



Editorial

Biológicos en asma: que las balas mágicas no hundan el barco

Biologics in Asthma: Don't Let the Magic Bullets Sink the Boat



A principios del siglo pasado, Paul Ehrlich, premio Nobel en 1908, creó el concepto de «balas mágicas», referido a la toxicidad selectiva de los tratamientos¹. Este debe ser el objetivo de todos los médicos, realizar la prescripción idónea para cada paciente, con el máximo beneficio terapéutico y con los menores efectos secundarios.

En este caso, las balas mágicas son especialmente relevantes para aquellos individuos que podemos incluir en el grupo de asma grave no controlada. Aunque son una pequeña proporción de los pacientes con esta enfermedad, entre el 5 y el 10% siguen generando la mayor parte del coste de la enfermedad, reduciendo su capacidad laboral, deteriorando la calidad de vida de los pacientes, generando agudizaciones que en algunas ocasiones son de riesgo vital²⁻⁶.

Antes de la prescripción de un fármaco monoclonal parece relevante asegurar un correcto diagnóstico de asma, la prescripción de un tratamiento pertinente y el adecuado cumplimiento del paciente. Es bien conocido que el diagnóstico de asma establecido por un médico puede ser erróneo en alrededor del 33,1% de los pacientes⁷. Asimismo, se ha descrito que alrededor de un 42% de los pacientes que presentan un episodio de asma de riesgo vital (ARV) estaban sin corticoides inhalados (CI) antes del ingreso, pero, lo que es aún más grave, tras el ingreso por este episodio de ARV el 21,5% salía de alta del hospital sin una prescripción de CI⁶.

Las opciones terapéuticas para este grupo de pacientes cambiaron radicalmente en el año 2003 con la aprobación por la Food & Drug Administration de la utilización del omalizumab en pacientes con asma grave alérgica. Desde entonces, hemos vivido unos años de relativo nihilismo hasta la aprobación en el año 2015 del mepolizumab. Posteriormente, se ha aprobado también el uso del reslizumab, benralizumab y dupilumab; todos ellos con indicación para asma grave eosinofílica⁸. La utilización de cualquiera de estos tratamientos ha demostrado un impacto significativo en los pacientes con asma, reduciendo la tasa de exacerbaciones, si bien se han observado diferencias entre ellos en los ensayos clínicos con respecto a la mejoría de calidad de vida, control de síntomas, reducción de la dosis de corticoides sistémicos o mejoría de función pulmonar⁸.

La posibilidad de elegir entre diversas opciones plantea dudas, que no están definitivamente resueltas, para tomar la mejor decisión terapéutica. Por una parte, se observa un evidente solapamiento para la indicación de uno u otro de estos fármacos, ya que en la mayoría de los asmáticos graves más de un fármaco biológico

puede estar, a priori, indicado^{9,10}. Por otra parte, estudios realizados en la práctica clínica habitual nos han demostrado que las indicaciones establecidas inicialmente podían, y debían, ser superadas, ya que también eran eficaces en pacientes distintos a los inicialmente definidos. Así, el omalizumab ha demostrado su eficacia en pacientes no alérgicos^{11,12}. Estos hechos son habituales en la investigación sobre fármacos, ya que la evidencia procedente de los ensayos clínicos es relevante para comprobar la eficacia de estos tratamientos. Sin embargo, los pacientes que se manejan en la práctica clínica habitual son claramente diferentes de los incluidos en los estudios, lo cual puede comprometer, al menos parcialmente, la validez externa de los datos disponibles³.

Otra enseñanza relevante que hemos obtenido de la investigación en la práctica clínica habitual es la posibilidad de que un paciente que no responde al tratamiento con un anticuerpo monoclonal puede responder a otro. En este sentido, son claros los datos del estudio OSMO, donde pacientes no respondedores a omalizumab pasaron a ser tratados con mepolizumab, consiguiéndose mejorar significativamente tanto el control del asma como la calidad de vida, con una disminución del 64% en la tasa de exacerbaciones¹³.

Ante la ausencia de comparaciones directas, algunos autores han intentado comparar la eficacia de estos fármacos realizando comparaciones indirectas mediante los metaanálisis en red (network meta-analysis), pero estos estudios aportan conclusiones con menor solidez que la comparación directa, dado que, aunque se basen en estudios contra placebo, siempre interfieren otros tratamientos que no son exactamente iguales (como los CI o los betaagonistas), ni tienen los mismos criterios de inclusión^{14,15}. Otra posible fuente de divergencia es la medida de resultados, ya que, aunque suelen ser similares, la definición de exacerbación no es homogénea entre estudios, como tampoco lo es la forma de determinar el control de la enfermedad. Todos estos hechos justifican, al menos en parte, las divergencias en los resultados entre estos estudios^{14,15}.

Los tratamientos biológicos suponen un avance indudable en el manejo del asma, pero al mismo tiempo suponen un elevado coste económico. Será igual de ineficiente prescribir estos fármacos para pacientes que no los necesiten, lo cual supondrá un elevado coste directo, como no prescribirlos a aquellos que claramente se beneficiarían de su uso, con lo cual el ahorro inicial en costes directos se traduciría en un mayor coste tanto directo, como puede ser el gasto sanitario en ingresos hospitalarios, como indirecto, ya que deteriora

la calidad de vida de los pacientes y de sus familias, aumentando la incidencia de incapacidad laboral temporal o definitiva. Algunos aspectos parecen claros: son tratamientos eficaces, el fracaso de uno o más de ellos no debe impedir probar con otros, necesitamos mejorar los indicadores que nos permitan seleccionar el más adecuado.

La indicación de estos tratamientos en el momento actual se basa en pocos datos. Parece necesario ir más allá de la alergia y de la eosinofilia para elegir la bala mágica para cada paciente, que cumplan su función eficientemente y no apunte a la línea de flotación de los sistemas de salud.

En este contexto, una medicina de más precisión parece necesaria y para convivir con esta duda tal vez deberemos reconocer la visión de Kant cuando decía que la inteligencia de un individuo se mide por la cantidad de incertidumbres que es capaz de soportar.

Bibliografía

1. Winau F, Westphal O, Winau R. *Microbes Infect.* 2004;6:786–9.
2. Zeiger RS, Schatz M, Dalal AA, Qian L, Chen W, Ngor EW, et al. Utilization and costs of severe uncontrolled asthma in a managed-care setting. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2016;4:120–9.
3. Siddiqui S, Denlinger LC, Fowler SJ, Akuthota P, Shaw DE, Heaney LG, et al. Unmet needs in severe asthma subtyping and precision medicine trials bridging clinical and patient perspectives. *Am J Respir Crit Care Med.* 2019;199:823–9.
4. Gonzalez Barcala FJ, la Fuente-Cid RD, Alvarez-Gil R, Tafalla M, Nuevo J, Caamaño-Isorna F. Factors associated with a higher prevalence of work disability among asthmatic patients. *J Asthma.* 2011;48:194–9.
5. Kerkhof M, Tran TN, Soriano JB, Golam S, Gibson D, Hillyer EV, et al. Healthcare resource use and costs of severe, uncontrolled eosinophilic asthma in the UK general population. *Thorax.* 2018;73:116–24.
6. Gonzalez-Barcala FJ, Calvo-Alvarez U, Garcia-Sanz MT, Bourdin A, Pose-Reino A, Carreira JM, et al. Characteristics and prognosis of near-fatal asthma exacerbations. *Am J Med Sci.* 2015;350:98–102.
7. Aaron SD, Vandemheen KL, FitzGerald JM, Ainslie M, Gupta S, Lemière C, et al. Reevaluation of diagnosis in adults with physician-diagnosed asthma. *JAMA.* 2017;317:269–79.
8. Papadopoulos NG, Barnes P, Canonica GW, Gaga M, Heaney L, Menzies-Gow A, et al. The evolving algorithm of biological selection in severe asthma. *Allergy.* 2020;75:1555–63.
9. Marques Mello L, Viana KP, Moraes dos Santos F, Saturnino LTM, Kormann ML, Lazaridis E, et al. Severe asthma and eligibility for biologics in a Brazilian cohort. *J Asthma.* 2020;9:1–9. <http://dx.doi.org/10.1080/02770903.2020.1748049>. Online ahead of print.
10. Müllerová H, Cockle SM, Gunsoy NB, Nelsen LM, Albers FC. Clinical characteristics and burden of illness among adolescent and adult patients with severe asthma by asthma control: The IDEAL study. *J Asthma.* 2020;9:1–12. <http://dx.doi.org/10.1080/02770903.2019.1708095>. Online ahead of print.
11. Garcia G, Magnan A, Chiron R, Contin-Bordes C, Berger P, Taillé C, et al. A proof-of-concept, randomized, controlled trial of omalizumab in patients with severe, difficult-to-control, nonatopic asthma. *Chest.* 2013;144:411–9.
12. Loureiro CC, Amaral L, Ferreira JA, Lima R, Pardal C, Fernandes I, et al. Omalizumab for severe asthma: Beyond allergic asthma. *Biomed Res Int.* 2018;2018:3254094.
13. Chapman KR, Albers FC, Chipps B, Muñoz X, Devouassoux G, Bergna M, et al. The clinical benefit of mepolizumab replacing omalizumab in uncontrolled severe eosinophilic asthma. *Allergy.* 2019;74:1716–26.
14. Edris A, de Feyter S, Maes T, Joos G, Lahousse L. Monoclonal antibodies in type 2 asthma: A systematic review and network meta-analysis. *Respir Res.* 2019;20:179.
15. Busse W, Chupp G, Nagase H, Albers FC, Doyle S, Shen Q, et al. Anti-IL-5 treatments in patients with severe asthma by blood eosinophil thresholds: Indirect treatment comparison. *J Allergy Clin Immunol.* 2019;143:190–200.

Marina Blanco-Aparicio^{a,*}, Uxío Calvo-Alvarez^b y Francisco-Javier González-Barcala^{c,d,e}

^a Hospital Clínico Universitario de A Coruña, A Coruña, España

^b Hospital Universitario de El Ferrol, Ferrol, España

^c Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, España

^d Facultad de Medicina-Universidad de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, España

^e CIBER de Enfermedades Respiratorias (CIBERES), España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: mba@mundo-r.com (M. Blanco-Aparicio).