

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE FARMACIA



TESIS DOCTORAL

**Terapia biológica dirigida a la señalización de la interleucina
5 en pacientes con asma grave. Análisis de respuesta en vida
real**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

Paula Granda Lobato

DIRIGIDA POR

Elena Villamañán Bueno
Rodolfo Álvarez-Sala Walther

Madrid

© Paula Granda Lobato, 2025

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE FARMACIA



TESIS DOCTORAL

**Terapia biológica dirigida a la señalización
de la interleucina 5 en pacientes con asma grave.
Análisis de respuesta en vida real**

**MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTORA
PRESENTADA POR**

Paula Granda Lobato

Directores

**Elena Villamañán Bueno
Rodolfo Álvarez-Sala Walther**

Madrid

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE FARMACIA



UNIVERSIDAD
COMPLUTENSE
MADRID

TESIS DOCTORAL

TERAPIA BIOLÓGICA DIRIGIDA A LA SEÑALIZACIÓN
DE LA INTERLEUCINA 5 EN PACIENTES CON ASMA GRAVE.
ANÁLISIS DE RESPUESTA EN VIDA REAL

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTORA
PRESENTADA POR:
PAULA GRANDA LOBATO

PROGRAMA DE DOCTORADO:
FARMACIA

Directores:
Elena Villamañán Bueno
Rodolfo Álvarez-Sala Walther

Madrid, 2025

A mis padres.

A mis directores de tesis, los Doctores Elena Villamañán y Rodolfo Álvarez-Sala. Muchas gracias Elena por animarme a hacer esta Tesis Doctoral. Por tu dedicación y motivación. Rodolfo, gracias por aceptar la codirección de esta tesis y por tu generosa implicación y todas tus aportaciones. A los dos, muchas gracias por la confianza y buenas palabras sobre mi trabajo desde el principio, ha sido un privilegio.

A la Dra. M^a Carmen Lozano, gracias por tu tiempo y por guiarme en este proyecto.

Al Dr. Carlos Carpio, gracias por tu siempre buena disposición y por orientarme en el análisis estadístico.

A todos los compañeros de Farmacia Hospitalaria que me han acompañado durante mi residencia, especialmente al Servicio de Farmacia del Hospital Universitario La Paz, gracias por acogerme con tanto cariño en cada rotación.

A mis compañeros y amigos del Servicio de Farmacia del Hospital Central de la Defensa Gómez Ulla. Por ayudarme a seguir creciendo profesionalmente, por hacer fácil el trabajo y, sobre todo, gracias por ser mi punto de apoyo cada día.

A mis amigos de siempre, gracias por acompañarme en cada etapa de mi vida y ser mi querida *famiglia*. A mis amigos de la USAL, por seguir sin tener filtro tantos años después. Y gracias también a los más recientes, porque sin vosotros todo hubiera sido más difícil.

A mis padres, gracias por cuidarme. Por vuestra enorme paciencia y apoyo incondicional. Por estar siempre ahí, os quiero.

Y, por último, a todos los pacientes que han colaborado de forma desinteresada en este trabajo y han hecho posible que salga adelante.

A todos, muchas gracias.

ÍNDICE

I. RESUMEN.....	v
II. ABSTRACT	xi
III. ÍNDICE DE TABLAS	xvii
IV. ÍNDICE DE FIGURAS	xix
V. ÍNDICE DE ANEXOS	xxi
VI. ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS	xxiii
1. INTRODUCCIÓN.....	27
1.1 Definiciones.....	29
1.2 Prevalencia e impacto económico del asma y asma grave	31
1.3 Diagnóstico	33
1.4 Fisiopatología del asma	41
1.4.1 Generalidades	41
1.4.2 Clasificación del asma: fenotipos y endotipos	42
1.4.3 Biomarcadores	51
1.4.4 El papel de la IL-5	55
1.4.5 Factores de riesgo.....	57
1.5 Abordaje del asma grave	58
1.5.1 Historia	59
1.5.2 Abordaje actual	60
1.5.3 Terapia biológica	62
1.5.4 El farmacéutico en las unidades multidisciplinares de asma grave	71
2. JUSTIFICACIÓN	73
3. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.....	79
3.1 Hipótesis.....	81
3.2 Objetivos.....	81
4. PACIENTES Y MÉTODOS.....	83
4.1 Diseño	85
4.2 Población a estudio	85
4.3 Criterios de inclusión, exclusión y éticos	86
4.4 Ámbito y cronología	87
4.5 Metodología.....	87
4.6 Variables analizadas	89
4.7 Método estadístico	91
5. RESULTADOS	93
5.1 Población global tratada con cualquier anticuerpo monoclonal dirigido a la señalización de IL-5 (anti-IL-5 o anti-IL-5R α) (n=261).....	95
5.1.1 Características demográficas.....	95
5.1.2 Efectividad.....	96
5.1.3 Seguridad	99

5.2	Pacientes tratados con anti-IL-5 (n=176) vs anti-IL-5Rα (n=85)	101
5.2.1	Características demográficas y clínicas en los 12 meses pre-tratamiento	101
5.2.2	Efectividad	105
5.2.3	Diferencias entre ambos grupos	106
6.	DISCUSIÓN	109
6.1	Población global tratada con fármacos biológicos dirigidos frente a la vía de la IL-5 (anti-IL-5/5Rα).	111
6.1.1	Características basales	111
6.1.2	Efectividad	114
6.2	Pacientes tratados con anti-IL-5 (n=176) vs anti-IL-5Rα (n=85)	123
6.2.1	Características basales	123
6.2.2	Efectividad	128
6.3	Fortalezas y limitaciones	137
7.	CONCLUSIONES	139
8.	BIBLIOGRAFÍA	143
9.	ANEXOS	165
10.	PUBLICACIONES	169

I. RESUMEN

TERAPIA BIOLÓGICA DIRIGIDA A LA SEÑALIZACIÓN DE LA INTERLEUCINA 5 EN PACIENTES CON ASMA GRAVE. ANÁLISIS DE RESPUESTA EN VIDA REAL

INTRODUCCIÓN

El asma es una enfermedad inflamatoria crónica de las vías respiratorias caracterizada por una obstrucción variable al flujo de aire debido a la inflamación, hiperreactividad bronquial y cambios estructurales de la vía aérea. El asma grave requiere una combinación de glucocorticoides inhalados y agonistas β 2-adrenérgicos de acción prolongada a dosis elevadas, o bien glucocorticoides orales durante al menos seis meses.

Dada la complejidad de la patología, especialmente en aquellos pacientes con asma grave no controlada, la Guía Española para el Manejo del Asma aconseja derivar al paciente a unidades multidisciplinares especializadas en asma con el fin de identificar su fenotipo e individualizar el tratamiento en función del mismo. Actualmente se reconocen dos fenotipos moleculares: el asma T2-alto y el asma T2-bajo

El asma T2-alto se caracteriza por una inflamación eosinofílica de la vía aérea y está orquestado por citocinas asociadas a los linfocitos Th2 y a las células linfoides innatas tipo 2: IL-4, IL-5 e IL-13. La IL-5 representa la citocina clave para mediar la maduración de los eosinófilos en la médula ósea, además, los moviliza desde ésta durante la inflamación alérgica e impulsa su activación, proliferación y supervivencia en los tejidos periféricos

Los tratamientos biológicos actuales se dirigen a vías patogénicas altamente específicas y algunas de las nuevas terapias biológicas aprobadas en pacientes con asma grave T2-alto aprovechan la relación entre eosinófilos e IL-5.

Actualmente en España están autorizados tres anticuerpos monoclonales que bloquean la IL-5 como tratamiento adicional en pacientes adultos con asma grave no controlada eosinofílica: mepolizumab y reslizumab, dirigidos contra la

IL-5, y benralizumab, dirigido a su receptor (IL-5R α). Todos ellos han demostrado una reducción de al menos el 50% de las exacerbaciones, mejora de la función pulmonar y de la calidad de vida en pacientes con recuentos elevados de eosinófilos.

En este contexto, donde ejercer una medicina de precisión y elegir el fármaco biológico más apropiado para un determinado paciente supone un reto para el especialista, es interesante conocer la efectividad de estos fármacos en un entorno de práctica clínica diaria.

OBJETIVOS

El objetivo principal de esta Tesis doctoral es analizar la efectividad y la seguridad en vida real de las terapias biológicas dirigidas contra la IL-5 o IL-5R α indicadas en asma grave.

Adicionalmente, se han establecido los siguientes objetivos específicos:

- Evaluar posibles diferencias entre los anti-IL-5 y anti-IL-5R α indicados en asma grave.
- Valorar el efecto del cambio de omalizumab a un anti-IL-5/5R α , o a otro anti-IL-5/5R α tras fracaso del primero.

PACIENTES Y MÉTODOS

Se trata de un trabajo observacional, ambispectivo y multicéntrico que incluyó 261 pacientes procedentes de unidades multidisciplinarias de asma grave de nueve centros sanitarios nacionales, con diagnóstico de asma grave y que iniciaron terapia biológica con un anticuerpo monoclonal dirigido contra la IL-5 o IL-5R α desde el 1 de enero de 2016 hasta el 30 abril de 2021.

Se efectuaron dos análisis, uno con la población global tratada con cualquier anticuerpo monoclonal dirigido a la señalización de la IL-5 y otro diferenciando pacientes tratados con un anti-IL-5 (mepolizumab o reslizumab) o un anti-IL-5R α (benralizumab).

RESULTADOS

En el primer análisis, la mediana de edad de los 261 pacientes (175 mujeres y 86 varones) fue de 57 (48-66) años. La comorbilidad más frecuente (51,2%) fue la rinosinusitis con o sin pólipos nasales y el 46% habían sido tratados previamente con otro agente biológico, siendo el fármaco previo más repetido el omalizumab [89 (74,2%)].

Tras 12 meses de tratamiento, el aumento medio (DE) del *Asthma Control Test* (ACT) fue de 5,1 (0,4) puntos y el número de exacerbaciones, visitas a Urgencias y número de ingresos hospitalarios al año se redujeron significativamente. El uso de glucocorticoides orales se redujo en un 50% tras un año de tratamiento. Se encontraron los siguientes cambios en las pruebas de función respiratoria: cociente volumen espiratorio forzado en el primer segundo/ capacidad vital forzada (FEV1/FVC) de 65,7 a 71,3 ($p < 0,001$) y FEV1% de 70,5 a 78 ($p < 0,001$).

Los efectos adversos registrados en los pacientes de nuestro trabajo fueron consistentes con el perfil de seguridad establecido para cada uno de los fármacos estudiados.

En el segundo análisis, se compararon los pacientes tratados con un anticuerpo monoclonal dirigido contra la IL-5 ($n = 176$) frente a los tratados con un anti-IL-5R α ($n = 85$). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en ninguna de las características basales entre ambos tratamientos con excepción del número de pacientes con antecedentes de fármaco biológico: 36,4% en el grupo anti-IL-5 vs el 65,9% en el grupo anti-IL-5R α ($p < 0,001$).

En ambos grupos se observaron cambios significativos en los parámetros de control de la enfermedad: aumento en la puntuación ACT y disminución en el número de exacerbaciones, ingresos hospitalarios y visitas a Urgencias al año. Así como en el número de pacientes dependientes de glucocorticoides sistémicos orales y mediana de dosis diaria. Se alcanzó una reducción del recuento de eosinófilos en sangre en ambos grupos. La administración tanto de un anti-IL-5 como de un anti-IL-5R α fue capaz de aumentar el FEV1 y FEV1/FVC

($p < 0,001$ en el grupo anti-IL5 y $p < 0,001$ y $p = 0,014$, respectivamente, en el grupo anti-IL-5R α).

No se evidenciaron diferencias significativas entre ambos grupos en las variables de control de la enfermedad, resultados de laboratorio ni función pulmonar.

CONCLUSIONES

1. Los fármacos dirigidos contra la IL-5 e IL-5R α aprobados para el tratamiento de pacientes con asma grave muestran una elevada efectividad y seguridad en vida real acorde con los resultados de los ensayos clínicos aleatorizados.
2. El tratamiento con anticuerpos monoclonales dirigidos a la IL-5 o a su receptor aumentó el control del asma, disminuyó el número de exacerbaciones e ingresos hospitalarios al año y el uso y dosis de glucocorticoides orales.
3. Las terapias biológicas dirigidas a la señalización de la interleucina 5 en pacientes con asma grave redujeron el recuento de eosinófilos en sangre.
4. En nuestro estudio, el tratamiento con un anti-IL-5 o anti-IL-5R α demostró un aumento estadísticamente significativo a los 12 meses del FEV1. Sin embargo, esta variación puede no ser clínicamente relevante. El uso de FeNO no parece útil para la evaluación de la respuesta clínica a los tratamientos en pacientes con asma grave en condiciones de práctica clínica habitual.
5. Cuando se compararon los parámetros de control de asma, laboratorio y función respiratoria a los 12 meses entre pacientes tratados con algún anti-IL-5 y IL-5R α no se encontraron diferencias.
6. La depleción total del número de eosinófilos conseguida con IL-5R α no implica una mayor efectividad respecto a los anti-IL5.
7. En pacientes con falta o pérdida de respuesta a omalizumab o a un anti-IL-5/5R α , el tratamiento con otro anti-IL-5/5R α puede ser una alternativa terapéutica adecuada.

II. ABSTRACT

BIOLOGIC THERAPY TARGETING INTERLEUKIN-5 SIGNALLING IN PATIENTS WITH SEVERE ASTHMA: REAL-WORLD RESPONSE ANALYSIS

INTRODUCTION

Asthma is a chronic inflammatory disease of the airways, characterised by variable airflow obstruction due to inflammation, bronchial hyperreactivity, and structural changes in the airways. Severe asthma requires a combination of inhaled glucocorticoids and high-dose long-acting β_2 agonists, or oral glucocorticoids for at least six months.

Given the complexity of the disease, especially in patients with uncontrolled severe asthma, the Spanish Guidelines for Asthma Management recommend referring patients to specialised multidisciplinary asthma units to identify their phenotype and tailor treatment accordingly. Currently, two molecular phenotypes are recognised: T2-high asthma and T2-low asthma.

T2-high asthma is characterised by eosinophilic airway inflammation and is orchestrated by cytokines associated with Th2 lymphocytes and group 2 innate lymphoid cells (ILC2): IL-4, IL-5, and IL-13. IL-5 plays a key role in mediating eosinophil maturation in the bone marrow, mobilising them during allergic inflammation, and promoting their activation, proliferation, and survival in peripheral tissues.

Current biological treatments target highly specific pathogenic pathways, and some of the newly approved biologic therapies for patients with T2-high severe asthma exploit the relationship between eosinophils and IL-5.

At present, three monoclonal antibodies targeting IL-5 are authorised in Spain as add-on treatments for adult patients with uncontrolled eosinophilic severe asthma: mepolizumab and reslizumab, which target IL-5, and benralizumab, which targets its receptor (IL-5R α). All of these agents have demonstrated at least a 50% reduction in exacerbations, improved lung function, and enhanced quality of life in patients with elevated eosinophil counts.

In this context, where precision medicine and selecting the most appropriate biologic agent for a given patient present a challenge for specialists, it is essential to understand the effectiveness of these drugs in a real-world clinical setting.

AIM

The aim of this Thesis is to analyse the real-world effectiveness and safety of biologic therapies targeting IL-5 or IL-5R α in severe asthma. Additionally, the following specific objectives were established:

- To evaluate potential differences between anti-IL-5 and anti-IL-5R α therapies indicated for severe asthma.
- To assess the effect of switching from omalizumab to an anti-IL-5/5R α or between anti-IL-5/5R α therapies following failure of the initial agent.

PATIENTS AND METHODS

This is an observational, ambispective, multicentre study that included 261 patients from severe asthma multidisciplinary units in nine national healthcare centres. These patients had a diagnosis of severe asthma and had initiated biologic therapy with a monoclonal antibody targeting IL-5 or IL-5R α between 1 January 2016 and 30 April 2021.

Two analyses were conducted: one with the overall population treated with any monoclonal antibody targeting IL-5 signalling, and another differentiating patients treated with an anti-IL-5 (mepolizumab or reslizumab) from those treated with an anti-IL-5R α (benralizumab).

RESULTS

In the analysis of the overall population, the median age of the 261 patients (175 women and 86 men) was 57 (48–66) years. The most frequent comorbidity (51.2%) was rhinosinusitis with or without nasal polyps, and 46% had been previously treated with another biologic agent, with omalizumab being the most common prior treatment [89 (74.2%)].

After 12 months of treatment, the mean (SD) increase in the Asthma Control Test (ACT) score was 5.1 (0.4) points, and the number of exacerbations, emergency department visits, and hospital admissions per year were significantly reduced. The use of oral systemic corticosteroids decreased by 50% after one year of treatment. The following changes in respiratory function tests were observed: the forced expiratory volume in one second/forced vital capacity ratio (FEV1/FVC) improved from 65.7 to 71.3 ($p < 0.001$), and the FEV1% increased from 70.5 to 78 ($p < 0.001$).

The adverse events recorded in this study were consistent with the established safety profiles of the therapies analysed.

In the second analysis, patients treated with a monoclonal antibody targeting IL-5 ($n = 176$) were compared with those treated with anti-IL-5R α ($n = 85$). No statistically significant differences were found in baseline characteristics between the two treatment groups, except for the number of patients with a history of biologic therapy: 36.4% in the anti-IL-5 group versus 65.9% in the anti-IL-5R α group ($p < 0.001$).

Both groups showed significant improvements in disease control parameters, including increased ACT scores, and reductions in exacerbations, hospital admissions, and emergency department visits per year. Reductions were also observed in the number of patients dependent on oral systemic corticosteroids and their median daily doses. Blood eosinophil counts decreased in both groups. Treatment with anti-IL-5 and anti-IL-5R α was associated with significant improvements in FEV1 and FEV1/FVC ($p < 0.001$ in the anti-IL-5 group and $p < 0.001$ and $p = 0.014$, respectively, in the anti-IL-5R α group).

No significant differences were identified between the two groups in terms of disease control, laboratory results, or pulmonary function.

CONCLUSIONS

1st. IL-5 and IL-5R α -targeting therapies approved for the treatment of severe asthma demonstrate high real-world effectiveness and safety, consistent with results from randomised clinical trials.

2nd. Treatment with monoclonal antibodies targeting IL-5 or its receptor improved asthma control, reduced the annual rate of exacerbations and hospital admissions, and decreased the use and dosage of oral corticosteroids.

3rd. Biologic therapies targeting IL-5 signalling in severe asthma reduced blood eosinophil counts.

4th. In our study, treatment with anti-IL-5 or anti-IL-5R α demonstrated a statistically significant increase in FEV1 at 12 months; however, this variation may not be clinically relevant. FeNO does not appear to be useful for evaluating the clinical response to treatments in severe asthma under real-world conditions.

5th. When asthma control parameters, laboratory results, and respiratory function were compared at 12 months between patients treated with anti-IL-5 and anti-IL-5R α , no differences were found.

6th. Complete depletion of eosinophils achieved with benralizumab does not imply greater effectiveness compared to anti-IL-5 therapies.

7th. In patients with inadequate or lost response to omalizumab or an anti-IL-5/5R α , switching to another anti-IL-5/5R α may be an appropriate therapeutic option.

III. ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Características basales de la población global tratada con un anti-IL-5	96
Tabla 2. Parámetros clínicos en los 12 meses pre-tratamiento y a los 12 meses de la población global	98
Tabla 3. Descripción de los eventos adversos registrados en los pacientes incluidos	100
Tabla 4. Características basales clínicas de la población según el mecanismo de acción del anti-IL-5 prescrito	102
Tabla 5. Parámetros clínicos en los 12 meses pre-tratamiento según el mecanismo de acción del anti-IL-5 prescrito	104
Tabla 6. Parámetros clínicos 12 meses después y cambios pre-post [Δ (DE)] según el mecanismo de acción del biológico dirigido contra la IL-5 prescrito	106
Tabla 7. Diferencias en los cambios pre-post [Δ (DE)] según el mecanismo de acción del biológico dirigido contra la IL-5 prescrito	108

IV. ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Algoritmo de diagnóstico del asma grave	36
Figura 2. Abordaje secuencial del asma grave	39
Figura 3. Representación esquemática de los mecanismos T2-alto y T2-bajo	47
Figura 4. Biológicos dirigidos a la señalización de IL-5 aprobados en el tratamiento de asma grave no controlada y sus características.....	70
Figura 5. Antecedentes de fármaco biológico para la indicación de asma grave antes de ser incluidos en nuestro trabajo	103

V. ÍNDICE DE ANEXOS

Anexo A. Informe del Comité de Ética de la Investigación	167
Anexo B. Hoja de recogida de datos	168

VI. ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

AAS	ácido acetilsalicílico
ACO	<i>Asthma COPD Overlap</i>
ACT	<i>Asthma Control Test</i>
ACQ	<i>Asthma Control Questionnaire</i>
ADEPT	<i>Airway Disease Endotyping for Personalized Therapeutics</i>
AEMPS	Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios
AINES	antiinflamatorios no esteroideos
Anti-H1	antagonista de los receptores tipo 1 de la histamina
AOS	apnea obstructiva del sueño
ARLT	antagonistas de los receptores de los leucotrienos
ATS	<i>American Thoracic Society</i>
BTS	<i>British Thoracic Society</i>
CD	célula dendrítica
CEIm	Comité de Ética de la Investigación con Medicamentos
CIS-LT	cisteinil leucotrienos
CPK	creatinofosfocinasa
COAX	<i>Cost Of Asthma eXacerbations</i>
GCO	glucocorticoide oral
CVRS	calidad de vida relacionada con la salud
DE	desviación estándar
ECA	ensayo clínico aleatorizado
ECP	proteína catiónica eosinofílica
EDN	neurotoxina derivada de eosinófilos
EOS	eosinófilos
EPX	peroxidasa del eosinófilo
EPOC	enfermedad pulmonar obstructiva crónica
EREA	enfermedad respiratoria exacerbada por aspirina
ERS	<i>European Respiratory Society</i>
ERGE	enfermedad de reflujo gastroesofágico

Fab	<i>Fragment antigen-binding</i>
Fc	<i>Crystalizable Fragment</i>
FEM	flujo espiratorio máximo
FeNO	fracción exhalada de óxido nítrico
FEV1	volumen espiratorio forzado en el primer segundo
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
FVC	capacidad vital forzada
GBD	<i>Global Burden of Disease</i>
GCI	glucocorticoide inhalado
GCO	glucocorticoide oral
GINA	<i>Global Initiative for Asthma</i>
GEMA	Guía Española para el Manejo del Asma
IECAs	inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina
IgE	inmunoglobulina E
IL-4	interleucina 4
IL-5	interleucina 5
IL-5R α	subunidad alfa del receptor de la interleucina 5
IL-17	interleucina 17
IL-25	interleucina 25
IL-33	interleucina 33
ILC2	células linfoides innatas de tipo 2
iNOS	óxido nítrico sintasa inducible
IPT	informe de posicionamiento terapéutico
IQR	rango intercuartílico
ISAR	Registro Internacional de Asma Grave
IV	intravenosa
JAK	Janus quinasa
LABA	β 2-adrenérgicos de acción prolongada
LAMA	anticolinérgico de acción prolongada
MBP	proteína básica principal
mAb	anticuerpo monoclonale
NAEPP	Programa Nacional de Educación y Prevención del Asma
NHLBI	<i>National Heart, Lung and Blood Institute</i>

NF-κB	factor nuclear κB
P38MAPK	proteína cinasa activada por mitógeno
PC20-M	concentración de provocación que causa un descenso del 20% del FEV1 con histamina
PD20-M	concentración de provocación que causa un descenso del 20% del FEV1 con metacolina
PGD2	prostaglandinas D2
PI3K	fosfoinositol 3-cinasa
Ppb	partículas por billón
SABA	β2-adrenérgicos de acción corta
SARP	<i>Severe Asthma Project</i>
SC	subcutánea
SEPAR	Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica
STAT	transductores de señal y activadores de la transcripción
Th1 linfocitos	<i>T helper 1</i>
Th2 linfocitos	<i>T helper 2</i>
Th17 linfocitos	<i>T helper 17</i>
TSLP	linfopoyetina del estroma tímico
U-BIOPRED	<i>Unbiased Biomarkers for the Prediction of Respiratory Disease Outcome Consortium</i>
VR/CPT	volumen residual/capacidad pulmonar total
WSAC	<i>Wessex Severe Asthma Cohort</i>
YKL-40	proteína quitinasa-3-similar-1

1. INTRODUCCIÓN

1.1 Definiciones

Las actuales guías clínicas definen el asma como una enfermedad inflamatoria crónica de las vías respiratorias, donde participan distintas células y mediadores de la inflamación, condicionada en parte por factores genéticos, que cursa con hiperrespuesta bronquial y una obstrucción variable al flujo aéreo, total o parcialmente reversible, ya sea por la acción medicamentosa o espontáneamente (1).

Se manifiesta con síntomas respiratorios tales como disnea, opresión torácica, tos y sibilancias. Estos pueden variar en tiempo e intensidad en el curso natural de la enfermedad, con períodos de aumento agudo de la sintomatología denominados exacerbaciones, que se deben a una limitación del flujo de aire causado por la inflamación, la hiperreactividad bronquial y los cambios estructurales de la vía aérea. Estas alteraciones fisiopatológicas se asocian a una progresiva pérdida de la función pulmonar y se relacionan con la gravedad de la enfermedad (1).

Es decir, la gravedad del asma es una propiedad intrínseca de la enfermedad que refleja la intensidad de las anomalías fisiopatológicas. Las definiciones más recientes defienden que debe evaluarse de manera retrospectiva, en función de las necesidades de tratamiento de mantenimiento que se requieran para alcanzar el control de los síntomas y prevenir exacerbaciones (2, 3).

Algunos pacientes pueden interpretar la gravedad y frecuencia de sus síntomas como asma grave. No obstante, si estos logran ser controlados con glucocorticoides inhalados, no necesariamente se trata de asma grave.

Se debe distinguir entre asma difícil de tratar y asma grave. El asma difícil de tratar es aquella que no se controla a pesar de dosis medias-altas de glucocorticoides inhalados junto con glucocorticoides sistémicos, o que requiere ese tratamiento para mantener un buen control de los síntomas y reducir el riesgo de exacerbaciones. En ocasiones, este mal control es debido a una deficiente técnica de inhalación del paciente (observada hasta en el 80% de los pacientes),

un diagnóstico incorrecto (es posible que sus síntomas se deban a una obstrucción laríngea, fallo cardíaco o baja forma física; entre el 12-50% de la población diagnosticada de asma grave, realmente no tiene asma), comorbilidades, exposición a alérgenos, factores de riesgo modificables o una mala adherencia (descrita en aproximadamente el 75% de los pacientes) (4–7).

La *American Thoracic Society* (ATS) (8) establece como requisitos para un diagnóstico de asma grave que el paciente tenga un diagnóstico previo de asma, que se hayan identificado y abordado sus comorbilidades, que hayan sido tratados con glucocorticoides inhalados en dosis altas durante el último año o glucocorticoides sistémicos durante al menos la mitad del año precedente, además de tener síntomas y exacerbaciones recurrentes cuando los medicamentos de control son retirados gradualmente.

Por tanto, el asma grave es aquella que, a pesar de la adherencia y optimización del tratamiento, así como del manejo de factores de riesgo y desencadenantes, requiere el uso de glucocorticoides inhalados a dosis altas junto con un segundo tratamiento controlador y/o glucocorticoides sistémicos para evitar que se convierta en «no controlada» o que permanezca «no controlada» a pesar de esta terapia (3, 9).

En la actualización del año 2020 del consenso de la *European Respiratory Society* (ERS) y la ATS sobre asma grave (9) se define como falta de control la objetivación de cualquiera de los siguientes cuatro criterios a pesar de tratamiento a altas dosis: ausencia de control de síntomas (ACT [*Asthma Control Test*] < 20 puntos, o ACQ [*Asthma Control Questionnaire*] > 1,5 puntos), dos o más exacerbaciones graves en el año anterior o al menos una que haya requerido hospitalización, o haber recibido dos o más ciclos de glucocorticoides orales (de tres o más días cada uno) en el año previo, o mostrar una limitación del flujo aéreo (FEV1 [volumen espiratorio forzado en el primer segundo] < 80%) después del uso de un tratamiento adecuado. Así, un paciente con asma grave puede estar controlado o no.

La Guía Española para el Manejo del Asma (GEMA) (1) define el asma grave «no controlada» como aquella que persiste mal controlada pese a recibir tratamiento en el último año con una combinación de glucocorticoides inhalados a dosis elevadas, β 2-adrenérgicos de acción prolongada (LABA) y anticolinérgicos de acción prolongada (LAMA) o requiera glucocorticoides sistémicos de mantenimiento (tratamiento con duración de seis meses al año independientemente de la dosis, o dosis acumulada mayor a 1 gramo de prednisona o equivalente, independientemente de la duración).

1.2 Prevalencia e impacto económico del asma y asma grave

A nivel mundial, el *Global Burden of Disease* (GBD) (10) estimó que en el año 2019 había 262,4 millones de personas afectadas por el asma, siendo la enfermedad respiratoria crónica más prevalente.

Aunque encontremos diferencias entre países, la carga de la enfermedad ha disminuido. Entre los años 1990 y 2015 la mortalidad por asma se redujo un 59%, lo que podría estar relacionado con la mejora en el manejo del asma gracias a las guías de tratamiento disponibles y al uso de glucocorticoides inhalados (11). Sin embargo, su prevalencia continúa aumentando, con un incremento estimado del 29,4% en el número de casos entre 1990 y 2017 (10).

Se calcula que entre el 5 y 10% de los pacientes asmáticos padecen asma grave y de estos, un 50% tienen un mal control de su enfermedad (12).

La prevalencia actual del asma en adultos españoles está poco valorada y los escasos datos que se han obtenido muestran gran variabilidad. Un estudio durante el periodo 2016-2017 encontró una prevalencia de asma grave no controlada del 4,9% (13), aunque se han descrito prevalencias de hasta el 14,6% en algunas zonas geográficas (14).

El porcentaje de pacientes con asma grave es bajo respecto a la población con asma total. Sin embargo, el riesgo continuo de exacerbaciones graves recurrentes conduce a una mayor morbimortalidad asociada y, por tanto, a un

aumento en el deterioro de la calidad de vida y consumo de recursos sanitarios. Un trabajo en Canadá mostró que más del 60% de los pacientes con asma no estaban controlados y eran responsables del 94% de los gastos atribuibles al asma (15).

Por tanto, el asma no sólo tiene una importante repercusión clínica, sino también económica a nivel mundial. Ésta incluye costes directos (visitas a Urgencias, ingresos hospitalarios y medicamentos, teniendo en cuenta también los costes derivados de los efectos adversos de los glucocorticoides sistémicos) e indirectos (incapacidad laboral, el GBD (10) la sitúa entre las 11 causas más frecuentes de incapacidad laboral, invalidez temporal o permanente y mortalidad precoz) que se ven incrementados en función de su gravedad (1, 16).

En España, como parte del estudio internacional COAX (*Cost Of Asthma eXacerbations*) en el año 2000, se estimaron de manera prospectiva los costes de las exacerbaciones del asma en los servicios hospitalarios: 292,6€ para las exacerbaciones leves y 3.543,1€ para las exacerbaciones graves. Más recientemente, en otro trabajo en el año 2016 en 20 hospitales públicos nacionales, el coste directo medio fue de 758,7€ por exacerbación grave, hasta alcanzar los 4.997€ en aquellos pacientes que requirieron ingreso (17); unos costes inferiores a los del estudio COAX, si bien este último sí tuvo en cuenta los costes relacionados con el transporte y readmisión. Los datos obtenidos en otro artículo multicéntrico español reafirman el elevado impacto económico del asma grave, que, al tener en cuenta costes directos e indirectos, asciende a 8.554 € por paciente y año (18).

Con la llegada de los nuevos tratamientos biológicos con anticuerpos monoclonales, los costes directos se han disparado. El último documento de consenso de asma grave en adultos de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR) (12) recoge un coste sanitario incremental del asma grave, por paciente y año, de 11.703€ y un coste no sanitario incremental de 3.461€, por lo que los análisis de coste-efectividad son esenciales para elegir el tratamiento más eficiente (19, 20).

Pese a la disponibilidad de terapias biológicas dirigidas, el asma grave sigue mostrando tasas elevadas de pacientes no controlados (13). Por tanto, un abordaje adecuado de la patología, junto con su control y el de sus comorbilidades es crucial para minimizar su impacto socioeconómico (15, 21, 22).

1.3 Diagnóstico

El fracaso en el diagnóstico o tratamiento del asma supone un peor pronóstico de la enfermedad y un aumento de la mortalidad asociada. El diagnóstico del asma comienza cuando un paciente padece algún síntoma o signo compatible con la enfermedad: disnea, opresión en el pecho, tos o sibilancias. Sin embargo, estas manifestaciones no son específicas del asma y menos aún si se dan de manera aislada. Es por esto que las guías actuales (1, 9, 23, 24) recomiendan una exhaustiva anamnesis que evalúe los antecedentes familiares de asma y atopia, el inicio de los síntomas y la coexistencia de comorbilidades, así como una prueba diagnóstica objetiva.

Todas las pruebas diagnósticas disponibles tienen como finalidad demostrar las alteraciones fisiopatológicas que ocasionan los síntomas y signos que definen la enfermedad. El flujo espiratorio máximo (FEM) y la prueba broncodilatadora demuestran la obstrucción del flujo aéreo, mientras que la prueba de provocación bronquial inespecífica ayuda a identificar la hiperreactividad bronquial. El recuento de eosinófilos en sangre periférica y esputo, la fracción exhalada de óxido nítrico (FeNO) y las pruebas de sensibilidad alérgica son biomarcadores de inflamación.

Aunque no se dispone de una única prueba de referencia o *gold standard* para el diagnóstico del asma, la espirometría es la prueba de función respiratoria de elección (1). Los principales parámetros que se determinan son el volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV1) y la capacidad vital forzada (FVC).

La espirometría es una prueba no invasiva y estandarizada que permite evaluar los síntomas, signos y pronóstico de la enfermedad, pero también monitorizar la

evolución de la enfermedad y la respuesta al tratamiento (25). Unos resultados negativos no descartan el diagnóstico de asma y, si continúa una sospecha clínica de la patología, se recomienda repetir la espirometría cuando el paciente esté sintomático (26).

La prueba broncodilatadora valora la reversibilidad de la obstrucción bronquial. Consiste en practicar una espirometría forzada antes y después de la inhalación de un agonista β 2-adrenérgico de acción corta (SABA) a dosis terapéuticas. La SEPAR recomienda la administración de 400 mcg de salbutamol o 160 mcg de ipratropio, y repetir la espirometría 15 minutos después. La prueba broncodilatadora va a medir la variación en determinados parámetros espirométricos, principalmente FEV1 y FVC por su menor variabilidad y mejor reproducibilidad (27).

Existe una variabilidad espontánea de estos parámetros en sujetos sanos e, incluso, en asmáticos tratados y bien controlados (28). Por ello se han establecido unos valores de corte para considerar una broncodilatación significativa (o prueba positiva): un aumento del FEV1 $\geq 12\%$ y ≥ 200 ml respecto al valor basal (1, 3, 12, 26). Algunos de estos autores (3, 12) consideran que los valores de corte $\geq 15\%$ y ≥ 400 ml aportan mayor confianza al diagnóstico de asma. A diferencia de la guía *Global Initiative for Asthma* (GINA) (3), la GEMA (1), basándose en el último consenso ERS/ATS (29) sobre espirometría, ha incorporado como criterio complementario de broncodilatación en adultos el aumento $\geq 10\%$ del valor teórico de referencia de FEV1 o FVC. No obstante, se debe señalar que una prueba broncodilatadora negativa tampoco descarta el diagnóstico de asma, por lo que serán necesarias más pruebas.

La variabilidad en las pruebas de diagnóstico del asma se ha puesto de manifiesto desde hace décadas (28, 30) y, aunque las definiciones actuales contemplan el asma como una enfermedad heterogénea con un curso complejo y variable, las guías mantienen puntos de corte fijos para la interpretación de los resultados de las pruebas diagnósticas (28). Sin embargo, ante la considerable variación existente entre ellas (1, 3, 23, 31, 32), en 2018 la ERS creó un grupo de trabajo multidisciplinar para establecer recomendaciones para la práctica

clínica usando la metodología GRADE, un sistema que evalúa la calidad de la evidencia y gradúa la fuerza de las recomendaciones en el contexto de desarrollo de las guías de práctica clínica (23, 33).

El algoritmo descrito en la figura 1 es el resultado de ese grupo de trabajo que sitúa la espirometría como prueba clave e inicial para el diagnóstico de asma en pacientes adultos con síntomas. Si los resultados de ésta junto con los de la prueba broncodilatadora no fueran concluyentes, se describen tres posibles rutas de diagnóstico.

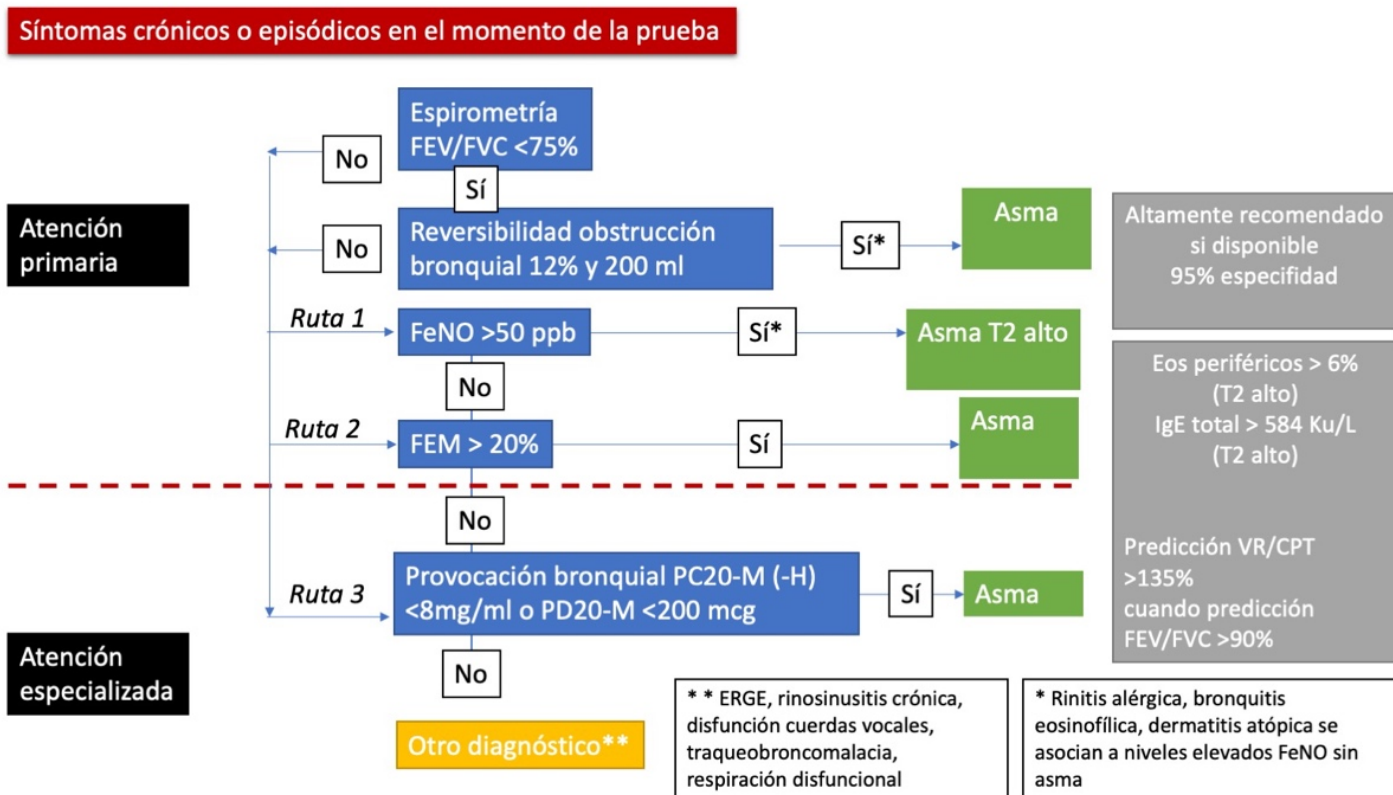


Figura 1. Algoritmo de diagnóstico del asma grave

Adaptado de *European Society Guidelines for the Diagnosis of Asthma in Adults*. 2022 (23). Eos, eosinófilos; ERGE, enfermedad reflujo gastroesofágico; FeNO, fracción exhalada de óxido nítrico; FEM, flujo espiratorio máximo; FEV1/FVC, porcentaje de la capacidad vital forzada que se espira en el primer segundo; PC20-M (-H), concentración de provocación que causa un descenso del 20 % en FEV1 con el uso de histamina; PD20-M, concentración de provocación que causa un descenso del 20 % en FEV1 con el uso de metacolina; VR/CPT, volumen residual/capacidad pulmonar total.

El sobrediagnóstico del asma, que ocurre aproximadamente en el 30% de los pacientes diagnosticados (23, 34), implica no solo un aumento en los costes directos por el consumo de medicación innecesaria, sino también sufrimiento en el paciente y retraso en el diagnóstico e inicio del tratamiento de la patología subyacente. Por ello, el grupo de trabajo de la ERS ha buscado valores de referencia que respalden el diagnóstico de asma y que proporcionen el mejor balance sensibilidad-especificidad.

Para la relación FEV1/FVC% lo correcto es utilizar el límite inferior de la normalidad. Algunas guías recomiendan utilizar como punto de corte un valor de FEV1/FVC inferior al 70% como indicativo de obstrucción, pero esto lleva a sobre diagnosticar obstrucción en personas mayores y lo contrario en jóvenes. No obstante, el grupo de trabajo de la ERS (23) recomienda utilizar como referencia un valor superior: un FEV1/FVC <75% debe considerarse como un apoyo en el diagnóstico del asma e implica pautar otras pruebas diagnósticas.

Aunque algunas guías han establecido para el diagnóstico de asma puntos de corte de FeNO ≥ 40 ppb (1, 8, 32) en la reciente guía GINA (3) se ha establecido el punto de corte para el diagnóstico en 50 ppb para los adultos, valor que alcanza una especificidad superior al 90% de acuerdo a la ERS. No obstante, hay que tener en cuenta que niveles inferiores de FeNO no descartan la patología y que estas cifras a su vez pueden verse incrementadas por otros factores como el hábito tabáquico, la edad, el peso, talla, uso de medicación antiinflamatoria o en otras patologías como atopía, rinitis alérgica o eccema (3, 24). Por ello se recomienda su uso en el diagnóstico de asma limitándose a aquellos casos que no se han confirmado con una espirometría y prueba broncodilatadora.

Se debe sospechar de un diagnóstico de asma grave ante cualquier paciente con asma “difícil de tratar”. Como ya hemos visto en el apartado 1.1., asma “difícil de tratar” y asma “grave” son conceptos diferentes y diferenciarlos es crucial para un manejo adecuado de la patología.

El diagnóstico de asma grave requiere de un abordaje multidisciplinar y secuencial (figura 2); donde el primer paso es confirmar el diagnóstico de asma mediante las pruebas objetivas recomendadas por las guías clínicas vigentes, ya descritas en este apartado, con el objetivo de demostrar la variabilidad en la función pulmonar y la obstrucción al flujo aéreo.

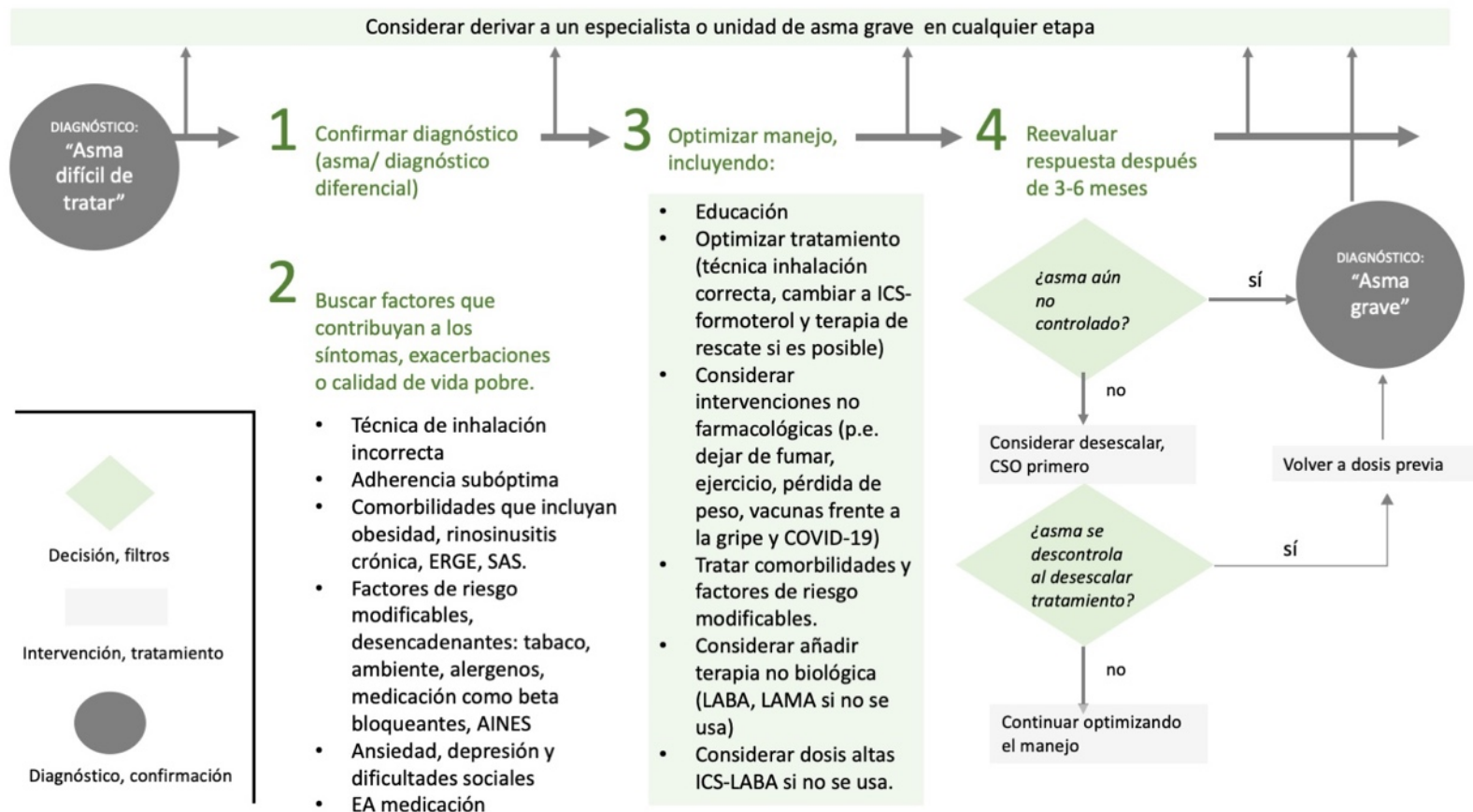


Figura 2. Abordaje secuencial del asma grave

Adaptado de *Global strategy for Asthma Management and Prevention. GINA Updated 2024* (3). AINES, antiinflamatorios no esteroideos; EA, eventos adversos; ERGE, enfermedad reflujo gastroesofágico; ICS, glucocorticoides inhalados; LABA, beta-2 adrenérgicos de larga duración; LAMA, anticolinérgicos de larga duración; SAS, apnea obstructiva del sueño.

En un segundo paso se debe verificar el empleo correcto de los dispositivos por parte del paciente, vigilar su adherencia e iniciar una búsqueda intencionada de posibles factores de riesgo reversibles y comorbilidades.

Diversas enfermedades o procesos (por ejemplo, enfermedad nasosinusal, reflujo gastroesofágico, obesidad, apnea obstructiva del sueño, intolerancia a antiinflamatorios no esteroideos [AINE], depresión u otros trastornos psiquiátricos) cuando coinciden con el asma, pueden favorecer un control insuficiente de la enfermedad. Se ha constatado que el 92 % de los pacientes con asma grave no controlada padece al menos una de éstas, siendo más prevalentes en estos pacientes que en aquellos con buen control de la enfermedad (1).

Si después de optimizar el manejo y tras seis meses de tratamiento con glucocorticoides inhalados y agonistas β 2-adrenérgicos de acción prolongada (LABA) a dosis medias-altas el asma sigue sin ser controlada, se confirma el diagnóstico de asma grave (3, 9). Las guías vigentes aconsejan derivar al paciente a unidades multidisciplinarias especializadas en asma (1, 3, 35) con el fin de identificar el mecanismo patológico subyacente e individualizar el tratamiento en función del mismo.

1.4 Fisiopatología del asma

1.4.1 Generalidades

El asma se caracteriza por un estrechamiento de la vía aérea debido a tres fenómenos interrelacionados como son la inflamación de toda la vía aérea (incluida la mucosa nasal), la hiperreactividad bronquial y los diferentes cambios estructurales de las vías respiratorias, proceso denominado “remodelado”.

El asma se considera una enfermedad inflamatoria independientemente de que haya habido una sensibilización alérgica previa (36), donde están implicadas la mayoría de las células presentes en las vías respiratorias: linfocitos T, eosinófilos, macrófagos, mastocitos, células dendríticas y células pulmonares neuroendocrinas.

El perfil inflamatorio predominante es aquel generado por la activación de los linfocitos T colaboradores (*helper*) de tipo 2 (Th2) que promueven la secreción de citocinas proinflamatorias como la interleucina (IL) 4, la IL-5, la IL-9 y la IL-13, las cuales dirigen la inflamación eosinofílica y la síntesis de IgE.

Además, los eosinófilos cuando se estimulan liberan una miríada de mediadores de inflamación, así como proteínas citotóxicas (proteína básica principal [MBP], peroxidasa del eosinófilo [EPX], proteína catiónica eosinofílica [ECP] y neurotoxina derivada de eosinófilos [EDN]), que amplifican la respuesta inflamatoria, y se relacionan con la gravedad del asma (1, 36–38).

Estos productos de degranulación de eosinófilos junto con los de la degranulación mastocitaria (prostaglandinas D2 [PGD2] y cisteinil leucotrienos [cis-LT]) son muy tóxicos para el epitelio pulmonar, al incrementar su permeabilidad vascular y provocar la contracción de la musculatura lisa de las vías aéreas, proceso conocido como hiperreactividad bronquial.

La hiperreactividad bronquial es el estrechamiento excesivo de la luz de la vía aérea ante estímulos que habitualmente generan una reacción nula o escasa. Se

caracteriza por la liberación excesiva de broncoconstrictores (PGD₂ y cis-LT) y la liberación insuficiente de lipoxina A₄ y PGE₂ (39). Puede ser basal o episódica. La basal es aquella parcial o totalmente irreversible pese al tratamiento antiinflamatorio. El grado de hiperreactividad bronquial se correlaciona parcialmente con la gravedad del asma (36).

La remodelación hace referencia a los cambios estructurales en la pared de la vía respiratoria como consecuencia de lesiones y reparaciones repetidas. Se caracteriza por una hipertrofia e hiperplasia de la musculatura lisa bronquial, hiperplasia de las células caliciformes, fibrosis subepitelial e hipersecreción de moco (1, 36).

1.4.2 Clasificación del asma: fenotipos y endotipos

Uno de los obstáculos del asma grave es su heterogeneidad, ya que es un término que engloba características visibles variables (fenotipos) y resultados (exacerbaciones, deterioro de la función pulmonar, etc.) que dependen de diferentes mecanismos subyacentes (fenotipos moleculares) impulsados por la compleja red de la respuesta inmunitaria innata y adaptativa y modulada continuamente por el micro y macro ambiente. Cuando un único mecanismo puede explicar todas las características clínicas de un único fenotipo, se habla de endotipo y su identificación logra reconocer dianas terapéuticas concretas (40).

El concepto de asma grave ha cambiado drásticamente en los últimos 25 años. Históricamente sólo se habían identificado dos formas de asma: asma intrínseco o no atópico y asma extrínseco o atópico (37, 41) refiriéndose la atopía a la sensibilización del paciente a los alérgenos y la consiguiente predisposición a desarrollar síntomas.

Wenzel, et al. (42) clasificaron a los pacientes con asma grave en eosinofílicos y no eosinofílicos, basándose en la detección o no de eosinófilos en la biopsia endobronquial y el lavado broncoalveolar, y comprobando que el número de neutrófilos no difería de forma significativa en ambos grupos.

En los últimos años se han propuesto clasificaciones basadas en diferentes fenotipos. Así, Wenzel (43) estratificó el asma en tres categorías de fenotipos atendiendo a: criterios clínicos o fisiopatológicos; los relacionados con factores o estímulos desencadenantes; y, por último, los definidos por factores patobiológicos (inflamatorios).

En relación con los fenotipos según el patrón inflamatorio, el asma se clasifica en cuatro subtipos en función de las proporciones de eosinófilos y neutrófilos en esputo inducido, a saber: eosinofílico (eosinófilos >2-3%), neutrofílico (neutrófilos >61%, aunque algunos autores adoptan un umbral superior [$\geq 76\%$ (44)]), mixto granulocítico (eosinófilos >2-3% y neutrófilos >61%) y paucigranulocítico (eosinófilos <2-3% y neutrófilos <61%) (45).

Se han llevado a cabo varios trabajos multicéntricos de gran envergadura en los que se han manejado diferentes métodos estadísticos, como el análisis de *clusters*, para identificar fenotipos de asma.

El análisis de *clusters* supone un método estadístico que mitiga los sesgos de las anteriores clasificaciones al aplicar diferentes algoritmos que integran los efectos de diversas variables como la edad de inicio, atopia, sexo, gravedad y obstrucción, entre otras. Estos trabajos son *Leicester Study* (UK), *Severe Asthma Project* (SARP), *Airway Disease Endotyping for Personalized therapeutics* (ADEPT) y *Unbiased Biomarkers for the Prediction of Respiratory Disease Outcome Consortium* (U-BIOPRED) (37).

Pese a las diferencias significativas encontradas en las cohortes examinadas, las características de la enfermedad utilizadas en cada análisis de agrupación, los enfoques computacionales y el número de *clusters* identificados, su interpretación conjunta sugiere cuatro fenotipos de asma: asma alérgica de inicio temprano leve (*Th2 eosinophilic cluster*), asma alérgica de inicio temprano moderada-grave (*Th2 mixed granulocytic cluster*), asma eosinofílica no alérgica de inicio tardío (*T2 eosinophilic cluster*) y asma no eosinofílica no alérgica de inicio tardío (*non-T2 neutrophilic cluster*) (45, 46).

Aunque los fenotipos resultantes de estos análisis tienen limitaciones en la práctica clínica, pues hay pacientes que no se ajustan a ninguno de estos grupos, respaldan el concepto de que vías biológicas únicas (o endotipos) subyacen a estos fenotipos (46–49). En definitiva, los análisis de *clusters* han llevado a definir dos fenotipos moleculares principales, asma T2-alto (detectable en el asma alérgica y eosinofílica) y T2-bajo.

Esta última dicotomía se refiere a la implicación de los linfocitos Th2 y las células innatas linfoides grupo 2 (ILC2). Ambos son productores de citocinas que, entre otras acciones, promueven la eosinofilia. Debido a la relativa facilidad de acceso a la sangre y al esputo inducido, la estratificación de los pacientes entre los fenotipos T2-alto y T2-bajo suele basarse en la detección o no de eosinofilia en la sangre o en las vías respiratorias (37, 50, 51).

La estrategia actual va dirigida a identificar el endotipo de los pacientes mediante características clínicas y biomarcadores, lo que implica definir los mecanismos moleculares que conducen a la enfermedad, incluyendo aspectos genéticos, inmunológicos e inflamatorios interrelacionados, hasta lograr un manejo personalizado de la enfermedad basado en la medicina de precisión.

1.4.2.1 Fenotipos inflamatorios moleculares: T2-alto y T2-bajo

La tipificación y el endotipado adecuados de cada paciente con asma se está convirtiendo en algo primordial para guiar las decisiones terapéuticas óptimas. Durante muchos años, se consideró que la respuesta inmunitaria adaptativa era la responsable de la fisiopatología del asma. Sin embargo, cada vez se conoce más sobre el papel que desempeña la inmunidad innata.

El asma T2-alto se caracteriza por una inflamación eosinofílica de la vía aérea y está orquestado por citocinas asociadas a los linfocitos Th2 y a las ILC2; IL-4, IL-5 e IL-13. Estas citocinas junto con los niveles de IgE en sangre, eosinófilos en sangre periférica y la FeNO se consideran biomarcadores del asma T2-alto.

El asma T2-bajo es más complejo y hasta ahora no se han identificado biomarcadores. En su mecanismo están implicados los neutrófilos y la respuesta inmune dirigidos por los linfocitos Th17 y Th1, con las citocinas IL-6, IL-17 e YKL-40 como posibles biomarcadores (45). El asma T2-bajo incluye generalmente a todos los pacientes asmáticos con ausencia de marcadores de inflamación T2 (52).

1.4.2.1.1 Asma T2-alto

Todos los fenotipos T2-alto comparten una respuesta inflamatoria tanto adaptativa (linfocitos Th2) como innata (ILC2). La mayoría de los pacientes asmáticos muestran una disfunción en la barrera epitelial, con pérdida de e-cadherina y claudin-18 (53–55). Esta reducción de la integridad facilita el acceso al estroma de agentes microbianos y no microbianos, incluidos alérgenos.

Al exponerse a estos agentes, las células epiteliales de las vías respiratorias liberan alarminas (es decir, citocinas epiteliales) como la IL-25, la IL-33 y la linfopoyetina del estroma tímico (TSLP), que van a activar a las células ILC2 y a las células dendríticas (CDs) (figura 3). Tras su activación, las CDs, en cooperación con la IL-4, cumplen una función clave en la diferenciación de las células T CD4+ naïve a células Th2. Las citocinas T2 van a impulsar el cambio de isotipo en los linfocitos B hacia la producción de IgE. Estas IgE se fijan al receptor FcεRI (receptores de alta afinidad) de la superficie de los mastocitos, induciendo la liberación de citocinas T2, histaminas, serotonina y eicosanoides (cis-leucotrienos [LT] C4 y D4 y la prostaglandina [PG] D2) (56).

Tanto las células Th2 como las ILC2 liberan grandes cantidades de las citocinas de tipo 2 (IL-4, IL-5, IL-13). La IL-5 y la IL-13 desempeñan un papel fundamental en la fisiopatología del asma y contribuyen a la génesis de moco, síntesis de IgE, fibrosis subepitelial, remodelación bronquial e hiperreactividad bronquial. La IL-5 promueve la proliferación, maduración y movilización de los eosinófilos. Los eosinófilos tienen efectos pleiotrópicos en diversas células inflamatorias, cuando se estimulan liberan cis-LT, potentes broncoconstrictores que inhiben la relajación del músculo liso, y productos de degranulación tóxicos, causando

daño en los tejidos y agravando la inflamación crónica de las vías respiratorias y provocando exacerbaciones agudas del asma.

La IL-13 induce la expresión de la enzima óxido nítrico sintasa inducible (iNOS) en las células epiteliales, lo que conduce a un aumento de la FeNO, además de provocar la hipersecreción de moco y broncoconstricción de las vías respiratorias (37, 57–60).

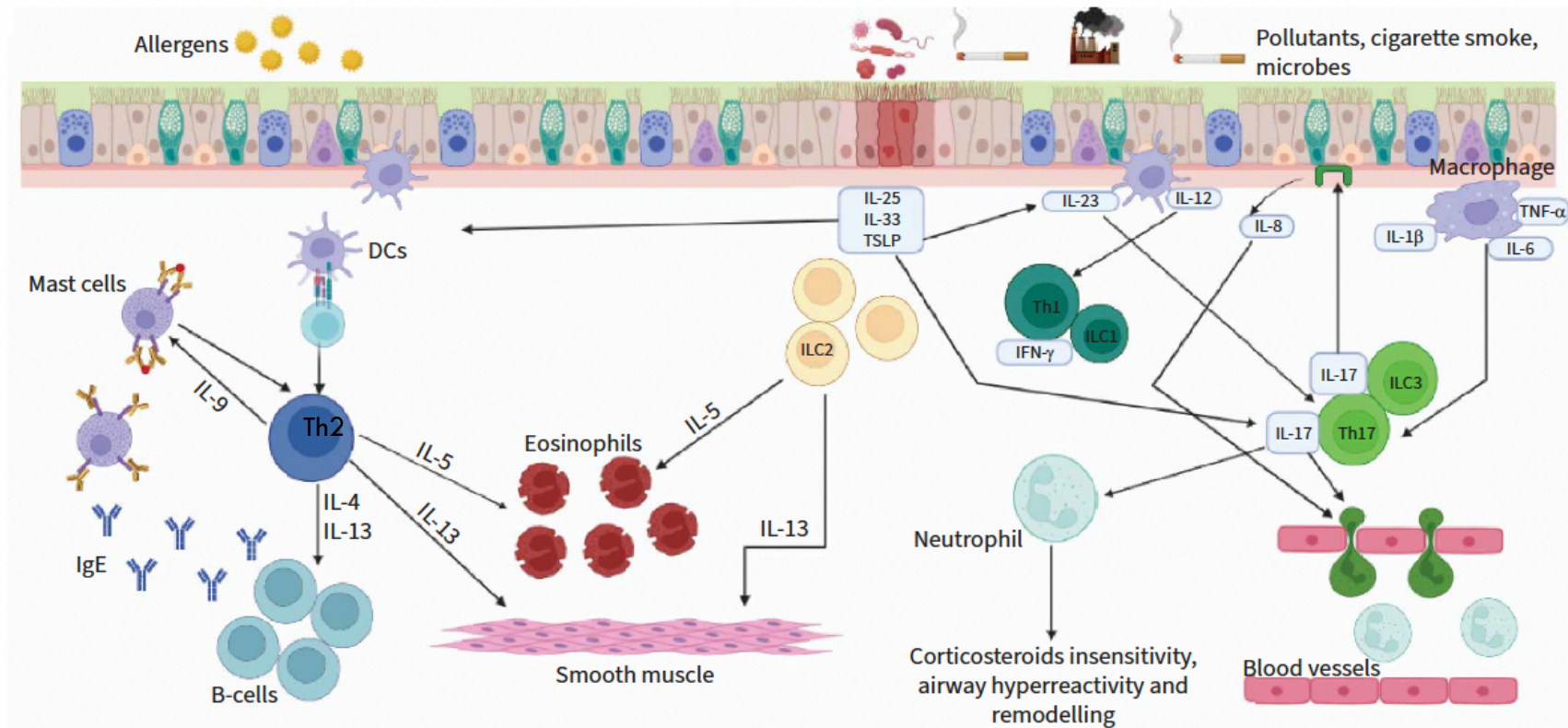


Figura 3. Representación esquemática de los mecanismos T2-alto y T2-bajo

Modificado de Ricciardolo FLM, et al. (56).

Los mecanismos de inflamación implicados en el asma T2-alto están presentes en el asma alérgica, que comienza con mayor frecuencia en la infancia (es decir, asma de inicio temprano), en el asma eosinofílica de aparición tardía y en la enfermedad respiratoria exacerbada por aspirina (EREA) (37, 56).

1.4.2.1.1 Asma alérgica de inicio temprano

Es el tipo de asma más frecuente, representa el 40-50% de los casos de asma grave, y tiene una base atópica. Se aprecia desde asma leve hasta grave y se caracteriza por tener un comienzo precoz, pruebas alérgicas positivas (cutáneas o en suero), rinitis alérgica, IgE > 100 UI/ mL, eosinofilia moderada (< 300 células/μL) y FeNO entre 30-50 ppb (37, 52, 61).

1.4.2.1.2 Asma eosinofílica de inicio tardío

Son pacientes que debutan en la edad adulta con pruebas alérgicas negativas (o positivas, pero sin concordancia clínica). Se caracteriza por eosinofilia (>300 células/μL en sangre o >3% en esputo) y tener resistencia a glucocorticoides. Suele estar asociada a rinosinusitis con pólipos nasales. Normalmente no hay evidencia de atopía, pero sí una elevada producción de IL-5 e IL-33 (37, 61). En los pacientes con asma eosinofílica de inicio tardío, la tasa de exacerbaciones se correlaciona con niveles elevados de eosinófilos en sangre (56).

1.4.2.1.3 Enfermedad respiratoria exacerbada por aspirina

Se trata de una hipersensibilidad respiratoria a los efectos inhibidores de la ciclooxigenasa 1 de los anti inflamatorios no esteroideos (AINES) o aspirina, acompañada por rinosinusitis crónica con poliposis nasal. No es considerada una enfermedad alérgica puesto que no hay una IgE específica de los AINES/aspirina. Además de la conocida vía T2, la EREA se caracteriza por una sobreproducción de cis-LT debido a la inhibición de la COX-1, lo que contribuye a la liberación de mediadores preformados (PGD₂, histamina y triptasa), junto con una alteración en la homeostasis de la PGE₂ (PG de efectos antiinflamatorios

y relajante del músculo liso bronquial) con niveles reducidos de ésta junto con los de su receptor EP2 (56). La PGE2 es clave en la inhibición de la activación de las ILC2 (37,62)

1.4.2.1.2 T2-bajo

El asma T2-bajo cursa sin eosinofilia, ni en sangre periférica ni en esputo. Con frecuencia muestra perfil paucigranulocítico o neutrófilo, con niveles bajos de FeNO y una peor respuesta a los glucocorticoides inhalados y orales que los asmáticos con predominio T2.

El asma T2-bajo se ha relacionado con la activación de las células Th1 y/o Th17. Alérgenos, contaminantes, humo de tabaco, virus y bacterias pueden dañar y estimular el epitelio de las vías respiratorias, que libera TSLP, IL-33, IL-25 y citocinas como la IL-8 que actúan como quimioatrayentes de neutrófilos.

Los macrófagos y las CDs provocan el reclutamiento de neutrófilos y la liberación de citocinas proinflamatorias por parte de las células Th17/ILC3 y Th1/ILC1 (figura 3). Las Th17 se caracterizan por la producción de IL-17A, IL-17F e IL-22, que contribuyen a la resistencia a los glucocorticoides, el reclutamiento de neutrófilos a las vías respiratorias, metaplasia de células mucosas, hiperplasia de la masa muscular lisa de las vías respiratorias e hiperreactividad bronquial (37, 52, 56, 61).

Los fenotipos asociados al asma T2-bajo se han clasificado en función de características clínicas que incluyen obesidad, tabaco y edad (56).

1.4.2.1.2.1 Asma relacionada con el tabaco

Se caracteriza por un deterioro acelerado de la función pulmonar, un control deficiente del asma y un aumento en el número de exacerbaciones. Aunque los mecanismos subyacentes no estén definidos, es conocida la implicación del estrés oxidativo que media en las modificaciones epigenéticas que causan la

activación de neutrófilos y macrófagos. El asma relacionada con el tabaco se asocia a una inflamación de tipo T2-baja. Un trabajo reciente (63) mostró que los fumadores asmáticos con obstrucción irreversible del flujo de aire tenían una función pulmonar más baja, y una mayor prevalencia de enfisema que los no fumadores con obstrucción irreversible del flujo de aire. Además, solo los fumadores asmáticos mostraron una correlación entre el porcentaje de neutrófilos en el esputo y el porcentaje de enfisema, lo que sugiere un papel patogénico de los neutrófilos en este fenotipo (56). Los pacientes fumadores/exfumadores también tienen un mayor riesgo de sensibilización a alérgenos y aumento de la IgE (37).

1.4.2.1.2.2 Asma relacionada con la obesidad

La obesidad se asocia con frecuencia con el asma no alérgica, especialmente en la edad adulta y en mujeres. El asma en personas obesas se relaciona con formas graves de asma, a menudo resistente a los glucocorticoides, y con alteraciones de las características clínicas y funcionales como la hiperreactividad de las vías respiratorias, que puede mejorar con la pérdida de peso (56). Se ha descrito la participación de las vías Th17 y las citocinas IL-22 e IL-6. Esta última ha demostrado recientemente causar inflamación sistémica en un subgrupo de pacientes con obesidad y asma grave (37).

1.4.2.1.2.3 Asma de inicio en la edad avanzada

La edad de comienzo del asma es un factor pronóstico importante de la enfermedad. Aunque no existe consenso, el punto de corte para el diagnóstico del asma de inicio en la edad avanzada en general se sitúa en más de 65 años (3, 37, 56) Con el avance de la edad se objetivan cambios tanto a nivel de la caja torácica como de la función pulmonar, la cual disminuye. Aunque los mecanismos patológicos no están del todo claros, datos recientes sugieren que este grupo de pacientes tienen un aumento de neutrófilos en el esputo secundario a una inflamación de tipo Th1 y Th17 (37, 45).

1.4.3 Biomarcadores

Los biomarcadores se miden y evalúan objetivamente como indicadores de procesos biológicos normales, procesos patógenos o respuestas farmacológicas a una intervención terapéutica (64). Por tanto, pueden ayudar a la elección del tratamiento, predecir la respuesta a éste o evaluar la misma.

En el asma T2-alto, el biomarcador por excelencia es el aumento de eosinófilos en la vía aérea, aunque también se utilizan el recuento de eosinófilos en sangre periférica o en esputo, el FeNO, la IgE sérica y la periostina sérica (37, 65).

Los eosinófilos son fundamentales en la inflamación tipo T2; la inflamación eosinofílica de la vía aérea se encuentra en el 40-60% de los pacientes con asma grave (37). El recuento de eosinófilos en esputo es considerado el *gold standard* de los biomarcadores en la inflamación tipo T2, pero se trata de un proceso invasivo e incómodo para el paciente, por lo que en la práctica rutinaria se emplea el recuento de eosinófilos en sangre periférica.

La buena correlación entre el recuento de eosinófilos en esputo y en sangre es controvertida puesto que, aunque en diversas investigaciones (66) se observó una relación positiva significativa en el recuento de ambos, el poder predictivo de la eosinofilia para el recuento de eosinófilos en esputo era escaso.

Así, mientras que varios artículos han demostrado que el tratamiento del asma guiado por los niveles de eosinófilos en esputo (objetivo terapéutico <2%) disminuye la frecuencia de exacerbaciones (37, 67–71), estos resultados no se pueden extrapolar a los valores de eosinófilos en sangre (71, 72).

Más allá del diagnóstico del asma T2-alto, monitorizar los niveles de eosinófilos en sangre periférica tampoco refleja la respuesta a los tratamientos biológicos, puesto que, aunque se ha observado una relación entre la reducción de eosinófilos en sangre con fármacos dirigidos contra la IL-5 y la disminución de la frecuencia de exacerbaciones (73), la supresión de la eosinofilia no se correlaciona siempre con la respuesta clínica. Por ejemplo, la sobreproducción

de tapones de moco está relacionada con la gravedad de la obstrucción de la vía aérea, la detección de eosinófilos en el esputo y la EPX. La proteína EPX es liberada por los eosinófilos tras ser activados y es capaz de alterar la fluidez de la mucina y formar tapones de moco. Sin embargo, la relación entre el nivel de eosinófilos y la presencia de tapones de moco no está del todo resuelta, pues se ha visto que una reducción en la eosinofilia no refleja una mejoría en los mismos (74).

No obstante, sí se evidencia una estrecha relación entre la eficacia del tratamiento con fármacos monoclonales dirigidos contra la IL-5, la IL-4 y la IL-13, y el recuento de eosinófilos en sangre, pero no en el esputo, antes del inicio de tratamiento (69, 71). De hecho, estos fármacos evidencian una mayor eficacia en los pacientes con niveles elevados de eosinófilos en sangre en el último año y en el momento de inicio de tratamiento (75–78). Esos valores no se han recogido en las indicaciones de sus fichas técnicas, que definen como condición de uso autorizada «asma eosinofílica grave no controlada», «asma eosinofílica grave refractaria» o «asma grave con inflamación de tipo 2 caracterizada por eosinófilos elevados en sangre» (79–82); sin embargo, sí se han reflejado en los algoritmos de decisión de las guías clínicas (1, 3, 58), en los Informes de Posicionamiento Terapéutico (IPT) de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), y en los criterios de financiación en España (83).

Aunque no hay establecido un valor de referencia estandarizado, los algoritmos de tratamiento contemplan, para guiar el inicio de terapia biológica dirigida contra la IL-5, unos umbrales de eosinofilia de ≥ 150 o $\geq 300/\mu\text{l}$, dependiendo de la autoridad sanitaria (1, 3, 84).

Las pruebas de correlación contradictorias entre los valores de eosinófilos en sangre y en esputo (66) ponen de manifiesto la necesidad de establecer unos puntos de corte precisos, aunque no estáticos, puesto que se pueden ver reducidos por el uso de glucocorticoides sin que quede mermado el beneficio clínico. Por ello, es recomendable revisar los valores históricos en cada paciente.

No hay evidencia suficiente que respalde el uso de FeNO como predictor de riesgo de exacerbaciones (85). Sin embargo, ya se ha abordado en el punto 1.3. su utilidad en la ayuda al diagnóstico; niveles superiores a 50 ppb en adultos sugieren inflamación eosinofílica y sensibilidad a glucocorticoides (37). Además, en combinación con unos niveles elevados de eosinófilos en sangre, un FeNO alto es considerado factor de riesgo de hiperreactividad bronquial y asma no controlada. Aunque diversos trabajos han puesto de manifiesto la falta de asociación entre el FeNO basal y la respuesta a las terapias dirigidos contra la IL-5 (86–90), su determinación accesible, no invasiva y reproducible, hace recurrente su inclusión en los algoritmos de tratamiento.

Los alérgenos son antígenos ambientales capaces de generar IgE específicas. Las IgE séricas, junto con las pruebas cutáneas de alergia, se manejan como marcadores de atopía.

La relación entre atopía y asma se ha evidenciado desde hace tiempo. Sin embargo, el hecho de que un alérgeno sea el responsable de la sintomatología asmática del paciente depende de diversos factores como el tipo de alérgeno, la dosis, la vía, así como la reactividad de las vías respiratorias del sujeto en un momento determinado (91). Así, un test positivo de atopía aumenta las probabilidades de asma alérgica y, aunque su medición esté recomendada en la práctica clínica, no es imprescindible para efectuar el diagnóstico.

Además, mientras que la IgE sérica está estrechamente relacionada con el riesgo de asma, los niveles basales de IgE total coinciden en gran medida entre sujetos atópicos y no atópicos. La IgE total tampoco se relaciona con la respuesta al tratamiento o los resultados clínicos de las terapias dirigidas a bloquear la acción de la IgE (3, 69, 91–95).

La periostina es una proteína con un papel fundamental en la fibrosis subepitelial y en el remodelado de tejidos. Aunque su expresión está sustancialmente regulada por las citocinas T2, IL-4 e IL-13, su elevación no es específica del asma. Esto se debe a que, al ser producida también por otros tipos celulares, se

encuentra elevada en otras patologías no relacionadas con Th2, tales como neoplasias, enfermedades infecciosas o autoinmunes, entre otras (96).

A raíz de un ensayo clínico en 2011 de Corren, et al. (97) y de la publicación de Jia, et al. (98), la periostina sérica se posicionó como predictor de la eosinofilia en esputo inducido. Sin embargo, hallazgos posteriores no mostraron relación significativa entre ellos (96, 99). No obstante, la periostina sí resulta útil en la diferenciación de inflamación T2 entre pacientes con distintas enfermedades obstructivas crónicas de la vía aérea, como asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) o solapamiento de asma-EPOC (ACO, por sus siglas en inglés *Asthma COPD Overlap*).

Los pacientes con asma T2-alto muestran mayor recuento de eosinófilos en sangre y esputo, FeNO e IgE sérica que aquellos con T2-bajo. Esta diferencia no se observa en el caso de la periostina: sus valores en pacientes asmáticos T2-alto y T2-bajo e incluso sujetos sanos se superponen; por lo que no debe usarse como biomarcador de asma T2-alto (105, 106).

Pese a ello, las investigaciones clínicas actuales siguen explorando el papel de la periostina como posible biomarcador de respuestas terapéuticas en pacientes asmáticos (37, 102).

Los biomarcadores actuales nos permiten dicotomizar a los pacientes en dos grupos: T2-alto y T2-bajo. Mientras que el tratamiento del asma T2-alto guiado por biomarcadores ha resultado beneficioso, por el contrario, y, hasta la fecha, no se han descrito biomarcadores del asma de T2-bajo o neutrofílica (108).

Aunque cabría esperar que todos los biomarcadores de la inflamación T2 coincidieran, lo cierto es que son independientes debido a la heterogeneidad en los mecanismos fisiopatológicos del asma (104). Así, un único biomarcador por sí solo no es capaz de definir un fenotipo, será la combinación de varios biomarcadores la que nos permita reconocer endotipos y guiar la elección de tratamientos.

Sin embargo, aunque aún no se dispone de marcadores con evidencia suficiente que ayuden a la elección de uno u otro fármaco ante un paciente con asma grave

con componente eosinofílico (20), hoy por hoy, la eosinofilia periférica es el biomarcador que orienta la indicación de los fármacos monoclonales cuya diana terapéutica es la IL-5, basándose en los valores medios de las poblaciones que obtuvieron mayor beneficio en los trabajos (105).

1.4.4 El papel de la IL-5

La detección de recuentos elevados de eosinófilos tanto en la sangre periférica como en el esputo es una característica común del asma T2-alto.

Los eosinófilos son los causantes de la inflamación sostenida característica de los pacientes con fenotipo T2-alto, ejerciendo su actividad perjudicial a través de la degranulación, citolisis y liberación de, entre otras, la citocina IL-5. Esta citocina es a su vez el principal mediador de la inflamación eosinofílica, pues es la principal involucrada en la maduración, proliferación y activación de los eosinófilos.

La IL-5, cuyas principales fuentes celulares son los linfocitos Th2 e ILC2, es capaz de movilizar los eosinófilos desde la médula ósea a los tejidos periféricos durante la inflamación además de intervenir en la inducción de la remodelación de la vía respiratoria.

La IL-5 ejerce su efecto uniéndose a la cadena α de su receptor (IL-5R α) expresado en la superficie de basófilos y eosinófilos. Cuando la IL-5 está ausente, la IL-5R α forma un complejo con la tirosina quinasa intracelular Janus quinasa (JAK) 2, mientras que la subunidad βc se asocia con JAK1. Cuando la IL-5 está presente, se une a la IL-5R α formando un complejo responsable de la activación de una intrincada red de vías de señalización.

La formación del complejo IL-5/IL-5R α activa secuencialmente la JAK1-2 que a su vez estimulan otros transductores de señal y activadores de la transcripción (STAT) y las funciones transcripcionales de muchos genes implicados en la

proliferación de eosinófilos: proteína cinasa activada por mitógeno, p38MAPK; Ras; fosfoinositol 3-cinasas, PI3K; y factor nuclear κ B, NF- κ B.

En definitiva, la activación de esta compleja red de señalización intracelular supone la estimulación de genes diana específicos que conducen a la maduración, supervivencia y activación de los eosinófilos (54, 111–113).

Teniendo en cuenta estas consideraciones, es lógico que la IL-5 sea un objetivo terapéutico crucial para los tratamientos biológicos contra el asma. En la actualidad, tres fármacos biológicos dirigidos a la vía IL-5/5-R α (mepolizumab, reslizumab y benralizumab) están aprobados para el tratamiento de pacientes con asma eosinofílica grave.

1.4.5 Factores de riesgo

Se han asociado más de cien genes diferentes con el asma y la lista sigue aumentando. Los genes de susceptibilidad al asma se dividen principalmente en tres categorías relacionadas con 1) el funcionamiento del sistema inmunitario, 2) la biología y función de la mucosa y 3) la función pulmonar y expresión de la enfermedad (114).

El asma se trata, pues, de un trastorno poligénico y multifactorial, lo que significa que son muchos los factores que contribuyen a su desarrollo.

Se debe diferenciar entre factores asociados a la aparición del asma y aquellos desencadenantes de sus síntomas y exacerbaciones. Entre los factores implicados en el desarrollo del asma distinguimos factores perinatales, factores relacionados con el huésped, factores ambientales y algunos fármacos.

Ciertos factores perinatales pueden actuar como factores protectores, como la composición de ácidos grasos de la dieta materna. El consumo de ácidos grasos poliinsaturados omega 3 durante la gestación se ha asociado a un menor riesgo de desarrollar asma en la adolescencia (110). Los suplementos de vitamina D en el neonato, la lactancia y la edad de la madre son también factores protectores (1, 116); mientras que el consumo de tabaco durante la gestación, el nacimiento por cesárea, la prematuridad o la función pulmonar reducida en el neonato son factores perinatales que influyen negativamente en la aparición del asma.

Entre los factores relacionados con el huésped destaca la obesidad, pues favorece un estado proinflamatorio que afecta negativamente en los síntomas del asma además de tener relación causal en la patogénesis del asma de inicio tardío (112).

Los factores ambientales pueden afectar a cualquier edad del paciente: tabaco, aeroalérgenos, alérgenos laborales, infecciones respiratorias y, particularmente, la contaminación ambiental, que actúa tanto como factor relacionado con la aparición del asma como desencadenante de sus exacerbaciones.

Algunos hongos y virus respiratorios actúan como factores desencadenantes del asma y sus agudizaciones, también fármacos como antibióticos, beta bloqueantes, AINES y el ácido acetil salicílico (AAS).

Los factores laborales se asocian al desarrollo de asma ocupacional, siendo responsables del 10 al 25% de los casos de asma en adultos. Se distingue entre asma ocupacional inmunológica o no inmunológica en función de si se objetiva sensibilización previa al agente específico o irritante, o no (1, 3).

Un mal control de la enfermedad es un importante factor de riesgo para exacerbaciones. La guía GINA (3) recoge, además de este, otros factores de riesgo como el uso de tres o más inhaladores de 200 dosis de SABA al año, la mala adherencia o técnica, la no prescripción de glucocorticoides inhalados, los problemas psicológicos o socioeconómicos importantes, una función pulmonar disminuida (FEV1 <60%) o una respuesta broncodilatadora elevada, biomarcadores inflamatorios elevados como eosinófilos en sangre y FeNO y, por último, haber estado alguna vez intubado o en la unidad de cuidados intensivos por asma, o haber tenido una o más exacerbaciones graves en los últimos 12 meses.

1.5 Abordaje del asma grave

El diagnóstico de la patología supone determinar el fenotipo de la misma para lograr un tratamiento individualizado, así como identificar los factores y comorbilidades que contribuyen a un control inadecuado de la enfermedad.

El objetivo del tratamiento del asma grave es mantener un control de la enfermedad, prevenir sus exacerbaciones, disminuir la mortalidad asociada, así como evitar los efectos adversos de la medicación.

Un manejo adecuado de la enfermedad conlleva un diagnóstico correcto, el seguimiento de su evolución y la elección del mejor tratamiento disponible.

1.5.1 Historia

En los años 80 el asma se consideraba una enfermedad con síntomas recurrentes e incapacitantes, y con una alta tasa de mortalidad asociada. Aún estaba por determinar el papel de los glucocorticoides en el manejo del asma, pero las primeras guías de abordaje se remontan a esa década, fundamentadas en recomendaciones de expertos basadas en la gravedad de la patología (113).

En 1989 el *National Heart, Lung and Blood Institute* (NHLBI) y el Programa Nacional de Educación y Prevención del Asma (NAEPP) reunieron a dos paneles de expertos para recopilar información sobre el diagnóstico y tratamiento del asma basado en avances científicos. El primer informe fue publicado en 1991, incluyendo una clasificación del asma, su manejo y su gravedad en función de los síntomas, el uso de fármacos de rescate y la limitación de la vía aérea.

En 1990, con posteriores actualizaciones en 1993 y 1995, la *British Thoracic Society* (BTS) elaboró su propia guía de manejo de asma en adultos, haciendo énfasis en su diagnóstico y tratamiento e introduciendo el concepto de los cinco escalones de tratamiento del asma. Las guías canadienses se publicaron también en 1990, con una revisión en 1999 que abordaba el control y gravedad del asma.

GINA, fundada en 1993, engloba una red de organizaciones de salud pública y sociedades médicas. Su primer informe, publicado en 1995 y titulado *A Global Strategy for Asthma Management and Prevention*, ha sido desde 2002 actualizado anualmente y ha servido de base para las directrices sobre el asma en muchos países del mundo (114).

A finales de la década de los 90, estas guías pasaron de una clasificación y abordaje de la patología fundamentada en la opinión de expertos a una sustentada en la evidencia científica. Este cambio, junto a la clasificación y manejo de la patología basados en el nivel de control de la misma (115), representó un gran avance en la calidad de sus recomendaciones.

1.5.2 Abordaje actual

Han pasado 30 años desde que se redactaron las primeras directrices sobre el asma y esta se identificara como una enfermedad asociada a la inflamación de las vías respiratorias. Esto condujo a un uso mucho más extendido de los glucocorticoides inhalados en lugar de dosis repetidas y regulares de agonistas β 2-adrenérgicos de acción corta (SABA) como tratamiento basal. Este cambio supuso un beneficio para muchos pacientes, pues un empleo excesivo de SABA, como hemos visto en el punto 1.4.5, aumenta el riesgo de exacerbaciones.

El tratamiento farmacológico del asma se clasifica en medicamentos de mantenimiento o controladores y medicamentos de alivio o rescate. Los controladores se deben administrar durante largos periodos de tiempo, ajustándose de forma continua hasta lograr el control de la enfermedad. Actúan disminuyendo la inflamación y sus efectos; reduciendo los síntomas del asma, la hiperreactividad bronquial, así como la frecuencia y gravedad de las exacerbaciones. Este grupo engloba los glucocorticoides inhalados, glucocorticoides orales, agonistas β 2-adrenérgicos de acción prolongada (LABA), antagonistas de los receptores de los leucotrienos (ARLT), tiotropio y los anticuerpos monoclonales. La teofilina estaba englobada dentro de este grupo hasta que en 2022 la guía GINA (116) la eliminó del arsenal terapéutico recomendado. Las dosis empleadas de los fármacos controladores son relativamente bajas y se deben optimizar para minimizar sus efectos adversos (116).

Los medicamentos de rescate se manejan a demanda para tratar de forma rápida la broncoconstricción, las exacerbaciones y la prevención de síntomas inducidos por ejercicio físico. Distinguimos los SABA y los anticolinérgicos de acción corta inhalados. Un aumento en el consumo de medicamentos de rescate obliga a revisar el tratamiento de mantenimiento.

Las actuales guías de tratamiento (1, 3, 12) proponen un tratamiento escalonado de la patología que consiste en un aumento progresivo tanto de dosis como de número de fármacos hasta alcanzar y mantener el control, teniendo siempre en

cuenta medidas no farmacológicas, la adhesión y los factores de riesgo modificables.

El tratamiento farmacológico del asma grave requiere múltiples fármacos a altas dosis para lograr su control. Los glucocorticoides inhalados constituyen el tratamiento de elección para el control a largo plazo del asma. En los casos más graves se emplean dosis elevadas de glucocorticoides inhalados junto con LABA.

Los escalones terapéuticos cinco y seis de la GEMA y cinco de la GINA incluyen como terapia de elección del asma grave la combinación de glucocorticoides inhalados y LABA inhalados a dosis elevadas, junto con un LAMA (preferentemente tiotropio) y/o antileucotrieno y/o azitromicina en caso de control insuficiente (1, 3, 110). Aunque no hay suficiente evidencia en el uso generalizado de macrólidos para la reducción de exacerbaciones, se puede ofrecer a aquellos pacientes mal controlados con glucocorticoides inhalados y LABA independientemente de su fenotipo (117).

Si persiste el mal control, los glucocorticoides orales están indicados como último escalón terapéutico. Siempre a las menores dosis eficaces y el mínimo tiempo posible, debido a su frecuente asociación con efectos adversos (osteoporosis, diabetes, hipertensión arterial, obesidad y deterioro de la función renal entre otros). Para aquellos pacientes con insensibilidad a los glucocorticoides orales, la administración intramuscular de triamcinolona parece ser una opción para mejorar el control de la enfermedad al reducir la eosinofilia en esputo, incrementar la función pulmonar y prevenir las exacerbaciones (1, 110).

Los escalones seis de la GEMA (1) y cinco de la GINA (3) recomiendan considerar en aquellos pacientes con asma grave no controlada y exacerbaciones frecuentes, la adición de un anticuerpo monoclonal. En el caso de asma grave no controlada alérgica, un anti-IgE (omalizumab). En asma grave no controlada eosinofílica, con o sin alergia, un anticuerpo monoclonal dirigido contra la IL-5 (reslizumab o mepolizumab) o su receptor IL-5R α (benralizumab). Dupilumab, dirigido contra la cadena alfa del receptor de la IL-4, es recomendado

en pacientes con asma grave no controlada con eosinófilos y/o FeNO elevado o en aquellos que requieren mantenimiento con glucocorticoides orales. Por último, tezepelumab, dirigido contra la linfopoyetina estromal tímica (TSLP), es el anticuerpo monoclonal más reciente y ha sido aprobado como tratamiento de mantenimiento para todos los pacientes con asma grave que no están adecuadamente controlados a pesar de la administración de glucocorticoides inhalados a dosis altas en combinación con otro medicamento para el tratamiento de mantenimiento.

1.5.3 Terapia biológica

Las células plasmáticas se desarrollan a partir de las células B. Estas últimas son el centro del sistema inmunitario adaptativo humoral y son las responsables de producir inmunoglobulinas (Ig) específicas de antígenos, conocidas como anticuerpos. Cada clon de células plasmáticas origina un único e idéntico tipo de anticuerpo.

En 1975 Milstein y Köhler (118) revolucionaron la inmunología, y fueron posteriormente galardonados en 1984 con el Nobel de Medicina, al descubrir los anticuerpos monoclonales (mAb). Su descripción de la técnica del hibridoma consistía en fusionar un linfocito B con una célula de mieloma de ratón dando lugar a un hibridoma capaz de liberar inmunoglobulinas específicas en grandes cantidades: los anticuerpos monoclonales.

Esta nueva tecnología que logra fabricar cantidades ilimitadas de un solo anticuerpo frente a un antígeno ha proporcionado una herramienta de inmenso potencial para el diagnóstico y tratamiento de patologías neoplásicas, autoinmunes, infecciosas o inflamatorias, entre otras.

Inicialmente los anticuerpos monoclonales eran de origen murino, pero las técnicas de ingeniería genética consiguieron obtener hibridomas que generan anticuerpos monoclonales quiméricos con una Fab (*Fragment antigen-binding*) murina y una Fc (*Crystalizable Fragment*) humana. Las limitaciones de los anticuerpos monoclonales murinos son su corta semivida plasmática y la expresión, en ocasiones, de anticuerpos humanos anti-murinos, capaces de

inducir reacciones anafilácticas y reducir la efectividad del tratamiento. Actualmente las técnicas de biología molecular e ingeniería de proteínas consiguen sintetizar tanto anticuerpos monoclonales humanizados como anticuerpos monoclonales completamente humanos, con una inmunogenicidad muy reducida o nula, minimizando sus efectos secundarios y aumentando su potencia (119).

Desde la autorización en 2003 por la FDA (*Food and Drug Administration*, por sus siglas en inglés) del primer anticuerpo monoclonal para el tratamiento de asma persistente de moderada a grave, el omalizumab, el número de fármacos biológicos disponibles para esta patología es creciente.

Las estrategias para la obtención de los anticuerpos monoclonales en el tratamiento de asma grave comienzan con la selección de dianas terapéuticas de interés: las IgE y las citocinas tipo 2.

La comercialización en 2006 del anticuerpo monoclonal humanizado omalizumab para el asma grave no controlada alérgica, ayudó a entender la relevancia de la IgE en los mecanismos fisiopatológicos del asma alérgica. Este actúa bloqueando la unión IgE a los receptores de IgE de alta afinidad (FceRI) en la superficie de mastocitos y basófilos y reduciendo los niveles de IgE libre en suero. Omalizumab demuestra, tanto en los ensayos pivotaes como en los trabajos en vida real, una reducción en el consumo de glucocorticoides inhalados en pacientes que los reciben a altas dosis, una disminución de la tasa de exacerbaciones y una mejora en la función pulmonar (52). Sin embargo, en el estudio STELLAIR en pacientes con asma grave alérgica solo el 70% de los niños y adultos tratados con omalizumab respondieron al tratamiento (120).

La complejidad de la fisiopatología del asma grave y, por tanto, sus potenciales dianas terapéuticas, condujeron a la investigación y desarrollo de otros anticuerpos monoclonales con efecto anti-IL-5. De hecho, en los últimos diez años el mayor avance en el tratamiento de asma ha sido el desarrollo de fármacos biológicos para pacientes con asma grave no controlada con

glucocorticoides inhalados a dosis altas en combinación con otro medicamento (74).

Actualmente en España están autorizados tres mAb que bloquean la IL-5 como tratamiento adicional en pacientes adultos con asma grave no controlada eosinofílica: mepolizumab (2015), reslizumab (2016) y benralizumab (2018). Todos ellos han demostrado una reducción de al menos 50% de las exacerbaciones, mejora de la función pulmonar y de la calidad de vida en pacientes con recuentos elevados de eosinófilos (74).

Otro agente, el dupilumab (disponible desde 2019 para dermatitis atópica y desde 2022 para la indicación de asma grave), dirigido contra la subunidad del receptor alfa de la IL-4, bloquea la señalización tanto de la IL-4 como de la IL-13. Está autorizado en pacientes con asma grave no controlada con inflamación de tipo 2, alérgica o no alérgica, restringiendo la financiación al tratamiento de pacientes con niveles de eosinófilos ≥ 300 o $\text{FeNO} \geq 50$, o pacientes con eosinófilos ≥ 150 y < 300 pero con más de dos exacerbaciones graves en el último año o más de una exacerbación grave que requiera hospitalización, o pacientes con uso crónico de glucocorticoides orales (12).

Los anticuerpos monoclonales aprobados hasta la fecha están dirigidos a pacientes con asma T2-alto. Sin embargo, el último mAb en incorporarse al arsenal terapéutico para asma grave no controlada en España, tezepelumab (2022), actúa bloqueando la TSLP. Tezepelumab ejerce su actividad a nivel de la inmunidad innata, regulando la actividad de las células ILC2, y a nivel de la inmunidad adaptativa, regulando las células presentadoras de antígeno. Esto hace que abarque un mayor campo de acción y haya demostrado su eficacia en pacientes con asma grave no controlada con independencia de su fenotipo o del recuento de eosinófilos o valores de FeNO (121).

En la última década hemos sido testigos de avances significativos en la identificación de las vías de la inflamación que contribuyen a la fisiopatología del asma, con el consiguiente desarrollo, aprobación y utilización de diferentes terapias biológicas, con distintos mecanismos de acción, para el tratamiento del

asma grave. En esta tesis nos centraremos en las terapias biológicas dirigidas contra la IL-5 (mepolizumab o reslizumab) o su receptor IL-5R α (benralizumab).

1.5.3.1 Terapias dirigidas a la señalización anti IL-5

Como se ha mencionado en apartados anteriores, los eosinófilos ejercen funciones tanto inmunomoduladoras como proinflamatorias. En el asma T2-alto los eosinófilos son reclutados desde el torrente sanguíneo hasta el pulmón, donde se activan por la IL-5 liberada por las células Th2.

La IL-5 representa la citocina clave para mediar la maduración de los eosinófilos en la médula ósea, además, los moviliza desde ésta durante la inflamación alérgica e impulsa su activación, proliferación y supervivencia en los tejidos periféricos (52).

Los glucocorticoides son capaces de inducir la apoptosis de los eosinófilos, sin embargo, el asma eosinofílica grave puede ser resistente tanto a los glucocorticoides inhalados como a los sistémicos. Esto puede deberse a una cantidad excesiva de IL-5 capaz de superar la capacidad pro-apoptótica de estos fármacos sobre los eosinófilos (111, 126).

Las nuevas terapias biológicas en pacientes con asma grave T2-alto aprovechan la relación entre eosinófilos e IL-5 y han sido autorizadas como tratamiento adicional en el asma eosinofílica refractaria grave en pacientes adultos, a pesar de la administración de glucocorticoides inhalados en dosis altas y otro controlador.

1.5.3.1.1 Mepolizumab

Mepolizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado (IgG1, kappa) que actúa sobre la IL-5 humana inhibiendo su actividad mediante 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 eosinófilos.

Se ofrece como polvo para solución inyectable que se administra por vía subcutánea. La dosis recomendada es de 100 mg que debe administrarse una vez cada cuatro semanas.

Los ensayos clínicos aleatorizados (ECA) y, posteriormente, las investigaciones en vida real han confirmado su eficacia en términos de reducción de exacerbaciones. Se observó una reducción mayor en los subgrupos de pacientes con niveles plasmáticos basales de eosinófilos más elevados ($\geq 500/\mu\text{l}$), aunque también se ha apreciado eficacia en pacientes con ≥ 300 eosinófilos/ μl en sangre en el último año o con ≥ 150 eosinófilos/ μl en el momento del tratamiento, pero con controles históricos de eosinofilia. Asimismo, tiene efecto ahorrador de glucocorticoides orales, mejora de la función pulmonar e incrementa la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) (123) (figura 4).

En España su financiación está restringida a pacientes con asma eosinofílica refractaria grave con recuentos de eosinófilos ≥ 500 células/ μl o con niveles de eosinófilos menores de 500 células/ μl , pero con más de dos exacerbaciones graves en el último año o una que requiera hospitalización, ingreso en la UCI o ventilación mecánica. Se define como exacerbación grave aquella que requiera el uso ≥ 2 ciclos de glucocorticoides orales o sistémicos o aumento de la dosis de mantenimiento del mismo durante al menos tres días (124).

1.5.3.1.2 Reslizumab

Reslizumab es un anticuerpo monoclonal que comparte mecanismo de acción con el mepolizumab. Se fusiona específicamente a la IL-5 impidiendo su unión a la superficie de los eosinófilos, lo que da lugar a una reducción en la producción y supervivencia de los mismos.

Se entrega como concentrado para solución para perfusión y se administra por vía intravenosa. La dosis ha de ajustarse en función del peso corporal, siendo la posología recomendada de 3 mg/kg de peso cada cuatro semanas.

Su inclusión en la prestación sanitaria en España se restringe a pacientes con asma eosinofílica refractaria grave con recuentos de eosinófilos $\geq 500/\mu\text{l}$ y pacientes con asma eosinofílica grave y refractaria con niveles de eosinófilos entre 400-500/ μl , con más de dos exacerbaciones graves en el último año. A diferencia de los anteriores, en pacientes con niveles de eosinófilos menores de 400/ μl , reslizumab no ha demostrado ser superior a placebo en cuanto a mejora de la función pulmonar (125).

Los trabajos de la fase clínica (126, 127) han puesto de manifiesto la disminución de las exacerbaciones, incremento en la calidad de vida y una mayor mejoría en el FEV₁ que otros mAbs, si bien debe tenerse en cuenta en la valoración de este último parámetro que las poblaciones de los diferentes trabajos no fueron exactamente superponibles (12).

1.5.3.1.3 Benralizumab

Benralizumab es un anticuerpo monoclonal antieosinófilos, humanizado y afucosilado (IgG1, kappa). Se une con gran afinidad y especificidad a la subunidad alfa del receptor de la interleucina humana 5 (IL-5R α), expresado específicamente en la superficie de eosinófilos y basófilos. La ausencia de fucosa en el dominio Fc de benralizumab determina una gran afinidad por los receptores Fc γ RIII en las células NK, causando apoptosis de eosinófilos y

basófilos mediante un refuerzo de la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos.

Se patenta como solución inyectable que se administra por vía subcutánea. La dosis recomendada es de 30 mg cada cuatro semanas durante las tres primeras dosis y, tras éstas, cada ocho semanas (125).

Benralizumab ha demostrado su eficacia en cuanto a la reducción de exacerbaciones graves, particularmente en la subpoblación con ≥ 300 eosinófilos/ μl en sangre y antecedentes de tres o más exacerbaciones en el año anterior; incremento de la función pulmonar y control de síntomas; y efecto ahorrador de glucocorticoides orales en diversos ECAs (123) (figura 4). En las investigaciones de fase III se identificaron varios factores clínicos basales asociados con una mayor eficacia de benralizumab, que eran independientes del recuento de eosinófilos en sangre. Estos comprendían el uso de glucocorticoides orales; el antecedente de poliposis nasal; $\text{FVC} < 65\%$ antes de broncodilatador; las exacerbaciones frecuentes, y que la enfermedad se iniciara en la edad adulta (12). En España tiene la misma restricción en su financiación que mepolizumab.

Biológico (AGNC)	Aprobación: IPT España	Mecanismo de acción	Evidencias	Efectos adversos ("frecuentes" según ficha técnica)	Administración
<i>Mepolizumab</i>	≥ 6 años con asma eosinofílica refractaria con Eos ≥ 500 o < 500 con 2 exacerbaciones graves o 1 hospitalización en el año previo	Bloquea la IL-5 impidiendo su unión al receptor	Reducción de exacerbaciones graves del 53 % y mejoría de CVRS, control de síntomas y función pulmonar en ECA. Reduce dosis de GCO de mantenimiento Eficacia en poliposis nasal	Reacciones en el lugar de inyección, cefalea, faringitis, pirexia, dolor en abdomen superior, eczema, dolor de espalda, reacciones de hipersensibilidad	6-11 años: 40 mg c/4 semanas ≥ 12 años: 100 mg c/4 semanas Posible en domicilio
<i>Reslizumab</i>	≥ 18 años con asma grave eosinofílica en tratamiento con GCI a dosis altas más otro controlador con Eo ≥ 500 o entre 400-500 y 2 exacerbaciones graves o 1 hospitalización en el año previo	Se une al mismo dominio que el receptor de la IL-5 impidiendo la unión	Reducción de exacerbaciones en pacientes con ≥ 400 Eo y ≥ 1 exacerbaciones en el año anterior del 54 %	Elevación de CPK en sangre	3 mg/kg vía IV c/4 semanas En hospital de día
<i>Benralizumab</i>	≥ 18 años con asma grave eosinofílica en tratamiento con GCI a dosis altas más LABA con Eo ≥ 500 o < 500 con 2 exacerbaciones graves o 1 hospitalización en el año previo	Se une a la F α del receptor de IL-5 inhibiendo su activación. Induce la eliminación directa (por citotoxicidad mediada por Ac.) de eosinófilos y basófilos a través de las células NK	Reducción de las exacerbaciones en pacientes con ≥ 300 Eo y ≥ 3 exacerbaciones en el año anterior del 57 %; y mejorías en la función pulmonar y en la reducción de las dosis de GCO	Reacciones en el lugar de inyección, faringitis, cefalea, reacciones de hipersensibilidad.	30 mg vía SC c/8 semanas (con las 3 primeras dosis separadas por un mes) Posible en domicilio

Figura 4. Biológicos dirigidos a la señalización de IL-5 aprobados en el tratamiento de asma grave no controlada y sus características

Adaptado de GEMA 5.4. (1). IPT: Informe de Posicionamiento Terapéutico; SC: subcutánea. IV: intravenosa; CVRS: calidad de vida relacionada con la salud; ECA: ensayo clínico aleatorizado; Eo: eosinófilo; FEV1: volumen espiratorio forzado en el primer segundo; GCI: glucocorticoides inhalados; LABA: agonista β 2-adrenérgico de acción prolongada; IgE: inmunoglobulina E; GCO: glucocorticoide oral; CPK: creatinofosfocinasa.

1.5.4 El farmacéutico en las unidades multidisciplinarias de asma grave

La complejidad de los pacientes con asma grave evidencia la necesidad de establecer unidades especializadas en el cuidado los mismos. Aun así, en nuestro país, según un trabajo de 2012, sólo un 42% de los servicios de neumología disponían de una consulta monográfica de asma grave (128).

A diferencia de otros países, la normativa española de acreditación de estas unidades requiere que estas sean multidisciplinarias, es decir, integradas por neumólogos, alergólogos, enfermeras y psicólogos, pero no farmacéuticos. La implicación de los farmacéuticos en el cuidado de enfermos crónicos, como son los pacientes con asma grave, ya ha demostrado ser ventajosa en otras enfermedades al mejorar los resultados clínicos y el perfil de seguridad de la medicación. Los conocimientos de los farmacéuticos sobre farmacocinética y farmacodinámica y su enfoque del tratamiento desde una perspectiva global y no fragmentada proporciona a esta población de pacientes una atención amplia.

En el seguimiento hospitalario de otras enfermedades respiratorias, ya se recomienda que un farmacéutico forme parte del equipo multidisciplinar, pues su participación se ha asociado a un aumento de la calidad de vida. En el caso del asma, artículos publicados en otros países confirman que las intervenciones de los farmacéuticos consiguen un uso más eficiente de la medicación y un mejor control de la enfermedad (129).

La llegada de las terapias biológicas en los últimos años ha aumentado aún más la complejidad del tratamiento del asma. Cabe destacar que, en otras enfermedades como los trastornos reumatológicos, los farmacéuticos hospitalarios tienen amplia experiencia en el seguimiento y optimización de la medicación, ya que se trata de medicamentos de uso hospitalario. En términos económicos, el empleo de biológicos en el asma grave, como en otras enfermedades, ha aumentado considerablemente el gasto sanitario en medicamentos.

No obstante, la participación de los farmacéuticos hospitalarios en equipos multidisciplinares de asma grave en España sigue siendo inusual. Esto resulta sorprendente, ya que su implicación supondría un valor añadido a la atención de los pacientes con asma grave, colaborando con otros profesionales para lograr una farmacoterapia más eficaz; proporcionando información a los pacientes y colaborando en el seguimiento y promoción de la adherencia.

Dado que el asma grave es una enfermedad de prevalencia creciente que afecta a pacientes crónicos que se benefician de tratamientos cada vez más personalizados y diversos, la incorporación de farmacéuticos a las unidades hospitalarias acreditadas podría mejorar considerablemente la asistencia sanitaria en esta población (35).

2. JUSTIFICACIÓN

Actualmente más de la mitad de los pacientes con asma grave no están controlados a pesar de recibir terapia inhalada optimizada con combinaciones de glucocorticoides inhalados y agonistas β_2 -adrenérgicos de acción prolongada (12). La alta complejidad de los pacientes con asma grave y el hecho de que concurren en ellos numerosos factores de riesgo contribuyen al mal control de su enfermedad.

En los últimos años se han evidenciado notables avances en el ámbito del asma grave, desde la estandarización de sus definiciones, la clasificación de patrones clínicos y biomarcadores, hasta nuevas e interesantes vías de intervención terapéutica que han conducido al desarrollo de novedosos tratamientos, logrando un enfoque terapéutico más personalizado.

Así, la gran mejora en el tratamiento del asma ha sido la comercialización de fármacos biológicos dirigidos a pacientes con asma grave. Los tratamientos biológicos actuales se dirigen a vías patogénicas altamente específicas y, precisamente por ello, la determinación del perfil de alteraciones fisiopatológicas predominante en cada paciente es crucial.

Ejercer una medicina de precisión y elegir el fármaco biológico más apropiado para un determinado paciente supone un reto para el especialista. La propia heterogeneidad del asma dificulta la determinación de patrones inflamatorios, donde se aprecia una superposición entre ellos, con interconexiones entre vías moleculares y fenotipos. Además, existe un solapamiento en las indicaciones de los fármacos biológicos para el tratamiento de asma grave, donde un paciente concreto puede ser candidato a varios anticuerpos monoclonales dirigidos a la señalización de IL-5.

Aunque los ensayos clínicos aleatorizados se han considerado históricamente el *gold standard* para evaluar la eficacia de los tratamientos, no están exentos de limitaciones. Los restrictivos criterios de inclusión y exclusión son uno de los factores que impiden la extrapolación de los resultados de los ensayos clínicos aleatorizados a la práctica clínica habitual.

Los estudios observacionales post-autorización de medicamentos están basados en datos reales obtenidos de la práctica clínica diaria y constituyen un complemento a los resultados derivados de la investigación previa a su comercialización. Aportan información de pacientes en un entorno clínico real, muchas veces no representados en las fases de investigación, y facilitan el registro de nuevos datos de seguridad y efectividad añadidos a los ya generados por los ensayos clínicos aleatorizados.

En el contexto particular de pacientes con asma grave, se trata de pacientes con mucha comorbilidad que, con frecuencia, muchos de ellos no suelen ser elegibles para los ensayos clínicos aleatorizados, por lo que los resultados no son plenamente representativos de la población no seleccionada del mundo real.

Así, mientras los ensayos clínicos aleatorizados siguen siendo el *gold standard* para la demostración de la eficacia clínica, los trabajos en vida real aportan valor para mejorar de forma efectiva su validez externa (130).

La mayoría de las evaluaciones de los tratamientos dirigidos a la señalización de IL-5 proceden de ensayos clínicos aleatorizados y, aunque se dispone de investigaciones con grupos de participantes más diversos, son necesarios análisis en vida real que aporten datos de efectividad y seguridad de los anti-IL-5 y anti-IL-5R α .

A día de hoy, y hasta donde sabemos, no hay trabajos multicéntricos a nivel nacional que valoren en vida real la efectividad y seguridad de las terapias dirigidas a la señalización de IL-5 (anti-IL-5 o anti-IL-5R α) en pacientes con asma grave. Tampoco existen datos comparativos que permitan concluir que haya diferencias significativas, de acuerdo a su mecanismo de acción, en el perfil de eficacia y seguridad de los mismos (131).

En este escenario se consideró de interés llevar a cabo un proyecto observacional que reuniera una extensa muestra de pacientes con asma grave en tratamiento con cualquier anticuerpo monoclonal dirigido contra la IL-5 o su

receptor (IL-5R α), profundizando en la efectividad (a nivel clínico, analítico y funcional) y en la seguridad de estos fármacos.

3. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

3.1 Hipótesis

La respuesta al tratamiento y seguridad de las terapias biológicas dirigidas contra la IL-5 o su receptor (IL-5R α) pueden variar en la práctica clínica diaria, lo que subraya la importancia de llevar a cabo trabajos en vida real que complementen los datos de los ensayos clínicos aleatorizados.

3.2 Objetivos

Objetivo principal

- Analizar la efectividad y la seguridad en vida real de las terapias biológicas dirigidas contra la IL-5 o IL-5R α indicadas en asma grave.

Objetivos específicos

- Evaluar posibles diferencias entre los anti-IL-5 y anti-IL-5R α indicados en asma grave.
- Valorar el efecto del cambio de omalizumab o de un anti-IL-5/5R α a otro anti-IL-5/5R α , tras fracaso del primero.

4. PACIENTES Y MÉTODOS

4.1 Diseño

Se trata de un trabajo observacional, ambispectivo (tipo pre-post) y multicéntrico, en el que se incluyeron pacientes con asma grave tratados con cualquiera de las terapias biológicas dirigidas contra la IL-5 (mepolizumab y reslizumab) o su receptor (IL-5R α , benralizumab), y en seguimiento por una unidad multidisciplinar de asma grave.

El análisis se llevó a cabo en condiciones de práctica clínica habitual, sin procedimiento ni intervención adicional a la práctica diaria alguno.

4.2 Población a estudio

Se incluyeron pacientes con diagnóstico de asma grave según criterios de ATS/SEPAR/GEMA, que iniciaron terapia biológica con un anticuerpo monoclonal dirigido contra la IL-5 (mepolizumab o reslizumab) o su receptor IL-5R α (benralizumab) desde el 01 de enero de 2016¹ hasta el 30 abril 2021.

Durante este período, 266 pacientes iniciaron tratamiento con algún anti-IL-5 o anti-IL-5R α en los nueve hospitales participantes. Se perdieron cinco pacientes por no haber cumplido un año de tratamiento. Los motivos de discontinuación fueron: falta de eficacia (n = 3, mepolizumab; n = 1, benralizumab), anafilaxia (n = 1, mepolizumab) y reacción cutánea grave (n = 1 mepolizumab; cambió a benralizumab y fue incluido posteriormente con este último tratamiento).

Los pacientes fueron reclutados de forma consecutiva según criterios de inclusión/exclusión estrictos. Los pacientes debían cumplir los criterios de inclusión, y ninguno de exclusión, detallados a continuación.

¹ Fecha de la autorización en España del primer anti-IL-5 (mepolizumab): 02 de diciembre de 2015

4.3 Criterios de inclusión, exclusión y éticos

Criterios de inclusión

- Pacientes mayores de 18 años de edad diagnosticados de asma grave eosinofílico.
- Pacientes en seguimiento por una unidad multidisciplinar de asma grave.
- Pacientes que hubieran recibido al menos un año de terapia biológica dirigida contra la IL-5 o su receptor como parte de la práctica clínica habitual.

Criterios exclusión

- Pacientes que no cumplieran con alguno de los criterios de inclusión.
- Pacientes a quienes se les hubiera prescrito uno de los biológicos en estudio para una indicación diferente de asma grave.
- Administración de los fármacos en el contexto de un ensayo clínico.
- Pacientes con discapacidades cognitivas y/o no colaboradores.

Criterios éticos

El protocolo fue aprobado por el Comité de Ética de la Investigación con Medicamentos (CEIm) del Hospital Universitario La Paz (Madrid, España) con el número PI-3828 y los procedimientos cumplieron con los estándares éticos establecidos en la Declaración de Helsinki del año 2000 y las normas de Buena Práctica Clínica. Al tratarse de un trabajo observacional, ambispectivo, de vida real y en el contexto de la práctica clínica habitual, no se requirió consentimiento informado de los pacientes. Asimismo, se respetaron los postulados establecidos por la legislación vigente en protección de datos, específicamente la Ley Orgánica de Protección de Datos y la Reglamento General de Protección de Datos, asegurando en todo momento el anonimato y la integridad de la información utilizada en el análisis.

4.4 Ámbito y cronología

Se incluyeron pacientes con diagnóstico de asma grave según criterios de ATS/SEPAR/GEMA, que iniciaron terapia biológica con un anticuerpo monoclonal dirigido contra la IL-5 (mepolizumab o reslizumab) o IL-5R α (benralizumab) desde el 01 de enero de 2016² hasta el 30 abril 2021.

La población a evaluar comprendió a pacientes procedentes de unidades multidisciplinarias de asma grave de nueve centros sanitarios nacionales de tercer nivel: cinco localizados en la Comunidad Autónoma de Madrid, dos en Cataluña, uno en Galicia y otro en Canarias.

- Hospital Universitario La Paz- Cantoblanco- Carlos III
- Hospital Universitario Ramón y Cajal
- Hospital Universitario Infanta Sofía
- Hospital Universitario de Fuenlabrada
- Hospital Universitario del Henares
- Hospital de la Santa Creu i Sant Pau
- Hospital Joan XXIII de Tarragona
- Complejo Hospitalario Universitario A Coruña
- Complejo Hospitalario Universitario de Canarias.

La aprobación del Comité de Ética de Investigación con Medicamentos se obtuvo a fecha de 08 de octubre de 2019 (Anexo A). La recogida de datos se inició el 01 de diciembre de 2020 hasta el 31 de mayo de 2022.

4.5 Metodología

A través del grupo de trabajo NEUMO de la de la Sociedad de Farmacia Hospitalaria se contactó con aquellos centros que disponían de una unidad multidisciplinar de asma grave con un farmacéutico hospitalario integrado en la misma y se les ofreció participar en esta investigación.

² Fecha de la autorización en España del primer anti-IL-5, mepolizumab; 02 diciembre 2015.

El listado de pacientes candidatos para la investigación se obtuvo a través de los programas de prescripción de pacientes externos de cada hospital participante.

La recogida de datos abarca desde el 01 de diciembre de 2020 hasta el 31 de mayo de 2022. Durante este periodo se recopilaron las variables demográficas, clínicas y analíticas de todos los pacientes que iniciaron tratamiento con un anti-IL-5 o anti-IL-5R α desde el 1 de enero de 2016 hasta el 30 de abril de 2021.

Estas variables se recopilaron tanto de los 12 meses previos al inicio del tratamiento con anti-IL-5 o anti-IL-5R α (periodo pre-tratamiento) como de los 12 meses siguientes al inicio y en adelante (periodo post-tratamiento).

Se incluyeron finalmente todos los pacientes tratados con mepolizumab, reslizumab o benralizumab en los que fue posible realizar un análisis comparativo pre y post-tratamiento durante al menos 12 meses.

Todos los datos fueron actualizados hasta el 31 de mayo de 2022 y recopilados de la misma manera. Mediante la revisión exhaustiva de la historia clínica electrónica del paciente y el módulo de prescripción de la comunidad autónoma correspondiente, el farmacéutico de cada hospital participante rellenaba una hoja de recogida de datos (Anexo B). Una vez recopilados todos los datos de los 12 meses pre-tratamiento y del seguimiento, la enviaba al equipo investigador para su volcado en una base de datos Excel elaborada para tal fin, de forma que la información fuera homogénea.

Las guías clínicas vigentes (1, 3) recomiendan evaluar la respuesta a los fármacos biológicos a los cuatro o seis meses de tratamiento, y, en caso de respuesta inadecuada, tras identificar la causa del fracaso y reevaluar el fenotipo, cambiar a otro fármaco biológico. Por ello, aquellos que previamente habían sido tratados con otro biológico (omalizumab u otro anti-IL-5/5R α) pero tuvieron respuesta fallida, a juicio del clínico, y no completaron 12 meses de tratamiento, también fueron incluidos tras el cambio a un anticuerpo monoclonal dirigido contra IL-5 o su receptor.

En aquellos casos con un mayor tiempo de seguimiento, más de 12 meses de tratamiento, se hizo la media de todas las variables disponibles a partir de los 12 meses post-tratamiento.

4.6 Variables analizadas

- Variables sociodemográficas: sexo y edad.
- Variables clínicas:
 - Comorbilidad de riesgo en asma: obesidad, bronquiectasias, reflujo gastroesofágico, apnea obstructiva del sueño (AOS), disfunción de las cuerdas vocales, síndrome ansioso depresivo, rinosinusitis con o sin pólipos nasales.
 - Otras variables de riesgo para enfermedad respiratoria: tabaquismo, falta de vacunaciones recomendadas (gripe o neumococo).
- Variables farmacológicas:
 - Descripción del tratamiento biológico anti-IL-5 o anti-IL-5R α en análisis y fecha de inicio.
 - Medicación concomitante asociada a efectos adversos respiratorios: inhibidores enzima convertidora de angiotensina (IECAs), betabloqueantes, antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), omeprazol.
- Variables de seguridad de la terapia biológica: se recogieron la frecuencia y tipo de eventos adversos y el porcentaje de pacientes que abandonaron el tratamiento por dicho motivo.
- También se recopilaron los motivos de discontinuación de la terapia y se clasificaron en:
 - Falta de respuesta
 - Efectos adversos

Las siguientes variables se evaluaron antes y después del inicio del tratamiento (un año antes del inicio y a partir del año de tratamiento).

- Variables clínicas de respuesta:
 - Número de exacerbaciones al año. Definida la exacerbación como un aumento de los síntomas, necesidad de medicación de alivio o deterioro de la función pulmonar, con respecto a la variación diaria habitual de un paciente determinado.
 - Visitas a Urgencias/año.
 - Número de ingresos hospitalarios/año.
 - *Asthma Control Test (ACT)*: cuestionario validado para evaluar el grado de control de la enfermedad consistente en cinco preguntas en relación a la frecuencia de los síntomas asmáticos y uso de medicación de rescate que el paciente ha necesitado en las cuatro semanas previas, con puntuaciones que pueden oscilar desde 5 (peor control) a 25 (control total).

- Variables analíticas: recuento de eosinófilos en sangre, valor máximo de eosinófilos en sangre, recuento de eosinófilos en esputo, fracción exhalada de óxido nítrico (FeNO), IgE.

- Variables de función respiratoria: volúmenes pulmonares dinámicos; volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV1), capacidad vital forzada (FVC) y cociente FEV1/FVC.

- Variables farmacológicas:
 - Farmacoterapia de base para el tratamiento del asma: montelukast (ARLT), teofilina, corticoterapia oral de mantenimiento.
 - Terapia inhalada
 - Número de ciclos de corticoterapia sistémica requeridos.
 - Vía de administración de la corticoterapia sistémica requerida (oral, intramuscular, intravenosa) y dosis expresada en miligramos (mg) de prednisona.

4.7 Método estadístico

Las variables categóricas se describieron como frecuencias y porcentajes. Las variables continuas se describieron mediante la media (desviación estándar [DE]) si la distribución era normal, o la mediana (rango intercuartílico [IQR]) si no era paramétrica. La normalidad de la distribución de los datos se comprobó mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov.

Para evaluar las variables categóricas se utilizó el test de Chi cuadrado o el test exacto de Fisher cuando procedía. La comparación de variables paramétricas se realizó mediante la t de Student y en el caso de variables no paramétricas se utilizó la U de Mann-Whitney (no emparejadas) o el rango con signo de Wilcoxon (emparejadas).

No se utilizó ninguna técnica estadística para el tratamiento de las variables que no se registraron en las historias clínicas revisadas (*missing variables*).

Las diferencias se consideraron significativas con un valor $p < 0,05$. Para el análisis estadístico se utilizó el programa SPSS (versión 25) (IBM SPSS, Chicago, IL).

5. RESULTADOS

Los resultados obtenidos en cada grupo de estudio se exponen por separado:

a) población global tratada con cualquier anticuerpo monoclonal dirigido a la señalización de IL-5 (anti-IL-5 o anti-IL-5R α) (n = 261).

b) pacientes tratados con anti-IL-5 (n = 176) vs anti-IL-5R α (n = 85),

5.1 Población global tratada con cualquier anticuerpo monoclonal dirigido a la señalización de IL-5 (anti-IL-5 o anti-IL-5R α) (n = 261)

5.1.1 Características demográficas

Las características demográficas y clínicas de la población de análisis se muestran en la tabla 1.

La mediana (IQR) de edad de los 261 pacientes (175 mujeres y 86 varones) fue de 57 (48-66) años. El 100% de los pacientes tenían fenotipo eosinofílico.

De los 261 pacientes, 160 (62%) recibían tratamiento sistémico oral concomitante con montelukast y 104 (39,8%) con glucocorticoides orales.

De los 261 pacientes, 120 (46%) habían sido tratados previamente con otro agente biológico, siendo el fármaco previo más repetido el omalizumab [89 (74,2%)]. Se desconocen los motivos de cambio en 4 (3,3%) de estos pacientes.

Tabla 1. Características basales de la población global tratada con un anti-IL-5

Características	n = 261
Edad, mediana (IQR)	57 (48-66)
Sexo femenino, n (%)	175 (67)
Comorbilidades, n (%)	
Disfunción de las cuerdas vocales	6 (2,3)
Rinosinusitis con o sin pólipos nasales	133 (51,2)
ERGE	73 (28)
Bronquiectasias	54 (20,7)
Obesidad	61 (23,4)
Ansiedad/depresión	60 (23)
AOS	21 (8)
Fármacos, n (%)	
Omeprazol	119 (45,6)
IECAs	29 (11,1)
AINEs	19 (7,3)
Beta-bloqueantes	4 (1,5)
Factores riesgo enfermedad respiratoria, n (%)	
Tabaco	25 (9,6)
Falta vacuna neumococo	20 (7,7)
Falta vacuna gripe	4 (1,5)
Corticoide oral continuo, n (%)	104 (39,8)
Tratamiento basal oral	
Montelukast	160 (62)
Montelukast y teofilina	2 (0,8)
Antecedentes fármaco biológico, n (%)	120 (46)
Motivo de cambio, n (%)	
Ineficacia	101 (84,2)
Efectos adversos	15 (12,5)

ERGE: enfermedad reflujo gastroesofágico; AOS: apnea obstructiva del sueño; IECAs: inhibidores enzima convertidora de angiotensina; AINEs: antiinflamatorios no esteroideos.

5.1.2 Efectividad

Respecto a la puntuación del test ACT, la mediana (IQR) de los valores anteriores al tratamiento para la población a analizar fue de 13,4 (10-17,8), aumentando a 21 (18,9-21) a los 12 meses de tratamiento. Así, el aumento medio (DE) del ACT fue de 5,1 (0,4).

En cuanto al resto de parámetros de control del asma, tras 12 meses de tratamiento, el número de exacerbaciones al año [mediana (IQR)] se redujo significativamente de 2 (0-4) a 0 y el promedio de visitas a la urgencia y el

número de ingresos hospitalarios por paciente/año también disminuyeron de manera significativa ($p < 0,001$).

De los 104 pacientes que al inicio recibían tratamiento con glucocorticoide oral continuo, a los 12 meses sólo 52 continuaron con él ($p < 0,001$). Las otras variables evaluadas (número de inhaladores y dosis de glucocorticoide oral continuo diario), también mostraron una reducción a los 12 meses, observándose diferencias significativas.

La mediana (IQR) de los recuentos de eosinófilos en sangre durante los 12 meses anteriores al inicio del tratamiento (periodo basal) para la población de la investigación fue 530 células/ μl (340-770), con un valor máximo de 660 (450-1020). Al final del período de seguimiento (a los 12 meses posteriores a la fecha de inicio) el recuento fue 48,3 células/ μl (10-85) ($p < 0,001$). No se observaron cambios significativos en los valores de IgE después del tratamiento.

Respecto a las pruebas de función respiratoria, la mediana (IQR) de FeNO basal fue 50 ppb (26,5-82,2) descendiendo a los 12 meses a 45 ppb (23-73,4; $p = 0,041$). La mediana del cociente FEV1/FVC previa al inicio de tratamiento fue de 65,7 y de 71,3 (61-68) a los 12 meses, por lo que este cociente aumentó significativamente ($p < 0,001$). La mediana (IQR) del FEV1% basal y a los 12 meses fue 70,5 (56,8-85) y 78 (66-91,4), respectivamente ($p < 0,001$).

En la tabla 2 se recogen los parámetros clínicos en los 12 meses pre-tratamiento y a los 12 meses de tratamiento, y la media del cambio [Δ (DE)] pre-post tratamiento.

Tabla 2. Parámetros clínicos en los 12 meses pre-tratamiento y a los 12 meses de la población global

Características (n = 261)	12 meses pre-tratamiento	12 meses post-tratamiento	Δ (DE)	p valor
Parámetros control del asma				
ACT	13,4 (10-17,8)	21 (18,9-21)	5,1 (0,4)	<0,001
Exacerbaciones/año	2 (0-4)	0	-2,3 (0,2)	<0,001
Ingresos hospitalarios/año	0	0	-0,2 (0,05)	0,011
Visitas-Urgencias/año	0 (0-2)	0	-1,1 (0,1)	<0,001
Número de inhaladores	2 (2-3)	2 (1-2)	-0,4 (0,05)	<0,001
GCO, n (%)	104 (39,8)	52 (19,9)		<0,001
Prednisona mg/día	5,6 (5-10)	5 (2,5-9,5)	-1,9 (0,3)	<0,001
Parámetros laboratorio				
Eosinófilos en sangre (células/μl)	530 (340-770)	48,3 (10-85)	-563 (34)	<0,001
Valor máximo de eosinófilos en sangre (células/μl)	660 (450-1020)			
IgE, UI/mL	210 (87,8-419)	189 (75,8-382,6)	-12,4 (49,3)	0,094
Parámetros función respiratoria				
FeNO (ppb)	50 (26,5-82,2)	45 (23-73,4)	-7,1 (3,4)	0,041
FEV1 (%)	70,5 (56,8-85)	78 (66-91,4)	7 (1)	<0,001
FEV1/FVC (%)	65,7 (55-74)	71,3 (61-68)	4,8 (0,7)	<0,001

Valores expresados como mediana (IQR), excepto si se indica lo contrario. ACT: puntuación total del *Asthma Control Test*; GCO: glucocorticoide oral continuo; FeNO: fracción exhalada de óxido nítrico; FEV1: valor total del volumen espiratorio forzado en el primer segundo; FVC: capacidad vital forzada.

5.1.3 Seguridad

En nuestra serie 25/261 pacientes (9,6%) mostraron algún evento adverso, siendo el más frecuente la cefalea (8 pacientes; 3,1%), seguido de artralgias, astenia y prurito (3; 1,1%). Hubo un caso de infección (neumonía) y otro de herpes grave tras la administración de benralizumab.

Solo dos pacientes abandonaron el tratamiento por eventos adversos: anafilaxia (n = 1, mepolizumab) y reacción alérgica cutánea grave (n = 1, mepolizumab). Este último paciente fue posteriormente incluido en el protocolo de benralizumab. No se detectaron eventos adversos con reslizumab durante el período de seguimiento. El resto de eventos adversos están recogidos en la tabla 3.

Tabla 3. Descripción de los eventos adversos registrados en los pacientes incluidos

Eventos adversos	n (%)	Fármaco
Cefalea	8 (3,1)	n = 7, mepolizumab n = 1, benralizumab
Artralgia	3 (1,1)	n = 3, mepolizumab
Astenia	3 (1,1)	n = 3, mepolizumab
Tiritona tras la administración	2 (0,8)	n = 2, benralizumab
Eritema	2 (0,8)	n = 2, benralizumab
Reacción alérgica cutánea ^a o urticaria	3 (1,1)	n = 3, mepolizumab
Infección grave		n = 2, benralizumab
Neumonía	1 (0,4)	
Herpes	1 (0,4)	
Otros		n = 6, mepolizumab
Sequedad cutánea	1 (0,4)	
Estornudos, picor ocular	1 (0,4)	
Anafilaxia ^b	1 (0,4)	
Dolor abdominal	1 (0,4)	
Sensación de inestabilidad o mareo	1 (0,4)	
Hipersomnia ^c	1 (0,4)	

^a 1/3 de tipo grave, suspensión del tratamiento y posterior cambio

^b Requirió suspensión del tratamiento

^c Paciente en tratamiento con anti-H1 por la noche

5.2 Pacientes tratados con anti-IL-5 (n = 176) vs anti-IL-5R α (n = 85)

5.2.1 Características demográficas y clínicas en los 12 meses pre-tratamiento

Las características iniciales de las pacientes se resumen en la tabla 4. Los grupos de tratamiento estaban equilibrados con respecto a las características basales. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas al comparar la distribución de estas variables entre el grupo anti-IL-5 y el grupo anti-IL-5R α , con excepción de la variable antecedentes fármaco biológico.

En ambos grupos hubo un importante porcentaje de pacientes que habían sido previamente tratados con fármacos biológicos para el asma grave (figura 5) sin éxito; con un claro predominio en el grupo de anti-IL-5R α ($p < 0,001$).

En el grupo anti-IL-5R α el 65,9% (56/85) de los pacientes recibieron terapia biológica previa: 24 (42,9%) habían sido tratados previamente con mepolizumab y 32 (57,1%) con omalizumab (entre ellos, 14 cambiaron primero a mepolizumab antes de cambiar a reslizumab).

En el grupo anti-IL-5 el 36,4% (64/176) de los pacientes recibieron terapia biológica previa, de estos, 57/64 (89,1%) pacientes cambiaron a mepolizumab: 55 (96,5%) habían sido tratados con omalizumab, y dos (3,5%) con reslizumab. De los siete (7/64, 11%) pacientes que tras fracaso a un biológico previo cambiaron a reslizumab, dos (28,6%) habían recibido previamente omalizumab, dos (28,6%) mepolizumab, y 3 (42,9%) habían recibido más de un tratamiento.

La ineficacia fue el principal motivo de modificación de fármaco biológico en ambos grupos [57 (90,5%) en el grupo anti-IL-5 y 44 (78,6%) en el grupo anti-IL-5R α]. Sin embargo, en el grupo de anti-IL-5R α se ha encontrado un porcentaje superior de eventos adversos que motivaron la suspensión del tratamiento (21,4% vs 4,8%), $p < 0,008$.

Tabla 4. Características basales clínicas de la población según el mecanismo de acción del anti-IL-5 prescrito

Características	Anti-IL-5 n = 176	Anti-IL-5R α n = 85	p valor
Edad, mediana (IQR)	57,8 (47,7-66,5)	56,7 (49,2-64,3)	0,710
Sexo femenino, n (%)	118 (67)	57 (67,1)	0,783
Comorbilidades, n (%)			
Disfunción cuerdas vocales	5 (2,9)	1 (1,2)	0,397
RSCcPN/ RSCsPN	88 (50,3)	45 (52,9)	0,688
ERGE	51 (29,5)	22 (26,2)	0,583
Bronquiectasias	38 (22)	16 (19)	0,590
Obesidad	40 (23,1)	21 (24,7)	0,778
Ansiedad/depresión	41 (23,6)	19 (22,4)	0,828
AOS	16 (9,2)	5 (6)	0,366
Fármacos, n (%)			
Omeprazol	80 (46)	39 (46,4)	0,946
IECAs	20 (11,5)	9 (10,7)	0,853
AINEs	12 (6,9)	7 (8,3)	0,679
Beta-bloqueantes	2 (1,2)	2 (2,4)	0,461
Factores riesgo enfermedad respiratoria, n (%)			0,440
Tabaco	18 (10,3)	7 (8,2)	
Falta vacuna neumococo	12 (6,9)	8 (9,4)	
Falta vacuna gripe	4 (2,3)	0	
Corticoide oral continuo, n (%)	69 (39,2)	35 (41,7)	0,705
Prednisona mg/día, mediana (IQR)	5 (5-10)	8 (5-10)	0,233
Antecedentes fármaco biológico, n (%)	64 (36,4)	56 (65,9)	<0,001
Motivo de cambio, n (%)			0,008
Ineficacia	57 (90,5)	44 (78,6)	
Efectos adversos	3 (4,8)	12 (21,4)	

RSCcPN/ RSCsPN: rinosinusitis con o sin pólipos nasales; ERGE: enfermedad reflujo gastroesofágico; AOS: apnea obstructiva del sueño; IECAs: inhibidores enzima convertidora de angiotensina; AINEs: antiinflamatorios no esteroideos.

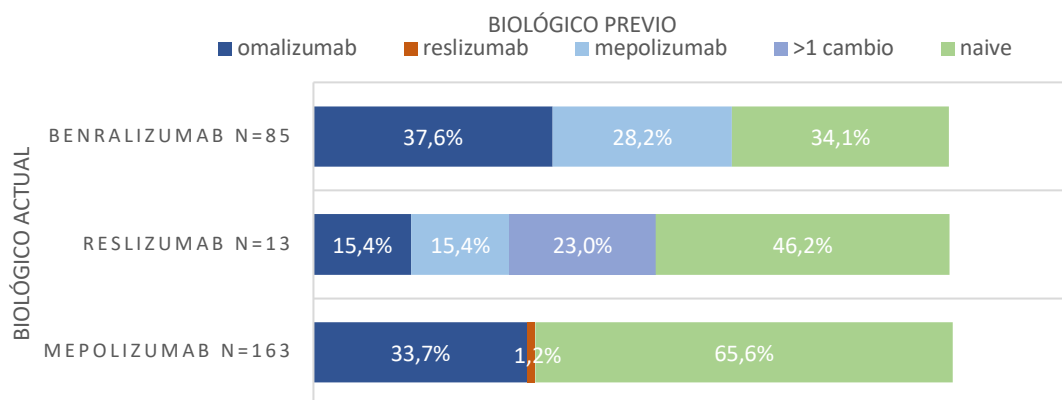


Figura 5. Antecedentes de fármaco biológico para la indicación de asma grave antes de ser incluidos en nuestro trabajo

Respecto a los parámetros de control de enfermedad (tabla 5) en los 12 meses pre-tratamiento no se observaron diferencias estadísticamente significativas en el control subjetivo de la enfermedad (ACT).

Tampoco se detectaron diferencias en el número de visitas a Urgencias, número de exacerbaciones, tratamiento con glucocorticoides orales o dosis diaria de glucocorticoides orales. El número medio de exacerbaciones que requirieron ingreso hospitalario en los 12 meses previos al inicio del tratamiento fue diferente entre los grupos ($p = 0,020$). El número medio de inhaladores al inicio del tratamiento fue inferior en los pacientes anti-IL-5 ($p = 0,027$).

Atendiendo a los parámetros de laboratorio, comparando el grupo anti-IL-5 con el grupo anti-IL-5R α , el primero tenía un mayor recuento de eosinófilos en sangre al inicio 557,5 (IQR 362-802,5) células/ μ l frente a 460 (IQR 245-700) células/ μ l ($p = 0,038$) en el segundo.

No se apreciaron diferencias significativas entre los grupos en otros resultados de laboratorio al inicio del trabajo.

No se vieron diferencias significativas en la función pulmonar en los 12 meses pre-tratamiento cuando se midió como FEV1% (71,4 [IQR 60-85,3] en el grupo anti-IL-5 frente a 66 [IQR 53,5-82] en el grupo anti-IL-5R α , $p = 0,157$) pero si una

tendencia a la significación cuando se midió como FEV1/FVC (67,2 [IQR 57-74,8] frente a 62,1 [IQR 53,8-70,9], $p = 0,05$).

Tabla 5. Parámetros clínicos en los 12 meses pre-tratamiento según el mecanismo de acción del anti-IL-5 prescrito

	12 meses pre-tratamiento		
	Anti-IL-5 n = 176	Anti-IL-5R α n = 85	p valor
Parámetros control del asma			
ACT	13,5 (10-18)	13,4 (10-17)	0,627
Exacerbaciones/año	2 (0-4)	2 (0,5-5)	0,219
Ingresos hospitalarios/año	0	0 (0-0,5)	0,020
Visitas-Urgencias/año	0 (0-2)	0 (0-2)	0,903
Número de inhaladores	2 (2-3)	2 (2-3)	0,027
Corticoide oral continuo, n (%)	69 (39,2)	35 (41,7)	0,705
Prednisona mg/día	5 (5-10)	8 (5-10)	0,233
Parámetros laboratorio			
Eosinófilos en sangre (células/ μ l)	557,5 (362-802,5)	460 (245-700)	0,038
Valor máximo de eosinófilos en sangre (células/ μ l)	695 (487,5-1052,5)	590 (210-980)	0,072
IgE (UI/ml)	200 (76-406)	250 (92-502)	0,248
Parámetros función respiratoria			
FeNO (ppb)	47 (26,3-83)	53 (27,5-82,1)	0,717
FEV1 (%)	71,4 (60-85,3)	66 (53,5-82)	0,157
FEV1/FVC (%)	67,2 (57-74,8)	62,1 (53,8-70,9)	0,050

Valores expresados como mediana (IQR), excepto si se indica lo contrario. ACT: puntuación total del *Asthma Control Test*; FeNO: fracción exhalada de óxido nítrico; FEV1: valor total del volumen espiratorio forzado en el primer segundo; FVC: capacidad vital forzada.

5.2.2 Efectividad

La administración tanto de un anti-IL-5 como de un anti-IL-5R α fue capaz de mejorar casi todos los resultados evaluados tras 12 meses de tratamiento, excepto los niveles de FeNO e IgE (tabla 6).

En ambos grupos, las puntuaciones del ACT se elevaron significativamente [5,3 (0,5) puntos en el grupo anti-IL-5 y 4,5 (0,7) en el grupo anti-IL-5R α ; $p < 0,001$ en ambos].

El total anual de eventos de exacerbación durante los últimos 12 meses se redujo significativamente: -2,1 (0,2) en el grupo anti-IL-5 ($p < 0,001$) y -2,7 (0,4) en el grupo anti-IL-5R α ($p < 0,001$). La disminución de los ingresos hospitalarios y de las visitas a Urgencias por asma también fue estadísticamente significativa en los dos grupos terapéuticos.

Con la terapia biológica, el número de pacientes con glucocorticoides orales diarios disminuyó en ambos grupos terapéuticos. También se observó una bajada de la dosis diaria de glucocorticoides orales en ambos grupos anti-IL-5/anti-IL-5R α ($p = 0,001$ y $p = 0,037$; respectivamente).

Durante la terapia biológica, el recuento medio de eosinófilos en sangre se redujo significativamente en ambos grupos [-603 (44), $p < 0,001$ en el grupo anti-IL-5 y -473,3 (53,4) en el grupo anti-IL-5R α , $p < 0,001$].

El FEV1 y el FEV1/FVC aumentaron significativamente en ambos grupos anti-IL-5/anti-IL-5R α en comparación con los valores basales.

Tabla 6. Parámetros clínicos 12 meses después y cambios pre-post [Δ (DE)] según el mecanismo de acción del biológico dirigido contra la IL-5 prescrito

	Anti-IL-5 (n = 176)			Anti-IL-5R α (n = 85)		
	12 meses después	Δ (DE)	p valor	12 meses después	Δ (DE)	p valor
Parámetros control del asma						
ACT	21 (19,3-21)	5,3 (0,5)	<0,001	20 (15,5-21)	4,5 (0,7)	<0,001
Exacerbaciones/año	0	-2,1 (0,2)	<0,001	0	-2,7 (0,4)	<0,001
Ingresos hospital/año	0	-0,1 (0,1)	0,011	0	-0,4 (0,1)	0,001
Visitas-Urgencias/año	0	-1,1 (0,2)	<0,001	0	-1,1 (0,2)	<0,001
Número de inhaladores	2 (1-2)	-0,4 (0,1)	<0,001	2 (2-3)	-0,3 (0,1)	<0,001
GCO, n (%)	33 (18,8)		<0,001	19 (22,3)		<0,001
Prednisona mg/día	5 (2,5-6,3)	-2,0 (0,4)	0,001	7,5 (5-10)	-1,5 (0,6)	0,037
Parámetros laboratorio						
Eosinófilos en sangre (células/ μ l)	65,5 (30-100)	-603 (44,0)	<0,001	0 (0-15)	-473,3 (53,4)	<0,001
IgE (UI/ml)	168,5 (78,9-300,8)	-68,7 (63,9)	0,290	196,5 (70,3-516,5)	-82,2 (74,5)	0,283
Parámetros función respiratoria						
FeNO (ppb)	41,4 (21,7-74,1)	-8,1 (4,2)	0,081	46 (26-74,6)	-7,2 (5,5)	0,103
FEV1 (%)	79 (67,1-93,8)	7,1 (1,2)	<0,001	73 (61-89)	6,5 (1,7)	<0,001
FEV1/FVC (%)	72 (64-78,9)	5,2 (0,8)	<0,001	69 (57,7-76,2)	3,9 (1,5)	0,014

Valores expresados como mediana (IQR), excepto si se indica lo contrario. ACT: puntuación total del *Asthma Control Test*; GCO: glucocorticoide oral continuo; FeNO: fracción exhalada de óxido nítrico; FEV1: valor total del volumen espiratorio forzado en el primer segundo; FVC: capacidad vital forzada.

5.2.3 Diferencias entre ambos grupos

En la tabla 7 se enseñan los cambios medios (pre-post) en los datos clínicos y de laboratorio y de función respiratoria de cada grupo de tratamiento, así como la comparación entre ambos grupos.

No se encontraron diferencias en las variables de control de la enfermedad como número de exacerbaciones, ingresos hospitalarios por asma, visitas a Urgencias, tratamiento con glucocorticoides orales o dosis diaria de glucocorticoides orales. Tampoco en el control subjetivo de la enfermedad (ACT).

En el recuento de eosinófilos en sangre tras 12 meses de tratamiento se evidenciaron diferencias significativas: 65,5 (IQR 30-100) células/ μ l en el grupo anti-IL-5 frente a 0 (IQR 0-15) células/ μ l en el grupo de anti-IL-5R α ($p < 0,001$). Sin embargo, al establecer la comparación de las diferencias a los 12 meses menos el valor basal entre ambos grupos [Δ (DE)], la disminución del recuento de eosinófilos en sangre en el grupo de benralizumab resultó no ser ya estadísticamente significativa. No se apreciaron diferencias significativas entre los grupos en otros resultados de laboratorio después de 12 meses.

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos tras 12 meses de tratamiento en cuanto a la función pulmonar: FEV1/FVC; 72 (IQR 64-78,9) vs 69 (IQR 57,7-76,2), $p = 0,369$ y FEV1; 79 (67,1-93,8) vs 73 (61-89), $p = 0,760$.

Tabla 7. Diferencias en los cambios pre-post [Δ (DE)] según el mecanismo de acción del biológico dirigido contra la IL-5 prescrito

Características	Cambio medio después de 12 meses respecto a los valores basales Δ (DE)		p valor Anti-IL-5 vs anti-IL-5R α
	Anti-IL-5	Anti-IL-5R α	
Parámetros control del asma			
ACT	5,3 (0,5)	4,5 (0,7)	0,334
Exacerbaciones/año,	-2,1 (0,2)	-2,7 (0,4)	0,178
Ingresos hospitalarios/año	-0,1 (0,1)	-0,4 (0,1)	0,11
Visitas-Urgencias/año,	-1,1 (0,2)	-1,1 (0,2)	0,946
Número de inhaladores,	-0,4 (0,1)	-0,3 (0,1)	0,618
Prednisona mg/día	-2,0 (0,4)	-1,5 (0,6)	0,463
Parámetros laboratorio			
Eosinófilos en sangre, (células/ μ l)	-603 (44,0)	-473,3 (53,4)	0,088
Parámetros función respiratoria			
FEV1, %,	7,1 (1,2)	6,5 (1,7)	0,760
FEV1/FVC	5,2 (0,8)	3,9 (1,5)	0,369

ACT: puntuación total del *Asthma Control Test*; FEV1: valor total del volumen espiratorio forzado en el primer segundo; FVC: capacidad vital forzada.

6. DISCUSIÓN

En los últimos años se ha desarrollado un notable avance en el tratamiento del asma grave gracias a la disponibilidad de fármacos biológicos que se dirigen específicamente a los mecanismos subyacentes de la enfermedad. Estos fármacos, como el anticuerpo anti (inmunoglobulina E) IgE, los antagonistas de la (interleucina) IL-5 o de su receptor, los antagonistas de las IL-4/IL-13 y los antagonistas de la linfopoyetina estromal tímica (TSLP), representan un cambio significativo en el paradigma terapéutico del asma grave (132).

Los ensayos clínicos aleatorizados (ECA) han demostrado beneficios consistentes en la administración de tratamientos dirigidos frente a la vía de la IL-5 en pacientes con asma eosinofílica grave y un control deficiente de los síntomas. Mepolizumab, reslizumab y benralizumab lograron reducir las tasas de exacerbación en aproximadamente la mitad de los pacientes, con un tamaño del efecto comparable en todos ellos (131).

Sin embargo, no existen ECA que comparen estos fármacos biológicos anti-IL-5/5R α para el asma grave, lo que se traduce en una escasez de evidencia que respalde y oriente la toma de decisiones clínicas.

Además, si bien los ECA son fundamentales para evaluar la eficacia y seguridad de estos productos biológicos, estos estudios se llevan a cabo en condiciones controladas, con estrictos criterios de selección de pacientes, lo que puede limitar su aplicabilidad en la vida real.

6.1 Población global tratada con fármacos biológicos dirigidos frente a la vía de la IL-5 (anti-IL-5/5R α)

6.1.1 Características basales

La mediana de edad de nuestra población era 57 años y el sexo predominante fue el femenino (67%). En otras investigaciones se han descrito cifras similares, donde se ha visto que la prevalencia de asma y las probabilidades de sufrir asma grave, son mayores en las mujeres en comparación con los hombres (133, 134).

Lomper, et al. (135) compararon pacientes con asma controlada y no controlada y demostraron que el grupo de asmáticos no controlados tenía un porcentaje mayor de mujeres (65,1%) que el grupo con buen control (34,9%), así como una edad más avanzada (58 años) frente a los 49,4 años que tenían de media los pacientes con asma controlada.

Las guías oficiales del asma (1, 3, 4) consideran la rinosinusitis crónica y la poliposis nasal características clínicas de los pacientes con asma grave eosinofílica. En este trabajo se ha encontrado que la rinosinusitis con o sin pólipos nasales es la principal comorbilidad en estos pacientes (51,2%). Este resultado está en sincronía con otros trabajos (90, 136–139), pero es alto si se compara con los de Kavanagh, et al. (140) y Padilla-Galo, et al. (141). Esta diferencia puede ser explicada porque el equipo de Kavanagh, et al. (140) solo recogió pacientes con pólipos nasales (30,2%) y el de Padilla-Galo, et al. (141) pacientes con rinosinusitis y pólipos nasales (36,8%).

En esta tesis se ha apreciado un porcentaje similar de obesos (23,4%) al obtenido en otros estudios que incluían pacientes tratados con algún anti-IL-5/5R α (140, 145, 146). Una de las cuestiones que surgen en los pacientes con asma grave es si la obesidad es un factor de riesgo o una consecuencia del aumento de la gravedad del asma. Las guías actuales la definen como una de las comorbilidades más frecuentes asociadas al asma y uno de los principales factores de riesgo para sufrir exacerbaciones (3). De hecho, la obesidad es una comorbilidad que afecta negativamente al control del asma, y lograr una remisión clínica con un anti-IL-5/5R α es poco probable en presencia de un índice de masa corporal elevado (90, 144).

El porcentaje de tabaquismo activo de nuestra población (9,6%) es muy superior al comunicado en otros trabajos en vida real desarrollados en Europa (90, 136, 140, 145–147), pero similar al recogido por Martínez-Moragon, et al. (148) en España en su grupo de asmáticos tratados con benralizumab (fumadores: 11,6%). Se debe señalar que España se encuentra entre los países de la Unión Europea con un mayor porcentaje de fumadores, superando la media europea (149), lo que podría explicar las diferencias observadas.

La obesidad y el tabaquismo son factores de riesgo tanto para el asma como para las enfermedades cardiovasculares. Diversos artículos han sugerido un mayor riesgo de eventos cardiovasculares en pacientes con asma grave (150). Aunque los mecanismos patogénicos que explican esta asociación no están completamente aclarados, se cree que están relacionados con vías inflamatorias compartidas entre ambas condiciones. Además, la hiperplasia y la contracción anormal de las células musculares lisas, que provocan la constricción de las vías respiratorias en el asma, son características observadas también en la remodelación vascular y las irregularidades estructurales de las enfermedades cardiovasculares.

En un estudio previo de nuestro grupo (150), se notificó un mayor porcentaje de eventos cardiovasculares en pacientes con asma grave en comparación con la población general. Se exploraron las posibles diferencias entre pacientes con asma T2-bajo y asma T2-alto tratados con biológicos. Aunque se observó un mayor número de eventos cardiovasculares en el grupo con asma T2-alto, no se encontró una asociación significativa con los tratamientos biológicos.

Algunos trabajos estiman que la tasa de prevalencia de ansiedad y depresión en adultos con asma se sitúa entre el 5-25%, pero en asma grave asciende hasta un 41% (151). La bibliografía disponible apunta a una estrecha relación entre ansiedad-depresión y asma. Sin embargo, no son muchos los artículos que incluyen estas comorbilidades, algunos recogen la ansiedad, pero no la depresión (152), y viceversa (145). En el análisis de Principe, et al. (145) se describe gran variabilidad en la prevalencia de depresión en pacientes asmáticos en Europa, aunque todas ellas inferiores a las recogidas por Dafaue, et al. (139): el 46% de sus pacientes con asma grave presentaba síndrome ansioso y el 43% síndrome depresivo. Esta diferencia respecto a nuestros resultados (23,4%) podría deberse a que en nuestro trabajo parte de la población pudiera no conocer su comorbilidad psiquiátrica, mientras que en el trabajo de Dafaue, et al. (139), se exploró de manera específica, mediante cuestionarios validados y entrevista con un psicólogo, la ansiedad-depresión en los pacientes con asma grave incluidos en su investigación.

Disponemos de evidencia más que suficiente de que el asma grave se asocia a múltiples comorbilidades (1, 49), y nuestra tesis corrobora que los pacientes asmáticos no controlados son más complejos que aquellos incluidos en los ensayos clínicos aleatorizados (ECA), con enfermedades concomitantes y comorbilidades asociadas. Además, este trabajo muestra como en la práctica clínica estos pacientes no están excluidos de la terapia anti-IL-5/5R α .

A diferencia de los ECA, los pacientes con asma grave tratados en la práctica diaria suelen ser, además, resistentes a varios tratamientos. Se estima que hasta dos terceras partes de los pacientes tratados con algún biológico por asma grave no controlada experimentan una falta de respuesta total o parcial al tratamiento (1). En nuestra serie, 120 de los 261 pacientes (46%) habían recibido uno o más tratamientos biológicos con anterioridad al empleo del biológico en el momento de la investigación, siendo el motivo de cambio más frecuente (84,2%) la ineficacia. Las guías actuales proponen entre las estrategias ante una respuesta subóptima al tratamiento con un anticuerpo monoclonal, el cambio a otro biológico. Así, muchos trabajos en vida real recogen modificaciones desde un biológico a otro (142, 146, 153–155), principalmente desde omalizumab, al ser el primer anticuerpo monoclonal aprobado para asma grave. El 34% (89/261) de nuestros pacientes había recibido omalizumab previamente.

6.1.2 Efectividad

La falta de control del asma se puede evidenciar mediante un control inadecuado de los síntomas, el desarrollo de exacerbaciones frecuentes, necesidad de hospitalización por exacerbación grave o la limitación crónica del flujo aéreo (1).

Tanto los ECA como los estudios en vida real de los fármacos anti-IL-5/IL-5R α suelen tener como objetivos principales evaluar la reducción en la tasa de exacerbaciones, el incremento de la función pulmonar y la reducción de la necesidad de glucocorticoides orales de mantenimiento.

En esta investigación se incluyeron, además, diversas variables con el objetivo de cuantificar el control del asma. Hay múltiples herramientas validadas que se

usan regularmente para estimar el control del asma como el *Asthma Control Questionnaire* (ACQ), el *Asthma Control Test* (ACT), el *Asthma Quality of Life Questionnaire* (AQLQ) y el *Saint George's Respiratory Questionnaire* (SGRQ) (131). Aunque todos ellos han sido validados en población española, se escogió el ACT para la medición del control del asma referido por su sencillez y por ser el cuestionario administrado en las consultas de asma grave de forma más habitual.

En nuestra serie los pacientes tenían un ACT basal de 13,4 [10-17,8] y tras el tratamiento con un anti-IL-5/IL-5R α se apreció un aumento significativo de 5,1 puntos. Se han encontrado varios trabajos que recogen las puntuaciones del ACQ (142, 146, 156), ACT (90, 136, 157, 158), o ambos (159, 160). En todos ellos, al igual que ocurre en nuestro protocolo, la administración de un anti-IL-5/IL-5R α superó la diferencia clínicamente importante mínima establecida de tres puntos (161). De hecho, Kyriakopoulos, et al. (89) publicaron un meta-análisis en el que se aprecia como, tras 12 meses de tratamiento con un anti-IL5/IL-5R α , los pacientes informaron de un aumento significativo del ACT en 6,41 puntos (IC95%: 5,66-7,16). Otra observación importante de la revisión de Kyriakopoulos, et al. (89) fue que el aumento en la puntuación ACT fue aparente poco después del inicio del tratamiento (a los tres o cuatro meses), con una mejora posterior hasta los 24 meses. Sin embargo, en nuestra investigación se evaluó esta variable solo a partir de los 12 meses de tratamiento, puesto que el interés era calcular la efectividad de las terapias anti-IL-5/IL-5R α después de al menos un año de tratamiento.

Las exacerbaciones se han visto recogidas en diversas investigaciones como un indicador adicional del grado de control del asma (136, 156, 157, 160, 162). Con el objetivo de hacer una minuciosa medida del control del asma, en esta tesis no solo se recopiló la tasa anual de exacerbaciones, sino que también se distinguió dentro de ellas, las que precisaron de visita a Urgencias y las que requirieron ingreso hospitalario. En nuestra población, los pacientes respondieron a los anticuerpos monoclonales mostrando una reducción de la tasa anual de exacerbaciones en una media de $2,3 \pm 0,2$ eventos/paciente/año a los 12 meses.

Cabe destacar la reducción también en las visitas a Urgencias e ingresos hospitalarios anuales ($p < 0,001$; $p = 0,011$, respectivamente).

Es decir, los pacientes con asma grave evaluados en esta tesis manifestaron una reducción significativa en el número de exacerbaciones durante el periodo de análisis. Estos resultados coinciden con los de Voelker, et al. (162) y Dhariwal, et al. (156). Ambos artículos incluían población tratada con anti-IL-5/IL-5R α , no obstante, sus pacientes parecían estar peor controlados que los nuestros antes de iniciar terapia biológica (tasa anual de exacerbaciones 12 meses pre tratamiento: 3,9 y 4,8; respectivamente, *versus* 2 en nuestro trabajo). Esta diferencia podría deberse a que en ambos trabajos se exploró la efectividad de estas terapias en grupos de asmáticos más graves que el nuestro. En el caso de Dhariwal, et al. (156), los pacientes tenían un fenotipo clínico más complejo: asma atópica eosinofílica grave con sensibilización fúngica; mientras que el 87,3% de los pacientes incluidos en el trabajo de Voelker, et al. (162) eran corticodependientes, siendo este subgrupo de pacientes más del doble que en nuestra población (39,8%).

Al comparar nuestros pacientes con los de Menigoz, et al. (160), se aprecia en estos un peor control del asma, con valores de FEV1 inferiores (63%), puntuación ACT menor (12 [10-17]) y mayor tasa anual de exacerbaciones en el año previo al biológico (3 [2-6]). Estos autores (160) llevaron a cabo su estudio en una población de pacientes con asma grave eosinofílica que iniciaron tratamiento con un anti-IL-5/IL-5R α , pero no especificaron si los pacientes habían recibido terapias biológicas previas.

Un trabajo que resulta similar al nuestro en cuanto a tamaño muestral, variables recogidas y características clínicas basales de la población es el de Carpagnano, et al. (90). Si bien su población global, tratada con mepolizumab o benralizumab, tenía una puntuación ACT ($13,4 \pm 4$) y función pulmonar (FEV1% $69,8 \pm 22,1$) comparables a la nuestra, sus pacientes tenían una tasa anual de exacerbaciones superior (4 [3-6]).

Podría resultar desconcertante que, en estos trabajos (90, 156, 162), pese a tener sus pacientes una puntuación ACT similar a la de los nuestros, encontremos tasas anuales de exacerbaciones tan diferentes a la nuestra. Sin embargo, las herramientas existentes para evaluar el control del asma no suelen considerar el historial de exacerbaciones, lo que puede llevar a una sobreestimación del control de la enfermedad. Precisamente, la *American Thoracic Society* (ATS) y la *European Respiratory Society* (ERS) recomiendan la estandarización de los criterios de valoración en ensayos clínicos sobre el asma y evaluar tanto el control actual de los síntomas del asma como la reducción del riesgo de exacerbaciones (8). Por tanto, es posible que nuestros pacientes estuvieran mejor controlados en los 12 meses previos a iniciar terapia anti-IL-5/IL-5R α que los trabajos anteriormente mencionados.

El tratamiento del paciente asmático se debe ajustar de forma continua, con el fin de que esté siempre controlado. Para las personas con asma grave el tratamiento de elección es un glucocorticoide inhalado a dosis altas y un agonista β 2-adrenérgico de acción prolongada, a los que se pueden añadir otros fármacos controladores como anticolinérgicos de acción prolongada inhalados junto a inhaladores de rescate como β 2-adrenérgicos de acción corta (SABA) (1). De este modo un paciente asmático grave tendrá prescritos como mínimo dos inhaladores. Otras investigaciones han reflejado disminuciones en la dosis de glucocorticoides inhalados, pero no en el número de inhaladores prescritos. En nuestra tesis, hemos incluido el cambio en el número de inhaladores prescritos como una medida de eficacia en el tratamiento de pacientes con asma grave. No obstante, es importante destacar que esta variable fue obtenida a través del módulo de prescripción electrónica de cada comunidad autónoma, lo que podría no reflejar el uso real de inhaladores por parte de los pacientes. Trabajos previos (9, 165) coinciden en la alta prevalencia de no adherencia a los inhaladores de mantenimiento en los pacientes tratados con anti-IL-5/IL-5R α . Esto podría deberse a que los pacientes al percibir el alivio de sus síntomas, consideran el tratamiento inhalado innecesario, o bien a la creencia extendida entre los pacientes de que los inhaladores sólo son necesarios durante la exacerbación de sus síntomas (7).

La mediana de inhaladores de los pacientes antes de iniciar terapia anti-IL-5/IL-5R α era de 2 [2-3]. A pesar de que se aprecian resultados estadísticamente significativos en la reducción del número de inhaladores a los 12 meses, consideramos que esta medida puede no ser fiable para evaluar la efectividad real del tratamiento en los pacientes de nuestro estudio, dado que la adherencia sigue siendo un factor crítico que puede influir en los resultados obtenidos.

En nuestro trabajo casi un 40% de pacientes tenían tratamiento continuo de glucocorticoides orales en los 12 meses previos al inicio del biológico a analizar, con una mediana de dosis diaria de 5,6 [5-10] mg de prednisona/día. La necesidad continua de glucocorticoides orales está relacionada estrechamente con la gravedad del asma (164). Aunque se estima que entre el 30% y 40% de los pacientes con asma grave requieren glucocorticoides orales de mantenimiento (136), en los trabajos en vida real disponibles se recogen valores dispares. En los trabajos de Carpagnano, et al. (90), Menigoz, et al. (160) y Voelker, et al. (162), sus pacientes presentaban una dependencia a los glucocorticoides orales de mantenimiento (75,6%, 59% y 87,3% respectivamente) superior a los nuestros, mientras que en los de Rojo-Tolosa, et al. (136) ésta era mucho menor (entre el 6-9%).

Los criterios para la remisión clínica del tratamiento han sido objeto de una serie de declaraciones de consenso (165, 166) y un criterio esencial de todas ellas es "la eliminación de los glucocorticoides orales para las exacerbaciones y el control de la enfermedad". En nuestra población el uso de glucocorticoides orales se redujo en un 50% tras un año de tratamiento biológico. Sin embargo, a pesar de este impacto sustancial, casi el 20% no alcanzaron los criterios de remisión debido a mantener su uso continuado.

Nuestros resultados son similares a los publicados en el meta-ánalisis de Kyriakopoulos, et al. (89), donde observaban una reducción del 51% en el uso de glucocorticoides sistémicos orales. Así mismo, estos autores notificaron que la dosis media de glucocorticoides orales disminuyó en 6,01 mg de prednisona/día frente a la obtenida en nuestro trabajo, que, aunque significativa, fue de 1,9 mg/día. Se debe tener en cuenta que los pacientes que reciben

tratamiento para asma grave en la práctica clínica real difieren de un país a otro en cuanto a características clínicas, pero también en el uso de medicación (145). Así, la mediana de dosis de prednisona antes de iniciar tratamiento de los pacientes de los artículos incluidos en el meta-análisis (89) era superior a la nuestra.

Aunque la GINA recomienda no superar los 7,5 mg diarios de prednisona de mantenimiento, en la práctica clínica diaria se usan, en general, dosis muy superiores, que de media pueden llegar a los 22 mg/día (167). Sin embargo, en esta tesis se observa que los pacientes tenían al inicio una dosis mediana diaria de prednisona de 5,6 mg. Esto podría explicarse por el hecho de que todos nuestros pacientes estaban bajo seguimiento en una consulta monográfica de asma grave, donde se ha demostrado que el abordaje multidisciplinar permite la optimización de los tratamientos, impulsando un uso adecuado de los glucocorticoides orales (168).

Respecto a los parámetros de laboratorio, la IgE basal era inferior a la detectada en otras publicaciones (89, 90, 160, 162) y, aunque se aprecia una disminución de los valores tras 12 meses de tratamiento, esta no fue estadísticamente significativa como tampoco lo fue en los anteriores estudios. No obstante, aunque este biomarcador se utilice en el asma T2-alto, el 100% de estos pacientes tenía asma eosinofílica, en la cual la reducción de los niveles de IgE no se considera un factor de respuesta para las terapias anti-IL5/IL-5R α .

En cuanto a la mediana de eosinófilos en sangre en los 12 meses pre-tratamiento era 530 [340-770]/ μ l. Otros artículos mostraron cifras similares: 610 eosinófilos/ μ l en los trabajos de Menigoz, et al. (160) y Voelker, et al. (162) y 645 eosinófilos/ μ l en el de Carpagnano, et al. (90). En nuestra población el uso de anti-IL-5/5R α redujo los eosinófilos en sangre en 563 células/ μ l a los 12 meses de tratamiento. Cifras casi idénticas a las publicadas por Kyriakopoulos, et al. (89), Menigoz, et al. (160), Voelker, et al. (162) y Carpagnano, et al. (90). Estos resultados estadísticamente significativos son lógicos atendiendo al mecanismo de acción de los medicamentos anti-IL-5/5R α , al actuar contra la principal citocina responsable de la diferenciación, activación y supervivencia de los eosinófilos.

Esta disminución en los niveles de eosinófilos pone de manifiesto el éxito del control de la inflamación eosinofílica con estos fármacos biológicos. Además, como se ha visto en nuestros resultados y, en consonancia con investigaciones anteriores, la reducción de los niveles de eosinófilos en sangre puede disminuir la hiperreactividad de las vías respiratorias y bajar el riesgo de exacerbaciones (73, 169).

Los eosinófilos en sangre se asocian a la obstrucción del flujo aéreo y a un mayor deterioro de la función pulmonar (169), por lo que es esperable que una disminución de eosinófilos también vaya acompañada de un incremento en la función respiratoria.

Nuestro trabajo reveló un notable aumento del FEV1 posbiológico, lo que indica una disminución de la limitación del flujo aéreo. Este aumento del 7% coincide con los resultados encontrados en el meta-análisis de Kyriakopoulos, et al. (89) (n = 1.816): aumento en FEV1 en términos de porcentaje (9,44%) a los 12 meses de tratamiento. Por otro lado, en el trabajo de Carpagnano, et al. (90) los pacientes antes de iniciar tratamiento tenían una FEV1 similar a los nuestros (69,8% y 70,5%, respectivamente). Sin embargo, estos autores dividieron a sus pacientes en dos grupos: los que alcanzaron remisión clínica tras 12 meses de tratamiento (definida como ausencia de exacerbaciones, tratamiento con glucocorticoides sistémicos e incremento en la función pulmonar tras 12 meses de tratamiento) y los que no. Se detectó que los primeros lograron un aumento sostenido en el FEV1 durante los 12 meses de seguimiento (+ 5,82% ± 18,8). Mientras que los pacientes que no cumplieron criterios de remisión, el aumento en los valores de FEV1 solo fue notable al mes de seguimiento (+ 6,91% ± 16,3), disminuyendo posteriormente hasta alcanzar un incremento no estadísticamente significativo.

Coincidimos con McDowell, et al. (170) al señalar la complejidad a la hora de evaluar y definir la estabilidad de la función pulmonar de los pacientes con asma grave. Estos autores (170) refieren la necesidad de realizar un seguimiento longitudinal de años para obtener conclusiones basadas en evidencia sobre qué constituye mejora de la función pulmonar. Esta necesidad queda patente al

haber encontrado resultados contradictorios en los estudios en vida real. En los pacientes de Voelker, et al. (162), la terapia biológica anti-IL-5/5R α no demostró cambios significativos en la función pulmonar (FEV1, FVC ni FEV/FVC), incluso con el uso prolongado de terapia biológica de ≥ 24 meses. Mientras que en el meta-análisis de Kyriakopoulos, et al. (89) se observó un aumento en el FEV1 a los 12 y 24 meses de tratamiento.

Aunque el FEV1 se trate de una medida clave de la función pulmonar, experimenta fluctuaciones a lo largo del día y puede variar con el uso de medicación broncodilatadora y con la propia edad y sexo (163, 170). Por ello, se han efectuado diversos esfuerzos para identificar la diferencia mínima clínicamente importante en las pruebas de función pulmonar (161). Así, de acuerdo con las últimas recomendaciones de la Sociedad Torácica Americana y la Sociedad Respiratoria Europea para la interpretación de las pruebas de función pulmonar, los cambios en el FEV1 mayores o iguales al 15% en los ensayos de más de 12 meses de duración se consideran clínicamente significativos (161). Por tanto, al igual que en otros trabajos en condiciones de práctica clínica habitual (140, 142), aunque nuestros valores de FEV1 alcanzaron significación estadística, su relevancia clínica es incierta.

En el caso del FeNO se ha demostrado una disminución tras 12 meses de tratamiento. Se dispone de muy pocos datos de trabajos que analicen el cambio clínicamente importante del FeNO (161). Sin embargo, varios artículos coinciden en que, aunque las terapias dirigidas a la señalización de IL-5 generalmente pueden reducir los niveles de FeNO en pacientes con asma grave eosinofílica, la magnitud de esta reducción no es clínicamente significativa (89, 90, 162). Menigoz, et al. (160) investigaron el valor predictivo terapéutico de FeNO en pacientes con asma eosinofílica grave tratados con mepolizumab o benralizumab, y, aunque concluyeron que los pacientes con un valor inicial de FeNO ≥ 50 ppb experimentaron una mayor disminución en la tasa anual de exacerbaciones después de 12 meses de tratamiento, no encontraron asociación alguna entre el cambio en FeNO y la respuesta al tratamiento anti-IL-5/IL-5R α .

En nuestros pacientes sí se aprecia un aumento de casi el 5%. En cambio, el grupo de Bendien, et al. (171), al igual que Voelker, et al. (162), no encontraron diferencias en el FEV1/FVC.

Por lo general, las terapias dirigidas frente a la anti-IL-5 no tienen un impacto dramático en los valores espirométricos. Su efecto es más notorio en la reducción de síntomas y exacerbaciones y en la disminución del uso de glucocorticoides, como resultado de la disminución de la inflamación eosinofílica.

A pesar de las diferencias entre los pacientes incluidos en este trabajo y las poblaciones en otros estudios en vida real de mepolizumab, reslizumab y benralizumab; los beneficios clínicos recogidos fueron consistentes con los mostrados previamente en otros trabajos llevados a cabo en práctica clínica diaria.

Los datos de seguridad de las terapias dirigidas frente a la IL-5 de ensayos clínicos aleatorizados respaldan un perfil de seguridad favorable (75, 76, 78, 131, 172). Las tasas de eventos adversos graves y abandonos de tratamiento fueron relativamente bajas en comparación con los datos documentados en las investigaciones de fase IIb y III de mepolizumab, reslizumab y benralizumab. Si bien en los ECA la mayoría de los acontecimientos adversos fueron considerados de intensidad leve a moderada y se resolvieron en pocos días, con un porcentaje de eventos graves entre el 7 y 10%; en nuestra serie se detectaron cuatro eventos adversos graves (4/262; 1,5%) donde solo en dos casos se debió suspender el tratamiento. Sin embargo, uno de estos pacientes tras haber experimentado una reacción alérgica cutánea grave con mepolizumab fue tratado con benralizumab que toleró bien. Por tanto, parece que un efecto adverso a un anti-IL-5/5R α no impide el cambio a otro anti-IL-5/5R α . No obstante, aunque más autores han aportado casos como el nuestro (155, 162) se trata de experiencia clínica limitada que debe interpretarse con precaución.

Las diferencias en seguridad detectadas entre los resultados de los ensayos clínicos y aquellos obtenidos en la práctica clínica real están documentadas en diversos artículos (131, 173). En el de Carpagnano, et al. (90) ninguno de los

pacientes experimentó evento adverso grave alguno. Es importante recordar que los ensayos clínicos aleatorizados tienen como objetivos principales mostrar datos de eficacia y seguridad, por lo que los datos de seguridad recopilados en entornos de práctica clínica tienden a subestimar los eventos adversos, ya que generalmente incluyen solo aquellos acontecimientos significativos, relacionados o no con el tratamiento anti-IL-5/5R α , o aquellos que pudieran llevar a la suspensión del tratamiento.

Durante nuestra investigación no se notificó evento adverso alguno relacionado con reslizumab, aunque el número de pacientes tratados con reslizumab fue muy pequeño ($n = 13$). Por último, señalar el caso de herpes zoster tras la administración de benralizumab que, aunque está recogido en los ensayos clínicos de mepolizumab y reflejado en su ficha técnica, no es así en el caso de benralizumab. La aparición de herpes zóster diseminado en nuestro paciente tras el inicio de benralizumab podría ser incidental, no obstante, en la bibliografía médica se ha documentado otro caso similar (174).

En resumen, mepolizumab, reslizumab y benralizumab muestran un excelente perfil de seguridad, los principales acontecimientos adversos detectados son la cefalea en mepolizumab y, para benralizumab el eritema y tiritona tras su administración.

6.2 Pacientes tratados con anti-IL-5 ($n = 176$) vs anti-IL-5R α ($n = 85$)

En esta tesis, por razones estadísticas, se han analizado los resultados de mepolizumab y reslizumab dentro del mismo grupo asumiendo que, aunque varíe la vía de administración y en consecuencia la biodisponibilidad, conceptualmente el mecanismo de acción de ambos anticuerpos monoclonales es equiparable.

6.2.1 Características basales

La población incluida en los ensayos pivotaes de mepolizumab, reslizumab y benralizumab también estaba compuesta mayoritariamente por mujeres. Sin embargo, la media de edad de los pacientes era menor, por debajo de los 50 años (80–82). Indudablemente existe un incremento de la prevalencia de comorbilidades con la edad, por lo que esta diferencia puede deberse a que la mayoría de los ensayos clínicos aleatorizados (ECA) se llevan a cabo en pacientes seleccionados que no padecen enfermedades relevantes o comorbilidades.

Brown, et al. (175) compararon las características de los pacientes adultos con asma grave en la cohorte *Wessex Severe Asthma Cohort* (WSAC) con los criterios de inclusión de los ECA de fase IIb y fase III publicados de las terapias anti-IL-5/5R α desde el año 2000 y encontraron que sólo el 9,8% (3,5%-17,5%) de los pacientes en esa cohorte habrían sido elegibles para su inclusión en los ECA. Según Battaglia, et al. (176) las causas más frecuentes de exclusión de los ECA en pacientes asmáticos son comorbilidades como la enfermedad cardiovascular, el tabaquismo activo, enfermedades pulmonares distintas del asma y la ansiedad y depresión.

Pese a esto, en el asma grave las comorbilidades son tan frecuentes que en los pivotaes también se aprecian pacientes con afecciones respiratorias o no respiratorias que aumentan la carga de la enfermedad. La comorbilidad más frecuente en nuestros grupos de tratamiento fue la rinosinusitis con o sin pólipos nasales (50% aproximadamente). Mientras que el porcentaje de pacientes con rinosinusitis incluida en los ECA era notablemente menor: entre el 9 y el 24% dependiendo del ECA (78, 177, 178).

El porcentaje de pacientes con reflujo gastroesofágico u obesidad incluidos en los ensayos clínicos resultó similar al nuestro. No obstante, el porcentaje de pacientes con bronquiectasias o alguna psicopatología era mucho menor, coincidiendo con las observaciones de Battaglia, et al. (176).

En otros trabajos planteados en un entorno clínico real (136, 140, 146–148, 157) la prevalencia de comorbilidades como la rinosinusitis y la obesidad fue similar a

la encontrada en nuestros grupos de pacientes. No obstante, las diferencias observadas en otras comorbilidades, ya sea en cuanto a las patologías concurrentes recogidas o a sus prevalencias, son inherentes a los estudios en vida real (145). La heterogeneidad poblacional, las variaciones en la práctica asistencial, los métodos de recopilación de datos y los criterios diagnósticos, así como los factores ambientales y socioeconómicos, reflejan la complejidad y diversidad de la práctica clínica y de la población fuera de los entornos controlados.

En lo referente a las características basales de los pacientes en cada grupo de tratamiento, estas variaron debido a la naturaleza real del protocolo. No obstante, no encontramos diferencias sustanciales a excepción del porcentaje de pacientes que había recibido terapia biológica previa para el asma grave: un 36,4% en el grupo de anti-IL-5 y un 65,9% en el de anti-IL-5R α ($p < 0,001$).

En los criterios de exclusión de los ensayos clínicos aleatorizados de los anti-IL-5/5R α se recoge que los pacientes no podían estar en tratamiento con omalizumab u otro fármaco biológico para asma grave durante al menos cuatro meses o cinco vidas medias antes de entrar en el estudio.

No obstante, aunque algunos pacientes tratados previamente con anti-IgE o anti-IL-5 cumplieron esta premisa y participaron en los ensayos, el porcentaje es mucho menor al apreciado en los trabajos en vida real. Por ejemplo, en el caso de benralizumab, sólo el 7% de los pacientes del proyecto SIROCCO y el 3% de los incluidos en el CALIMA tenían experiencia previa con omalizumab antes de iniciar el tratamiento con benralizumab (78, 178). La exclusión de pacientes que habían usado previamente biológicos era una medida común en estos protocolos para reducir la variabilidad en los resultados. Sin embargo, en la práctica clínica diaria, por la naturaleza de la enfermedad, es frecuente obviar periodos de lavado (tiempo sin tratamiento activo de la enfermedad requerido en los ECA) en la mayoría de los pacientes.

La secuencia de comercialización de omalizumab previa a los anti-IL-5 propició que en nuestro trabajo hasta 89 pacientes iniciasen tratamiento con algún anti-IL-5/5R α tras falta o pérdida de respuesta a omalizumab.

Atendiendo a la muestra total de pacientes del grupo anti-IL-5R α (n=85), el 38% fue tratado con omalizumab y el 28% con mepolizumab. Llama la atención que, al comparar estos datos con los de Kavanagh, et al. (140) y Jackson, et al. (154), detectamos que el tratamiento previo más común en ambos era el mepolizumab, mientras que sólo el 20% y 10%, respectivamente, había recibido omalizumab.

Jackson, et al. (154) señalan que el menor uso de omalizumab en la población del Reino Unido podría deberse a las restricciones recogidas en ficha técnica relacionadas en cuanto al peso corporal y niveles de IgE basales máximos, así como a la falta de datos que respalden la eficacia ahorradora de glucocorticoides orales con omalizumab en comparación con mepolizumab o benralizumab. No obstante, según los datos obtenidos del Registro Internacional de Asma Grave (ISAR) y CHRONICLE (155), omalizumab fue el biológico más prescrito para el asma grave durante el año 2015. Su uso ha ido disminuyendo progresivamente con la introducción de los inhibidores de IL-5 e IL-4.

Entre los pacientes con experiencia previa en biológicos (n=120), específicamente entre los pacientes tratados ahora con mepolizumab, el 97% (55/64) habían recibido con anterioridad omalizumab.

En contraste, en el grupo de benralizumab, este porcentaje se reduce al 57% (32/56), dado que a un 42% de estos pacientes se les había suministrado previamente mepolizumab.

Es relevante destacar que 32 pacientes tratados en nuestro estudio con benralizumab habían recibido previamente solo omalizumab, mientras que, entre los tratados con reslizumab, fueron dos. Por tanto, dado que mepolizumab está disponible en España desde diciembre de 2015, el 28,3% (34/120) de los pacientes no *naïve* incluidos mantuvo tratamiento con un anti-IgE, a pesar de la disponibilidad de terapias dirigidas contra el asma grave eosinofílica. Esto puede

deberse bien al solapamiento en la elegibilidad de los biológicos en asma grave, un hecho ya señalado previamente (155, 179), o a que se esté subestimado la necesidad de cambiar de tratamiento. Menzies-Gow, et al. (155) sugieren que la resistencia al cambio es atribuible a las restricciones asociadas a las políticas de inicio y cambio de biológico de cada hospital o país. O bien a los umbrales conservadores para medir la respuesta (una reducción del 50% de la tasa de exacerbación y/o de la dosis de glucocorticoides orales de mantenimiento (1)); así como a una limitada evidencia sobre los posibles beneficios del cambio de tratamiento.

En cuanto al control de asma, los ensayos clínicos aleatorizados solo incluyeron a pacientes con asma refractaria no controlada. En España, la indicación autorizada es asma eosinofílica refractaria grave. Por tanto, aunque se vean diferencias metodológicas en la recogida de las variables de control de asma, los pacientes incluidos en los ECA y en otras investigaciones en vida real, al igual que nuestros pacientes, tenían un control subóptimo de la enfermedad.

Atendiendo a la puntuación del ACT, ambos grupos parecían igualmente sintomáticos al inicio, a pesar de que la mejor función pulmonar (FEV1/FVC) y el menor número de ingresos hospitalarios pre-tratamiento en el grupo anti-IL-5, describen una enfermedad mejor controlada en los pacientes que iniciaron tratamiento con un anti-IL-5. Además, aunque no se apreciaron diferencias estadísticamente significativas, los pacientes en el grupo anti-IL-5R α tenían valores de espirometría basal ligeramente menores (FEV1%) y dosis medias más altas de glucocorticoides orales. Todas estas diferencias, junto con la diferencia estadísticamente significativa en el número de inhaladores, sugieren un peor control de la enfermedad al inicio en el grupo anti-IL-5R α . Esto podría deberse al hecho de que un porcentaje notable en el grupo anti-IL-5R α había recibido tratamiento biológico previo en su mayoría sin respuesta adecuada, lo que motivó el cambio de tratamiento.

En cuanto a los biomarcadores en sangre, la mayoría de las pruebas actuales se centran en los eosinófilos, la IgE sérica y la periostina. Hasta la fecha, se considera que los eosinófilos son el biomarcador más valioso de la inflamación

de tipo 2 en el asma, como marcadores de la gravedad de la enfermedad y predictores de la respuesta al tratamiento biológico (161). Así, en los ensayos pivotaes los pacientes fueron incluidos en función de los niveles de eosinófilos en sangre periférica. El umbral de inclusión del recuento de eosinófilos fue mayor en las investigaciones de reslizumab que en los de mepolizumab y benralizumab. La mayoría de los trabajos con reslizumab incluyeron pacientes con ≥ 400 eosinófilos por μL , mientras que los estudios con mepolizumab y benralizumab incluyeron pacientes con ≥ 150 -300 eosinófilos por μL dependiendo del momento de la medición (1).

Aunque en este trabajo ambos grupos tenían una mediana de recuento de eosinófilos ≥ 400 , es en este parámetro donde se aprecia la diferencia más notable en las características clínicas basales de los dos grupos. El grupo anti-IL-5R α tenía un recuento de eosinófilos en sangre significativamente menor al inicio, lo que puede deberse al considerable y significativo mayor porcentaje de pacientes en este grupo que había recibido terapia biológica previa. Pues independientemente del fármaco previo recibido, anti-IgE o anti-IL-5, todos ellos disminuyen el recuento de eosinófilos en sangre.

6.2.2 Efectividad

Se ha visto que los cuestionarios ACT (*Asthma Control Test*) y ACQ (*Asthma Control Questionnaire*) tienen una limitada fiabilidad para evaluar el asma no controlada y que estos no se correlacionan con la función pulmonar (180). No obstante, aunque no puedan utilizarse como única herramienta, son instrumentos validados para determinar el grado de control de la enfermedad.

El cuestionario ACQ es el más común en ensayos clínicos debido a su sensibilidad a cambios más pequeños. En los ensayos pivotaes de los anti-IL-5/5R α se observó una variabilidad en las puntuaciones del ACQ tras el tratamiento con cada uno de ellos. En el estudio DREAM, no se detectaron diferencias tras la administración de mepolizumab en comparación con el placebo; en el MENSA, los cambios no fueron clínicamente significativos, mientras que en el SIRIUS se detectaron diferencias clínicamente relevantes (124). En el caso de reslizumab, si bien se apreciaron diferencias

estadísticamente significativas respecto a placebo en el cuestionario ACQ, éstas no alcanzaron la diferencia mínima clínicamente relevante de 0,5 puntos tanto en los ensayos pivotaes como en los estudios de soporte (77, 127). Benralizumab, en comparación con placebo, aumentó la puntuación en el cuestionario ACQ, pero estas diferencias fueron inferiores a la diferencia mínima clínicamente relevante en los estudios SIROCO y CALIMA (78, 178).

En esta tesis se eligió el cuestionario ACT por su sencillez y por ser el cuestionario administrado en las consultas de asma grave de forma más habitual. Además, una revisión sistemática y un metaanálisis posterior destacaron que el ACT es más adecuado que el ACQ para su uso en la práctica clínica (181). Debido a que los ensayos clínicos aleatorizados (ECA) no suelen recoger los resultados del ACT, no ha sido posible establecer comparaciones directas de esta variable. Sin embargo, los resultados de esta tesis sí son consistentes con otros trabajos en vida real donde se ha puesto de manifiesto un aumento estadísticamente significativo y clínicamente relevante en el control de la enfermedad en términos de ACT (89). No obstante, no se han detectado diferencias entre ambos grupos de tratamiento.

El deterioro de la calidad de vida puede aparecer incluso en pacientes aparentemente controlados, por lo que se ha sugerido que medir la calidad de vida podría proporcionar información útil al evaluar al paciente asmático. La guía GEMA considera que el uso de herramientas de medición de calidad de vida es más adecuado en contextos de investigación (1, 180). Además, aunque existen versiones reducidas de estos cuestionarios, su aplicación requiere una inversión considerable de tiempo, lo que limita su uso en la práctica clínica diaria. Sin embargo, los resultados de los ECA son inconsistentes y hay evidencia limitada de mejorías en las puntuaciones de la calidad de vida relacionada con la salud (131). Por tanto, en esta tesis diseñada en condiciones de práctica clínica habitual, se decidió no incluir la medición de la calidad de vida.

Aunque la definición de exacerbación varía entre investigaciones, los factores comunes incluyeron el empeoramiento de los síntomas de asma que requirieron

visitas al servicio de Urgencias o al hospital, el tratamiento con glucocorticoides sistémicos y/o el aumento de las dosis de glucocorticoides orales.

La disminución de la tasa anualizada de exacerbación en el grupo anti-IL-5 (2,1) fue coherente con los datos de los ECA (intervalo 1,86-2,97 y 1,06 con mepolizumab y reslizumab, respectivamente) (75–77, 127), así como en el grupo anti-IL-5R α (2,7 vs 2,57 en datos de ECA) (78, 178). Sin embargo, nuestros datos son ligeramente inferiores a los apreciados en otros trabajos en vida real (123, 137, 138, 182, 183). Esto puede deberse a la heterogeneidad en el historial de exacerbaciones y a la mayor gravedad de la enfermedad en los pacientes incluidos en esos artículos. Los resultados de la comparación entre el grupo anti-IL-5 y anti-IL-5R α demostraron una efectividad similar en la reducción de la tasa anual de exacerbaciones ($p = 0,178$) y, en consecuencia, en la reducción de ingresos hospitalarios y visitas a Urgencias ($p = 0,11$ y $p = 0,946$; respectivamente).

Los ensayos clínicos aleatorizados y los trabajos en vida real respaldan la efectividad de los anticuerpos anti-IL-5/5R α en la reducción del uso de glucocorticoides orales (GCO) en pacientes con asma eosinofílica grave. En nuestro trabajo, el porcentaje de pacientes que requerían tratamiento con GCO de mantenimiento antes de iniciar la terapia biológica fue 39,2% en el grupo anti-IL-5 y 41,7% en el grupo anti-IL-5R α . Porcentajes mayores a los comunicados en los estudios MENSA (27%), DREAM (30%), NCT01287039 (19%), NCT01285323 (12%) y SIROCCO (16%) (75–77,184).

Por el contrario, la mediana de la dosis diaria de GCO fue mayor en los ECA (entre 10 y 12,6 mg dependiendo del protocolo) (75, 76) con respecto a nuestro trabajo (5 y 8 mg en los grupos anti-IL-5 y anti-IL-5R α , respectivamente). En el ensayo clínico SIRIUS (184), cuyo objetivo fue evaluar el efecto de mepolizumab sobre la reducción de la dosis diaria de GCO, el 23% de los pacientes experimentó una reducción del 90-100% en el uso de GCO. Mientras que en el estudio ZONDA (185), el 52 % de los pacientes tratados con benralizumab alcanzó una completa retirada de los GCO de mantenimiento.

Aproximadamente la mitad de los pacientes de nuestro trabajo (47,8% y 54,3% en los grupos anti-IL-5 y anti-IL-5R α , respectivamente) lograron reducciones del uso de glucocorticoides orales del 100% tras 12 meses de tratamiento. Este porcentaje es similar al de otras publicaciones en vida real (137, 159, 186). Un meta-análisis sobre la efectividad en el mundo real de las terapias biológicas para el asma grave (182) recogió una mediana de reducción de la dosis media diaria de GCO tras mepolizumab de 5,3 mg, similar a la observada tanto para benralizumab como para reslizumab (8,35 mg y 3,9 mg). La menor reducción de la dosis de GCO alcanzada en nuestros pacientes (2 mg y 1,5 mg en los grupos tratados con anti-IL-5 y anti-IL-5R α respectivamente), en comparación con la descrita en ensayos clínicos y estudios en vida real, podría deberse a la menor dosis basal de GCO que tenían nuestros pacientes.

Las dosis más reducidas observadas en nuestros pacientes destacan en comparación con las recogidas en los ensayos clínicos aleatorizados y otros trabajos en vida real. Esto podría ser explicado por la reticencia a su prescripción de forma regular por los efectos adversos asociados. Además, todos nuestros pacientes se encontraban en seguimiento dentro de una consulta monográfica de asma grave, donde el enfoque multidisciplinar ha demostrado ser eficaz para optimizar los tratamientos y promover un uso adecuado de los glucocorticoides orales sistémicos (171).

Investigaciones previas sugieren que algunas características clínicas, funcionales y biológicas del asma grave podrían estar relacionadas con la respuesta clínica a los biológicos (90). De hecho, el recuento de eosinófilos en sangre parece ser el marcador más preciso y fiable de la respuesta al tratamiento con anti-IL-5/anti-IL-5R α . Sin embargo, no se ha investigado ni sugerido una diferencia mínima clínicamente relevante (161).

En nuestra tesis, la mediana de eosinofilia en sangre de ambos grupos en los 12 meses previos era ≥ 400 eosinófilos por microL, lo que es un factor predictivo de una buena respuesta al tratamiento con anti-IL-5/anti-IL-5R α , pues pacientes con un recuento elevado de eosinófilos en sangre se ha visto que han logrado la remisión con mayor frecuencia (187).

Al igual que trabajos previos (188), no se ha encontrado una diferencia estadísticamente significativa en la magnitud de la reducción del recuento de eosinófilos alcanzada con cada grupo de tratamiento. Aunque el tratamiento disminuye eficazmente el número de eosinófilos, aliviando así las manifestaciones relacionadas con el asma, no cura por completo a los pacientes (189). Nuestros resultados coinciden con los recogidos en el metaanálisis de Akenroye, et al. (190): la depleción casi completa de eosinófilos en sangre conseguida con benralizumab no mejora los resultados en términos de exacerbaciones o control del asma en comparación con reslizumab y mepolizumab. Por tanto, las implicaciones clínicas de la supresión de los eosinófilos en sangre siguen siendo desconocidas.

Sin embargo, como ha sido publicado, aunque la depleción casi completa de los eosinófilos no garantiza la ausencia de exacerbaciones, benralizumab tiene potencial como tratamiento de las exacerbaciones agudas del asma eosinofílica cuando se requiera una depleción rápida de los eosinófilos sanguíneos (191).

A pesar de la utilidad de benralizumab en la supresión casi completa de los eosinófilos en sangre en las 24 horas siguientes a la primera dosis, hay que tener en cuenta la biodisponibilidad de los distintos anticuerpos monoclonales. La vía subcutánea ha demostrado ser segura y eficaz y se percibe como una opción más atractiva frente a la vía intravenosa debido a la posibilidad de su autoadministración fuera del entorno hospitalario. Esto aumenta la comodidad de los pacientes y reduce los costes sanitarios directos e indirectos. No obstante, como se ha descrito en estudios previos, la administración subcutánea implica un proceso de absorción más lento, con una concentración plasmática máxima alcanzada en aproximadamente seis u ocho días, mientras que la administración intravenosa permite obtener concentraciones plasmáticas más altas de manera inmediata. En este contexto, el uso de reslizumab administrado por vía intravenosa ha mostrado resultados clínicos favorables en pacientes críticos (192).

Las formulaciones subcutáneas de los anti-IL-5/5R α se administran en dosis fijas, independientes del peso corporal. Aunque el índice de masa corporal (IMC)

no afecta la eficacia de los anti-IL-5 en la reducción de los eosinófilos, en los ensayos pivotaes mepolizumab y benralizumab mostraron un mayor aclaramiento y volumen de distribución en pacientes con IMC elevado. Así, a pesar de que en la práctica clínica real estas terapias han evidenciado una efectividad y seguridad comparables, consideramos que la elección de la vía de administración podría tener un impacto significativo en la efectividad terapéutica, especialmente en situaciones agudas críticas y en pacientes con obesidad.

Un trabajo similar a esta tesis, en cuanto a las características clínicas basales y resultados en el control del asma tras 12 meses de tratamiento, es el de Valverde-Monge, et al. (138). Se trata de un análisis multicéntrico, retrospectivo y observacional realizado en España en pacientes diagnosticados de asma grave no controlada en tratamiento con terapias biológicas. Sin embargo, este estudio incluyó también pacientes tratados con omalizumab, lo que impide hacer comparaciones con nuestros resultados a nivel de la población global pero sí atendiendo a los subgrupos tratados con algún anti-IL-5. Los autores no compararon entre sí los resultados obtenidos con mepolizumab y benralizumab, pero sí los publicaron por separado y reflejan resultados similares a los obtenidos por nosotros en cuanto a efectividad. Observaron cambios en todos los parámetros de control del asma, laboratorio y función respiratoria. No obstante, en su serie, a diferencia de nosotros, mepolizumab fue capaz de reducir de forma estadísticamente significativa el FeNO y benralizumab la IgE.

En relación al FeNO, mientras que en el análisis global de los fármacos anti-IL-5 sí se alcanzó la significación estadística, en el análisis por grupos de tratamiento, no. Sin embargo, diversos autores advierten que el cambio de FeNO no se asocia con una respuesta terapéutica a las terapias dirigidas contra la IL-5 (86–88, 160, 193). A pesar de que las vías inflamatorias estén interrelacionadas, el FeNO no está directamente relacionado con la vía de la IL-5, sino que está mediado por la IL-13 y la IL-4. Los resultados de esta tesis son coherentes con los publicados por otros autores, observando que la FeNO no disminuyó de manera estadísticamente significativa tras el tratamiento con un anti-IL-5 o anti-IL-5R α (137, 189, 194) .

De hecho, en los ensayos clínicos aleatorizados (ECA) de mepolizumab, benralizumab y reslizumab, los niveles de FeNO no se vieron afectados en comparación con el placebo (75, 77, 78), por lo que el FeNO no se incluyó como un *endpoint* primario ni se ha recogido posteriormente en diversos análisis sobre efectividad de los fármacos anti-IL-5/5R α en vida real (136, 152, 195, 196).

A diferencia de otros autores (136, 197) en nuestro trabajo se decidió no diferenciar subgrupos según el FEV1, ya que nuestra población estaba compuesta por sujetos con diagnóstico de asma grave tratados en una consulta monográfica de asma grave.

Los diferentes ensayos clínicos que evaluaron la función pulmonar tras el uso de mepolizumab obtuvieron resultados inconsistentes. Mientras que el estudio DREAM (76) informó de incrementos modestos y no significativos vs placebo, investigaciones posteriores como el MENSA (75) y el MUSCA (172) revelaron aumentos clínicamente relevantes. En cambio, el efecto de reslizumab sobre la función pulmonar descrito en los ECA fue comparable en todos ellos (77) y más notable que el detectado con mepolizumab.

Los pacientes incluidos en los ECA de los anti-IL-5 (mepolizumab y reslizumab) tenían un FEV1 basal menor que el recogido en nuestra población, en la que también hemos apreciado un aumento significativo en el FEV1. Sin embargo, estos ECA expresaron los cambios en la función pulmonar en volumen (ml), por lo que puede haber diferencias en la interpretación de la mejora de la función respiratoria. En los pacientes de esta tesis, el aumento del FEV1 fue superior al de otros estudios en vida real (137, 196).

Los pacientes que recibieron un anti-IL-5R α experimentaron un aumento del FEV1 similar al descrito por otros autores (141) y superior al reflejado en los ensayos clínicos (78, 178). Sin embargo, esto podría explicarse en parte por el hecho de que en nuestro trabajo no pudimos tener en cuenta un efecto placebo dado que, al hacerse en un entorno real, no había un grupo de control con placebo.

Las diferencias en términos de mejora de la función pulmonar entre publicaciones (141, 198, 199) podrían explicarse por la variabilidad en las comorbilidades de los pacientes incluidos en los estudios de práctica clínica real.

Nuestro hallazgo en relación a la no influencia del tipo de tratamiento dirigido a la señalización de IL-5 (anti-IL-5 o anti-IL-5R α) en la función respiratoria de los pacientes, es acorde a los resultados publicados. A pesar de que no hemos encontrado bibliografía de ensayos clínicos que comparen de forma directa mepolizumab, reslizumab y benralizumab, hay publicados diferentes metaanálisis y comparaciones indirectas entre ellos (183, 190, 200, 201). En ninguno de ellos se evidenció una diferencia estadísticamente significativa.

No obstante, los cambios en el FEV1 apreciados en nuestros resultados sugieren, de forma semejante a los resultados de otros autores, que las terapias dirigidas contra la IL-5, pese a lograr pequeñas mejorías en la función pulmonar (131), podrían no tener un impacto relevante en ésta ni ser percibidas por los pacientes.

Los resultados de esta tesis muestran que mepolizumab, reslizumab y benralizumab tienen una efectividad elevada en el tratamiento de pacientes en la práctica clínica. Sin embargo, la desigualdad en las características basales de los pacientes y los antecedentes de terapias sistémicas previas podrían explicar las diferencias con los resultados de los ensayos clínicos y otros trabajos en vida real.

Así, este trabajo evidencia que los pacientes con asma grave en la práctica clínica real no solo presentan diferencias en las características clínicas respecto a los ECA, sino también en el manejo de su patología entre distintos países y hospitales. Esto resalta la necesidad de más estudios multicéntricos que unifiquen los registros nacionales e internacionales con el fin de reducir las diferencias en las prácticas de tratamiento y ampliar los conocimientos sobre el manejo del asma grave.

Todos los tratamientos inhibidores de la IL-5 disponibles tienen, o bien diferentes mecanismos de acción, o perfiles farmacocinéticos y farmacodinámicos distintos.

En ausencia de ensayos clínicos que comparen entre sí las diversas terapias biológicas dirigidas frente a la IL-5, varios meta-análisis (89, 131, 182, 190, 201) han puesto de manifiesto su efectividad y seguridad comparable. Estos datos son concordantes con lo demostrado en esta tesis, en la que no se han encontrado diferencias estadísticamente significativas tras 12 meses de tratamiento entre los pacientes tratados con algún anti-IL-5 y los tratados con un anti-IL-5R α .

Tras esta investigación planteada en los diferentes grupos de tratamiento, pensamos que este tipo de análisis podría orientar en las decisiones clínicas sobre aquellos pacientes que hayan fracasado a algún anti-IL-5 o anti-IL-5R α y apoyar la estrategia de cambiar a otro anti-IL-5/5R α .

6.3 Fortalezas y limitaciones

Las fortalezas que se pueden considerar en este trabajo son:

- Es un estudio planteado en un entorno de práctica clínica habitual. Lo que supone que los pacientes incluidos representan la diversidad de quienes inician tratamiento con fármacos anti-IL5/5R α en la vida real, en oposición a las condiciones rigurosamente controladas de los ensayos clínicos.
- Es un trabajo multicéntrico que unifica los registros de 14 hospitales nacionales. Presenta datos armonizados de pacientes tratados con anti-IL5/5R α en seguimiento por unidades acreditadas de asma grave con al menos un farmacéutico hospitalario integrado en el equipo multidisciplinar.
- Es el primer trabajo que compara los diferentes anti-IL5/5R α en función de su mecanismo de acción, con un tamaño muestral considerable (n = 261).

Como limitaciones de este estudio debemos señalar:

- Las derivadas del propio diseño del protocolo, retrospectivo sin grupo control.
- La muestra de pacientes incluidos en tratamiento con reslizumab es muy pequeña (n = 13) comparada con el resto de tratamientos, mepolizumab (n = 163) y benralizumab (n = 83).
- En ocasiones ha resultado difícil comparar nuestros resultados con otros artículos debido a la variabilidad en la presentación de los datos. Algunos trabajos utilizaron distintas medidas de frecuencia (media, mediana o rango), emplearon herramientas diferentes para la evaluación (ACT o ACQ) o expresaron la función pulmonar (FEV1) de manera distinta, ya sea en porcentaje del valor predicho o en valores absolutos (litros).

7. CONCLUSIONES

1. Los fármacos dirigidos contra la IL-5 e IL-5R α aprobados para el tratamiento de pacientes con asma grave muestran una elevada efectividad y seguridad en vida real acorde con los resultados de los ensayos clínicos aleatorizados.
2. El tratamiento con anticuerpos monoclonales dirigidos a la IL-5 o a su receptor aumentó el control del asma, disminuyó el número de exacerbaciones e ingresos hospitalarios al año y el uso y dosis de glucocorticoides orales.
3. Las terapias biológicas dirigidas a la señalización de la interleucina 5 en pacientes con asma grave redujeron el recuento de eosinófilos en sangre.
4. En nuestro estudio, el tratamiento con un anti-IL-5 o anti-IL-5R α demostró un aumento estadísticamente significativo a los 12 meses del FEV1. Sin embargo, esta variación puede no ser clínicamente relevante. El uso de FeNO no parece útil para la evaluación de la respuesta clínica a los tratamientos en pacientes con asma grave en condiciones de práctica clínica habitual.
5. Cuando se compararon los parámetros de control de asma, laboratorio y función respiratoria a los 12 meses entre pacientes tratados con algún anti-IL-5 y IL-5R α no se encontraron diferencias.
6. La depleción total del número de eosinófilos conseguida con IL-5R α no implica una mayor efectividad respecto a los anti-IL5.
7. En pacientes con falta o pérdida de respuesta a omalizumab o a un anti-IL-5/5R α , el tratamiento con otro anti-IL-5/5R α puede ser una alternativa terapéutica adecuada.

8. BIBLIOGRAFÍA

1. GEMA 5.4. Guía Española para el Manejo del Asma, versión 5.4 (2024). Ed. Luzan5. ISBN: 978-84-19832-56-6. Disponible en: www.gemasma.com
2. Levine SJ, Wenzel SE. The role of Th2 immune pathway modulation in the treatment of severe asthma and its phenotypes: Are we getting closer? *Ann Intern Med.* 2010;152(4):232–7.
3. Guía de bolsillo para el manejo y la prevención del asma (GINA) 2024. Disponible en: <https://ginasthma.org/2024-report/>
4. Reddel HK, Bacharier LB, Bateman ED, et al. Global Initiative for Asthma Strategy 2021: Executive Summary and Rationale for Key Changes. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2022;10(1S):S1-S18.
5. Couillard S, Jackson DJ, Wechsler ME, Pavord ID. Workup of Severe Asthma. *Chest.* 2021;160:2019-29.
6. Venancio-Hernández M, Mendieta-Flores E, Mendiola-Marín J, Kathya Alaniz-Flores A, Reyes-Arellano M. Asma difícil de tratar y asma grave. *Rev Alerg Mex.* 2022;69(1):94-111.
7. Granda P, Villamañán E, Carpio C, Laorden D, Sobrino C, Herrero A, et al. Adherencia a los inhaladores en pacientes con asma grave tratados con biológicos anti interleucina 5. *Farm Hosp.* 2022;46(4):203-7.
8. Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL, Bush A, Castro M, Sterk PJ, et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *Eur Respir J.* 2014;43(2):343-73.
9. Holguin F, Cardet JC, Chung KF, Diver S, Ferreira DS, Fitzpatrick A, et al. Management of Severe Asthma: a European Respiratory Society/American Thoracic Society Guideline. *Eur Respir J.* 2019;55(1):1900588.
10. Wang Z, Li Y, Gao Y, Fu Y, Lin J, Lei X, et al. Global, regional, and national burden of asthma and its attributable risk factors from 1990 to 2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Respir Res.* 2023;24(1):1-13.
11. Nunes C, Pereira AM, Morais-Almeida M. Asthma costs and social impact. *Asthma Res Pract.* 2017;3:1.
12. Alvarez-Gutiérrez FJ, Blanco-Aparicio M, Casas-Maldonado F, Plaza V, González-Barcala FJ, Carretero-García JÁ, et al. Documento de consenso de asma grave en adultos. Actualización 2022. *Open Respir Arch.* 2022;4(3):100192.

13. Domingo C, Taulí P. Prevalence, T2-biomarkers and cost of severe asthma in the era of biologics: The BRAVO-1 study. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2024;34(2):97-105.
14. López Pereira P, Gandarillas Grande AM, Díez Gañán L, Ordobás Gavín M. Evolución de la prevalencia de asma y factores sociodemográficos y de salud asociados en población de 18 a 64 años de la Comunidad de Madrid (1996-2013) [Evolution of Asthma Prevalence and Sociodemographic and Health Factors Associated in Madrid Region (1996-2013)]. *Rev Esp Salud Publica*. 2017;91:e201705036.
15. Sadatsafavi M, Lynd L, Marra C, Carleton B, Tan WC, Sullivan S, et al. Direct health care costs associated with asthma in British Columbia. *Can Respir J*. 2010;17(2):74-80.
16. O'Neill S, Sweeney J, Patterson CC, Menzies-Gow A, Niven R, Mansur AH, et al. Chest clinic The cost of treating severe refractory asthma in the UK: an economic analysis from the British Thoracic Society Difficult Asthma Registry. Disponible en: http://www.ginasthma.org/local/uploads/files/GINA_Report_
17. Quirce S, Melero C, Huerta A, Uría E, Cuesta M. Economic impact of severe asthma exacerbations in Spain: multicentre observational study. *J Asthma*. 2021;58(2):207-12.
18. Melero Moreno C, Quirce S, Huerta A, Uría E, Cuesta M. Economic impact of severe asthma in Spain: multicentre observational longitudinal study. *J Asthma*. 2019;56(8):861-71.
19. Padilla-Galo A, García-Ruiz AJ, Levy Abitbol RC, Oliveira C, Rivas-Ruiz F, García-Agua Soler N, et al. Real-life cost-effectiveness of benralizumab in patients with severe asthma. *Respir Res*. 2021;22(1):1-14.
20. Almonacid-Sánchez C, Melero-Moreno C. Economic analysis of biological therapies for severe asthma treatment. *Farm Hosp*. 2019;43:175-6.
21. Martínez Moragon E. Farmacoeconomía aplicada al asma . *Rev Asma*. 2018;3(3):89-95.
22. Puig-Junoy J, Pascual-Argenté N. Costes Socioeconómicos del Asma en ea Unión Europea, Estados Unidos Y Canadá: revisión sistemática. *Rev Esp Salud Pública*. 2017;91:e201703025.

23. Louis R, Satia I, Ojanguren I, Schleich F, Bonini M, Tonia T, et al. European Respiratory Society Guidelines for the Diagnosis of Asthma in Adults. *Eur Resp J*. 2022;60:2101585.
24. Gaillard EA, Kuehni CE, Turner S, et al. European Respiratory Society clinical practice guidelines for the diagnosis of asthma in children aged 5-16 years. *Eur Respir J*. 2021;58(5):2004173.
25. Graham BL, Steenbruggen I, Barjaktarevic IZ, Cooper BG, Hall GL, Hallstrand TS, et al. Standardization of Spirometry 2019 Update. An Official American Thoracic Society and European Respiratory Society Technical Statement. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019;200(8):e70-e88.
26. British Columbia Ministry of Health. Adult Asthma Diagnosis and Management: Full Guideline. British Columbia: British Columbia Ministry of Health; 2021. Disponible en: <https://www2.gov.bc.ca/assets/gov/health/practitioner-pro/bc-guidelines/asthma-adults-fullguideline.pdf>.
27. Trisán Alonso A. Prueba broncodilatadora. *Rev Asma*. 2016;1(2):60-7
28. Wang R, Murray CS, Fowler SJ, Simpson A, Durrington HJ. Asthma diagnosis: into the fourth dimension. *Thorax*. 2021;76(6):624-31.
29. Stanojevic S, Kaminsky DA, Miller MR, et al. ERS/ATS technical standard on interpretive strategies for routine lung function tests. *Eur Respir J*. 2022;60:2101499.
30. Dean BW, Birnie EE, Whitmore GA, Vandemheen KL, Boulet LP, FitzGerald JM, et al. Between-Visit Variability in FEV₁ as a Diagnostic Test for Asthma in Adults. *Ann Am Thorac Soc*. 2018;15(9):1039-46.
31. Expert Panel Working Group of the National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI) administered and coordinated National Asthma Education and Prevention Program Coordinating Committee (NAEPPCC), Cloutier MM, Baptist AP, et al. 2020 Focused Updates to the Asthma Management Guidelines: A Report from the National Asthma Education and Prevention Program Coordinating Committee Expert Panel Working Group. *J Allergy Clin Immunol*. 2021;147(4):1528-30.
32. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Asthma: Diagnosis, Monitoring and Chronic Asthma Management. London: NICE; 2017 [citado 1 de noviembre de 2022]. Disponible en: www.nice.org.uk/guidance/ng80

33. Sanabria AJ, Rigau D, Rotaeché R, Selva A, Marzo-Castillejo M, Alonso-Coello P. Sistema GRADE: metodología para la realización de recomendaciones para la práctica clínica. *Aten Primaria*. 2015;47(1):48-55.
34. Aaron SD, Boulet LP, Reddel HK, Gershon AS. Underdiagnosis and overdiagnosis of asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018;198(8):1012-20.
35. Villamañán E, Herrero A, Álvarez-Sala R. Multidisciplinary Severe Asthma Management: The Role of Hospital Pharmacists in Accredited Specialized Adult Asthma Units in Spain. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2020;30(4):305-6.
36. Busse WW, Lemanske RF. Asthma. *N Engl J Med*. 2001; 344: 350-62.
37. Kuruvilla ME, Lee FEH, Lee GB. Understanding Asthma Phenotypes, Endotypes, and Mechanisms of Disease. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2019;56(2):219-33.
38. Persson C, Uller L. Primary lysis of eosinophils as a major mode of activation of eosinophils in human diseased tissues. *Nat Rev Immunol*. 2013;13(12):902.
39. Bobolea I. Fenotipos y endotipos de asma grave. Mecanismos moleculares implicados en la patogénesis y en la desensibilización a aspirina. [Tesis doctoral]. Madrid. Universidad Autónoma de Madrid;2017. Disponible en: <http://hdl.handle.net/10486/681590>
40. Agache I. Severe asthma phenotypes and endotypes. *Semin Immunol*. 2019;46:101301.
41. Robinson D, Humbert M, Buhl R, Cruz AA, Inoue H, Korom S, et al. Revisiting Type 2-high and Type 2-low airway inflammation in asthma: current knowledge and therapeutic implications. *Clin Exp Allergy*. 2017;47(1):161-75.
42. Wenzel SE, Schwartz LB, Langmack EL, Halliday JL, Trudeau JB, Gibbs RL, et al. Evidence that severe asthma can be divided pathologically into two inflammatory subtypes with distinct physiologic and clinical characteristics. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;160(3):1001-8.
43. Wenzel SE. Asthma: defining of the persistent adult phenotypes. *Lancet*. 2006;368(9537):804-13.
44. Luis A, Pérez De Llano A. Asma neutrofílica. *Rev. Asma*. 2017;2(2):172-8.
45. Ricciardolo FLM, Bertolini F, Carriero V, Sprio AE. Asthma phenotypes and endotypes. *Minerva Med*. 2021;112(5):547-63.

46. Kaur R, Chupp G. Phenotypes and endotypes of adult asthma: Moving toward precision medicine. *J Allergy Clin Immunol.* 2019;144(1):1-12.
47. Chung KF, Adcock IM. Precision medicine for the discovery of treatable mechanisms in severe asthma. *Allergy: European J Allergy Clin Immunol.* 2019;74(9):1649-59.
48. Agache I, Akdis C, Jutel M, Virchow JC. Untangling asthma phenotypes and endotypes. *Allergy: European J Allergy Clin Immunol.* 2012;67(7):835-46.
49. Gibson PG, McDonald VM. Management of severe asthma: targeting the airways, comorbidities and risk factors. *Intern Med J.* 2017;47(6):623-31.
50. Van Hulst G, Bureau F, Desmet CJ. Eosinophils as drivers of severe eosinophilic asthma: endotypes or plasticity? *Int J Mol Sci.* 2021;22(18):10150.
51. Smith SG, Chen R, Kjarsgaard M, Huang C, Oliveria JP, O'Byrne PM, et al. Increased numbers of activated group 2 innate lymphoid cells in the airways of patients with severe asthma and persistent airway eosinophilia. *J Allergy Clin Immunol.* 2016;137(1):75-86.e8.
52. Hammad H, Lambrecht BN. The basic immunology of asthma. *Cell.* 2021;184(6):1469-85.
53. Sweerus K, Lachowicz-Scroggins M, Gordon E, LaFemina M, Huang X, Parikh M, et al. Claudin-18 deficiency is associated with airway epithelial barrier dysfunction and asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;139(1):72.
54. Calvén J, Ax E, Rådinger M. The Airway Epithelium-A Central Player in Asthma Pathogenesis. *Int J Mol Sci.* 2020;21(23):8907.
55. Agache I, Eguiluz-Gracia I, Cojanu C, Laculiceanu A, del Giacco S, Zemelka-Wiacek M, et al. Advances and highlights in asthma in 2021. *Allergy: European J Allergy Clin Immunol.* 2021;76(11):3390-407.
56. Ricciardolo FLM, Guida G, Bertolini F, Di Stefano A, Carrierio V. Phenotype overlap in the natural history of asthma. *Eur Respir Rev.* 2023;32(168):220201.
57. Hirose K, Iwata A, Tamachi T, Nakajima H. Allergic airway inflammation: key players beyond the Th2 cell pathway. *Immunol Rev.* 2017;278(1):145-61.
58. Brusselle GG, Koppelman GH. Biologic Therapies for Severe Asthma. *N Engl J Med.* 2022;386(2):157-71.

59. Agache I. Severe asthma phenotypes and endotypes. *Semin Immunol.* 2019;46:101301.
60. Agache I, Akdis CA. Precision medicine and phenotypes, endotypes, genotypes, regiotypes, and theratypes of allergic diseases. *J Clin Invest.* 2019;129(4):1493.
61. López Viña A. Solapamiento en el asma grave T2: ¿hacia dónde se inclina la balanza? *Rev Patol Resp.* 2019; 22: 141-2.
62. Haque R, White AA, Jackson DJ, Hopkins C. Clinical evaluation and diagnosis of aspirin-exacerbated respiratory disease. *J Allergy Clin Immunol.* 2021;148(2):283-91.
63. Boulet LP, Boulay ME, Coxson HO, Hague CJ, Milot J, Lepage J, et al. Asthma with Irreversible Airway Obstruction in Smokers and Nonsmokers: Links between Airway Inflammation and Structural Changes. *Respiration.* 2020;99(12):1090-100.
64. Atkinson AJ, Colburn WA, DeGruttola VG, DeMets DL, Downing GJ, Hoth DF, et al. Biomarkers and surrogate endpoints: Preferred definitions and conceptual framework. *Clin Pharmacol Ther.* 2001;69(3):89-95.
65. Lee Y, Quoc QL, Park HS. Biomarkers for Severe Asthma: Lessons From Longitudinal Cohort Studies. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2021;13(3):375-89.
66. Guida G, Bagnasco D, Carriero V, Bertolini F, Ricciardolo FLM, Nicola S, et al. Critical evaluation of asthma biomarkers in clinical practice. *Front Med (Lausanne).* 2022;9:969243.
67. Jayaram L, Pizzichini MM, Cook RJ, Boulet LP, Lemièrre C, Pizzichini E, et al. Determining asthma treatment by monitoring sputum cell counts: effect on exacerbations. *Eur Respir J.* 2006;27(3):483-94.
68. Green RH, Brightling CE, McKenna S, Hargadon B, Parker D, Bradding P, et al. Asthma exacerbations and sputum eosinophil counts: a randomised controlled trial. *Lancet.* 2002;360(9347):1715-21.
69. Pavord ID, Beasley R, Agusti A, Anderson GP, Bel E, Brusselle G, et al. After asthma: redefining airways diseases. *Lancet.* 2018;391(10118):350-400.
70. O'Byrne PM. Therapeutic strategies to reduce asthma exacerbations. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;128(2):257-63.

71. Álvarez-Gutiérrez FJ, Blanco-Aparicio M, Plaza V, Cisneros C, García-Rivero JL, Padilla A, et al. Consensus Document for Severe Asthma in Adults. 2020 Update. *Open Respir Arch.* 2020;2(3):158-74.
72. Schleich FN, Chevremont A, Paulus V, Henket M, Manise M, Seidel L, et al. Importance of concomitant local and systemic eosinophilia in uncontrolled asthma. *Eur Respir J.* 2014;44(1):97-108.
73. Llanos JP, Ortega H, Bogart M, Packnett ER, Manjelievskaia J, Bell CF, et al. Real-world effectiveness of mepolizumab in patients with severe asthma: An examination of exacerbations and costs. *J Asthma Allergy.* 2020;13:77-87.
74. Busse WW, Castro M, Casale TB, City K. Clinical Commentary Review Asthma Management in Adults. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2023;11(1):21-33.
75. Ortega HG, Liu MC, Pavord ID, Brusselle GG, FitzGerald JM, Chetta A, et al. Mepolizumab Treatment in Patients with Severe Eosinophilic Asthma. *N Engl J Med.* 2014;371(13):1198-207.
76. Pavord ID, Korn S, Howarth P, Bleecker ER, Buhl R, Keene ON, et al. Mepolizumab for severe eosinophilic asthma (DREAM): a multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2012;380(9842):651-9.
77. Castro M, Zangrilli J, Wechsler ME, Bateman ED, Brusselle GG, Bardin P, et al. Reslizumab for inadequately controlled asthma with elevated blood eosinophil counts: Results from two multicentre, parallel, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trials. *Lancet Respir Med.* 2015;3(5):355-66.
78. FitzGerald JM, Bleecker ER, Nair P, Korn S, Ohta K, Lommatzsch M, et al. Benralizumab, an anti-interleukin-5 receptor α monoclonal antibody, as add-on treatment for patients with severe, uncontrolled, eosinophilic asthma (CALIMA): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet.* 2016;388(10056):2128-41.
79. Dupixent 300 mg solución inyectable en jeringa precargada. Ficha técnica [Internet]. [citado 16 de mayo de 2022]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1171229006/FT_1171229006.html
80. Fasenra 30 mg solución inyectable en jeringa precargada. Ficha técnica [Internet]. [citado 16 de mayo de 2022]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1171252001/FT_1171252001.html

81. Nucala 100 mg polvo para solución inyectable. Ficha técnica [Internet]. [citado 16 de mayo de 2022]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1151043001/FT_1151043001.html
82. Cinqaero 10 mg/ml concentrado para solución para perfusión. Ficha técnica [Internet]. [citado 16 de mayo de 2022]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1161125001/FT_1161125001.html
83. BIFIMED. Buscador situación financiación medicamentos [Internet]. [citado 16 de mayo de 2022]. Disponible en: <https://www.sanidad.gob.es/profesionales/medicamentos.do>
84. Runnstrom M, Pitner H, Xu J, Lee FE, Kuruvilla M. Utilizing Predictive Inflammatory Markers for Guiding the Use of Biologicals in Severe Asthma. *J Inflamm Res*. 2022;15:241-9.
85. Busse WW, Wenzel SE, Casale TB, FitzGerald JM, Rice MS, Daizadeh N, et al. Baseline FeNO as a prognostic biomarker for subsequent severe asthma exacerbations in patients with uncontrolled, moderate-to-severe asthma receiving placebo in the LIBERTY ASTHMA QUEST study: a post-hoc analysis. *Lancet Respir Med*. 2021;9(10):1165-73.
86. Beeh K, Ksoll M, Buhl R. Elevation of total serum immunoglobulin E is associated with asthma in nonallergic individuals. *Eur Respir J*. 2000;16(4):609-14.
87. Ramonell RP, Lee FEH, Levy JM, Kuruvilla M. Exhaled nitric oxide measurements are not influenced by anti-eosinophil therapy in patients with asthma: A retrospective analysis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2021;126(1):102-4.
88. Hearn AP, Kavanagh J, d'Ancona G, Roxas C, Green L, Thomson L, et al. The relationship between Feno and effectiveness of mepolizumab and benralizumab in severe eosinophilic asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2021;9(5):2093-2096.e1.
89. Kyriakopoulos C, Papadopoulou E, Potonos D, et al. Effectiveness of anti-IL5/5R α biologics in severe asthma in real world studies: a systematic review and metaanalysis. *ERJ Open Res* 2024; in press (<https://doi.org/10.1183/23120541.00625-2024>).

90. Carpagnano GE, Portacci A, Nolasco S, Detoraki A, Vatrella A, Calabrese C, et al. Features of severe asthma response to anti-IL5/IL5r therapies: identikit of clinical remission. *Front Immunol.* 2024;15:1343362.
91. Froidure A, Mouthuy J, Durham SR, Chanez P, Sibille Y, Pilette C. Asthma phenotypes and IgE responses. *Eur Respir J.* 2016;47(1):304-19.
92. Li Y, Li X, Zhang B, Yu Q, Lu Y. Predictive biomarkers for response to omalizumab in patients with severe allergic asthma: a meta-analysis. *Expert Rev Respir Med.* 2022;1-11.
93. Soto Campos JG. Asma. Los monoclonales que vienen. *Rev Asma.* 2016;1(3):69-81
94. Pelaia C, Pelaia G, Crimi C, Maglio A, Armentaro G, Calabrese C, et al. Biological Therapy of Severe Asthma with Dupilumab, a Dual Receptor Antagonist of Interleukins 4 and 13. *Vaccines.* 2022;10(6):974.
95. Pelaia C, Pelaia G, Crimi C, Maglio A, Stanziola AA, Calabrese C, et al. Novel Biological Therapies for Severe Asthma Endotypes. *Biomedicines.* 2022;10(5):1064.
96. Bobolea I, Barranco P, Del Pozo V, Romero D, Sanz V, López-Carrasco V, et al. Sputum periostin in patients with different severe asthma phenotypes. *Allergy.* 2015;70(5):540-6.
97. Corren J, Lemanske RF, Hanania NA, Korenblat PE, Parsey M V., Arron JR, et al. Lebrikizumab Treatment in Adults with Asthma. *N Engl J Med.* septiembre de 2011;365(12):1088-98.
98. Jia G, Erickson RW, Choy DF, Mosesova S, Wu LC, Solberg OD, et al. Periostin is a systemic biomarker of eosinophilic airway inflammation in asthmatic patients. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;130(3).
99. Wagener AH, De Nijs SB, Lutter R, Sousa AR, Weersink EJM, Bel EH, et al. External validation of blood eosinophils, FE(NO) and serum periostin as surrogates for sputum eosinophils in asthma. *Thorax.* 2015 ;70(2):115-20.
100. Bobolea I. Utilidad de la periostina como biomarcador en el asma. *Rev Asma.* 2017;2(3):183-7
101. Pavlidis S, Takahashi K, Kwong FNK, Xie J, Hoda U, Sun K, et al. "T2-high" in severe asthma related to blood eosinophil, exhaled nitric oxide and serum periostin. *Eur Respir J.* 2019;53(1):1800938.

102. Ali NH, Rehman S, Naqvi M, Gulati K, Ray A. Periostin: A Potential Biomarker and Therapeutic Target in Pulmonary Diseases. *J Pharm Pharm Sci.* 2022;25:137-48.
103. Niessen NM, Fricker M, McDonald VM, Gibson PG. T2-low: what do we know?: Past, present, and future of biologic therapies in noneosinophilic asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2022;129(2):150-9.
104. Korevaar DA, Westerhof GA, Wang J, Cohen JF, Spijker R, Sterk PJ, et al. Diagnostic accuracy of minimally invasive markers for detection of airway eosinophilia in asthma: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Respir Med.* 2015;3(4):290-300.
105. Alvarez-Gutiérrez FJ, Blanco-Aparicio M, Casas-Maldonado F, et al. Documento de consenso de asma grave en adultos. Actualización 2022 [Consensus document for severe asthma in adults. 2022 update]. *Open Respir Arch.* 2022;4(3):100192
106. Pelaia C, Paoletti G, Puggioni F, et al. Interleukin-5 in the Pathophysiology of Severe Asthma. *Front Physiol.* 2019;10:1514.
107. Greenfeder S, Umland SP, Cuss FM, Chapman RW, Egan RW. Th2 cytokines and asthma. The role of interleukin-5 in allergic eosinophilic disease. *Respir Res.* 2001;2(2):71-9.
108. Esnault S, Kelly EA. Essential mechanisms of differential activation of eosinophils by IL-3 compared to GM-CSF and IL-5. *Crit Rev Immunol.* 2016;36(5):429.
109. Thomsen SF. Genetics of asthma: an introduction for the clinician. *Eur Clin Respir J.* 2015;2(1):24643.
110. Sordillo JE, Rifas-Shiman SL, Switkowski K, Coull B, Gibson H, Rice M, et al. Prenatal oxidative balance and risk of asthma and allergic disease in adolescence. *J Allergy Clin Immunol.* 2019;144:1534-41.
111. Miller RL, Grayson MH, Strothman K. Advances in asthma: New understandings of asthma's natural history, risk factors, underlying mechanisms, and clinical management. *J Allergy Clin Immunol.* 2021;148(6):1430-41.
112. Sharma V, Cowan DC. Obesity, Inflammation, and Severe Asthma: an Update. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2021;21(12):46.

113. Woolcock A, Rubinfeld AR, Seale JP, et al. Thoracic society of Australia and New Zealand. Asthma management plan, 1989. *Med J Aust.* 1989;151(11-12):650-653.
114. Kroegel C, Wirtz H. History of Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma From Opinion to Control. *Drugs.* 2009;69(9):1189-204.
115. Kroegel C. Krankheitskontrolle als Therapieprinzip beim Asthma bronchiale [Global Initiative for Asthma Management and Prevention--GINA 2006]. *Pneumologie.* 2007;61(5):295-304.
116. GINA Report, Global Strategy for Asthma Management and Pre-vention 2022. Disponible en: <https://ginasthma.org/2022-report/>
117. Gibson PG, Yang IA, Upham JW, Reynolds PN, Hodge S, James AL, et al. Effect of azithromycin on asthma exacerbations and quality of life in adults with persistent uncontrolled asthma (AMAZES): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2017;390(10095):659-68.
118. The Nobel Prize. The Nobel Prize in Physiology or Medicine 1984 – Press release. 1984. Disponible en: <https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/1984/press-release/>
119. Liu JKH. The history of monoclonal antibody development – Progress, remaining challenges and future innovations. *Ann Med Surg (Lond).* 2014;3(4):113-6.
120. Humbert M, Taillé C, Mala L, Le Gros V, Just J, Molimard M, et al. Omalizumab effectiveness in patients with severe allergic asthma according to blood eosinophil count: the STELLAIR study. *Eur Respir J.* 2018;51(5):1702523.
121. Menzies-Gow A, Corren J, Bourdin A, Chupp G, Israel E, Wechsler ME, et al. Tezepelumab in Adults and Adolescents with Severe, Uncontrolled Asthma. *N Engl J Med.* 2021;384(19):1800-9.
122. Dunican EM, Fahy J V. Asthma and corticosteroids: time for a more precise approach to treatment. *Eur Respir J.* 2017; 49(6): 1701167
123. Menzella F, Ballarin A, Sartor M, Floriani AF, Corsi L, Dartora C, et al. Comparison between clinical trials and real-world evidence studies on biologics for severe asthma. *J Int Med Res.* 2022;50(11):3000605221133689.
124. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Informe de Posicionamiento Terapéutico de mepolizumab (Nucala®) como tratamiento

- adicional en el asma eosinofílica refractaria grave. 2016 [consultado 6 de junio de 2023]. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-mepolizumab-Nucala-asma_EPOC.pdf
125. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Informe de Posicionamiento Terapéutico de benralizumab (Fasenra®) como tratamiento adicional en el asma eosinofílica refractaria grave. 2019 [consultado 6 de junio de 2023]. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-benralizumab-Fasenra-asma_EPOC.pdf
126. Bjermer L, Lemiere C, Maspero J, Weiss S, Zangrilli J, Germinaro M. Reslizumab for Inadequately Controlled Asthma With Elevated Blood Eosinophil Levels: A Randomized Phase 3 Study. *Chest*. 2016;150(4):789-98.
127. Corren J, Weinstein S, Janka L, Zangrilli J, Garin M. Phase 3 Study of Reslizumab in Patients With Poorly Controlled Asthma: Effects Across a Broad Range of Eosinophil Counts. *Chest*. 2016;150(4):799-810.
128. Plaza V, Bellido-Casado J, Díaz C, Pérez de Llano L, Sanchis J, Villasante C, et al. Implicación de los servicios de neumología españoles en la asistencia, docencia e investigación en asma. Resultados de la encuesta ATENEA. *Arch Bronconeumol*. 2012;48(4):114-9.
129. Paoletti G, Keber E, Heffler E, Malipiero G, Baiardini I, Canonica GW, et al. Effect of an educational intervention delivered by pharmacists on adherence to treatment, disease control and lung function in patients with asthma. *Respir Med*. 2020;174:106199.
130. Ingrassiotta Y, Sultana J, Kirchmayer U, Trifirò G. Challenges in Post-marketing Studies of Biological Drugs in the Era of Biosimilars: A Report of the International Society for Pharmacoepidemiology 2019 Mid-Year Meeting in Rome, Italy. *BioDrugs*. 2019;33(4):345-52.
131. Farne HA, Wilson A, Milan S, Banchoff E, Yang F, Powell CVE. Anti-IL-5 therapies for asthma. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. 2022;(7). [citado 12 de marzo de 2023]. Disponible en: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD010834.pub4/full>

132. Villamañán E, Laorden D, Granda P, Sobrino C, De Andrés S, Carpio C, et al. Current Biologic Therapies for Severe Asthma and Real-World Data: Are Expectations Being Met? *J Clin Med*. 2024; 13(23):7152.
133. Boulet LP, Lavoie KL, Raheison-Semjen C, Kaplan A, Singh D, Jenkins CR. Addressing sex and gender to improve asthma management. *NPJ Prim Care Respir Med*. 2022;32(1):56.
134. Loewenthal L, Busby J, Mcdowell R, Brown T, Burhan H, Chaudhuri R, et al. Impact of sex on severe asthma: a cross-sectional retrospective analysis of UK primary and specialist care. *Thorax*. 2024;79(5):403-11.
135. Lomper K, Chudiak A, Uchmanowicz I, Rosińczuk J, Jankowska-Polanska B. Effects of depression and anxiety on asthma-related quality of life. *Pneumonol Alergol Pol*. 2016;84(4):212-21.
136. Rojo-Tolosa S, González-Gutiérrez MV, Jiménez-Gálvez G, Sánchez-Martínez JA, Pineda-Lancheros LE, Gálvez-Navas JM, et al. Impact of Anti-IL5 Therapies on Patients with Severe Uncontrolled Asthma and Possible Predictive Biomarkers of Response: A Real-Life Study. *Int J Mol Sci*. 2023;24(3):2011.
137. van Toor JJ, van der Mark SC, Kappen JH, In 't Veen JCCM, Braunstahl GJ. Mepolizumab add-on therapy in a real world cohort of patients with severe eosinophilic asthma: response rate, effectiveness, and safety. *J Asthma*. 2021;58(5):651-8.
138. Valverde-Monge M, Sánchez-Carrasco P, Betancor D, Barroso B, Rodrigo-Muñoz JM, Mahillo-Fernández I, et al. Comparison of Long-term Response and Remission to Omalizumab and Anti-IL-5/IL-5R Using Different Criteria in a Real-life Cohort of Severe Asthma Patients. *Arch Bronconeumol*. 2024;60(1):23-32.
139. Dafaue L, Romero D, Carpio C, Barga P, Quirce S, Villasante C, et al. Psycho-demographic profile in severe asthma and effect of emotional mood disorders and hyperventilation syndrome on quality of life. *BMC Psychol*. 2021;9(1):1-15.
140. Kavanagh JE, Hearn AP, Dhariwal J, d'Ancona G, Douiri A, Roxas C, et al. Real-World Effectiveness of Benralizumab in Severe Eosinophilic Asthma. *Chest*. 2021;159(2):496-506.

141. Padilla-Galo A, Levy-Abitbol R, Oliveira C, Valencia Azcona B, Pérez Morales M, Rivas-Ruiz F, et al. Real-life experience with benralizumab during 6 months. *BMC Pulm Med.* 2020;20(1):184.
142. Hashimoto S, Kroes JA, Eger KA, Mau Asam PF, Hofstee HB, Bendien SA, et al. Real-World Effectiveness of Reslizumab in Patients With Severe Eosinophilic Asthma - First Initiators and Switchers. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2022;10(8):2099-2108.e6.
143. Carstens D, Maselli DJ, Mu F, et al. Real-World Effectiveness Study of Benralizumab for Severe Eosinophilic Asthma: ZEPHYR 2. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2023;11(7):2150-61.e4.
144. Hansen S, Baastrup Søndergaard M, von Bülow A, et al. Clinical Response and Remission in Patients With Severe Asthma Treated With Biologic Therapies. *Chest.* 2024;165(2):253-66.
145. Principe S, Richards LB, Hashimoto S, et al. Characteristics of severe asthma patients on biologics: a real-life European registry study. *ERJ Open Res.* 2023;9(3):00586-2022.
146. Kavanagh JE, d'Ancona G, Elstad M, Green L, Fernandes M, Thomson L, et al. Real-World Effectiveness and the Characteristics of a “Super-Responder” to Mepolizumab in Severe Eosinophilic Asthma. *Chest.* 2020;158(2):491-500.
147. Domingo Ribas C, Carrillo Díaz T, Blanco Aparicio M, Martínez Moragón E, Banas Conejero D, Sánchez 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.
148. Martínez-Moragón E, Chiner E, Suliana Mogrovejo A, Palop Cervera M, Lluch Tortajada I, Boira Enrique I, et al. Real-world clinical remission of severe asthma with benralizumab in Spanish adults with severe asthma. *J Asthma.* 2024;61(10):1190-1204.
149. Eurostat. European Statistics Day: November 12, 2021 – Statistics on Waste Generation and Treatment [Internet]. 2021. [consultado 10 de junio de 2023]. Disponible en: <https://ec.europa.eu/eurostat/en/web/products-eurostat-news/-/edn-20211112-1>
150. Granda P, Villamañán E, Laorden D, Carpio C, Collada V, Domínguez-Ortega J, et al. Cardiovascular Events in Patients with Severe Asthma-A

- Retrospective Study of Two Cohorts: Asthma Type T2 Treated with Biologics and Non-Type T2. *J Clin Med*. 2024;13(15):4299.
151. Cabrera AS, Lourdes Márquez Pérez F, Borge JH. Relación entre ansiedad y depresión en pacientes con asma bronquial. *Medicina Respiratoria*. 2016;9(3):61-70.
 152. Harrison T, Canonica GW, Chupp G, Lee J, Schleich F, Welte T, et al. Real-world mepolizumab in the prospective severe asthma REALITI-A study: initial analysis. *Eur Respir J*. 2020;56(4):2000151.
 153. Nagase H, Suzukawa M, Oishi K, Matsunaga K. Biologics for severe asthma: The real-world evidence, effectiveness of switching, and prediction factors for the efficacy. *Allergol Int*. 2023;72(1):11-23.
 154. Jackson DJ, Burhan H, Menzies-Gow A, Pfeffer P, Nanzer A, Garcia Gil E, et al. Benralizumab Effectiveness in Severe Asthma Is Independent of Previous Biologic Use. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2022;10(6):1534-44.e4.
 155. Menzies-Gow AN, McBrien C, Unni B, Porsbjerg CM, Al-Ahmad M, Ambrose CS, 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.
 156. Dhariwal J, Hearn AP, Kavanagh JE, d'Ancona G, Green L, Fernandes M, et al. Real-World Effectiveness of Anti-IL-5/5R Therapy in Severe Atopic Eosinophilic Asthma with Fungal Sensitization. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2021;9(6):2315-20.e1.
 157. Carpagnano GE, Pelaia C, D'Amato M, Crimi N, Scichilone N, Scioscia G, et al. Switching from omalizumab to mepolizumab: real-life experience from Southern Italy. *Ther Adv Respir Dis*. 2020;14:1753466620929231.
 158. Schleich F, Graff S, Nekoe H, Moermans C, Henket M, Sanchez C, et al. Real-word experience with mepolizumab: Does it deliver what it has promised?. *Clin Exp Allergy*. 2020;50(6):687-695.
 159. Israel E, Canonica GW, Brusselle G, Yang S, Howarth PH, Martin AL, et al. Real-life effectiveness of mepolizumab in severe asthma: a systematic literature review. *J Asthma*. 2022;59(11):2201-17.
 160. Menigoz C, Dirou S, Chambellan A, Hassoun D, Moui A, Magnan A, et al. Use of FeNO to predict anti-IL-5 and IL-5R biologics efficacy in a real-world cohort of adults with severe eosinophilic asthma. *J Asthma*. 2023;60(6):1162-70.

161. Bonini M, Di Paolo M, Bagnasco D, Baiardini I, Braido F, Caminati M, et al. Minimal clinically important difference for asthma endpoints: an expert consensus report. *Eur Respir Rev.* 2020;29(156):190137.
162. Voelker D, Almodallal Y, Scrodin MD, Lim K, Keogh K, Patel A, et al. Newer Biological Agents in the Treatment of Severe Asthma: Real-World Results from a Tertiary Referral Center. *Lung.* 2020;198(4):653-9.
163. López-Viña A, Giner J, Molina J, Palicio J, Plaza J, Quintano JA, et al. Multidisciplinary Consensus on the Nonadherence to Clinical Management of Inhaled Therapy in Spanish asthma patients. *Clin Ther.* 2017;39(8):1730-45.e1.
164. Jackson DJ, Heaney LG, Humbert M, Kent BD, Shavit A, Hiljemark L, 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. *The Lancet.* 2024;403(10423):271-81.
165. Menzies-Gow A, Bafadhel M, Busse WW, Casale TB, Kocks JWH, Pavord ID, et al. An expert consensus framework for asthma remission as a treatment goal. *J Allergy Clin Immunol.* 2020;145(3):757-65.
166. Thomas D, McDonald VM, Pavord ID, Gibson PG. Asthma remission: what is it and how can it be achieved? *Eur Respir J.* 2022;60(5):2102583.
167. Domínguez-Ortega J, Delgado Romero J, Muñoz Gall X, Marco A, Blanco-Aparicio M. Uso de glucocorticoides sistémicos para el tratamiento del asma grave: Consenso multidisciplinar español [Use of systemic glucocorticoids for the treatment of severe asthma: Spanish Multidisciplinary Consensus]. *Open Respir Arch.* 2022;4(4):100202.
168. Villamañán E, Herrero A, Álvarez-Sala R. Multidisciplinary Severe Asthma Management: The Role of Hospital Pharmacists in Accredited Specialized Adult Asthma Units in Spain. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2020;30(4):305-6.
169. Hancox RJ, Pavord ID, Sears MR. Associations between blood eosinophils and decline in lung function among adults with and without asthma. *Eur Respir J.* 2018;51(4):1702536.
170. Mcdowell PJ, Mcdowell R, Busby J, Eastwood MC, Patel PH, Jackson DJ, et al. Clinical remission in severe asthma with biologic therapy: an analysis

- from the UK Severe Asthma Registry on behalf of the UK Severe Asthma Registry. *Eur Respir J.* 2023;62(6):2300819.
171. Bendien SA, Kroes JA, van Hal LHG, Braunstahl GJ, Broeders MEAC, Oud KTM, et al. Real-World Effectiveness of IL-5/5Ra Targeted Biologics in Severe Eosinophilic Asthma With Comorbid Bronchiectasis. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2023;11(9):2724-2731.e2.
 172. Chupp GL, Bradford ES, Albers FC, Bratton DJ, Wang-Jairaj J, Nelsen LM, et al. Efficacy of mepolizumab add-on therapy on health-related quality of life and markers of asthma control in severe eosinophilic asthma (MUSCA): a randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, multicentre, phase 3b trial. *Lancet Respir Med.* 2017;5(5):390-400.
 173. Li W, Tang SC, Jin L. Adverse events of anti-IL-5 drugs in patients with eosinophilic asthma: a meta-analysis of randomized controlled trials and real-world evidence-based assessments. *BMC Pulm Med.* 2024;24(1):70.
 174. Mishra AK, Sahu KK, James A. Disseminated herpes zoster following treatment with benralizumab. *Clin Respir J.* 2019;13(3):189-91.
 175. Brown T, Jones T, Gove K, Barber C, Elliott S, Chauhan A, et al. Randomised controlled trials in severe asthma: selection by phenotype or stereotype. *Eur Respir J.* 2018;52:1801444.
 176. Battaglia S, Basile M, Spatafora M, Scichilone N. Are Asthmatics Enrolled in Randomized Trials Representative of Real-Life Outpatients? *Respiration.* 2015;89(5):383-9.
 177. Gibson PG, Prazma CM, Chupp GL, Bradford ES, Forshag M, Mallett SA, et al. Mepolizumab improves clinical outcomes in patients with severe asthma and comorbid conditions. *Respir Res.* 2021;22(1):1-12.
 178. Bleecker ER, FitzGerald JM, Chanez P, Papi A, Weinstein SF, Barker P, et al. Efficacy and safety of benralizumab for patients with severe asthma uncontrolled with high-dosage inhaled corticosteroids and long-acting β 2-agonists (SIROCCO): a randomised, multicentre, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet.* 2016; 388(10056):2115-27.
 179. Wang E, Wechsler ME. A rational approach to compare and select biologic therapeutics in asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2022;128:379-89.

180. Campos SJ, Villegas RJ, Gregorio Soto Campos J, Rojas Villegas J, José Gregorio Soto Campos C. Medidas de control y calidad de vida en el asma. *Rev Asma*. 2021;5(1):20-9.
181. Jia CE, Zhang HP, Lv Y, Liang R, Jiang YQ, Powell H, et al. The Asthma Control Test and Asthma Control Questionnaire for assessing asthma control: Systematic review and meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;131(3):695-703.
182. Charles D, Shanley J, Temple SN, Rattu A, Khaleva E, Roberts G. Real-world efficacy of treatment with benralizumab, dupilumab, mepolizumab and reslizumab for severe asthma: A systematic review and meta-analysis. *Clin Exp Allergy*. 2022;52(5):616-27.
183. Kotisalmi E, Hakulinen A, Mäkelä M, Toppila-Salmi S, Kauppi P. A comparison of biologicals in the treatment of adults with severe asthma – real-life experiences. *Asthma Res Pract*. 2020;6:10.
184. Bel EH, Wenzel SE, Thompson PJ, Prazma CM, Keene ON, Yancey SW, et al. Oral Glucocorticoid-Sparing Effect of Mepolizumab in Eosinophilic Asthma. *N Engl J Med*. 2014;371(13):1189-97.
185. Nair P, Wenzel S, Rabe KF, Bourdin A, Lugogo NL, Kuna P, et al. Oral Glucocorticoid–Sparing Effect of Benralizumab in Severe Asthma. *N Engl J Med*. 2017;376(25):2448-58.
186. Padilla-Galo A, Moya Carmona I, Ausín P, Carazo Fernández L, García-Moguel I, Velasco-Garrido JL, et al. Achieving clinical outcomes with benralizumab in severe eosinophilic asthma patients in a real-world setting: orbe II study. *Respir Res*. 2023;24(1):1-14.
187. Perez-de-Llano L, Scelo G, Tran TN, Le TT, Fagerås M, Cosio BG, et al. Exploring Definitions and Predictors of Severe Asthma Clinical Remission Post-Biologic in Adults. *Am J Respir Crit Care Med*. 2024;210(7):869-880.
188. Ghassemian A, Park JJ, Tsoulis MW, Kim H. Targeting the IL-5 pathway in eosinophilic asthma: a comparison of mepolizumab to benralizumab in the reduction of peripheral eosinophil counts. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2021;17(1):3.
189. Palacionyte J, Januskevicius A, Vasyle E, Rimkunas A, Miliauskas S, Malakauskas K. Clinical Remission Criteria and Serum Levels of Type 2 Inflammation Mediators during 24 Weeks of Treatment with the Anti-IL-5 Drug

- Mepolizumab in Patients with T2-High Severe Asthma. *Diagnostics* (Basel). 2024;14(13):1345.
190. Akenroye A, Lassiter G, Jackson JW, Keet C, Segal J, Alexander GC, et al. Comparative efficacy of mepolizumab, benralizumab, and dupilumab in eosinophilic asthma: A Bayesian network meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol*. 2022;150(5):1097-1105.e12.
 191. Chiner E, Pulido A, Maestre L. Autoadministración de fármacos biológicos en el asma grave. *Rev Asma*. 2020;5(1):1-11.
 192. Granda P, Villamañán E, Heinz S, Laorden D, Romero D, Añón JM, et al. Compassionate Use of Reslizumab in a Life-threatening Asthma Exacerbation. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2024;34(1):60-1.
 193. Antonio Delgado Torralbo J, Delgado Torralbo J, Gómez-Bastero Fernández A, Gordillo Fuentes J, Sánchez Margalet V. Utilidad en la práctica clínica de la determinación de eosinófilos en el esputo inducido del paciente con asma grave. *Rev Esp Patol Torac*. 2023;35(2):137-44.
 194. Contoli M, Santus P, Menzella F, Rocchi C, Radovanovic D, Baraldi F, et al. Effects of anti-IL5 biological treatments on blood IgE levels in severe asthmatic patients: A real-life multicentre study (BIONIGE). *Clin Transl Allergy*. 2022;12(4):e12143.
 195. Drick N, Seeliger B, Welte T, Fuge J, Suhling H. Anti-IL-5 therapy in patients with severe eosinophilic asthma - clinical efficacy and possible criteria for treatment response. *BMC Pulm Med*. 2018;18(1):1-9.
 196. Espinosa de Los Monteros Garde MJ, Romero Sanz V, Blázquez Romero C. Efectividad de mepolizumab y benralizumab en una cohorte de pacientes con asma grave eosinofílico en vida real [The Effectiveness of Mepolizumab and Benralizumab in a Real-Life Cohort of Patients with Severe Eosinophilic Asthma]. *Open Respir Arch*. 2021;3(2):100103.
 197. Lorente-Sorolla C, Bernaola J, Sánchez-Mellado D, Gil-Martínez M, Naharro-González S, Betancor D, et al. Long-term immune response accompanies clinical outcomes in severe asthmatics treated with anti-IL-5/IL-5R biologics. *Allergy*. 2023;78(11):3027-31.
 198. Pelaia C, Busceti MT, Vatrella A, Rago GF, Crimi C, Terracciano R, et al. Real-life rapidity of benralizumab effects in patients with severe allergic eosinophilic asthma: Assessment of blood eosinophils, symptom control, lung

- function and oral corticosteroid intake after the first drug dose. *Pulm Pharmacol Ther.* 2019;58:101830.
199. Miralles López JC, Escudero Pastor AI, Carbonell Martínez A, Navarro Garrido C, Bonilla Pacheco Y, Petrik Petrik Y. Benralizumab in real life. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2020;31(1):87-8.
200. Bourdin A, Husereau D, Molinari N, Golam S, Siddiqui MK, Lindner L, et al. Matching-Adjusted Indirect Comparison of Benralizumab versus Interleukin-5 Inhibitors: Systematic Review. *Eur Respir J.* 2018;52(5):1801393.
201. Henriksen DP, Bodtger U, Sidenius K, Maltbaek N, Pedersen L, Madsen H, et al. Efficacy, adverse events, and inter-drug comparison of mepolizumab and reslizumab anti-IL-5 treatments of severe asthma – a systematic review and meta-analysis. *Eur Clin Respir J.* 2018;5(1):1536097.

9. ANEXOS

Anexo A. Informe del Comité de Ética de la Investigación

Ref: 47/743147.9/19



INFORME DEL COMITE DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN

D^a Almudena Castro Conde, Presidenta del Comité de Ética de la Investigación con medicamentos del Hospital Universitario La Paz

CERTIFICA

Que este Comité ha evaluado, a propuesta de las investigadoras Cristina Jiménez y Elena Villamañán Bueno del Servicio de Farmacia del Hospital Universitario "La Paz", la HUL-OMA-2019-01 del estudio titulado 'TERAPIA BIOLÓGICA EN PACIENTES CON ASMA GRAVE. ANÁLISIS DE RESPUESTA EN VIDA REAL Y DE LA INFLUENCIA DE FACTORES DE RIESGO RESPIRATORIOS CLÍNICOS Y FARMACOLÓGICOS. (ESTUDIO FarAsma)', código del protocolo FarAsma, Versión 1.1 de 16 de junio de 2019, código HULP: PI-3828,

- Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.
- La capacidad del investigador y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.

Y que este Comité acepta que dicho estudio sea realizado por las investigadoras Cristina Jiménez y Elena Villamañán Bueno del Servicio de Farmacia del Hospital Universitario "La Paz", como investigadoras principales.

Lo que firmo en Madrid a 8 de octubre de 2019

Firmado: D^a Almudena Castro Conde

Firmado digitalmente por ALMUDENA CASTRO CONDE
Organización: COMUNIDAD DE MADRID
Fecha: 2019.10.16 13:48:38 CEST
Huella dig.: 1e6973d4745cdc61820c9c947b0d4c88e3839265

Nota: La Dra. Villamañán no estuvo presente durante la evaluación del estudio.



La autenticidad de este documento se puede comprobar en www.madrid.org/csv mediante el siguiente código seguro de verificación: 10186971285525001851.34

Anexo B. Hoja de recogida de datos



Datos del paciente		Fenotipo:	<input type="checkbox"/> Alérgico	<input type="checkbox"/> Eosinofílico	Sexo:	<input type="checkbox"/> Varón	<input type="checkbox"/> Mujer			
Edad:		Comorbilidad en asma		<input type="checkbox"/> SAHS	Sintrome ansioso depresivo					
<input type="checkbox"/> Disfunción cuerdas vocales		<input type="checkbox"/> RGE	<input type="checkbox"/> Bronquiectasias	<input type="checkbox"/> Alergia:	<input type="checkbox"/> Test cutáneo	<input type="checkbox"/> CAP	<input type="checkbox"/> IgE específica	<input type="checkbox"/> Pólipos nasales/sinusitis		
<input type="checkbox"/> Obesidad		Factores de riesgo								
Fármacos con EA resultatorios:		<input type="checkbox"/> Omepraz	<input type="checkbox"/> IECA	<input type="checkbox"/> AINES	<input type="checkbox"/> Beta-bloq	<input type="checkbox"/> Tabaquismo	<input type="checkbox"/> Falta de vacunación			
Tratamiento biológico:		Datos previos al tratamiento (1 año antes del inicio)		Fecha inicio	Tto biológico previo:		Datos posteriores a 1 año de tratamiento	Motivo cambio/suspensión:		
Variables		Fecha		Media	Variables		Fecha	Dato previo	Último valor	Media
EOS sangre				máx:	EOS sangre					
EOS esputo					EOS esputo					
IgE					IgE					
FENO					FENO					
FEV1					FEV1					
ACT					ACT					
TAI					TAI					
N Exacerbaciones					N Exacerbaciones					
N Ingresos					N Ingresos					
N Urgencias					N Urgencias					
N ciclos corticoides orales					N ciclos corticoides orales					
Farmacoterapia respiratoria		Terapia inhalada (inhalador y pauta)			Farmacoterapia respiratoria		Terapia inhalada (inhalador y pauta)			
<input type="checkbox"/> Anticolinérgico		<input type="checkbox"/> β2-agonista	<input type="checkbox"/> Glucocorticoide inhalado		<input type="checkbox"/> Anticolinérgico		<input type="checkbox"/> β2-agonista	<input type="checkbox"/> Glucocorticoide inhalado		
Terapia oral:		Terapia oral:			Terapia oral:		Terapia oral:			
Corticoterapia oral:		<input type="checkbox"/> SI	<input type="checkbox"/> NO	Dosis:	Corticoterapia oral:		<input type="checkbox"/> SI	<input type="checkbox"/> NO	Dosis:	

Versión 1.1 - 16 de junio de 2019

10. PUBLICACIONES

Los resultados derivados de la presente Tesis doctoral, junto con otra información generada en el grupo de investigación ASMAGRAVE-HULP sobre pacientes con asma grave en tratamiento con fármacos dirigidos a la señalización de la IL-5, fueron recogidos en las siguientes publicaciones:

1. **Granda P**, Villamañán E, Laorden D, Carpio C, Collada V, Domínguez-Ortega J, et al. Cardiovascular Events in Patients with Severe Asthma-A Retrospective Study of Two Cohorts: Asthma Type T2 Treated with Biologics and Non-Type T2. *J Clin Med*. 2024;13(15).

Original. Factor de impacto *Journal Citation Report* 2023 de 3,0 e indexada en las áreas de *Medicine, General and Internal* en el cuartil Q1.

2. Villamañán E, Laorden D, **Granda P**, Sobrino C, De Andrés S, Carpio C, et al. Current Biologic Therapies for Severe Asthma and Real-World Data: Are Expectations Being Met? *J Clin Med*. 2024; 13(23):7152.

Revisión. Factor de impacto *Journal Citation Report* 2023 de 3,0 e indexada en las áreas de *Medicine, General and Internal* en el cuartil Q1.

3. **Granda P**, Villamañán E, Carpio C, Laorden D.; Quirce S, Álvarez-Sala R, et al. Anti-IL-5 and anti-IL-5R biologics for severe asthma. Are there any differences in their effects? *J Asthma*. 2024;61(8):857-66.

Original. Factor de impacto *Journal Citation Report* 2023 de 1,7 e indexada en el área de *Respiratory System* en el cuartil Q2.

4. **Granda P**, Villamañán E, Heinz S, Laorden D, Romero D, Añón JM, et al. Compassionate Use of Reslizumab in a Life-threatening Asthma Exacerbation. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2024;34(1):60-1.

Caso clínico. Factor de impacto *Journal Citation Report 2023* de 6,7 e indexada en las áreas de *Medicine - Immunology and Allergy* en el cuartil Q2.

5. **Granda P**, Villamañán E, Carpio C, Laorden D, Sobrino C, Herrero A, et al. Adherencia a los inhaladores en pacientes con asma grave tratados con biológicos anti-interleucina 5. *Farm Hosp.* 2022;46(4):203-7.

Original. Factor de impacto *Journal Citation Report 2022* de 1,4 e indexada en las áreas de *Medicine, miscellaneous /Pharmacology* en el cuartil Q4.

Se presentaron las siguientes comunicaciones a congresos:

1. **Granda P**, Villamañán E, Carpio C, Sobrino C, Laorden D, Pérez C, et al. Does Comorbidity Affect Adherence to Inhalers in Severe Asthma Patients Treated with Biologics? 27th Congress of the European Association of Hospital Pharmacists. 22-24 March 2023.
2. **Granda P**, Villamañán E, de las Vecillas L, Laorden D, Collada VL, Mateos C, et al. Asthma and Risk of Cardiovascular Events: A Retrospective Study. 28th Congress of the European Association of Hospital Pharmacists. 20-22 March 2024.

Article

Cardiovascular Events in Patients with Severe Asthma—A Retrospective Study of Two Cohorts: Asthma Type T2 Treated with Biologics and Non-Type T2

Paula Granda ^{1,*}, Elena Villamañán ^{2,3}, Daniel Laorden ⁴, Carlos Carpio ^{3,4}, Victoria Collada ², Javier Domínguez-Ortega ⁵, Leticia de las Vecillas ⁵, David Romero-Ribate ⁴, Omar Fabián Chaparro-Díaz ⁴, Teresa Lázaro Miguel-Sin ⁴, Daniela Jose Alloca-Álvarez ⁴, Jorge Mauricio Correa-Borit ⁵, Itsaso Losantos ⁶, Patricia Mir-Ihara ⁵, Emilio José Narváez-Fernández ⁵, Santiago Quirce ⁵ and Rodolfo Álvarez-Sala ^{3,4}

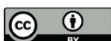
- ¹ Pharmacy Department, Gómez Ulla Military Hospital, 28047 Madrid, Spain
² Pharmacy Department, La Paz University Hospital, IdiPAZ, 28029 Madrid, Spain; elena.villamanan@salud.madrid.org (E.V.); victorialucia.collada@salud.madrid.org (V.C.)
³ Medicine Department, Autonomous University of Madrid, 28049 Madrid, Spain; carlinjavier@hotmail.com (C.C.); rodolfo.alvarezsala@salud.madrid.org (R.Á.-S.)
⁴ Pneumology Department, La Paz University Hospital, IdiPAZ, 28046 Madrid, Spain; laordendaniel@gmail.com (D.L.); davizrom@hotmail.com (D.R.-R.); fabianchapparrodiaz@gmail.com (O.F.C.-D.); telazmig95@gmail.com (T.L.M.-S.); alloccadj@gmail.com (D.J.A.-Á.)
⁵ Allergy Department, La Paz University Hospital, IdiPAZ, 28046 Madrid, Spain; javier.dominguez@salud.madrid.org (J.D.-O.); leticia.delasveci@gmail.com (L.d.l.V.); jorge_correa_borit@hotmail.com (J.M.C.-B.); patriciakmir@gmail.com (P.M.-I.); emilionarvaez2015@hotmail.com (E.J.N.-F.); squirce@gmail.com (S.Q.)
⁶ Biostatistics Department, La Paz University Hospital, 28046 Madrid, Spain; itsaso.losantos@salud.madrid.org
 * Correspondence: pgralob@mde.es



Citation: Granda, P.; Villamañán, E.; Laorden, D.; Carpio, C.; Collada, V.; Domínguez-Ortega, J.; de las Vecillas, L.; Romero-Ribate, D.; Chaparro-Díaz, O.F.; Lázaro Miguel-Sin, T.; et al. Cardiovascular Events in Patients with Severe Asthma—A Retrospective Study of Two Cohorts: Asthma Type T2 Treated with Biologics and Non-Type T2. *J. Clin. Med.* **2024**, *13*, 4299. <https://doi.org/10.3390/jcm13154299>

Academic Editor: Sukhwinder Singh Sohal

Received: 24 June 2024
 Revised: 15 July 2024
 Accepted: 16 July 2024
 Published: 23 July 2024



Copyright: © 2024 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Abstract: Background: The prevalence of cardiovascular events (CVEs) in patients with asthma varies amongst studies, with little evidence as to their prevalence in patients treated with monoclonal antibodies (mAbs). In this retrospective, observational study, we aimed to evaluate the prevalence of CVEs in patients with T2 and non-T2 asthma and to identify risk factors associated with CVEs. **Methods:** A total of 206 patients with severe asthma were included. Demographic variables, respiratory comorbidities and cardiovascular risk factors were collected, along with respiratory function, laboratory parameters and respiratory pharmacotherapy, including treatment with mAbs. **Results:** A total of 10.7% of the patients had any CVE from the date of asthma diagnosis, with a higher risk in those patients with chronic obstructive pulmonary disease (odds ratio [OR] = 5.36, 95% CI 1.76–16.31; $p = 0.003$), arterial hypertension (OR = 2.71, 95% CI 1.13–6.55; $p = 0.026$) and dyslipidaemia (OR = 9.34, 95% CI 3.57–24.44; $p < 0.001$). No association between mAb treatment and a CVE or between time of mAb treatment and the event was found. No significant differences were observed between the T2 and non-T2 cohort. After a multivariate analysis, dyslipidaemia was identified as an independent risk factor (OR = 13.33, 95% CI 4.49–39.58; $p < 0.001$), whereas regular use of inhaled corticosteroids was associated with a reduced risk of a CVE (OR = 0.103, 95% CI 0.021–0.499; $p = 0.005$). Further research is needed to fully understand the relationship between severe asthma and CVEs. **Conclusions:** This study suggests that patients with severe asthma experience a higher percentage of CVEs compared with the general population.

Keywords: asthma; cardiovascular disease; T2 asthma

1. Introduction

Non-respiratory comorbid conditions in asthma include cardiovascular disease [1,2]. Several studies [3–11] have shown an association between asthma and cardiovascular

events (CVEs) and, more specifically, that this association is particularly observed in women with adult-onset asthma [2]. The T2 asthma phenotype (represented by allergic and eosinophilic asthma) is considered a risk factor for coronary artery disease; in particular, uncontrolled eosinophilic asthma has been related to the development of coronary artery obstruction and vasospasm without obstruction [12–14]. However, CVE prevalence in patients with asthma varies between studies, and robust evidence of this relationship is limited [15].

Moreover, there is little evidence of the risk of a CVE in patients with severe asthma treated with monoclonal antibodies (mAbs); thus, the association between a CVE and these drugs remains unknown. Restrictive inclusion and exclusion criteria are common factors that prevent the extrapolation of randomised controlled trial (RCT) results to normal clinical practice. Given that patients with severe asthma typically present several comorbidities [15], many of them are often not eligible for these RCTs [16–18]; thus, the results are not fully representative of the unselected real-world population.

2. Aim

Given the scarce evidence in this regard, in this retrospective, real-life study, we aimed to evaluate the prevalence of CVEs in patients with severe asthma and to identify the risk factors associated with CVEs in this population.

3. Materials and Methods

3.1. Study Design

We performed a retrospective, cross-sectional study involving patients diagnosed with T2 and non-T2 severe asthma in the multidisciplinary severe asthma unit of a Spanish tertiary care hospital.

3.2. Study Participants

The inclusion criteria were patients aged older than 18 years and with a diagnosis of severe asthma according to the European Respiratory Society / American Thoracic Society guidelines [19]. The exclusion criteria were incomplete medical history, as well as patients with palliative comorbidities such as lung cancer, chronic obstructive pulmonary disease (COPD), cystic fibrosis or other systemic palliative diseases. This study was conducted under standard clinical practice conditions, without any additional procedures or interventions in daily practice.

3.3. Clinical Outcomes and Analysis

In accordance with the clinical guideline recommendations in force at the time of the study [20,21], the patients diagnosed with T2 severe asthma were grouped into a T2 cohort, all of whom were receiving biologic therapy (omalizumab, reslizumab, mepolizumab or benralizumab); the patients diagnosed with non-T2 severe asthma, who were not candidates for biologic therapy, formed a non-T2 cohort.

Patients diagnosed with non-T2 severe asthma receiving biologic therapy, those with a T2 profile not receiving biological treatment and those diagnosed with bronchial asthma receiving biological treatment for another pathology were excluded from the analysis. Patients with a prior history of a CVE before asthma diagnosis were also excluded.

The demographic and clinical variables collected included time from asthma onset, sex, respiratory comorbidities (COPD, allergic asthma, obstructive sleep apnoea [OSA] syndrome, rhinosinusitis and nasal polyposis) and cardiovascular risk factors (smoking status, hypertension, dyslipidaemia, diabetes mellitus and obesity). Respiratory function variables were measured: forced expiratory volume in the first second (FEV1), forced vital capacity (FVC) and the FEV1/FVC ratio. Blood eosinophil count, immunoglobulin E levels and fractional exhaled nitric oxide levels were also collected.

CVEs were defined as angina with coronary revascularisation, myocardial infarction, heart failure requiring hospitalisation, supraventricular arrhythmia, pulmonary embolism

or stroke. Data were obtained from electronic medical records, the patient's treatment history registry and electronic pharmacy refill data.

To account for differences amongst subgroups with a similar CVE risk, we stratified both cohorts by age (18–44 years and ≥ 45 years) and sex.

3.4. Statistical Analysis

The normality of the data distribution was assessed with the Kolmogorov–Smirnov test. Parametric variables were expressed as means (standard deviation [SD]), and non-parametric variables were expressed as medians (interquartile ranges [IQRs]).

Categorical variables were expressed as frequencies and percentages and analysed by the chi-squared test or Fisher's exact test when appropriate. We calculated 95% confidence intervals when appropriate. Differences were considered significant at a p -value < 0.05 (two sided).

We conducted a multivariable analysis using age, allergic asthma, arterial hypertension, dyslipidaemia, COPD and inhaled corticosteroid use as independent variables, and a CVE as the dependent variable.

A multivariable analysis that used age, arterial hypertension, dyslipidaemia, COPD, OSA and tobacco use as independent variables and a CVE as the dependent variable was also conducted in the T2 cohort.

The purpose of these multivariable analyses was to determine which clinical variables in patients with severe asthma might be related to a CVE.

All data were analysed using the SAS 9.1 program (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA).

4. Results

4.1. Patient Demographics and Clinical Characteristics

A total of 206 patients with severe asthma were included; 135 (65.6%) were female. The median age of the patients was 59 (IQR 48–70) years. Clinical characteristics and comorbidities are shown in Table 1.

Table 1. Patients' clinical characteristics.

Clinical Characteristic	All Patients with Severe Asthma <i>n</i> = 206
Age, years, median (IQR)	59 (48 to 70)
Female, <i>n</i> (%)	135 (65.6)
Biologic treatment, <i>n</i> (%)	
Omalizumab	111 (53.9)
Mepolizumab	28 (13.6)
Benralizumab	15 (7.3)
Reslizumab	4 (1.9)
Comorbidities, <i>n</i> (%)	
Allergic asthma	121 (58.7)
Obesity/overweight	98 (47.6)
Diabetes	24 (9.2)
Hypertension	65 (31.6)
Dyslipidaemia	52 (25.2)
OSA	21 (10.2)

Abbreviations: OSA, obstructive sleep apnoea syndrome.

4.2. Cardiovascular Events

The primary outcome was the proportion of patients with severe asthma who developed any CVE from asthma diagnosis to the present based on the inflammatory phenotype: T2 versus non-T2. A total of 22 (10.6%) patients had a CVE; CVE distribution by age and sex according to the inflammatory phenotype is shown in Table 2, where we find a higher prevalence in the group of women aged ≥ 45 years.

Table 2. Cardiovascular events (CVEs) by age and sex.

CVEs	Total		T2 Severe Asthma		Non-T2 Severe Asthma	
	18–44 yrs n = 38	>45 yrs n = 168	18–44 yrs n = 29	>45 yrs n = 135	18–44 yrs n = 9	>45 yrs n = 33
All patients n (95% CI)	1 (2.7%, 95% CI 4.8–13.8)	21 (12.8%, 95% CI 8.5–18.8)	0 (0%, 95% CI 0–12.1)	16 (12.1%, 95% CI 7.6–18.8)	1 (11.1%, 95% CI 1.9–43.5)	5 (15.6%, 95% CI 6.9–31.7%)
Women	0 (0%, 95% CI 0–14.8)	15 (13.5%, 95% CI 8.4–21.1)	0 (0%, 95% CI 0–17.6)	11 (12.6%, 95% CI 7.2–21.2)	0 (0%, 95% CI 0–48.9)	4 (16.7%, 95% CI 6.7–35.9)
Men	1 (6.7%, 95% CI 1.2–29.8)	6 (11.3%, 95% CI 5.3–22.6)	0 (0%, 95% CI 0–27.7)	5 (11.1%, 95% CI 4.8–23.5)	1 (20%, 95% CI 3.6–62.5)	1 (12.5%, 95% CI 2.2–47.1)

In the T2 cohort, we found a greater number of patients who had experienced a CVE in contrast with the non-T2 cohort; however, it was not significant ($p = 0.399$, Table 3).

Table 3. Univariate odds ratios for cardiovascular events amongst patients with asthma.

Characteristic	Total (n = 206)			T2 Severe Asthma (n = 164)		
	OR	95% CI	p Value	OR	95% CI	p Value
Respiratory comorbidities						
Age	1.044	1.013–1.077	0.006	1.094	1.042–1.148	<0.001
Sex			0.715			0.782
T2 asthma			0.399			
Eosinophilic asthma			0.169			0.616
Allergic asthma			0.089			0.169
OSA			0.177			0.061
COPD	5.358	1.761–16.305	0.003	8.896	2.420–32.697	0.001
Nasal polyps			0.944			0.751
Rhinosinusitis			0.620			0.722
Cardiovascular risk factors						
Obesity (BMI > 30)			0.228			0.354
Tobacco use			0.275			0.097
Type II diabetes			0.255			0.276
Arterial hypertension	2.717	1.126–6.551	0.026	5.392	1.826–15.922	0.002
Dyslipidaemia	9.339	3.569–24.439	<0.001	15.95	4.457–50.478	<0.001
Laboratory parameters						
Eosinophils			0.466			0.816
Immunoglobulin E			0.204			0.281
Respiratory functional and asthma control parameters						
Exacerbations			0.936			0.469
FEV1			0.794			0.831
FeNO			0.162			0.299
Respiratory pharmacotherapy						
Inhaled corticosteroids	0.187	0.050–0.705	0.007			0.999
LABA			0.170			0.139
Oral corticosteroids			0.120			0.278
Montelukast			0.421			0.511
SABA			0.170			1

Abbreviations: OSA, obstructive sleep apnoea syndrome; COPD, chronic obstructive pulmonary disease; FEV1, forced vital capacity; FeNO, fractional exhaled nitric oxide; LABA, long-acting beta-agonists; SABA, short-acting β_2 -adrenergic agonists.

Considering the whole cohort, in terms of comorbidities (Table 3), a higher statistically significant risk of presenting a CVE was observed in those patients with COPD (odds ratio [OR] = 5.36, 95% CI 1.76–16.31; $p = 0.003$). Arterial hypertension (OR = 2.71, 95% CI 1.13–6.55; $p = 0.026$) and dyslipidaemia (OR = 9.34, 95% CI 3.57–24.44; $p < 0.001$) were statistically associated with CVEs. No other significant association was found be-

tween comorbidities or the cardiovascular risk factors analysed and CVEs in patients with severe asthma.

In contrast, a reduced risk of CVEs was observed in those patients who had been treated with inhaled corticosteroids (OR = 0.19, 95% CI 0.05–0.71; $p = 0.007$).

Considering the T2 cohort, in patients with severe asthma treated with mAbs, a respiratory comorbidity such as COPD (OR = 8.90, 95% CI 2.42–32.70; $p = 0.001$) was statistically associated with a higher CVE risk. We also found this higher risk in patients with arterial hypertension (OR = 5.39, 95% CI 1.83–15.92; $p = 0.002$) or dyslipidaemia (OR = 15, 95% CI 4.46–50.48; $p < 0.001$).

We did not find any association between biologic treatment and CVEs ($p = 0.206$). Also, we found by Cox regression that there was no association between the time of treatment with a biologic and the CVE ($p = 0.143$).

4.3. Multivariate Logistic Regression Analysis

Dyslipidaemia was identified as a risk factor associated with CVEs (Table 4), whereas the use of inhaled corticosteroids protects against them.

Table 4. Results from multivariate logistic regression model.

Variable	Total ($n = 206$)			T2 Severe Asthma ($n = 164$)			
	OR	95% CI	p Value	Variable	OR	95% CI	p Value
Dyslipidaemia	13.328	4.488–39.580	<0.001	Dyslipidaemia	9.885	2.711–36.040	0.001
Inhaled corticosteroids	0.103	0.021–0.499	0.005	Age	1.099	1.033–1.168	0.003

Patients with dyslipidaemia were at an increased risk of a CVE in the T2 cohort, in which we also found age to be a risk factor.

The confidence intervals were wide for dyslipidaemia, which was reflective of the relatively small sample size.

5. Discussion

Several previous studies have observed a positive association between asthma and the incidence of any CVE [22]. Amongst the plausible mechanisms suggested is the chronic airway inflammation observed in respiratory tract diseases, which could contribute to systemic inflammation, increasing arterial stiffness, an established risk factor for CVEs that increases with disease severity [23,24].

As expected, our findings support the hypothesis of a higher CVE risk in patients with severe asthma, given that 10.7% of them had any CVE from the date of asthma diagnosis, a higher percentage than that observed in the general European adult population [25]. Although the pathogenetic mechanisms underlying this association are not fully understood, they are believed to be related to the shared inflammatory pathways in both conditions [15].

Hyperplasia and the abnormal contraction of smooth muscle cells, resulting in airway constriction in asthma, are characteristics shared with the vascular remodelling and randomised irregularities observed in cardiovascular diseases [15]. Uncontrolled asthma, especially in patients exhibiting a T2 inflammatory profile or marked eosinophilic activation, has the potential to induce a procoagulant state [2,15]. Indeed, we found a higher number of patients who had experienced a CVE in the T2 cohort in contrast with the non-T2 cohort; however, it was not significant, probably because of the low number of cardiovascular events recorded.

Kounis syndrome, a hypersensitivity coronary disorder, is characterised by the occurrence of an acute coronary syndrome and an allergic reaction [26]. It has three main variants: type I, which involves coronary spasm without pre-existing coronary disease; type II, which occurs in the presence of atheromatous disease; and type III, which is associated with drug-eluting stent thrombosis [27]. The pathophysiology of the syndrome

involves mast cells, platelets and eosinophils [28]. Although Kounis syndrome is typically associated with acute coronary syndrome and anaphylactic shock, it can also be present in cardiogenic shock [29]. This syndrome might also explain the higher incidence of cardiovascular disease (CVD) in patients with T2 asthma, as it is mediated by an inflammatory mechanism [26].

Iribarren et al. [30] found a statistically significant association between asthma and coronary heart disease in women, which is consistent with previous studies [30–35]. Our results showed a higher risk of a CVE in women (15/22, 68.2%), mainly with T2 asthma (11/15, 73.3%), although this association was not statistically significant.

Although no significant differences were observed between the T2 and non-T2 cohorts, we characterised the CVE risk of patients with T2, focusing on previous studies [2,15]. However, the CVE risk in patients with severe asthma treated with mAbs had not yet been studied. Biologic treatments target specific inflammatory pathways involved in asthma, particularly in patients with T2 inflammation [36]; this could lead to a reduction in inflammation and therefore CVD. However, the relationship between biologic treatments and CVD in patients with asthma is complex, with shared pathogenic pathways between asthma and CVEs [15]. An observational study performed to assess the long-term safety and effectiveness of omalizumab in a clinical practice setting demonstrated a higher incidence of CVEs in patients treated with omalizumab [36]. However, confounding factors between patients treated and not treated with omalizumab were likely to explain those results, as Quinta et al. [37] found in their real-world study. They also reported that CVEs were not more likely to be found with anti-IL-5/IL-5Ra therapies compared with omalizumab, except for ischaemic stroke. However, we did not find any association between biologic treatment and CVEs ($p = 0.206$). Also, we found no association by Cox regression between the time of treatment with a biologic and the CVE ($p = 0.143$).

In addition to the mentioned prothrombotic mechanisms and inflammatory status, dyslipidaemia has also been suggested to explain the increased risk of CVD among individuals with asthma [22]. A multivariate analysis was performed, selecting factors in the univariate analyses associated with CVEs ($p < 0.05$) and identifying dyslipidaemia as an independent risk factor. Some univariately associated variables were not significant in the multivariate model, likely due to the overlapping nature of cardiovascular comorbidities. Identifying these risk factors could be important for preventing CVEs in patients with asthma.

Given that this was a cross-sectional study, causal relationships cannot be presumed; nevertheless, the observed relationships are likely to be a consequence of severe asthma. In the T2 cohort, age was also identified as an independent risk factor, which is not surprising because it is well known that age is associated with an increased cardiovascular risk [38].

We studied survival by Cox regression and did not find significant results, probably due to the small number of cases. In agreement with other authors [39], we found that regular use of inhaled corticosteroids was associated with a reduced risk of CVEs. This positive effect could be explained by possible anti-inflammatory effects. Suissa et al. [39] observed that in patients using inhaled corticosteroids, the rate of myocardial infarction decreased by 12% for every additional canister of inhaled corticosteroids used during the year. However, the use of short-acting $\beta(2)$ -adrenergic agonists, which are commonly used in asthma treatment, has been associated with an increased risk of cardiovascular events [40], although we did not find any associations in our study.

Limitations: The small size of the study population is a limitation of this study and should be taken into consideration when interpreting the results, as should the retrospective design of this study. Further research with a larger sample and prospective design is needed to fully understand the relationship between severe asthma and CVD, highlighting the convenience of including patients treated with biologics to develop appropriate management strategies.

6. Conclusions

This study suggests that patients with severe asthma experience a higher percentage of CVEs compared with the general population. Significant risk factors include COPD, hypertension and dyslipidaemia, whereas inhaled corticosteroids are associated with a reduced risk of CVEs. Although more CVEs were observed in the T2 asthma cohort, no significant association with biologic treatments was found. Further studies are needed to fully understand the relationship between severe asthma and cardiovascular disease.

Author Contributions: Conceptualization, E.V., D.L., V.C., O.F.C.-D., T.L.M.-S., D.J.A.-Á., J.M.C.-B., P.M.-I. and E.J.N.-F.; methodology, D.L., J.D.-O., L.d.I.V. and D.R.-R.; formal analysis, D.L. and I.L.; resources, D.L., C.C., J.D.-O., L.d.I.V., D.R.-R., O.F.C.-D., T.L.M.-S., D.J.A.-Á., J.M.C.-B., P.M.-I. and E.J.N.-F.; writing—original draft preparation, P.G., E.V., D.L., V.C., J.D.-O. and D.R.-R.; writing—review and editing, P.G. and D.L.; supervision, S.Q. and R.Á.-S. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This study received no external funding.

Institutional Review Board Statement: This study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki and approved by the Ethics Committee of Hospital Universitario La Paz (PI-5188) the day 22 January 2022.

Informed Consent Statement: Patient consent was waived by the Ethics Committee since this was an observational, retrospective study conducted in the context of daily clinical practice.

Data Availability Statement: The data presented in this study are available on request from the corresponding author. The data are not publicly available due to privacy.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflicts of interest.

References

1. Wang, L.; Gao, S.; Yu, M.; Sheng, Z.; Tan, W. Association of asthma with coronary heart disease: A meta analysis of 11 trials. *PLoS ONE* **2017**, *12*, e0179335. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
2. Picado, C.; Pernigotti, A.; Arismendi, E. Asthma: A New Cardiovascular Risk Factor? *Arch. Bronconeumol.* **2019**, *55*, 353–354. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
3. Chung, W.-S.; Shen, T.-C.; Lin, C.-L.; Chu, Y.-H.; Hsu, W.-H.; Kao, C.-H. Adult asthmatics increase the risk of acute coronary syndrome: A nationwide population-based cohort study. *Eur. J. Intern. Med.* **2014**, *25*, 941–945. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
4. Lee, H.M.; Truong, S.T.; Wong, N.D. Association of adult-onset asthma with specific cardiovascular conditions. *Respir. Med.* **2012**, *106*, 948–953. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
5. Soriano, J.B.; Visick, G.T.; Muellerova, H.; Payvandi, N.; Hansell, A.L. Patterns of comorbidities in newly diagnosed COPD and asthma in primary care. *Chest* **2005**, *128*, 2099–2107. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
6. Prosser, R.; Carleton, B.; Smith, A. The comorbidity burden of the treated asthma patient population in British Columbia. *Chronic Dis. Can. Marzo* **2010**, *30*, 46–55. [[CrossRef](#)]
7. Iribarren, C.; Tolstykh, I.V.; Miller, M.K.; Sobel, E.; Eisner, M.D. Adult asthma and risk of coronary heart disease, cerebrovascular disease, and heart failure: A prospective study of 2 matched cohorts. *Am. J. Epidemiol.* **2012**, *176*, 1014–1024. [[CrossRef](#)]
8. Tattersall, M.C.; Guo, M.; Korcarz, C.E.; Gepner, A.D.; Kaufman, J.D.; Liu, K.J.; Barr, R.G.; Donohue, K.M.; McClelland, R.L.; Delaney, J.A.; et al. Asthma predicts cardiovascular disease events: The multi-ethnic study of atherosclerosis. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* **2015**, *35*, 1520–1525. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
9. Çolak, Y.; Afzal, S.; Nordestgaard, B.G.; Lange, P. Characteristics and Prognosis of Never-Smokers and Smokers with Asthma in the Copenhagen General Population Study. A Prospective Cohort Study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **2015**, *192*, 172–181. [[CrossRef](#)]
10. Schanen, J.G.; Iribarren, C.; Shahar, E.; Punjabi, N.M.; Rich, S.S.; Sorlie, P.D.; Folsom, A.R. Asthma and incident cardiovascular disease: The Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Thorax* **2005**, *60*, 633–638. [[CrossRef](#)]
11. Liu, H.; Fu, Y.; Wang, K. Asthma and risk of coronary heart disease: A meta-analysis of cohort studies. *Ann. Allergy Asthma Immunol. Off. Publ. Am. Coll. Allergy Asthma Immunol.* **2017**, *118*, 689–695. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
12. Wong, C.W.; Luis, S.; Zeng, I.; Stewart, R.A.H. Eosinophilia and coronary artery vasospasm. *Heart Lung Circ.* **2008**, *17*, 488–496. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

13. Rich, M.W. An association between Prinzmetal's angina pectoris and obstructive lung disease. *Am. J. Cardiol.* **2005**, *96*, 1612–1613. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
14. Larsen, A.L.; Galbraith, P.D.; Ghali, W.A.; Norris, C.M.; Graham, M.M.; Knudtson, M.L.; APPROACH Investigators. Characteristics and outcomes of patients with acute myocardial infarction and angiographically normal coronary arteries. *Am. J. Cardiol.* **2005**, *95*, 261–263. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
15. Cazzola, M.; Hanaia, N.A.; Rogliani, P.; Matera, M.G. Cardiovascular disease in asthma patients: From mechanisms to therapeutic implications. *Kardiol. Pol.* **2023**, *81*, 232–241. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
16. Kennedy-Martin, T.; Curtis, S.; Faries, D.; Robinson, S.; Johnston, J. A literature review on the representativeness of randomized controlled trial samples and implications for the external validity of trial results. *Trials* **2015**, *16*, 495. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
17. Travers, J.; Marsh, S.; Williams, M.; Weatherall, M.; Caldwell, B.; Shirlcliffe, P.; Aldington, S.; Beasley, R. External validity of randomized controlled trials in asthma: To whom do the results of the trials apply? *Thorax* **2007**, *62*, 219–223. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
18. Brown, T.; Jones, T.; Gove, K.; Barber, C.; Elliott, S.; Chauhan, A.; Howarth, P. Randomised controlled trials in severe asthma: Selection by phenotype or stereotype. *Eur. Respir. J.* **2018**, *52*, 1801444. [[CrossRef](#)]
19. Chung, K.F.; Wenzel, S.E.; Brozek, J.L.; Bush, A.; Castro, M.; Sterk, P.J.; Adcock, I.M.; Bateman, E.D.; Bel, E.H.; Bleecker, E.R.; et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *Eur. Respir. J.* **2014**, *43*, 343–373. [[CrossRef](#)]
20. Guía Española para el Manejo del Asma (GEMA) 5.4. Available online: <https://www.gemasma.com/> (accessed on 2 July 2024).
21. Global Initiative for Asthma (GINA). 2024. Available online: <https://www.ginasthma.com/> (accessed on 2 July 2024).
22. Kreslová, M.; Kirchnerová, O.; Rajdl, D.; Sudová, V.; Blažek, J.; Sýkorová, A.; Jehlička, P.; Trefil, L.; Schwarz, J.; Pomahačová, R.; et al. Bronchial Asthma as a Cardiovascular Risk Factor: A Prospective Observational Study. *Biomedicines* **2022**, *10*, 2614. [[CrossRef](#)]
23. Steinmann, M.; Abbas, C.; Singer, F.; Casaulta, C.; Regamey, N.; Haffner, D.; Fischer, D.-C.; Simonetti, G.D. Arterial Stiffness Is Increased in Asthmatic Children. *Eur. J. Pediatr.* **2014**, *174*, 519–523. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
24. Vijayakumar, J.; Subramanian, S.; Singh, P.; Corsini, E.; Fontanez, S.; Lawler, M.; Kaplan, R.; Brady, T.J.; Hoffmann, U.; Tawakol, A. Arterial Inflammation in Bronchial Asthma. *J. Nucl. Cardiol.* **2013**, *20*, 385–395. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
25. Townsend, N.; Kazakiewicz, D.; Lucy Wright, F.; Timmis, A.; Huculeci, R.; Torbica, A.; Gale, C.P.; Achenbach, S.; Weidinger, F.; Vardas, P. Epidemiology of cardiovascular disease in Europe. *Nat. Rev. Cardiol.* **2022**, *19*, 133–143. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
26. Abdelghany, M.; Subedi, R.; Shah, S.; Kozman, H. Kounis syndrome: A review article on epidemiology, diagnostic findings, management and complications of allergic acute coronary syndrome. *Int. J. Cardiol.* **2017**, *232*, 1–4. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
27. Fassio, F.; Losappio, L.; Antolin-Amerigo, D.; Peveri, S.; Pala, G.; Preziosi, D.; Massaro, I.; Giuliani, G.; Gasperini, C.; Caminati, M.; et al. Kounis syndrome: A concise review with focus on management. *Eur. J. Intern. Med.* **2016**, *30*, 7–10. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
28. Giovannini, M.; Alletto, A.; Koniari, I.; Mori, F.; Favilli, S.; Sarti, L.; Barni, S.; Liccioli, G.; Lodi, L.; Indolfi, G.; et al. Kounis Syndrome: A pediatric perspective. *Minerva Pediatr.* **2020**, *72*, 383–392. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
29. Tanboğa, I.H.; Karabay, C.Y.; Can, M.M.; Akgün, T.; Güler, A.; Turkyılmaz, E.; Ozveren, O.; Kaymaz, C. Kounis syndrome presenting with cardiogenic shock. *J. Cardiovasc. Med.* **2011**, *12*, 833–836. [[CrossRef](#)]
30. Iribarren, C.; Tolstykh, I.V.; Eisner, M.D. Are patients with asthma at increased risk of coronary heart disease? *Int. J. Epidemiol.* **2004**, *33*, 743–748. [[CrossRef](#)]
31. Onufrak, S.J.; Abramson, J.L.; Austin, H.D.; Holguin, F.; McClellan, W.M.; Vaccarino, L.V. Relation of adult-onset asthma to coronary heart disease and stroke. *Am. J. Cardiol.* **2008**, *101*, 1247–1252. [[CrossRef](#)]
32. Torén, K.; Lindholm, N.B. Do patients with severe asthma run an increased risk from ischaemic heart disease? *Int. J. Epidemiol.* **1996**, *25*, 617–620. [[CrossRef](#)]
33. Holguin, F.; Grasemann, H.; Sharma, S.; Winnica, D.; Wasil, K.; Smith, V.; Cruse, M.H.; Perez, N.; Coleman, E.; Scialla, T.J.; et al. L-Citrulline increases nitric oxide and improves control in obese asthmatics. *JCI Insight* **2019**, *4*, e131733. [[CrossRef](#)]
34. McGregor, M.C.; Krings, J.G.; Nair, P.; Castro, M. Role of Biologics in Asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **2019**, *199*, 433–445. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
35. Picado, C. Asma y enfermedad cardiovascular. *Rev. Asma* **2018**, *3*, 1–5.
36. Iribarren, C.; Rahmaoui, A.; Long, A.A.; Szeffler, S.J.; Bradley, M.S.; Carrigan, G.; Eisner, M.D.; Chen, H.; Omachi, T.A.; Farkouh, M.E.; et al. Cardiovascular and cerebrovascular events among patients receiving omalizumab: Results from EXCELS, a prospective cohort study in moderate to severe asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* **2017**, *139*, 1489–1495.e5. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
37. Quina, J.B.; Montastruc, F.; Sommet, A.; Touafchia, A.; Galinier, M.; Reber, L.; Rousseau, V.; Guilleminault, L. Cardiovascular adverse effects of anti-IL-5/IL-5R α therapies: A real-world study. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* **2021**, *9*, 1411–1413. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
38. Rodgers, J.L.; Jones, J.; Bolleddu, S.I.; Vanthenapalli, S.; Rodgers, L.E.; Shah, K.; Karia, K.; Panguluri, S.K. Cardiovascular Risks Associated with Gender and Aging. *J. Cardiovasc. Dev. Dis.* **2019**, *6*, 19. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

39. Suissa, S.; Assimes, T.; Brassard, P.; Ernst, P. Inhaled corticosteroid use in asthma and the prevention of myocardial infarction. *Am. J. Med.* **2003**, *115*, 377–381. [[CrossRef](#)]
40. Tacoy, G.; Kocaman, S.A.; Balcioglu, S.; Tanindi, A.; Ozdemir, M.; Cemri, M.; Cengel, A. Coronary vasospastic crisis leading to cardiogenic shock and recurrent ventricular fibrillation in a patient with long-standing asthma. *J. Cardiol.* **2008**, *52*, 300–304. [[CrossRef](#)]

Disclaimer/Publisher’s Note: The statements, opinions and data contained in all publications are solely those of the individual author(s) and contributor(s) and not of MDPI and/or the editor(s). MDPI and/or the editor(s) disclaim responsibility for any injury to people or property resulting from any ideas, methods, instructions or products referred to in the content.

Review

Current Biologic Therapies for Severe Asthma and Real-World Data: Are Expectations Being Met?

Elena Villamañán ^{1,*}, Daniel Laorden ², Paula Granda ¹, Carmen Sobrino ¹, Susana De Andrés ¹, Carlos Carpio ², Javier Domínguez-Ortega ³, David Romero ², Pablo Mariscal ², Leticia De Las Vecillas ³, Santiago Quirce ³, Rodolfo Álvarez-Sala ² and on behalf of AsmaGrave-HULP Study Group [†]

¹ Department of Pharmacy, Hospital La Paz, IdiPAZ, 28046 Madrid, Spain; grandap@gmail.com (P.G.); carmen.sobrino@salud.madrid.org (C.S.); deandres@gmail.com (S.D.A.)

² Department of Pneumology, Hospital La Paz, Universidad Autónoma de Madrid, IdiPAZ, and CIBER of Respiratory Diseases, 28046 Madrid, Spain; laordendaniel@gmail.com (D.L.); carpio@gmail.com (C.C.); david.romero@salud.madrid.org (D.R.); pablo.mariscal@salud.madrid.org (P.M.); rodolfo.alvarezsala@salud.madrid.org (R.Á.-S.)

³ Department of Allergy, Hospital La Paz, IdiPAZ, and CIBER of Respiratory Diseases, 28046 Madrid, Spain; javier.dominguez@salud.madrid.org (J.D.-O.); leticia.vecillas@salud.madrid.org (L.D.L.V.); santiago.quirce@salud.madrid.org (S.Q.)

* Correspondence: evillabueno@telefonica.net

[†] AsmaGrave-HULP study group: Rodolfo Álvarez-Sala; Carlos Carpio; Javier Contreras; Susana De Andrés; Javier Domínguez-Ortega; Mar Gandolfo; Paula Granda; Daniel Laorden; Magdalena Lluch; Alberto Luna; Santiago Quirce; David Romero; Carmen Sobrino; Inés Torrado; Elena Villamañán.

Abstract: Advances in knowledge about clinical features, physiology, and underlying immunology are leading to targeted therapies and a new era of therapies. Biological treatments for severe asthma have changed the way this disease is managed, especially in patients who do not respond adequately to conventional treatments with corticosteroids and bronchodilators. These treatments block the action of different molecules involved in the immune response and in the inflammation of the airways, bronchoconstriction, bronchial hyperresponsiveness, and excessive mucus production. Currently, there are sufficient real-life data to corroborate the good results obtained in clinical trials by these type of drugs for severe asthma patients. Observational studies reveal their efficacy and safety, reducing exacerbations, leading to fewer emergency room visits and hospitalizations, and improving quality of life with better asthma control and better functional status.

Keywords: biologic therapies; severe asthma; real world data



Citation: Villamañán, E.; Laorden, D.; Granda, P.; Sobrino, C.; De Andrés, S.; Carpio, C.; Domínguez-Ortega, J.; Romero, D.; Mariscal, P.; De Las Vecillas, L.; et al. Current Biologic Therapies for Severe Asthma and Real-World Data: Are Expectations Being Met? *J. Clin. Med.* **2024**, *13*, 7152. <https://doi.org/10.3390/jcm13237152>

Academic Editor: Silvano Dragonieri

Received: 28 October 2024

Revised: 19 November 2024

Accepted: 23 November 2024

Published: 26 November 2024



Copyright: © 2024 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

1. Introduction

Asthma is an inflammatory disease that affects approximately 339 million people worldwide, causing 1000 deaths per day. Although the mortality rate has decreased by almost 59% in that same period, thanks to advances in treatments, some patients are unable to mitigate their symptoms and end up suffering from severe asthma (SA). The prevalence has increased from 1990 to 2015 by 12.6%. Affecting mainly middle-aged people and women, it can be explained by an increase in allergic asthma, with the stabilization of non-allergic asthma [1–3].

Studies such as the ISAAC (International Study on Asthma and Allergies in Childhood), which surveyed a large number of children (1,200,000), with 98 countries participating, observed a prevalence of current asthma of 14.1% in the 13–14-year age group and 14.6% in the 6–7-year age group [4].

It is also a cause of a substantial burden of disease, reducing quality of life, in people of all ages in all parts of the world. Asthma continues to be a major source of global economic impact in terms of both direct and indirect costs. Avoidable asthma deaths are still occurring due to the inappropriate management of asthma, and this needs to be rectified [5].

Severe asthma is defined as asthma that is uncontrolled despite receiving treatment in the last year with a combination of high-dose inhaled glucocorticoids/long-acting β 2 agonists (GCIs/LABAs) and long-acting anticholinergics (LAMAs) or which requires maintenance with oral corticosteroids (OCSs) (treatment lasting 6 months a year regardless of dose, or cumulative dose > 1 g of prednisone or equivalent, regardless of duration). The lack of control includes any of the following characteristics:

- Asthma Control Test (ACT) below 20 or Asthma Control Questionnaire (ACQ) cut point of 1.5 or greater.
- Two or more severe exacerbations or having received two or more courses of OCS (lasting three or more days each) in the previous year.
- At least one hospitalization for severe exacerbation in the previous year.
- Chronic limitation of airflow (forced expiratory volume ratio in the first second/forced vital capacity (FEV1/FVC) < 0.7 or FEV1 < 80% of predicted) after the use of appropriate treatment (as long as the best FEV1 is greater than 80%) [3].

These patients require closer monitoring than those with moderate or mild asthma do, and their health care is associated with a greater consumption of economic resources. Currently, severe asthma accounts for more than 50% of the attributable cost of asthma [4–8].

1.1. Relevant Section

Over the past 25 years, advances in knowledge about the clinical features, physiology, and underlying immunology of severe asthma have brought about a major shift in the understanding of the molecular mechanisms of the disease, leading to targeted therapies and a new era of biologics.

GINA [3] currently recognizes two asthma endotypes based on the degree of type 2 inflammation in the airways: type 2-high (T2-high) and type 2-low (T2-low) asthma. T2-high asthma is defined as the presence of one or more of the following signs in a patient taking high-dose inhaled corticosteroids:

- More than 150 per μ Lw blood eosinophils or more than 2% in sputum.
- FeNO over 20 ppb.
- Allergen-driven asthma.

The majority of asthma shows evidence of cytokines associated with T-helper 2 cell (T2)-mediated inflammation and is termed T2-high. The pathogenesis of T2-high asthma is chiefly orchestrated by interleukins (IL)-4, IL-5, and IL-13 and is usually accompanied by eosinophil infiltration. T2-high disease is clinically determined by elevated peripheral blood or sputum eosinophil levels using consensus-derived, non-type 2 inflammation (Non-T2)-mediated asthma, which is difficult to define due to a lack of signature biomarkers. It exists in the absence of T2-high or eosinophilic inflammation and includes neutrophilic and paucigranulocytic subtypes. Several cell types and cytokines, including Th1, Th17, IL-6, and IL-17, contribute to mechanisms of non-T2 asthma. Neutrophil extracellular traps (NETs) and inflammasome activation likely play a role in severe neutrophilic asthma. Several mechanisms lead to the uncoupling of airway hyperresponsiveness and remodeling from airway inflammation in paucigranulocytic asthma.

1.2. Current Biological Treatments in Severe Asthma and Real-World Data

Biological treatments for severe asthma have changed the way this disease is managed, especially in patients who do not respond adequately to conventional treatments with corticosteroids and bronchodilators. These treatments block the action of different molecules involved in the immune response and in the inflammation of the airways, bronchoconstriction, bronchial hyperresponsiveness, and excessive mucus production (Table 1).

Table 1. Biologics for severe asthma treatment. (Adapted from: <https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information>. Accessed on 20 October 2024).

Name	Target	Biological Effects	Dosing	Common Adverse Effects	Therapeutic Indications
Omalizumab (Xolair®)	Fcε RI binding site of IgE	Decrease circulating total IgE. Decreased expression of Fcε RI on inflammatory cells. Decreased mediator release.	According to IgE levels Every 2–4 wks (s.c.)	Pharyngitis, headache, anaphylactic reaction, abdominal pain, arthralgia, and injection site reactions.	Therapeutic indications: Allergic asthma (6 to <12 years of age). Chronic rhinosinusitis with nasal polyps (over 18 years of age). Chronic spontaneous urticaria (12 years of age and older).
Mepolizumab (Nucala®)	IL-5	Inhibits the bioactivity of IL-5 by blocking its binding to IL-5Rα complex expressed on the eosinophil cell surface. Reduces the production and survival of Eosinophils.	100 mg Every 4 wks (s.c.)	Respiratory and urinary infections, pharyngitis, herpes zoster, hypersensitivity reactions, headache, nasal congestion, abdominal pain, eczema, arthralgia, and administration-related reactions.	Severe eosinophilic asthma (>6 years). Chronic rhinosinusitis with nasal polyps (>18 years). Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (EGPA) (>6 years). Hypereosinophilic syndrome (>18 years).
Reslizumab (Cinqair®)	IL-5	Inhibiting IL-5 signaling. Decreased eosinophils in blood and sputum.	3 mg/kg Every 4 wks (i.v.)	Blood creatine phosphokinase increase.	Severe eosinophilic asthma (>18 years).
Benralizumab (Fasentia®)	IL-5R _α	Decreased eosinophils and basophils.	30 mg Every 8 wks (s.c.)	Pharyngitis, hypersensitivity reactions, headache, and injection site reaction.	Severe eosinophilic asthma (>18 years).
Dupilumab (Dupixent®)	IL-4R _α	Blockade IL-4/IL-4Rα binding. Blockade IL-13/IL-4Rα binding.	300 mg Every 2 wks (s.c.)	Conjunctivitis, oral herpes, arthralgia, and injection site reactions.	Atopic dermatitis (>6 months). Asthma (>6 years). Chronic rhinosinusitis with nasal polyps (>18 years). Prurigo nodularis (>18 years). Eosinophilic esophagitis (>12 years). COPD (>18 years).
Tezepelumab (Tezspire®)	TSLP	TSLP blockade.	210 mg/kg Every 4 wks (s.c.)	Pharyngitis, rash, arthralgia, and injection site reaction.	Severe asthma (>12 years).

1.2.1. Anti-IgE Biologics

Omalizumab

This is a humanized monoclonal antibody that selectively binds to human immunoglobulin E (IgE) and prevents its binding to the high-affinity IgE receptor on basophils and mast cells, thus reducing the amount of free IgE available to trigger the allergic cascade.

Its administration is subcutaneous and the administration schedule is determined from the basal IgE concentration (IU/mL), measured before starting treatment, and body weight (kg). Based on these determinations, 75 to 600 mg in 1 to 4 injections may be necessary [9].

Omalizumab does not have important interactions with other drugs, though, since IgE may be related to the immune response to some helminth infections. This drug may indirectly reduce the effectiveness of medications used to treat helminth infections or other parasites.

Since it was first marketed, almost 20 years ago, it has been shown to be a safe drug with mild adverse effects. The most frequent are headache and reactions at the injection site, which include pain, swelling, erythema, and pruritus [9].

Many real-world data (RWD) confirm the results released by randomized clinical trials (RCTs) [10–15]. Omalizumab has also proven in real life to improve the quality of life of patients with moderate/severe uncontrolled asthma and that this improvement is maintained over time [16]. Moreover, this drug can achieve a complete response in patients with allergic SA [17].

In a meta-analysis including 86 publications, Bourquet et al. [18] assessed clinical outcomes in the real world compared with pre-marketing randomized clinical trials (RCT) and corroborated all those findings. They observed consistent improvements in GETE, lung function, and PROs, as well as reductions in asthma exacerbations, OCS use, and HCRU with omalizumab in real life, which confirms and complements the efficacy data of RCTs.

1.2.2. Anti-IL-5 and Anti-IL-5R Biologics

Anti IL-5 Biologics

Mepolizumab

This is a humanized monoclonal antibody that binds with high specificity and affinity to interleukin 5 (IL-5). This is the main cytokine that modulates eosinophils in blood and tissues. In this way, mepolizumab prevents the binding of IL-5 to the surface of eosinophils, which leads to a reduction in their production and survival. The regimen in adults is 100 mg administered subcutaneously, once every 4 weeks [19].

It is approved for patients with uncontrolled eosinophilic asthma with an Eos level of >500 or <500 with two severe exacerbations or one hospitalization in the previous year. Mepolizumab has shown more effectiveness in patients with more than 500 Eos/l, although efficacy has also been observed in patients with ≥ 300 Eos/l in the blood in the last year or with ≥ 150 Eos/l at the time of treatment but with a controlled history of eosinophilia [20,21].

Mepolizumab can be considered a safe drug with few relevant adverse effects; the most frequently reported adverse reactions are headache (20%), injection site reactions (8%), and back pain (6%). Moreover, it can be used concomitantly with other drugs, given its low potential for drug interactions [19].

Three clinical trials, DREAM151 [22], SIRIUS152 [23] and MENSA [24], showed that the drug reduced exacerbations and OCS use and improved quality of life.

Mepolizumab has shown a relative reduction in the risk of severe exacerbation of approximately 50% in patients who were inadequately controlled despite receiving high doses of ICS and/or OCS in the pivotal DREAM [22] and MENSA [24] studies. In absolute terms, the differences in annualized exacerbation rates with respect to the placebo were 1.16 exacerbations/patient/year in the first study and 0.91 exacerbations/patient/year in the second. Also, in the DREAM [22] and MENSA [24] studies, a greater reduction (73%) in the frequency of clinically relevant exacerbations were observed in the subgroups of patients with higher baseline plasma eosinophil levels ($\geq 500/\mu\text{L}$).

On the other hand, in the SIRIUS [23] study, 64% of patients treated with mepolizumab experienced some degree of reduction in their daily OCS dose, compared with 44% in the placebo group. These results were consistent across all subgroups, with the greatest reduction in the frequency of clinically relevant exacerbations being observed in those patients with higher baseline plasma eosinophil levels.

Since its commercialization, numerous real-life studies have evaluated its effectiveness and safety in patients with severe asthma, providing a broader perspective on its impact in clinical practice. As in clinical trials, RWD with this drug have demonstrated a reduction in exacerbations and improved lung function and quality of life assessed by specific questionnaires such as the Asthma Control Questionnaire (ACQ) and the Asthma Quality of Life Questionnaire (AQLQ). Furthermore, observational studies have also shown that mepolizumab allows for a significant reduction in the dose of oral corticosteroids necessary for asthma control, which translates into a more favorable side effect profile for patients [25,26]. The safety profile of mepolizumab in real-world settings is consistent with that observed in clinical trials [19,27,28].

Reslizumab

It is a humanized monoclonal antibody that specifically binds to IL-5, preventing its binding to the surface of eosinophils, which results in a reduction in their production and survival. It is administered intravenously at a dose of 3 mg/kg body weight [29].

No interaction studies have been performed with reslizumab but, considering its characteristics, no interactions are expected. The results of a population pharmacokinetic analysis confirm that the concomitant use of leukotriene antagonists or systemic corticosteroids does not affect their pharmacokinetics.

Its safety profile, like that of the previous ones, is good. Few adverse reactions have been reported, most commonly elevated blood creatine phosphokinase (approximately 2% of patients) and anaphylactic reaction [29].

The efficacy of reslizumab in eosinophilic asthma was studied in four pre-marketed randomized, double-blind, placebo-controlled phase III clinical trials—studies 3082 and 3083, 52 weeks in duration (pivotal studies), and studies 3081 and 3084, 16 weeks in duration (supporting studies)—as well as in an open-label, uncontrolled extension study (study 3085) [29]. Studies have shown that it is effective in patients with SA with an eosinophilic phenotype with ≥ 400 Eos/l. In a randomized placebo-controlled study, Castro et al. [30] observed that a decrease in Eos in peripheral blood was accompanied by an improvement in FEV1 and quality of life (ACQ-5), especially in the group of patients with nasal polyposis. Reslizumab also have shown a decrease in exacerbations, an improvement in quality of life, and a FEV1 improvement [31–33].

Real-life studies with reslizumab confirm the data obtained from clinical trials in the treatment of severe eosinophilic asthma. Observational post-marketing studies have shown a consistent reduction in the frequency of exacerbations, improvements in lung function and quality of life, and a reduced need for oral corticosteroids [32].

Moreover, there are data suggesting that reslizumab could be useful in critical cases of asthma in the ICU [34]. The safety profile observed in real-world settings is consistent with clinical trial data. Common adverse effects include headaches, infusion-related reactions, and potential hypersensitivity reactions [29,35].

Anti-IL-5R Biologics

Benralizumab

Humanized monoclonal antibody that binds to the alpha subunit of the IL-5 receptor, preventing its activation and inducing the direct elimination of eosinophils and basophils through NK cells. It is administered subcutaneously at a dose of 30 mg of benralizumab every 4 weeks for the first 3 doses and then every 8 weeks [36,37].

The evaluation of the efficacy of benralizumab comes mainly from 2 studies of 48 and 56 weeks duration (CALIMA [38] and SIROCCO [39]). In the SIROCCO and CALIMA studies, benralizumab has demonstrated statistically significant reductions in the rate of exacerbations of 51% and 28%, respectively compared to placebo in the subpopulation with baseline plasma eosinophil levels $\geq 300/\mu\text{L}$.

Its efficacy has been demonstrated in eosinophilic SA in terms of reducing severe exacerbations compared to placebo by up to 55%, improving symptom control, and reducing and discontinuing treatment with OCS, as well as increasing lung function (FEV1) from the baseline visit by 25% (398 mL) [37–40]. The ZONDA study [39], the dose of OCS were reduced for severe corticosteroid-dependent asthmatics, maintaining control in the majority (75% dose reduction) and even interrupting its use (in 52% of patients). The greatest benefits observed in patients with counts >300 Eos/l in peripheral blood and >150 Eos/l if they were patients with maintenance OCS.

Benralizumab showed greater efficacy in patients included the using OCS, concomitant nasal polyposis, low lung function, frequent exacerbations, and those with a long term disease [41–43]. The PONENTE study [44] showed a withdrawal of OCS in 62.5% of patients. The reduction occurred regardless of the baseline Eos value and a reduction in exacerbations was achieved [43].

It has proven to be a safe drug, which does not cause significant or frequent adverse reactions. The most frequently reported adverse reactions during treatment are headache (8%) and pharyngitis (3%). Treatment with anti IL-5 and anti IL-5R α antibodies may be

associated with the development of neutralizing antibodies. According to the available data, it does not present drug interactions [36].

Real-world studies reinforce results obtained premarketing studies. Benralizumab is an effective and safe therapeutic option for patients with severe eosinophilic asthma who do not achieve adequate control with conventional treatments. Many real-world studies report similar outcomes to those seen in clinical trials supporting its ability to reduce exacerbations, improve lung function, decrease dependence on oral corticosteroids, and enhance patients' quality of life. Overall, benralizumab stands out as a valuable intervention in real-world clinical practice, offering significant clinical benefits and a favorable safety profile. Adverse effects of benralizumab in real-world settings aligns with clinical trial data, with most adverse reactions being mild to moderate [45–48].

1.2.3. Anti-IL-4 and -IL-13 Biologics

Dupilumab

This recombinant human IgG4 monoclonal antibody inhibits IL-4 and IL-13 signaling through the Type I receptor (IL-4R α / γ c), as well as IL-4 and IL13 signaling through the Type II receptor (IL-4R α /IL-13R α). It is known that IL-4/IL-13 play a role in the development of eosinophilic airway inflammation by increasing VCAM-1 expression on vascular endothelial cells; the expression of CCR3 ligands, contributing to eosinophil migration into the airways; and the expression of periostin, which can activate eosinophils in the airways. IL-13/IL-4 inhibition by dupilumab leads to bronchial epithelial cell differentiation and mucus production reduction, also reducing airway smooth muscle cell contractility.

The recommended dose of dupilumab for adults and adolescents (12 years and older) is as follows: for patients with severe asthma taking oral corticosteroids or for patients with severe asthma and moderate to severe comorbid atopic dermatitis or adults with severe comorbid chronic rhinosinusitis with nasal polyposis, an initial dose of 600 mg (two 300 mg injections), followed by 300 mg every two weeks administered by subcutaneous injection; for all other patients, an initial dose of 400 mg (two 200 mg injections), followed by 200 mg every two weeks administered by subcutaneous injection [49].

The most frequent adverse effects are reactions at the injection site (includes erythema, edema, pruritus, pain, and swelling), conjunctivitis, arthralgia, oral herpes, and eosinophilia. Dupilumab does not present important interactions with other medications [49].

The dupilumab development program for asthma included three pivotal randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, multicenter studies (DRI12544, QUEST, and VENTURE) with a treatment duration of 24 to 52 weeks and in which a total of 2888 patients aged ≥ 12 years were included [49].

Wenzel et al. [50,51] demonstrated dupilumab's effectiveness in patients with moderate to severe asthma with > 300 Eos/l in blood or more than 3% in sputum. Subsequently, in other study [50] on 769 patients for 24 weeks of treatment with doses of 200 and 300 mg and 16 weeks of follow-up they observed a decrease in exacerbations and an improvement in FEV1 at week 12 that was maintained until week 24, regardless of the baseline Eos value (categorized ≥ 300 or <300 cells/l).

Castro et al. [52] compared two doses of dupilumab (200 and 300 mg) and placebo every two weeks throughout the 52 weeks of the study. The authors concluded that the treatment significantly reduced exacerbations compared to placebo, and improved lung function and asthma control. The benefits were greater in patients with eosinophilia ≥ 300 cells/l. The benefits were more evident in those patients with high T2 markers (≥ 150 Eos/mm³ and baseline FENO ≥ 25 ppb).

Two studies [53] showed that dupilumab reduced rates of severe exacerbations, improved FEV1 and asthma control, as well as suppressed type 2 inflammatory biomarkers in patients with SA, and independently of the presence or not of chronic rhinosinusitis (with or without nasal polyposis). In other research [54] dupilumab proved to decreased

OCS consumption, and severe exacerbations and improvement in FEV1 in OCS-dependent patients. Baseline Eos count and the FENO were the best response predictors to the drug.

In the QUESTstudy [55], eosinophilia was recorded in 4.1% of the treated group versus 0.6% in the placebo group. The TRAVERSE study [55] a long-term safety and efficacy of the drug was proved. Finally, dupilumab may be effective in other comorbidities associated with SA such as atopic dermatitis and/or polyposis [56–59].

Real-life studies showed that dupilumab is an effective and safe treatment option for patients with severe asthma, particularly those with a type 2 inflammation profile. As in clinical trials, the evidence supports its role in reducing exacerbations, improving lung function, decreasing reliance on OCS, and enhancing overall quality of life. Dupilumab's favorable safety profile and consistent efficacy in real-world settings make it a valuable addition to the therapeutic arsenal for severe asthma management [60,61]. Overall, dupilumab provides significant clinical benefits in a broad patient population, reinforcing its use as a cornerstone therapy for severe asthma in clinical practice. Real-world studies have included diverse patient populations, highlighting efficacy across various demographics and asthma phenotypes, including those with elevated eosinophil counts and those with non-eosinophilic asthma. There is a noted decrease in healthcare resource utilization, including fewer emergency department visits and hospitalizations related to asthma exacerbations after starting dupilumab [61–64].

These studies collectively underscore the benefits of dupilumab in managing severe asthma in real-world settings, affirming its role as an effective treatment option for eligible patients.

1.2.4. Anti-TSLP Biologics

Tezepelumab

This monoclonal antibody was approved as an additional maintenance treatment of SA that is not adequately controlled despite the administration of high-dose inhaled corticosteroids in combination with another medication for maintenance treatment [65,66]. The recommended dosage is 210 mg administered subcutaneously every 4 weeks [67]. Tezepelumab is a monoclonal antibody directed against TSLP, preventing the interaction with its heterodimeric receptor. In asthma, both allergic and nonallergic triggers induce TSLP production. The blockade of TSLP with tezepelumab reduces a broad spectrum of biomarkers and cytokines associated with airway inflammation (e.g., blood eosinophils, airway submucosal eosinophils, IgE, FeNO, IL-5, and IL-13) [65].

The evaluation of the efficacy of tezepelumab is based on three studies: two 52-week studies whose primary objective was to evaluate the effect on reducing the annual rate of SA exacerbations (NAVIGATOR and PATHWAY) and a supporting study of 48 weeks designed to evaluate the effect of tezepelumab on reducing OCS (SOURCE). In the overall population, PATHWAY and NAVIGATOR patients receiving tezepelumab had significant reductions in the annual rate of severe asthma exacerbations compared with the placebo. In PATHWAY and NAVIGATOR, severe asthma exacerbations requiring emergency room visits and/or hospitalization were reduced by 85% and 79% with 210 mg Tezepelumab via subcutaneous C4W, respectively [66].

In absolute terms, in the NAVIGATOR study, a decrease of 1.17 exacerbations per patient per year was observed (reduction of 117 exacerbations per 100 patients in one year), while in the PATHWAY study, a decrease of 0.52 exacerbations was observed per patient per year (reduction of 52 exacerbations per 100 patients in one year).

In NAVIGATOR, tezepelumab demonstrated a reduction in severe asthma exacerbations (SAEs) independent of baseline blood eosinophil levels, FeNO, as well as allergic status. Similar results were observed in PATHWAY. In NAVIGATOR, the reduction in SAEs was greater with higher baseline blood eosinophil counts and FeNO values. The most common adverse effects were nasopharyngitis, upper respiratory tract infection, headache, and worsening asthma. All of them occurred with the same frequency in both treatment groups, except for asthma, which had a lower incidence in the tezepelumab group (7.4%)

compared to the placebo group (15.7%). Overall, similar results were observed in the SOURCE study [67–69].

Tezepelumab would represent a treatment option compared to omalizumab in T2 allergic asthma, and a treatment option compared to benralizumab, mepolizumab, dupilumab and reslizumab in T2 allergic and/or eosinophilic asthma.

Tezepelumab is also a preferred treatment option in non-T2 asthma (non-allergic, non-eosinophilic asthma) with normal or low levels of eosinophils (<150 cells/ μ L) and FeNO (<25 ppb).

Real-world studies support that tezepelumab is a highly effective and safe treatment option for patients with severe asthma, including those with both type 2 and non-type 2 inflammatory profiles. Its broad mechanism of action, targeting upstream of the inflammatory cascade, allows it to reduce exacerbations, improve lung function, and decrease the need for oral corticosteroids across a wide spectrum of asthma patients. Tezepelumab's consistent efficacy and favorable safety profile make it a valuable addition to the treatment landscape for severe asthma, particularly for those who have not responded adequately to other biologic therapies [70–74]. These references provide a comprehensive overview of the real-world data surrounding tezepelumab, highlighting its clinical benefits and safety profile in severe asthma management.

2. Discussion

There are several biological drugs currently available to treat severe asthma: anti-IL-5 (mepolizumab, reslizumab, benralizumab), anti-IgE (omalizumab), anti-IL-4/IL-13 (dupilumab), and anti-TSLP (tezepelumab) agents (Table 1).

All of them are usually prescribed by multidisciplinary teams for patients who frequently suffer from exacerbations and show signs of T2 inflammation, although tezepelumab is also recommended for the treatment of those with non-T2 inflammation (Figure 1).

As described above, currently, we have sufficient real-life data to corroborate the good results obtained in clinical trials by these type of drugs for severe asthma patients. Biologics have significantly changed the management of severe asthma, particularly for patients with eosinophilic asthma or those with high IgE levels.

Overall, observational studies reveal their good results in terms of efficacy, reducing exacerbations and leading to fewer emergency room visits and hospitalizations. Also, they improve quality of life with better asthma control and overall quality of life, with reductions in symptoms and better functional status. Moreover, they have proven to be safe drugs. Generally well tolerated, they exhibit mild to moderate adverse events, with the most common being injection site reactions and headache. In the long term, data suggest a favorable safety profile, though ongoing monitoring is essential for these patients.

Deciding which biologic is most suitable for each patient is sometimes not easy. Multidisciplinary teams, following the protocols proposed by the clinical practice guidelines for severe asthma (GEMA [2] and GINA [3]), establish the individualized treatment for each patient. Likewise, if necessary, they decide when to change it and what new biological therapy the patient should receive. Firstly, inflammatory biomarkers (blood eosinophils and FeNO) and the allergic disease must be taken into account. However, patient preference, the route of administration, the frequency of dosing, and cost must also be taken into consideration [74,75].

The complex management of patients with severe asthma necessitates follow-up in specialized multidisciplinary units. The essential members of the team will be respiratory/allergy and hospital pharmacist specialists as well as asthma specialist nurses with appropriate training and experience in SA. On this basis, other specialists are required to work in a coordinated manner to rule out and adequately treat all comorbidities or aggravating factors of the patient's asthma: otorhinolaryngologists, respiratory physiotherapy specialists, pediatricians (transition from children with SA to adult units), psychologists–psychiatrists, physiotherapists–rehabilitators, digestive specialists, dietitians, endocrinolo-

gists, and community pharmacists. All of them are important for the better quality of care that can be offered to SA patients.

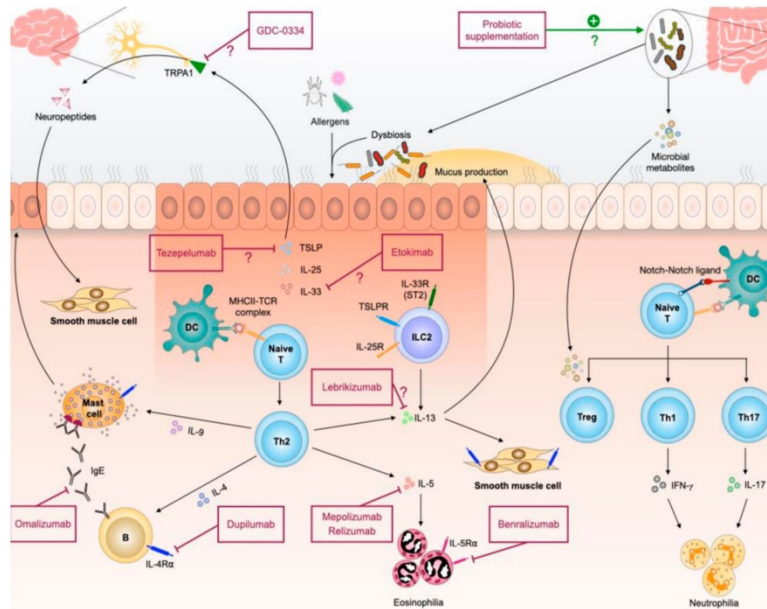


Figure 1. Pathogenesis of allergic inflammation and therapeutic interventions that are currently available and those with potential (Taken from Chiu CJ et al. *Int. J. Mol. Sci.* 2021; 22:4528) [73].

3. Conclusions

The emergence of new biological treatments for patients with severe asthma has meant a paradigm shift and an improvement in the personalized management of the disease.

Selecting the most suitable biologic for each patient efficiently is a challenge that clinicians should address in order to optimize these treatments in a personalized, efficient way. Further studies are needed to address different aspects that have not yet been clarified. New predictors, T2 and non-T2 inflammation response markers, studies on treatment duration, and discontinuation criteria are needed.

Future Directions

Future treatments for severe asthma will focus on new therapeutic targets or cytokines. There are many new biologics under investigation, targeting different interleukins: anti-IL-33 biologics such as itepekimab and tozorakimab, anti-IL-23 biologics, a cytokine that promotes Th17 cell proliferation, neutrophil recruitment, and T2 cytokine production such as risankizumab.

Another new therapeutic target under study is TL1A, a member of the TNF ligand superfamily. It binds to the DR3 receptor, which is constitutively expressed at low levels on the surfaces of T, B, and NK cells. This binding is important for sustained pathological T2 responses. Blocking it with neutralizing antibodies reduces inflammation and the levels of IL-4, IL-5, and IL-13 cytokines. A new biologic of this type, TL1A, allows for the very potent and selective neutralization of DR3 signaling and is potentially useful for the treatment of diseases involving TL1A deregulation, including diseases with a fibrotic component, such

as asthma. These drugs could be useful in severe non-T2 asthma, for whose patients there are not many therapies available.

Another future strategy will be the design of new forms of administration that would improve therapeutic concordance, efficacy, and side effects by reducing systemic impact. One example of this new administration route is ecleralimab, an inhaled biologic anti-TSLP that is currently under investigation.

On the other hand, SA multidisciplinary teams, in which patients themselves participate and engage, can play a crucial role in the management of this complex condition. The involvement of patients is key, as their first-hand experience with the condition can offer valuable insights leading to improved treatment outcomes. Expert patient platforms, particularly in SA, are especially useful in this context. These platforms allow patients to share knowledge, exchange experiences, and provide peer support, fostering a more patient-centered approach to care.

Author Contributions: E.V., D.L., P.G., C.S., S.D.A., C.C., J.D.-O., D.R., P.M., L.D.L.V., S.Q., R.Á.-S. and the AsmaGrave-HULP study group have contributed to the conceptualization, methodology, validation, investigation, writing, review, and editing. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This research received no external funding.

Institutional Review Board Statement: Not applicable.

Informed Consent Statement: Not applicable.

Data Availability Statement: No new data were created or analyzed in this study.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflicts of interest.

References

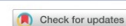
1. Streck, M.E. Difficult asthma. *Proc. Am. Thorac. Soc.* **2006**, *3*, 116–123. [CrossRef] [PubMed]
2. GEMA 5.4. Guía Española Para el Manejo del Asma. Available online: <http://www.gemasma.com> (accessed on 16 June 2024).
3. GINA Global Initiative for Asthma. GINA Report, Global Strategy for Asthma Management and Prevention 2022. Available online: <https://ginasthma.org/gina-reports/> (accessed on 28 October 2024).
4. Mallol, J.; Crane, J.; von Mutius, E.; Odhiambo, J.; Keil, U.; Stewart, A.; ISAAC Phase Three Study Group. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Phase Three: A global synthesis. *Allergol. Immunopathol.* **2013**, *41*, 73–85. [CrossRef] [PubMed]
5. Global Asthma Network (GAN). Available online: https://www.globalasthma-report.org/resources/Global_Asthma_Report_2022.pdf (accessed on 10 November 2024).
6. Papi, A.; Brightling, C.; Pedersen, S.E.; Reddel, H.K. Asthma. *Lancet* **2018**, *391*, 783–800. [CrossRef]
7. Chung, K.F.; Wenzel, S.E.; Brozek, J.L.; Bush, A.; Castro, M.; Sterk, P.J.; Adcock, I.M.; Bateman, E.D.; Bel, E.H.; Bleecker, E.R.; et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *Eur. Respir. J.* **2014**, *43*, 343–373. [CrossRef] [PubMed]
8. Holguin, F.; Cardet, J.C.; Chung, K.F.; Diver, S.; Ferreira, D.S.; Fitzpatrick, A.; Gaga, M.; Kellermeyer, L.; Khurana, S.; Knight, S.; et al. Management of severe asthma: A European Respiratory Society/American Thoracic Society guideline. *Eur. Respir. J.* **2020**, *55*, 1900588. [CrossRef]
9. Ficha Técnica de Omalizumab. Available online: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/05319008/FT_05319008.ht (accessed on 20 October 2024).
10. Vennera Mdel, C.; Pérez De Llano, L.; Bardagí, S.; Ausin, P.; Sanjuas, C.; González, H.; Gullón, J.A.; Martínez-Moragón, E.; Carretero, J.A.; Vera, E.; et al. Omalizumab therapy in severe asthma: Experience from the Spanish registry—Some new approaches. *J. Asthma* **2012**, *49*, 416–422. [CrossRef]
11. Schumann, C.; Kropf, C.; Wibmer, T.; Rüdiger, S.; Stoiber, K.M.; Thielen, A.; Rottbauer, W.; Kroegel, C. Omalizumab in patients with severe asthma: The XCLUSIVE study. *Clin. Respir. J.* **2012**, *6*, 215–227. [CrossRef]
12. Korn, S.; Thielen, A.; Seyfried, S.; Taube, C.; Kornmann, O.; Buhl, R. Omalizumab in patients with severe persistent allergic asthma in a real-life setting in Germany. *Respir. Med.* **2009**, *103*, 1725–1731. [CrossRef]
13. Domingo, C.; Moreno, A.; Amengual, M.; Montón, C.; Suárez, D.; Pomares, X. Omalizumab in the management of oral corticosteroid-dependent IGE-mediated asthma patients. *Curr. Med. Res. Opin.* **2011**, *27*, 45–53. [CrossRef]
14. Barnes, N.; Menzies-Gow, A.; Mansur, A.H.; Spencer, D.; Percival, F.; Radwan, A.; Niven, R. Effectiveness of omalizumab in severe allergic asthma: A retrospective UK real-world study. *J. Asthma* **2013**, *50*, 529–536. [CrossRef]

15. Braunstahl, G.J.; Chen, C.W.; Maykut, R.; Georgiou, P.; Peachey, G.; Bruce, J. The eXpeRience registry: The 'real-world' effectiveness of omalizumab in allergic asthma. *Respir. Med.* **2013**, *107*, 1141–1151. [CrossRef] [PubMed]
16. Colombo, G.L.; Di Matteo, S.; Martinotti, C.; Oselin, M.; Valentino, M.C.; Bruno, G.M.; Pitotti, C.; Menzella, F. Omalizumab and long-term quality of life outcomes in patients with moderate-to-severe allergic asthma: A systematic review. *Ther. Adv. Respir. Dis.* **2019**, *13*, 1753466619841350. [CrossRef] [PubMed]
17. Dávila, I.; Campo, P.; Cimbollek, S.; Almonacid Sánchez, C.; Quirce, S.; Moreira, A.; Ramirez, A.; Soto Campos, G. Cluster Subanalysis of Patients with Severe Asthma Who Responded to Omalizumab. *J. Investig. Allergol. Clin. Immunol.* **2022**, *32*, 213–215. [CrossRef] [PubMed]
18. Bousquet, J.; Humbert, M.; Gibson, P.G.; Kostikas, K.; Jaumont, X.; Pfister, P.; Nissen, F. Real-World Effectiveness of Omalizumab in Severe Allergic Asthma: A Meta-Analysis of Observational Studies. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* **2021**, *9*, 2702–2714. [CrossRef] [PubMed]
19. Ficha Técnica de Mepolizumab. Available online: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1151043001/FT_1151043001.html (accessed on 20 October 2024).
20. Nair, P.; Pizzichini, M.M.; Kjarsgaard, M.; Inman, M.D.; Efthimiadis, A.; Pizzichini, E.; Hargreave, F.E.; O'Byrne, P.M. Mepolizumab for prednisone-dependent asthma with sputum eosinophilia. *N. Engl. J. Med.* **2009**, *360*, 985–993. [CrossRef]
21. Haldar, P.; Brightling, C.E.; Hargadon, B.; Gupta, S.; Monteiro, W.; Sousa, A.; Marshall, R.P.; Bradding, P.; Green, R.H.; Wardlaw, A.J.; et al. Mepolizumab and exacerbations of refractory eosinophilic asthma. *N. Engl. J. Med.* **2009**, *360*, 973–984. [CrossRef]
22. Pavord, I.D.; Korn, S.; Howarth, P.; Bleecker, E.R.; Buhl, R.; Keene, O.N.; Ortega, H.; Chanez, P. Mepolizumab for severe eosinophilic asthma (DREAM): A multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* **2012**, *380*, 651–659. [CrossRef]
23. Bel, E.H.; Wenzel, S.E.; Thompson, P.J.; Prazma, C.M.; Keene, O.N.; Yancey, S.W.; Ortega, H.G.; Pavord, I.D.; SIRIUS Investigators. Oral glucocorticoid-sparing effect of mepolizumab in eosinophilic asthma. *N. Engl. J. Med.* **2014**, *371*, 1189–1197. [CrossRef]
24. Ortega, H.G.; Liu, M.C.; Pavord, I.D.; Brusselle, G.G.; FitzGerald, J.M.; Chetta, A.; Humbert, M.; Katz, L.E.; Keene, O.N.; Yancey, S.W.; et al. Mepolizumab treatment in patients with severe eosinophilic asthma. *N. Engl. J. Med.* **2014**, *371*, 1198–1207. [CrossRef]
25. Li, H.; Zhang, Q.; Wang, J.; Gao, S.; Li, C.; Wang, J.; Zhang, S.; Lin, J. Real-world Effectiveness of Mepolizumab in Severe Eosinophilic Asthma: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin. Ther.* **2021**, *43*, e192–e208. [CrossRef]
26. Crimi, C.; Nolasco, S.; Noto, A.; Maglio, A.; Quaranta, V.N.; Di Bona, D.; Scioscia, G.; Papia, F.; Caiaffa, M.F.; Calabrese, C.; et al. Long-Term Clinical and Sustained REMission in Severe Eosinophilic Asthma Treated with Mepolizumab: The REMI-M Study. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* **2024**. [CrossRef] [PubMed]
27. Domingo Ribas, C.; Carrillo Díaz, T.; Blanco Aparicio, M.; Martínez Moragón, E.; Banas Conejero, D.; Sánchez Herrero, M.G.; REDES Study Group. Real ando Effectiveness and Safety of Mepolizumab in a Multicentric Spanish Cohort of Asthma Patients Stratified by Eosinophils: The REDES Study. *Drugs* **2021**, *81*, 1763–1774. [CrossRef] [PubMed]
28. Harrison, T.; Canonica, G.W.; Chupp, G.; Lee, J.; Schleich, F.; Welte, T.; Valero, A.; Gemzoe, K.; Maxwell, A.; Joksaite, S.; et al. Real-world mepolizumab in the prospective severe asthma REALITI-A study: Initial analysis. *Eur. Respir. J.* **2020**, *56*, 2000151. [CrossRef]
29. Ficha Técnica de Reslizumab. Available online: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1161125001/FichaTecnica_1161125001.html (accessed on 20 October 2024).
30. Castro, M.; Mathur, S.; Hargreave, F.; Boulet, L.P.; Xie, F.; Young, J.; Wilkins, H.J.; Henkel, T.; Nair, P.; Res-5-0010 Study Group. Reslizumab for poorly controlled, eosinophilic asthma: A randomized, placebo-controlled study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **2011**, *184*, 1125–1132. [CrossRef]
31. Castro, M.; Zangrilli, J.; Wechsler, M.E.; Bateman, E.D.; Brusselle, G.G.; Bardin, P.; Murphy, K.; Maspero, J.F.; O'Brien, C.; Korn, S. Reslizumab for inadequately controlled asthma with elevated blood eosinophil counts: Results from two randomized, parallel, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trials. *Lancet Respir. Med.* **2015**, *3*, 355–366. [CrossRef] [PubMed]
32. Bjermer, L.; Lemiere, C.; Maspero, J.; Weiss, S.; Zangrilli, J.; Germinaro, M. Reslizumab for Inadequately Controlled Asthma with Elevated Blood Eosinophil Levels: A Randomized Phase 3 Study. *Chest* **2016**, *150*, 789–798. [CrossRef] [PubMed]
33. Corren, J.; Weinstein, S.; Janka, L.; Zangrilli, J.; Garin, M. Phase 3 Study of Reslizumab in Patients with Poorly Controlled Asthma: Effects Across a Broad Range of Eosinophil Counts. *Chest* **2016**, *150*, 799–810. [CrossRef]
34. Granda, P.; Villamañán, E.; Heinz, S.; Laorden, D.; Romero, D.; Añón, J.M.; Carpio, C.; Sobrino, C.; Collada, V.; Domínguez-Ortega, J.; et al. Compassionate Use of Reslizumab in a Life-threatening Asthma Exacerbation. *J. Investig. Allergol. Clin. Immunol.* **2024**, *34*, 60–61. [CrossRef]
35. Li, W.; Tang, S.C.; Jin, L. Adverse events of anti-IL-5 drugs in patients with eosinophilic asthma: A meta-analysis of randomized controlled trials and real-world evidence-based assessments. *BMC Pulm. Med.* **2024**, *24*, 70. [CrossRef]
36. Ficha Técnica de Benralizumab. Available online: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1171252001/FT_1171252001.html (accessed on 2 November 2024).
37. Chipps, B.E.; Newbold, P.; Hirsch, I.; Trudo, F.; Goldman, M. Benralizumab efficacy by atopy status and serum immunoglobulin E for patients with severe, uncontrolled asthma. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* **2018**, *120*, 504–511.e4. [CrossRef]
38. FitzGerald, J.M.; Bleecker, E.R.; Nair, P.; Korn, S.; Ohta, K.; Lommatzsch, M.; CALIMA study investigators; Ferguson, G.T.; Busse, W.W.; Barker, P.; et al. Benralizumab, an anti-interleukin-5 receptor α monoclonal antibody, as add-on treatment for patients with severe, uncontrolled, eosinophilic asthma (CALIMA): A randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* **2016**, *388*, 2128–2141. [CrossRef] [PubMed]

39. Bleecker, E.R.; FitzGerald, J.M.; Chanez, P.; Papi, A.; Weinstein, S.F.; Barker, P.; Sproule, S.; Gilmartin, G.; Aurivillius, M.; Werkström, V.; et al. Efficacy and safety of benralizumab for patients with severe asthma uncontrolled with high-dosage inhaled corticosteroids and long-acting β_2 -agonists (SIROCCO): A randomised, multicentre, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* **2016**, *388*, 2115–2127. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
40. Nair, P.; Wenzel, S.; Rabe, K.F.; Bourdin, A.; Lugogo, N.L.; Kuna, P.; Barker, P.; Sproule, S.; Ponnarambil, S.; Goldman, M. Oral Glucocorticoid-Sparing Effect of Benralizumab in Severe Asthma. *N. Engl. J. Med.* **2017**, *376*, 2448–2458. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
41. Goldman, M.; Hirsch, I.; Zangrilli, J.G.; Newbold, P.; Xu, X. The association between blood eosinophil count and benralizumab efficacy for patients with severe, uncontrolled asthma: Subanalyses of the Phase III SIROCCO and CALIMA studies. *Curr. Med. Res. Opin.* **2017**, *33*, 1605–1613. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
42. Busse, W.W.; Bleecker, E.R.; FitzGerald, J.M.; Ferguson, G.T.; Barker, P.; Sproule, S.; Olsson, R.F.; Martin, U.J.; Goldman, M.; BORA Study Investigators. Long-term safety and efficacy of benralizumab in patients with severe, uncontrolled asthma: 1-year results from the BORA phase 3 extension trial. *Lancet Respir. Med.* **2019**, *7*, 46–59. [[CrossRef](#)]
43. FitzGerald, J.M.; Bleecker, E.R.; Menzies-Gow, A.; Zangrilli, J.G.; Hirsch, I.; Metcalfe, P.; Newbold, P.; Goldman, M. Predictors of enhanced response with benralizumab for patients with severe asthma: Pooled analysis of the SIROCCO and CALIMA studies. *Lancet Respir. Med.* **2018**, *6*, 51–64. [[CrossRef](#)]
44. Menzies-Gow, A.; Corren, J.; Bel, E.H.; Maspero, J.; Heaney, L.G.; Gurnell, M.; Wessman, P.; Martin, U.J.; Siddiqui, S.; Garcia Gil, E. Corticosteroid tapering with benralizumab treatment for eosinophilic asthma: PONENTE Trial. *ERJ Open Res.* **2019**, *5*. [[CrossRef](#)]
45. Martínez-Moragon, E.; Chiner, E.; Suliana Mogrovejo, A.; Palop Cervera, M.; Lluch Tortajada, I.; Boira Enrique, I.; Sánchez Vera, A.F. Real-world clinical remission of severe asthma with benralizumab in Spanish adults with severe asthma. *J. Asthma* **2024**, *61*, 1190–1204. [[CrossRef](#)]
46. Chung, Y.; Katial, R.; Mu, F.; Cook, E.E.; Young, J.; Yang, D.; Betts, K.A.; Carstens, D.D. Real-world effectiveness of benralizumab: Results from the ZEPHYR 1 Study. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* **2022**, *128*, 669–676.e6. [[CrossRef](#)]
47. Padilla-Galo, A.; Moya Carmona, I.; Ausín, P.; Carazo Fernández, L.; García-Moguel, I.; Velasco-Garrido, J.L.; Andújar-Espinosa, R.; Casas-Maldonado, F.; Martínez-Moragón, E.; Martínez Rivera, C.; et al. Achieving clinical outcomes with benralizumab in severe eosinophilic asthma patients in a real-world setting: Orbe II study. *Respir. Res.* **2023**, *24*, 235. [[CrossRef](#)]
48. Kavanagh, J.E.; Hearn, A.P.; Dhariwal, J.; d’Ancona, G.; Douiri, A.; Roxas, C.; Fernandes, M.; Green, L.; Thomson, L.; Nanzer, A.M.; et al. Real-World Effectiveness of Benralizumab in Severe Eosinophilic Asthma. *Chest* **2021**, *159*, 496–506. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
49. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). CHMP Assessment Report on Extension of Marketing Authorisation and an Extension of Indication Variation for Dupixent (Dupilumab, I.N.N.). EMA/188111/2019. Available online: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variationreport/dupixent-h-c-4390-x-0004-g-epar-assessment-reportvariation_en.pdf (accessed on 20 October 2024).
50. Wenzel, S.; Ford, L.; Pearlman, D.; Spector, S.; Sher, L.; Skobieranda, F.; Wang, L.; Kirkesseli, S.; Rocklin, R.; Bock, B.; et al. Dupilumab in persistent asthma with elevated eosinophil levels. *N. Engl. J. Med.* **2013**, *368*, 2455–2466. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
51. Wenzel, S.; Castro, M.; Corren, J.; Maspero, J.; Wang, L.; Zhang, B.; Pirozzi, G.; Sutherland, E.R.; Evans, R.R.; Joish, V.N.; et al. Dupilumab efficacy and safety in adults with uncontrolled persistent asthma despite use of medium-to-high-dose inhaled corticosteroids plus a long-acting β_2 agonist: A randomized double-blind placebo-controlled pivotal phase 2b dose-ranging trial. *Lancet* **2016**, *388*, 31–44. [[CrossRef](#)]
52. Castro, M.; Corren, J.; Pavord, I.D.; Maspero, J.; Wenzel, S.; Rabe, K.F.; Busse, W.W.; Ford, L.; Sher, L.; FitzGerald, J.M.; et al. Dupilumab Efficacy and Safety in Moderate-to-Severe Uncontrolled Asthma. *N. Engl. J. Med.* **2018**, *378*, 2486–2496. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
53. Normansell, R.; Walker, S.; Milan, S.J.; Walters, E.H.; Nair, P. Omalizumab for asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst. Rev.* **2014**, *2014*, CD003559. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
54. Rabe, K.F.; Nair, P.; Brusselle, G.; Maspero, J.F.; Castro, M.; Sher, L.; Zhu, H.; Hamilton, J.D.; Swanson, B.N.; Khan, A.; et al. Efficacy and Safety of Dupilumab in Glucocorticoid-Dependent Severe Asthma. *N. Engl. J. Med.* **2018**, *378*, 2475–2485. [[CrossRef](#)]
55. Wechsler, M.E.; Ford, L.B.; Maspero, J.F.; Pavord, I.D.; Papi, A.; Bourdin, A.; Watz, H.; Castro, M.; Nenasheva, N.M.; Tohda, Y.; et al. Long-term safety and efficacy of dupilumab in patients with moderate-to-severe asthma (TRAVERGE): An open-label extension study. *Lancet Respir. Med.* **2022**, *10*, 11–25. [[CrossRef](#)]
56. Bachert, C.; Han, J.K.; Desrosiers, M.; Hellings, P.W.; Amin, N.; Lee, S.E.; Mullol, J.; Mullol, J.; Greos, L.S.; Bosso, J.V.; et al. Efficacy and safety of dupilumab in patients with severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps (LIBERTY NP SINUS-24 and LIBERTY NP SINUS-52): Results from two multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group phase 3 trials. *Lancet* **2019**, *394*, 1638–1650. [[CrossRef](#)]
57. De Bruin-Weller, M.; Taçi, D.; Smith, C.H.; Reich, K.; Cork, M.J.; Radin, A.; Zhang, Q.; Akinlade, B.; Gadhari, A.; Eckert, L.; et al. Dupilumab with concomitant topical corticosteroid treatment in adults with atopic dermatitis with an inadequate response or intolerance to ciclosporin A or when this treatment is medically inadvisable: A placebo-controlled, randomized phase III clinical trial (LIBERTY AD CAFÉ). *Br. J. Dermatol.* **2018**, *178*, 1083–1101. [[CrossRef](#)]

58. Blauvelt, A.; de Bruin-Weller, M.; Gooderham, M.; Cather, J.C.; Weisman, J.; Pariser, D.; Simpson, E.L.; Papp, K.A.; Hong, H.C.; Rubel, D.; et al. Long-term management of moderate-to-severe atopic dermatitis with dupilumab and concomitant topical corticosteroids (LIBERTY AD CHRONOS): A 1-year, randomised, double-blinded, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* **2017**, *389*, 2287–2303. [CrossRef]
59. Simpson, E.L.; Bieber, T.; Guttman-Yassky, E.; Beck, L.A.; Blauvelt, A.; Cork, M.J.; Silverberg, J.I.; Deleuran, M.; Kataoka, Y.; Lacour, J.P.; et al. Two Phase 3 Trials of Dupilumab versus Placebo in Atopic Dermatitis. *N. Engl. J. Med.* **2016**, *375*, 2335–2348. [CrossRef] [PubMed]
60. Charles, D.; Shanley, J.; Temple, S.N.; Rattu, A.; Khaleva, E.; Roberts, G. Real-world efficacy of treatment with benralizumab, dupilumab, mepolizumab and reslizumab for severe asthma: A systematic review and meta-analysis. *Clin. Exp. Allergy* **2022**, *52*, 616–627. [CrossRef] [PubMed]
61. Numata, T.; Araya, J.; Miyagawa, H.; Okuda, K.; Takekoshi, D.; Hashimoto, M.; Minagawa, S.; Ishikawa, T.; Hara, H.; Kuwano, K. Real-World Effectiveness of Dupilumab for Patients with Severe Asthma: A Retrospective Study. *J. Asthma Allergy* **2022**, *15*, 395–405. [CrossRef]
62. Thelen, J.C.; van Zelst, C.M.; van Brummelen, S.E.; Rauh, S.; In 't Veen, J.C.C.M.; Kappen, J.H.; Braunstahl, G.J. Efficacy and safety of dupilumab as add-on therapy for patients with severe asthma: A real-world Dutch cohort study. *Respir. Med.* **2023**, *206*, 107058. [CrossRef]
63. Campisi, R.; Crimi, C.; Nolasco, S.; Beghè, B.; Antonicelli, L.; Guarnieri, G.; Scichilone, N.; Porto, M.; Macchia, L.; Scioscia, G.; et al. Real-World Experience with Dupilumab in Severe Asthma: One-Year Data from an Italian Named Patient Program. *J. Asthma Allergy* **2021**, *14*, 575–583. [CrossRef]
64. Bleecker, E.; Blaiss, M.; Jacob-Nara, J.; Huynh, L.; Guo, T.; Ye, M.; Stanford, R.H.; Wang, Z.; Soler, X.; Nag, A.; et al. Real-world effectiveness of dupilumab versus benralizumab and mepolizumab. *Allergy Asthma Proc.* **2024**, *45*, 219–231. [CrossRef]
65. Ficha Técnica de Tezepelumab. Available online: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1221677001/FT_1221677001.html (accessed on 25 September 2024).
66. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). CHMP Assessment Report of Marketing Authorisation for Tezspire® (Tezepelumab, I.N.N.). EMA/CHMP/249935/2022. Available online: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tezspire-epar-product-information_en.pdf (accessed on 25 September 2024).
67. Menzies-Gow, A.; Corren, J.; Bourdin, A.; Chupp, G.; Israel, E.; Wechsler, M.E.; Brightling, C.E.; Griffiths, J.M.; Hellqvist, Å.; Bowen, K.; et al. Tezepelumab in Adults and Adolescents with Severe, Uncontrolled Asthma. *N. Engl. J. Med.* **2021**, *384*, 1800–1809. [CrossRef]
68. Corren, J.; Parnes, J.R.; Wang, L.; Mo, M.; Roseti, S.L.; Griffiths, J.M.; van der Merwe, R. Tezepelumab in Adults with Uncontrolled Asthma. *N. Engl. J. Med.* **2017**, *377*, 936–946. [CrossRef] [PubMed]
69. Wechsler, M.E.; Menzies-Gow, A.; Brightling, C.E.; Kuna, P.; Korn, S.; Welte, T.; Griffiths, J.M.; Salapa, K.; Hellqvist, Å.; Almqvist, G.; et al. Evaluation of the oral corticosteroid-sparing effect of tezepelumab in adults with oral corticosteroid-dependent asthma (SOURCE): A randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet Respir. Med.* **2022**, *10*, 650–660. [CrossRef]
70. Biener, L.; Mümmeler, C.; Hinze, C.A.; Suhling, H.; Korn, S.; Fisser, C.; Biener, A.; Pizarro, C.; Lenoir, A.; Hackl, C.; et al. Real-World Data on Tezepelumab in Patients with Severe Asthma in Germany. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* **2024**, *12*, 2399–2407.e5. [CrossRef]
71. Jiménez-Gómez, M.; Díaz-Campos, R.M.; Gimeno-Díaz-De-Atauri, Á.; Fernández-Rodríguez, C.; Fernández-Crespo, J.; García-Moguel, I. Early response to Tezepelumab in type-2 severe asthma patients non-responders to other biological treatments: A real-life study. *J. Asthma* **2024**, *61*, 1347–1350. [CrossRef] [PubMed]
72. Violán, V.V.; Cano, B.G.; Casero, M.Á.R.; González-Mancebo, E.; Vicente, E.M.; Trujillo, M.J.T.; Gandolfo-Cano, M. Real-life experience after 3 months with tezepelumab before marketing approval. *Allergol. Immunopathol.* **2024**, *52*, 80–82. [CrossRef] [PubMed]
73. Chiu, C.J.; Huang, M.T. Asthma in the Precision Medicine Era: Biologics and Probiotics. *Int. J. Mol. Sci.* **2021**, *22*, 4528. [CrossRef] [PubMed]
74. Boada-Fernández-Del-Campo, C.; García-Sánchez-Colomer, M.; Fernández-Quintana, E.; Poza-Guedes, P.; Rolingson-Landaeta, J.L.; González-Pérez, R. Real-World Safety Profile of Biologic Drugs for Severe Uncontrolled Asthma: A Descriptive Analysis from the Spanish Pharmacovigilance Database. *J. Clin. Med.* **2024**, *13*, 4192. [CrossRef]
75. Couillard, S.; Jackson, D.J.; Pavord, I.D.; Wechsler, M.E. Choosing the Right Biologic for the Right Patient with Severe Asthma. *Chest* **2024**, in press. [CrossRef]

Disclaimer/Publisher's Note: The statements, opinions and data contained in all publications are solely those of the individual author(s) and contributor(s) and not of MDPI and/or the editor(s). MDPI and/or the editor(s) disclaim responsibility for any injury to people or property resulting from any ideas, methods, instructions or products referred to in the content.



Anti-IL-5 and anti-IL-5R biologics for severe asthma. Are there any differences in their effects?

Paula Granda, PD^a, Elena Villamañán, PD, PhD^{b,c}, Carlos Carpio, MD, PhD^{c,d}, Daniel Laorden, MD, PhD^d, Santiago Quirce, MD, PhD^e and Rodolfo Álvarez-Sala, MD, PhD^{c,d}, on behalf of the NEUMO Study Group

^aPharmacy Department, Hospital Central de la Defensa Gómez Ulla, Madrid, Spain; ^bPharmacy Department, Hospital Universitario La Paz IdiPAZ, Madrid, Spain; ^cMedicine Department, Universidad Autónoma de Madrid, Madrid, Spain; ^dPneumology Department, Hospital Universitario La Paz IdiPAZ, Madrid, Spain; ^eAllergy Department, Hospital Universitario La Paz IdiPAZ, Madrid, Spain

ABSTRACT

Objective: The aim of this retrospective multicentre study is to describe the clinical characteristics of patients diagnosed with severe eosinophilic asthma receiving anti-IL-5/anti-IL-5Ra therapies and to compare their effectiveness.

Methods: We collected and analysed results separately for anti-IL-5 and anti-IL-5Ra therapies from January 2016 until December 2021 in multidisciplinary severe asthma units. We collected demographic and clinical data, treatment with previous anti-IgE and/or anti-IL-5 agents, and comorbidities. We compared the number of exacerbations and admissions to the hospital, daily oral corticosteroid intake, pulmonary function tests, and Asthma Control Test scores before and after 12 months of therapy. 261 patients were included: 176 patients in the anti-IL-5 group and 85 in the anti-IL-5Ra group.

Results: Both groups led to statistically significant reductions in asthma exacerbations, hospital admissions, and visits to the Emergency Room. Although both groups showed a significant reduction in blood eosinophil count, we found a difference, although not significant, in the magnitude of reduction as benralizumab was able to decrease eosinophil counts to zero. Patients in the anti-IL-5 group achieved higher ACT scores after treatment, although this improvement was seen in both treatment groups.

Conclusion: The anti-IL-5 and anti-IL-5Ra biologics have shown similar effectiveness despite having different mechanisms of action. The anti-IL-5 group appeared to be better than benralizumab at improving ACT scores and FEV1/FVC and at reducing the number of inhalers. Although these differences were not statistically significant, it is not clear whether they may have clinical relevance and they might highlight the need for further head-to-head studies comparing these treatments.

ARTICLE HISTORY

Received 7 September 2023

Revised 14 January 2024

Accepted 18 January 2024

KEYWORDS

Severe eosinophilic asthma; anti-IL-5 biologics; mepolizumab; benralizumab; reslizumab

Introduction

Publications in recent years estimate that 5%–10% of patients with asthma suffer from severe disease, although it might vary across countries (1–3); in addition, overall costs of asthma are related to severity; severe uncontrolled asthma doubles the annual cost per patient compared to those with controlled disease (4). When patients with severe asthma remain poorly controlled after inhaled treatment at medium-high doses, despite good adherence and a correct inhaler technique, current asthma guidelines advise referral to specialized multidisciplinary asthma units for add-on therapy with monoclonal antibodies targeting immunoglobulin E (IgE), omalizumab; interleukin (IL)-5, mepolizumab and reslizumab, and IL-5 receptor α (IL-5Ra), benralizumab (5,6).

Severe asthma is often classified into two pathophysiologic phenotypes: T2-high (represented by allergic and eosinophilic asthma) and T2-low. Stratification of patients between T2-high and T2-low phenotypes is based on the presence or absence of blood or airway eosinophilia (7). IL-5 represents the key cytokine mediating eosinophilic maturation in the bone marrow, mobilizing eosinophils to the airways of asthmatics and inducing their growth, differentiation, and survival in peripheral tissues (7). Therefore, IL-5 is a valuable therapeutic target in uncontrolled severe eosinophilic asthma through two different mechanisms of action: (1) acting directly on IL-5 (IL-5 antagonist) and (2) acting directly on IL-5Ra (IL-5 receptor blocker). Mepolizumab and reslizumab block circulating IL-5 by limiting the development of eosinophils in the bone

CONTACT Paula Granda  pgralob@mde.es  Pharmacy Department, Hospital Central de la Defensa Gómez Ulla, Glorieta del Ejército 1, Madrid 28047, Spain.

© 2024 Taylor & Francis Group, LLC

marrow, but without eliminating them; whereas benralizumab acts by binding to the α subunit of the IL-5 receptor, preventing its activity and destroying eosinophils and basophils *via* natural killer cells and antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity (8–10).

New biologic therapies, regarding anti-IL-5 or anti-IL-5Ra drugs, have demonstrated their efficacy and similar safety profile in patients with severe eosinophilic asthma in randomized controlled trials (RCT) (11).

RCTs have historically been considered the gold standard for evaluating treatment efficacy, but they are not exempt from limitations (12,13). Restrictive inclusion and exclusion criteria are common factors that prevent the extrapolation of RCT results to normal clinical practice. Severe eosinophilic asthma patients usually present several comorbidities (14), yet many of them often are not eligible for these RCTs (15), so results are not fully representative of the unselected real-world population. Although current respiratory disease treatment guidelines make recommendations based not only on RCTs, where patients with comorbidities are excluded, but also on pragmatic, real-life, and observational studies (16), they tend to have an overall disease approach for the step-wise pharmacological treatment rather than focusing on individual patient needs (13). Moreover, despite the significant difference in the mechanism of action, the indications for IL-5-targeted therapies overlap, and many patients with severe asthma are candidates for more than one biological agent, so it remains crucial to identify biomarkers and clinical characteristics to help guide individualized therapy in severe asthma.

To date, there are no randomized head-to-head trials comparing anti-IL-5 versus anti-IL-5Ra therapies. Therefore, because of the absence of comparative efficacy data between anti-IL-5 versus anti-IL-5Ra agents, in this retrospective, multicenter, real-life, observational study, we aimed to evaluate the effect of IL-5-targeted therapies on severe asthma and to assess whether there are differences in effectiveness between these monoclonal antibody families.

Patients and methods

Study design

We performed a retrospective, observational, multicenter study involving patients diagnosed with severe asthma receiving treatment with reslizumab, mepolizumab, or benralizumab from January 1, 2016 to December 31, 2021. The index date was the day of the first reslizumab, mepolizumab, or benralizumab

administration in that period. Patients were enrolled in multidisciplinary severe asthma units of nine Spanish tertiary care hospitals. The study was conducted conforming to the Declaration of Helsinki and was approved by the Research Ethics Committee of La Paz University Hospital (Protocol Number PI-3828).

Study participants

Patients aged more than 18 years, with a diagnosis of severe asthma according to the European Respiratory Society/American Thoracic Society (ERS/ATS) guidelines (17) and with confirmed adherence to maintenance therapy, based on the TAI (Test of Adherence to Inhalers) questionnaire and pharmacy refill data (18,19), were included. The study was conducted under standard clinical practice conditions, without any additional procedure or intervention to daily practice. Patients who did not complete ≥ 1 year of reslizumab, mepolizumab, or benralizumab treatment were excluded from the analysis.

Clinical outcomes and analysis

Patients receiving reslizumab or mepolizumab were grouped into an anti-IL-5 group, and patients receiving benralizumab formed an anti-IL-5Ra group. Patients receiving anti-IL5 or anti-IL-5Ra therapy were analyzed both separately and considered as a unique group.

Demographic and clinical variables collected included age, sex, maintenance therapies, previous anti-IgE and/or anti-IL-5 agents, risk factors for chronic respiratory diseases and comorbidities [chronic rhinosinusitis with nasal polyps, gastroesophageal reflux (GERD), bronchiectasis, obesity, vocal cord dysfunction, anxiety and depression, obstructive sleep apnea syndrome (OSA)].

Respiratory function variables were measured at baseline and after 12 months of biologic therapy, including forced expiratory volume in the first second (FEV1), forced vital capacity (FVC), and the FEV1/FVC ratio. Data on blood eosinophil count, IgE levels, and exhaled nitric oxide (FeNO) levels were collected. Exacerbation frequency, number of hospital admissions, and visits to the emergency room were determined by a combination of patient reports and confirmed by a review of primary care and hospital prescription records. Asthma exacerbations were defined as those requiring hospital admission or emergency room visit, oral corticosteroids bursts or oral corticosteroids dose increased during ≥ 3 days (20).

Statistical analysis

Normality of the data distribution was assessed using the Kolmogorov–Smirnov test. Parametric variables were expressed as means (standard deviation [SD]) and nonparametric variables were expressed as medians (interquartile ranges [IQRs]). Parametric variables were compared using *t*-tests (paired or independent) and nonparametric variables using the Mann–Whitney *U* test (unrelated) or Wilcoxon Signed Rank (related). Categorical variables were expressed as frequencies and percentages and analyzed by chi-square test or Fisher’s exact test where appropriate. Differences were considered significant at *p* value <.05 (two-sided).

All data were analyzed using SPSS (version 25) (IBM SPSS, Chicago, IL, USA).

Results

Patient demographics and clinical characteristics

A total of 261 patients with T2-high severe asthma were included: 176 [118 females (67%)] patients in the anti-IL-5 group and 85 ([57 females (67.1%)] in the anti-IL-5Ra group. The median age of the patients was 57.8 (47.7–66.5) years and 56.7 (49.2–64.3) years, respectively (*p* = .710). Baseline patient characteristics between the anti-IL-5 and anti-IL-5Ra groups showed considerable balance as we found no statistically

significant differences in demographic characteristics, phenotype, comorbidities, triggers, and risk factors (Table 1). A significantly larger number of patients in the anti-IL-5Ra group had received previous biological therapy [previous anti-IgE/anti-IL-5 monoclonal antibodies, 56 (65.9%) vs. 64 (36.4%), *p* < .001]. Among patients now prescribed an anti-IL-5, out of the 57 patients who switched to mepolizumab, 55 (96.5%) switched from omalizumab, and two (3.5%) from reslizumab; for the seven patients who switched to reslizumab, two (28.6%) switched from omalizumab, two (28.6%) from mepolizumab, and 3 (42.9%) switched more than once. Of those who switched to an anti-IL-5R, 24 (42.1%) received previously mepolizumab and 32 (57.1%) omalizumab (among them, 14 first switched to mepolizumab before switching to reslizumab). In patients who switched their first biologic (*n* = 120), the most repeated first switch was from omalizumab [89 (74.2%)]. The most commonly cited reason for switching a biologic was insufficient clinical efficacy: 57 (90.5%) in the anti-IL-5 group and 44 (78.6%) in the anti-IL-5Ra group.

Changes in outcome parameters after biological therapy

In our study, we calculated treatment results of anti-IL5 and anti-IL-5Ra therapy both separately and

Table 1. Patients’ baseline demographics and clinical characteristics.

Clinical characteristic	All anti-IL-5 therapies <i>n</i> = 261	Anti-IL-5 <i>n</i> = 176	Anti-IL-5Ra <i>n</i> = 85	Anti-IL-5 vs. Anti-IL-5Ra, <i>p</i> Value
Age, years, median (IQR)	57 (48–66)	57.8 (47.7–66.5)	56.7 (49.2–64.3)	.710
Female, <i>n</i> (%)	175 (67)	118 (67)	57 (67.1)	.783
Phenotype, <i>n</i> (%)				
Eosinophilic	261 (100)	176 (100)	85 (100)	.296
Comorbidities, <i>n</i> (%)				
Vocal cord dysfunction	6 (2.3)	5 (2.9)	1 (1.2)	.397
Rhinosinusitis with nasal polyps	133 (51.2)	88 (50.3)	45 (52.9)	.688
Gastroesophageal reflux	73 (28)	51 (29.5)	22 (26.2)	.583
Bronchiectasis	54 (20.7)	38 (22)	16 (19)	.590
Obesity	61 (23.4)	40 (23.1)	21 (24.7)	.778
Anxiety and depression	60 (23)	41 (23.6)	19 (22.4)	.828
OSA	21 (8)	16 (9.2)	5 (6)	.366
Asthma trigger drugs, <i>n</i> (%)				
Omeprazole	119 (45.6)	80 (46)	39 (46.4)	.946
ACE inhibitors	29 (11.1)	20 (11.5)	9 (10.7)	.853
AINEs	19 (7.3)	12 (6.9)	7 (8.3)	.679
Beta-blockers	4 (1.5)	2 (1.2)	2 (2.4)	.461
Risk factors for chronic respiratory diseases, <i>n</i> (%)				.440
Current smoker	25 (9.6)	18 (10.3)	7 (8.2)	
Pneumococcal unvaccinated	20 (7.7)	12 (6.9)	8 (9.4)	
Influenza unvaccinated	4 (1.5)	4 (2.3)	0	
Long-term OCS, <i>n</i> (%)	104 (39.8)	69 (39.2)	35 (41.7)	.705
Prednisone mg/day, median (IQR)		5 (5–10)	8 (5–10)	.233
Previous anti-IgE/anti IL-5 mAbs, <i>n</i> (%)	120 (46)	64 (36.4)	56 (65.9)	<.001
Reasons for previous switching, <i>n</i> (%)				.008
Insufficient efficacy	101 (84.2)	57 (90.5)	44 (78.6)	
Adverse effects	15 (12.5)	3 (4.8)	12 (21.4)	

Abbreviations: ACE= Angiotensin-converting enzyme; IL-5 = interleukin 5; IQR=interquartile range; NSAIDs= Non-steroidal anti-inflammatory drugs; OCS=oral corticosteroids (prednisone); OSA=obstructive sleep apnea syndrome.

considering the whole cohort (Table 2). After 12 months of treatment, significant reductions were found in the use of oral corticosteroids ($p < .001$), and blood eosinophilic levels (-563.9 cells/ μl , $p < .001$), with a significant increase in asthma control test (ACT) scores ($+5.1$ scores, $p < .001$). We observed improvements in exacerbation rates (from 2/year to 0/year, $p < .001$), and also decreases in the frequency of asthma-related emergency room visits (-1.1 visits/year, $p < .001$) and hospitalizations (-0.2 , $p = .011$). Lung function was also improved, achieving a small but statistically significant increase in mean FEV1 (7%, $p < .001$) and FEV1/FVC (4.8, $p < .001$). Thus, biologicals were associated with significant improvement in nearly every evaluated outcome except for the lack of statistical significance in FeNO ($p = .157$) and IgE levels ($p = .802$).

The administration of both anti-IL-5 and anti-IL-5Ra was able to improve almost every evaluated outcome after 12 months of treatment except for FeNO and IgE levels (Table 2). During biological therapy, the mean blood eosinophil count was significantly reduced in both groups [-603 (44), $p < .001$ in the anti-IL-5 group and -473.3 (53.4) in the anti-IL-5Ra group, $p < .001$]. The reduction in IgE levels was not statistically significant in either group. No significant change in FeNO after anti-IL-5/anti-IL-5Ra treatments was obtained. FEV1 and FEV1/FVC significantly increased in both anti-IL-5/anti-IL-5R groups compared to baseline. In both therapy groups, the ACT scores improved significantly [$+5.3$ (0.5) scores in the anti-IL-5 group and $+4.5$ (0.7) in the anti-IL-5Ra group]. The total annual exacerbation events

during the last 12 months were significantly reduced: -2.1 (0.2) in the anti-IL-5 group ($p < .001$) and -2.7 (0.4) in the anti-IL-5Ra group ($p < .001$). The reduction in hospital admissions and visits to the emergency room because of asthma were also statistically significant in both therapy groups. With biological therapy, the number of patients with daily oral corticosteroids was reduced in both therapy groups. A reduction in the oral corticosteroids daily dose was also seen in both anti-IL-5/anti-IL-5Ra groups ($p < .001$ and $p = .037$, respectively).

Differences in outcomes between treatment groups

Clinical, functional, and laboratory data presented as the difference between both groups at baseline and at 12 months are provided in Table 3.

Comparing the anti-IL-5 group with the anti-IL-5Ra group, the former had a higher blood eosinophil count at baseline 557.5 (IQR 362–802.5) cells/ μl versus 460 (IQR 245–700) cells/ μl ($p = .038$) on the latter, and after 12 months of treatment, the difference remained significant: 65.5 (IQR 30–100) cells/ μl versus 0 (IQR 0–15) cells/ μl ($p < .001$). No significant differences were found between the groups for other laboratory findings at baseline or after 12 months. No significant differences were seen in baseline lung function when measured as % predicted FEV1 [71.4 (IQR 60–85.3) in the anti-IL-5 group vs. 66 (IQR 53.5–82) in the anti-IL-5Ra group, $p = .157$] but trended toward significance when measured as FEV1/FVC [67.2 (IQR 57–74.8) vs. 62.1 (IQR 53.8–70.9), $p = .05$]. Statistical differences were found between both groups after 12 months of treatment regarding

Table 2. Changes in outcomes parameters 12 months after biological therapy compared to baseline.

Characteristic	Mean change from baseline to 12 months		Mean change from baseline to 12 months		Mean change from baseline to 12 months	
	All anti-IL-5 therapies	p Value	Anti-IL-5	p Value	Anti-IL-5Ra	p Value
Laboratory parameters						
Blood eosinophil count (cells/ μl)	-563.9 (35)	<.001	-603 (44)	<.001	-473.3 (53.4)	<.001
IgE, U/ml	-12.4 (49.3)	.802	-68.7 (63.9)	.290	82.2 (74.5)	.283
Respiratory functional parameters						
FeNO (ppb)	-7.1 (3.4)	.157	-8.1 (4.2)	.081	-7.2 (5.5)	.103
FEV1, %	7 (1)	<.001	7.1 (1.2)	<.001	6.5 (1.7)	<.001
FEV1/FVC	4.8 (0.7)	<.001	5.2 (0.8)	<.001	3.9 (1.5)	.014
Asthma control parameters						
ACT	5.1 (0.4)	<.001	5.3 (0.5)	<.001	4.5 (0.7)	<.001
Exacerbations/year	-2.3 (0.2)	<.001	-2.1 (0.2)	<.001	-2.7 (0.4)	<.001
Hospital admissions/year	-0.2 (0.05)	.011	-0.1 (0.1)	.011	-0.4 (0.1)	.001
Visits to ER/year	-1.1 (0.1)	<.001	-1.1 (0.2)	<.001	-1.1 (0.2)	<.001
Number of inhalers	-0.4 (0.05)	<.001	-0.4 (0.1)	<.001	-0.3 (0.1)	<.001
Long-term OCS	<.001	<.001	<.001	<.001	<.001	<.001
OCS mg/day	-1.9 (0.3)	<.001	-2.0 (0.4)	.001	-1.5 (0.6)	.037

Abbreviations: IL-5 = interleukin 5; ACT = asthma control test; ER = emergency room; FeNO = fractional exhaled nitric oxide; FEV1 = forced expiratory volume in the first second; FEV1/FVC = forced expiratory volume in the first second/forced vital capacity ratio; IgE = immunoglobulin E; OCS = oral corticosteroids (prednisone).

Table 3. Outcomes after 12 months of treatment.

Characteristic	Baseline		12 months		Anti-IL-5 vs. Anti-IL-5Ra, p Value	
	All anti-IL-5 therapies n = 261	Anti-IL-5 n = 176	All anti-IL-5 therapies n = 261	Anti-IL-5 n = 176	Anti-IL-5Ra n = 85	Anti-IL-5 vs. Anti-IL-5Ra, p Value
Laboratory parameters						
Blood eosinophil count (cells/ μ l), median (IQR)	530 (340–770)	557.5 (362–802.5)	460 (245–700)	65.5 (30–100)	0 (0–15)	<.001
Peak blood eosinophil count (cells/ μ l), median (IQR)	660 (450–1020)	695 (487.5–1052.5)	590 (210–980)			
IgE, U/ml, median (IQR)	210 (87.8–419)	200 (76–406)	250 (92–502)			
Respiratory functional parameters						
F _{ENO} (ppb), median (IQR)	50 (26.5–82.2)	47 (26.3–83)	53 (27.5–82.1)	168.5 (78.9–300.8)	196.5 (70.3–516.5)	.501
FEV ₁ , %, median (IQR)	70.5 (56.8–85)	71.4 (60–85.3)	66 (53.5–82)	41.4 (21.7–74.1)	46 (26–74.6)	.663
FEV ₁ /FVC, %, median (IQR)	65.7 (53–74)	67.2 (57–74.8)	62.1 (53.8–70.9)	79 (67.1–93.8)	73 (61–89)	.098
Asthma control parameters						
ACT, median (IQR)	13.4 (10–17.8)	13.5 (10–18)	13.4 (10–17)	21 (19.3–21)	20 (15.5–21)	.006
Exacerbations/year, median (IQR)	2 (0–4)	2 (0–4)	2 (0.5–5)	0	0	.422
Hospital admissions/year, median (IQR)	0	0	0 (0–0.5)	0	0	.303
Visits to ER/year, median (IQR)	0 (0–2)	0 (0–2)	0 (0–2)	0	0	.209
Number of inhalers, median (IQR)	2 (2–3)	2 (2–3)	2 (2–3)	2 (1–2)	2 (2–3)	.013
Long-term OCS, n (%)	104 (39.8)	69 (39.2)	35 (41.7)	33 (18.8)	19 (22.3)	.452
OCS mg/day, median (IQR)	5.6 (5–10)	5 (5–10)	8 (5–10)	5 (2.5–6.3)	7.5 (5–10)	.086

Abbreviations: IL-5 = interferon 5; IQR = interquartile range; ACT = asthma control test; ER = emergency room; FeNO = fractional exhaled nitric oxide; FEV₁ = forced expiratory volume in the first second; FEV₁/FVC = forced expiratory volume in the first second/forced vital capacity ratio; IgE = immunoglobulin E; OCS = oral corticosteroids (prednisone).

FEV1/FVC [72 (IQR 64–78.9) vs. 69 (IQR 57.7–76.2), $p=.041$]. The mean number of exacerbations requiring hospital admission in the 12 months prior to starting treatment was different between groups ($p=.020$) whereas at 12 months, no significant differences were found. The mean number of inhalers at baseline was lower in anti-IL-5 patients ($p=.027$) and this statistical difference was maintained at 12 months [2 (IQR 1–2) vs. 2 (IQR 2–3), $p=.013$]. Subjective control of the disease (ACT) showed a significant difference at 12 months [21 (IQR 19.3–21) in the anti-IL-5 group vs. 20 (IQR 15.5–21) in the anti-IL-5Ra group, $p=.006$] but not at baseline. No differences were found in other baseline characteristics and outcomes such as visits to the emergency room, number of exacerbations, oral corticosteroids treatment, or oral corticosteroids daily dose.

In addition, in those variables for which significant differences were observed after 12 months between treatment groups (Table 3), a comparison of the differences at 12 months minus baseline between both groups was carried out. The decrement of blood eosinophil count in the benralizumab group resulted to be not statistically significant in comparison to the anti-IL-5 group ($p=.088$; Figure 1). The same was true for FEV1/FVC ($p=.369$; Figure 2) and ACT score ($p=.334$; Figure 3), where we no longer found the previous significant differences.

Discussion

We report real-world experience of using IL-5-targeted therapies in a multicenter cohort of patients with severe asthma. Both anti-IL-5 and anti-IL-5Ra groups examined led to statistically significant reduction in asthma exacerbations, hospital admissions, and visits to the emergency room. Although both groups showed a significant reduction in blood eosinophil count, benralizumab, in contrast to anti-IL-5 therapies, was able to decrease eosinophil counts to zero. Despite a statistically significant larger number of patients in the anti-IL-5Ra group having received prior biological therapy, a better lung function, ACT scores, and fewer inhalers were observed in the anti-IL-5 group both at baseline and 12 months after treatment; although differences at 12 months were not statistically significant, improvements in those parameters were seen in both treatment groups.

The patients described here are representative of severe eosinophilic asthma, meaning patients are candidates for biological therapies that clinicians may encounter in everyday clinical practice outside the

controlled settings in RCTs. In the same way as other real-world evidence (RWE) studies showed, the main differences compared to RCTs were that patients in both treatment groups were on average older, with a high prevalence of comorbidities, among them lung diseases, but also our cohort of patients included a

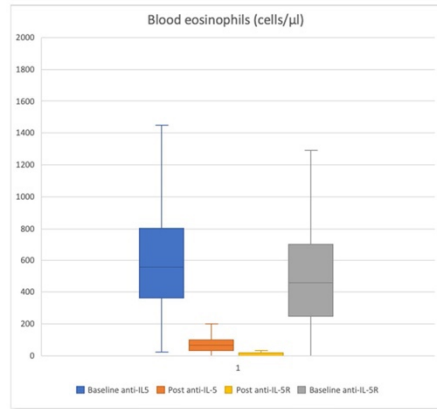


Figure 1. Effects of anti-IL-5 and anti-IL-5R in the blood eosinophils count. Comparisons were made between baseline and anti-IL-5, baseline and anti-IL-5R, and comparison of differences (deltas) at 12 months minus baseline between anti-IL-5 and anti-IL-5R. *** $p < .001$; ns: not significant.

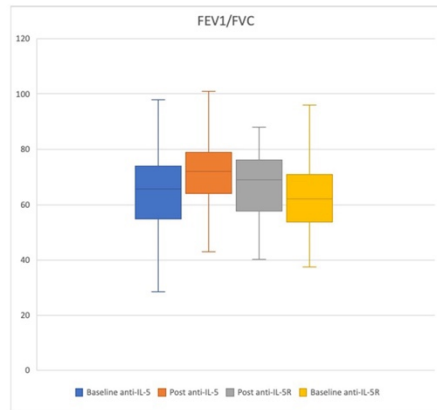


Figure 2. Effects of anti-IL-5 and anti-IL-5R in the FEV1/FVC. Comparisons were made between baseline and anti-IL-5, baseline and anti-IL-5R, and comparison of differences (deltas) at 12 months minus baseline between anti-IL-5 and anti-IL-5R.* $p < .05$; *** $p < .001$; ns: not significant.

not negligible percentage of smokers and a remarkable percentage of previous switching between different biologics (11,21).

The most notable difference in the baseline characteristics of the two groups was the blood eosinophil count. The anti-IL-5Ra group presented a statistically significant lower blood eosinophil count at baseline, which may be due to the fact that a significant percentage of patients in this group had received prior biological therapy and, irrespective of the previous drug received (anti-IgE/anti-IL-5), all of them were effective in depleting blood eosinophils as already described (22). According to ACT scores, both groups seemed to be equally symptomatic at baseline despite the statistically significant lower blood eosinophil count (23), better lung function (FEV1/FVC), and lower hospital admissions in the anti-IL-5 group, which may suggest a less severe disease in these patients. Significant differences in the number of inhalers also suggested worse disease control at baseline in the anti-IL-5Ra group. Moreover, although no significant differences were found, patients in the anti-IL-5Ra group had slightly worse baseline spirometry values (FEV1%), a higher number of exacerbations, and higher mean doses of oral corticosteroids.

All the above differences, which may evidence poorer disease control in the anti-IL-5Ra group at the beginning, may be related to the fact that a remarkable percentage in the anti-IL-5Ra group had

received previous biological treatment mostly without adequate response, leading to a change of treatment. As in other studies, since omalizumab is the oldest biological drug for asthma, we found that anti-IgE was the most common initial biologic in both groups, whereas no patients in the anti-IL-5 group had received benralizumab previously; which can be explained as it was not marketed in Spain until 2019. The most common reasons for switching were insufficient efficacy and/or adverse effects which were also in concordance with previous studies (24).

Baseline eosinophilia is the most reliable predictive biomarker for the anti-IL-5-targeted therapies efficacy, and higher eosinophil counts have been associated with better FEV1% responses (25). The median baseline eosinophilia in our cohort was 530 cells/ μ l (IQR 340-770); hence, we found a statistically significant improvement not only in FEV1% but also in FEV1/FVC values in both groups. Unlike us, Kavanagh et al. (26) did not find a significant change in FEV1% from baseline to one year after mepolizumab, which is consistent with a systematic review of RWE of anti-IL-5, anti-IL-5Ra, and anti-IL-4 treatments (27) where benralizumab showed an effect on FEV1% above the minimally clinically important difference while mepolizumab did not. However, the improvement observed in our study may not be clinically important. Despite the effect on FEV1%, there was no decrease in the values of FeNO in either group. Although in RCTs FeNO was not included as an outcome, therefore the effects of anti-IL-5 antibodies on it are still unknown, previous studies (28,29) showed a dissociation between FeNO and clinical improvement in anti-IL-5 therapies. As in previous studies (11,21,27,30-32), results of the comparison between anti-IL-5 and anti-IL-5Ra after 12 months of treatment demonstrated similar efficacy in reducing the oral corticosteroids use and dose and the annual rate of exacerbations and consequently hospital admissions and visits to the emergency room.

Compared to patients prescribed anti-IL-5, those prescribed anti-IL-5Ra had a lower blood eosinophil count after 12 months of treatment, which is consistent with previous RWE studies (11,27). However, Kotisalmi et al (21), who compared anti-IL-5 treatment groups in a real-life setting, reported a significant reduction in eosinophils only with the use of mepolizumab and reslizumab; even though, as they themselves point out, their small sample size does not allow this result to be reliably interpreted. In our study, both anti-IL-5/IL-5Ra treatments significantly reduced blood eosinophil count, nonetheless, benralizumab appeared to be more effective than anti-IL-5 treatments at reducing blood eosinophil count. This may be due to its

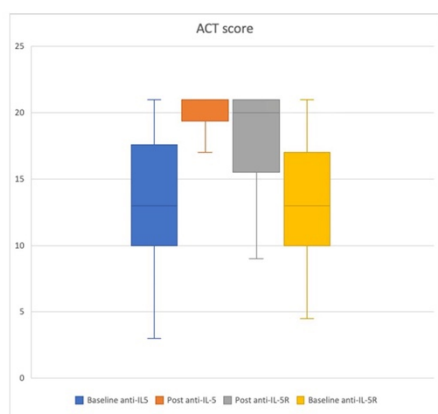


Figure 3. Effects of anti-IL-5 and anti-IL-5R in the ACT scores. Comparisons were made between baseline and anti-IL-5, baseline and anti-IL-5R, and comparison of differences (deltas) at 12 months minus baseline between anti-IL-5 and anti-IL-5R. *** $p < .001$; ns: not significant.

mechanism of action: apoptosis of eosinophils by active antibody-dependent cell-mediated, rather than by passive blockade of IL-5. However, like previous studies (33), we did not find a statistical difference in the magnitude of eosinophilic reduction offered by each agent. The clinical implications of the magnitude of eosinophilic reduction remain unknown (33); the meta-analysis conducted by Akenroye et al (30) suggested that the near-complete depletion of blood eosinophilic achieved with benralizumab does not improve exacerbation or asthma control outcomes compared with reslizumab and mepolizumab. Nevertheless, these results may help clinicians to optimize patient care.

Previous studies have compared IL-5-targeted therapies versus anti-IgE therapies and made direct comparison between anti-IL-5 treatments (21) or matched adjusted indirect treatment comparison (30,31), but none have performed a head-to-head comparison of anti-IL-5 and anti-IL-5Ra. To the best of our knowledge, this is the first real-life study comparing therapies targeting IL-5 signaling according to their mechanism of action (IL-5 antagonists vs. IL-5 receptor blockers). We found slight differences between the groups suggesting that the anti-IL5 therapies may be superior in improving ACT scores and FEV1/FVC values and in reducing the number of inhalers. However, the anti-IL-5R group had lower baseline FEV1/FVC values and a higher number of inhalers; in fact, when we compared the magnitude of the difference between groups in pre- and post-values, these differences were not significant.

It should be noted that these results, obtained in routine clinical practice, were able to confirm that these monoclonal antibodies are effective in improving exacerbation rates and asthma control questionnaire regardless of their mechanism of action but, although significant, modest clinical improvements in lung function were seen which is consistent with prior studies (27,30). Paradoxically, although in our study we observed higher ACT scores reflecting greater asthma control in the anti-IL-5 group, a large percentage of patients who did respond to anti-IL-5Ra in our study came from an anti-IL-5 failure, this underlines that further research is needed on biomarkers for predicting treatment response. Moreover, our results support that although achieving a near-complete depletion of eosinophils does not guarantee the absence of exacerbations (34), benralizumab has potential as a treatment for acute exacerbations of eosinophilic asthma when a depletion of blood eosinophils is required (35,36).

The rather small size of the study population is a limitation of this study and should be taken into consideration while interpreting the results as should the retrospective design of the study. The number of patients on reslizumab in our anti-IL-5 group was very small ($n=13$) so the results from this group should be extrapolated to reslizumab with caution. Another limitation is that a high percentage of patients have been previously treated with other biologics, finding a significantly higher percentage in the anti-IL-5Ra group. However, although this may be a limitation when comparing effectiveness, it suggests, as other real-world studies have previously observed (37), that for those who have failed to anti-IgE, considering switching to anti-IL-5 therapies for potential benefits, and that difficult to treat patients who have received anti-IgE or anti-IL-5 biologic treatment in the past could benefit from being switched to benralizumab.

Conclusions

In our study, anti-IL-5 and anti-IL-5Ra biologics have shown similar effectiveness despite having different mechanisms of action. Although we have observed slight differences between the two groups, they were not significant and it is not clear whether these differences have clinical relevance.

However, our study suggests that patients with sub-optimal control with a previous biologic therapy may benefit from switching to different monoclonal antibodies. Overlapping eligibility in monoclonal antibodies is a fact, and as the number of biologics in severe asthma continues to rise, the decision to choose one biologic or another is complex, and more information about their comparative effectiveness to optimize their use is needed.

Disclosure statement

No potential conflict of interest was reported by the authors.

List of study investigators

- Hospital Universitario Ramón y Cajal: María Muñoz, PD
- Hospital Universitario Infanta Sofía: Yolanda Larrubia, Laura Portillo, PD
- Hospital Universitario de Fuenlabrada: Eva María García, PD
- Hospital Universitario del Henares: Germán Blanco, PD

- Complejo Hospitalario Universitario Coruña: Marta Calvin, PD
- Hospital de la Santa Creu i Sant Pau: Noé Garin, PD
- Hospital Universitario “Joan XXIII” de Tarragona: Sònia Jornet, PD
- Complejo Hospitalario Universitario de Canarias: Sara García, Sergio Pérez, PD

Funding

The author(s) reported there is no funding associated with the work featured in this article.

References

- Hekking PPW, Wener RR, Amelink M, Zwinderman AH, Bouvy ML, Bel EH. The prevalence of severe refractory asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;135(4):896–902. doi:10.1016/j.jaci.2014.08.042.
- Porsbjerg C, Melén E, Lehtimäki L, Shaw D. Asthma. *Lancet*. 2023;401(10379):858–873. doi:10.1016/S0140-6736(22)02125-0.
- Melero Moreno C, Almonacid Sánchez C, Bañas Conejero D, Quirce S, Álvarez Gutiérrez FJ, Cardona V, Sánchez-Herrero MG, Soriano JB, PAGE Study Group. Understanding severe asthma through small and big data in Spanish hospitals: the PAGE study. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2023;33(5):373–382. doi:10.18176/jiaci.0848.
- Domingo C, Sicras-Mainar A, Sicras-Navarro A, Sogo A, Mirapeix RM, Engroba C. Prevalence, T2-biomarkers and cost of severe asthma in the era of biologics: the BRAVO-1 study. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2024;34(2). doi:10.18176/jiaci.0871.
- Global Initiative for Asthma (GINA). 2022. Available from: <https://ginasthma.org/gina-reports/> [cited 14 May 2022].
- Plaza V, Alobid I, Alvarez C, Blanco M, Ferreira J, García G. Spanish asthma management guidelines (GEMA) Version 5.1. Highlights and controversies. *Arch Bronconeumol*. 2022;58(2):150–158.
- Hammad H, Lambrecht BN. The basic immunology of asthma. *Cell*. 2021;184(6):1469–1485. doi:10.1016/j.cell.2021.02.016.
- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica Nucala® 100 mg polvo para solución inyectable [Internet]. Madrid: Centro de información de medicamentos (CIMA). Available from: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1151043001/FT_1151043001.html [cited 16 May 2022].
- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica Fasenra® 30 mg solución inyectable en jeringa precargada [Internet]. Madrid: Centro de información de medicamentos (CIMA). Available from: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1171252001/FT_1171252001.html [cited 16 May 2022].
- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica Cinquaero® 10 mg/ml concentrado para solución para perfusión Centro de información de medicamentos (CIMA) [Internet]. Madrid: Centro de información de medicamentos (CIMA). Available from: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1161125001/FichaTecnica_1161125001.html [cited 16 May 2022].
- Menzella F, Ballarin A, Sartor M, Floriani AF, Corsi L, Dartora C, Tonin S, Romagnoli M. Comparison between clinical trials and real-world evidence studies on biologics for severe asthma. *J Int Med Res*. 2022;50(11):3000605221133689. doi:10.1177/03000605221133689.
- Mulder R, Singh AB, Hamilton A, Das P, Outhred T, Morris G, Bassett D, Baune BT, Berk M, Boyce P, et al. The limitations of using randomised controlled trials as a basis for developing treatment guidelines. *Evid Based Ment Health*. 2018;21(1):4–6. doi:10.1136/eb-2017-102701.
- Bakerly ND, Nikitin K, Snowise NG, Cardwell G, Freeman D, Saggiu R, De Soyza A. Pragmatic randomised controlled trials in COPD and asthma: how to guide clinical practice. *BMJ Open Resp Res*. 2022;9(1):e001303. doi:10.1136/bmjresp-2022-001303.
- Rogliani P, Laitano R, Ora J, Beasley R, Calzetta L. Strength of association between comorbidities and asthma: a meta-analysis. *Eur Respir Rev*. 2023;32(167):220202. doi:10.1183/16000617.0202-2022.
- Brown T, Jones T, Gove K, Barber C, Elliott S, Chauhan A, Howarth P, Members of the Wessex Severe Asthma Cohort (WSAC) Team. Randomised controlled trials in severe asthma: selection by phenotype or stereotype. *Eur Respir J*. 2018;52(6):1801444. doi:10.1183/13993003.01444-2018.
- 2023 GINA Main Report – Global Initiative for Asthma – GINA [Internet]. Available from: <https://ginasthma.org/2023-gina-main-report/> [cited 24 June 2023].
- Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL, Bush A, Castro M, Sterk PJ, Adcock IM, Bateman ED, Bel EH, Bleeker ER, et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *Eur Respir J*. 2014;43(2):343–373. doi:10.1183/09031936.00202013.
- Granda P, Villamañán E, Carpio C, Laorden D, Sobrino C, Herrero A, et al. Adherencia a los inhaladores en pacientes con asma grave tratados con biológicos anti interleucina 5. *Farm Hosp*. 2022;46(4):203–207.
- Plaza V, Fernández-Rodríguez C, Melero C, Cosío BG, Entrenas LM, de Llano LP, Gutiérrez-Pereyra F, Tarragona E, Palomino R, López-Viña A, et al. Validation of the “test of the adherence to inhalers” (TAI) for asthma and COPD patients. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv*. 2016;29(2):142–152. doi:10.1089/jamp.2015.1212.
- Reddel HK, Taylor DR, Bateman ED, Boulet L-P, Boushey HA, Busse WW, Casale TB, Chanez P, Enright PL, Gibson PG, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: asthma control and exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;180(1):59–99. doi:10.1164/rccm.200801-060ST.
- Kotisalmi E, Hakulinen A, Mäkelä M, Toppila-Salmi S, Kauppi P. A comparison of biologicals in the treatment of adults with severe asthma – real-life experiences. *Asthma Res Pract*. 2020;6:10. doi:10.1186/s40733-020-00063-9.

22. Tiotiu A, Mendez-Brea P, Ioan I, Romero-Fernandez R, Oster JP, Hoang T-C-T, Roux P, Ochoa-Gutierrez DC, Bonniaud P, de Blay F, et al. Real-life effectiveness of benralizumab, mepolizumab and omalizumab in severe allergic asthma associated with nasal polyps. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2022;64(2):179–192. doi:10.1007/s12016-022-08938-w.
23. Jackson DJ, Humbert M, Hirsch I, Newbold P, Garcia Gil E. Ability of serum IgE concentration to predict exacerbation risk and benralizumab efficacy for patients with severe eosinophilic asthma. *Adv Ther.* 2020;37(2):718–729. doi:10.1007/s12325-019-01191-2.
24. Menzies-Gow AN, McBrien C, Unni B, Porsbjerg CM, Al-Ahmad M, Ambrose CS, Dahl Assing K, von Bülow A, Busby J, Cosio BG, 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. doi:10.2147/JAA.S328653.
25. Nagase H, Suzukawa M, Oishi K, Matsunaga K. Biologics for severe asthma: the real-world evidence, effectiveness of switching, and prediction factors for the efficacy. *Allergol Int.* 2023;72(1):11–23. doi:10.1016/j.alit.2022.11.008.
26. Kavanagh JE, d'Ancona G, Elstad M, Green L, Fernandes M, Thomson L, Roxas C, Dhariwal J, Nanzer AM, Kent BD, et al. Real-world effectiveness and the characteristics of a “super-responder” to mepolizumab in severe eosinophilic asthma. *Chest.* 2020;158(2):491–500. doi:10.1016/j.chest.2020.03.042.
27. Charles D, Shanley J, Temple SN, Rattu A, Khaleva E, Roberts G. Real-world efficacy of treatment with benralizumab, dupilumab, mepolizumab and reslizumab for severe asthma: a systematic review and meta-analysis. *Clin Exp Allergy.* 2022;52(5):616–627. doi:10.1111/cea.14112.
28. Ramonell RP, Lee FEH, Levy JM, Kuruvilla M. Exhaled nitric oxide measurements are not influenced by anti-eosinophil therapy in patients with asthma: a retrospective analysis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2021;126(1):102–104. doi:10.1016/j.anai.2020.09.005.
29. Crimi C, Campisi R, Nolasco S, Cacopardo G, Intravaia R, Porto M, Impellizzeri P, Pelaia C, Crimi N. Mepolizumab effectiveness in patients with severe eosinophilic asthma and co-presence of bronchiectasis: a real-world retrospective pilot study. *Respir Med.* 2021;185:106491. doi:10.1016/j.rmed.2021.106491.
30. Akenroye A, Lassiter G, Jackson JW, Keet C, Segal J, Alexander GC, Hong H. Comparative efficacy of mepolizumab, benralizumab, and dupilumab in eosinophilic asthma: a Bayesian network meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol.* 2022;150(5):1097–1105.e12. doi:10.1016/j.jaci.2022.05.024.
31. Bourdin A, Huserreau D, Molinari N, Golam S, Siddiqui MK, Lindner L, Xu X. Matching-adjusted indirect comparison of benralizumab versus interleukin-5 inhibitors for the treatment of severe asthma: a systematic review. *Eur Respir J.* 2018;52(5):1801393. doi:10.1183/13993003.01393-2018.
32. Eger K, Kroes JA, ten Brinke A, Bel EH. Long-term therapy response to anti-IL-5 biologics in severe asthma – a real-life evaluation. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2021;9(3):1194–1200. doi:10.1016/j.jaip.2020.10.010.
33. Ghassemian A, Park JJ, Tsoulis MW, Kim H. Targeting the IL-5 pathway in eosinophilic asthma: a comparison of mepolizumab to benralizumab in the reduction of peripheral eosinophil counts. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2021;17(1):3. doi:10.1186/s13223-020-00507-0.
34. Bhalla A, Zhao N, Rivas DD, Ho T, Perez de Llano L, Mukherjee M, Nair P. Exacerbations of severe asthma while on anti-IL-5 biologics. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2020;30(5):307–316. doi:10.18176/jiaci.0628.
35. Moran AM, Ramakrishnan S, Borg CA, Connolly CM, Couillard S, Mwasuku CM, Pavord ID, Hinks TSC, Lehtimäki L. Blood eosinophil depletion with mepolizumab, benralizumab, and prednisolone in eosinophilic asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2020;202(9):1314–1316. doi:10.1164/rccm.202003-0729LE.
36. Granda P, Villamañán E, Heinz S, Laorden D, Romero D, Anón JM, et al. Compassionate use of reslizumab in a life-threatening asthma exacerbation. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2023. doi: 10.18176/jiaci.0920.
37. Scioscia G, Nolasco S, Campisi R, Quarato CMI, Caruso C, Pelaia C, Portacci A, Crimi C. Switching biological therapies in severe asthma. *Int J Mol Sci.* 2023;24(11):9563. doi:10.3390/ijms24119563.

Compassionate Use of Reslizumab in a Life-threatening Asthma Exacerbation

Granda P¹, Villamañán E^{2,3,4}, Heinz S¹, Laorden D^{3,5}, Romero D^{3,6}, Añón JM^{3,7,8}, Carpio C^{3,4,5}, Sobrino C^{2,3}, Collada V^{2,3}, Domínguez-Ortega J^{3,8}, Herrero A^{2,3}, Quirce S⁸, Álvarez-Sala R^{3,4,5}

¹Pharmacy Department, Hospital Central de la Defensa Gómez-Ulla, Madrid, Spain

²Pharmacy Department, Hospital Universitario La Paz, Madrid, Spain

³IdiPAZ, Madrid, Spain

⁴Medicine Department, Universidad Autónoma de Madrid, Spain

⁵Pulmonology Department, Hospital Universitario La Paz, Madrid, Spain

⁶Intensive Care Unit, Hospital Universitario La Paz, Instituto de Salud Carlos III, Madrid, Spain

⁷CIBERES, Instituto de Salud Carlos III, Madrid, Spain

⁸Allergy Department, Hospital Universitario La Paz, IdiPAZ, Madrid, Spain

J Investig Allergol Clin Immunol 2024; Vol. 34(1): 60-61
doi: 10.18176/jiaci.0920

Key words: Severe asthma. Critical care. Reslizumab.

Palabras clave: Asma grave. Cuidados críticos. Reslizumab.

We present the case of an obese 36-year-old man (body mass index, 31.2 kg/m²) who was an active smoker and a heavy drinker. He had been diagnosed with early-onset eosinophilic allergic asthma and had been admitted to hospital several times during childhood.

According to pharmacy refill data, he was being treated for poorly controlled asthma with formoterol/budesonide 160/4.5 µg (2 puffs twice daily), although adherence was poor. In recent years, he had experienced several episodes of exacerbation and had visited the emergency department; however, he was not admitted.

In 2021, the patient was admitted to the intensive care unit (ICU) owing to a severe asthma exacerbation that did not require invasive mechanical ventilation (IMV). In the following months, asthma control did not improve, and he was admitted to the pulmonology department with severe bronchospasm related to SARS-CoV-2 infection and discontinuation of inhalation therapy 2 days before admission. There was no evidence of pneumonia. At that time, the patient had received the first COVID-19 vaccine dose. No specific therapy was administered. Given the severe airflow obstruction (FVC, 61%; FEV₁, 36%; FEV₁/FVC, 48%) and diagnosis of uncontrolled severe asthma, the patient was referred to the severe asthma unit for follow-up.

In April 2022, the patient returned to the emergency department because of an asthma exacerbation. No clear trigger could be identified, and he reported good adherence to previous inhaled therapy, albeit without improvement.

The patient was transferred to the ICU, where he underwent endotracheal intubation and IMV after insertion

of a high-flow nasal cannula. He received high doses of intravenous methylprednisolone and hydrocortisone, salbutamol, ipratropium, and magnesium sulfate, as well as heliox to prevent intubation failure.

During the first day on IMV, airway resistance remained persistently high, and it was decided to initiate extracorporeal CO₂ removal (ECCO₂R) therapy the following day.

The improvement with ECCO₂R was only partial, and oxygenation was clearly impaired 48 hours later. Therefore, it was agreed to switch to veno-venous femoral-jugular extracorporeal membrane oxygenation (VV-ECMO) on the fourth day. Fiberoptic bronchoscopy and chest computed tomography revealed mucus plugging and atelectasis, which worsened his already severe bronchoconstriction. Given the patient's poor clinical course despite treatment and the markedly elevated eosinophilia previously recorded in his clinical history, with maximum values reaching 830/µL, montelukast was started on the 12th day of ICU admission, and the hospital's multidisciplinary asthma team recommended compassionate use of a single dose of reslizumab.

Mechanical respiratory parameters and, consequently, ventilation and oxygenation improved within 2 days of administration of reslizumab. VV-ECMO was discontinued 10 days after implementation. On the following day, respiratory function worsened, and respiratory infection was initially suspected owing to fever, leukocytosis, elevated serum procalcitonin level, and bilateral infiltrate on the chest x-ray. Empirical treatment with broad-spectrum antibiotics was started.

Given the patient's slow progress, which might be explained by this complication, percutaneous tracheostomy was performed on day 23 of IMV. Intravenous salbutamol perfusion had been started on day 16 and continued until day 24. Throughout admission, the patient was treated with aerosols of salbutamol and ipratropium bromide, inhaled budesonide, and intravenous methylprednisolone. The second dose of reslizumab was provided on day 39. The patient was decannulated on day 40 of his ICU stay and transferred to the ward on day 42. A summary of his progress is shown in Table 1 of the Supplementary file.

The patient's respiratory condition improved significantly without asthma exacerbations during the ward stay. Asthma treatment was therefore reduced, and the patient was discharged 2 months after admission.

Given the diagnosis of the T2 asthma phenotype and the patient's good progress, it was decided to schedule monthly treatment with reslizumab [1]. Spirometry performed at 2 and 5 months after discharge revealed an FEV₁ value of 2470 mL (62%) and of 2410 mL (61%), respectively.

We cannot be certain that the patient would not have recovered without reslizumab or whether the transient worsening after withdrawal of ECMO represented a failure of reslizumab or was due to systemic inflammatory response syndrome associated with ECMO decannulation. However, it should be noted that the patient had not responded to previous aggressive therapy.

Bourdin et al [2] suggested the potential benefits of T2-targeted monoclonal antibodies (mAbs) as candidate drugs to enable faster resolution of patients with asthma exacerbations admitted to the ICU. The compassionate use

of anti-IL-5 agents in near-fatal asthma exacerbations was addressed in a case reported by Pérez de Llano et al [3], where subcutaneous benralizumab was used in a patient with characteristics similar to those of the patient we report, with complete recovery within 9 days after administration. This effect corresponds well with the time for subcutaneous mAbs to reach maximum plasma concentration levels (6-8 days), since subcutaneous administration implies an absorption process and, consequently, it takes longer for the plasma concentration to be reached than with intravenous administration [4]. Given the patient's critical condition, we considered the intravenous route to be the most appropriate. Renner et al [5] reported the case of a patient who was successfully extubated the day after receiving a dose of reslizumab. This is consistent with the high initial plasma concentration observed after intravenously administered drugs.

Although the patient's respiratory failure improved almost immediately, he did not recover as quickly. However, we must remember that weaning from ECMO is followed by complications such as postdecannulation systemic inflammatory response syndrome [6]. As it is difficult to distinguish this condition from sepsis and no microorganisms were isolated in biological samples, it was treated with broad-spectrum antibiotics.

The potential causes of suboptimal response to mAbs include insufficient dosing [7]. Clearance of mAbs with a soluble target, including IL-5, is expected to increase with body weight, thus reducing exposure. In fact, although body weight had no impact on efficacy or eosinophil depletion, clearance and volume distribution of mepolizumab and benralizumab were shown to be superior for patients with a higher BMI in clinical trials [4,8]. Mukherjee et al [9] noted that fixed-dose mepolizumab administered subcutaneously may not be as effective as intravenous reslizumab in patients with severe prednisone-dependent asthma, since more drug could reach the airway with weight-based intravenous dosing. Taken together, we hypothesized that this potential reduction in exposure could be avoided with reslizumab.

This case and those mentioned above indicate that anti-IL-5 mAbs can improve prognosis for patients with near-fatal asthma exacerbations. However, randomized clinical trials are required to determine the clinical significance of their effects in patients with refractory status asthmaticus. Such trials should include obese patients.

Funding

The authors declare that no funding was received for the present study.

Conflicts of Interest

The authors declare that they have no conflicts of interest.

References

- Farne HA, Wilson A, Milan S, Banchoff E, Yang F, Powell CV. Anti-IL-5 therapies for asthma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2022;7(7):CD010834.
- Bourdin A, Charriot J, Boissin C, Ahmed E, Suehs C, De Sevin A, et al. Will the asthma revolution fostered by biologics also benefit adult ICU patients? *Allergy*. 2021;76(8):2395-406.
- Pérez de Llano L, Blanco Cid N, Ortiz Piquer M, Dacal Rivas D. Compassionate use of a single dose of benralizumab in a near-fatal asthma exacerbation. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2021;31(3):268-70.
- European Medicines Agency: Nucala (mepolizumab) public assessment report. https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/nucala-epar-public-assessment-report_en.pdf.
- Renner A, Marth K, Schäffl-Doweik L, Pohl W. Reslizumab in an invasively ventilated patient with acute respiratory failure. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019;7(8):2922-3.
- Thangappan K, Cavarocchi NC, Baram M, Thoma B, Hirose H. Systemic inflammatory response syndrome (SIRS) after extracorporeal membrane oxygenation (ECMO): incidence, risks, survivals. *Heart Lung*. 2016;45:449-53.
- Pérez de Llano L, Cisneros C, Domínguez-Ortega J, Martínez-Moragón E, Olaguibel JM, Plaza V, 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):1-13.
- European Medicines Agency: Fasenra (benralizumab) public assessment report. https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/fasenra-epar-public-assessment-report_en.pdf
- Mukherjee M, Aleman Paramo F, Kjarsgaard M, Salter B, Nair G, LaVigne N, et al. Weight-adjusted Intravenous Reslizumab in Severe Asthma with Inadequate Response to Fixed-Dose Subcutaneous Mepolizumab. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018;197(1):38-46.

■ Manuscript received December 13, 2022; accepted for publication May 30, 2023.

Elena Villamañán
Pharmacy Department
Hospital Universitario La Paz
Paseo de la Castellana, 263
28046 Madrid, Spain
E-mail: evillabueno@telefonica.net



ORIGINALES

Artículo bilingüe inglés/español

Adherencia a los inhaladores en pacientes con asma grave tratados con biológicos anti interleucina 5

Adherence to inhalers in patients with severe asthma treated with anti-interleukin-5 biologics

Paula Granda¹, Elena Villamañán², Carlos Carpio³, Daniel Laorden³,
Carmen Sobrino², Alicia Herrero², Santiago Quirce⁴, Rodolfo Álvarez-Sala⁵

¹Departamento de Farmacia, Hospital Central de la Defensa Gómez Ulla, Madrid, España. ²Departamento de Farmacia Hospital Universitario La Paz, Universidad Autónoma de Madrid, Madrid, España. ³Departamento de Neumología, Hospital Universitario La Paz, Universidad Autónoma de Madrid, Madrid, España. ⁴Departamento de Alergología, Hospital Universitario La Paz, Universidad Autónoma de Madrid, Madrid, España.

Autor para correspondencia

Paula Granda
Hospital Central de la Defensa
Gómez Ulla
28047 Madrid, España.

Correo electrónico:
pgralob@mde.es

Recibido el 17 de agosto de 2021;
aceptado el 21 de diciembre de 2021.
Early Access date (05/19/2022).
DOI: 10.7399/fh.11808

Cómo citar este trabajo

Granda P, Villamañán E, Carpio C, Laorden D, Sobrino C, Herrero A, *et al.* Adherencia a los inhaladores en pacientes con asma grave tratados con biológicos anti interleucina 5. *Farm Hosp.* 2022;46(4):203-7.

Resumen

Objetivo: Dado que la mala adherencia a la medicación en el asma grave es difícil de evaluar en la práctica diaria, se recomienda utilizar al menos dos métodos simultáneamente. El objetivo es determinar la prevalencia de la falta de adherencia a los inhaladores mediante el cuestionario Test de Adherencia a los Inhaladores y la ratio de posesión de la medicación obtenida a partir de los datos de dispensación de la farmacia en pacientes con asma grave tratados con biológicos anti interleucina 5 y evaluar su concordancia.

Método: Estudio observacional retrospectivo transversal de 53 pacientes con asma grave reclutados en la unidad de asma grave de un hospital terciario de Madrid de junio a diciembre de 2020. Se registraron datos demográficos, comorbilidades y el tratamiento concomitante para el asma. La falta de adherencia se definió como una ratio de posesión de la medicación < 80% y/o un valor en los resultados del cuestionario Test de Adherencia a los Inhaladores < 50. La concordancia se evaluó con el coeficiente kappa de Cohen.

Resultados: La mediana de edad fue de 61 años (rango intercuartílico 51,8-67,0), y 33 (61%) eran mujeres. Según la ratio de posesión de la medicación, la falta de adherencia al inhalador primario fue del 58,5%. Sin embargo, al utilizar el cuestionario Test de Adherencia a los Inhaladores, ésta fue del 22,6%. Combinando ambos métodos, se consideró que el 17% de los pacientes presentaban no adherencia a los inhaladores. Asimismo, al identificar la no adherencia por cualquiera de estos

Abstract

Objective: Given poor medication adherence in severe asthma is difficult to evaluate in daily practice, using at least two methods concurrently is recommended. We aimed to determine the prevalence of nonadherence to inhalers using the Test of Adherence to Inhalers questionnaire and the medication possession ratio obtained from the pharmacy refill data in patients with severe asthma treated with anti-interleukin-5 biologics and to evaluate their concordance.

Method: This was a cross-sectional retrospective observational study of 53 patients with severe asthma recruited from the severe asthma unit of a tertiary hospital in Madrid from June to December 2020. We registered demographic data, comorbidities and concomitant therapy for asthma. Nonadherence was defined as pharmacy refill data < 80% and/or Test of Adherence to Inhalers questionnaire results < 50. Concordance was assessed by determining the Cohen's kappa statistic.

Results: The median age was 61 years (interquartile range 51.8-67.0), and 33 (61%) were women. According to the pharmacy refill data lack of adherence to the primary inhaler was 58.5%. However, when using the Test of Adherence to Inhalers questionnaire, it was 22.6%. Combining both methods, 17% of patients were considered to have nonadherence to inhalers. Likewise, when identifying nonadherence by either of these methods, it reached a prevalence of 64.2%. The pharmacy refill data and Test of Adherence to Inhalers questionnaire agreed in 53.1% and disa-

PALABRAS CLAVE

Asma; Cooperación del paciente; Terapia biológica; Adherencia a los medicamentos; Cumplimiento y Adherencia al Tratamiento.

KEYWORDS

Asthma; Patient compliance; Biological therapy; Medication adherence; Treatment Adherence and Compliance.



Los artículos publicados en esta revista se distribuyen con la licencia
Articles published in this journal are licensed with a
Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International License.
<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>
La revista Farmacia no cobra tasas por el envío de trabajos,
ni tampoco por la publicación de sus artículos.

métodos, se alcanzó una prevalencia del 64,2%. El cuestionario Test de Adherencia a los Inhaladores y la ratio de posesión de la medicación coincidieron en el 53,1% y discreparon en el 46,9% de los pacientes ($k = 0,137$; intervalo de confianza del 95% $-0,057$ a $0,331$; $p = 0,318$). **Conclusiones:** Se observó una alta prevalencia de no adherencia a los inhaladores en los pacientes con asma grave tratados con biológicos anti interleucina 5. La concordancia entre el cuestionario Test de Adherencia a los Inhaladores y la ratio de posesión de la medicación es menor cuando se evalúa la no adherencia en pacientes con asma grave tratados con biológicos anti interleucina 5. La ratio de posesión de la medicación detecta una mayor proporción de no adherencia en comparación con el cuestionario Test de Adherencia a los Inhaladores.

Introducción

Uno de los principales problemas del tratamiento del asma es la no adherencia terapéutica a los inhaladores, que se observa en casi el 50% de los pacientes¹. Dicha falta de adherencia se asocia a un aumento de la morbilidad y mortalidad y a un mayor uso de los servicios sanitarios².

Muchos estudios han tratado de identificar los factores asociados a la no adherencia. Se ha relacionado con las características propias del paciente (por ejemplo, la edad, el sexo, el nivel sociocultural, las malas experiencias con tratamientos anteriores, la depresión, la falta de apoyo social), la complejidad del régimen de inhalación, las peculiaridades de los dispositivos inhaladores y el tipo de agente inhalado^{3,4}.

Para medir la adherencia terapéutica con los inhaladores se emplean métodos directos e indirectos. Los métodos directos incluyen la monitorización electrónica y la medición de niveles de fármaco obtenidas mediante su cuantificación, la de sus metabolitos o la de marcadores en un fluido biológico (sangre, orina, saliva o piel). Estos métodos son objetivos, específicos, precisos y fiables, pero también son caros, complejos y sólo pueden utilizarse con algunos fármacos⁵. En contraste, los métodos indirectos, como la obtención de información mediante la toma de la historia clínica, son económicos y pueden emplearse para todo tipo de inhaladores, aunque los resultados obtenidos suelen ser menos fiables⁶. Por ello, en la práctica clínica se recomienda el uso de cuestionarios validados con una fiabilidad aceptable. La Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica ha desarrollado un cuestionario, el Test de Adherencia a Inhaladores (TAI), para evaluar en la práctica clínica diaria la adherencia terapéutica de pacientes que utilizan inhaladores. Sin embargo, como se ha mencionado anteriormente, los cuestionarios para pacientes tienden a sobrestimar el cumplimiento⁶, por lo que se recomienda el uso de otros métodos concomitantes para medirlo, por ejemplo, la tasa de retirada de la medicación en las farmacias, obtenida a partir de los datos de registros de dispensación farmacéutica (RDF)^{7,8}. La Iniciativa Global para el Asma (GINA) y la Guía Española para el Manejo del Asma proponen utilizar estos dos métodos de forma simultánea debido a la sencillez, el bajo coste y la fiabilidad aceptable de ambos métodos^{6,7}.

Los estudios previos que han evaluado el grado de adherencia terapéutica a los inhaladores mediante el cuestionario TAI y el RDF en pacientes con asma, analizan de forma conjunta todos los grados de intensidad de la enfermedad, pero ninguno se centra en pacientes de asma con tratamiento biológico⁹. El uso de agentes terapéuticos como la anti interleucina 5 (anti-IL5) en el tratamiento del asma se ha asociado con mejoras en los síntomas respiratorios, la función pulmonar y el control de la enfermedad¹⁰⁻¹⁴. Sospechamos que la elevada eficacia de los biológicos anti-IL5 podría predisponer a los pacientes a abandonar el tratamiento con inhaladores y, como consecuencia, a reducir la adherencia. Por este motivo, nos propusimos determinar la prevalencia de la no adherencia a los inhaladores utilizando el cuestionario TAI y el RDF en pacientes con asma grave tratados con biológicos anti-IL5 y determinar el grado de concordancia entre ambas medidas.

Métodos

Diseño del estudio

Se trata de un estudio transversal, retrospectivo y observacional que analizó la adherencia terapéutica con inhaladores mediante dos métodos diferentes: los resultados del cuestionario TAI registrados en la historia

clínica electrónica, y RDF. Los análisis se realizaron con datos recogidos durante los 6 meses anteriores al inicio del estudio, en diciembre de 2020.

Se incluyeron pacientes con seguimiento en la unidad de asma grave de un hospital terciario perteneciente al Sistema Nacional de Salud en Madrid. Los pacientes asmáticos se remiten a esta unidad cuando presentan una enfermedad asmática no controlada, a pesar de utilizar durante 6 meses inhaladores con dosis altas de corticoides y beta2 agonistas de acción prolongada combinados, o corticoides orales⁷. En el momento del estudio, la unidad de asma grave seguía a 95 pacientes, 57 (60%) de ellos recibían tratamiento con biológicos anti-IL5. Los criterios de inclusión fueron: (1) edad ≥ 18 años; (2) uso de biológicos anti-IL5; y (3) disponibilidad de los resultados del cuestionario TAI en la historia clínica. Se excluyeron los pacientes no residentes en la Comunidad de Madrid, porque no se disponía del registro de medicamentos dispensados en las farmacias comunitarias. No se tuvieron en cuenta las posibles prescripciones de médicos privados, ya que los pacientes eran atendidos en una unidad de asma grave del Sistema Nacional de Salud, y por tanto, todas las prescripciones para su enfermedad crónica son gestionadas por dicha unidad.

El estudio se realizó de acuerdo con la Declaración de Helsinki y fue aprobado por el Comité de Ética en Investigación del Hospital Universitario La Paz. Todos los datos personales fueron anonimizados.

clínica electrónica, y RDF. Los análisis se realizaron con datos recogidos durante los 6 meses anteriores al inicio del estudio, en diciembre de 2020.

Se incluyeron pacientes con seguimiento en la unidad de asma grave de un hospital terciario perteneciente al Sistema Nacional de Salud en Madrid. Los pacientes asmáticos se remiten a esta unidad cuando presentan una enfermedad asmática no controlada, a pesar de utilizar durante 6 meses inhaladores con dosis altas de corticoides y beta2 agonistas de acción prolongada combinados, o corticoides orales⁷. En el momento del estudio, la unidad de asma grave seguía a 95 pacientes, 57 (60%) de ellos recibían tratamiento con biológicos anti-IL5. Los criterios de inclusión fueron: (1) edad ≥ 18 años; (2) uso de biológicos anti-IL5; y (3) disponibilidad de los resultados del cuestionario TAI en la historia clínica. Se excluyeron los pacientes no residentes en la Comunidad de Madrid, porque no se disponía del registro de medicamentos dispensados en las farmacias comunitarias. No se tuvieron en cuenta las posibles prescripciones de médicos privados, ya que los pacientes eran atendidos en una unidad de asma grave del Sistema Nacional de Salud, y por tanto, todas las prescripciones para su enfermedad crónica son gestionadas por dicha unidad.

El estudio se realizó de acuerdo con la Declaración de Helsinki y fue aprobado por el Comité de Ética en Investigación del Hospital Universitario La Paz. Todos los datos personales fueron anonimizados.

Instrumentos de evaluación

Datos de retirada de fármacos en farmacia

Los datos de RDF se obtuvieron de los registros de farmacia de los pacientes. Para medir la adherencia, se calculó la ratio de posesión de medicamentos (TPM), de acuerdo con la siguiente fórmula:

$$TPM = \frac{\text{Número total de unidades dispensadas}}{\text{Número total de unidades teóricas prescritas durante un intervalo de tiempo}} \times 100$$

Se incluyeron las unidades prescritas y dispensadas por la farmacia en los 6 meses anteriores. El punto de corte para considerar una falta de adherencia fue $< 80\%$, de acuerdo con el informe de Karve *et al.*¹⁵, que demostró que las hospitalizaciones en las enfermedades crónicas prevalentes se asocian a este valor de TPM.

Al igual que en estudios previos⁶, se utilizó el RDF para medir la adherencia al inhalador primario. Para ello, tal y como recogen las guías GINA⁶, se definió como primario un inhalador que incluyese una combinación de fármacos. Por lo tanto, dado que sólo se incluyeron pacientes diagnosticados de asma grave, se consideró como inhalador primario el tratamiento combinado con un corticoide inhalado (CI) y un agonista betaadrenérgico de acción larga (LABA). En todos los demás casos, el inhalador primario era el dispositivo que contenía CI.

Test de Adherencia a los Inhaladores

El cuestionario TAI es una prueba validada que consiste en un cuestionario de 10 ítems completado por los pacientes. A todos los pacientes seguidos por la unidad de asma grave se les pide de forma rutinaria que respondan a este cuestionario. El rango de puntuación para cada pregunta va de 1 (la peor adherencia) a 5 (la mejor adherencia), proporcionando una puntuación total que oscila entre 10 (mínimo) a 50 (máximo). El TAI clasifica a los pacientes como no cumplidores cuando la puntuación es < 50 e identifica el tipo específico de conducta de no adherencia^{16,17}. Se

Adherencia a los inhaladores en pacientes con asma grave tratados con biológicos anti interleucina 5

empleó la primera puntuación registrada en las historias clínicas durante el mismo período en el que se obtuvieron los datos de RDF.

Variables del estudio

Variable principal: La proporción de pacientes que no presenta adherencia, según los dos métodos siguientes:

- TPM: un valor < 80% en los 6 meses anteriores¹⁵, y
- Cuestionario TAI: valor < 50^{16,17}.

Las variables demográficas fueron la edad y el sexo. Se consideraron como comorbilidades: el tabaquismo, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, la bronquiectasia, la aspergilosis broncopulmonar alérgica, la poliposis nasal, el reflujo gastroesofágico, el síndrome ansioso-depresivo, la disfunción de las cuerdas vocales y la enfermedad respiratoria exacerbada por ácido acetilsalicílico.

Los tratamientos inhalados y concomitantes fueron LABA, antagonistas muscarínicos de acción prolongada, agonistas betaadrenérgicos de acción corta, anticolinérgicos de acción corta, corticoides orales, montelukast y biológicos anti-IL-5.

Análisis estadístico

Las variables cuantitativas se expresaron como medianas (rango intercuartílico [IQR]). Para las variables categóricas se emplearon frecuencias y proporciones. Para comparar las variables cuantitativas se utilizó la prueba U de Mann-Whitney; en el caso de las variables cualitativas, se empleó la prueba de chi-cuadrado o la prueba de Fisher. La concordancia se evaluó mediante la determinación del coeficiente kappa de Cohen. Se analizaron los datos con el programa SPSS (IBM SPSS Statistics versión 19.0), y se consideraron estadísticamente significativas las diferencias con $p < 0,05$.

Resultados

Características de los pacientes

Se seleccionaron inicialmente 57 pacientes. Se excluyeron 4 pacientes por presentar un RDF sin actualizar o ser menores de edad. Por lo tanto, finalmente se incluyó a 53 pacientes. La mediana de edad fue de 61 años (IQR 51,8-67), y 33 (61%) eran mujeres. En cuanto a las enfermedades concomitantes, el 77,3% de los pacientes presentaba comorbilidades que estaban bajo tratamiento; en particular, rinoconjuntivitis (61,0%), poliposis nasal (38,0%) y ansiedad o depresión (35,6%). Las comorbilidades se describen en la tabla 1.

Todos los pacientes recibían tratamiento con inhaladores combinados LABA o CI, y el 75,5% utilizaba de forma asociada un inhalador anticolinérgico de acción prolongada (LAMA). El 35,8% de los pacientes necesitaban corticoides orales, y la mayoría de los pacientes tratados con biológicos anti-IL-5 recibían benralizumab (47,2%). Las terapias inhaladas y orales para tratar el asma se muestran en la tabla 2.

Tabla 1. Características demográficas y comorbilidades de los pacientes en tratamiento farmacológico

Variable	n = 53 (100)
Edad	61 (51,8-67,0)
Mujer	20 (39%)
Comorbilidad tratada	n = 41/53 (77,3)
Rinoconjuntivitis	25 (61,0)
Poliposis nasal	16 (38,0)
Ansiedad y depresión	15 (35,6)
Reflujo gastroesofágico	7 (17,1)
Bronquiectasia	6 (14,6)
Enfermedad respiratoria exacerbada por ácido acetilsalicílico	5 (12,2)
Aspergilosis broncopulmonar alérgica	1 (2,4)

Datos expresados como medianas (rango intercuartílico) y números (porcentajes).

Tabla 2. Terapias inhaladas y concomitantes

	Pacientes n = 53
Terapia inhalada	53 (100,0)
LABA y corticoides combinados	53 (100,0)
LAMA	40 (75,5)
SABA	45 (84,9)
SAMA	6 (11,3)
Tratamiento con corticoides orales	19 (35,8)
Deflazacort	3/19 (15,8)
Metilprednisolona	1/19 (5,3)
Prednisona	15/19 (79,0)
Montelukast	31 (58,5)
Terapias biológicas	53 (100,0)
Benralizumab	25 (47,2)
Mepolizumab	19 (35,8)
Reslizumab	9 (17,0)

Datos expresados en números (porcentajes).

LABA: agonistas beta-2 de acción prolongada; LAMA: antagonistas muscarínicos de acción prolongada; SABA: agonistas beta-2 de acción corta; SAMA: antagonistas muscarínicos de acción corta.

Falta de adherencia al tratamiento inhalado

Combinando ambos métodos, se consideró que el 17,0% de los pacientes presentaba falta de adherencia, mientras que el 35,8% de los pacientes cumplieron con el tratamiento. La falta de adherencia al inhalador primario se detectó en el 58,5% de los pacientes cuando se utilizó el RDF; sin embargo, este porcentaje sólo alcanzó el 22,6% al emplear el cuestionario TAI. Al identificar a los pacientes no cumplidores por cualquiera de los dos métodos (TPM < 80% y cuestionario TAI < 50), se observó una tasa de no adherencia del 64,2%. Asimismo, los dos métodos coincidieron en el 53,1% y discreparon en el 46,9% de los casos ($k = 0,137$; intervalo de confianza del 95% -0,057 a 0,331; $p = 0,318$). Todos estos resultados se muestran en la tabla 3.

Al analizar las diferencias según el sexo, observamos que las mujeres presentan una adherencia a los inhaladores ligeramente inferior que la de los hombres, pero sin diferencias significativas (para RDF, 60% frente al 55%, respectivamente, $p = 0,688$; y para TAI, 24,2% frente al 20,0%, respectivamente, $p = 0,721$). Considerando las comorbilidades de los pacientes, el mayor porcentaje de no adherencia se detectó en los pacientes con rinoconjuntivitis (54,8% y 50%, medidos por RDF y TAI, respectivamente). Además, en todas las comorbilidades, la concordancia de los dos métodos fue baja (Tabla 4). Por último, la falta de adherencia fue mayor en los pacientes que tomaban montelukast (54,8% para RDF y 50,0% para TAI).

Tabla 3. Comparación entre la adherencia terapéutica medida por los datos de reposición en farmacia y el cuestionario de adhesión a los inhaladores

	No adherencia según RDF	Adherencia según RDF	Kappa	p
No adhesión según TAI	9 (17,0)	3 (5,7)	0,137	0,318
Adherencia según TAI	22 (41,5)	19 (35,8)		

Datos expresados en números (porcentajes).

RDF: Registros de dispensación farmacéutica; TAI: Prueba de Adherencia a los Inhaladores.

Tabla 4. No adherencia a los inhaladores según comorbilidades y tratamiento concomitante

Comorbilidad bajo tratamiento	No adherencia según RDF n = 31	No adherencia según TAI n = 12	K (95%)
Comorbilidad	23 (74,2)	9 (75,0)	0,087 (-0,144-0,318)
Rinoconjuntivitis	17 (54,8)	6 (50,0)	0,022 (-0,256-0,300)
Poliposis nasal	7 (22,6)	5 (41,7)	-0,049 (-0,421-0,519)
Reflujo gastroesofágico	3 (9,7)	1 (8,3)	0,364 (-0,210-0,938)
Ansiedad y depresión	10 (32,3)	3 (25,0)	0 (-0,317-0,317)
AERD	3 (9,7)	2 (16,7)	-0,154 (-0,659-0,967)
Tratamiento concomitante para el asma			
Tratamiento con corticoides orales	10 (32,3)	3 (25,0)	0,086 (-0,226-0,398)
Montelukast	18 (54,8)	7 (50,0)	0,111 (-0,148-0,369)

Datos expresados en números (porcentajes).

AERD: enfermedad respiratoria exacerbada por ácido acetilsalicílico; RDF: Registros de dispensación farmacéutica; TAI: Test de Adherencia a los Inhaladores.

Discusión

Hasta donde sabemos, éste es el primer estudio que analiza el grado de adherencia terapéutica mediante dos métodos, los RDF y el cuestionario TAI, en pacientes diagnosticados con asma grave y tratados con biológicos anti-IL-5. Nuestros resultados muestran que, al combinar ambos métodos, el porcentaje de pacientes sin adherencia al tratamiento terapéutico es superior. Asimismo, hemos detectado que mediante los RDF se identifica un porcentaje mayor de pacientes sin adherencia que con el cuestionario TAI. Por último, los resultados de ambos métodos están poco correlacionados, hallazgo que coincide con los resultados reportados por Plaza *et al.*⁹.

Para lograr y mantener el control del asma, es importante utilizar medicamentos de control a largo plazo y, por tanto, también es necesario que los pacientes sigan las recomendaciones prescritas. En el caso del asma grave, el tratamiento requiere muchas veces polimedicación, por lo que la mala adherencia aumenta el riesgo de que la enfermedad no esté bien controlada, lo que conlleva más exacerbaciones y un aumento de la morbilidad y mortalidad^{18,19}. En los países desarrollados, la adherencia al tratamiento en las enfermedades crónicas es aproximadamente del 50%²⁰, y suele ser menor en el asma, donde oscila entre el 22% y el 78%⁶. En este contexto, hemos observado una prevalencia elevada de no adherencia a los inhaladores en pacientes con asma grave tratados con biológicos anti-IL-5. Así, hemos identificado un mayor porcentaje de no adherencia (58,5%) que los notificados en otros estudios^{2,9,21,22}. Una explicación de las discrepancias podría ser el hecho de que no fue posible encontrar otra investigación que utilizase una población similar a la nuestra. En este estudio, la población procedía de una unidad de asma grave y todos los pacientes estaban bajo tratamiento con biológicos anti-IL-5. Los biológicos anti-IL-5, a diferencia de los inhaladores, tienen la ventaja de administrarse mensual o bimensualmente. Dado que su uso se asocia a una importante mejoría de los síntomas respiratorios, los pacientes presentan un mayor riesgo de abandonar el tratamiento con inhaladores y, como consecuencia, de reducir el cumplimiento de la terapia inhalada. De hecho, el estudio de consenso multidisciplinar Delphi²³ apoya que la mejora de los síntomas en el asma predispone a los pacientes a una falta de adherencia, ya que los pacientes piensan que el tratamiento se vuelve innecesario²⁴. Diversos estudios han mostrado una relación entre las creencias sobre el asma y la adherencia del tratamiento preventivo, especialmente en aquellos pacientes que consideran que el asma es una enfermedad episódica y no crónica, y que la terapia es necesaria sólo durante las exacerbaciones²⁵.

Los cuestionarios de autonotificación de pacientes se utilizan habitualmente para medir la adherencia debido a su reducido coste, una fiabilidad aceptable y el poco tiempo necesario para cumplimentarlos (menos de 10 minutos en caso del TAI)^{6,17}. El TAI fue diseñado específicamente para evaluar el uso de inhaladores, y también evalúa el tipo de la falta de adherencia^{6,17}. Por otro lado, el RDF permite calcular la adherencia mediante una comparación de la prescripción realizada a través del sistema de prescripción electrónica con la medicación dispensada en las farmacias en un período de tiempo determinado. Según estudios previos, las reducidas tasas de no adherencia detec-

tadas con el RDF están relacionadas con el bajo coste de los inhaladores en España, gracias a la cobertura sanitaria universal que existe⁶. Sin embargo, nuestros resultados ponen de manifiesto que la falta de adherencia es mayor cuando se evalúa mediante el RDF que con el cuestionario TAI. Además, sospechamos que los datos de no adherencia obtenida con el RDF podría estar incluso subestimándola, dado que los pacientes podrían retirar los inhaladores de la farmacia (adherencia obtenida con el RDF) pero no utilizarlos (adherencia obtenida con el TAI). En estudios anteriores²⁹, el cuestionario TAI identificó más pacientes no cumplidores que el RDF, mientras que en nuestra población sucede lo contrario. La diferencia podría deberse a múltiples factores. En primer lugar, el uso de biológicos anti-IL-5 se asocia a una mejora considerable de los síntomas respiratorios^{10,14}; y en segundo lugar, la creencia de que los inhaladores sólo son necesarios durante la exacerbación de los síntomas^{25,26}. Ambos factores contribuyen a la falta de adherencia terapéutica y, en consecuencia, a que no se retiren de la farmacia.

Hemos mostrado que existe una menor concordancia entre los métodos indirectos utilizados. De Llano *et al.*², que también utilizaron el cuestionario TAI y el RDF para estimar la adherencia a los inhaladores en pacientes con asma, pero no en pacientes con asma grave tratados con biológicos anti-IL-5, notificaron una concordancia moderada entre ambos métodos. Sin embargo, Plaza *et al.*⁹ hallaron que dichos métodos están poco correlacionados, un hallazgo que coincide con nuestros resultados (k = 0,137). La baja correlación entre ambos respalda su uso simultáneo en la práctica clínica, tal y como recomiendan las guías clínicas^{6,7}.

Este estudio cuenta con varios puntos fuertes. En primer lugar, según nuestro conocimiento, es el primer estudio realizado en una población tratada con biológicos. En segundo lugar, nuestros resultados concuerdan con estudios previos^{2,27} y con las guías^{6,7}, que recomiendan el uso simultáneo de dos métodos para evaluar la adherencia terapéutica en el asma. Demostramos que esta recomendación podría extenderse a los pacientes con asma grave tratados con biológicos anti-IL-5. En tercer lugar, aunque pueda parecer que en términos relativos nuestra muestra es pequeña, si tenemos en cuenta que el asma grave afecta aproximadamente al 4%^{28,29} de la población mundial, y no todos ellos utilizan biológicos, el número de pacientes incluidos en el estudio es superior que en estudios previos^{2,9}. Los resultados de las pruebas de función pulmonar no se analizaron porque no eran necesarias para nuestro objetivo.

Una limitación del estudio es que ninguno de los métodos utilizados para evaluar la adherencia terapéutica se considera un método de referencia. Otra limitación es su diseño retrospectivo realizado en un solo centro y la ausencia de un grupo de control con pacientes no tratados con biológicos anti-IL-5. Hemos incluido las comorbilidades como una variable del estudio porque también afectan a la adherencia, pero existen otros factores que podrían estar implicados y no se han tenido en cuenta, como el grupo de edad, el número de medicamentos, la duración del asma, los conocimientos de salud de los pacientes o el número de exacerbaciones.

En conclusión, nuestros resultados ponen de manifiesto la elevada prevalencia de la no adherencia terapéutica a los inhaladores en pacientes



DOES COMORBIDITY AFFECT ADHERENCE TO INHALERS IN SEVERE ASTHMA PATIENTS TREATED WITH BIOLOGICS?

P. Granda¹, E. Villamañán², C. Carpio³, C. Sobrino², D. Laorden³, E. Pérez², C. Lara², S. De Andrés², M. Escario², A. Herrero². ¹Hospital Central de la Defensa Gómez Ulla, Pharmacy Department. ²Hospital Universitario La Paz, Pharmacy Department. ³Hospital Universitario La Paz, Pneumology Department. Madrid, Spain.

BACKGROUND AND IMPORTANCE

Comorbidities are often associated with severe asthma (SA) including those patients treated with biologics. That often contribute to poorly controlled asthma, which could be related to deficient adherence to inhalers.

PURPOSE

To evaluate proportion of non-adherence to inhalers in patients with SA treated with biologics according to their comorbidity and to compare two methods to assess non-adherence.

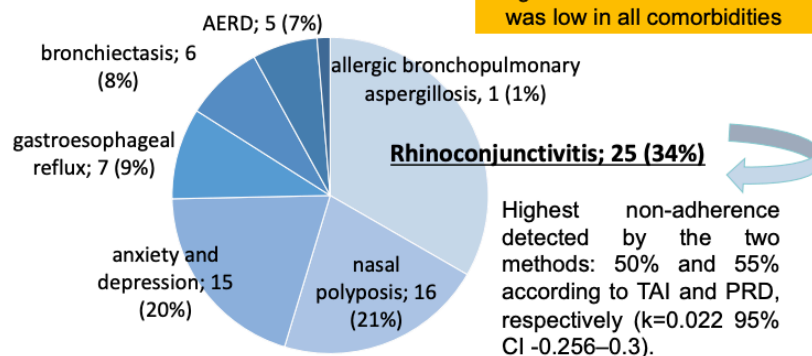
MATERIAL AND METHODS

- ➔ Cross-sectional retrospective observational study of patients with SA recruited from the SA unit of a tertiary hospital in Madrid from June to December 2020.
- ➔ Demographic data, comorbidities and concomitant therapy for asthma.
- ➔ Primary variable: Proportion of patients classified as not having therapeutic adherence measured by both of the following methods: PRD<80% in the previous 6 months, and TAI questionnaire: a value <50.

Non-adherence was defined as pharmacy refill data (PRD) <80% to the primary inhaler and/or Test of Adherence to Inhalers questionnaire (TAI) results <50.

RESULTS

- 53 patients
- 41(77%) had comorbidity
- 61 years (IQR 51.8-67)
- 33 (61%) women



CONCLUSION

Our results highlight a **high prevalence of non-adherence to inhalers in patients with SA and other comorbidities treated with biologics. Hospital pharmacists should focus on these patient's adherence to inhalers, especially those with rhinoconjunctivitis**, when providing pharmaceutical care to SA treated with biologics in practice.



4CPS-008



ASTHMA AND RISK OF CARDIOVASCULAR EVENTS: A RETROSPECTIVE STUDY

P. Granda¹, E. Villamañán², L. de las Vecillas³, D. Laorden³, VL Collada², C Mateos², A. Hoyo², L. García², R. Álvarez-Sala³, A. Herrero².

¹Hospital Central de la Defensa Gómez Ulla, Pharmacy Department. ²Hospital Universitario La Paz, Pharmacy Department. ³Hospital Universitario La Paz, Pneumology Department. Madrid, Spain.

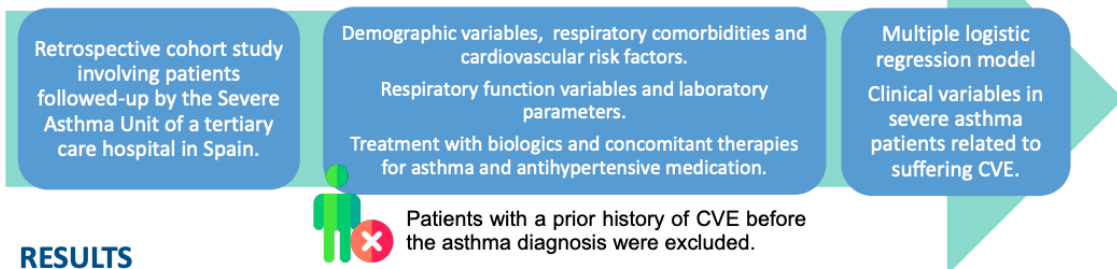
BACKGROUND AND IMPORTANCE

Asthma non-respiratory comorbid conditions include cardiovascular disease; indeed, asthma has been linked with increased risk of cardiovascular events (CVE) although its prevalence varies between studies and robust evidence of this relationship is limited.

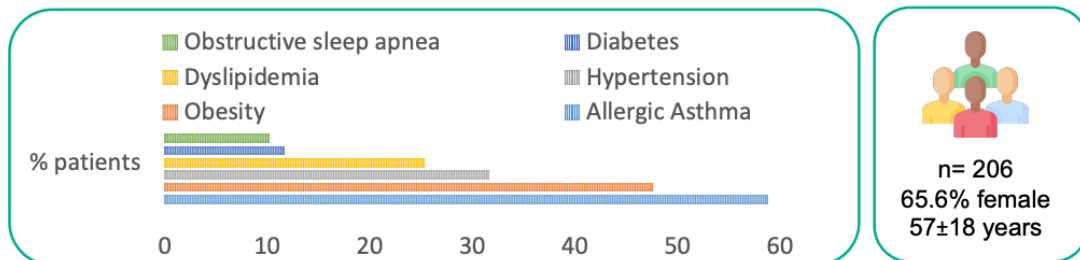
PURPOSE

The aim of this study was to identify and assess cardiovascular disease risk for severe asthma patients.

MATERIAL AND METHODS



RESULTS



23 (11%) suffered a CVE
 Hypertension (OR=2.717, p=0.026),
 Dyslipidaemia (OR=2.717, p=0.026)
 COPD (OR=5.358, p=0.003)



Inhaled corticosteroids (OR=0.187, p=0.007)
 Blood eosinophil count (BEC) >150 cells/μL (OR=0.225, p=0.025)

CONCLUSION

Risks of CVE were increased in asthma patients with hypertension, dyslipidaemia or COPD. A lower risk of CVE was observed in patients on inhaled corticosteroids and, unexpectedly, in those with FEV1<80% and BEC>150 cells/μL. Nonetheless, these results must be interpreted with caution as the design of the current study is subject to limitations.



4CPS-192

