



Editorial

Aproximación «biológica» al tratamiento del asma

Biologics in the Treatment of Asthma

Pere Casan Clarà* y Cristina Martínez González

Área del Pulmón, Hospital Universitario Central de Asturias (HUCA), Facultad de Medicina, Universidad de Oviedo, Oviedo, Asturias, España

A partir de los datos de la historia clínica y de la exploración física, la aproximación racional ante una enfermedad va desde la búsqueda de una causa, deriva hacia los mecanismos de producción, se dirige a sus manifestaciones clínicas y conduce, finalmente, hacia el tratamiento más adecuado para revertir todos los pasos mencionados y devolver al organismo a su situación inicial.

Evitar las causas no siempre resulta factible en el asma. Es poco habitual que concuerden las explicaciones clínicas del paciente con la sensibilización y la atribución de uno o varios agentes en el origen del problema. Los datos clínicos forman parte del sustrato de la relación entre el médico y el paciente. Lo que el enfermo cuenta y lo que el médico obtiene de su interrogatorio y exploración constituyen la base para la decisión diagnóstica. Son, pues, elementos sustanciales e insustituibles de una aproximación científica al proceso mórbido. El elemento terapéutico es el punto final del trayecto. Con esta fase se comprueba el acierto o el error de nuestras decisiones y si el organismo enfermo ha sido capaz de vencer la agresión sufrida. En algunos algoritmos diagnósticos se contempla la respuesta terapéutica como una posibilidad nada desdeñable en la toma de decisiones. Pero ¿qué pasa con la patogenia? Las teóricas modificaciones del largo trayecto que van desde el contacto inicial con el agente causal hasta el síntoma se han convertido en un camino obligado de estudio y en una forma de entender el proceso y de modificar el curso de la enfermedad. Si hablamos del asma, el recorrido del antígeno desde el medio externo hasta la célula presentadora, el contacto con el linfocito Th0 y su transformación en Th2, la maduración de los linfocitos B y la síntesis de IgE, la unión de estas moléculas en la superficie de los mastocitos, la liberación de interleucinas (IL), el largo recorrido de las IL-5, IL-4 e IL-13, los mensajes cifrados hacia la médula ósea, la síntesis, la maduración y el traslado de los eosinófilos hasta el territorio bronquial, etc., son elementos que han ayudado enormemente a entender el camino de la inflamación y las formas de controlarla¹.

En relación con el asma, el primer tratamiento biológico introducido con gran éxito fue el omalizumab. Este anticuerpo monoclonal humanizado anti-IgE, conocido desde el año 1993² y aceptado por

la FDA desde 2003, se ha administrado a millares de personas en todo el mundo, con un excelente resultado terapéutico. Las indicaciones han ido progresando tanto en el asma en la infancia como en la urticaria crónica, y, muy recientemente, ha sido aceptada una nueva formulación que simplifica su administración³.

Una vez iniciada la vía de esta aproximación biológica, los mecanismos de inflamación de la enfermedad se han convertido en auténticas dianas terapéuticas. En los últimos años han aparecido nuevos principios (mepolizumab, reslizumab, benralizumab, dupilumab) que se dirigen principalmente a modificar la llegada y la actuación de los eosinófilos en las vías aéreas⁴. Las sociedades científicas y los grupos de expertos toman posiciones sobre las indicaciones de cada nuevo fármaco^{5,6} y los principales editorialistas anticipan la posición de esta nueva estrategia terapéutica en el marco del tratamiento clásico^{7,8}. Al mismo tiempo, el *Institute for Clinical and Economic Review* acaba de publicar una revisión sobre la posición de los tratamientos biológicos en el asma⁹.

Aunque sigamos utilizando un sistema escalonado, en función de la gravedad y el control del asma, la introducción de estos nuevos tratamientos que, de momento, se dejan para fases más avanzadas o graves de la enfermedad, ha suscitado la pregunta de: ¿qué pasaría si se buscara el paciente indicado y se introdujeran en una fase más temprana del proceso? La sencillez en el manejo de los pacientes es siempre bienvenida y una manera muy cómoda de clasificar a los asmáticos sería la de considerar a un grupo como «leves-moderados», buenos respondedores al tratamiento clásico, y otro, con asmáticos graves o mal controlados con el tratamiento estándar, en quienes exista la indicación biológica y clínica para utilizar los nuevos fármacos biológicos.

La elección del tipo de fármaco para el primer grupo está ya muy valorada y es muy conocida. La toma de decisiones conjunta con el paciente, la sencillez y el buen aprendizaje del procedimiento de inhalación, la tolerancia de los fármacos, la edad de los enfermos, etc., son variables muy utilizadas. Para el segundo grupo se imponen, en primer lugar, aspectos biológicos relacionados con el

* Autor para correspondencia.
Correio electrónico: perecasanclara@gmail.com (P. Casan Clarà).

mecanismo productor predominante de la inflamación asmática, y en este sentido, existe evidencia suficiente para indicar omalizumab en aquellos pacientes donde predomine el papel de la IgE y preservar el resto de los ya comercializados para neutralizar la acción mediadora de la IL-5. Esta división es meramente esquemática y existen lógicas superposiciones¹⁰. Estos nuevos fármacos, con gran impacto sobre la vida de los eosinófilos, buscan también una diana terapéutica en aquellos pacientes que precisan una dosis de mantenimiento con corticoides orales o que deben recurrir muy frecuentemente a su administración, dada la elevada presencia de agudizaciones atribuíbles a esta célula. En este caso, las recomendaciones de una reciente revisión del profesor Pavord¹¹ deberían ser tenidas muy en cuenta. Algunos autores mantiene las cifras de eosinófilos como la variable principal a controlar, aunque sobre este aspecto existen datos controvertidos^{12,13}.

Pero también existen razones de tipo económico nada desdeñables. El informe final del instituto americano referido⁹ llama la atención sobre el elevado coste de estos fármacos e incide en la necesidad de sentar una indicación precisa y mantener únicamente el tratamiento en los pacientes respondedores. En este contexto de fármacos de largo recorrido, la posición en QALY y la experiencia acumulada por el omalizumab, con más de 15 años de seguimiento, son valores añadidos nada despreciables. Los nuevos fármacos «biológicos» deberán demostrar no solo su eficacia, sino también su eficiencia, y para ello serán necesarios estudios que comparen sus acciones. En ausencia de estos estudios comparativos entre los fármacos mencionados, el conocimiento y la prudencia deberían imponerse. Veamos con interés las novedades que ayudan a mejorar la vida de nuestros pacientes y mantengamos la sostenibilidad de un sistema que es una de las joyas más preciadas de nuestra sociedad.

Anexo. Material adicional

Se puede consultar material adicional a este artículo en su versión electrónica disponible en [doi:10.1016/j.arbres.2019.03.024](https://doi.org/10.1016/j.arbres.2019.03.024).

Bibliografía

1. Busse WW, Calhoun WF, Sedgwick JD. Mechanism of airway inflammation in asthma. *Am Rev Respir Dis.* 1993;147:S20-4.
2. Presta LG, Lahr SJ, Shields RL, Porter JP, Gorman CM, Fendly BM, et al. Humanization of an antibody directed against IgE. *J Immunol.* 1993;151:2623-32.
3. Ghazanfar MN, Thomsen SF. Home self-administration on omalizumab. *J Dermatolog Treat.* 2018;29:196.
4. Casan P, Fernández Tena A, Martínez C. Más Platón y menos Prozac®: llega el ASMA-ZUMAB. *Arch Bronconeumol.* 2018;54:181-2.
5. Global Initiative for Asthma (GINA) [consultado 8 Mar 2019]. Disponible en: <http://www.ginasthma.org/>.
6. Álvarez FJ, Blanco-Aparicio M, Plaza V. Documento de consenso en asma grave en adultos. *Monogr Arch Bronconeumol.* 2018;5:57-72.
7. Wenzel SE, Brillhart S, Nowack K. An invisible disease: Severe asthma is more than just "bad asthma". *Eur Respir J.* 2017;50:1701109.
8. Drazen JM, Harrington D. New biologics for asthma. *N Engl J Med.* 2018;378:2533-4.
9. Institute for Clinical and Economic Review. Biologic therapies for treatment of asthma associated with type 2 inflammation: Effectiveness, and value-based price benchmarks. Midwest CEPAC. September 24, 2018.
10. Humbert M, Taillé C, Mala L, Le Gros V, Just J, Molimard M, on behalf of the STELLAIR investigators. Omalizumab effectiveness in patients with severe allergic asthma according to blood eosinophil count: The STELLAIR study. *Eur Respir J.* 2018;51:1702523.
11. Pavord ID. Oral corticosteroid-dependent asthma: Current knowledge and future needs. *Curr Opin Pulm Med.* 2019;25:51-8.
12. Price DB, Rigazio A, Campbell JD, Bleecker ER, Corrigan CJ, Thomas M, et al. Blood eosinophil count and prospective annual asthma disease burden: A UK cohort study. *Lancet Respir Med.* 2015;3:849-58.
13. Gonzalez-Barcala FJ, San-Jose ME, Nieto-Fontarigo JJ, Carreira JM, Calvo-Alvarez U, Cruz MJ, et al. Association between blood eosinophil count with asthma hospital readmissions. *Eur J Intern Med.* 2018;53:34-9.