

REVISIÓN SISTEMÁTICA SOBRE ANTICUERPOS MONOCLONALES EN EL TRATAMIENTO DEL ASMA SEVERO EOSINOFÍLICO

TRABAJO FINAL DE GRADO

AUTOR: DANIEL ORTIZ SELLER

TUTOR: JOSE VICENTE CASTELLÓ CARRASCOSA

GRADO EN MEDICINA. UJI.
MARZO 2019

ÍNDICE

HOJA DE AUTORIZACIÓN DEL TUTOR.....	2
ABREVIATURAS.....	3
RESUMEN/ABSTRACT.....	4
EXTENDED SUMMARY.....	6
INTRODUCCIÓN.....	8
MATERIALES Y MÉTODOS.....	20
RESULTADOS.....	23
DISCUSIÓN.....	46
CONCLUSIONES.....	50
BIBLIOGRAFÍA.....	51
ANEXOS.....	55

HOJA DE AUTORIZACIÓN DEL TUTOR



TRABAJO DE FIN DE GRADO (TFG) - MEDICINA

EL/LA PROFESOR/A TUTOR/A hace constar su **AUTORIZACIÓN** para la Defensa Pública del Trabajo de Fin de Grado y **CERTIFICA** que el/la estudiante lo ha desarrollado a lo largo de 6 créditos ECTS (150 horas)

TÍTULO del TFG: Revisión sistemática sobre anticuerpos monoclonales en el tratamiento del asma severo eosinofílico

ALUMNO/A: Daniel Ortiz Seller

DNI: 21798901F

PROFESOR/A TUTOR/A: Jose Vicente Castelló Carrascosa

Fdo (Tutor/a): 

COTUTOR/A INTERNO/A (Sólo en casos en que el/la Tutor/a no sea profesor/a de la Titulación de Medicina):

Fdo (CoTutor/a interno):

ABREVIATURAS

AAS: ácido acetilsalicílico

ACQ: cuestionario de control del asma (*Asthma Control Questionnaire*)

ACT: test de control del asma (*Asthma Control Test*)

AINE: antiinflamatorio no esteroideo

AQLQ: cuestionario sobre la calidad de vida del asma (*Asthma Quality of Life Questionnaire*)

ATS: Sociedad Torácica Americana (*American Thoracic Society*)

Benr: benralizumab

CCL17 y CCL22: ligando de quimiocina 17 y 22 (*chemokine ligand*)

CHMP: Comité de Medicamentos de Uso Humano (*Committee for Medicinal Products for Human Use*)

Dup: dupilumab

ECC: ensayo clínico controlado

ERS: Sociedad Respiratoria Europea (*European Respiratory Society*)

FDA: Administración de Drogas y Alimentos (*Food And Drug Administration*)

FEV1: volumen espiratorio forzado en el primer segundo (*forced expiratory volume in the first second*)

FVC: capacidad vital forzada (*forced vital capacity*)

GINA: Iniciativa Global para el Asma (*Global Initiative for Asthma*)

GM-CSF: factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (*granulocyte and macrophage colony stimulating factor*)

ICER: *Institute for Clinical and Economic Review*

Ig: inmunoglobulina

IL: interleucina

ILC2: linfocitos innatos tipo 2 (*innate lymphocytes type 2*)

Mep: mepolizumab

NAEPPP: *National Asthma Education and Prevention Program*

NCT: number clinical trial

OX40L: ligando OX40

Plc: placebo

Res: reslizumab

SCF: factor de células madre (*stem cell factor*)

Th: *T helper* (linfocito)

TNF- α : factor de necrosis tumoral alfa (*tumoral necrosis factor*)

Tral: tralokinumab

TSLP: linfopoyetina estromal tímica (*thymic stromal lymphopoietin*)

RESUMEN

Introducción: Un porcentaje importante de asmáticos no consiguen controlar su enfermedad a pesar del tratamiento habitual, suscitando elevados costes económicos relacionados con su cuidado. Ante esta situación, han aparecido una serie de tratamientos biológicos que podrían mejorar el curso de la enfermedad, suponiendo una alternativa terapéutica interesante para estos pacientes.

Objetivos: El objetivo de esta revisión es evaluar la efectividad de cinco anticuerpos monoclonales en el tratamiento del asma severa.

Metodología: Se revisaron 21 ensayos clínicos a partir de una búsqueda en tres bases de datos: Pubmed, Biblioteca Cochrane y ClinicalTrials.gov. Se crearon unas tablas que recogían la información más importante de cada ensayo; en ellas se comparó la eficacia de los distintos fármacos biológicos en base a tres parámetros: exacerbaciones (%), FEV1 y puntuación del ACQ.

Resultados: Mepolizumab, reslizumab, benralizumab y dupilumab mejoraron de manera significativa tanto la función pulmonar como el control de los síntomas. Mepolizumab, benralizumab y dupilumab disminuyeron la tasa de exacerbaciones respecto al placebo, si bien la mayor reducción se produjo con dupilumab.

Conclusión: Los nuevos tratamientos biológicos suponen una alternativa terapéutica eficaz en el tratamiento del asma severo, aunque sus elevados precios no compensan los beneficios clínicos obtenidos.

Palabras clave: asma severa, exacerbaciones, FEV1, ACQ, eosinofilia

ABSTRACT

Introduction: A significant percentage of asthmatics do not manage to control their disease despite the usual treatment, causing high economic costs related to their care. Given this situation, a series of biological treatments have appeared that could improve the course of the disease, being an interesting therapeutic alternative for these patients.

Objectives: The objective of this review is to evaluate the effectiveness of five monoclonal antibodies in the treatment of severe asthma.

Methodology: We reviewed 21 clinical trials from a search in three databases: Pubmed, Cochrane Library, and ClinicalTrials.gov. We created tables that gathered the most important information of each trial in which the efficacy of the different biological drugs was compared based on three parameters: exacerbations (%), FEV1 and ACQ score.

Results: Mepolizumab, reslizumab, benralizumab and dupilumab significantly improved both lung function and control of symptoms. Mepolizumab, benralizumab and dupilumab decreased the rate of exacerbations compared to placebo, although the greatest reduction occurred with dupilumab.

Conclusion: The new biological treatments represent an effective therapeutic alternative in the treatment of severe asthma, although their high prices make them unprofitable drugs nowadays.

Key words: severe asthma, exacerbations, FEV1, ACQ, eosinophilia

EXTENDED SUMMARY

Introduction: Asthma is a disease characterized by chronic inflammation of the respiratory tract that affects 334 million people worldwide, of which approximately 10% have severe asthma. The high level of morbidity of these patients supposes a considerable economic cost due both to the direct costs of the medical visits and of the treatments, as well as to the indirect costs of the work absences and premature mortality. All this situation indicates an urgent need to find alternative therapies for this disorder.

Objectives: The objective of this work is to perform an updated review of clinical trials that assess the effectiveness of biological treatments in severe eosinophilic asthma. To this end, we have reviewed the clinical trials conducted with monoclonal antibodies with anti-IL5 activity (mepolizumab, reslizumab, benralizumab), as well as the biological treatments directed against IL4 and IL-13 (dupilumab and tralokinumab) in patients diagnosed with severe asthma. All this, in order to answer the following question: Which of the following monoclonal antibodies has greater clinical efficacy in patients with severe asthma? Anti-IL5, anti-IL4 or anti-IL13?

Methodology: a bibliographic search was carried out in Pubmed, Cochrane Library and ClinicalTrials.gov with the terms "mepolizumab" or "reslizumab" or "benralizumab" or "dupilumab" or "tralokinumab", combined with "asthma". The search was limited to the last 10 years, as well as to those essays written in English, French or Spanish, with full text available, catalogued as clinical trials and that also fulfilled our inclusion criteria. Finally, we obtained 21 clinical trials from which we extracted the necessary information to prepare summary tables. In addition, the quality of the 21 trials was assessed based on the Cochrane Handbook 5.1.0. (Part 2: General methods for Cochrane reviews), focusing on the risk of bias, in order to avoid an overestimation or underestimation of the true effects of the intervention. Among the data that we include in our summary tables are the number of exacerbations (%), FEV1 (ml) and the score of the ACQ questionnaire. These three parameters helped us to evaluate the efficacy of each of the five biological drugs in relation to placebo. Once the data of all the clinical trials were extracted, bar graphs were drawn up to show in a more visual way the comparison between the effects of said monoclonal antibodies.

Results: Anti-IL5 drugs have been shown to be effective in patients with a high eosinophil count. Mepolizumab and reslizumab decreased the number of eosinophils in the peripheral blood, whereas benralizumab did so at the level of the bone marrow. Regarding anti-IL4 therapy, dupilumab was found to improve lung function and the rate of exacerbations in patients who

had normal and elevated levels of eosinophils. Tralokinumab, on the other hand, did not produce statistically significant effects in any of the parameters studied.

Conclusions and discussion: After analysing and gathering all the results obtained on the different monoclonal antibodies, we verified that all the drugs, with the exception of tralokinumab, significantly improved both the pulmonary function and the control of the symptoms, measured by FEV1 and ACQ respectively. Among them, dupilumab is the treatment that had the greatest effect on the improvement of these parameters. Regarding exacerbations, mepolizumab, benralizumab and dupilumab decreased their percentage with respect to placebo, although dupilumab was associated with greater and statistically significant reductions in exacerbation rates.

INTRODUCCIÓN

El asma es una enfermedad caracterizada por una inflamación crónica de las vías respiratorias que afecta a 334 millones de personas en todo el mundo¹, de las cuales un 10% aproximadamente presenta asma severa². El elevado nivel de morbilidad de estos pacientes supone un cuantioso gasto económico debido tanto a los costes directos de las visitas médicas y de los tratamientos como a los costes indirectos de las ausencias laborales y de la prematura mortalidad². Toda esta situación indica una imperiosa necesidad de encontrar terapias alternativas para este trastorno.

En la presente introducción repasaremos los aspectos más relevantes del asma, especialmente del asma severa o grave, la clasificación del asma bronquial en endotipos, la relación con su etiopatogenia y fisiopatología junto a la elección del tratamiento adecuado para cada paciente. Por último, repasaremos los marcadores de respuesta al tratamiento más utilizados en los ensayos clínicos y que analizaremos en nuestra revisión sistemática.

a. Etiología y clínica.

El asma es una patología crónica y no transmisible que afecta tanto a niños como a adultos. La etiología de esta enfermedad reside en la interacción entre factores genéticos del individuo y diversos componentes ambientales como alérgenos, patógenos (virus, bacterias y hongos) o contaminantes como el tabaquismo². Prueba de ello es el rápido incremento de su prevalencia en los países en vías de desarrollo donde el estilo de vida se está occidentalizando con el paso de los años¹.

La presentación clínica es muy heterogénea. Entre los síntomas y signos clínicos que podemos encontrar tenemos: sibilancias (es el más característico), disnea, tos y opresión torácica; por lo general todos ellos ocurren con mayor frecuencia de noche o de madrugada. La obstrucción nasal y la dermatitis o eczema serán otros hallazgos que podremos encontrar en la exploración física.

Tanto los síntomas como los signos del asma son inespecíficos, de ahí que su diagnóstico diferencial incluya a un gran número de patologías. Por ello, es fundamental realizar una historia clínica meticulosa donde se deben tener en cuenta otros factores como por ejemplo los antecedentes familiares, los eventos desencadenantes o la respuesta al tratamiento farmacológico².

b. Asma severa

Antes de definir el concepto de asma severa tenemos que tener un diagnóstico de **asma**, y para ello, será necesario reunir tres características básicas:

- 1) Obstrucción reversible al flujo aéreo. Se trata de pacientes que presentan un índice FEV1/FVC disminuido, y que tras la toma de fármacos broncodilatadores logran un aumento mayor del 12% del FEV1
- 2) Hiperreactividad bronquial
- 3) Inflamación de la vía aérea

El **asma severa** se define como aquella que requiere de elevadas dosis de corticoides inhalados junto con un segundo fármaco controlador y/o corticoides sistémicos para evitar que se vuelva incontrolada o bien que permanezca incontrolada a pesar del tratamiento³.

Asimismo, continuando con este concepto, cabe nombrar la definición de **asma no controlada**, siendo aquella que cumple al menos uno de los siguientes ítems³:

1. Pobre control de los síntomas: objetivado por una puntuación >1,5 en el cuestionario ACQ o <20 en el cuestionario ACT, o bien por la presencia de criterios de control deficiente de acuerdo a las guías de la práctica clínica como la GINA (*Global Initiative for Asthma*) o la NAEPP (*National Asthma Education and Prevention Program*)
2. Presencia de dos o más exacerbaciones que requieran el uso de corticoides sistémicos (durante más de 3 días cada una) en el año previo.
3. Presencia de una o más exacerbaciones graves durante el año previo. La exacerbación grave se define como aquella que requiere ingreso hospitalario, ingreso en UCI o necesidad de ventilación mecánica no invasiva.
4. Limitación al flujo aéreo: FEV1<80% pese al tratamiento broncodilatador adecuado con un cociente FEV1/FVC disminuido (siempre y cuando el mejor FEV1 sea superior al 80%).
5. Asma controlada que empeora al reducir las elevadas dosis de corticoides (inhalados o sistémicos) que lleva el paciente en ese momento.

c. Etiopatogenia

A lo largo de los últimos años se han ido conociendo nuevos aspectos sobre la etiopatogenia del asma, de manera que se ha comprobado la existencia de una serie de mecanismos fisiopatológicos que determinan las distintas presentaciones clínicas de esta enfermedad. Una mayor comprensión de las vías moleculares que tienen lugar permitirá un mayor entendimiento de cara al estudio de los nuevos tratamientos biológicos contra el asma.

Las principales características que provocan los síntomas clínicos de esta enfermedad son la contracción del músculo liso y la inflamación, lo que resulta en el estrechamiento de la vía aérea y su consecuente obstrucción.

La fisiopatología del asma puede ser explicada en base a una clasificación endotípica, la cual se comentará en el apartado siguiente, una vez se hayan explicado ciertos conceptos básicos sobre la etiopatogenia de la enfermedad.

Tanto en los pacientes que están tratados con corticoides, como aquellos que no lo están, la inflamación mediada por linfocitos Th2 es la más frecuente, aun pudiendo estar subestimada debido a los efectos supresores del tratamiento. Si bien es cierto que existe una inflamación “no Th2”, como, por ejemplo, aquella mediada por los linfocitos Th1 y Th17, cabe resaltar que la inflamación mediada por Th2 es la que más se ha estudiado, razón por la cual constituye la principal diana sobre la que se focalizan los nuevos tratamientos biológicos. Debido a esto, en este apartado nos centraremos únicamente en la fisiopatología sobre la inflamación Th2.

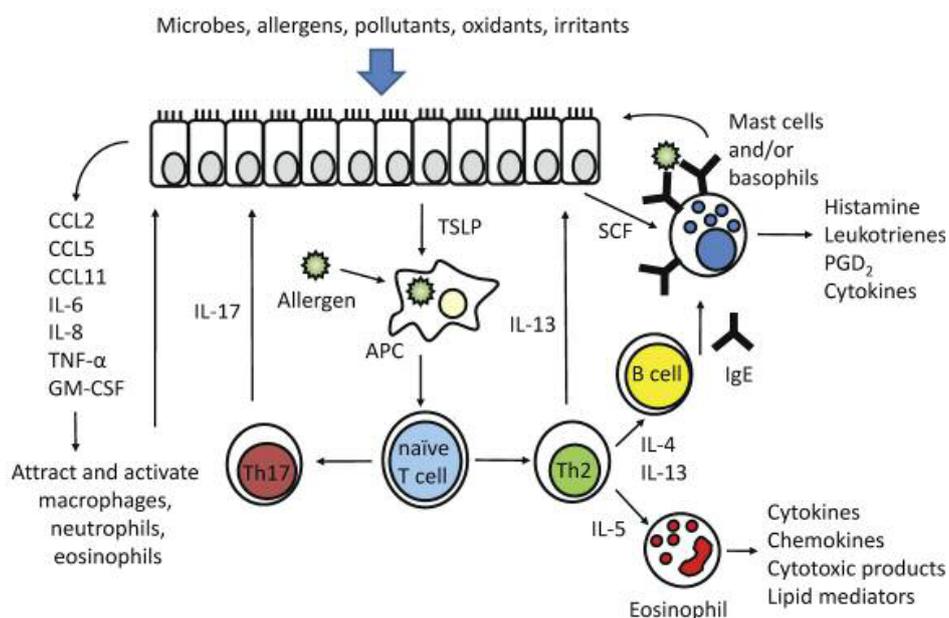


Ilustración 1. Patogenia del asma. Fuente: “The Inflammatory Response in the Pathogenesis of Asthma”, Faoud T. Ishmael, 2011.⁴

El primer paso en la patogénesis consiste en la inhalación de alérgenos, los cuales entrarán en contacto con el epitelio respiratorio donde serán endocitados por las células dendríticas. Estas células actúan presentando antígenos en su superficie a través del complejo mayor de histocompatibilidad⁵.

Las células dendríticas interactúan con linfocitos T vírgenes e inducen su diferenciación a linfocitos Th2 y Th17. El epitelio respiratorio juega un papel fundamental en este proceso, refutando así la idea que se tenía hace años de que únicamente cumplía una función de barrera física. Así pues, veremos que las células epiteliales respiratorias secretan una serie de mediadores que determinarán el tipo de respuesta inflamatoria que se llevará a cabo⁴.

Uno de estos mediadores es la linfopoyetina estromal tímica (TSLP), una citoquina que induce la liberación del ligando de quimiocina 17 (CCL17) y 22 (CCL22), por parte de las células dendríticas, con el fin de realizar el reclutamiento de células T. De igual modo, la TSLP aumenta la expresión del ligando OX40 (OX40L) para dirigir el proceso de diferenciación de células T hacia una respuesta alérgica⁴.

Por otra parte, el epitelio respiratorio también produce grandes cantidades de citoquinas inflamatorias como TNF- α , IL-1 β , e IL-6 que sirven para aumentar la liberación de citoquinas y quimiocinas así como para expandir el número de células inflamatorias⁶.

Otros de los mediadores secretados por las células epiteliales son el factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF), que prolonga la supervivencia de los eosinófilos y los neutrófilos, y, el factor de células madre (SCF), que aumenta la supervivencia y la activación de los mastocitos⁶.

Una vez finalizado el proceso de diferenciación de las células T vírgenes, cada subtipo específico de linfocito T cumplirá una serie de funciones concretas.

Los linfocitos Th17 secretan IL-17, corroborando así la idea que han demostrado diversos estudios de que sus niveles se encuentran elevados en pacientes asmáticos. La función que ejerce esta interleucina en el asma y en la enfermedad alérgica está en investigación⁷.

Los linfocitos Th2 producen una serie de citoquinas que van a ser las principales responsables de las manifestaciones clínicas del asma. Las citoquinas más importantes y que nos interesan de cara a este trabajo son: IL-5, IL-4 e IL-13.

IL-5 participa en la maduración y quimiotaxis de los eosinófilos, aumenta su supervivencia, su adhesión a células endoteliales, así como sus funciones efectoras⁸. La IL-3 y el GM-CSF también

influyen en la migración y maduración de estas células⁹⁻¹¹. Los eosinófilos, que se originan en la médula ósea, juegan un papel central en la patogénesis, así como en la severidad del asma¹². Su aumento provoca daños directos sobre el epitelio bronquial, además de broncoconstricción a través de la liberación de cisteinil leucotrienos².

La IL-4 promueve la producción de IgE a partir de las células B. Esta inmunoglobulina se une con alta afinidad a mastocitos y basófilos. Los mastocitos liberan productos granulados, eicosanoides y citoquinas, generando así una reacción inflamatoria además de una activación de células estructurales del epitelio bronquial, glándulas mucosas, células caliciformes y músculo liso de las vías respiratorias².

Las células Th2 y las células B específicas de alérgenos pueden diferenciarse en células de memoria, facilitando y acelerando las futuras respuestas alérgicas.

La IL-13 también aumenta la respuesta del músculo liso de las vías respiratorias y participa en la hipersecreción de moco².

Todos estos procesos generan un estado de inflamación persistente en la vía aérea que puede derivar en una serie de cambios estructurales como, por ejemplo, hiperplasia del músculo liso, fibrosis subepitelial, proliferación de vasos sanguíneos o infiltración de células inflamatorias.

d. Clasificación endotípica

El fenotipo se define como los rasgos observables de un individuo. El endotipo hace referencia al proceso biológico que explica las características del fenotipo¹³.

Clásicamente, los fenotipos del asma se clasificaban según los desencadenantes (alérgenos, ejercicio, infecciones...), presentación clínica o marcadores inflamatorios (eosinófilos o neutrófilos)¹⁴. El principal inconveniente de estas clasificaciones era que solamente recogían algunas de las múltiples variables que se asocian a la enfermedad, de manera que a la hora de instaurar un tratamiento se tenía que utilizar un mismo fármaco para pacientes con perfiles clínicos diferentes. Actualmente, se está empleando una clasificación endotípica que se basa en la distinción de dos mecanismos moleculares: Th2 bajo y Th2 alto.

Recientemente, se ha propuesto el término T2 en lugar de Th2. El motivo de este cambio en la nomenclatura se debe a que las IL-5 e IL-13 no son producidas únicamente por los linfocitos Th2, sino también por los mastocitos, eosinófilos, basófilos y los linfocitos innatos tipo 2 (ILC2)^{15, 16}.

Para catalogar a los pacientes en un grupo u otro se utilizan dos variables: los niveles de IgE total y de eosinófilos. Si el paciente presenta una $IgE \geq 100$ UI/L y ≥ 140 eosinófilos/ mm^3 se le clasificará como Th2 alto^{17, 18}; si, por el contrario, no cumple alguno de estos criterios se clasificará como Th2 bajo.

Dentro del endotipo Th2 alto se pueden distinguir dos grupos: de aparición temprana y de aparición tardía. El primero se asocia con mayor frecuencia a rinitis alérgica, atopia y dermatitis atópica; mientras que el segundo se relaciona más con sinusitis, pólipos nasales e intolerancia al AAS u otros AINE. El endotipo Th2 alto de aparición temprana presenta mayores niveles de IgE, mientras que el de aparición tardía se caracteriza por una mayor persistencia de eosinófilos en el esputo ($\geq 2\%$ del recuento celular total). Finalmente, otra diferencia entre ambos grupos es que la respuesta a corticoides suele ser inferior en el grupo de aparición temprana¹⁷.

Respecto al endotipo Th2 bajo, aunque se ha estudiado menos, se ha comprobado su relación con la enfermedad no atópica de aparición tardía así como con una peor respuesta al tratamiento con corticoides en relación al endotipo Th2 alto¹⁴. Además, este subgrupo se asocia con una enfermedad más benigna y con menor tasa de exacerbaciones¹⁹.

e. Terapias biológicas

Tal y como hemos comentado previamente, alrededor de un 10% de los pacientes asmáticos no logran controlar la enfermedad con los tratamientos habituales. A raíz de la necesidad de proporcionar alternativas terapéuticas a estos enfermos nacen los tratamientos biológicos, que son fármacos dirigidos contra mecanismos fisiopatológicos específicos.

Es en este punto donde cobra importancia el concepto de **medicina de precisión**, que consiste en el tratamiento y prevención de enfermedades teniendo en cuenta las características individuales de cada paciente (genes, entorno, estilo de vida...)²⁰. En el caso del asma, la medicina de precisión es importante puesto que evitaría el uso de tratamientos modificadores de la respuesta inmune, que son mucho más costosos y presentan mayor número de efectos adversos. Con ello se favorecerán unas mejores respuestas terapéuticas así como un incremento de la adhesión terapéutica¹⁴.

Esta revisión se centra en la comparación clínica de cinco anticuerpos monoclonales dirigidos contra tres dianas terapéuticas distintas: IL-5, IL-4 e IL-13. Así pues, con el fin de poder utilizarlos correctamente, es fundamental comprender y conocer los endotipos del asma.

Terapia anti-IL5

Mepolizumab y Reslizumab

Mepolizumab es un anticuerpo monoclonal IgG1 humanizado con amurina. Se trata del anti-IL5 más estudiado en el tratamiento del asma grave; además, fue el primer agente de su clase en ser probado en un ensayo clínico en el año 2000²¹.

Reslizumab es un anticuerpo monoclonal IgG4 humanizado murino. Su mecanismo de acción es muy similar al mepolizumab en lo que se refiere a la unión a IL-5.

Ambos fármacos están aprobados para uso clínico y están disponibles comercialmente en los Estados Unidos y Europa. Las pautas de la Iniciativa Global para el Asma de 2016 los incluyeron en sus recomendaciones como una opción adicional para pacientes de ≥ 12 años con asma eosinofílica grave no controlada²¹.

Benralizumab

Es un anticuerpo monoclonal humanizado que se une a la subunidad alfa del receptor IL-5 (IL-5R α). En noviembre de 2017, benralizumab fue aprobado por la Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos (FDA) y también recibió un dictamen favorable del Comité de Medicamentos de Uso Humano de la unión europea (CHMP) de la Agencia Europea de Medicamentos²¹.

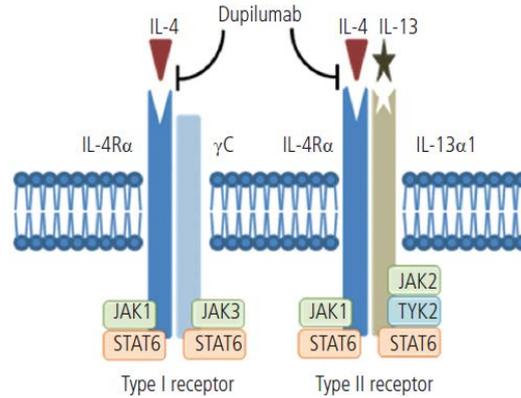
Tanto mepolizumab como reslizumab reducen las cifras de eosinófilos en sangre periférica pero no a nivel tisular. El benralizumab suple esta carencia a través de su mecanismo de acción, es decir, induce la apoptosis de las células que expresan el receptor de IL-5 (eosinófilos y sus células precursoras en la médula ósea y basófilos), de tal manera que consigue reducir el número de eosinófilos tanto en la sangre como en los tejidos²¹.

Terapia anti-IL4

Dupilumab

Es un anticuerpo monoclonal humanizado de tipo IgG4 que se une a la subunidad alfa del receptor de IL-4. Respecto a este receptor, es importante comentar que existen dos tipos²²:

- Tipo 1: formado por la cadena de IL-4 (IL-4R α) y una cadena γ (γ C). Solo puede activarse por la acción de la IL-4.
- Tipo 2: compuesto por la cadena IL4R α y la cadena $\alpha 1$ del receptor de IL-13 (IL-13R $\alpha 1$). Dada su estructura, se puede activar a través de la IL-4 y de la IL-13.



Il·lustració 2. Mecanisme de acció del dupilumab. Fuente: “Dupilumab: A New Paradigm for the Treatment of Allergic Diseases”, Sastre J., 2018²².

Muchas de las células que participan en las respuestas alérgicas de tipo Th2 (linfocitos B, eosinófilos, células dendríticas...) presentan estos receptores en su superficie. Esto explica el motivo por el que el dupilumab inhibe la producción de IgE por parte de los linfocitos B. Este fármaco está aprobado por la FDA para adultos con dermatitis atópica, pero no para el asma²¹.

Terapia anti-IL13

Tralokinumab

Se trata de un anticuerpo IgG4 que actúa neutralizando la IL-13 evitando la interacción de la interleucina con las subunidades $\alpha 1$ y $\alpha 2$ del receptor de IL-13²³. Esta interleucina juega un rol fundamental en las características patológicas del asma (producción de moco, hiperreactividad bronquial y deposición de colágeno)²².

En la página siguiente se muestra una imagen (Il·lustració 3) con las distintas vías moleculares de la inflamación mediada por linfocitos Th2 así como el mecanismo de acción de los distintos anticuerpos monoclonales en el tratamiento del asma. Se han rodeado en rojo los cinco anticuerpos que se estudian en esta revisión: mepolizumab, reslizumab, benralizumab, dupilumab y tralokinumab.

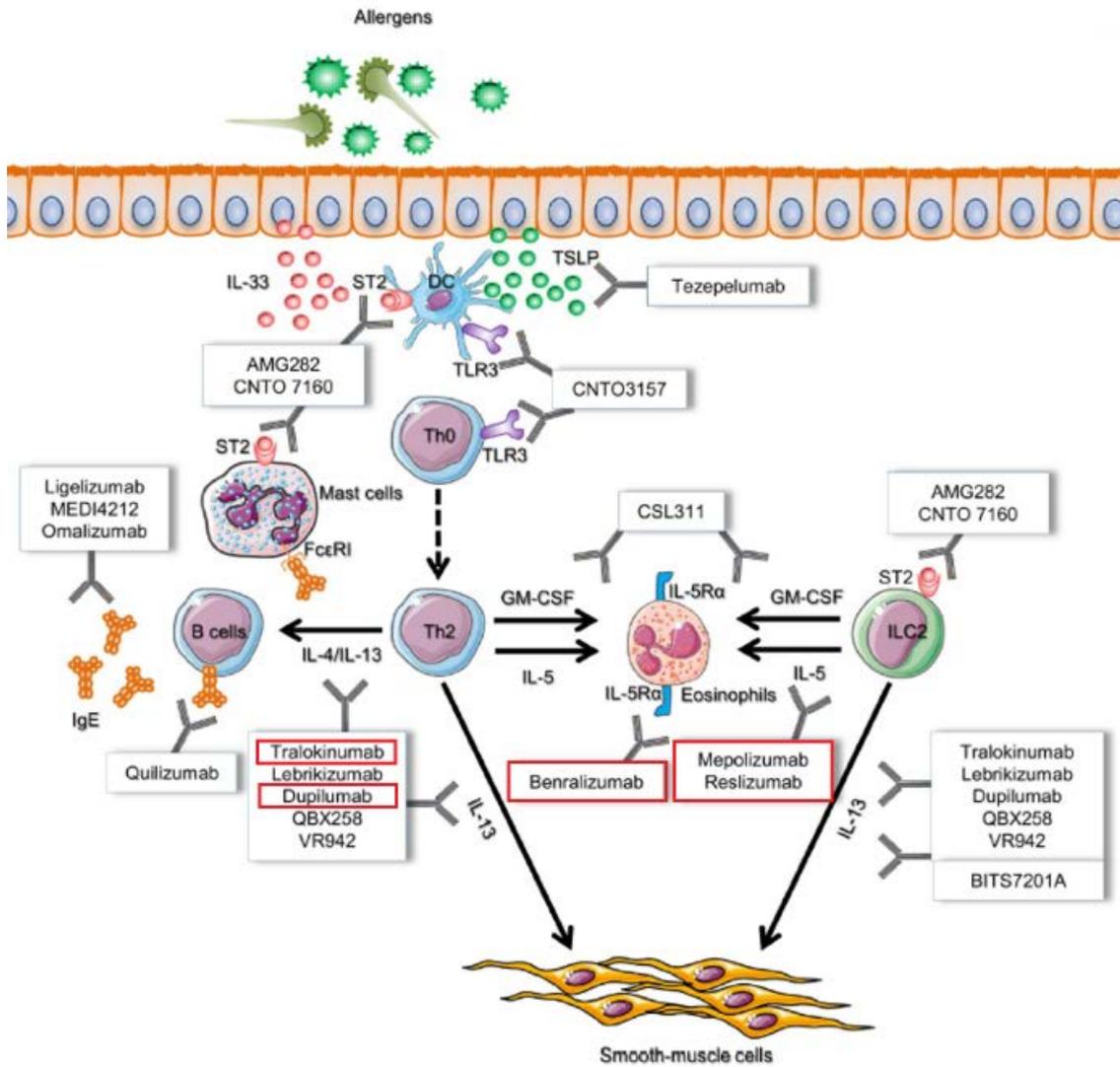


Ilustración 3. Anticuerpos monoclonales en el tratamiento del asma. Fuente: "Therapeutic antibodies: A new era in the treatment of respiratory diseases?", Secher T, 2018²⁴

f. Marcadores de respuesta al tratamiento

La American Thoracic Society (ATS) y la European Respiratory Society (ERS) recomiendan que los ensayos clínicos que estudian la repercusión de los fármacos biológicos sobre el control del asma deben evaluar sus resultados a través de unas medidas determinadas, como, por ejemplo, el control de los síntomas, el número de exacerbaciones, la función pulmonar o los efectos secundarios²⁵. Las tres primeras, que se explican a continuación, son las que utilizaremos en esta revisión para comparar la efectividad de los anticuerpos monoclonales comentados en el apartado anterior.

Las **exacerbaciones** son episodios de agravamiento de la situación basal del paciente que precisan de modificaciones en el tratamiento. Los pacientes presentan un empeoramiento tanto a nivel clínico como funcional, lo que en ocasiones podría provocar la necesidad de aumentar el tratamiento de mantenimiento durante al menos 3 días²⁶. Son responsables de la mayor parte de la morbilidad, la mortalidad y los costes de atención médica relacionados con el asma²⁵.

Podemos hablar de dos tipos de exacerbaciones: de instauración lenta (ocurren a lo largo de días o semanas) y de instauración rápida (ocurren en menos de 3 horas). Las primeras son las más frecuentes (>80%), generalmente están desencadenadas por infecciones o incumplimiento terapéutico, además, al igual que su instauración, presentan una respuesta lenta al tratamiento. Las exacerbaciones de instauración rápida se relacionan con alérgenos inhalados, fármacos o alimentos, y, generalmente, su respuesta al tratamiento es más rápida y efectiva²⁶.

La prueba de elección para la evaluación de la **función pulmonar** es la espirometría. Los parámetros más importantes que se determinan con ella son la capacidad vital forzada (FVC) y el volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV1). Estos valores dependen de factores externos como la edad o la etnia del paciente. Se considera que hay una obstrucción del flujo respiratorio cuando el cociente FEV1/FVC es menor de 0,7²⁶.

El FEV1 mide el volumen de aire exhalado por el paciente en un segundo tras una inspiración máxima. Se considera normal si el resultado es mayor del 80% del valor teórico; si es menor es indicativo de obstrucción. Es la medida de función pulmonar que se utiliza con mayor frecuencia por varias razones: es objetiva, reproducible y se asocia con el número de exacerbaciones²⁵.

En los pacientes con sospecha de asma y con un FEV1<80% del valor teórico se les realiza una prueba de broncodilatación. Consiste en administrar al paciente inhalaciones de salbutamol, o de su equivalente la terbutalina, y repetir la espirometría a los 15 minutos. Si el FEV1 que se obtiene es $\geq 12\%$ y ≥ 200 ml se dice que la prueba ha sido positiva²⁶. Esto es bastante

característico del asma; no obstante, un valor de FEV1 normal, así como una falta de respuesta al tratamiento broncodilatador, no excluye el diagnóstico de asma²⁵.

Respecto al **control de los síntomas**, se utilizan diferentes cuestionarios con el fin de estandarizar y clasificar de la manera más objetiva posible el manejo de la enfermedad. Entre estos cuestionarios podemos encontrar: Cuestionario de control del asma (ACQ), Prueba de control del asma (ACT) o el Cuestionario sobre la calidad de vida del asma (AQLQ).

En esta revisión hemos decidido utilizar el ACQ, un cuestionario de 7 preguntas sobre cinco tipos de síntomas (despertar nocturno, síntomas al despertar, limitación de la actividad, dificultad para respirar, sibilancias), el uso de broncodilatador de rescate y el FEV1. Existen versiones abreviadas de este cuestionario, una de ellas evalúa únicamente los síntomas (5 preguntas), mientras que la otra evalúa los síntomas y el FEV1 (6 preguntas).

Pese a estas pequeñas variaciones de un cuestionario a otro, se comprobó que los resultados de las mediciones con las distintas versiones son muy similares, y que, por lo tanto, se podían usar indistintamente en grandes ensayos clínicos sin que éste perdiese validez o requiriese de cambios en su interpretación²⁷. Se puntúa de 0 a 6 cada pregunta, de manera que las puntuaciones más altas representan un peor control del asma. La puntuación final se calcula como la media de los 7 ítems. Hablamos de asma bien controlada cuando $ACQ \leq 0,75$; asma parcialmente controlada si el resultado está entre 0,75 y 1,5 y, finalmente, consideraremos asma no controlada si $ACQ \geq 1,5$ ²⁶.

En el ANEXO 1 se muestra una imagen de un cuestionario ACQ.

g. Evaluación económica

Tal y como hemos comentado al principio de la introducción, un 10% de las personas asmáticas no responden al tratamiento habitual (corticoides inhalados y agonistas β_2 de acción prolongada). El cuidado sanitario de estos pacientes supone un elevado gasto económico, lo que ha conducido a una situación en la que se requieren alternativas terapéuticas eficaces para tratar la enfermedad. Entre estos nuevos tratamientos tenemos los anticuerpos monoclonales, no obstante, son tratamientos muy costosos cuyos precios se alejan mucho de los tratamientos habituales.

En el año 2018, la ICER (*Institute For Clinical And Economic Review*) realizó una revisión económica sobre cinco anticuerpos monoclonales empleados en el tratamiento del asma severa: omalizumab, mepolizumab, reslizumab, benralizumab y dupilumab.

Este informe demostró que los cinco fármacos reducían modestamente las exacerbaciones del asma y mejoraban la calidad de vida diaria. Sin embargo, sus precios distaban mucho en relación a los beneficios obtenidos, por lo que se necesitaría un descuento de al menos un 50% para que llegasen a ser realmente rentables²⁸.

h. Objetivos y pregunta de investigación

El objetivo de este trabajo es realizar una revisión actualizada de los ensayos clínicos que valoran la efectividad de los tratamientos biológicos en el asma severa eosinofílica. Para ello, hemos revisado los ensayos clínicos realizados con anticuerpos monoclonales con actividad anti-IL5 (mepolizumab, reslizumab, benralizumab), así como los tratamientos biológicos dirigidos contra la IL4 e IL-13 (dupilumab y tralokinumab) en pacientes diagnosticados de asma severa.

Todo ello, con el fin de responder a la siguiente pregunta:

¿Cuál de los siguientes anticuerpos monoclonales posee una mayor eficacia clínica en los pacientes con asma severa? ¿anti-IL5, anti-IL4 o anti-IL13?

MATERIALES Y MÉTODOS

La siguiente metodología fue realizada siguiendo las guías PRISMA (ANEXO 2).

a) Estrategia de búsqueda

La estrategia de búsqueda utilizada en los cinco fármacos ha sido la misma. A continuación, se muestra un ejemplo de la empleada con el mepolizumab:

- Búsqueda de los términos “asthma” y “mepolizumab” en la base de datos de Pubmed, Biblioteca Cochrane y ClinicalTrials.gov.
- Se acota la búsqueda a:
 - Los últimos 10 años (desde el 1 de enero de 2009 hasta la actualidad)
 - Ensayos escritos en inglés, francés o español.
 - Con texto completo disponible
 - Referencias catalogadas como ensayos clínicos
- Se analizan las referencias encontradas seleccionando aquellas que cumplen con los criterios de inclusión de nuestra revisión.

*Los diagramas de búsqueda para cada fármaco que esquematizan esta estrategia se encuentran más adelante, en el apartado de **RESULTADOS**.*

b) Criterios de inclusión

- Publicación en los últimos 10 años (01/01/2009 – Actualidad).
- Randomizados.
- Paralelos.
- Doble o triple ciego.
- Controlado por placebo.
- En fase 2 o 3 que estudien la eficacia terapéutica.
- Los resultados deben incluir al menos dos de los siguientes parámetros: análisis de los cambios en el número de exacerbaciones anuales, cambios en el FEV1 y control del asma mediante el test ACQ.

c) Criterios de exclusión

- No aleatorizados.
- Ensayos clínicos en fase 1.
- Ensayos no controlados por placebo.

d) Extracción de datos

Para representar de una manera más visual la información de los distintos ensayos clínicos (EC) se han creado unas tablas que muestran las principales características de los distintos estudios.

Entre los datos que podemos encontrar tenemos:

- **Autor, fecha y país:** autor principal, año de publicación y país donde se ha realizado el estudio.
- **Identificación:** número de registro específico (*NCT number*, en inglés) de cada ensayo clínico obtenido a partir de ClinicalTrials.gov
- **Título:** título original del ensayo clínico.
- **Fase del ensayo clínico:** los ensayos clínicos que hemos utilizado suelen ser en fase II o III. En la fase II se pretende informar sobre la eficacia del fármaco. Distinguimos entre fase IIa, donde se pretende conocer el intervalo de dosis para utilizar en la fase III; y la fase IIb, donde se analizan las diferentes pautas de tratamiento. En la fase III se evalúa la eficacia y seguridad en una muestra de pacientes más representativa que en la fase anterior.
- **Diseño del estudio:** todos los ensayos clínicos se han escogido en base a los criterios de inclusión comentados en el apartado anterior (randomizado, paralelo, doble o triple ciego, y controlado por placebo).
- **Participantes:** se indica el número total de pacientes que participaron en el estudio y se especifica cuántos recibieron placebo (Plc) y a cuántos se les administró el fármaco en estudio (Mepolizumab -Mep-; Reslizumab -Res-; Benralizumab -Benr-; Dupilumab -Dup-; Tralokinumab -Tral-). Asimismo, en estos últimos pacientes se señala la dosis que recibieron y la vía de administración.
- **Edad (media):** media de edad de los distintos grupos de participantes.
- **Sexo (% hombres):** porcentaje de varones por grupo de pacientes.
- **Fármaco, posología:** fármaco administrado, dosis, vía de administración, tiempo transcurrido entre dosis (Q2W: 2 semanas; Q4W: 4 semanas; Q8W: 8 semanas) y duración del tratamiento (en semanas o años). *Por ejemplo, "Benralizumab 20mg s.c. Q4W (12 sem)" correspondería a la administración subcutánea de una dosis de 20mg de benralizumab cada 4 semanas durante 12 semanas.*
- **Duración del estudio:** tiempo total transcurrido, incluye la duración del tratamiento, así como otros intervalos de tiempo, como, por ejemplo, el de observación.

- **Exacerbaciones (%):** se expresa la reducción/aumento (en porcentaje) del número de exacerbaciones en aquellos pacientes que recibieron el fármaco estudiado tomando como referencia los valores obtenidos en el grupo placebo. *Por ejemplo, si en el grupo placebo se registran 10 exacerbaciones, y, en el grupo que recibe el fármaco, 3 exacerbaciones, se expresa como que ha habido una “reducción del 70% en el número de exacerbaciones respecto al grupo placebo”.*
- **FEV1 (ml):** se expresa el aumento/reducción en mililitros del FEV1 en los pacientes que recibieron el fármaco estudiado tomando como referencia los valores obtenidos en el grupo placebo. Como en esta ocasión el FEV1 se expresa en valores absolutos no es necesario calcular ningún porcentaje. *Por ejemplo, si en el grupo placebo se registra una media de 200 ml de FEV1, y, en el grupo que recibe el fármaco, una media de 350 ml de FEV1, se dice que “el FEV1 ha aumentado 150 ml respecto al grupo placebo”.*
- **Control del asma:** se expresa la reducción/aumento de la puntuación obtenida a través del cuestionario ACQ. Al igual que antes, se trata de valores absolutos, por lo que no es necesario calcular ningún porcentaje. *Poniendo un ejemplo, si en el grupo placebo se obtiene una puntuación media de 0’8 en el ACQ, y, en el grupo que recibe el fármaco, una puntuación de 0’3, diremos que “la puntuación en el cuestionario ACQ se redujo 0,5 puntos respecto al grupo que recibió placebo”.*

e) Evaluación de la calidad de los estudios

Para evaluar la calidad de los estudios nos hemos basado en el Manual Cochrane 5.1.0. (Parte 2: Métodos generales para las revisiones Cochrane). El objetivo de dicha evaluación es centrarse en el riesgo de sesgo de los distintos ensayos clínicos utilizados, con el fin de evitar una sobre o subestimación de los verdaderos efectos de la intervención. Para ello, utilizamos una tabla de “riesgo de sesgo” a través de la cual se valoran varios aspectos específicos de cada estudio: generación de la secuencia aleatoria, ocultación de la secuencia de asignación, cegamiento (de pacientes, investigadores y evaluadores), datos de resultados incompletos y notificación selectiva de los resultados (reporte selectivo). La evaluación de estos ítems incluye la respuesta a una pregunta, donde “Sí” indicaría un bajo riesgo; “No” indicaría un alto riesgo, y “Poco claro” indicaría que existe falta de información y que por lo tanto el riesgo de sesgo es indefinido²⁹.

*La tabla de riesgo de sesgo (Tabla 6) se muestra al final del apartado de **RESULTADOS**.*

RESULTADOS

a) Resultados de la búsqueda bibliográfica

En primer lugar, se presenta la estrategia de búsqueda bibliográfica de cada uno de los anticuerpos monoclonales revisados a partir de unos diagramas de flujos (*Ilustraciones 4 a 8*). En la parte superior del diagrama están indicados las palabras clave, así como los operadores booleanos utilizados; a continuación, fuimos reduciendo el número de artículos encontrados tras ir aplicando sucesivamente los criterios explicados con anterioridad:

- Artículos de los 10 últimos años
- Escritos en inglés, francés o español
- Con texto completo disponible
- Catalogados como ensayos clínicos
- Que cumplan nuestros criterios de inclusión

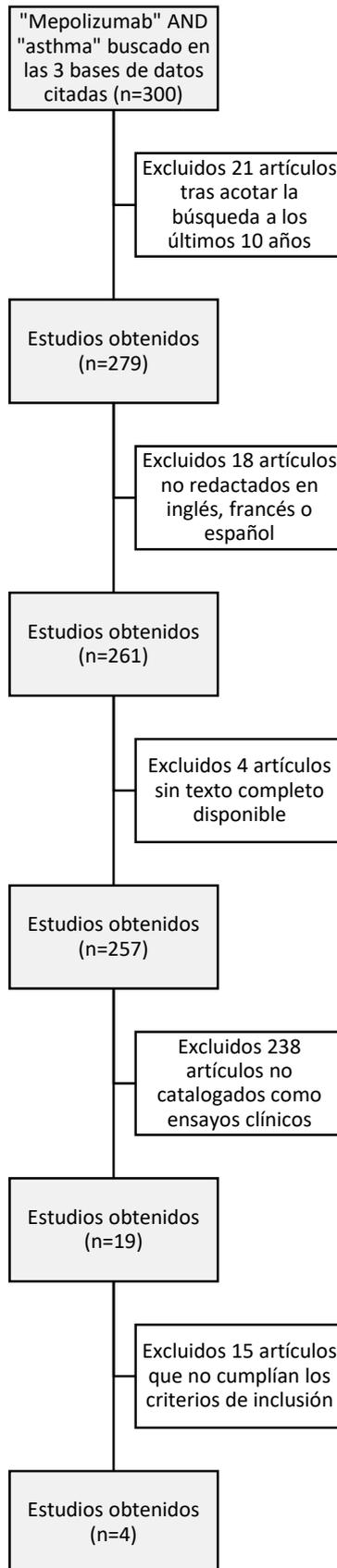


Ilustración 4. Diagrama de búsqueda del mepolizumab

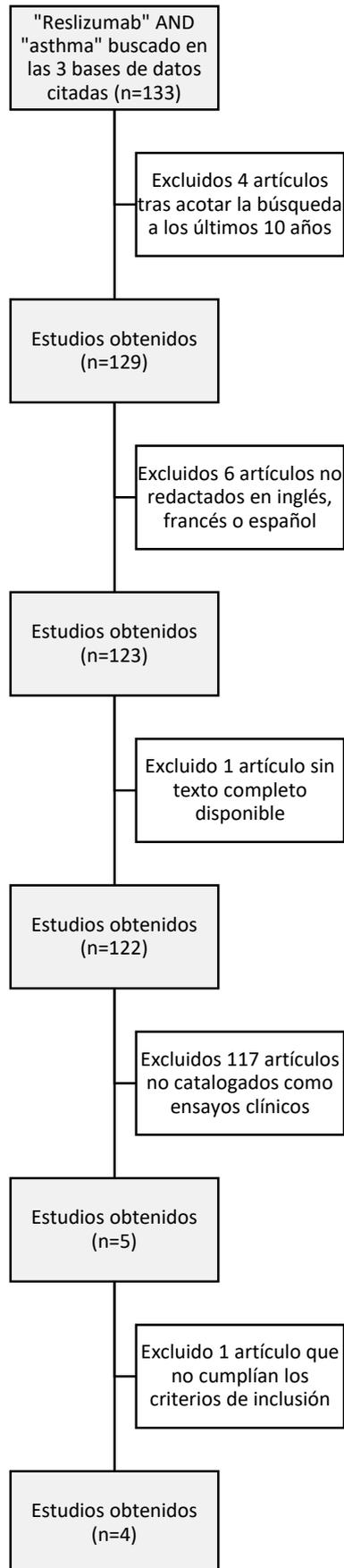


Ilustración 5. Diagrama de búsqueda del reslizumab

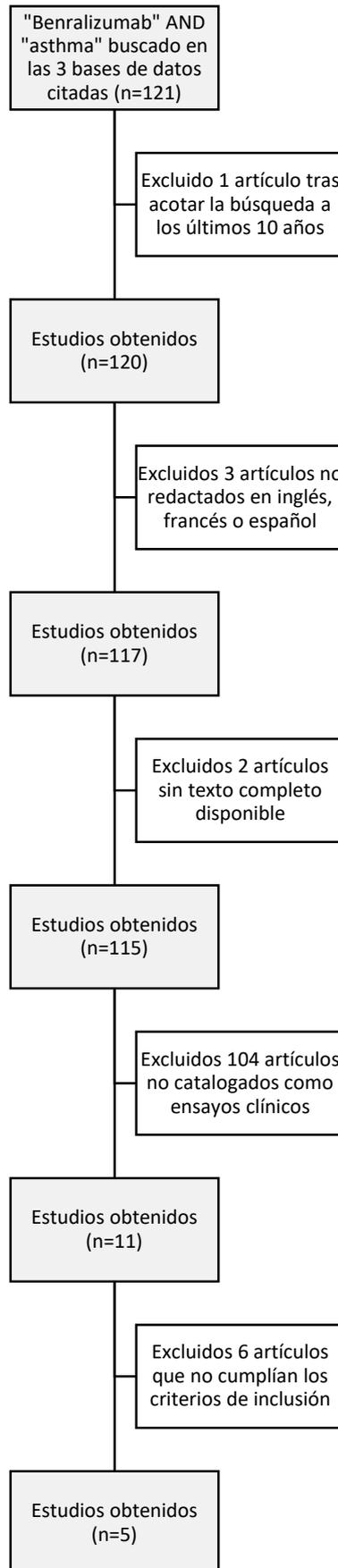


Ilustración 6. Diagrama de búsqueda del benralizumab

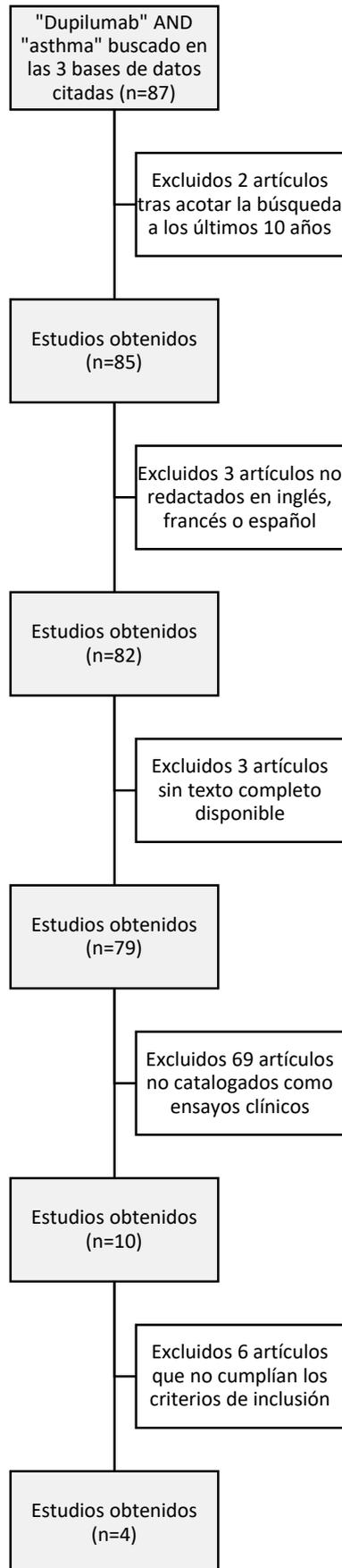


Ilustración 7. Diagrama de búsqueda del dupilumab.

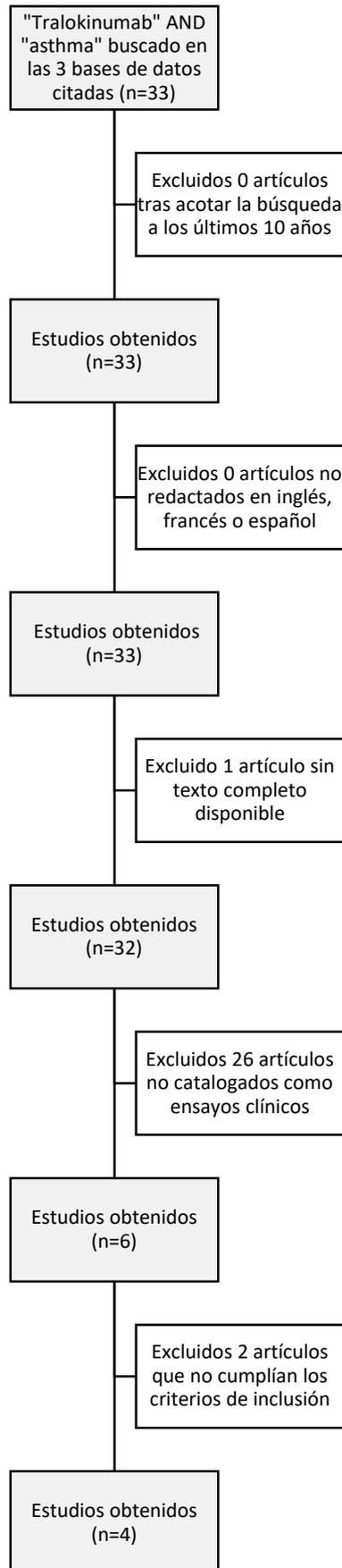


Ilustración 8. Diagrama de búsqueda del tralokinumab

b) Características de los ensayos estudiados

En este apartado se presentan las tablas con las principales características de los distintos ensayos clínicos (*Tablas 1 a 5*).

Posteriormente, se muestra unos breves resúmenes sobre cada uno de estos ensayos donde se explican las características más importantes, así como los resultados obtenidos.

MEPOLIZUMAB

Autor, Fecha, País	Identificación	Título	Fase del EC	Diseño del estudio	Participantes	Edad (media)	Sexo (% hombres)	Fármaco posología	Duración del estudio	Exacerbaciones (-%)	FEV ₁ (ml) Far. vs Plc	Control del asma (Test ACQ)
Pavord et al 2012³⁰ USA	NCT0100506 DREAM	Dose ranging efficacy and safety with mepolizumab in severe asthma	Fase 2	Randomizado Paralelo Doble Ciego Controlado por placebo Multicéntrico	616 pacientes asma eosinofílica grave Plc= 155 Mep 75 mg i.v = 153 Mep 250 mg i.v = 152 Mep 750 mg i.v = 156	12 a 74 años Plc = 46.4 Mep 75 mg = 50.2 Mep 250 mg = 49.4 Mep 750 mg = 48.6	Plc = 37% Mep 75 mg = 32% Mep 250 mg =39% Mep 750 mg =40%	Mepolizumab 75 mg i.v. Q4W (52 sem)	2 años	El número de exacerbaciones se redujo un 48% respecto al grupo que recibió placebo.	El FEV ₁ aumentó 61 ml respecto al grupo que recibió placebo	La puntuación en el cuestionario ACQ se redujo 0,16 puntos respecto al grupo que recibió placebo
Bel et al. 2014³¹ USA	NCT01691508 SIRIUS	Mepolizumab steroid-sparing study in subjects with severe refractory asthma	Fase 3	Randomizado Paralelo Doble Ciego Controlado por placebo Multicéntrico	135 pacientes asma eosinofílica grave Plc = 66 Mep =69	Mayores de 12 años Plc = 50 Mep = 50	Plc =55% Mep = 36%	Mepolizumab 100 mg s.c. Q4W (20 sem)	20 sem. de tratamiento + 12 sem. seguimiento.	El número de exacerbaciones se redujo un 32% respecto al grupo que recibió placebo.	El FEV ₁ aumentó 114 ml respecto al grupo que recibió placebo	La puntuación en el cuestionario ACQ se redujo 0,52 puntos respecto al grupo que recibió placebo
Ortega et al. 2017³² USA	NCT01691521 MENSA	Efficacy and safety study of mepolizumab adjunctive therapy in subjects with severe uncontrolled refractory asthma	Fase 3	Randomizado Paralelo Doble Ciego Controlado por placebo Multicéntrico	576 pacientes asma eosinofílica grave Plc = 191 Mep iv. 75mg = 191 Mep.sc 100mg=194	12 a 84 años Plc = 49 Mep iv. 75mg = 50 Mep.sc 100mg = 51	Plc = 44% Mep iv. 75mg = 45% Mep.sc 100mg=40%	Mepolizumab 100 mg s.c. Q4W (32 sem)	32 sem. de tratamiento + 8 sem. seguimiento.	Con 100mg vía s.c. el número de exacerbaciones se redujo un 53% respecto al grupo que recibió placebo. Con 75 mg vía i.v. la reducción fue de un 47% respecto al grupo placebo	Con 100mg vía s.c. el FEV ₁ aumentó 98 ml respecto al grupo que recibió placebo. Con 75 mg vía i.v. el aumento fue de 100 ml respecto al grupo placebo	Con 100mg vía s.c. la puntuación en el cuestionario ACQ se redujo 0,44 puntos respecto al grupo que recibió placebo Con 75 mg vía i.v. la reducción fue de 0,42 puntos respecto al grupo placebo
Chupp et al. 2017³³ USA	NCT02281318 MUSCA	Efficacy and safety study of mepolizumab adjunctive therapy in participants with severe eosinophilic asthma on markers of asthma control	Fase 3	Randomizado Paralelo Doble Ciego Controlado por placebo Multicéntrico	551 pacientes asma eosinofílica grave Plc = 277 Mep = 274	Mayores de 12 años Plc = 52.1 Mep = 49.8	Plc = 36% Mep = 46%	Mepolizumab 100 mg s.c. Q4W (24 sem)	18 meses	El número de exacerbaciones se redujo un 58% respecto al grupo que recibió placebo	El FEV ₁ aumentó 120 ml respecto al grupo que recibió placebo	La puntuación en el cuestionario ACQ se redujo 0,40 puntos respecto al grupo que recibió placebo

Tabla 1. Resultados mepolizumab

RESLIZUMAB

Autor, Fecha, País	Identificación	Título	Fase del EC	Diseño del estudio	Participantes	Edad (media)	Sexo (% hombres)	Fármaco posología	Duración del estudio	Exacerbaciones (%)	FEV ₁ (ml) Far. vs Plc	Control del asma (Test ACQ)
Castro et al 2011³⁴ USA	NCT00587288	Efficacy and safety of reslizumab to treat poorly controlled asthma	Fase 2	Randomizado Paralelo Doble Ciego Controlado por placebo Multicéntrico	106 pacientes asma eosinofílica grave Plc = 53 Res = 53	18 a 75 años Plc = 45.8 Res = 44.9	Plc = 45% Res = 36%	Reslizumab 3 mg/kg i.v. Q4W (15 sem)	2 años 15 sem de tratamiento	El número de exacerbaciones se redujo un 42% respecto al grupo que recibió placebo	El FEV ₁ aumentó 260 ml respecto al grupo que recibió placebo	La puntuación en el cuestionario ACQ se redujo 0,40 puntos respecto al grupo que recibió placebo
Castro et al 2015³⁵ USA	NCT01285323	A study to evaluate the efficacy and safety of reslizumab in patients with eosinophilic asthma	Fase 3	Randomizado Paralelo Doble Ciego Controlado por placebo Multicéntrico	<u>Estudio 1:</u> 489 pacientes asma eosinofílica grave Plc = 244 Res = 245 <u>Estudio 2:</u> 464 pacientes asma eosinofílica grave Plc = 232 Res = 232	12 a 75 años <u>Estudio 1:</u> Plc = 49 Res = 48 <u>Estudio 2:</u> Plc = 48 Res = 48	<u>Estudio 1:</u> Plc = 34% Res = 42% <u>Estudio 2:</u> Plc = 35% Res = 38%	Reslizumab 3 mg/kg i.v. Q4W (52 sem)	3 años.	El número de exacerbaciones se redujo un 54% respecto al grupo que recibió placebo	El FEV ₁ aumentó 120 ml respecto al grupo que recibió placebo	La puntuación en el cuestionario ACQ se redujo 0,23 puntos respecto al grupo que recibió placebo
Corren et al. 2016³⁶ USA	NCT01508936	Study to evaluate the efficacy and safety of reslizumab treatment in patients with moderate to severe asthma	Fase 3	Randomizado Paralelo Doble Ciego Controlado por placebo Multicéntrico	488 pacientes asma eosinofílica grave. Se distinguió a los pacientes según la cifra de eosinófilos (≤400 y ≥400) Plc = 95 (76 + 19) Res = 393 (316 + 77)	18 a 65 años Plc= 45.1 Res= 44.9	Plc = 45% Res = 34%	Reslizumab 3 mg/kg i.v. Q4W (16 sem)	18 meses.	NC	En pacientes con ≥400 eosinófilos/μl , el FEV ₁ aumentó 270 ml respecto al grupo que recibió placebo En pacientes con ≤400 eosinófilos/μl, el FEV ₁ aumentó 33 ml respecto al grupo que recibió placebo	En pacientes con ≥400 eosinófilos/μl la puntuación en el cuestionario ACQ se redujo 0,49 puntos respecto al grupo que recibió placebo En pacientes con ≤400 eosinófilos/μl la puntuación en el cuestionario ACQ se redujo 0,12 puntos respecto al grupo que recibió placebo
Bjerner et al. 2016³⁷ USA	NCT01270464	A study to evaluate the efficacy and safety of reslizumab (0.3 or 3.0 mg/kg) as treatment for patients (12-75 years) with eosinophilic asthma	Fase 3	Randomizado Paralelo Doble Ciego Controlado por placebo Multicéntrico	315 pacientes asma eosinofílica grave Plc = 105 Res 3.0mg/kg =106 Res 0.3mg/kg =104	12 a 75 años Plc = 44.2 Res.3.0mg/kg=43 Res.0.3mg/kg=44 Plc = 44	Plc= 41% Res.3.0mg/kg=42% Res.0.3mg/kg=43%	Reslizumab 3 mg/kg i.v. Q4W (16 sem)	21 meses	NC	En los pacientes con reslizumab 3 mg/kg i.v. el FEV ₁ aumentó 160 ml respecto al grupo que recibió placebo. En aquellos que recibieron reslizumab 0.3mg/kg el FEV ₁ aumentó 115 ml respecto al placebo	En los pacientes con reslizumab 3 mg/kg i.v la puntuación en el cuestionario ACQ se redujo 0,35 puntos respecto al grupo que recibió placebo. En aquellos que recibieron reslizumab 0.3mg/kg la puntuación en el cuestionario ACQ se redujo 0,22 puntos respecto al grupo que recibió placebo.

Tabla 2. Resultados reslizumab

BENRALIZUMAB

Autor, Fecha, País	Identificación	Título	Fase del EC	Diseño del estudio	Participantes	Edad (media)	Sexo (% hombres)	Fármaco posología	Duración del estudio	Exacerbaciones (-%)	FEV ₁ (ml) Far. vs Plc	Control del asma (Test ACQ)
Castro et al 2014 ³⁸ USA	NCT01238861	Study to evaluate the efficacy and safety of MEDI-563 in adults with uncontrolled asthma	Fase 2	Randomizado Paralelo Doble Ciego Controlado por placebo Multicéntrico	606 pacientes <u>A. eosinofílica</u> :324 - Plc = 80 - Benr 2mg = 81 - Benr 20mg = 81 - Benr 100mg = 82 <u>A. no eosinofílica</u> :282 - Plc = 142 - Benr 100mg = 140	18 a 75 años <u>A. eosinofílica</u> - Plc = 45.6 - Benr 2mg = 47.1 - Benr 20mg = 46.6 - Benr 100mg = 47.8 <u>A. no eosinofílica</u> : - Plc = 50 - Benr 100mg = 50	<u>A. eosinofílica</u> - Plc = 34% - Benr 2mg=28% - Benr 20mg=41% - Benr 100mg=27% <u>A. no eosinofílica</u> : - Plc = 30% - Benr 100mg=30%	Benralizumab 20 mg sc Q4W (12 sem) + 20 mg sc Q8W (1 año)	15 meses	En los pacientes con asma eosinofílica el nº de exacerbaciones se redujo un 36% respecto al grupo que recibió placebo. En los pacientes con asma no eosinofílica la reducción fue de un 22% respecto al grupo que recibió placebo	En los pacientes con asma eosinofílica el FEV ₁ aumentó 150 ml respecto al grupo que recibió placebo. En los pacientes con asma no eosinofílica el aumento fue de 70 ml respecto al grupo que recibió placebo	En los pacientes con asma eosinofílica la puntuación en el cuestionario ACQ se redujo 0,36 puntos respecto al grupo que recibió placebo En los pacientes con no asma eosinofílica la puntuación en el cuestionario ACQ se redujo 0,31 puntos respecto al grupo que recibió placebo
Bleeker et al 2016 ³⁹ USA	NCT01928771 SIROCCO	Efficacy and safety study of benralizumab added to high dose inhaled corticosteroid plus LABA in patients with uncontrolled asthma	Fase 3	Randomizado Paralelo Doble Ciego Controlado por placebo Multicéntrico	1204 pacientes asma eosinofílica grave. Para cada grupo se dividió a los pacientes según su cifra de eosinófilos (≥300 y ≤300): - Plc = 407 (267+140) - Benr 30mg Q4W = 399 (275+124) - Benr 30mg Q8W = 398 (267+131)	12 a 75 años - Plc = 48.7 - Benr 30mg Q4W = 50.1 - Benr 30mg Q8W = 47.6	- Plc = 34% - Benr 30mg Q4W = 31% - Benr 30mg Q8W = 37%	Benralizumab 30 mg sc Q8W (48 sem)	18 meses	En pacientes con ≥300 eosinófilos/μl , el número de exacerbaciones se redujo un 51% respecto al grupo que recibió placebo. En pacientes con ≤300 eosinófilos/μl la reducción fue del 17%	En pacientes con ≥300 eosinófilos/μl , el FEV ₁ aumentó 159 ml respecto al grupo que recibió placebo En pacientes con ≤300 eosinófilos/μl, el FEV ₁ aumentó 102 ml respecto al grupo que recibió placebo	En pacientes con ≥300 eosinófilos/μl la puntuación en el cuestionario ACQ se redujo 0,29 puntos respecto al grupo que recibió placebo En pacientes con ≤300 eosinófilos/μl la puntuación en el cuestionario ACQ se redujo 0,22 puntos respecto al grupo que recibió placebo
Fitzgerald et al. 2016 ⁴⁰ USA	NCT01914757 CALIMA	Study to evaluate the efficacy and safety of benralizumab in adults patients with mild to moderate persistent asthma	Fase 3	Randomizado Paralelo Doble Ciego Controlado por placebo Multicéntrico	1205 pacientes asma eosinofílica grave. Para cada grupo se dividió a los pacientes según su cifra de eosinófilos (≥300 y ≤300): - Plc = 370 (248+122) - Benr 30mg Q4W = 357 (241+116) - Benr 30mg Q8W = 364 (239+125)	18 a 75 años - Plc = 48.8 - Benr 30mg Q4W = 50 - Benr 30mg Q8W = 49	- Plc = 40% - Benr 30mg Q4W = 36% - Benr 30mg Q8W = 38%	Benralizumab 30 mg sc Q8W (56 sem)	19 meses	En pacientes con ≥300 eosinófilos/μl , el número de exacerbaciones se redujo un 28% respecto al grupo que recibió placebo. En pacientes con ≤300 eosinófilos/μl la reducción fue del 40%	En pacientes con ≥300 eosinófilos/μl , el FEV ₁ aumentó 116 ml respecto al grupo que recibió placebo En pacientes con ≤300 eosinófilos/μl, el FEV ₁ disminuyó 15 ml respecto al grupo que recibió placebo	En pacientes con ≥300 eosinófilos/μl la puntuación en el cuestionario ACQ se redujo 0,24 puntos respecto al grupo que recibió placebo En pacientes con ≤300 eosinófilos/μl la puntuación en el cuestionario ACQ permaneció igual respecto al grupo que recibió placebo
Nair et al. 2017 ⁴¹ USA	NCT02075255	Efficacy and safety of benralizumab to reduce OCS use in patients with uncontrolled asthma on high dose inhaled corticosteroid plus LABA on chronic OCS therapy	Fase 3	Randomizado Paralelo Doble Ciego Controlado por placebo Multicéntrico	220 pacientes - Plc = 75 - Benr 30mg Q4W = 72 - Benr 30mg Q8W = 73	18 a 75 años - Plc = 49.9 - Benr 30mg Q4W = 50.2 - Benr 30mg Q8W = 52.9	- Plc = 36% - Benr 30mg Q4W = 44% - Benr 30mg Q8W = 36%	Benralizumab 30 mg sc Q8W (28 sem)	2 años y 6 meses	En los pacientes con asma eosinofílica el número de exacerbaciones se redujo un 70% respecto al grupo que recibió placebo.	En los pacientes con asma eosinofílica el FEV ₁ aumentó 222 ml respecto al grupo que recibió placebo	En los pacientes con asma eosinofílica la puntuación en el cuestionario ACQ se redujo 0,55 puntos respecto al grupo que recibió placebo
Ferguson et al. 2017 ⁴² USA	NCT02322775	A study to evaluate the efficacy and safety of reslizumab (0.3 or 3.0 mg/kg) as treatment for patients (12-75 years) with eosinophilic asthma	Fase 3	Randomizado Paralelo Doble Ciego Controlado por placebo Multicéntrico	211 pacientes asma eosinofílica grave. - Plc = 105 - Benr = 106	12 a 75 años - Plc = 51.1 - Benr = 48.3	- Plc = 36% - Benr = 42%	Benralizumab 30 mg sc Q4W (12 sem)	8 meses	En los pacientes con asma eosinofílica el nº de exacerbaciones se redujo un 50% respecto al grupo que recibió placebo.	En los pacientes con asma eosinofílica el FEV ₁ aumentó 216 ml respecto al grupo que recibió placebo.	En los pacientes con asma eosinofílica la puntuación en el cuestionario ACQ se redujo 0,17 puntos respecto al grupo que recibió placebo

Tabla 3. Resultados benralizumab

DUPILUMAB

Autor, Fecha, País	Identificación	Título	Fase del EC	Diseño del estudio	Participantes	Edad (media)	Sexo (% hombres)	Fármaco posología	Duración del estudio	Exacerbaciones (-%)	FEV ₁ (ml) Far. vs Plc	Control del asma (Test ACQ)
Wenzel et al 2013 ⁴³ USA	NCT01312961	Efficacy, safety and tolerability of Dupilumab in patients with persistent moderate to severe eosinophilic asthma	Fase 2	Randomizado Paralelo Doble Ciego Controlado por placebo Multicéntrico	104 pacientes asma eosinofílica - Plc = 52 - Dup = 52	18 a 65 años - Plc = 41,6 - Dup = 37,8	- Plc = 50% - Dup = 50%	Dupilumab 300 mg sc Q1W (12 sem)	18 meses	El número de exacerbaciones se redujo un 87% respecto al grupo que recibió placebo	El FEV ₁ aumentó 270 ml respecto al grupo que recibió placebo	La puntuación en el cuestionario ACQ se redujo 0,73 puntos respecto al grupo que recibió placebo
Wenzel et al 2016 ⁴⁴ USA	NCT01854047	An evaluation of Dupilumab in patients with moderate to severe uncontrolled asthma	Fase 2	Randomizado Paralelo Doble Ciego Controlado por placebo Multicéntrico	776 pacientes asma eosinofílica grave. Para cada grupo se dividió a los pacientes según su cifra de eosinófilos (≥ 300 y ≤ 300) Plc = 158 (68+90) Dup 200mg Q4W = 154 (62+92) Dup 300mg Q4W = 157 (66+91) Dup 200mg Q2W = 150 (65+85) Dup 300mg Q2W = 157 (64+93) Pacientes con ≥ 300 eosinófilos/ μ l = 325 Pacientes con ≤ 300 eosinófilos/ μ l = 451	Mayores de 18 años Global = 48.6	Global=37%	Dupilumab 200 mg sc Q2W (24 sem)	2 años.	En pacientes con ≥ 300 eosinófilos/μl , el número de exacerbaciones se redujo un 71.2% respecto al grupo que recibió placebo. En pacientes con ≤ 300 eosinófilos/ μ l la reducción fue del 67.6% respecto al grupo que recibió placebo.	En pacientes con ≥ 300 eosinófilos/μl , el FEV ₁ aumentó 260 ml respecto al grupo que recibió placebo En pacientes con ≤ 300 eosinófilos/ μ l, el FEV ₁ aumentó 150 ml respecto al grupo que recibió placebo	En pacientes con ≥ 300 eosinófilos/μl la puntuación en el cuestionario ACQ se redujo 0,42 puntos respecto al grupo que recibió placebo En pacientes con ≤ 300 eosinófilos/ μ l la puntuación en el cuestionario ACQ se redujo 0,33 puntos respecto al grupo que recibió placebo
Castro et al. 2018 ⁴⁵ USA	NCT02414854 QUEST	Evaluation of Dupilumab in patients with persistent asthma (Liberty Asthma Quest)	Fase 3	Randomizado Paralelo Doble Ciego Controlado por placebo Multicéntrico	947 pacientes asma persistente, según el número de eosinófilos/ μ l: (Plc = 317; Dup = 630) ≥ 300: - Plc: 148 - Dup: 264 ≥ 150 - < 300: - Plc: 84 - Dup: 173 < 150: - Plc: 85 - Dup: 193	Mayores de 12 años - Plc = 48,2 - Dup = 47,9	- Plc=37.5% - Dup=38.7%	Dupilumab 200 mg sc Q2W (52 sem)	2 años y 3 meses.	La reducción del número de exacerbaciones en pacientes que recibieron dupilumab y tenían ≥ 300 eosinófilos fue de un 65.8% ; en los que tenían entre 150 y 300 eosinófilos fue de un 35.6% , y, en los que tenían menos de 150 eosinófilos fue de un 7.8%	El aumento del FEV ₁ en pacientes que recibieron dupilumab y tenían ≥ 300 eosinófilos fue de 210 ml ; en los que tenían entre 150 y 300 eosinófilos fue de un 110 ml ; y, en los que tenían menos de 150 eosinófilos fue de un 60 ml .	La puntuación en el cuestionario ACQ se redujo 0,39 puntos respecto al grupo que recibió placebo. <i>*No se especifican diferencias entre los grupos de pacientes en función de su número de eosinófilos.</i>
Rabe et al. 2018 ⁴⁶ USA	NCT02528214 VENTURE	Evaluation of Dupilumab in patients with severe steroid dependent asthma	Fase 3	Randomizado Paralelo Doble Ciego Controlado por placebo Multicéntrico	210 pacientes asma eosinofílica grave - Plc: 107 - Dup: 103	Mayores de 12 años - Plc: 50.7 - Dup: 51.9	- Plc: 39% - Dup: 40%	Dupilumab 300 mg sc Q2W (24 sem)	2 años	En los pacientes con asma eosinofílica el número de exacerbaciones se redujo un 59% respecto al grupo que recibió placebo.	El FEV ₁ aumentó 220 ml respecto al grupo que recibió placebo	La puntuación en el cuestionario ACQ se redujo 0,47 puntos respecto al grupo que recibió placebo

Tabla 4. Resultados dupilumab

TRALOKINUMAB

Autor, Fecha, País	Identificación	Título	Fase del EC	Diseño del estudio	Participantes	Edad (media)	Sexo (% hombres)	Fármaco posología	Duración del estudio	Exacerbaciones (-%)	FEV ₁ (ml) Far. vs Plc	Control del asma (Test ACQ)
Piper et al 2013⁴⁷ Bulgaria	NCT00873860	Study to evaluate the safety and efficacy of CAT-354	Fase 2	Randomizado Paralelo Doble ciego Controlado por placebo Multicéntrico	194 pacientes con asma severa: - Plc: 48 - Tral 150mg: 47 - Tral 300mg: 51 - Tral 600mg: 48	18 a 65 años - Plc: 47.2 - Tral 150mg: 43.4 - Tral 300mg: 48.7 - Tral 600mg: 49.8	- Plc: 31.3% - Tral 150mg: 59.6% - Tral 300mg: 29.4% - Tral 600mg: 41.7%	Tralokinumab 600 mg sc Q2W (12 sem)	15 meses	El número de exacerbaciones se redujo un 60% respecto al grupo que recibió placebo. <i>*No se especifican diferencias entre las distintas dosis.</i>	En los pacientes que recibieron tralokinumab 600mg el FEV ₁ aumentó 200 ml ; con tralokinumab 300mg el FEV ₁ aumentó 150 ml, y con tralokinumab 150mg el FEV ₁ aumentó 90 ml. (Siempre respecto al grupo placebo)	En los pacientes que recibieron tralokinumab 600mg la puntuación en el cuestionario ACQ se redujo 0,25 puntos ; con tralokinumab 300mg el ACQ disminuyó 0,09 puntos, y, con tralokinumab 150mg el ACQ disminuyó 0,12 puntos. (Siempre respecto al grupo placebo)
Brightling et al 2015⁴⁸ USA	NCT01402986	A safety and efficacy study of tralokinumab in adults with asthma	Fase 2	Randomizado Paralelo Doble ciego Controlado por placebo Multicéntrico	452 pacientes con asma severa: - Plc: 151 - Tral Q2W: 150 - Tral Q4W: 151	18 a 75 años - Plc: 50.3 - Tral Q2W: 49.7 - Tral Q4W: 50.5	- Plc: 36% - Tral Q2W: 33% - Tral Q4W: 34%	Tralokinumab 300 mg sc Q2W (24 sem)	2 años	En los pacientes que recibieron tralokinumab Q2W el número de exacerbaciones disminuyó un 6% , y, en los que recibieron tralokinumab Q4W aumentó un 2%. (Siempre respecto al placebo)	En los pacientes que recibieron tralokinumab Q2W el FEV ₁ aumentó 130 ml , y, en los que recibieron tralokinumab Q4W el FEV ₁ aumentó 50 ml. (Siempre respecto al placebo)	En los pacientes que recibieron tralokinumab Q2W la puntuación del ACQ disminuyó 0,19 puntos , y, en los que recibieron tralokinumab Q4W el ACQ disminuyó 0,13 puntos. (Siempre respecto al placebo)
Russel et al. 2018⁴⁹ USA	NCT02449473	Study to Evaluate Efficacy & Safety of Tralokinumab in Subjects With Asthma Inadequately Controlled on Corticosteroids	Fase 2	Randomizado Paralelo Doble ciego Controlado por placebo Multicéntrico	79 pacientes con asma severa: - Plc: 40 - Tral: 39	18 a 75 años - Plc: 50.1 - Tral: 47.1	Plc: 50% Tral: 41%	Tralokinumab 300 mg sc Q2W (12 sem)	12 meses	NC	El FEV ₁ aumentó 70 ml respecto al grupo que recibió placebo	La puntuación en el cuestionario ACQ se redujo 0,08 puntos respecto al grupo que recibió placebo
Panettieri et al. 2018⁵⁰ USA	NCT02161757	A phase 3 study to evaluate the efficacy and safety of tralokinumab in adults and adolescents with uncontrolled asthma	Fase 3	Randomizado Paralelo Doble ciego Controlado por placebo Multicéntrico	STRATOS 1: 798 pacientes con asma severa: - Plc: 400 - Tral: 398 STRATOS 2: 837 pacientes con asma severa: - Plc: 417 - Tral: 420	12 a 75 años STRATOS 1: - Plc: 51.4 - Tral: 49.4 STRATOS 2: - Plc: 48 - Tral: 47.3	STRATOS 1: - Plc: 33.8% - Tral: 36.7% STRATOS 2: - Plc: 30.5% - Tral: 34.3%	Tralokinumab 300 mg sc Q2W (52 sem)	2 años y 6 meses	STRATOS 1: El número de exacerbaciones se redujo un 7% respecto al grupo que recibió placebo. STRATOS 2: El número de exacerbaciones se redujo un 15,8% respecto al grupo que recibió placebo.	STRATOS 1: El FEV ₁ aumentó 112 ml respecto al grupo que recibió placebo STRATOS 2: El FEV ₁ aumentó 67 ml respecto al grupo que recibió placebo	STRATOS 1: La puntuación en el cuestionario ACQ se redujo 0,1 puntos respecto al placebo. STRATOS 2: La puntuación en el cuestionario ACQ permaneció igual respecto al placebo.

Tabla 5. Resultados tralokinumab

MEPOLIZUMAB

Pavord et al: se realizó un ECC en fase 2 con un total de 616 pacientes con asma grave eosinofílica. Los pacientes se asignaron de manera aleatorizada en cuatro grupos: el primer grupo, con 155 pacientes, recibió placebo (100mL 0,9% NaCl); los otros tres grupos, con 153, 152 y 156 pacientes cada uno, recibieron dosis de 75, 250 o 750 mg de mepolizumab i.v respectivamente. Las dosis se administraban cada 4 semanas durante 1 año. Para este trabajo hemos decidido trabajar con el grupo que recibió la dosis de 75mg por ser la más similar a las dosis empleadas en el resto de ensayos clínicos sobre el mepolizumab. Hemos comparado los resultados obtenidos en dicho grupo respecto a los que recibieron placebo, observándose una reducción de las exacerbaciones del 48%, un aumento del FEV1 de 61 ml y un descenso de 0,16 puntos en el cuestionario ACQ.

Bet et al: se realizó un ECC en fase 3 con un total de 135 pacientes con asma grave eosinofílica. Los pacientes se asignaron de manera aleatorizada en dos grupos: en el primer grupo, con 66 pacientes, se administró placebo (100mL 0,9% NaCl); y, en el segundo grupo, con 69 pacientes, se administraron dosis 100 mg de mepolizumab s.c. Las dosis se administraron cada 4 semanas durante 20 semanas. Comparando los resultados entre un grupo y otro, vemos que en el grupo que recibió mepolizumab hubo un descenso del 32% en las exacerbaciones, un aumento de 114 ml en el FEV1 y una disminución de 0,52 puntos en el cuestionario ACQ.

Ortega et al: se realizó un ECC en fase 3 con un total de 576 pacientes con asma grave eosinofílica. Los pacientes se asignaron de manera aleatorizada en tres grupos: el primer grupo, con 191 pacientes, recibió placebo (100mL 0,9% NaCl); el segundo grupo, con 191 pacientes, recibió 75mg de mepolizumab i.v.; el tercer grupo, con 194 pacientes, recibió 100mg de mepolizumab s.c. Todas las dosis se administraron cada 4 semanas durante 32 semanas. En esta ocasión hemos decidido trabajar con el grupo que recibió la dosis de 100 mg por ser la más similar a las dosis empleadas en los otros ensayos clínicos. Hemos comparado los resultados obtenidos en dicho grupo respecto a los que recibieron placebo, observándose una reducción de las exacerbaciones del 53%, un aumento del FEV1 de 98 ml y un descenso de 0,44 puntos en el cuestionario ACQ. El grupo que recibió la dosis de 75mg de mepolizumab i.v. obtuvo un 47% menos de exacerbaciones, un aumento del FEV1 de 100ml y una reducción de 0,42 puntos en el cuestionario ACQ (todos respecto al grupo placebo).

Chupp et al: se realizó un ECC en fase 3 con un total de 551 pacientes con asma grave eosinofílica. Los pacientes se asignaron de manera aleatorizada en dos grupos: el primer grupo,

con 277 pacientes, recibió placebo (100mL 0,9% NaCl); y el segundo grupo, con 274 pacientes, recibió 100 mg de mepolizumab s.c. Las dosis se administraron cada 4 semanas durante 24 semanas. Comparando los resultados entre un grupo y otro, vemos que en el grupo que recibió el mepolizumab hubo un descenso del 58% en las exacerbaciones, un aumento de 120 ml en el FEV1 y una disminución de 0,40 puntos en el ACQ.

RESLIZUMAB

Castro et al 2011: se realizó un ECC en fase 2 con un total de 106 pacientes con asma grave eosinofílica. Los pacientes se asignaron de manera aleatorizada en dos grupos con 53 pacientes cada uno. El primer grupo recibió placebo (100mL 0,9% NaCl) y el segundo grupo recibió 3 mg/kg de reslizumab i.v. Las dosis se administraron cada 4 semanas durante 15 semanas. Comparando los resultados entre un grupo y otro, vemos que en el grupo que recibió mepolizumab hubo un descenso del 42% en las exacerbaciones, un aumento de 260ml en el FEV1 y una disminución de 0,40 puntos en el ACQ.

Castro et al 2015: se trata de un ECC en fase 3 con dos estudios simultáneos en pacientes con asma eosinofílica grave. El primer estudio repartió a sus pacientes (n=489) de manera aleatorizada en dos grupos. El primer grupo (n=244) recibió placebo (100mL 0,9% NaCl) y el segundo grupo (n=245) recibió 3 mg/kg de reslizumab i.v. En el segundo estudio se procedió de la misma manera, pero en esta ocasión había un total de 464 pacientes, y cada grupo (placebo y mepolizumab) recibió 232 pacientes. Las dosis se administraron cada 4 semanas durante 1 año. Los resultados de ambos estudios se analizaron de manera conjunta. Se observó que en los pacientes que recibieron reslizumab las exacerbaciones se redujeron un 54%, el FEV1 aumentó 120ml y la puntuación del ACQ se redujo en 0,23 puntos (siempre respecto al grupo placebo).

Corren et al: se trata de un ECC en fase 3 con un total de 488 pacientes con asma eosinofílica grave. Se repartió a los pacientes de manera aleatorizada en dos grupos. El primer grupo (n=95) recibió placebo (100mL 0,9% NaCl) y el segundo grupo (n=393) recibió 3 mg/kg de reslizumab i.v. Dentro de cada grupo, se dividió a los participantes según la cifra de eosinófilos, de manera que en el grupo placebo teníamos 76 personas con ≤ 400 eosinófilos/ μl , y a 19 con ≥ 400 eosinófilos/ μl . En el grupo que recibió reslizumab teníamos 316 personas con ≤ 400 eosinófilos/ μl , y a 77 con ≥ 400 eosinófilos/ μl . Las dosis se administraron cada 4 semanas durante 16 semanas. En pacientes con ≥ 400 eosinófilos/ μl , el FEV1 aumentó 270 ml y la puntuación en el cuestionario ACQ se redujo 0,49 puntos, ambos respecto al grupo que recibió placebo; en

pacientes con ≤ 400 eosinófilos/ μ l, el aumento del FEV1 fue de 33 ml y la reducción en el ACQ fue de 0,12 puntos respecto al grupo placebo. En este EC no se estudió el número de exacerbaciones.

Bjerner et al: se realizó un ECC en fase 3 con un total de 315 pacientes con asma grave eosinofílica. Los pacientes se asignaron de manera aleatorizada en tres grupos: el primer grupo, con 105 pacientes, recibió placebo (100mL 0,9% NaCl); el segundo grupo, con 106 pacientes, recibió 3.0mg/kg de reslizumab i.v.; el tercer grupo, con 104 pacientes, recibió 0.3mg/kg de reslizumab i.v. Todas las dosis se administraron cada 4 semanas durante 16 semanas. En esta ocasión hemos decidido trabajar con el grupo que recibió la dosis de 3.0mg/kg de reslizumab i.v por ser la más similar a las dosis empleadas en los otros ensayos clínicos. Hemos comparado los resultados obtenidos en dicho grupo respecto a los que recibieron placebo, observándose un aumento del FEV1 de 160 ml y un descenso de 0,35 puntos en el cuestionario ACQ. El grupo que recibió la dosis de 0.3mg/kg de reslizumab i.v. obtuvo un aumento del FEV1 de 115ml y una reducción de 0,22 puntos en el cuestionario ACQ (ambos respecto al grupo placebo). En este EC no se estudió el número de exacerbaciones.

BENRALIZUMAB

Castro et al: se trata de un ECC en fase 2 con un total de 606 pacientes: 324 con asma eosinofílica y 282 con asma no eosinofílica. Con los primeros se crearon cuatro subgrupos: el primero recibió placebo (n=80); el segundo recibió 2mg de benralizumab s.c. (n=81), el tercero recibió 20mg de benralizumab s.c. (n=81), y, finalmente, el cuarto grupo recibió 100mg de benralizumab s.c. (n=82). En los pacientes con asma no eosinofílica se formaron dos grupos, uno que recibió placebo (n=142) y otro que recibió 100mg de benralizumab s.c. (n=140). En esta ocasión hemos decidido trabajar con el grupo de participantes diagnosticados de asma eosinofílica que recibieron la dosis de 20mg, ya que es la que más se asemeja a las utilizadas en el resto de ensayos clínicos. Las dosis se administraron cada 4 semanas durante las primeras 12 semanas, y, posteriormente, cada 8 semanas durante un año. En los pacientes con asma eosinofílica el número de exacerbaciones se redujo un 36%, el FEV1 aumentó 150 ml y la puntuación del ACQ se redujo 0,36 puntos (siempre respecto al placebo). En los pacientes con asma no eosinofílica el número de exacerbaciones se redujo un 22%, el FEV1 aumentó 70 ml y la puntuación del ACQ se redujo 0,31 puntos (siempre respecto al placebo).

Bleecker et al: se realizó un ECC en fase 3 con un total de 1204 pacientes con asma grave eosinofílica. Los pacientes se asignaron de manera aleatorizada en tres grupos: el primer grupo, con 407 pacientes, recibió placebo (100mL 0,9% NaCl); el segundo grupo, con 399 pacientes, recibió 30mg de benralizumab cada 4 semanas s.c.; el tercer grupo, con 398 pacientes, recibió 30mg de benralizumab cada 8 semanas. La duración del tratamiento fue de 48 semanas. Para cada grupo se dividió a los pacientes según su cifra de eosinófilos (≥ 300 y ≤ 300). Escogimos para trabajar el grupo que recibió el benralizumab cada 8 semanas. En pacientes con ≥ 300 eosinófilos/ μL , el número de exacerbaciones se redujo un 51%, el FEV1 aumentó 159 ml y la puntuación en el cuestionario ACQ se redujo 0,29 puntos (siempre respecto al grupo que recibió placebo). En pacientes con ≤ 300 eosinófilos/ μL , el número de exacerbaciones se redujo un 17%, el FEV1 aumentó 102 ml y la puntuación en el cuestionario ACQ se redujo 0,22 puntos (siempre respecto al grupo placebo).

Fitzgerald et al: se realizó un ECC en fase 3 con un total de 1205 pacientes con asma grave eosinofílica. Los pacientes se asignaron de manera aleatorizada en tres grupos: el primer grupo, con 370 pacientes, recibió placebo (100mL 0,9% NaCl); el segundo grupo, con 357 pacientes, recibió 30mg de benralizumab cada 4 semanas s.c.; el tercer grupo, con 364 pacientes, recibió 30mg de benralizumab cada 8 semanas. La duración del tratamiento fue de 56 semanas. Para cada grupo se dividió a los pacientes según su cifra de eosinófilos (≥ 300 y ≤ 300). Escogimos para trabajar el grupo que recibió el benralizumab cada 8 semanas. En pacientes con ≥ 300 eosinófilos/ μL , el número de exacerbaciones se redujo un 28%, el FEV1 aumentó 116 ml y la puntuación en el cuestionario ACQ se redujo 0,24 puntos (siempre respecto al grupo que recibió placebo). En pacientes con ≤ 300 eosinófilos/ μL , el número de exacerbaciones se redujo un 40%, el FEV1 aumentó 15 ml y la puntuación en el cuestionario ACQ permaneció igual (siempre respecto al grupo placebo).

Nair et al: se realizó un ECC en fase 3 con un total de 220 pacientes con asma grave eosinofílica. Los pacientes se asignaron de manera aleatorizada en tres grupos: el primer grupo, con 75 pacientes, recibió placebo (100mL 0,9% NaCl); el segundo grupo, con 72 pacientes, recibió 30mg de benralizumab cada 4 semanas s.c.; el tercer grupo, con 73 pacientes, recibió 30mg de benralizumab cada 8 semanas. La duración del tratamiento fue de 28 semanas. Escogimos para trabajar el grupo que recibió el benralizumab cada 8 semanas. En estos pacientes el número de exacerbaciones se redujo un 70%, el FEV1 aumentó 222ml y la puntuación en el cuestionario ACQ se redujo 0,55 puntos (siempre respecto al grupo que recibió placebo).

Ferguson et al: se realizó un ECC en fase 3 con un total de 211 pacientes con asma grave eosinofílica. Los pacientes se asignaron de manera aleatorizada en dos grupos: el primer grupo, con 105 pacientes, recibió placebo (100mL 0,9% NaCl), y, el segundo grupo, con 106 pacientes, recibió 30mg de benralizumab cada 4 semanas s.c. La duración del tratamiento fue de 12 semanas. Se comprobó que en aquellos pacientes que recibieron benralizumab el número de exacerbaciones se redujo un 50%, el FEV1 aumentó 216 ml y la puntuación en el cuestionario ACQ se redujo 0,17 puntos (siempre respecto al grupo que recibió placebo).

DUPILUMAB

Wenzel et al 2013: se realizó un ECC en fase 2 con un total de 104 pacientes con asma grave eosinofílica. Los pacientes se asignaron de manera aleatorizada en dos grupos de 54 pacientes cada uno. Uno de ellos recibió placebo (100mL 0,9% NaCl), y el otro recibió 300mg de dupilumab s.c. a la semana durante 12 semanas. Se comprobó que en aquellos pacientes que recibieron dupilumab el número de exacerbaciones se redujo un 87%, el FEV1 aumentó 270ml y la puntuación en el cuestionario ACQ se redujo 0,73 puntos (siempre respecto al grupo que recibió placebo).

Wenzel et al 2016: se trata de un ECC en fase 2 con un total de 776 pacientes. Se crearon cinco grupos: el primero recibió placebo (n=158); el segundo recibió 200mg de dupilumab s.c. cada 4 semanas (n=154), el tercero recibió 300mg de dupilumab s.c. cada 4 semanas (n=157), el cuarto recibió 200mg de dupilumab s.c. cada 2 semanas (n=150), y, el quinto recibió 300mg de dupilumab s.c. cada 2 semanas (n=157). La duración del tratamiento fue de 24 semanas. Para cada grupo se distinguió a los participantes según su cifra de eosinófilos/ μ l (>300 o <300). Hemos escogido para trabajar el grupo que recibió la dosis de 200mg cada 2 semanas. Se comprobó que en los pacientes con ≥ 300 eosinófilos/ μ l el número de exacerbaciones se redujo un 71,2%, el FEV1 aumentó 260 ml y la puntuación del ACQ se redujo 0,42 puntos (siempre respecto al placebo). En los pacientes con <300 eosinófilos/ μ l el número de exacerbaciones se redujo un 67,6%, el FEV1 aumentó 150 ml y la puntuación del ACQ se redujo 0,33 puntos (siempre respecto al placebo).

Castro et al: se realizó un ECC en fase 3 con 947 pacientes. 317 de ellos recibieron placebo y los 630 restantes recibieron 200 mg de dupilumab s.c. Las dosis se administraban cada 2 semanas y durante 52 semanas. Se clasificó a los pacientes en tres grupos según el número de eosinófilos/ μ l: [≥ 300]; [>150 -<300] y [<150]. La reducción del número de exacerbaciones en

pacientes que recibieron dupilumab y tenían ≥ 300 eosinófilos fue de un 65,8%; en los que tenían entre 150 y 300 eosinófilos fue de un 35.6%, y, en los que tenían menos de 150 eosinófilos fue de un 7,8%. El aumento del FEV1 en pacientes que recibieron dupilumab y tenían ≥ 300 eosinófilos fue de 210 ml; en los que tenían entre 150 y 300 eosinófilos fue de un 110 ml; y, en los que tenían menos de 150 eosinófilos fue de un 60 ml. La puntuación en el cuestionario ACQ se redujo 0,39 puntos respecto al grupo que recibió placebo (no se especifican diferencias entre los grupos de pacientes en función de su número de eosinófilos).

Rabe et al: se realizó un ECC en fase 3 con un total de 210 pacientes con asma grave eosinofílica. Los pacientes se asignaron de manera aleatorizada en dos grupos. Uno de ellos, con 107 pacientes, recibió placebo (100mL 0,9% NaCl), y, el otro, con 103 pacientes, recibió 300mg de dupilumab s.c. cada 2 semanas. La duración del tratamiento fue de 24 semanas. Se comprobó que en aquellos pacientes que recibieron dupilumab el número de exacerbaciones se redujo un 59%, el FEV1 aumentó 220ml y la puntuación en el cuestionario ACQ se redujo 0,47 puntos (siempre respecto al grupo placebo).

TRALOKINUMAB

Piper et al: se trata de un ECC en fase 2 con 194 pacientes que presentan asma severa a los cuales se distribuyó en 4 grupos de manera aleatorizada. El primer grupo (n=48) recibió placebo; el segundo (n=47) recibió 150mg de tralokinumab s.c.; el tercero (n=51) recibió 300 mg de tralokinumab s.c., y, el cuarto (n=48) recibió 600mg de tralokinumab s.c. Todas las dosis fueron administradas cada 2 semanas durante 12 semanas. En esta ocasión se decidió escoger el grupo de pacientes que recibió la dosis de 600mg. Se comprobó que el número de exacerbaciones se redujo un 60% respecto al grupo placebo, pero no se especifican diferencias entre los efectos según la dosis. En los pacientes que recibieron tralokinumab 600mg el FEV1 aumentó 200 ml y la puntuación en el cuestionario ACQ se redujo 0,25 puntos; con tralokinumab 300mg el FEV1 aumentó 150 ml y el ACQ disminuyó 0.09 puntos, y, con tralokinumab 150mg el FEV1 aumentó 90 ml y el ACQ disminuyó 0,12 puntos (siempre respecto al grupo placebo).

Brightling et al: se realizó un ECC en fase 2 con 452 pacientes con asma severa a los cuales se distribuyó de manera aleatorizada en tres grupos: el primero (n=151) recibió placebo, el segundo (n=150) recibió 300mg de tralokinumab cada 2 semanas, y, el tercero (n=151) recibió 300mg de tralokinumab cada 4 semanas. En esta ocasión hemos decidido trabajar con el segundo grupo y la duración del tratamiento fue de 24 semanas. En los pacientes que recibieron

tralokinumab cada 2 semanas el número de exacerbaciones disminuyó un 6%, el FEV1 aumentó 130 ml y la puntuación del ACQ disminuyó 0,19 puntos. En los que recibieron tralokinumab cada 4 semanas el porcentaje de exacerbaciones aumentó un 2%, el FEV1 aumentó 50 ml y el ACQ disminuyó 0,13 puntos (siempre respecto al placebo).

Russell et al: se realizó un ECC en fase 2 con un total de 79 pacientes con asma grave. Los pacientes se asignaron de manera aleatorizada en dos grupos. Uno de ellos, con 40 pacientes, recibió placebo (100mL 0,9% NaCl), y, el otro, con 39 pacientes, recibió 300mg de tralokinumab s.c. cada 2 semanas. La duración del tratamiento fue de 12 semanas. Se comprobó que en aquellos pacientes que recibieron dupilumab el FEV1 aumentó 70ml y la puntuación en el cuestionario ACQ se redujo 0,08 puntos (siempre respecto al grupo placebo). En este ensayo clínico no se estudió el número de exacerbaciones.

Panettieri et al (STRATOS 2): se trata de un ECC en fase 3 donde se realizaron dos estudios: STRATOS 1 y STRATOS 2. Nosotros hemos escogido el STRATOS 2, el cual incluía a 837 pacientes en total, los cuales fueron distribuidos de manera aleatoria en dos grupos: uno con 417 pacientes, que recibieron placebo, y, otro con 420 pacientes, que recibieron 300mg de tralokinumab s.c. cada 2 semanas. La duración del tratamiento fue de 52 semanas. Al comparar los resultados entre un grupo y otro se comprobó que en el grupo de los que habían recibido tralokinumab el número de exacerbaciones disminuyó un 15,8%; el FEV1 aumentó 67ml y la puntuación del ACQ permaneció igual.

c) Representación gráfica de los resultados obtenidos

A continuación, se muestra la representación gráfica de los resultados obtenidos. Para cada anticuerpo monoclonal tenemos tres gráficas que representan cada uno de los parámetros estudiados: exacerbaciones (%), FEV1 (ml) y puntuación del ACQ (puntos). Dentro de cada gráfico se pueden ver distintas barras que corresponderían a los resultados de cada ensayo clínico. Los resultados estadísticamente significativos se han señalado con un asterisco (*).

Hemos decidido ordenar los gráficos por parámetro de resultado; de esta manera, la comparación entre los efectos de cada anticuerpo sobre los parámetros resulta más visual y sencilla de comprender.

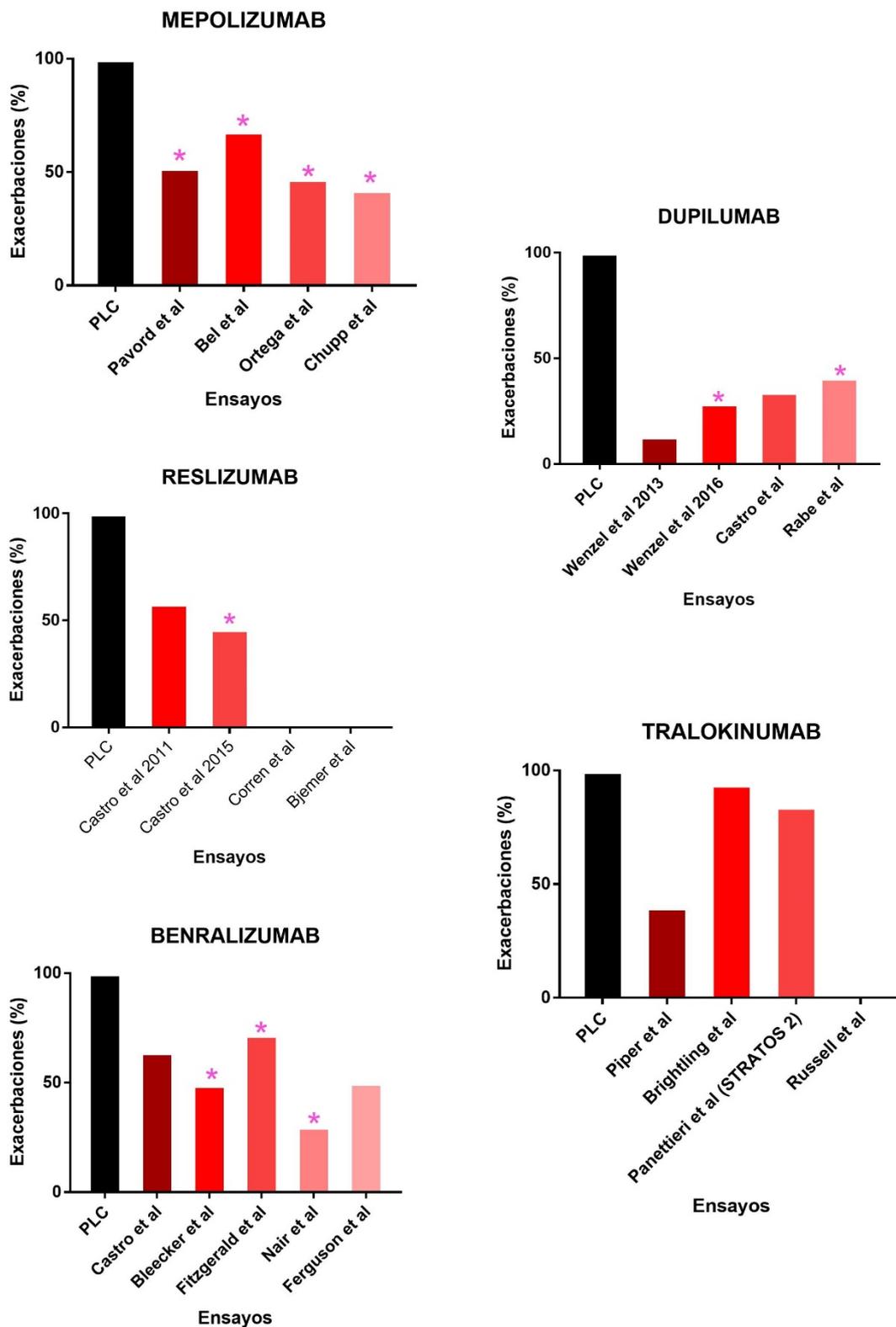


Ilustración 9. Tasa de exacerbaciones (%) por anticuerpo monoclonal.

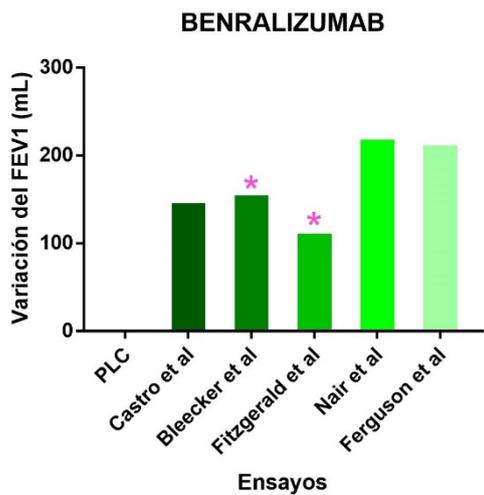
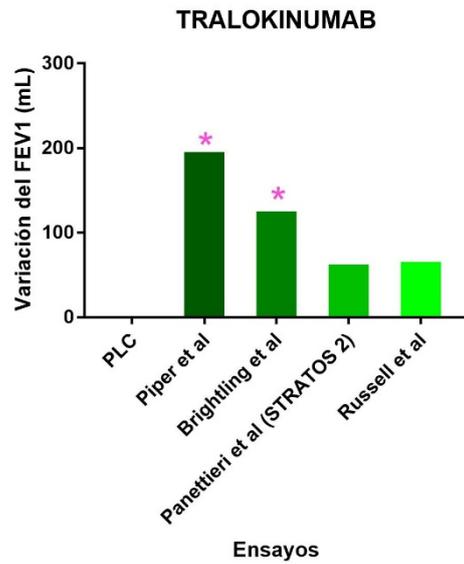
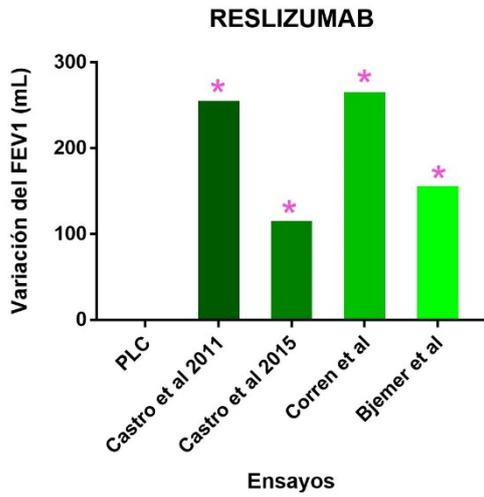
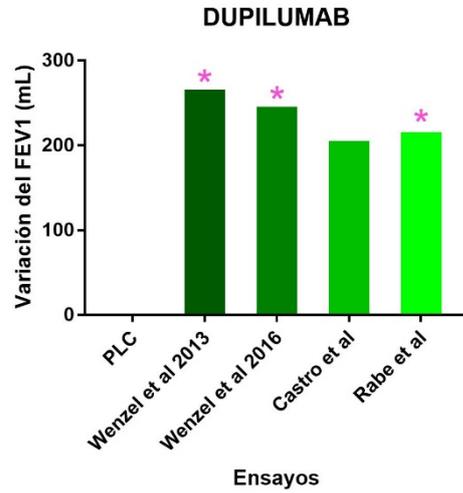
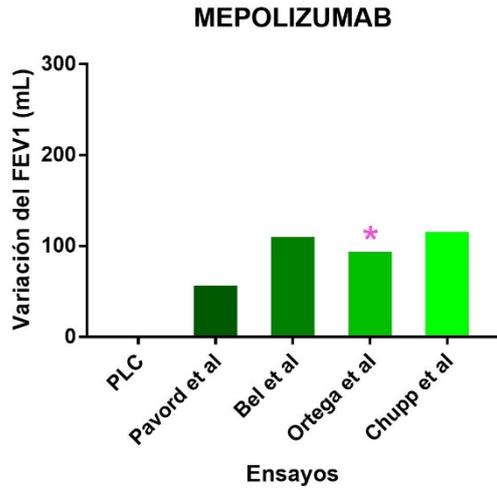


Ilustración 10. FEV1 (m) por anticuerpo monoclonal.

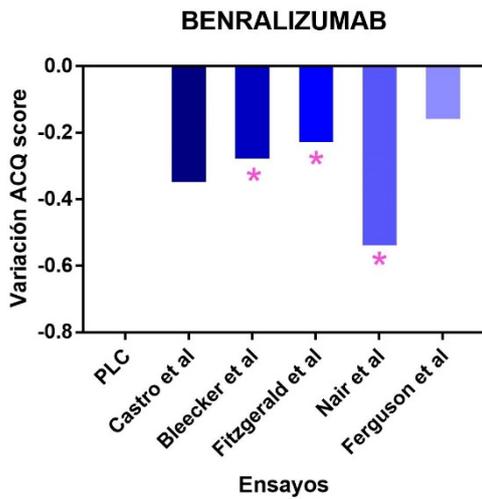
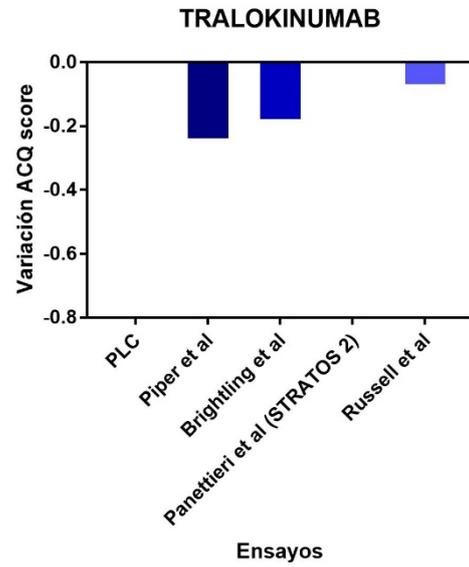
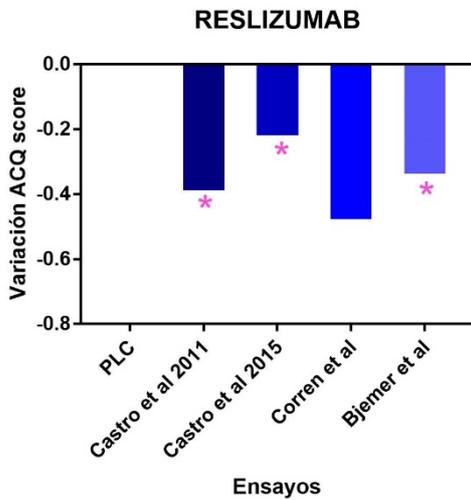
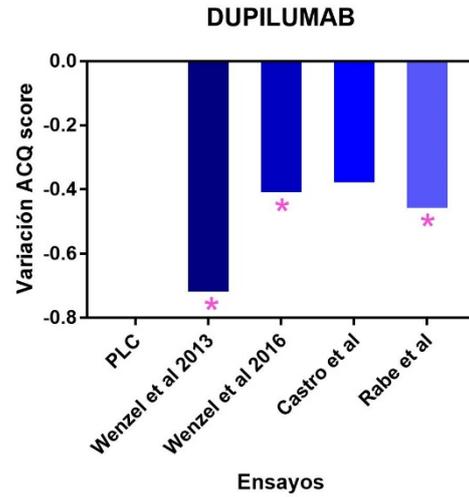
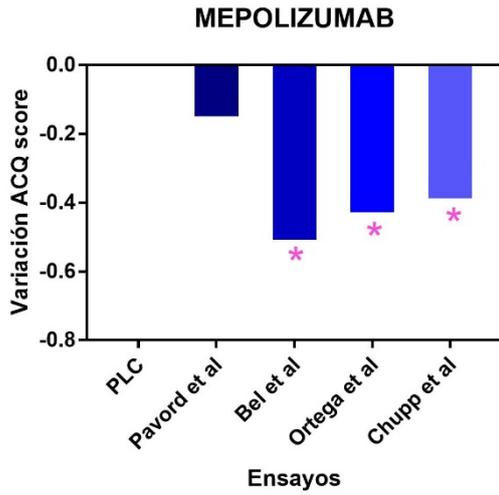


Ilustración 11. Puntuación del ACQ por anticuerpo monoclonal.

d) Riesgo de sesgo

	GENERACIÓN DE LA SECUENCIA ALEATORIA	OCULTACIÓN DE LA SECUENCIA DE ASIGNACIÓN	CEGAMIENTO DE PACIENTES	CEGAMIENTO DE INVESTIGADORES	CEGAMIENTO DE EVALUADORES	DATOS DE RESULTADOS INCOMPLETOS	REPORTE SELECTIVO
MEPOLIZUMAB							
Pavord 2012	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Indefinido	Bajo	Bajo
Bel 2014	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Indefinido	Bajo	Bajo
Ortega 2015	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Indefinido	Bajo	Bajo
Chupp 2017	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Indefinido	Bajo	Bajo
RESLIZUMAB							
Castro 2011	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Indefinido	Bajo	Bajo
Castro 2015	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Indefinido	Bajo	Bajo
Corren 2016	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Indefinido	Bajo	Bajo
Bjemer 2016	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Indefinido	Bajo	Bajo
BENRALIZUMAB							
Castro 2014	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Indefinido	Bajo	Bajo
Bleecker 2016	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Indefinido	Bajo	Bajo
Fitzgerald 2016	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Indefinido	Bajo	Bajo
Nair 2017	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Indefinido	Indefinido	Indefinido
Ferguson 2017	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Indefinido	Indefinido	Indefinido
DUPILUMAB							
Wenzel 2013	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Indefinido	Indefinido	Indefinido
Wenzel 2016	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Indefinido	Indefinido	Indefinido
Castro 2018	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Indefinido	Bajo	Bajo
Rabe 2018	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Indefinido	Bajo	Bajo
TRALOKINUMAB							
Piper 2013	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Indefinido	Indefinido	Indefinido
Brightling 2015	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Indefinido	Indefinido	Indefinido
Russell 2018	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Indefinido	Indefinido	Indefinido
Panettieri 2018	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Indefinido	Bajo	Bajo

Tabla 6. Análisis del riesgo de sesgo.

En todos los ensayos clínicos la **generación de la secuencia aleatoria** se realizó mediante el uso de un “generador de números aleatorios por ordenador”, por lo que el riesgo es bajo en todos. Respecto a la **ocultación de la asignación**, todos se han clasificado como bajo riesgo puesto que se trató de una asignación “central” o bien se emplearon “envases del fármaco, numerados de forma secuencial con apariencia idéntica”. Asimismo, tanto el **cegamiento de participantes y de personal** es de bajo riesgo dado que todos fueron ensayos clínicos doble ciego. Sin embargo, no disponíamos de la suficiente información para evaluar el riesgo del **cegamiento de evaluadores**, por lo que lo hemos clasificado como indefinido. En lo que se refiere a los **datos de resultados incompletos**, hemos clasificado la mayoría de ensayos clínicos como de bajo riesgo ya que no había resultados faltantes; no obstante, en siete ensayos^{41-44, 47-49} no había datos suficientes para poder clasificar el riesgo, por lo que se evaluó como indefinido. Asimismo, en estos siete ensayos clínicos, la **notificación selectiva de los resultados (reporte selectivo)** fue evaluada como de riesgo indefinido puesto que no encontramos sus protocolos correspondientes y no teníamos la información suficiente para poder llevar a cabo dicha evaluación. El resto de ensayos sí que presentaban su protocolo de estudio, razón por la que se les clasificó como de bajo riesgo.

DISCUSIÓN

El asma es una enfermedad inflamatoria de la vía aérea caracterizada por un cuadro clínico con broncoconstricciones reversibles y que, en ocasiones, evoluciona con exacerbaciones recurrentes que pueden llevar a un resultado mortal en algunos pacientes. El problema radica en que un porcentaje alto de pacientes con asma no se controlan bien con el tratamiento⁵¹, indicando con claridad que es necesario introducir tratamientos alternativos. Este problema es especialmente acuciante en los casos de asma grave no controlada, que suponen un 5% de los pacientes con asma y que a pesar de dosis altas de corticoides inhalados e incluso orales evolucionan con exacerbaciones recurrentes, síntomas persistentes y un deterioro importante de la calidad de vida⁵².

El problema radica en la heterogeneidad de esta enfermedad, de manera que la elección del tratamiento correcto requiere determinar con antelación el perfil de alteraciones fisiopatológicas predominantes en cada paciente.

La inflamación eosinofílica en el asma grave está mediada por citoquinas tipo 2: IL-4, IL-5 e IL-13. En base a este conocimiento de su patogenia, se han desarrollado terapias biológicas centradas en el desarrollo de anticuerpos dirigidos a dichas citoquinas.

Actualmente, hay un gran interés de la comunidad científica acerca de este tema, por lo que podemos encontrar numerosas revisiones recientes sobre estos nuevos anticuerpos. Nuestro trabajo actualiza dichas revisiones con los últimos ensayos clínicos publicados con el fin de dilucidar si alguna terapia biológica concreta presenta mayor eficacia en el manejo de esta enfermedad.

Seleccionamos ensayos clínicos en fase 2 o fase 3 que valoraban la eficacia terapéutica, y con un diseño que reducía al mínimo el riesgo de sesgo: son aleatorizados, paralelos, doble ciego, controlados por placebo. Para realizar nuestra comparativa nos hemos centrado en tres parámetros de eficacia: el número de exacerbaciones, las modificaciones en el FEV1 y el control de la enfermedad valorado a partir del cuestionario ACQ.

Con el fin de simplificar la comparación y no generar confusión hemos seleccionado las dosis de fármacos más equiparables entre los distintos ensayos clínicos y, cuando en un ensayo se han estudiado diferentes grupos de pacientes en función de valores de eosinofilia, hemos elegido, en todos los casos, aquellos grupos donde los fármacos resultaban más beneficiosos.

Terapia anti-IL5

La inflamación eosinofílica se asocia con un agravamiento de la enfermedad, con la aparición de exacerbaciones y la disminución de la función pulmonar. La IL-5 es un requisito clave para la maduración y liberación de eosinófilos de la médula ósea y su acumulación, activación y persistencia en los tejidos. Por ello, esta interleucina representa una diana terapéutica adecuada para prevenir la inflamación inducida por eosinófilos. Mepolizumab y Reslizumab son anticuerpos anti-IL5 humanizados, mientras que Benralizumab es un anticuerpo contra la cadena α del receptor para IL-5 humano.

Mepolizumab

Los primeros ensayos con mepolizumab no obtuvieron los resultados esperados. Pese a reducir tanto el número de eosinófilos como las exacerbaciones en algunos enfermos, el problema de estos estudios fue que no se seleccionó a los pacientes en base a ningún biomarcador. A posteriori, se comprobó que el hecho de no tener en cuenta el número de eosinófilos en los pacientes podía ser el responsable de estos resultados⁵³.

En ensayos clínicos posteriores, como el DREAM³⁰, el SIRIUS³¹ y el MENSA³², encontraron que el mepolizumab reducía las exacerbaciones en pacientes con un recuento superior de 300 eosinófilos/ μ l, lo cual apuntaba a la conveniencia de considerar el recuento de eosinófilos como un buen biomarcador para la elección del tratamiento.

Más adelante, en otros ensayos clínicos como el MUSCA³³ se ratificó que el mepolizumab reducía el número de exacerbaciones además de mejorar el control de los síntomas, el cual ya había mejorado significativamente en el SIRIUS y el MENSA. En lo relativo a la función pulmonar, únicamente el MENSA mostró un incremento significativo del FEV1; los otros estudios mejoraron algo dicho parámetro, pero sin llegar a ser resultados significativos.

Reslizumab

Se comprobó que el reslizumab administrado vía intravenosa reducía de manera significativa la cifra de eosinófilos en el esputo junto con una mejora del FEV1, de la capacidad vital forzada y de la puntuación en el ACQ, siempre que el recuento de eosinófilos fuese mayor 400 eosinófilos/ μ l³⁴⁻³⁷. La tasa de exacerbaciones solamente fue estudiada en dos ensayos clínicos, demostrándose una reducción significativa únicamente en uno de ellos³⁵, lo que no nos permite sacar conclusiones acerca del efecto del reslizumab sobre dicho parámetro.

Benralizumab

Es un anticuerpo monoclonal humanizado que se une a la subunidad alfa del receptor IL-5 (IL-5R α), que, a diferencia del mepolizumab y del reslizumab, es capaz de disminuir el número de eosinófilos tanto en sangre periférica como en médula ósea⁵⁴. Esta característica se debe a su mecanismo de acción, ya que es capaz de inducir la apoptosis de las células que expresan el receptor de IL-5 (eosinófilos, células precursoras de eosinófilos en la médula ósea y basófilos). Sin embargo, a pesar de estas supuestas ventajas, no se ha hallado una superioridad con respecto al resto de anticuerpos monoclonales anti-IL5⁵⁵.

Únicamente tres ensayos clínicos³⁹⁻⁴¹ de los cinco que revisamos mostraron reducciones estadísticamente significativas tanto de la tasa de exacerbaciones como de la puntuación del ACQ. La función pulmonar, medida por el FEV1, mejoró de manera significativa en dos ensayos clínicos^{39, 40}. En el resto de estudios^{38, 42}, los parámetros estudiados mostraron diferencias respecto al placebo, pero en ningún caso los resultados fueron significativos.

Finalizando con la terapia anti-IL5, resaltar que se trata de tratamientos efectivos sobre todo en pacientes con un recuento alto de eosinófilos.

Asimismo, algunos estudios que comparaban de forma indirecta la eficacia de omalizumab, un anticuerpo monoclonal humanizado contra la IgE, y mepolizumab, no encontraron diferencias significativas⁵⁶. No obstante, existe alguna referencia concreta de pacientes que no respondiendo al omalizumab sí que obtuvieron una respuesta positiva con el mepolizumab⁵⁷.

Terapia anti-IL4

Dupilumab

Es un anticuerpo monoclonal que se une a la subunidad alfa del receptor de IL-4. Inhibe la producción de IgE por los linfocitos B. Se realizaron varios estudios para comparar su efectividad frente al placebo y se constató que mejoraba tanto la función pulmonar como la tasa de exacerbaciones. Sin embargo, la característica más destacable de este fármaco es el hecho de que dichos efectos fueron observados en pacientes que presentaban tanto cifras normales como elevadas de eosinófilos⁴⁴, al contrario que los anticuerpos anti-IL5, que únicamente fueron eficaces en pacientes con ≥ 300 eosinófilos/ μ l.

Terapia anti-IL13

Tralokinumab

Se trata de un anticuerpo IgG4 que actúa neutralizando la IL-13. La reducción de la tasa de exacerbaciones, así como de la puntuación del ACQ, no varió de forma significativa. Aunque en los dos primeros ensayos clínicos realizados^{47, 48} se obtuvieron mejorías significativas del FEV1, dichos resultados no fueron corroborados en los estudios más recientes^{49, 50}, por lo que a día de hoy la utilidad del tralokinumab está en duda.

Análisis comparativo

Tras analizar y reunir todos los resultados obtenidos sobre los diferentes anticuerpos monoclonales, comprobamos que todos los fármacos, a excepción del tralokinumab, mejoraron de manera significativa tanto la función pulmonar como el control de los síntomas, medidos por el FEV1 y el ACQ respectivamente. Entre ellos, dupilumab es el tratamiento que mayor efecto tuvo sobre la mejoría de estos parámetros.

En lo referente a la tasa de exacerbaciones, mepolizumab, benralizumab y dupilumab disminuyeron su porcentaje respecto al placebo, aunque dupilumab se asoció con reducciones mayores.

Probablemente, la razón por la que dupilumab destaca sobre el resto de fármacos sea su efecto dual sobre la IL-4 y la IL-13 (actúa sobre la subunidad alfa común a los receptores de las dos interleucinas), a diferencia de los fármacos anti-IL5 o anti-IL13 que actúan selectivamente sobre sus respectivas vías. Además, el hecho de que mejorase la función pulmonar y la tasa de exacerbaciones en paciente con cifras normales de eosinófilos lo convierte en una opción interesante en pacientes donde los fármacos anti-IL5 no han demostrado ser realmente efectivos.

En conclusión, estos fármacos suponen una alternativa terapéutica eficaz en el tratamiento del asma severo. No obstante, presentan unos precios excesivamente elevados para los beneficios que ofrecen, por lo que se necesitaría un descuento de al menos un 50% para que llegasen a ser realmente rentables²⁸. Finalmente, cabe destacar que a día de hoy no se ha realizado ningún ensayo clínico que compare al mismo tiempo los diferentes anticuerpos, de manera que las únicas comparaciones de las que disponemos son indirectas. De cara a los próximos años, y con el fin de aumentar la evidencia científica sobre este tema, sería necesario realizar ensayos clínicos donde se compare de forma directa estos anticuerpos.

CONCLUSIONES

- Mepolizumab, reslizumab, benralizumab y dupilumab mejoraron de manera significativa tanto la función pulmonar como el control de los síntomas.
- Mepolizumab, benralizumab y dupilumab disminuyeron la tasa de exacerbaciones respecto al placebo.
- Dupilumab fue el fármaco más efectivo tanto en la reducción de la tasa de exacerbaciones como en la mejora de la función pulmonar y el control de los síntomas.
- Los anticuerpos anti-IL5 son efectivos sobre todo en pacientes con un recuento alto de eosinófilos.
- El dupilumab, a diferencia de los anti-IL5, produce sus efectos en pacientes que presentan tanto cifras normales como elevadas de eosinófilos.
- Los nuevos tratamientos biológicos suponen una alternativa terapéutica eficaz en el tratamiento del asma severo, aunque desde un punto de vista farmacoeconómico sus elevados precios no compensan los beneficios clínicos obtenidos.
- De cara al futuro, sería necesario realizar ensayos clínicos donde se compare de forma directa estos anticuerpos monoclonales con el fin de aumentar la evidencia científica.

BIBLIOGRAFÍA

1. Papi A, Brightling C, Pedersen SE and Reddel HK. Asthma. *Lancet*. 2018;391:783-800.
2. Diver S, Russell RJ and Brightling CE. New and emerging drug treatments for severe asthma. *Clin Exp Allergy*. 2018;48:241-252.
3. Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL, Bush A, Castro M, Sterk PJ, Adcock IM, Bateman ED, Bel EH, Bleecker ER, Boulet LP, Brightling C, Chanez P, Dahlen SE, Djukanovic R, Frey U, Gaga M, Gibson P, Hamid Q, Jajour NN, Mauad T, Sorkness RL and Teague WG. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *Eur Respir J*. 2014;43:343-73.
4. Ishmael FT. The inflammatory response in the pathogenesis of asthma. *J Am Osteopath Assoc*. 2011;111:S11-7.
5. Levine SJ and Wenzel SE. Narrative review: the role of Th2 immune pathway modulation in the treatment of severe asthma and its phenotypes. *Ann Intern Med*. 2010;152:232-7.
6. Barnes PJ. The cytokine network in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *J Clin Invest*. 2008;118:3546-56.
7. Park SJ and Lee YC. Interleukin-17 regulation: an attractive therapeutic approach for asthma. *Respir Res*. 2010;11:78.
8. Linch SN, Danielson ET, Kelly AM, Tamakawa RA, Lee JJ and Gold JA. Interleukin 5 is protective during sepsis in an eosinophil-independent manner. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;186:246-54.
9. Menzella F, Lusuardi M, Montanari G, Galeone C, Facciolongo N and Zucchi L. Clinical usefulness of mepolizumab in severe eosinophilic asthma. *Ther Clin Risk Manag*. 2016;12:907-16.
10. Gleich GJ. Mechanisms of eosinophil-associated inflammation. *J Allergy Clin Immunol*. 2000;105:651-63.
11. Eng SS and DeFelice ML. The Role and Immunobiology of Eosinophils in the Respiratory System: a Comprehensive Review. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2016;50:140-58.
12. Lee JJ, Jacobsen EA, McGarry MP, Schleimer RP and Lee NA. Eosinophils in health and disease: the LIAR hypothesis. *Clin Exp Allergy*. 2010;40:563-75.
13. Wenzel SE. Asthma phenotypes: the evolution from clinical to molecular approaches. *Nat Med*. 2012;18:716-25.
14. Stokes JR and Casale TB. Characterization of asthma endotypes: implications for therapy. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2016;117:121-5.
15. McKenzie AN. Type-2 innate lymphoid cells in asthma and allergy. *Ann Am Thorac Soc*. 2014;11 Suppl 5:S263-70.
16. Parulekar AD, Diamant Z and Hanania NA. Role of T2 inflammation biomarkers in severe asthma. *Curr Opin Pulm Med*. 2016;22:59-68.
17. Woodruff PG, Modrek B, Choy DF, Jia G, Abbas AR, Ellwanger A, Koth LL, Arron JR and Fahy JV. T-helper type 2-driven inflammation defines major subphenotypes of asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;180:388-95.
18. Kraft M. Asthma phenotypes and interleukin-13--moving closer to personalized medicine. *N Engl J Med*. 2011;365:1141-4.
19. Moore WC, Hastie AT, Li X, Li H, Busse WW, Jarjour NN, Wenzel SE, Peters SP, Meyers DA, Bleecker ER, National Heart L and Blood Institute's Severe Asthma Research P. Sputum neutrophil counts are associated with more severe asthma phenotypes using cluster analysis. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;133:1557-63 e5.
20. Chung KF. Precision medicine in asthma: linking phenotypes to targeted treatments. *Curr Opin Pulm Med*. 2018;24:4-10.
21. Patel SS, Casale TB and Cardet JC. Biological therapies for eosinophilic asthma. *Expert Opin Biol Ther*. 2018;18:747-754.

22. Sastre J and Davila I. Dupilumab: A New Paradigm for the Treatment of Allergic Diseases. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2018;28:139-150.
23. Ntontsi P, Papathanassiou E, Loukides S, Bakakos P and Hillas G. Targeted anti-IL-13 therapies in asthma: current data and future perspectives. *Expert Opin Investig Drugs*. 2018;27:179-186.
24. Secher T, Guilleminault L, Reckamp K, Amanam I, Plantier L and Heuze-Vourc'h N. Therapeutic antibodies: A new era in the treatment of respiratory diseases? *Pharmacol Ther*. 2018;189:149-172.
25. Farne HA, Wilson A, Powell C, Bax L and Milan SJ. Anti-IL5 therapies for asthma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;9:CD010834.
26. Plaza Moral V and Comite Ejecutivo de G. [GEMA(4.0). Guidelines for Asthma Management]. *Arch Bronconeumol*. 2015;51 Suppl 1:2-54.
27. Juniper EF, Svensson K, Mork AC and Stahl E. Measurement properties and interpretation of three shortened versions of the asthma control questionnaire. *Respir Med*. 2005;99:553-8.
28. Review IIFCAE. ICER Provides Policy Recommendations for Biologic Treatments for Uncontrolled Asthma. 2018.
29. Centro Cochrane Iberoamericano, traductores. Manual Cochrane de Revisiones Sistemáticas de Intervenciones, versión 5.1.0 2011.
30. Pavord ID, Korn S, Howarth P, Bleecker ER, Buhl R, Keene ON, Ortega H and Chanez P. Mepolizumab for severe eosinophilic asthma (DREAM): a multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2012;380:651-9.
31. Bel EH, Wenzel SE, Thompson PJ, Prazma CM, Keene ON, Yancey SW, Ortega HG, Pavord ID and Investigators S. Oral glucocorticoid-sparing effect of mepolizumab in eosinophilic asthma. *N Engl J Med*. 2014;371:1189-97.
32. Ortega HG, Liu MC, Pavord ID, Brusselle GG, FitzGerald JM, Chetta A, Humbert M, Katz LE, Keene ON, Yancey SW, Chanez P and Investigators M. Mepolizumab treatment in patients with severe eosinophilic asthma. *N Engl J Med*. 2014;371:1198-207.
33. Chupp GL, Bradford ES, Albers FC, Bratton DJ, Wang-Jairaj J, Nelsen LM, Trevor JL, Magnan A and Ten Brinke A. 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;5:390-400.
34. Castro M, Mathur S, Hargreave F, Boulet LP, Xie F, Young J, Wilkins HJ, Henkel T, Nair P and Res-5- Study G. Reslizumab for poorly controlled, eosinophilic asthma: a randomized, placebo-controlled study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;184:1125-32.
35. Castro M, Zangrilli J, Wechsler ME, Bateman ED, Brusselle GG, Bardin P, Murphy K, Maspero JF, O'Brien C and Korn S. 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;3:355-66.
36. Corren J, Weinstein S, Janka L, Zangrilli J and 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.
37. Bjermer L, Lemiere C, Maspero J, Weiss S, Zangrilli J and Germinaro M. Reslizumab for Inadequately Controlled Asthma With Elevated Blood Eosinophil Levels: A Randomized Phase 3 Study. *Chest*. 2016;150:789-798.
38. Castro M, Wenzel SE, Bleecker ER, Pizzichini E, Kuna P, Busse WW, Gossage DL, Ward CK, Wu Y, Wang B, Khatry DB, van der Merwe R, Kolbeck R, Molfino NA and Raible DG. Benralizumab, an anti-interleukin 5 receptor alpha monoclonal antibody, versus placebo for uncontrolled eosinophilic asthma: a phase 2b randomised dose-ranging study. *Lancet Respir Med*. 2014;2:879-890.

39. Bleecker ER, FitzGerald JM, Chanez P, Papi A, Weinstein SF, Barker P, Sproule S, Gilmartin G, Aurivillius M, Werkstrom V, Goldman M and investigators Ss. Efficacy and safety of benralizumab for patients with severe asthma uncontrolled with high-dosage inhaled corticosteroids and long-acting beta2-agonists (SIROCCO): a randomised, multicentre, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2016;388:2115-2127.
40. FitzGerald JM, Bleecker ER, Nair P, Korn S, Ohta K, Lommatzsch M, Ferguson GT, Busse WW, Barker P, Sproule S, Gilmartin G, Werkstrom V, Aurivillius M, Goldman M and investigators Cs. Benralizumab, an anti-interleukin-5 receptor alpha 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.
41. Nair P, Wenzel S, Rabe KF, Bourdin A, Lugogo NL, Kuna P, Barker P, Sproule S, Ponnarambil S, Goldman M and Investigators ZT. Oral Glucocorticoid-Sparing Effect of Benralizumab in Severe Asthma. *N Engl J Med*. 2017;376:2448-2458.
42. Ferguson GT, FitzGerald JM, Bleecker ER, Laviolette M, Bernstein D, LaForce C, Mansfield L, Barker P, Wu Y, Jison M, Goldman M and Investigators BS. Benralizumab for patients with mild to moderate, persistent asthma (BISE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Respir Med*. 2017;5:568-576.
43. Wenzel S, Ford L, Pearlman D, Spector S, Sher L, Skobieranda F, Wang L, Kirkesseli S, Rocklin R, Bock B, Hamilton J, Ming JE, Radin A, Stahl N, Yancopoulos GD, Graham N and Pirozzi G. Dupilumab in persistent asthma with elevated eosinophil levels. *N Engl J Med*. 2013;368:2455-66.
44. Wenzel S, Castro M, Corren J, Maspero J, Wang L, Zhang B, Pirozzi G, Sutherland ER, Evans RR, Joish VN, Eckert L, Graham NM, Stahl N, Yancopoulos GD, Louis-Tisserand M and Teper A. Dupilumab efficacy and safety in adults with uncontrolled persistent asthma despite use of medium-to-high-dose inhaled corticosteroids plus a long-acting beta2 agonist: a randomised double-blind placebo-controlled pivotal phase 2b dose-ranging trial. *Lancet*. 2016;388:31-44.
45. Castro M, Corren J, Pavord ID, Maspero J, Wenzel S, Rabe KF, Busse WW, Ford L, Sher L, FitzGerald JM, Katelaris C, Tohda Y, Zhang B, Staudinger H, Pirozzi G, Amin N, Ruddy M, Akinlade B, Khan A, Chao J, Martincova R, Graham NMH, Hamilton JD, Swanson BN, Stahl N, Yancopoulos GD and Teper A. Dupilumab Efficacy and Safety in Moderate-to-Severe Uncontrolled Asthma. *N Engl J Med*. 2018;378:2486-2496.
46. Rabe KF, Nair P, Brusselle G, Maspero JF, Castro M, Sher L, Zhu H, Hamilton JD, Swanson BN, Khan A, Chao J, Staudinger H, Pirozzi G, Antoni C, Amin N, Ruddy M, Akinlade B, Graham NMH, Stahl N, Yancopoulos GD and Teper A. Efficacy and Safety of Dupilumab in Glucocorticoid-Dependent Severe Asthma. *N Engl J Med*. 2018;378:2475-2485.
47. Piper E, Brightling C, Niven R, Oh C, Faggioni R, Poon K, She D, Kell C, May RD, Geba GP and Molino NA. A phase II placebo-controlled study of tralokinumab in moderate-to-severe asthma. *Eur Respir J*. 2013;41:330-8.
48. Brightling CE, Chanez P, Leigh R, O'Byrne PM, Korn S, She D, May RD, Streicher K, Ranade K and Piper E. Efficacy and safety of tralokinumab in patients with severe uncontrolled asthma: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2b trial. *Lancet Respir Med*. 2015;3:692-701.
49. Russell RJ, Chachi L, FitzGerald JM, Backer V, Olivenstein R, Titlestad IL, Ulrik CS, Harrison T, Singh D, Chaudhuri R, Leaker B, McGarvey L, Siddiqui S, Wang M, Braddock M, Nordenmark LH, Cohen D, Parikh H, Colice G, Brightling CE and investigators Ms. Effect of tralokinumab, an interleukin-13 neutralising monoclonal antibody, on eosinophilic airway inflammation in uncontrolled moderate-to-severe asthma (MESOS): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2 trial. *Lancet Respir Med*. 2018;6:499-510.
50. Panettieri RA, Jr., Sjobring U, Peterffy A, Wessman P, Bowen K, Piper E, Colice G and Brightling CE. Tralokinumab for severe, uncontrolled asthma (STRATOS 1 and STRATOS 2): two randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 clinical trials. *Lancet Respir Med*. 2018;6:511-525.

51. Demoly P, Annunziata K, Gubba E and Adamek L. Repeated cross-sectional survey of patient-reported asthma control in Europe in the past 5 years. *Eur Respir Rev.* 2012;21:66-74.
52. McCracken JL, Veeranki SP, Ameredes BT and Calhoun WJ. Diagnosis and Management of Asthma in Adults: A Review. *JAMA.* 2017;318:279-290.
53. Walsh GM. Mepolizumab-based therapy in asthma: an update. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2015;15:392-6.
54. Kolbeck R, Kozhich A, Koike M, Peng L, Andersson CK, Damschroder MM, Reed JL, Woods R, Dall'acqua WW, Stephens GL, Erjefalt JS, Bjermer L, Humbles AA, Gossage D, Wu H, Kiener PA, Spitalny GL, Mackay CR, Molfino NA and Coyle AJ. MEDI-563, a humanized anti-IL-5 receptor alpha mAb with enhanced antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity function. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;125:1344-1353 e2.
55. Cabon Y, Molinari N, Marin G, Vachier I, Gamez AS, Chanez P and Bourdin A. Comparison of anti-interleukin-5 therapies in patients with severe asthma: global and indirect meta-analyses of randomized placebo-controlled trials. *Clin Exp Allergy.* 2017;47:129-138.
56. Cockle SM, Stynes G, Gunsoy NB, Parks D, Alfonso-Cristancho R, Wex J, Bradford ES, Albers FC and Willson J. Comparative effectiveness of mepolizumab and omalizumab in severe asthma: An indirect treatment comparison. *Respir Med.* 2017;123:140-148.
57. Menzella F, Galeone C, Lusuardi M, Simonazzi A, Castagnetti C, Ruggiero P and Facciolongo N. Near-fatal asthma responsive to mepolizumab after failure of omalizumab and bronchial thermoplasty. *Ther Clin Risk Manag.* 2017;13:1489-1493.

ANEXOS

ANEXO 1. CUESTIONARIO DE CONTROL DE ASMA (ACQ)

ASTHMA CONTROL QUESTIONNAIRE©

Please answer questions 1–6.

Circle the number of the response that best describes how you have been during the past week

1. On average, during the past week, how often were you woken by your asthma during the night?	0 Never 1 Hardly ever 2 A few minutes 3 Several times 4 Many times 5 A great many times 6 Unable to sleep because of asthma
2. On average, during the past week, how bad were your asthma symptoms when you woke up in the morning?	0 No symptoms 1 Very mild symptoms 2 Mild symptoms 3 Moderate symptoms 4 Quite severe symptoms 5 Severe symptoms 6 Very severe symptoms
3. In general, during the past week, how limited were you in your activities because of your asthma?	0 Not limited at all 1 Very slightly limited 2 Slightly limited 3 Moderately limited 4 Very limited 5 Extremely limited 6 Totally limited
4. In general, during the past week, how much shortness of breath did you experience because of you asthma?	0 None 1 A very little 2 A little 3 A moderate amount 4 Quite a lot 5 A great deal 6 A very great deal
5. In general, during the past week, how much of the time did you wheeze ?	0 Not at all 1 Hardly any of the time 2 A little of the time 3 A moderate amount of the time 4 A lot of the time 5 Most of the time 6 All the time
6. On average, during the past week, how many puffs of short-acting bronchodilator (eg. Ventolin) have you used each day?	0 None 1 1–2 puffs most days 2 3–4 puffs most days 3 5–8 puffs most days 4 9–12 puffs most days 5 13–16 puffs most days 6 More than 16 puffs most days
To be completed by a member of the clinic staff	
7. FEV ₁ pre-bronchodilator:	0 >95% predicted 1 95–90% 2 89–80% 3 79–70% 4 69–60% 5 59–50% 6 <50% predicted
FEV ₁ predicted	
FEV ₁ % predicted	
(Record actual values on the dotted lines and score the FEV ₁ % predicted in the next column)	

Cuestionario del control de asma (ACQ). Fuente: "Development and validation of a questionnaire to measure asthma control", E.F. Juniper, 1999".

ANEXO 2. ÍTEMS PARA INCLUIR EN LA PUBLICACIÓN DE UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA (DECLARACIÓN PRISMA)

Lista de comprobación de los ítems para incluir en la publicación de una revisión sistemática (con o sin metaanálisis). La declaración PRISMA

Sección/tema	Número	Ítem
Título		
Título	1	Identificar la publicación como revisión sistemática, metaanálisis o ambos
Resumen		
Resumen estructurado	2	Facilitar un resumen estructurado que incluya, según corresponda: antecedentes; objetivos; fuente de los datos; criterios de elegibilidad de los estudios, participantes e intervenciones; evaluación de los estudios y métodos de síntesis; resultados; limitaciones; conclusiones e implicaciones de los hallazgos principales; número de registro de la revisión sistemática
Introducción		
Justificación	3	Describir la justificación de la revisión en el contexto de lo que ya se conoce sobre el tema
Objetivos	4	Plantear de forma explícita las preguntas que se desea contestar en relación con los participantes, las intervenciones, las comparaciones, los resultados y el diseño de los estudios (PICOS)*
Métodos		
Protocolo y registro	5	Indicar si existe un protocolo de revisión al que se pueda acceder (por ej., dirección web) y, si está disponible, la información sobre el registro, incluyendo su número de registro
Criterios de elegibilidad	6	Especificar las características de los estudios (por ej., PICOS, duración del seguimiento) y de las características (por ej., años abarcados, idiomas o estatus de publicación) utilizadas como criterios de elegibilidad y su justificación
Fuentes de información	7	Describir todas las fuentes de información (por ej., bases de datos y períodos de búsqueda, contacto con los autores para identificar estudios adicionales, etc.) en la búsqueda y la fecha de la última búsqueda realizada
Búsqueda	8	Presentar la estrategia completa de búsqueda electrónica en, al menos, una base de datos, incluyendo los límites utilizados, de tal forma que pueda ser reproducible
Selección de los estudios	9	Especificar el proceso de selección de los estudios (por ej., el cribado y la elegibilidad incluidos en la revisión sistemática y, cuando sea pertinente, incluidos en el metaanálisis)
Proceso de extracción de datos	10	Describir los métodos para la extracción de datos de las publicaciones (por ej., formularios pilotado, por duplicado y de forma independiente) y cualquier proceso para obtener y confirmar datos por parte de los investigadores
Lista de datos	11	Listar y definir todas las variables para las que se buscaron datos (por ej., PICOS, fuente de financiación) y cualquier asunción y simplificación que se hayan hecho
Riesgo de sesgo en los estudios individuales	12	Describir los métodos utilizados para evaluar el riesgo de sesgo en los estudios individuales (especificar si se realizó al nivel de los estudios o de los resultados) y cómo esta información se ha utilizado en la síntesis de datos
Medidas de resumen	13	Especificar las principales medidas de resumen (por ej., razón de riesgos o diferencia de medias)
Síntesis de resultados	14	Describir los métodos para manejar los datos y combinar resultados de los estudios, cuando esto es posible, incluyendo medidas de consistencia (por ej., ítem 2) para cada metaanálisis
Riesgo de sesgo entre los estudios	15	Especificar cualquier evaluación del riesgo de sesgo que pueda afectar la evidencia acumulativa (por ej., sesgo de publicación o comunicación selectiva)
Análisis adicionales	16	Describir los métodos adicionales de análisis (por ej., análisis de sensibilidad o de subgrupos, metarregresión), en el caso de que se hiciera, indicar cuáles fueron preespecificados
Resultados		
Selección de estudios	17	Facilitar el número de estudios cribados, evaluados para su elegibilidad e incluidos en la revisión, y detallar las razones para su exclusión en cada etapa, idealmente mediante un diagrama de flujo
Características de los estudios	18	Para cada estudio presentar las características para las que se extrajeron los datos (por ej., tamaño, PICOS y duración del seguimiento) y proporcionar las citas bibliográficas
Riesgo de sesgo en los estudios	19	Presentar datos sobre el riesgo de sesgo en cada estudio y, si está disponible, cualquier evaluación del sesgo en los resultados (ver ítem 12)
Resultados de los estudios individuales	20	Para cada resultado considerado en cada estudio (beneficios o daños), presentar: a) el dato resumen para cada grupo de intervención y b) la estimación del efecto con su intervalo de confianza, idealmente de forma gráfica mediante un diagrama de bosque (<i>forest plot</i>)
Síntesis de los resultados	21	Presentar los resultados de todos los metaanálisis realizados, incluyendo los intervalos de confianza y las medidas de consistencia
Riesgo de sesgo entre los estudios	22	Presentar los resultados de cualquier evaluación del riesgo de sesgo entre los estudios (ver ítem 15)
Análisis adicionales	23	Facilitar los resultados de cualquier análisis adicional, en el caso de que se hayan realizado (por ej., análisis de sensibilidad o de subgrupos, metarregresión [ver ítem 16])
Discusión		
Resumen de la evidencia	24	Resumir los hallazgos principales, incluyendo la fortaleza de las evidencias para cada resultado principal; considerar su relevancia para grupos clave (por ej., proveedores de cuidados, usuarios y decisores en salud)
Limitaciones	25	Discutir las limitaciones de los estudios y de los resultados (por ej., riesgo de sesgo) y de la revisión (por ej., obtención incompleta de los estudios identificados o comunicación selectiva)
Conclusiones	26	Proporcionar una interpretación general de los resultados en el contexto de otras evidencias, así como las implicaciones para la futura investigación
Financiación		
Financiación	27	Describir las fuentes de financiación de la revisión sistemática y otro tipo de apoyos (por ej., aporte de los datos), así como el rol de los financiadores en la revisión sistemática

Lista de verificación de la declaración PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses).