una relación eficacia/seguridad muy aceptable. El primer anticuerpo monoclonal desarrollado para el fenotipo alérgico mediado por IgE fue omalizumab, el cual fue aprobado por la FDA en 2003 y la EMEA en 2005, y es utilizado en nuestro país.<sup>14</sup> Luego se desarrollaron otros biológicos que suprimen la respuesta eosinofílica

en pacientes con asma grave, como los inhibidores de la IL4, 5 y 13.<sup>15-18</sup> El mepolizumab y reslizumab son inhibidores de la IL 5, el benralizumab es un inhibidor del receptor  $\alpha$  de la IL 5 y el dupilumab es un inhibidor de la subunidad  $\alpha$  del receptor de IL4 que interfiere la acción de las IL 4 y IL 13.<sup>15-18</sup> En nuestro país se comercializan el mepolizumab, el benralizumab y el dupilumab. El dupilumab ha sido desarrollado en el fenotipo T2 alto y como criterio de inclusión es el único de los nuevos biológicos que no ha incluido a la eosinofilia. El tezepelumab es el primer anticuerpo que inhibe la linfoproteína estromal tímica (TSLP), una citoquina alarmina, originalmente conocida como «factor de crecimiento linfocitario», que se une al complejo TSLP receptor (que incluye el receptor  $\alpha$  IL-7) y activa al linfocito T helper 2 y con ello una gran variedad de células inmunes y no inmunes.<sup>19</sup> Está siendo comercializado en muchos países desarrollados, aunque no todavía en nuestro país.<sup>20-22</sup> Si bien existen en desarrollo clínico diferentes moléculas para tratar los pacientes con fenotipo T2 bajo, aún no han avanzado a etapas de desarrollo clínico fase III, por lo que no existe ninguno disponible comercialmente.

A pesar del creciente uso de biológicos en asma grave para el fenotipo T2 alto, persisten muchos aspectos críticos, desafiantes, donde la evidencia científica aún es escasa, y preguntas aún por contestar. El objetivo de esta revisión es analizar críticamente a través de preguntas los aspectos más críticos de los biológicos disponibles en nuestro país, a través de la revisión de la evidencia científica publicada. Los autores, sobre la base de su práctica diaria en el manejo del paciente con asma grave y fenotipo T2 alto, han elegido las preguntas más relevantes para la práctica diaria:

1. ¿Es posible el remodelamiento de la vía aérea en asma grave con el tratamiento con biológicos?
2. ¿Son un problema los anticuerpos antibiológicos?
3. ¿Se puede alcanzar la remisión completa con los biológicos?
4. ¿Cuándo, cómo y a cuál biológico hago el switch? ¿Se deben discontinuar los biológicos?
5. ¿Qué conducta se debe tomar con la prescripción de biológicos en una paciente que desea embarazarse, o está embarazada? ¿y con respecto a la lactancia?
6. ¿Cómo es la adherencia al tratamiento y a los biológicos?

## Metodología

Se realizaron búsquedas bibliográficas en las bases de datos MEDLINE, EMBASE, Cochrane, SciELO y Lilacs hasta el 31 de enero de 2024, usando como palabras buscadoras las correspondientes a sus respectivas preguntas.

### 1. ¿Es posible el remodelamiento de la vía aérea en asma grave con el tratamiento con biológicos?

La consecuencia de la inflamación persistente en la vía aérea en asma es la respuesta a la disminución de la inmunidad innata y al ambiente, y la vía final común es el desarrollo de la obstrucción crónica al flujo aéreo por el remodelamiento de la pared y las alteraciones en las propiedades biomecánicas con tapones mucosos y cierre la pequeña vía aérea.<sup>23-25</sup> Las células estructurales como las epiteliales y del músculo liso bronquial contribuyen a la respuesta inflamatoria, mediados por quimoquinas, citoquinas y factores de crecimiento.<sup>23-25</sup> El daño epitelial o estrés (representado por el incremento del receptor de crecimiento epidérmico) gatilla la activación celular y libera factores proangiogénicos (que promueven la neovascularización) y de crecimiento, como el factor de crecimiento b de transformación (TGF- $\beta$ ) y el factor de crecimiento vascular endotelial. Estos activan las células mesenquimatosas subepiteliales, que hacen proliferar la matriz extracelular y fibroblastos.<sup>23-25</sup> Pero también las células epiteliales liberan quimoquinas como la IL-8 que es quimioattractora de neutrófilos. La pared bronquial está engrosada en el asma grave en comparación al asma leve al igual que la masa de músculo liso bronquial.<sup>23-25</sup> La activación del músculo liso bronquial libera factores quimiotácticos que reclutan mastocitos y miofibroblastos, pero también proteínas de matriz extracelular y más factores angiogénicos. Los mastocitos expresan citoquinas Th2 como IL-4 and IL-13.<sup>23-25</sup> Los fibrocitos también infiltran la pared bronquial en las formas más graves de asma. Los neutrófilos y mastocitos localizados en las glándulas están asociados a tapones mucosos en asma fatal. El engrosamiento de la membrana basal reticular es debido al depósito de la matriz extracelular y marcador de remodelamiento. Finalmente, la fibrosis contribuye a la obstrucción fija al flujo aéreo en asma grave.<sup>23-25</sup>

Tanto el remodelamiento de la vía aérea como la inflamación pueden comenzar en la edad pediátrica

(2 a 4 años) y persistir hasta la edad escolar para, luego, diferenciarse en la adultez, en donde continúa la inflamación y el remodelamiento permanece estable. La implicancia de la persistencia en el tiempo en pacientes asintomáticos y la evolución temporal independiente o no, se desconoce.<sup>23-25</sup>

Interesantemente los biológicos han demostrado reducir algunas de las características del remodelamiento de la vía aérea. El primer estudio evaluó el efecto de mepolizumab en veinticuatro pacientes atópicos, y se observó la reducción significativa de las proteínas de matriz extracelular, lo que postula un efecto de los eosinófilos sobre el TGF- $\beta$ 1.<sup>26</sup> En el Congreso de la Sociedad Europea Respiratoria de 2023, se presentaron resultados preliminares del estudio MESILICO, en donde, luego de un año, en los pacientes con asma grave de inicio tardío se reducía el grosor de la membrana basal.<sup>27</sup> Con benralizumab se ha demostrado la reducción de la masa muscular lisa de la pared bronquial.<sup>28</sup> Así como trece pacientes alérgicos graves, tratados con omalizumab, lograron reducir en un 5% el área de la pared bronquial.<sup>29</sup> Por último, con tezepelumab no se ha determinado efecto sobre el grosor de la membrana basal ni la integridad epitelial.<sup>30</sup>

## 2. ¿Son un problema los anticuerpos antibiológicos?

Se ha investigado poco acerca de la incidencia de la inmunogenicidad de los anticuerpos antibiológicos (AAB) y el posible impacto deletéreo en la eficacia y seguridad de los biológicos.<sup>31</sup> En teoría es posible que sean más inmunogénicos que las pequeñas moléculas de drogas, dado que pueden bloquear directamente los receptores (como anticuerpos neutralizantes) o aumentar su aclaramiento (*clearance*) vía el sistema reticuloendotelial e, incluso, formar complejos autoinmunes.<sup>31</sup> La mayoría de la información disponible sobre AAB es con inhibidores del factor de necrosis tumoral, en pacientes con artritis reumatoide, que disminuyen los niveles de droga circulante y empeoran el impacto clínico. Sin embargo, existe poca información sobre los biológicos en asma. Chen y cols. han realizado una revisión sistemática y metaanálisis de 46 estudios clínicos con una incidencia global de 2,91% (95% CI, 1,60-4,55). Se ha encontrado una incidencia de AAB del 8,35% en pacientes tratados con benralizumab, el 7,61% para dupilumab, el 4,39% para reslizumab, el 3,63% para mepolizumab, el 1,12% para tezepelumab y el 0% para omalizumab.<sup>31</sup> Se

han determinado que las dosis subcutáneas, las menores dosis y los intervalos más prolongados interdosis fueron asociados a mayor incidencia de AAB.<sup>31</sup>

Como conclusión, además de no estar disponibles las mediciones de AAB en la práctica habitual, se deberá determinar en el futuro el impacto clínico que tendrán su determinación en el manejo de los pacientes con asma grave.

## 3. ¿Se puede alcanzar la remisión completa con los biológicos?

Se define la **remisión en asma** como la disminución o desaparición de los síntomas del asma y la reducción de la necesidad de medicamentos para controlarla.<sup>1, 8, 32, 33</sup> En términos simples, significa que el asma se encuentra en un estado de inactividad o bajo control, y es que, tras la llegada de los tratamientos biológicos, este concepto se ha retomado. La remisión puede ocurrir por varias razones. En algunos casos, puede deberse a cambios en el estilo de vida, como evitar los desencadenantes del asma, como alérgenos o irritantes, y mantener un ambiente limpio y libre de humo, además del seguimiento de un plan de tratamiento adecuado, que incluya la administración regular de medicamentos para el asma (habitualmente los glucocorticoides inhalados con LABA o sin estos y las terapias biológicas en los casos de asma grave). Esto se denomina «remisión clínica» y debe estar presente durante al menos doce meses (sin síntomas, exacerbaciones ni uso de esteroides sistémicos, además de pruebas funcionales normales). Por otro lado, se reserva la definición de **remisión completa** cuando, además, no hay evidencia de hiperreactividad bronquial, ni inflamación bronquial.<sup>1, 6, 32, 33</sup>

La evidencia científica sobre la remisión del asma en adultos y niños se basa en estudios clínicos y observaciones a largo plazo. Estos estudios han demostrado que una combinación de tratamiento médico adecuado, manejo de los factores desencadenantes y seguimiento de un plan de cuidado personalizado puede llevar a la remisión del asma en muchas personas.

Es importante tener en cuenta que la remisión no significa una cura definitiva para el asma. En algunos casos, los síntomas pueden reaparecer en el futuro, especialmente si no se mantienen las medidas preventivas y el manejo adecuado del asma. Por lo tanto, incluso en estado de remisión,

es esencial continuar con el seguimiento médico regular y mantener un estilo de vida saludable para evitar recaídas.<sup>2</sup>

Los pacientes con asma grave tienen una pesada carga de enfermedad, que incluye impactos en el bienestar, social, mental y efectos adversos.<sup>34</sup> Los estudios de cohortes indican que aproximadamente el 50% de los pacientes con asma grave han recibido tratamiento con corticoides sistémicos<sup>2</sup> por largo tiempo, sabiendo de las reacciones adversas bien establecidas.<sup>35</sup>

En el 2020 un grupo de expertos realizó un consenso y definió remisión de asma para los pacientes que no tenían síntomas, exacerbaciones, uso de corticoides y mejoría del volumen espiratorio forzado del primer segundo (FEV<sub>1</sub>), acuerdo entre el paciente y el médico, durante doce meses, definido como remisión clínica sin tratamiento.<sup>33</sup> Existen factores basales que podrían predecir que pacientes tienen más posibilidades de remisión, como, duración más corta de la enfermedad, mejor función pulmonar, mayor control del asma, edad más tem-

prana de inicio del asma.<sup>34</sup> Una superrespuesta se logra en un tercio de los pacientes con asma grave tratados con los biológicos y probablemente sea el precursor para lograr la remisión.<sup>36</sup>

La remisión se ha convertido en el principal objetivo del tratamiento de las enfermedades reumatológicas e inflamatorias del intestino, pero en el asma el concepto de remisión está en desarrollo (Tabla 1).<sup>33</sup> Recientemente la remisión en asma se evaluó en un análisis *post hoc*, tanto de ensayos clínicos como de cohortes clínicas, con el objetivo de identificar la prevalencia en los pacientes que reciben biológicos (Tabla 2)<sup>37</sup>. Entre el 15% y el 37% de los pacientes lograron la remisión, aunque esta se definió en forma independiente y, por lo tanto, heterogénea.<sup>37</sup> La presencia de niveles de eosinófilos elevados, óxido nítrico son predictores importantes de remisión.<sup>37</sup> Es importante destacar que una proporción importante de pacientes que ingresaron en la rama placebo lograron remisión con dosis medias y altas de corticoides inhalados, esto demuestra el rol de los corticoides inhalados

**TABLA 1.** Remisión clínica con tratamiento y sin este<sup>33</sup>

Remisión clínica con el tratamiento	Remisión clínica sin el tratamiento
Ausencia sostenida de síntomas significativos de asma según un instrumento validado (ACQ < 0,75 o ACT > 20). Optimización de la función pulmonar. Acuerdo entre el paciente y el equipo de salud respecto a remisión de la enfermedad. No uso de CO. durante el tratamiento y exacerbaciones o el control de la enfermedad a largo plazo.	Mismo criterio que los anteriores mantenidos sin tratamiento de asma en un tiempo mayor de 12 meses.
Remisión completa con el tratamiento	Remisión completa sin el tratamiento
Remisión clínica más lo siguiente Evidencia actual y objetiva de la resolución de la inflamación con el asma previamente documentada (baja de eosinófilos en sangre/esputo, caída del FeNO). Hiperreactividad bronquial negativa actual.	Mismo criterio que los anteriores mantenidos sin tratamiento de asma en un tiempo mayor de 12 meses.

ACQ: Cuestionario de control de asma; ACT: Prueba de control del asma; FeNO: Fracción espirado de óxido nítrico.

**TABLA 2.** Criterios de remisión para cada biológico<sup>37</sup>

Criterios de remisión	Dupilumab (QUEST/TRAVERSE)	Benralizumab (SIROCCO/ANDHI/XALOC1)	Tezepelumab (NAVIGATOR)	Mepolizumab (REDES)
Ausencia de síntomas	ACQ 5 < 1,5	ACQ 6 > 1,5	ACQ 6 > 1,5	ACT > 20
Optimización de la función pulmonar	Pos-BD FEV1 % > 80% o 100 ml	Pre-BD Incremento 100%	Pre-BD FEV1 > 80% Pre-BD FEV1 > 20% basal Pre-BD FEV1 > 95% Basal	No incluyó
No uso de CO y exacerbaciones	Sí	Sí	Sí	Sí
Prevalencia de remisión clínica	32%/36%	26%/28%/43%	28%	37%

ACQ: Cuestionario de control del asma; FEV1: Volumen espirado en el primer segundo; ACT: Cuestionario de control del asma.

en el efecto antiinflamatorio y el impacto en la remisión de la enfermedad. Es importante decir que hay trabajos en donde se ve que el 20% de niños con asma tienen remisión espontánea.<sup>37</sup>

En teoría, no lograr una remisión clínica temprana puede reducir las posibilidades de lograrla a largo plazo.<sup>38</sup> Un análisis *post hoc* de los ensayos clínicos QUEST y TRAVERSE mostró que en la semana 52 de QUEST, el 31,7% de los pacientes tratados con dupilumab frente al 17,7% de los tratados con placebo lograron resultados clínicos, remisión, mientras que, en la semana 48 de TRAVERSE (los pacientes fueron incluidos en este estudio una vez que completaron QUEST), el 36,4% y el 29,6% de los pacientes con dupilumab/dupilumab y placebo/dupilumab (recibieron placebo en el primer ensayo y dupilumab en el segundo), alcanzó la remisión clínica.<sup>38</sup> Esto podría reflejar en la segunda rama del estudio una “oportunidad perdida” ya que la magnitud de la remisión fue menor.<sup>38</sup>

Existen obstáculos importantes en la evaluación clínica de la remisión completa. La medición de la prueba de hiperreactividad bronquial es laboriosa y está contraindicada en pacientes con obstrucción bronquial grave. La evaluación directa de la inflamación de las vías respiratorias (broncoscopia, esputo inducido) es compleja y de difícil disponibilidad.<sup>39</sup> Algunos pacientes pueden tener una obstrucción fija que no puede mejorar con tratamiento y los síntomas pueden verse muy afectados por las comorbilidades que acompañan al asma.<sup>39</sup> Estamos en las primeras etapas del desarrollo de este concepto y es necesario generar más evidencia para respaldarlo.<sup>39</sup> Mientras tanto, creemos razonable adoptar una estrategia terapéutica dirigida a modificar la historia natural del asma.

### **¿Es la remisión un objetivo realista para la atención futura del asma o estamos poniendo la vara demasiado alto?**

Lograr la remisión parece ser una expectativa razonable en el asma porque la remisión espontánea, comúnmente conocida como asma “superada”, se considera una manifestación frecuente en niños con asma. Los estudios muestran que entre el 5% y el 69% de los niños con asma experimentan una remisión espontánea en la adolescencia o la edad adulta.<sup>40</sup> El amplio rango en las tasas de remisión en estas poblaciones de estudio refleja diferencias en los criterios utilizados para definir el asma y la remisión, incluida la gravedad del asma, la edad del

inicio de la enfermedad y la duración del período de seguimiento. Al aplicar los estrictos criterios de remisión antes mencionados la proporción de pacientes que lograron la remisión completa es pequeña.<sup>33</sup> En niños con asma leve a moderada cuidadosamente documentados, solo el 20% logró la remisión completa a la edad de 23 años.<sup>40</sup> Los adultos asmáticos con enfermedad de inicio en la niñez o en la edad adulta que han sido seguidos a lo largo del tiempo pueden tener tasas aún más bajas de remisión espontánea, o remisión completa de la enfermedad. Aunque existe la remisión espontánea, colectivamente se piensa que la remisión completa sin recaída es poco común.

Es poco probable que los individuos asmáticos con enfermedad de moderada a grave, exacerbaciones frecuentes, función pulmonar baja y mayor inflamación que impulsa su enfermedad experimenten una remisión espontánea. Esta población más sintomática es la que más necesita una modificación de la enfermedad a largo plazo.

Los fármacos biológicos que se dirigen a las vías de tipo 2 reducen las exacerbaciones, las hospitalizaciones y el uso de corticosteroides, y mejoran la función pulmonar y la calidad de vida del paciente.<sup>17</sup> Un objetivo futuro será que una reducción de las vías inflamatorias específicas, mejoraría el calibre promedio de las vías respiratorias y modificaría el curso de la enfermedad. Hay estudios de vida real, que después de la retirada de omalizumab o mepolizumab en sujetos tratados a largo plazo, más de la mitad tuvo exacerbaciones en el año siguiente, similar a la de los sujetos control.<sup>41</sup>

En general, los estudios hasta la fecha sugieren que, en una gran proporción de sujetos con asma grave, la retirada de fármacos biológicos, incluso después de su uso a largo plazo, no revierte los mecanismos inflamatorios que provocan la enfermedad.

### **¿Cómo sabremos si su enfermedad ha disminuido o ha entrado en remisión?**

Si continuamos con los biológicos y la medicación preventiva inhalada en un cronograma estándar, no podríamos medir estos éxitos, ni podríamos identificar las características asociadas a una respuesta positiva. Solo mediante una reducción cuidadosa de la dosis de los fármacos preventivos asociados, podríamos identificar a este pequeño subconjunto de respondedores. Deberíamos abogar por la adopción de un enfoque de reducción

personalizado. Nuestro objetivo debe ser un buen control con la menor cantidad de fármaco. A medida que ajustamos las terapias biológicas, podemos encontrar que algunos pacientes pueden reducir la terapia de los medicamentos preventivos asociados. Se deberán realizar estudios clínicos de desescalamiento para probar estas hipótesis. Los nuevos biológicos en desarrollo clínico, como los que afectan las señales inflamatorias epiteliales, puedan reducir de manera más permanente las señales inflamatorias que genera el asma, y deberá determinarse su impacto clínico.

#### **Como médico, ¿cómo afecta la definición de remisión del asma a la atención que brinda a cada paciente?**

La respuesta corta es que no debería. Esta es una definición únicamente para fines de investigación clínica y no es algo que deba aplicarse a pacientes individuales, ni tampoco debe usarse para autorizar o retirar las terapias particulares. De hecho, si bien las directrices sobre el asma siguen evolucionando, todavía no incluyen la remisión como resultado.<sup>35</sup> Por lo tanto, el objetivo del tratamiento debe ser para reducir el riesgo y desarrollar un control prolongado, pero no para intentar impulsar la remisión. Desde un punto de vista clínico, aún no conocemos la relación entre control y remisión. Cabe destacar que la definición comentada de «remisión» es una declaración de consenso de un grupo de expertos.<sup>5</sup> No hay estudios clínicos que demuestren que esta definición conduzca a mejores resultados para los pacientes. Este es un punto de partida que permitirá comparar terapias, pero también permitirá perfeccionar la definición de remisión en futuros estudios.<sup>42</sup> Es posible que algún día, al igual que otras enfermedades crónicas, hablemos de los pacientes cuya asma entró en remisión como un resultado clínico real, y que no necesariamente puede curarse, pero que puede controlarse e, incluso, enviarse a un estado de reposo con tratamientos adecuados.<sup>42</sup> De hecho, hasta que se realicen más estudios, todavía ni siquiera conocemos la proporción de personas con asma tratadas adecuadamente que podrán alcanzar los criterios de esta definición de remisión. Por lo tanto, como médico, es importante estar consciente de estas discusiones y de la utilidad potencial de una definición de remisión, pero es demasiado pronto para aplicar esto a su práctica clínica.

#### **4. ¿Cuándo, cómo y a cuál biológico hago el switch? ¿Se deben discontinuar?**

##### **Discontinuación de la terapia con omalizumab**

La discontinuación de omalizumab fue evaluada con datos de la vida real.<sup>43</sup> Molimard y cols. describieron datos de 61 pacientes respondedores que discontinuaron omalizumab después de una duración media de tratamiento de  $22,7 \pm 13,1$  meses y encontraron que el 55% de los pacientes perdieron el control de la enfermedad después de un intervalo mediano de 13,0 meses (media  $20,4 \pm 2,6$ ).<sup>44</sup> Un estudio reciente usando la base de datos del sistema francés de salud con datos de 19203 pacientes seguidos por más de diez años demostró que pacientes con asma controlada con el uso de omalizumab, y que lo interrumpieron por al menos dieciséis semanas, el 70%, el 39% y el 24% permaneció controlado sin reiniciar omalizumab, uno, dos y tres años después de discontinuarlo.<sup>45</sup> A la fecha, se necesitan más estudios para definir los criterios de discontinuación de omalizumab.

##### **Switching de omalizumab a otros biológicos**

A partir del desarrollo de otros biológicos, existen varios estudios en vida real que tratan sobre este punto.<sup>46-48</sup> En uno de ellos, 145 pacientes que recibían omalizumab, pero que tuvieron exacerbaciones de asma más de dos veces al año, fueron cambiados a mepolizumab por 32 semanas.<sup>46</sup> Se demostró mejoría en el control del asma, tasa de exacerbaciones y función pulmonar. De manera similar, otro estudio examinó pacientes con asma eosinofílica no controlada que recibían omalizumab y cambiaron a benralizumab.<sup>48</sup> Estos tuvieron una mejoría de su evolución en término de tasa de exacerbaciones, función pulmonar, IgE, FeNO y recuento de eosinófilos.<sup>47, 48</sup> En otro estudio el *switch* más frecuente, en primer término, fue de omalizumab a un anti-IL-5 (49,6%), por baja eficacia y/o efectos adversos como motivos principales, en un estudio de vida real de 3531 pacientes asmáticos.<sup>49</sup>

Como conclusión, los estudios de *switching* de omalizumab fueron realizados en su mayoría en asma eosinofílica, donde la terapia anti-IL-5 tiene claras ventajas. Por ello, se requieren estudios prospectivos con criterios de *switching* estructurados que puedan identificar a los pacientes que podrían beneficiarse con un espectro más amplio.

## Terapia anti-IL-5

### Switching de omalizumab a terapias anti-IL-5

Varios estudios evaluaron el *switch* de omalizumab a mepolizumab. OSMO evaluó el cambio en el control del asma en pacientes con eosinófilos en sangre mayor de 150 cél./mL que no tenían control óptimo con omalizumab.<sup>50</sup> Las exacerbaciones se redujeron de 3,26 a 1,18 eventos/años, después de 32 semanas. El ACQ-5 y SGRQ mejoraron significativamente, independientemente del nivel basal de eosinófilos, comorbilidades, historial de exacerbaciones o uso de corticoides orales. Otro estudio retrospectivo encontró que el *switch* a mepolizumab redujo la tasa de exacerbaciones, la proporción de pacientes dependientes de corticoides orales y la pérdida de días laborables.<sup>51</sup>

En el caso de benralizumab, el *switch* desde omalizumab se investigó en un estudio de vida real.<sup>48</sup> Después de recibir benralizumab por un año, hubo mejoría significativa en la tasa de exacerbaciones, ACT, FEV<sub>1</sub>, y en el índice (*score*) SNOT-22 (Sino-Nasal Outcome Test-22).<sup>48</sup>

De acuerdo a esto, pacientes con asma grave, eosinofílica, que no responden a omalizumab, se beneficiarían del *switching* a una terapia anti-IL-5. El endotipo principal de estos pacientes se especula que sería inflamación eosinofílica, no mediada por una vía de IgE.<sup>52</sup>

### De mepolizumab a benralizumab

En pacientes con respuesta insuficiente, también se evaluó el *switch* de un mAb anti-IL-5 a mAb anti-IL-5R $\alpha$ .<sup>53</sup> De 665 pacientes tratados con mAb anti-IL-5, 60 pacientes rotaron a benralizumab. El FEV<sub>1</sub> mejoró del 61% al 68%, y el ACT de 16 a 19 puntos. Adicionalmente, dos estudios retrospectivos demostraron mejoría en la tasa de exacerbaciones, ACT, FEV<sub>1</sub>, QoL, y dosis de corticoides orales después del *switch* de benralizumab desde mepolizumab.<sup>54, 55</sup> Aunque benralizumab aparece como más efectivo que mepolizumab en reducir el número de eosinófilos en sangre y tejido pulmonar, no se demostró una diferencia consistente en la eficacia clínica.<sup>55-58</sup> Sin embargo, si la eficacia de mepolizumab fuera insuficiente, el cambio a benralizumab es una posibilidad demostrada.<sup>53, 59</sup>

Esto se fundamenta en que varias diferencias en el mecanismo de acción de estas moléculas se han demostrado. Como los basófilos expresan IL-5R $\alpha$ , la eliminación de los basófilos podría ser inducida por la actividad citotóxica mediada

por benralizumab, como lo sugieren estudios *in vitro* y la reducción de los basófilos en sangre.<sup>59, 60</sup> Además, benralizumab induce la fagocitosis de los eosinófilos mediada por macrófagos.<sup>61</sup> En adición, además de Th2 y ILC2 como mayor fuente de IL-13, la expresión de IL-5R $\alpha$  en eosinófilos y basófilos también produce IL-13 funcional.<sup>62-64</sup> Benralizumab, al deplecionar estas células que son fuente significativa de IL-13 en pacientes con FeNO alto, explicaría otra diferencia con mepolizumab.

### Discontinuación de terapia anti-IL-5

Con respecto a la suspensión del uso de terapia anti-IL-5, el estudio COMET evaluó 155 pacientes que suspendieron mepolizumab luego de, al menos, tres años de uso, y los comparó con 144 pacientes que lo continuó. Aquellos que suspendieron la terapia anti-IL-5 tuvieron un tiempo más corto a la primera exacerbación, pérdida del control del asma y elevación de eosinófilos en sangre. Sin embargo, exacerbaciones graves (que requieran consulta de urgencia o internación) fueron raras.<sup>41</sup>

### Terapia anti-IL-4/IL-13

#### Switching a dupilumab

Hay varias comunicaciones de *switch* de otros biológicos a dupilumab, ya que este es el biológico aprobado más recientemente.

En estudios de vida real, en Francia, la mayoría de los pacientes que rotaron biológicos (97%), lo hicieron de mepolizumab u omalizumab a dupilumab.<sup>65</sup> En un estudio en Japón, el 60% de los pacientes que hicieron el *switch* a dupilumab mostraron reducción significativa en exacerbaciones y requerimiento de corticoides orales.<sup>66</sup> En Alemania, 38 pacientes con asma grave tratados previamente con mAb anti-IL-5/IL-5R $\alpha$  o anti-IgE sin evolución satisfactoria fueron rotados a dupilumab.<sup>67</sup> El 76% de estos pacientes tuvieron mejor control de los síntomas, mejor función pulmonar y disminución del FeNO, IgE, uso corticoides y exacerbaciones, después de los 3 a 6 meses del *switch*. Aquellos con FeNO elevado (>25 ppb) bajo tratamiento previo con biológicos fueron más respondedores que aquellos con FeNO no elevado (<25 ppb). En estos estudios de *switching* a dupilumab, se reportaron elevación de los eosinófilos en sangre, pero sin incremento de los efectos adversos.

En resumen, esta conducta terapéutica está avalada por la publicación de datos sobre *switch* de biológicos en alrededor de 1527 pacientes con



asma grave, provenientes de información recopilada de distintos ensayos clínicos (OSMO, análisis *post hoc* de MENSA y SIRIUS, ANANKE), diversos estudios de vida real y del reporte de casos clínicos.

### **¿Se deben discontinuar las otras drogas controladoras?**

El objetivo actual del tratamiento del asma incluye el concepto de remisión clínica, que idealmente podría llevar a su suspensión. Recientes consensos publicaron varias definiciones de remisión clínica, remisión completa y superrespondedores en asmáticos graves.<sup>33</sup> Estas definiciones incluyen varios aspectos de la enfermedad, como síntomas, exacerbaciones, función pulmonar e inflamación. Varios estudios demostraron que los tratamientos biológicos logran varios de estos objetivos.<sup>68</sup> Por ello, podría ser factible plantear la discontinuación de un tratamiento biológico. Han sido publicados varios estudios sobre discontinuación de biológicos en asma grave, algunos tratados más arriba.<sup>41, 43-45, 69</sup> La mayoría de ellos reportan que luego de la discontinuación, los síntomas empeoran y las exacerbaciones incrementan su frecuencia. Sin embargo, en algunos pacientes seleccionados, esta estrategia de suspensión podría ser factible. Para ello, es importante reconocer las características de estos pacientes. Primero, los pacientes tienen que tener un control adecuado de los síntomas, no presentar exacerbaciones, y tener una función pulmonar estable con el tratamiento biológico al momento de plantear su interrupción. De acuerdo con múltiples reportes, la supresión de la inflamación T2 es necesaria para lograr la remisión clínica.<sup>70</sup> Del mismo modo, se debería lograr también el control de las comorbilidades. Como ya se ha dicho más arriba (Tabla 1) a la fecha, no hay criterios establecidos para el concepto de remisión completa libre de biológicos. Sin embargo, para validar estos criterios aún se requiere más investigaciones. Con respecto al desescalamiento del resto del tratamiento de base controlador una vez alcanzado el control (o la remisión) del asma, el estudio SHAMAL muestra que aquellos pacientes que alcanzaron criterios de remisión clínica durante la terapia con biológicos presentan riesgo de una declinación acelerada de la función pulmonar por la presencia de inflamación no controlada al suspender el uso como terapia de mantenimiento de los corticoides inhalados.<sup>71</sup> Por esto, en caso de desescalar la terapéutica de estos pacientes,

la recomendación es retirar solo la medicación de 2.<sup>a</sup> o 3.<sup>a</sup> línea (antagonistas de receptores de leucotrienos, LAMA), pero manteniendo siempre el tratamiento regular de base con corticoides inhalados + LABA en la menor dosis posible.

### **5. ¿Qué conducta se debe tomar con la prescripción de biológicos en una paciente que desea embarazarse o está embarazada? ¿y con respecto a la lactancia?**

En general tanto el embarazo como la lactancia constituyen una gran preocupación en la comunidad médica, debido a la necesidad de uso de medicación por los posibles efectos teratogénicos en el feto.

Hoy está muy definido que, en relación con el asma, el buen control tiene impacto muy positivo en el desarrollo del embarazo, en el feto y en el parto.

Así como el manejo del asma grave es un desafío para los médicos; indudablemente el hecho del embarazo y la lactancia constituye una problemática compleja que debe basarse en normativas claras, medicación aprobada, pero, en muchos casos, la decisión debe ser consensuada y definida por un equipo multidisciplinario, ya que existen pocos trabajos, así como evidencia A en el uso de anticuerpos monoclonales (biológicos). No hay ensayos específicos en mujeres embarazadas, los teratógenos humanos se identifican a través de informes de casos. En Estados Unidos la frecuencia de defectos congénitos es aproximadamente del 3% de los nacidos vivos la tasa de mortinatos es del 0,625%, el parto prematuro es del 10,1%, y el bajo peso al nacer es del 8,24%, pero no es clara la relación solo atribuida a fármacos.<sup>72</sup>

Probablemente en el futuro tendremos datos más concretos de seguridad, así como se comienzan a ver publicaciones en relación con el tratamiento del asma en el embarazo según rasgos tratables.<sup>73</sup>

Para determinar recomendaciones prácticas para mujeres embarazadas y lactantes, se utilizan en general estudios observacionales generales, que incluyen estudios de registro de embarazos, cohortes, casos y controles y bases de datos que contienen los datos de las denuncias.<sup>74</sup> Uno de los principales registros utilizados para productos biológicos es MotherToBaby (última actualización en biológicos a noviembre 2022) con estudios en marcha solo para Estados Unidos y Canadá, pero sin datos al momento de lo descripto previamente.<sup>75</sup>

La Food and Drug Administration (FDA) también mantiene una lista de registros abiertos para diversos medicamentos que se actualiza de acuerdo con datos y resultados.<sup>76</sup>

Se sabe de estudios en animales, que la mayoría de los biológicos actuales atraviesan placenta y concentran en la leche materna, pero que no tienen efectos adversos; pero es solo experimental. Existen otros estudios publicados, basados fundamentalmente en reportes de casos.

En la actualidad y de acuerdo a los últimos datos publicados en relación con la seguridad en el embarazo desde el primer al tercer trimestre, las recomendaciones son las que se recogen en la Tabla 3.<sup>77</sup>

### Omalizumab

El perfil de seguridad del omalizumab está bien establecido en relación con que existen más de 9500 pacientes en ensayos clínicos y más de 400 000 pacientes-año poscomercialización, lo que permitió tener datos de seguridad en relación con el tiempo desde su aprobación por la FDA en el 2003 y la Autoridad Europea de Medicamentos (EMA) en 2005. Por otro lado, en relación con otras moléculas de IgG, el omalizumab atraviesa la placenta durante el segundo y tercer trimestre del embarazo.<sup>78</sup>

El estudio observacional sobre el uso y la seguridad de Xolair® (omalizumab) durante el embarazo (EXPECT), realizado en los Estados Unidos desde 2006 hasta 2018, es el estudio prospectivo más grande sobre este tema. Informó resultados en 230 mujeres embarazadas con asma expuestas a omalizumab ocho semanas antes o en cualquier momento durante el embarazo.<sup>79, 80</sup> Este estudio identificó una tasa de anomalías congénitas del 8,1%, una tasa de nacimientos vivos del 99,1%, una tasa de mortinatos del 0,9% y una tasa de parto prematuro del 15,0% en esta cohorte.<sup>79, 80</sup> Los hallazgos del registro se compararon con la cohorte de mujeres embarazadas con asma sin exposición

a omalizumab, ajustada por edad y enfermedad, llamada Cohorte Comparativa Externa de Quebec (QECC), compuesta por 1153 mujeres.<sup>80</sup> Esta comparación mostró que la tasa de nacimientos vivos y la prevalencia de malformaciones congénitas mayores fueron similares a las de la subcohorte EXPECT.<sup>80</sup> Se encontró una tasa aumentada de bajo peso al nacer en los bebés de pacientes que habían recibido omalizumab (13,7% en EXPECT versus 9,8% en QECC).<sup>80</sup> Sin embargo, el 64,9% de las mujeres en la subcohorte EXPECT tenían asma grave en comparación con el 21,2% en QECC, lo que dificulta establecer si el bajo peso al nacer fue debido a la exposición al medicamento o a la gravedad de la enfermedad.<sup>80</sup> Existen otros estudios, fundamentalmente reportes de casos, en los cuales no existen diferencias en lo expuesto previamente.

### Mepolizumab

The Mepolizumab Pregnancy Exposure Study es un estudio prospectivo, observacional y de cohorte de exposición que investiga los resultados del embarazo en mujeres expuestas a mepolizumab durante el embarazo, comparados con los resultados en mujeres que no han utilizado mepolizumab durante el embarazo; pero sí han usado otros medicamentos antiastmáticos (grupo de comparación con enfermedad tratada) y los resultados en mujeres expuestas a otros agentes no teratogénicos (grupo de comparación no asmática).<sup>82, 83</sup> Este estudio es posterior a la aprobación y comercialización de la Agencia Europea de Medicamentos. El objetivo del estudio es monitorear embarazos planificados y no planificados expuestos a mepolizumab y evaluar el posible efecto teratogénico de este medicamento en relación con el resultado principal del embarazo, que son los defectos congénitos mayores, y los resultados secundarios, que incluyen parto prematuro, neonatos pequeños para la edad gestacional y aborto espontáneo o mortinato.<sup>83</sup> El estudio es llevado a cabo por el Centro de Investigación de

**TABLA 3.** Seguridad de los biológicos en el embarazo desde el primer trimestre<sup>77</sup>

OMALIZUMAB	Probablemente seguro
MEPOLIZUMAB	Probablemente seguro sin estudios que lo avalen
BENRALIZUMAB	Probablemente seguro sin estudios que lo avalen
DUPILUMAB	Probablemente seguro sin estudios que lo avalen
TEZEPELUMAB	Probablemente seguro sin estudios que lo avalen
RESLIZUMAB	Probablemente seguro sin estudios que lo avalen

la Organización de Especialistas en Información Teratológica (OTIS) ubicado en la Universidad de California, San Diego.<sup>83</sup> El tamaño de la muestra objetivo para el estudio es de doscientas mujeres en la cohorte expuesta a mepolizumab, trescientas mujeres en la cohorte con enfermedad tratada y trescientas mujeres en la cohorte no asmática.<sup>83</sup> Se espera que el estudio continúe durante 6,5 años desde el inicio del reclutamiento (año comienzo 2016-2017).<sup>76, 82, 83</sup>

### **Benralizumab**

Al igual que el predecesor anti-IL-5, el benralizumab, aprobado para su uso en el 2017, no está aprobado para el uso en mujeres embarazadas; solo existe un estudio en curso en relación con la seguridad en este grupo (Identificador de ClinicalTrials.gov: NCT03794999).<sup>84</sup> El objetivo principal de este estudio, que comenzó el 20 de marzo de 2019 y tiene una fecha estimada de finalización primaria el 27 de febrero de 2026, es monitorear embarazos, ya sean planificados o no, con el fin de evaluar posibles efectos teratogénicos (defectos congénitos) asociados a la exposición a benralizumab.<sup>84</sup> Se comparará este grupo expuesto con dos grupos de referencia no expuestos. Se estiman que participarán ochocientas embarazadas asmáticas que estuvieron expuestas a benralizumab en cualquier momento durante el embarazo o dentro de las ocho semanas anteriores al último período menstrual.<sup>84</sup> Como grupo control se harán en mujeres embarazadas asmáticas que no han estado expuestas a benralizumab durante el embarazo o dentro de las ocho semanas anteriores al último período menstrual y un tercer grupo de mujeres embarazadas a las que no se les haya diagnosticado asma, que no han estado expuestas a un teratógeno humano conocido y que no han tomado benralizumab durante el embarazo. Este estudio buscará proporcionar información sobre los posibles riesgos asociados con el uso de benralizumab durante el embarazo y contribuir al conocimiento científico en cuanto a su seguridad en esta población.

### **Dupilumab**

En la actualidad, no existen estudios específicos que aborden la relación entre el asma y el embarazo-lactancia. No obstante, se están llevando a cabo investigaciones en América del Norte (Estados Unidos y Canadá) que se centran en evaluar la seguridad del uso de dupilumab durante el embarazo

y su impacto en neonatos. Un ejemplo destacado de estos estudios es el *Estudio de seguridad posterior a la autorización en América del Norte* (ClinicalTrials.gov NCT04173442), en curso desde el 24 de octubre de 2018 y con fecha de finalización programada para el 9 de julio de 2026.<sup>85</sup> Este estudio se organiza en tres cohortes distintas: 1. Mujeres que han utilizado dupilumab para una indicación diferente al asma o la dermatitis atópica.

2. Aquellas que han estado expuestas a dupilumab dentro de las diez semanas posteriores a la fecha de la última menstruación o en cualquier momento durante el embarazo actual.

3. Cohorte de comparación sin enfermedad: mujeres expuestas a dupilumab en las diez semanas anteriores al primer día de la última menstruación, mujeres con diagnóstico de cualquier indicación aprobada de dupilumab y aquellas que han tenido el primer contacto con el proyecto después de recibir un diagnóstico prenatal de algún defecto estructural importante.

El propósito fundamental de este estudio es proporcionar información valiosa sobre la seguridad de dupilumab durante el embarazo, prestando especial atención a posibles efectos en la salud materna y el desarrollo infantil.<sup>85</sup>

### **Tezepelumab-reslizumab**

No hay estudios de seguridad con relación al embarazo y lactancia.<sup>86</sup>

### **Conclusiones del uso de biológicos en embarazo y lactancia**

En primer lugar, es fundamental fortalecer la relación médico-paciente a fin de poder entender y planificar un futuro embarazo en pacientes con asma grave que están recibiendo biológicos.

Es importante entender del beneficio que existe en tener un asma controlado frente a un asma no controlado durante la gestación y los riesgos que conlleva esta situación.

Si bien en muchos casos es difícil de diferenciar los efectos colaterales que se presentan en la embarazada y en el feto en este grupo de pacientes con asma grave que reciben diferentes medicamentos, exacerban, pueden, además, tener otras comorbilidades.

Por el momento, dadas las dificultades prácticas y éticas de los estudios de intervención en este grupo de pacientes, enfatizamos la importancia de basar el uso de biológicos en las escasas publica-

ciones que existen y que, por el momento, solo dan como seguro el uso del omalizumab y dejan abiertos futuros resultados de los trabajos que están en curso para el resto de los biológicos disponibles.

## 6. ¿Cómo es la adherencia al tratamiento y a los biológicos?

En el año 2003, la Organización Mundial de Salud definió a la adherencia como “el grado en el que la conducta de un paciente, en relación con la toma de medicación, el seguimiento de una dieta o la modificación de hábitos de vida, se corresponde con las recomendaciones acordadas con el profesional sanitario”.<sup>87</sup>

Es muy reconocido que la falta de adherencia es muy frecuente entre los pacientes con asma es debida a varios factores: psicosociales del paciente, inherentes a la propia enfermedad, de la relación médico-paciente hasta el acceso a los medicamentos han sido ampliamente determinados en varios estudios.<sup>88</sup> La falta de adherencia ha sido informada entre el 30 % y el 70 % de los pacientes. Busby y cols. determinaron en pacientes con asma grave que los factores asociados a pobre adherencia fue pertenecer a minorías étnicas (OR 3,10, 95 % CI 1,68-5,73) y a dos o más cambios en la medicación preventiva (OR 2,77, 95 % CI 1,51-5,10).<sup>89</sup> En el estudio SAPPHERE, se estimó que la adherencia del 75 % en el uso de corticoides inhalados significó 49 % de reducción de las exacerbaciones.<sup>90</sup> En las varias definiciones de «asma mal controlada», el chequear los problemas de adherencia y actuar sobre ella, antes de caratular un paciente como asma grave, es un paso obligatorio en las recomendaciones de las diferentes guías internacionales y nacionales. Casi la cuarta parte de las exacerbaciones y dos tercios de las hospitalizaciones por asma están relacionadas con mala adherencia al tratamiento preventivo.<sup>90, 91</sup> Es de suponer que los pacientes enrolados en los estudios clínicos también la hayan observado. Pero por protocolo, en los estudios clínicos se requiere garantizar una adherencia al tratamiento mayor del 80 % de los días, y esto se logra no solo con el autorreporte del paciente de toma de la medicación, sino con el conteo de dosis de las drogas en estudio y dispositivos electrónicos de dosis en cada visita o telemedicina. Por lo tanto, es probable que el mejor control del asma se logre en estos pacientes solo por mejorar la adherencia. Como factor común a casi todos los estudios del desarrollo clínico de los nuevos biológicos, se ha

observado un *efecto estudio clínico* en las ramas placebo en la reducción de las exacerbaciones graves (entre el 30 % y el 50 %), mejoría del FEV<sub>1</sub> (menores de 200 mL), control del asma y calidad de vida (en ambos con mejorías mayores a las diferencias mínimas clínicamente significativas).<sup>92</sup> Es llamativo en los tres estudios que investigan biológicos en pacientes corticoideo-dependientes (SIRIUS, ZONDA y VENTURE), como se consiguen llamativas reducciones de los CS (35 %-65 % redujeron a la mitad la dosis) e, incluso, suspensiones totales (8 %-25 %).<sup>92</sup> Las razones hipotéticas de este resultado se podrían fundamentar en que los pacientes ingresados a los estudios estaban probablemente subtratados o mal adherentes, con mal control del asma, y lo que se observó en el estudio, al mejorar la adherencia al tratamiento, normatizado su tratamiento y debidamente seguidos, el asma se controló y se lograron los resultados previamente detallados.<sup>92</sup> En las ramas placebo de los estudios fase III, se ha demostrado el impacto real de la adherencia.<sup>92</sup> Acreditar una buena adherencia siempre es el primer paso en un paciente con mal control del asma, y mejorarla, resulta en un impacto beneficioso en la calidad de vida y control del asma, reducción de exacerbaciones y consumo de corticoides sistémicos, además de ahorrar recursos al sistema de salud.<sup>93</sup>

## Dispositivos autoinyectables prellenados y adherencia

Los Dispositivos autoinyectables prellenados (DAI) son fáciles de usar, funcionales y permiten un adecuado manejo domiciliario con bajo riesgo de errores críticos.<sup>94</sup> Los candidatos potenciales son niños, adolescentes y adultos en edad laboral.<sup>94</sup> Los pacientes no candidatos son los ancianos con problemas neurológicos, psiquiátricos o reumatológicos de los miembros superiores. Debe educarse adecuadamente al paciente en primera instancia y administrar la primera dosis en el centro especializado en la atención de pacientes con asma grave o en el consultorio. Se debe informar sobre el horario de uso, almacenamiento y limpieza del DAI. Es esencial la adecuada relación médico paciente.<sup>88, 94</sup> También hay que tener en cuenta que no es igual la posología de todos los biológicos disponibles en nuestro país. Todos se dan por vía subcutánea. Omalizumab y mepolizumab se administra cada cuatro semanas. Benralizumab se administra las primeras tres dosis cada cuatro semanas, y a partir

de la cuarta dosis cada ocho semanas y dupilumab cada dos semanas.

En Argentina no está comercializado reslizumab. De los otros cuatro biológicos, existen dispositivos autoinyectables prellenados que han mejorado la adherencia al tratamiento. Su correcta administración y adherencia ha sido comprobada midiendo la concentración del biológico en sangre en niveles óptimos.<sup>94-97</sup>

### **Adherencia y prueba supresión FeNO**

La prueba de supresión de FeNO (PSF) fue descrita hace más de diez años para evaluar la no adherencia al tratamiento del asma.<sup>98</sup> A través de un dispositivo adaptado a un inhalador de polvo seco, se toman registros por una semana en simultáneo a la inhalación de la medicación preventiva de base. Se considera positivo una caída del 42% en el FeNO entre los días promedios de los días 0/1 y 4/5.<sup>98, 99</sup>

Más recientemente, Couillard y cols. han usado la PSF para identificar entre aquellos pacientes adherentes con fenotipo T2 corticoideo-resistente y determinaron que el FeNO y los eosinófilos proveen información complementario y diferente: sobre la inflamación en la vía aérea (FeNO) y la inflamación sistémica (eosinofilia).<sup>100</sup>

Butler y cols. determinaron en 135 pacientes que tenían una PSF negativa tenían mayor probabilidad de ser tratados con biológicos (39/54 pacientes, 72%) en comparación a los que la tenían positiva (35/81 pacientes, 43%,  $p = 0,001$ ). Como predictores se determinaron la dosis alta de mantenimiento de CS y la admisión previa en UTI. El aumento del FeNO correlaciona con mayor control del asma y adherencia en altas dosis de CI/LABA.<sup>101</sup>

## **CONCLUSIONES**

El tratamiento con biológicos del paciente con asma grave fenotipo T2 alto no controlada ha sido un gran avance en los últimos veinte años con probada eficacia y seguridad, que ha mejorado la calidad de la vida del paciente al reducir las exacerbaciones graves y hospitalizaciones. Sin embargo, quedan aspectos aún en controversia. No se sabe si se logra evitar el remodelamiento de la vía aérea a largo plazo, así como la seguridad en el embarazo o la lactancia (a excepción del omalizumab). A la fecha, no hay criterios establecidos para el concepto de remisión completa libre de biológicos. Se han propuesto algunos criterios como

ausencia de síntomas, ausencia de exacerbaciones y no uso de corticoides orales, espirometría normalizada, supresión de la inflamación T2 y control de las comorbilidades. Pero para validarlos aún se requieren más investigaciones. Una vez alcanzado el control no se debe suspender el biológico, pero sí se puede evaluar desescalar los otros medicamentos de 2.<sup>a</sup> o 3.<sup>a</sup> línea (antagonistas de receptores de leucotrienos, LAMA), pero manteniendo siempre el tratamiento regular de base con corticoides inhalados + LABA, en la menor dosis posible.

### **Conflicto de intereses**

Dr. Fernando Saldarini ha participado en conferencias médica en Asma AstraZeneca, Glaxo SmithKline, ELEA, TEVA Chile, Jansse, SANOFI para programas de educación médica continua.

Dr. Diego Litewka ha participado en conferencias y programas de educación médica continua en asma para Novartis, Sanofi y Glaxo SmithKline.

Dr. Martin Sívori ha participado en conferencias y programas de educación médica continua en asma para AstraZeneca, ELEA y Glaxo SmithKline.

Dr. Daniel Pascansky ha participado en conferencias, asesoramiento para Asma en AstraZeneca, Glaxo SmithKline, Boehringer Ingelheim, Elea, Casasco, así como programas de educación médica continua en asma para Novartis.

## **BIBLIOGRAFÍA**

1. Reddel HK, Yorgancioglu A. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. GINA Update 2023. Acceso el 19 de febrero de 2024 en [https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2023/07/GINA-2023-Full-report-23\\_07\\_06-WMS.pdf](https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2023/07/GINA-2023-Full-report-23_07_06-WMS.pdf)
2. Forno E, Gogna M, Cepeda A, et al. Asthma in Latin America. *Thorax* 2015;70:898-905. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2015-207199>
3. Arias S, Neffen H, Bossio JC, et al. Prevalence and features of asthma in Young adults in urban areas of Argentina. *Arch Bronconeumol* 2018;54:134-9. <https://doi.org/10.1016/j.arbres.2017.08.021>
4. Neffen H, Moares F, Viana K, et al. Asthma severity in four countries of Latin America. *BMC Pulm Med* 2019;19:123. <https://doi.org/10.1186/s12890-019-0871-1>
5. Holguin F, Cardet JC, Chung KF, et al. Management of severe asthma: an European Respiratory Society/ American Thoracic Society Guideline. *Eur Respir J* 2020;55:1900588. <https://doi.org/10.1183/13993003.00588-2019>
6. Alobid I, Álvarez Rodríguez C, Ferreira J, et al. GEMA 5.3. Guía Española para el manejo del asma. Acceso el 19 de febrero de 2024 en [www.gemasma.com](http://www.gemasma.com)
7. Global Initiative for Asthma. Difficult to treat & severe asthma in adolescent and adult patients: Diagnosis and Treatment Version 4. August 2023. Acceso el 19 de febrero de 2024 en <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2023/09/GINA-Severe-Asthma-Guide-2023-WEB-WMS.pdf>
8. Moore WC, Meyers DA, Wenzel SE, et al. National Heart, Lung, and Blood Institute's Severe Asthma Research

- Program. Identification of asthma phenotypes using a clustering analysis in the Severe Asthma Research Program. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;181:315-23. <https://doi.org/10.1164/rccm.200906-0896OC>
9. Wenzel S. Asthma phenotypes: the evolution from clinical to molecular approaches. *Nat Med* 2012;18:716-25. <https://doi.org/10.1038/nm.2678>
  10. Agache IO. From phenotypes to endotypes to asthma treatment. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2013;13:249-56. <https://doi.org/10.1097/ACI.0b013e32836093dd>
  11. Fitzpatrick AM, Moore WC. Severe asthma phenotypes - how should they guide evaluation and treatment? *J Allergy Clin Immunol Pract* 2017;5:901-8. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2017.05.015>
  12. Shaw DE, Sousa AR, Fowler SJ, Fleming LJ, Roberts G, Corfield J, et al; U-BIOPRED Study Group. Clinical and inflammatory characteristics of the European U-BIOPRED adult severe asthma cohort. *Eur Respir J* 2015;46:1308-21. <https://doi.org/10.1183/13993003.00779-2015>
  13. Kuo CS, Pavlidis S, Loza M, Baribaud F, Rowe A, Pandis I, et al; U-BIOPRED Study Group. T-helper cell type 2 (Th2) and non-Th2 molecular phenotypes of asthma using sputum transcriptomics in U-BIOPRED. *Eur Respir J* 2017;49:1602135. <https://doi.org/10.1183/13993003.02135-2016>
  14. Xolair [omalizumab] full prescribing information. Acceso el 19 de febrero de 2024 en [www.xolair.com/prescribing\\_information.html](http://www.xolair.com/prescribing_information.html)
  15. Manka LA, Weschler ME. Selecting the right biologic for your patients with severe asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2018;121:406-13. <https://doi.org/10.1016/j.ana.2018.07.033>
  16. Walsh GM. Recent developments in the use of biologics targeting IL-5, IL-4 or IL-13 in severe refractory asthma. *Expert Rev Respir Med* 2018;12:957-63. <https://doi.org/10.1080/17476348.2018.1520095>
  17. Busse WW. Biological treatments for severe asthma: a major advance in asthma care. *Aller Inter* 2019;68:154-66. <https://doi.org/10.1016/j.alit.2019.01.004>
  18. Bel EH, Wenzel S, Thompson PJ, et al. Oral glucocorticoid-sparing effect of mepolizumab in eosinophilic asthma. *N Engl J Med* 2014;371:1189-97. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1403291>
  19. Marfone G, Spadaro G, Braile M, et al. Tezepelumab: a novel biological therapy for the treatment of severe uncontrolled asthma. *Exp Op Invest Drugs* 2019;28:931-40. <https://doi.org/10.1080/13543784.2019.1672657>
  20. Menzies-Gow A, Colice G, Griffiths JM, et al. NAVIGATOR: a phase 3 multicentre, randomized, double-blind, placebo controlled, parallel-group trial to evaluate the efficacy and safety of tezepelumab in adults and adolescents with severe, uncontrolled asthma. *Respir Research* 2020;21:266. <https://doi.org/10.1186/s12931-020-01526-6>
  21. Menzies-Gow A, Ponnambal S, Downie J, et al. DESTINATION: a phase 3, multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group trial to evaluate the long-term safety and tolerability of tezepelumab in adults and adolescents with severe, uncontrolled asthma. *Respir Research* 2020;21:279. <https://doi.org/10.1186/s12931-020-01541-7>
  22. Wechsler ME, Colice G, Griffiths JM, et al. SOURCE: a phase 3, multicentre, randomized, double-blind, placebo controlled, parallel group trial to evaluate the efficacy and safety of tezepelumab in reducing oral corticosteroid use in adults with oral corticosteroid dependent asthma. *Respir Research* 2020;21:264. <https://doi.org/10.1186/s12931-020-01503-z>
  23. Brightling CE, Gupta S, Gonem S, Siddiqui. Lung damage and airway remodeling in severe asthma. *Clin Exper Allergy* 2011;1-12. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2222.2011.03917.x>
  24. Domvri K, Porpodis K. Targeting inflammation or remodeling in asthma? Is there a right way? *Front Med* 2023;10:20231. <https://doi.org/10.3389/fmed.2023.1241920>
  25. Kardas G, Kuna P, Panek M. Biological therapies of severe asthma and their possible effects on airway remodeling. *Front Immunol* 2020;11:1134. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01134>
  26. Flood-Page P, Menzies-Gow A, Phipps S, Ying S, Wangoo A, Ludwig MS, et al. Anti-IL-5 treatment reduces deposition of ECM proteins in the bronchial subepithelial basement membrane of mild atopic asthmatics. *J Clin Invest* 2003;112:1029-36. <https://doi.org/10.1172/JCI17974>
  27. Domvri K, Tsiouprou I, Bakakos P, Rovina N, Stiroopoulos P, Voulgaris A. Effect of Mepolizumab on airways remodeling in patients with late-onset severe eosinophilic asthma and fixed obstruction (preliminary data of the MESILICO study). *Eur Res J* 2023; 62:OA3152. <https://doi.org/10.1183/13993003.congress-2023.OA3152>
  28. Laviolette M, Gossage DL, Gauvreau G, et al. Effects of benralizumab on airway eosinophils in asthmatic patients with sputum eosinophilia. *J Allergy Clin Immunol* 2013;132:1086-96. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2013.05.020>
  29. Zastrzezynska W, Przybyszowski M, Bazan-Socha S, et al. Omalizumab may decrease the thickness of the reticular basement membrane and fibronectin deposit in the bronchial mucosa of severe allergic asthmatics. *J Asthma* 2020;57:468-77. <https://doi.org/10.1080/02770903.2019.1585872>
  30. Diver S, Khalfouli L, Emson C, et al. 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;9:1299-312. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(21\)00226-5](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(21)00226-5)
  31. Chen ML, Nopsopon T, Akenroye A. Incidence of anti-drug antibodies to monoclonal antibodies in asthma: a systematic review and meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2023;10:1-10. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2022.12.046>
  32. Thomas D, McDonald VM, Pavord ID, Gibson PG. Asthma remission: what is it and how can it be achieved? *Eur Respir J* 2022;60:2102583. <https://doi.org/10.1183/13993003.02583-2021>
  33. Menzies-Gow A, Bafadhel M, Busse WW, et al. An expert consensus framework for asthma remission as a treatment goal. *J Allergy Clin Immunol* 2020;145:757-65. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2019.12.006>
  34. Jackson DJ, Busby J, Pfeffer PE, et al. Characterisation of patients with severe asthma in the UK Severe Asthma Registry in the biologic era. *Thorax* 2021;76:220-7. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2020-215168>
  35. Bleecker ER, Menzies-Gow AN, Price DB, et al. Systematic literature review of systemic corticosteroid use for asthma

- management. *Am J Respir Crit Care Med* 2020;201:276-93. <https://doi.org/10.1164/rccm.201904-0903SO>
36. Upham JW, Le Lievre C, Jackson DJ, et al. Defining a severe asthma super-responder: findings from a Delphi process. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2021;9:3997-4004. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2021.06.041>
  37. Pérez de Llano L, Cisneros C, Domínguez-Ortega J, et al. Response to monoclonal antibodies in asthma: definitions, potential reasons for failure and therapeutic options for suboptimal response. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2023;33:1-13. <https://doi.org/10.18176/jiaci.0857>
  38. Douglass JA, Pavord I, Brusselle G, et al. Dupilumab leads to clinical asthma remission indicative of comprehensive improvement in patients with asthma: results from the LIBERTY ASTHMA QUEST and TRAVERSE STUDIES. *Intern Med J* 2022;52 Suppl. 5:5-32. [https://doi.org/10.1111/imj.52\\_15894](https://doi.org/10.1111/imj.52_15894)
  39. Pérez de Llano L, Veiga-Teijeiro I, Dacal-Riva D. Contribution of the Remission Concept to the Treatment of Asthma. *Arch Bronconeumol* 2023;59:550-1. <https://doi.org/10.1016/j.arbres.2023.03.009>
  40. Carpaij OA, Burgess JK, Kerstjens HAM, Nawijn MC, van den Berge M. A review on the pathophysiology of asthma remission. *Pharmacol Ther* 2019;201:8-24. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2019.05.002>
  41. Moore WC, Kornmann O, Humbert M, et al. Stopping versus continuing long-term mepolizumab treatment in severe eosinophilic asthma (COMET study). *Eur Respir J* 2022;59:2100356. <https://doi.org/10.1183/13993003.00396-2021>
  42. Bacharier LB. Asthma guidelines: where to next? *Ann Allergy Asthma Immunol* 2022;128:346-7. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2021.12.017>
  43. Nagase H, Suzukawa M, Oishi K, Matsunaga K. Biology for severe asthma: the real-world evidence, effectiveness of switching and prediction factors for the efficacy. *Allergol Int* 2023;72:11-23. <https://doi.org/10.1016/j.alit.2022.11.008>
  44. Molimard M, Mala L, Bourdeix I, Le Gros V. Observational study in severe asthmatic patients after discontinuation of omalizumab for good asthma control. *Respir Med* 2014;108:571-6. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2014.02.003>
  45. Humbert M, Bourdin A, Taille C, et al. Real-life omalizumab exposure and discontinuation in a large nationwide population-based study of paediatric and adult asthma patients. *Eur Respir J* 2022;60: 2103130. <https://doi.org/10.1183/13993003.02130-2021>
  46. Chapman KR, Albers FC, Chipps B, et al. The clinical benefit of mepolizumab replacing omalizumab in uncontrolled severe eosinophilic asthma. *Allergy* 2019;74:1716-26. <https://doi.org/10.1111/all.13850>
  47. Bagnasco D, Menzella F, Caminati M, et al. Efficacy of mepolizumab in patients with previous omalizumab treatment failure: real-life observation. *Allergy* 2019;74:2539-41. <https://doi.org/10.1111/all.13937>
  48. Pelaia C, Crimi C, Nolasco S, et al. Switch from omalizumab to Benralizumab in allergic patients with severe eosinophilic asthma: a real-life experience from Southern Italy. *Biomedicines* 2021;9:1822. <https://doi.org/10.3390/biomedicines9121822>
  49. Menzies-Gow AN, McBrien C, Unni B, et al. Real world biologic use and switch patterns in severe asthma: data from the international severe asthma registry and the US CHRONICLE study. *J Asthma Allergy* 2022;15:63-78. <https://doi.org/10.2147/JAA.S328653>
  50. Chapman KR, Albers FC, Chipps B, et al. The clinical benefit of mepolizumab replacing omalizumab in uncontrolled severe eosinophilic asthma. *Allergy* 2019;74:1716-26. <https://doi.org/10.1111/all.13850>
  51. Carpagnano GE, Resta E, Povero M, et al. Clinical and economic consequences of switching from omalizumab to mepolizumab in uncontrolled severe eosinophilic asthma. *Sci Rep* 2021;11:5453. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-84895-2>
  52. Scioscia G, Nolasco S, Campisi R, et al. Switching Biological Therapies in Severe Asthma. *Int J Mol Sci* 2023;24:9563. <https://doi.org/10.3390/ijms24119563>
  53. Drick N, Milger K, Seeliger B, et al. Switch from IL-5 to IL-5-Receptor alpha antibody treatment in severe eosinophilic asthma. *J Asthma Allergy* 2020;13:605-14. <https://doi.org/10.2147/JAA.S270298>
  54. Kavanagh JE, Hearn AP, d'Ancona G, et al. Benralizumab after sub-optimal response to mepolizumab in severe eosinophilic asthma. *Allergy* 2021;76:1890-3. <https://doi.org/10.1111/all.14693>
  55. Martínez-Moragon E, García-Moguel I, Nuevo J, Resler G. ORBE study investigators. Real-world study in severe eosinophilic asthma patients re-refractory to anti-IL5 biological agents treated with Benralizumab in Spain (ORBE study). *BMC Pulm Med* 2021;21:417. <https://doi.org/10.1186/s12890-021-01785-z>
  56. Laviolette M, Gossage DL, Gauvreau G, et al. Effects of Benralizumab on airway eosinophils in asthmatic patients with sputum eosinophilia. *J Allergy Clin Immunol* 2013;132:1086-96.e5. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2013.05.020>
  57. Busse W, Chupp G, Nagase H, et al. Anti-IL-5 treatments in patients with severe asthma by blood eosinophil thresholds: indirect treatment comparison. *J Allergy Clin Immunol* 2019;143:190-200.e20. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2018.08.031>
  58. Bourdin A, Husereau D, Molinari N, et al. Matching-adjusted indirect comparison of Benralizumab versus interleukin-5 inhibitors for the treatment of severe asthma: a systematic review. *Eur Respir J* 2018;52:1801393. <https://doi.org/10.1183/13993003.01393-2018>
  59. Sridhar S, Liu H, Pham TH, Damera G, Newbold P. Modulation of blood inflammatory markers by Benralizumab in patients with eosinophilic airway diseases. *Respir Res* 2019;20:14. <https://doi.org/10.1186/s12931-018-0968-8>
  60. Lommatzsch M, Marchewski H, Schwefel G, Stoll P, Virchow JC, Bratke K. Benralizumab strongly reduces blood basophils in severe eosinophilic asthma. *Clin Exp Allergy* 2020;50:1267-9. <https://doi.org/10.1111/cea.13720>
  61. Dagher R, Kumar V, Copenhaver AM, et al. Novel mechanisms of action contributing to Benralizumab's potent anti-eosinophilic activity. *Eur Respir J* 2022;59:2004306. <https://doi.org/10.1183/13993003.04306-2020>
  62. Lei A, He Y, Yang Q, Li X, Li R. Role of myeloid cells in the regulation of group 2 innate lymphoid cell-mediated allergic inflammation. *Immunology* 2020;161:18-24. <https://doi.org/10.1111/imm.13232>
  63. Schmid-Grendelmeier P, Altnauer F, Fischer B, et al. Eosinophils express functional IL-13 in eosinophilic in-

- flammatory dis-eases. *J Immunol* 2002;169:1021-7. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.169.2.1021>
64. Lambrecht BN, Hammad H, Fahy JV. The cytokines of asthma. *Immunity* 2019;50:975-91. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2019.03.018>
  65. Dupin C, Belhadi D, Guilleminault L, et al. Effectiveness and safety of dupilumab for the treatment of severe asthma in a real-life French multi-centre adult cohort. *Clin Exp Allergy* 2020;50:789-98. <https://doi.org/10.1111/cea.13614>
  66. Numata T, Araya J, Miyagawa H, et al. Real-world effectiveness of dupilumab for patients with severe asthma: a retrospective study. *J Asthma Allergy* 2022;15:395-405. <https://doi.org/10.2147/JAA.S357548>
  67. Mümmler C, Dünzelmann K, Kneidinger N, et al. Real-life effectiveness of biological therapies on symptoms in severe asthma with comorbid CRSwNP. *Clin Transl Allergy* 2021;11:e12049. <https://doi.org/10.1002/ct2.12049>
  68. Menzies-Gow A, Hoyte FL, Price DB, et al. Clinical remission in severe asthma: a pooled post hoc analysis of the patient journey with Benralizumab. *Adv Ther* 2022;39:2065-84. <https://doi.org/10.1007/s12325-022-02098-1>
  69. Hamada K, Oishi K, Murata Y, Hirano T, Matsunaga K. Feasibility of discontinuing biologics in severe asthma: an algorithmic approach. *J Asthma Allergy* 2021;14:1463-71. <https://doi.org/10.2147/JAA.S340684>
  70. Cohn L. Can asthma biologics change the course of disease and induce drug-free remission? *J Allergy Clin Immunol* 2022;150:59-61. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2022.04.005>
  71. Jackson DJ, Heaney LG, Humbert M, et al. Reduction of daily maintenance inhaled corticosteroids in patients with severe eosinophilic asthma treated with benralizumab (SHAMAL): a randomised, multicentre, open-label, phase 4 study. *Lancet* 2023; published online Dec 7. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(23\)02284-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)02284-5). <https://doi.org/10.1183/13993003.congress-2023.RCT798>
  72. Center of Disease Control of United State of North America. Acceso el 19 de febrero de 2024 en <https://www.cdc.gov/pregnancy/spanish/meds/treatingfortwo/index>
  73. Joshi E, Gibson PG, McDonald VM, et al. Treatable traits in asthma during pregnancy: a call for a shift towards a precision-based management approach. *Eur Respir Rev* 2023; 32: 230105. <https://doi.org/10.1183/16000617.0105-2023>
  74. Chambers C. Chapter: Safety of Asthma and Allergy medications during pregnancy, In: *Asthma, Allergic and Immunologic Diseases During Pregnancy*. Editors Namazy, J., Schatz, M. Springer, 2019, pp 15-27. [https://doi.org/10.1007/978-3-030-03395-8\\_2](https://doi.org/10.1007/978-3-030-03395-8_2)
  75. MotherToBaby. Acceso el 1 de enero de 2024 en <https://mothertobaby.org/ongoing-study/asthma>
  76. List of Pregnancy Exposure Registries. Acceso el 19 de febrero de 2024 en <https://www.fda.gov/science-research/womens-health-research/list-pregnancy-exposure-registries>
  77. Ruth P, Cusack, Christiane E, Whetstone, Gail M, Gauvreau, Professor. *Immunol Allergy Clin N Am* 2023;43:169-85. <https://doi.org/10.1016/j.iac.2022.07.007>
  78. Middleton PG, Gade EJ, Aguilera C, et al. ERS/TSANZ Task Force Statement on the management of reproduction and pregnancy in women with airways diseases. *Eur Respir J* 2020;55:1901208. <https://doi.org/10.1183/13993003.01208-2019>
  79. Saito J, Yakuwa N, Sandaiji N, et al. Omalizumab concentrations in pregnancy and lactation: A case study. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2020;8:3603-4. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2020.05.054>
  80. Namazy J, Cabana MD, Scheuerle AE, et al. The Xolair Pregnancy Registry (EXPECT): the safety of omalizumab use during pregnancy. *J Allergy Clin Immunol* 2015;135:407-12. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2014.08.025>
  81. Namazy JA, Blais L, Andrews EB, et al. Pregnancy outcomes in the omalizumab pregnancy registry and a disease-matched comparator cohort. *J Allergy Clin Immunol* 2020;145:528-36. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2019.05.019>
  82. Food and Drug Administration (FDA). Mepolizumab (Nucala) [prospecto]. Acceso el 19 de febrero de 2024 en [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2023/125526Orig1s021,761122Orig1s011Corrected\\_lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2023/125526Orig1s021,761122Orig1s011Corrected_lbl.pdf)
  83. Study 200870. GSK Study Register. Study entry at: <https://www.gsk-studyregister.com/en/trialdetails/id=200870>
  84. AstraZeneca Clinical Trials. Benralizumab pregnancy exposure study. D3250R00026. (ClinicalTrials.gov: NCT03794999). Acceso el 19 de febrero de 2024 en <https://www.astrazenecaclinicaltrials.com/study/D3250R00026/>
  85. Regeneron Pharmaceuticals. Post-authorization Safety Study in North America to Monitor Pregnancy and Infant Outcomes Following Administration of Dupilumab During Planned or Unexpected Pregnancy (Clinical Trials.gov: NCT04173442). Acceso el 19 de febrero de 2024 en <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04173442>
  86. AstraZeneca. Tezepelumab (Tezspire) [prospecto]. Sitio web de la Administración de Medicamentos y Alimentos de EE. UU. Disponible en: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2021/761224s000lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/761224s000lbl.pdf)
  87. World Health Organization. Adherence to long term therapies: evidence for action. Geneva. 2003. Acceso el 2 de febrero de 2024 en <https://www.paho.org/en/documents/who-adherence-long-term-therapies-evidence-action-2003>. [https://doi.org/10.1016/S1474-5151\(03\)00091-4](https://doi.org/10.1016/S1474-5151(03)00091-4)
  88. Braidos F. Failure in asthma control: reasons and consequence. *Scientifica* 2013;549252: 1-15. <https://doi.org/10.1155/2013/549252>
  89. Busby J, Matthews JG, Chaudhuri R et al. Factors affecting adherence with treatment advice in a clinical trial of patients with severe asthma. *Eur Respir J* 2022;5:2100768. <https://doi.org/10.1183/13993003.00768-2021>
  90. Williams LK, Peterson EL, Wells K, et al. Quantifying the proportion of severe asthma exacerbations attributable to inhaled corticosteroid non-adherence. *J Allergy Clin Immunol* 2011;12:1185-91. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2011.09.011>
  91. Barnes CB, Ulrik CS. Asthma and adherence to inhaled corticosteroids: current status and future perspectives. *Respir Care* 2015;60:455-68. <https://doi.org/10.4187/respcare.03200>
  92. Sivori M, Pascansky D. Asma grave T2 alto: Análisis del diseño de los estudios clínicos de los nuevos biológicos. *Rev Amer Med Resp* 2022;1:98-115.
  93. Costello RW, Cushen B. Looking back to go forward: adherence to inhaled therapy before biologic therapy in severe asthma *Eur Respir J* 2020;55:20000954. <https://doi.org/10.1183/13993003.00954-2020>
  94. Menzella F, Ferrari E, Ferrucci SM, et al. Self-administration of omalizumab: why not? A literature review and



- expert opinion. *Exp Opin Biol Ther* 2021;21:499-507. <https://doi.org/10.1080/14712598.2021.1882990>
95. Bernstein D, Pavord ID, Chapman KR et al. Usability of mepolizumab single-use prefilled autoinjector for patient self-administration. *J Asthma* 2020;57:987-98. <https://doi.org/10.1080/02770903.2019.1630641>
96. Martin UJ, Fuhr R, Forte P, et al. Comparison of autoinjector with access prefilled syringe for benralizumab pharmacokinetic exposure: AMES trial. *J Asthma* 2019;58:93-101. <https://doi.org/10.1080/02770903.2019.1663428>
97. Cohen YZ, Zhang X, Xia B, et al. Pharmacokinetics of subcutaneous dupilumab injection with and autoinjector device or prefilled syringe. *Clin Pharmac Drug Dev* 2022;11:675-81. <https://doi.org/10.1002/cpdd.1073>
98. McNicholl DM, Stevenson M, McGarvey LP, et al. The utility of fractional exhaled nitric oxide suppression in the identification of nonadherence in difficult asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;186:1102-8. <https://doi.org/10.1164/rccm.201204-0587OC>
99. Heaney LG, Busby J, Bradding P, et al. Remotely monitored therapy and nitric oxide suppression identifies non-adherence in severe asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2019; 199:454-64. <https://doi.org/10.1164/rccm.201806-1182OC>
100. Couillard S, Shrimaner R, Chaudhuri R, et al. Fractional exhaled nitric oxide nonsuppression identifies corticosteroid-resistant type 2 signaling in severe asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2021;731-3. <https://doi.org/10.1164/rccm.202104-1040LE>
101. Butler CA, McMichael AJ, Honeyford K, et al. Utility of fractional exhaled nitric oxide suppression as prediction tool for progression to biologic therapy. *ERJ Open Res* 2021;7:00273-2021. <https://doi.org/10.1183/23120541.00273-2021>