

ANTICUERPOS MONOCLONALES EN EL TRATAMIENTO DEL ASMA **MONOCLONAL ANTIBODIES IN THE TREATMENT OF ASTHMA**

Autores: ¹Zaida Brigitte Guevara Frutos, ²Josué Acosta Acosta.

¹ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0008-3220-7248>

²ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8489-0279>

¹E-mail de contacto: zguevara7478@uta.edu.ec

²E-mail de contacto: josueacosta@uta.edu.ec

Afiliación: ^{1*2*}Universidad Técnica de Ambato, (Ecuador).

Artículo recibido: 11 de Diciembre del año

Artículo revisado: 14 de Diciembre del año

Artículo aprobado: 18 de Diciembre del año

¹Estudiante de Medicina de la Universidad Técnica de Ambato (Ecuador).

²Médico, egresado de la Universidad Médica de la Habana (Cuba), con 43 años de experiencia laboral. Especialista en Inmunología, egresado de la Universidad Médica de la Habana (Cuba).

Resumen

El objetivo del trabajo presentado fue analizar de manera integral el uso de anticuerpos monoclonales en el tratamiento del asma moderada a severa. Se realizó una revisión bibliográfica de literatura científica publicada entre 2021 y 2025, la búsqueda se desarrolló en bases de datos biomédicas como PubMed, SciELO, Elsevier, Google Académico, Ciencia Latina y el tesoro DeCS, utilizando términos MeSH y DeCS, seleccionando estudios clínicos, revisiones sistemáticas que evaluaron resultados clínicos, reducción de exacerbaciones, mejoría de la función pulmonar y presencia de eventos adversos asociados a estos fármacos. Los hallazgos revelan que los anticuerpos monoclonales ofrecen beneficios significativos en el control del asma, especialmente en pacientes con características inflamatorias específicas, estos medicamentos disminuyen de forma consistente la frecuencia de exacerbaciones, mejoran la calidad de vida y reducen la necesidad de corticosteroides sistémicos. Asimismo, se observaron diferencias relevantes en el perfil de respuesta según biomarcadores clínicos, comorbilidades y fenotipos inflamatorios. En conclusión, los resultados de esta revisión indican que el uso de anticuerpos monoclonales representa una estrategia terapéutica eficaz y segura para pacientes con asma moderada y severa no controlada, siempre que su indicación se base en biomarcadores adecuados y en la evaluación individual de cada paciente para optimizar los

beneficios clínicos y favorecer un abordaje más preciso y personalizado.

Palabras clave: **Asma, Anticuerpos monoclonales, Omalizumab, Terapia biológica, Inmunoterapia, Quimioterapia adyuvante.**

Abstract

The objective of this study was to comprehensively analyze the use of monoclonal antibodies in the treatment of moderate to severe asthma. A literature review was conducted using scientific publications from 2021 to 2025. The search was performed in biomedical databases such as PubMed, SciELO, Elsevier, Google Scholar, Ciencia Latina, and the DeCS thesaurus, using MeSH and DeCS terms. Clinical studies and systematic reviews that evaluated clinical outcomes, reduction of exacerbations, improvement in lung function, and the presence of adverse events associated with these drugs were selected. The findings reveal that monoclonal antibodies offer significant benefits in asthma control, especially in patients with specific inflammatory characteristics. These medications consistently decrease the frequency of exacerbations, improve quality of life, and reduce the need for systemic corticosteroids. Furthermore, relevant differences were observed in the response profile according to clinical biomarkers, comorbidities, and inflammatory phenotypes. In conclusion, the results of this review indicate that the use of monoclonal antibodies represents an effective and safe therapeutic

strategy for patients with moderate and severe uncontrolled asthma, provided that its indication is based on appropriate biomarkers and on the individual assessment of each patient to optimize clinical benefits and promote a more precise and personalized approach.

Keywords: **Asthma, Antibodies monoclonal, Omalizumab, Biological therapy, Immunotherapy, Chemotherapy adjuvant.**

Sumário

O objetivo deste estudo foi analisar de forma abrangente o uso de anticorpos monoclonais no tratamento da asma moderada a grave. Foi realizada uma revisão da literatura utilizando publicações científicas de 2021 a 2025. A busca foi feita em bases de dados biomédicas como PubMed, SciELO, Elsevier, Google Scholar, Ciencia Latina e o tesouro DeCS, utilizando os termos MeSH e DeCS. Foram selecionados estudos clínicos e revisões sistemáticas que avaliaram desfechos clínicos, redução de exacerbações, melhora da função pulmonar e a presença de eventos adversos associados a esses medicamentos. Os resultados revelam que os anticorpos monoclonais oferecem benefícios significativos no controle da asma, especialmente em pacientes com características inflamatórias específicas. Esses medicamentos diminuem consistentemente a frequência de exacerbações, melhoram a qualidade de vida e reduzem a necessidade de corticosteroides sistêmicos. Além disso, foram observadas diferenças relevantes no perfil de resposta de acordo com biomarcadores clínicos, comorbidades e fenótipos inflamatórios. Em conclusão, os resultados desta revisão indicam que o uso de anticorpos monoclonais representa uma estratégia terapêutica eficaz e segura para pacientes com asma moderada a grave não controlada, desde que sua indicação seja baseada em biomarcadores apropriados e na avaliação individual de cada paciente para otimizar os benefícios clínicos e promover uma abordagem mais precisa e personalizada.

Palavras-chave: **Asma, Anticorpos monoclonais, Omalizumab, Terapia**

biológica, Imunoterapia, Quimioterapia adjuvante.

Introducción

El asma es una enfermedad inflamatoria crónica y heterogénea de la vía aérea que se manifiesta mediante disnea, tos, opresión torácica, sibilancias y variabilidad del flujo aéreo, dentro de su abordaje clínico destacan dos variables fundamentales: la severidad y los fenotipos inflamatorios. La severidad, según la guía GINA, se clasifica como asma moderada cuando requiere tratamiento en los pasos 3 y 4, y como asma severa en el paso 5. Paralelamente, los fenotipos inflamatorios tipo 2 comprenden el asma alérgica y la inflamación eosinofílica, caracterizadas por IgE elevada, eosinofilia periférica, niveles aumentados de FeNO y, en algunos casos, la presencia de rinosinusitis crónica con pólipos; estos parámetros condicionan la respuesta terapéutica y permiten seleccionar tratamientos biológicos dirigidos (Hoque, F., & Nayak, R. 2025).

En el ámbito global, el asma representa una carga sanitaria significativa, con aproximadamente 262 millones de personas afectadas y más de 455 000 muertes registradas en 2019. En Latinoamérica, la información epidemiológica es limitada; no obstante, el World Health Survey reportó para Ecuador una prevalencia de 3,8 % para sibilancias recientes y 2,03 % para diagnóstico de asma. En el subgrupo de pacientes con asma moderada a severa especialmente aquellos catalogados como “asma difícil de tratar” persisten síntomas, exacerbaciones frecuentes y una marcada dependencia de corticosteroides inhalados u orales, lo que refleja una necesidad clínica aún no resuelta (Bourdin, A., et al. 2024).

La problemática se intensifica debido a la heterogeneidad de la enfermedad: la

coexistencia de distintos fenotipos inflamatorios, variaciones en la expresión de la inflamación tipo 2 y diferencias en la respuesta a los tratamientos convencionales dificultan alcanzar un control adecuado. Aunque en la última década se han desarrollado terapias biológicas dirigidas que han mejorado el pronóstico de estos pacientes, la evidencia disponible es variable, con poblaciones, desenlaces y criterios de inclusión heterogéneos. Esta diversidad metodológica limita la posibilidad de establecer con claridad qué anticuerpo monoclonal ofrece mayores beneficios clínicos según el perfil individual del paciente (González, F., et al. 2025).

Frente a esta realidad, se busca sintetizar y comparar la información reciente sobre los anticuerpos monoclonales empleados en el manejo del asma moderada a severa, analiza las diferencias entre omalizumab, mepolizumab, benralizumab y dupilumab para optimizar la selección terapéutica, disminuir el uso de corticosteroides sistémicos, mejorar la calidad de vida de los pacientes y comprender las implicaciones económicas de su incorporación frente a los tratamientos estándar (Akenroye, A., et al. 2023). Por todo ello, la presente revisión bibliográfica tiene como objetivo analizar de manera integral el uso de anticuerpos monoclonales en el tratamiento del asma moderada a severa, se propone comparar su eficacia en la reducción de exacerbaciones y en la mejora de la función pulmonar; evaluar su seguridad y perfil de eventos adversos; y examinar la relación costo–beneficio de cada biológico, con el fin de identificar cuál de ellos ofrece mayores ventajas clínicas y se adapta mejor a las necesidades terapéuticas de los pacientes.

Materiales y Métodos

Para la elaboración de este trabajo se realizó una investigación cualitativa, basada en una

revisión bibliográfica sobre el uso de anticuerpos monoclonales en el tratamiento del asma moderada y severa. La población estuvo constituida por la literatura científica publicada entre 2021 y 2025, de la cual se seleccionó una muestra dirigida de 44 estudios, incluyendo ensayos clínicos, estudios observacionales, metaanálisis y revisiones sistemáticas, elegidos por su relevancia, calidad metodológica y pertinencia temática. La búsqueda se desarrolló en bases de datos biomédicas como PubMed, SciELO, Elsevier, Google Académico, Ciencia Latina y el tesoro DeCS, utilizando términos MeSH y DeCS junto con la estrategia: (((monoclonal antibodies) AND (severe asthma)) AND (treatment)) AND (omalizumab OR mepolizumab OR benralizumab OR dupilumab).

Se aplicaron criterios de inclusión (publicaciones de los últimos cinco años, estudios clínicos y revisiones con metodología sólida) y exclusión (editoriales, cartas al lector, opiniones, actas de congresos, libros y artículos duplicados o inconclusos), lo que redujo los 3.200 registros iniciales a los 44 estudios finales. El análisis se efectuó mediante una evaluación cualitativa comparativa de los hallazgos, organizando la información en matrices temáticas para sintetizar la eficacia, seguridad, ventajas, desventajas e implicaciones costo–beneficio de omalizumab, mepolizumab, benralizumab y dupilumab en el manejo del asma no controlada.

Desarrollo

Omalizumab

Omalizumab es el primer anticuerpo monoclonal, aprobado en el 2003, el cual se desarrolló para neutralizar la inmunoglobulina E (IgE). Su mecanismo de acción se basa en la unión selectiva al dominio Cε3 de la IgE libre, evitando su acoplamiento al receptor de alta afinidad FcεRI en mastocitos y basófilos, lo que

bloquea la liberación subsecuente de mediadores inflamatorios (Domingo, C., et al. 2024). Este fármaco ejerce efectos beneficiosos en las vías respiratorias periféricas, zonas menos alcanzadas por las terapias convencionales, especialmente en casos de asma difícil de controlar por lo que su eficacia clínica se manifiesta en el aumento significativo del FEV₁, así como en la disminución de la inflamación eosinofílica y de la respuesta inmunitaria mediada por citocinas Th2 (King, G., et al. 2024).

La efectividad y seguridad de omalizumab en condiciones de práctica clínica real ha sido confirmada en distintos contextos poblacionales, se evaluó el comportamiento clínico del fármaco fuera del entorno controlado de los ensayos clínicos, en un estudio posautorización, multicéntrico y no intervencional en China con la participación de 1528 pacientes mayores de 6 años con AA moderada o grave no controlada con corticosteroides inhalados (ICS) y LABA. Los participantes recibieron omalizumab durante 24 semanas y fueron evaluados en seguridad, control del asma, calidad de vida y función pulmonar. Los resultados demostraron una buena tolerancia, con solo 23.6% de eventos adversos y 4.5% graves, sin señales nuevas de riesgo. La mayoría de los pacientes mostró una clara mejoría clínica: más del 77% respondió favorablemente al tratamiento, las exacerbaciones asmáticas se redujeron más del 60%, y la calidad de vida mejoró con incrementos notables en los cuestionarios Mini-AQLQ y PAQLQ, no se presentaron efectos secundarios que comprometieran al paciente (Su, N., et al. 2023).

Variables demográficas

Diversas variables han sido objeto de análisis por su posible influencia en la eficacia terapéutica, entre ellas se incluyen la edad de

inicio del asma, el índice de masa corporal (IMC), el número de sensibilizaciones alérgicas, la presencia de obstrucción fija al flujo aéreo, el grado de reversibilidad broncodilatadora (BDR), así como la cantidad y el tipo de comorbilidades asociadas. Por ello, se determinó si la edad al comienzo del asma influye en la eficacia del tratamiento en pacientes de 12 a 75 años con AA moderada a grave mal controlada, clasificándolos según inicio <18, 18-40 o >40 años; se analizó un total de aproximadamente 1 070 pacientes incluidos en dos ensayos fase III que recibieron Omalizumab o placebo, midiendo el número de exacerbaciones, la función pulmonar (FEV₁) y la reducción del uso de ICS; los resultados mostraron que en todos los subgrupos la tasa de exacerbaciones disminuyó frente a placebo (– 53,1 % en <18 años; –68,3 % en 18-40 años; – 38,4 % en >40 años), la FEV₁ se incrementó en todos aunque de forma sostenida en los grupos más jóvenes, y la reducción del ICS fue mayor sin diferencia significativa entre edades de inicio (Rogers, L., et al. 2023).

Por otro lado, un análisis post hoc que combinó los datos de los ensayos clínicos aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo 008 y 009, evaluó la influencia del ICM en la respuesta al tratamiento, se incluyeron 995 pacientes mayores de 18 años, clasificados en tres categorías de IMC: normal o bajo (<25 kg/m², n=397), sobrepeso (25–<30 kg/m², n=330) y obesidad (≥30 kg/m², n=268), todos con síntomas persistentes pese al uso de ICS. Los participantes recibieron omalizumab o placebo por 28 semanas, se reveló reducción de las exacerbaciones en todos los grupos, con un efecto más pronunciado en los pacientes obesos (reducción relativa de exacerbaciones: -37.4%, -52.7% y -71.9% respectivamente). La mejoría del FEV₁ fue similar entre los grupos (69 a 98 mL), la reducción en la dosis de ICS aunque una

menor proporción de obesos logró suspender completamente. Sumado a esto, se manifiesto una mejoría en los puntajes de síntomas del asma (TASS) y calidad de vida (AQLQ) en todos los grupos, con tendencia a menor ganancia en obesos (Geng, B., et al. 2022).

Un análisis post hoc del estudio observacional PROSPERO, que incluyó 478 pacientes adultos tratados con omalizumab durante 48 semanas, se clasificaron según el número de sensibilizaciones alérgicas (ninguna, 1, 2–4 o ≥ 5 alérgenos) y el tipo de alérgeno predominante (estacional, perenne o ambos), se compararon entre los subgrupos las mejoras tras un año, en donde se constató que las tasas de exacerbaciones disminuyeron de aproximadamente 3.0 por año a 0.8, observándose una mayor reducción en los pacientes polisensibilizados, quienes alcanzaron el porcentaje más alto de pacientes sin nuevas exacerbaciones (68%). El FEV₁ mejoró entre 0.03 y 0.09 L a los 6 meses en todos los grupos, y la calidad de vida aumentó de 1.0 a 1.4 puntos en el AQLQ (Soong, W., et al. 2021).

Un análisis post hoc del ensayo clínico aleatorizado EXTRA, que incluyó 848 adultos con AA grave mal controlada, fueron asignados a recibir omalizumab o placebo durante 48 semanas, para evaluar cómo la presencia de obstrucción fija al flujo aéreo (definida como FEV₁/FVC < 0,7) y el grado de reversibilidad broncodilatadora (BDR) influían en la respuesta al tratamiento. Los resultados demostraron reducción de la tasa anual de exacerbaciones clínicas en un 43 % en pacientes con alta reversibilidad broncodilatadora ($\geq 12\%$), independientemente de la presencia de obstrucción fija. En cuanto a la función pulmonar, se reveló una mejoría media del FEV₁ de +220 mL en los pacientes sin obstrucción fija y con alta BDR, mientras que

aquellos con baja reversibilidad no mostraron cambios clínicamente relevantes. Las puntuaciones del ACQ mejoraron en el grupo con alta reversibilidad, reflejando un mejor control sintomático (Hanania, N., et al. 2022).

Un análisis post hoc basado en cuatro estudios previos: los ensayos clínicos aleatorizados 008/009, EXTRA e INNOVATE, y PROSPERO, que en conjunto incluyeron 3139 participantes recibieron omalizumab o placebo, se evaluaron las tasas de exacerbaciones y los cambios FEV₁. Se demostró que la eficacia fue similar sin importar el número o tipo de comorbilidades, como rinitis alérgica o reflujo gastroesofágico. Las tasas de exacerbación en PROSPERO fueron de 0.68 a 0.80 según el número de comorbilidades, y las mejoras en FEV₁ al mes 12 oscilaron entre 0.00 y 0.08 L, sin diferencias significativas (Chen, M., et al. 2021).

Predictores de respuesta clínica

Para predecir la respuesta clínica del biológico, 216 adultos con asma grave atópica y tratamiento con dosis altas de ICS + LABA \pm mOCS. Los participantes fueron evaluados en dos fases: hasta 16 semanas para respuesta temprana (GETE) y hasta 52 semanas para respuesta tardía (reducción $\geq 50\%$ de exacerbaciones o de dosis de mOCS). De los 191 que completaron la fase temprana, el 63 % mejoró; de los 173 en la fase tardía, el 69 % redujo exacerbaciones $\geq 50\%$ y el 57 % de quienes estaban en mOCS redujo su dosis $\geq 50\%$. Los biomarcadores convencionales (eosinófilos, FENO, IgE) no lograron predecir la respuesta, mientras que mediante un enfoque ómico se identificaron cinco compuestos orgánicos volátiles en aliento y cinco lípidos en plasma con una capacidad predictiva notable (AUC hasta 0,949) para determinar quién respondería al tratamiento (Djukanović, R. et al., 2024).

Mepolizumab

Mepolizumab aprobado en el año 2015, dirigido contra la interleucina-5 (IL-5), citocina clave en la diferenciación, activación y supervivencia de los eosinófilos, se une de forma específica a la IL-5 e impedir su interacción con el receptor de membrana, se reduce la eosinofilia periférica y tisular, modulando así la respuesta inflamatoria tipo II característica de ciertos fenotipos de asma (Sun, N., et al. 2023). Su incorporación como terapia complementaria ha demostrado ser eficaz en pacientes con asma grave eosinofílica, un subgrupo clínico asmático definido por la persistencia de síntomas, la elevada carga de eosinófilos en sangre y vía aérea, y la presencia de exacerbaciones recurrentes a pesar del uso de dosis altas de ICS y otros controladores (Maglione, M., et al. 2024).

La eficacia en el asma eosinofílica grave ha sido evaluada en diversas poblaciones. Un ensayo clínico fase III, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo en 300 pacientes de 12 años o más con ≥ 2 exacerbaciones en el año previo, evidenció reducción en un 65 % de la tasa anualizada de exacerbaciones, disminuyó los episodios que requirieron hospitalización o atención en urgencias (razón 0,30), mejoría en la calidad de vida, con una reducción de -7,10 puntos en el cuestionario SGRQ, junto con un incremento en el FEV₁ pre-broncodilatador de 137 mL (Chen, R., et al. 2024).

MUPPITS-2, un ensayo estado unidense, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, dirigido a pacientes de 6 a 17 años que residían en zonas socioeconómicamente desfavorecidas, tratados durante 52 semanas (n=248). En este grupo, la reducción de la tasa de exacerbaciones fue 0,96 por paciente/año frente a 1,30 en el grupo placebo (reducción relativa 27 %). El perfil de seguridad fue

favorable, con eventos adversos emergentes en 29 % de los pacientes tratados frente a 11 % en placebo, sin reportarse muertes atribuibles al fármaco (Jackson, D., et al. 2022).

Un estudio observacional retrospectivo y autocontrolado en 377 pacientes con asma alérgica grave, comparando los 12 meses previos y posteriores al inicio del tratamiento. Existió una reducción del 40,6 % en la tasa global de exacerbaciones, una disminución en la proporción de pacientes con al menos un episodio (del 84,4 % al 57,8 %), el uso de corticosteroides orales (OCS) descendió en un 44,6 % en la dosis diaria promedio. Estos cambios se acompañaron de una menor utilización de recursos sanitarios y una reducción significativa en los costos médicos totales, con un descenso aproximado del 32 % en los gastos globales y del 38 % en los costos asociados al tratamiento de exacerbaciones (Nagase, H., et al. 2022).

Un estudio observacional retrospectivo en 275 pacientes que actuaron como su propio control, al comparar también los 12 meses previos y posteriores a la terapia, se documentó una reducción del 46,1 % en la tasa anual de exacerbaciones, descensos en las consultas a médicos generales (-40,2 %), especialistas (-27,2 %), visitas a emergencias (-52,1 %) y hospitalizaciones por asma (Chapman, K., et al. 2024).

Un ensayo intervencional fase IV, multicéntrico, abierto y de un solo brazo, que incluyó a 100 pacientes (18 a 65 años) con diagnóstico confirmado de asma eosinofílica grave. Los participantes recibieron seis dosis de mepolizumab cada cuatro semanas, se evaluó cuatro semanas después de la última aplicación, y se mostró una mejoría significativa en el flujo espiratorio máximo (PEF), con un incremento de 13,67 L/min, junto con un beneficio

relevante en el control del asma, reflejado en una reducción de 0,69 puntos en el cuestionario ACQ-5, se reportó efectos adversos leves (Meshram, P., et al. 2025).

En cuanto a el efecto ahorrador de OCS, una revisión narrativa que en el ensayo SIRIUS (n=135), la dosis diaria de OCS se redujo de 10 mg a 3,1 mg en 24 semanas (69 %), una mayor proporción de pacientes alcanzaron reducciones $\geq 50\%$, menos exacerbaciones y mejor calidad de vida, dichos resultados fueron respaldados por estudios del mundo real, como el nATU en Francia (n=146), donde el 62 % suspendió el OCS a los 24 meses, y en REALITI-A (n=368), que reportó reducciones del 50 % al año y hasta del 93 % en pacientes con dosis iniciales bajas, con casi la mitad discontinuando completamente el tratamiento con OCS. Italia, España y Canadá reforzaron estos hallazgos, mostrando descensos sostenidos en el uso de OCS, reducciones de exacerbaciones de hasta 77,5 % sanitarios (Casale, T., et al. 2022).

Variables demográficas

La eficacia del tratamiento no se debió únicamente a su acción farmacológica, sino que también estuvo influenciada por factores clínicos relevantes, como el año de diagnóstico del asma y la presencia de comorbilidades asociadas que pudieron modificar la respuesta terapéutica. Por ello, el análisis post hoc del estudio REDES, que incluyó 301 pacientes con asma grave tratados con mepolizumab durante 12 meses, evaluó cómo la duración del asma influía en la preservación de la función pulmonar, clasificando a los pacientes en cuartiles según los años desde el diagnóstico hasta el inicio del biológico: Q1 ≤ 10 años, Q2 entre 11–20 años, Q3 entre 21–33 años y Q4 ≥ 34 años. Se demostró que quienes iniciaron mepolizumab más tempranamente presentaron una función pulmonar basal y final mejor (FEV₁ pre-BD 74.7% vs. 66.3%), una mayor

proporción de FEV₁ $\geq 80\%$, las mejoras se asociaron con un menor FEV₁. Todos los grupos mostraron mejoría en el control del asma (ACT: +8 puntos), reducción del uso de OCS, con descensos promedio de 7 a 8 mg/día y hasta un 50% de los pacientes suspendiendo completamente la terapia de mantenimiento con prednisona (González, F., et al. 2025). Otro enfoque en REDES, reveló recuentos elevados de eosinófilos, mejor función pulmonar y un menor número de exacerbaciones previas se asociaron con mayor probabilidad de éxito, en contraste depresión, atopia y reflujo gastroesofágico se relacionaron con peores resultados (Pavord, I., et al. 2023).

Predictores de respuesta clínica y factores a largo plazo

Un análisis post hoc combinando los ensayos clínicos fase III DREAM y MENSA para evaluar si las características clínicas y biomarcadores pueden predecir la respuesta en el asma eosinofílica grave. En un total de 634 pacientes con diagnóstico confirmado y al menos dos exacerbaciones previas, se analizó la reducción de exacerbaciones y la mejora en el control del asma. El estudio demostró una disminución promedio de 0,9 exacerbaciones anuales y una mejoría de 0,18 puntos en el ACQ5, destacando como predictores principales el recuento de eosinófilos sanguíneos elevados (>300 cél/ μ L), la historia de múltiples exacerbaciones en el último año, el puntaje basal alto en el ACQ5 ($>2,0$) y la presencia de pólipos nasales, los cuales se asociaron con una mayor probabilidad de respuesta al tratamiento, la combinación de múltiples características clínicas y biomarcadores permitió una discriminación superior (índice de Gini = 0,35 para control sintomático y 0,24 para exacerbaciones) en comparación con el uso de un solo marcador,

como el recuento de eosinófilos por sí solo (índice de Gini = 0,10) (Chen, R., et al. 2024).

A largo plazo, un análisis post hoc del estudio REALITI-A, un ensayo internacional, prospectivo y observacional que evaluó durante un año a 822 adultos con asma grave, diversas comorbilidades, se compararon los resultados de los 12 meses previos y posteriores al tratamiento y se presentó reducción en el 63% de las exacerbaciones, disminución de la dosis de OCS a la mitad, mejora del control de los síntomas (disminución ≥ 0.63 puntos en ACQ-5) e incremento de la función pulmonar ($FEV_1 > 74$ mL). Los mayores beneficios fueron en quienes presentaban rinosinusitis crónica con pólipos nasales, con una reducción del 75% en las exacerbaciones (Liu, M., et al. 2023). Un estudio de extensión abierto, multicéntrico y de fase IIIb evaluó la seguridad a largo plazo en 514 pacientes con asma grave eosinofílica. Los participantes (> 6 años) recibieron mepolizumab cada cuatro semanas, tras una exposición acumulada de más de 1500 años-paciente y hasta 10 años de seguimiento, el 7 % presentó eventos adversos graves, siendo los más frecuentes asma y neumonía, no hubo muertes ni señales nuevas de toxicidad, y las infecciones fueron el evento especial más reportado (2 %) (Pavord, I., Chan, R., et al. 2024).

Finalmente, la relevancia de la continuidad terapéutica fue evaluada por el impacto de suspender mepolizumab tras más de tres años de uso continuo en 295 pacientes previamente incluidos en los estudios COLUMBA o COSMEX, en este ensayo clínico aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, los pacientes que interrumpieron el tratamiento presentaron un incremento más rápido y frecuente de exacerbaciones (59 % frente a 46 % en quienes continuaron), un mayor deterioro del control clínico medido con el ACQ-5 y un aumento marcado de eosinófilos en sangre (270

células/ μ L frente a 40 células/ μ L) (Moore, W., et al. 2022).

Benralizumab

Benralizumab aprobado en el 2017, se une con alta afinidad a la subunidad α del receptor de la interleucina-5 (IL-5R α) en eosinófilos y basófilos, bloqueando la señalización de IL-5 y promoviendo la apoptosis de estas células a través de citotoxicidad dependiente las células naturales killer (NK), se ha observado que puede inducir la fagocitosis, con un papel adicional del factor de necrosis tumoral (TNF) y del IFN- γ . Se utiliza como tratamiento de mantenimiento adicional en pacientes con asma eosinofílica grave que no logran control adecuado con ICS y LABA, especialmente en quienes presentan niveles elevados de eosinófilos (Faria, N., et al. 2025).

La evidencia demuestra eficacia, seguridad y capacidad para inducir remisión clínica, al tiempo que reduce de manera significativa la necesidad de corticosteroides. En Europa, un estudio observacional, retrospectivo y multicéntrico en 204 adultos con asma eosinofílica grave no controlada pese a ICS a dosis altas y LABA, con al menos tres dosis de benralizumab y seguimiento ≥ 12 meses. El 81,4% permaneció libre de exacerbaciones al año, el 66,7% alcanzó una mejoría del $FEV_1 \geq 100$ mL y el 46,3% logró un $FEV_1 \geq 80\%$ del predicho; el ACT aumentó en promedio 6,6 puntos con 73,8% de pacientes alcanzando ACT ≥ 20 . En cuanto al ahorro esteroideo, el 52,8% suspendió OCS y la dosis global se redujo en un 70,5%, mientras que el 43,7% alcanzó remisión clínica completa (Padilla, A., et al. 2023).

En el estudio SHAMAL, un ensayo clínico fase IV, multicéntrico, aleatorizado y abierto que evaluó la posibilidad de reducir de forma segura la dosis diaria de ICS en pacientes adultos con asma eosinofílica grave controlados con

benralizumab. Se incluyeron 168 pacientes, todos con diagnóstico confirmado de asma eosinofílica grave, control adecuado de la enfermedad (ACQ-5 <1,5) y al menos tres dosis previas del biológico. Los participantes fueron asignados aleatoriamente (3:1) a un grupo de reducción progresiva de budesonida-formoterol (de alta a media, baja y finalmente uso “según necesidad”) o a un grupo de mantenimiento sin cambios. El seguimiento duró 48 semanas, con 32 semanas de reducción y 16 de mantenimiento, se demostró que el 92 % de los pacientes del grupo de reducción logró disminuir su dosis de ICS sin pérdida del control del asma, y un 61 % llegó a utilizar el tratamiento solo “según necesidad”. El 96 % mantuvo la nueva dosis hasta la semana 48, con un 91 % libre de exacerbaciones. Los valores de ACQ-5 y FEV₁ se mantuvieron estables, el perfil de seguridad fue favorable, sin muertes registradas y con eventos adversos leves a moderados (Jackson, D., et al. 2024).

Variables demográficas

Diversos estudios han evaluado cómo características demográficas modulan los desenlaces clínicos, el estudio ANANKE, un estudio multicéntrico y retrospectivo en 205 pacientes adultos con asma eosinofílica grave no controlada que habían iniciado benralizumab para determinar la efectividad en pacientes que presentaban un fenotipo severo, con eosinofilia elevada (mediana 580 células/mm³), pobre control del asma, 93% con ≥ 1 exacerbación (AER 4.03) y 26% en OCS. Tras una mediana de 9.8 meses de tratamiento, benralizumab logró la reducción del 93% en la tasa anualizada de exacerbaciones, aumento al 81% la proporción de pacientes libres de crisis. Entre los usuarios de esteroides sistémicos, 43% suspendió y 50% redujo la dosis, con una disminución global del 56%, las mejoras en

FEV₁ (+300 mL) y en el control del asma (ACT 14→22) (Menzella, F., et al. 2022).

El análisis de fenotipos y farmacocinética poblacional aportan información relevante sobre la heterogeneidad en la respuesta. En un análisis post hoc de SIROCCO y CALIMA, clasificaron a 2.281 pacientes en cuatro clústeres: Cluster 2 (n = 393; inicio temprano, severidad moderada), Cluster 4 (n = 386; inicio temprano, severidad alta), Cluster 3 (n = 641; inicio tardío, severa) y Cluster 5 (n = 861; inicio tardío, severa con obstrucción fija). Los fenotipos con mayor inflamación y obstrucción persistente, particularmente el Cluster 5, alcanzaron la mayor reducción en la tasa anual de exacerbaciones (63 % vs. placebo), mientras que los Clusters 2, 3 y 4 mostraron reducciones más moderadas (45–55 %), aunque con mejorías funcionales en todos los grupos (Li, X., et al. 2024). MIRACLE, un ensayo fase 3, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo en 695 pacientes de 12 a 75 años, tras 48 semanas de tratamiento, aquellos con eosinofilia $\geq 300/\mu\text{L}$ presentaron una reducción del 74% en la tasa anual de exacerbaciones, las mejoras significativas en FEV₁, disminución de la carga sintomática (TASS) mientras que en pacientes con eosinofilia <300/ μL los efectos fueron limitados (Lai, K., et al. 2024).

En paralelo, datos de 12 ensayos clínicos fase I–III, incluyendo 17.465 concentraciones plasmáticas de 2855 participantes con diagnóstico de asma eosinofílica grave o exposición a benralizumab en protocolos previos; ≥ 12 años con asma no controlada en los estudios fase III, y en los estudios fase I voluntarios sanos, demostrando una disminución consistente en la tasa anualizada de exacerbaciones en diferentes subgrupos; los asiáticos mostraron un estimado de 0,38 frente a 0,64 en los no asiáticos, sin diferencias

sustanciales en eficacia por edad y con cambios mínimos en FEV₁ prebroncodilatador (Jin, Y., et al. 2025).

De forma complementaria, un estudio retrospectivo y observacional, evaluó a 1002 adultos con asma eosinofílica grave tratados durante 48 semanas, utilizó un período basal de 12 meses para comparar la evolución clínica tras el inicio del biológico y, analizó la respuesta en subgrupos clínicos preespecificados (como recuento de eosinófilos, niveles de FENO, atopia, presencia de CRSwNP, uso previo de biológicos, dependencia de OCS y número de exacerbaciones previas) con el fin de determinar si influían en la efectividad del tratamiento. Los resultados mostraron que la tasa anualizada de exacerbaciones se redujo un 82.7%, el 71.3% de los pacientes se mantuvo libre de exacerbaciones al año, y casi la mitad de quienes utilizaban OCS eliminó su uso. La función pulmonar aumentó de forma consistente y los beneficios se mantuvieron en todos los subgrupos clínicos (Jackson, D., Pelaia, G., et al. 2024).

Dupilumab

Dupilumab, aprobado en 2018, actúa bloqueando específicamente la subunidad alfa del receptor de la interleucina-4 (IL-4R α), que inhibe la señalización de las vías mediadas por IL-4 e IL-13, disminuye la producción de IgE, la expresión de moléculas de adhesión, la quimiotaxis de eosinófilos, y los niveles de FeNO, modulando la respuesta inflamatoria del asma tipo 2. Su incorporación como terapia biológica complementaria ha demostrado ser altamente eficaz en pacientes con asma moderada a grave no controlada, especialmente en aquellos con elevación de eosinófilos en sangre o niveles altos de FeNO y ha mostrado reducir las exacerbaciones graves, mejorar la función pulmonar y el control clínico del asma,

incluso en pacientes con pobre respuesta a ICS u otras terapias biológicas dirigidas (Camela, E., et al. 2024).

La eficacia y seguridad en pacientes con asma se evaluó mediante un ensayo clínico fase 3, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, con la participación de 486 pacientes mayores de 12 años, de los cuales 414 presentaban asma tipo 2 sin uso de OCS y 35 estaban en tratamiento con estos fármacos. Los participantes recibieron dupilumab o placebo cada dos semanas durante 24 semanas, lo que provocó una mejoría significativa en la función pulmonar, con un aumento del FEV₁ de 0.37 L frente a 0.06 L con placebo, una reducción del 62 % en las exacerbaciones graves, un mejor control del asma (ACQ-5 –0.20 puntos) y una disminución del 69.5 % en los eventos de pérdida de control, fue bien tolerado, sin muertes ni reacciones anafilácticas, y con efectos adversos leves (Zhang, Q., et al. 2025).

Variables demográficas

El análisis post hoc LIBERTY ASTHMA QUEST, un ensayo de fase III, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, con 1,582 pacientes con asma tipo II moderada a grave no controlada, tratado durante 52 semanas para determinar efectividad en pacientes con niveles normales como elevados de neutrófilos en sangre (<4,000 y \geq 4,000 células/ μ L). El tratamiento redujo las exacerbaciones graves entre un 68 % frente a placebo, mejoró el FEV₁ hasta en 0.31 L desde las primeras semanas, sin diferencias por nivel de neutrófilos, y mantuvo un perfil de seguridad similar al del placebo (Bleecker, E. et al., 2023). La eficacia prolongada en la reducción de las exacerbaciones según las diferentes estaciones del año, con y sin características de asma alérgica. Este análisis post hoc combinó los datos de los ensayos QUEST y TRAVERSE. En

total se analizaron 1,227 pacientes (803 con dupilumab y 424 con placebo). Los participantes cumplían con criterios de asma tipo 2 (eosinófilos ≥ 150 células/ μ L o FeNO ≥ 25 ppb) y algunos presentaban fenotipo asmático alérgico, definido por niveles de IgE total ≥ 30 IU/mL y sensibilización a alérgenos perennes. Dupilumab redujo las exacerbaciones graves en todas las estaciones, con porcentajes consistentemente inferiores a los del placebo, primavera: 10.0 % vs. 20.8 %; verano: 7.3 % vs. 18.2 %; otoño: 12.6 % vs. 22.2 %; invierno: 12.0 % vs. 26.4 %, sin variaciones estacionales relevantes. Los beneficios se mantuvieron durante TRAVERSE, con tasas de exacerbación de 0.25 a 0.45 eventos por año (Peters, A., et al. 2024).

Una evaluación entre las variaciones en los biomarcadores inflamatorios tipo 2, FeNO, el conteo de eosinófilos en sangre periférica (Eos) y la eficacia clínica del tratamiento con dupilumab, así como la dependencia de las respuestas clínicas respecto a dichas variaciones. Se trató de un análisis del ensayo QUEST, se evaluaron los cambios en FeNO a la semana 52 y en Eos entre las semanas 0 y 12, analizando su asociación con la tasa anualizada de exacerbaciones graves (AER) y con las variaciones en el FEV₁ prebroncodilatador mediante modelos estadísticos no lineales ajustados por variables basales. Dupilumab indujo una reducción temprana y sostenida del FeNO, mientras que el Eos presentó un aumento transitorio seguido de una normalización progresiva, y redujo la frecuencia de exacerbaciones graves independientemente de los cambios en los biomarcadores, aunque la mejoría en FEV₁ fue más marcada en los pacientes con mayores reducciones de FeNO (Pavord, I., Casale, T., et al. 2024).

Predictores de respuesta clínica y factores a largo plazo

Se exploró si las reducciones tempranas del FeNO durante las dos primeras semanas de tratamiento podían predecir la eficacia clínica del dupilumab y su impacto a largo plazo sobre la función pulmonar, el control del asma y la calidad de vida, analizando también el ensayo QUEST además de la extensión abierta TRAVERSE (48–96 semanas adicionales), incluyendo 727 pacientes con niveles basales de FeNO ≥ 25 ppb. Los sujetos fueron clasificados como respondedores (reducción $\geq 20\%$ si FeNO ≥ 50 ppb o ≥ 10 ppb si < 50 ppb) y no respondedores. En QUEST, se redujo las exacerbaciones graves en un 59 % frente a placebo y mejoró el FEV₁ tanto en respondedores (± 0.53 L) como en no respondedores (± 0.65 L). Estos beneficios se mantuvieron durante la extensión TRAVERSE hasta las 96 semanas, también se observaron mejoras clínicas relevantes en el control del asma (ACQ-5: -1.5 puntos) y en la calidad de vida (AQLQ: +1.4 puntos), siendo las reducciones de FeNO más pronunciadas en los respondedores que en los no respondedores (Pavord, I., Wechsler, M., et al. 2025).

La evidencia sobre la eficacia a largo plazo y la persistencia del beneficio clínico, en la extensión abierta TRAVERSE del ensayo QUEST evaluó los cambios a largo plazo en distintos parámetros de la función pulmonar definida por niveles de eosinófilos ≥ 150 células/ μ L o FeNO ≥ 25 ppb que recibieron tratamiento continuo hasta por tres años, 549 conformaron el grupo principal de análisis: 185 que habían recibido placebo en QUEST e iniciaron dupilumab en TRAVERSE, y 364 que continuaron con el tratamiento. Todos los pacientes recibieron dupilumab cada dos semanas, evaluándose los cambios en FEV₁, FVC, FEF25–75 % y en la relación FEV₁/FVC,

se constató mejoras rápidas y sostenidas en la función pulmonar, con incrementos promedio de 0.45 L en FEV₁ y 0.35 L en FVC en los pacientes tratados de forma continua, además de un aumento de 0.42 L/s en FEF25–75 %. El análisis de la pendiente del FEV₁ mostró una estabilización del deterioro pulmonar, con una diferencia significativa de 60 mL/año (Papi, A., et al. 2024).

Finalmente, el análisis basado en QUEST y TRAVERSE evaluó si el tratamiento podía inducir y mantener la remisión clínica definida como un periodo de al menos 12 meses sin exacerbaciones graves, sin uso de OCS, con función pulmonar estable o mejorada y buen control de los síntomas, así como evaluar su durabilidad hasta dos años. Se analizaron más de 1,500 pacientes con asma tipo 2 sin tratamiento de mantenimiento con OCS. En QUEST, el 37.2 % alcanzó remisión clínica frente al 22.2 % con placebo; tras dos años en TRAVERSE, la mantuvieron el 42.8 % del grupo dupilumab/dupilumab y el 33.4 % del grupo placebo/dupilumab, con un 29.5 % que conservó la remisión de forma continua durante ambos estudios. El 71.7 % de los pacientes tratados permaneció libre de exacerbaciones y

de uso de OCS, el 89.8 % presentó función pulmonar estable o mejorada y el 66.2 % logró un buen control sintomático (ACQ-5 < 1.5), junto con una reducción significativa de los niveles de FeNO (Pavord, I., Rabe, K., et al. 2025).

Comparativa entre biológicos

Los anticuerpos monoclonales disponibles para el tratamiento del asma moderada a severa presentan mecanismos de acción distintos, perfiles de eficacia heterogéneos y variaciones importantes en seguridad, ahorro de corticosteroides y beneficios económicos, resulta imprescindible un análisis comparativo estructurado que permita identificar las diferencias y similitudes más relevantes entre ellos. La comparación directa de omalizumab, mepolizumab, benralizumab y dupilumab facilita evaluar su impacto relativo sobre la reducción de exacerbaciones, la mejoría de la función pulmonar, la capacidad ahoradora de corticosteroides orales, así como los efectos adversos y su relación costo–beneficio asociado con una menor necesidad de consultas especializadas y una reducción en el uso concomitante de medicamentos (Tabla 1).

Tabla 1. Comparación entre los anticuerpos monoclonales

Biológico	Reducción de exacerbaciones (estimada)	Mejora en FEV ₁ (estimada)	Ahorro / suspensión OCS	Perfil de efectos adversos	Implicaciones costo–beneficio
Omalizumab	40–70% (mayor en obesos; mejor en polisensibilizados).	+70 a +220 mL	Ahorro moderado; menos suspensión completa de OCS respecto a anti-IL-5.	EA totales leves y moderados, no se reportan graves.	Coste alto; buena relación en fenotipo alérgico; menos rentable si no es atópico.
Mepolizumab	40–77% ; hasta 75% en CRSwNP;	+130 a +150 mL.	Reducciones de OCS 50–62%; porcentajes relevantes de suspensión.	EA graves bajos en seguimiento extendido; perfil estable.	Coste elevado; coste–efectivo en eosinofílico por ahorro en OCS y hospitalizaciones.
Benralizumab	70–93%; altas proporciones libres de exacerbaciones	+250–300 mL (mayor ganancia funcional).	43–53% suspenden OCS	EA generalmente leves; muy baja tasa de graves; perfil seguro.	Muy buen rendimiento clínico; rentable por reducción de exacerbaciones y suspensión de OCS; ventaja logística.
Dupilumab	59–75% (adultos); 59–74% (niños), beneficios sostenidos estacionales.	+300–530 mL	Reduce dependencia de OCS,	Eosinofilia transitoria en 0.2–4% (generalmente leve); EA mayormente leves/moderados.	Muy costoso; coste–efectivo en fenotipos tipo II con comorbilidades multisistémicas (dermatitis, pólipos).

Fuente: Elaboración propia

Con el objetivo de sintetizar rigurosamente la información sobre la efectividad clínica de los principales anticuerpos monoclonales en el asma moderada a severa, se presenta una comparativa que integra biomarcadores de mejor respuesta terapéutica, tiempo de

evolución, características clínicas y perfiles de pacientes con mayor beneficio, destacando además las situaciones clínicas, comorbilidades, hallazgos diferenciales y predictores descritos en la literatura reciente. (Tabla 2).

Tabla 2. Hallazgos especiales y diferenciales entre anticuerpos monoclonales en asma moderada-severa

Biológico	Biomarcadores con mejor respuesta	Tiempo de evolución / Características clínicas	Pacientes donde funcionó mejor	Situaciones / comorbilidades donde destaca
Omalizumab	-IgE elevada dentro de rango terapéutico - Polisensibilización -FeNO moderadamente elevado	- Asma de inicio alérgico -Respuesta broncodilatadora presente -Obesidad reduce beneficio, pero no lo elimina	- Pacientes con asma alérgica -Sensibilizaciones múltiples	-Rinitis alérgica -Dermatitis leve -Exacerbaciones inducidas por alergia
Mepolizumab	- Eosinófilos $\geq 300-500/\mu\text{L}$ -FeNO moderadamente elevado - IgE NO es requisito	- Asma eosinofílica de larga evolución -Pacientes con múltiples exacerbaciones en el último año	- Adultos con asma eosinofílica refractaria -Pacientes con historia prolongada de corticosteroides	-Pólipos nasales (CRSwNP) excelente respuesta -Sinusitis crónica - Dependencia a OCS
Benralizumab	- Eosinófilos $\geq 300-500/\mu\text{L}$ - FeNO alto amplifica respuesta	- Asma eosinofílica severa con larga evolución - Pacientes con $\geq 2-3$ exacerbaciones/año - Dependencia de OCS	- Adultos con Eos altos, exacerbadores frecuentes y obstrucción fija	- CRSwNP severo - Poliposis persistente -Enfermedad eosinofílica multiorgánica
Dupilumab	- FeNO alto ($>25-50 \text{ ppb}$) = predictor más fuerte -Eosinofilia NO obligatoria (respuesta incluso con Eos bajos) - IgE no es requisito	- Inflamación Tipo 2 multimodal - Asma con predominio inflamatorio más reciente o estable	- Pacientes con asma T2 con FeNO alto - Niños y adultos con exacerbaciones estacionales	- Dermatitis atópica -CRSwNP severo -Sinusitis crónica - Enfermedades alérgicas multisistémicas

Fuente: Elaboración propia

Discusión

La comparación integral entre omalizumab, mepolizumab, benralizumab y dupilumab constata contrastes relevantes en eficacia, seguridad y predictibilidad clínica. En relación con omalizumab, Su, N. et al. (2023) mencionan que este biológico continúa siendo un componente fundamental en el manejo del asma alérgica moderada a grave debido a su capacidad para disminuir exacerbaciones y sostener un perfil de seguridad estable en escenarios reales, asimismo, Rogers, L. et al. (2023) señalan que la edad no modifica de forma significativa su desempeño clínico, Geng, B. et al. (2022) describen respuestas heterogéneas en pacientes con obesidad, Soong W. et al. (2021) reportan que la polisensibilización tiende a potenciar la magnitud de la mejoría, y Hanania, N. et al.

(2022) destacan que una mayor reversibilidad broncodilatadora predice mejor evolución. En contraste, Chen, R. et al. (2024) y Jackson, D. et al. (2022) indican que mepolizumab ofrece una eficacia sólida en fenotipos eosinofílicos, con mejoras consistentes en FEV₁, reducción de exacerbaciones y ganancia funcional. Nagase, H. et al. (2022) y Chapman, K. et al. (2024) añaden que este biológico disminuye el uso de recursos sanitarios, mientras que Casale, T. et al. (2022) subrayan su impacto favorable en la reducción de corticosteroides orales. En el caso de benralizumab, Jackson, D., Heaney, L. et al. (2024) sostienen que su beneficio es particularmente marcado en pacientes con eosinofilia elevada y obstrucción persistente, permitiendo incluso reducir corticosteroides inhalados sin comprometer el control del asma; sin embargo, Lai, K. et al. (2024) advierten que

su eficacia disminuye notablemente cuando los niveles de eosinófilos son bajos. Finalmente, respecto a dupilumab, Zhang, Q. et al. (2025), Bleeker, E. et al. (2023) y Peters, A. et al. (2024) mencionan que este agente mejora de manera consistente la función pulmonar y reduce exacerbaciones en múltiples perfiles clínicos, diferenciándose además por la estabilidad prolongada en la función pulmonar señalada por Papi, A. et al. (2024) y por la inducción de remisiones clínicas sostenidas documentadas por Pavord, I., Rabe, K. et al. (2025).

En cuanto a la influencia de las variables clínicas sobre la respuesta terapéutica, Chen, M. et al. (2021) mencionan que en omalizumab las comorbilidades no modifican significativamente la eficacia, aunque características como la polisensibilización, la reversibilidad broncodilatadora y la obesidad parecen modular la magnitud de la respuesta. En mepolizumab, Chen, R. et al. (2024) destacan que la eosinofilia elevada, la carga exacerbadora y la presencia de pólipos nasales actúan como predictores sólidos de buena respuesta, mientras que González, F. et al. (2025) señalan que un inicio temprano del tratamiento prolonga la preservación del FEV₁ y facilita la reducción o suspensión de corticosteroides orales. Por otra parte, Li, X. et al. (2024) y Menzella, F. et al. (2022) mencionan que el rendimiento clínico de benralizumab depende en gran medida del fenotipo inflamatorio y de la correcta interpretación de biomarcadores, siendo especialmente útil en pacientes con obstrucción fija y enfermedad más severa. En dupilumab, Pavord, I., Wechsler, M. et al. (2025) resaltan que, aunque su eficacia en la reducción de exacerbaciones no depende estrictamente de biomarcadores tipo 2, la caída temprana del FeNO se asocia con mejores incrementos en FEV₁ y mayor estabilidad a largo plazo, lo que

lo posiciona como un agente clínicamente versátil.

Respecto a la sostenibilidad terapéutica, Liu, M. et al. (2023) mencionan que los beneficios de mepolizumab se mantienen de forma más marcada en pacientes con rinosinusitis crónica con pólipos nasales, mientras que Moore, W. et al. (2022) advierten que su suspensión puede generar deterioro rápido y rebote eosinofílico, lo que enfatiza la necesidad de continuidad en la terapia. Jackson, D., Heaney, L. et al. (2024) indican que benralizumab preserva el control clínico aun con estrategias de reducción de corticosteroides inhalados, permitiendo optimizar los esquemas sin comprometer seguridad. En el caso de omalizumab, Djukanović, R. et al. (2024) mencionan que, aunque mantiene eficacia consistente en distintos grupos etarios, aún persisten limitaciones por la ausencia de biomarcadores capaces de anticipar la respuesta a largo plazo, subrayando la necesidad de herramientas ómicas más robustas. Por otra parte, Pavord, I., Rabe, K. et al. (2025) detallan que dupilumab ofrece una de las remisiones clínicas más estables del grupo, con efectos superiores a 96 semanas cuando existe una respuesta temprana en FeNO.

Finalmente, al analizar el rol de biomarcadores, Djukanović, R. et al. (2024) mencionan que omalizumab presenta baja utilidad de los indicadores clásicos para la predicción de respuesta, mepolizumab depende estrechamente de la eosinofilia y del historial de exacerbaciones. Lai, K. et al. (2024) señalan que benralizumab mantiene esta misma dependencia, con marcada pérdida de eficacia cuando la eosinofilia es reducida. En contraste, Pavord, I., Casale, T. et al (2024) afirman que en dupilumab la relación con biomarcadores tipo 2 es más flexible, aunque la reducción

pronunciada del FeNO continúa siendo un indicador confiable de mejora funcional. En conjunto, estos hallazgos sugieren que la selección del biológico adecuado requiere integración del fenotipo inflamatorio, la trayectoria clínica del paciente y la capacidad de cada agente para sostener beneficios predecibles y clínicamente significativos en el largo plazo.

Entre las principales limitaciones de este estudio se reconoce la naturaleza retrospectiva de la revisión, lo que implica dependencia de la calidad metodológica y heterogeneidad de los artículos incluidos. La disponibilidad desigual de exploración entre los distintos biológicos también condicionó la profundidad del análisis comparativo, puesto que algunos fármacos como dupilumab cuentan con investigaciones más recientes y sólidas, mientras que otros presentan menor número de estudios o poblaciones menos representadas. Del mismo modo, la variabilidad en los criterios de selección, definición de fenotipos, uso de biomarcadores y metodologías de medición del control del asma limitó la posibilidad de establecer comparaciones directas y conclusiones completamente estandarizadas. A ello se suma el riesgo de sesgo derivado de estudios financiados por la industria farmacéutica, así como la ausencia de ensayos clínicos que evalúen de manera simultánea de los principales anticuerpos monoclonales. Finalmente, la falta de datos provenientes de regiones latinoamericanas impide extrapolar con total certeza los hallazgos a situaciones locales, lo que subraya la necesidad de investigaciones futuras más homogéneas, independientes y con mayor representatividad poblacional.

A futuro, la integración de biomarcadores más precisos y accesibles representa una de las

principales oportunidades para optimizar la selección de anticuerpos monoclonales y predecir de manera más confiable la respuesta terapéutica. El desarrollo de enfoques ómicos, así como la incorporación de inteligencia artificial para el análisis de grandes bases de datos clínicos, podría permitir modelos individualizados de predicción que mejoren la toma de decisiones en tiempo real. En términos clínicos, se prevé un avance hacia estrategias personalizadas que combinen fenotipos, endotipos y características dinámicas del paciente, incluyendo variaciones estacionales, cambios en FeNO y patrones de inflamación mixta, se requieren también estudios comparativos directos entre biológicos y evaluaciones de costo–efectividad en diferentes sistemas de salud, con el fin de definir con mayor claridad el lugar terapéutico de cada agente. Estas líneas de investigación emergentes podrían transformar la práctica clínica y consolidar un modelo de tratamiento más eficiente, predictivo y centrado en el paciente.

Conclusiones

La eficacia de los anticuerpos monoclonales revela que cada agente ofrece beneficios diferenciales que no son intercambiables y dependen de mecanismos biológicos particulares, algunos destacan por su capacidad para disminuir exacerbaciones incluso en escenarios inflamatorios complejos, otros muestran mayor impacto en la función pulmonar o en la reducción del uso de corticosteroides. Esta diversidad constata que no existe un “biológico universalmente superior”, sino moléculas que deben ser seleccionadas según la fisiopatología predominante, reforzando la importancia de un enfoque terapéutico individualizado.

El análisis de los predictores de respuesta clínica confirma que los biomarcadores, las

características fenotípicas y ciertos elementos clínicos dinámicos influyen de manera decisiva en el rendimiento terapéutico de los biológicos. La eosinofilia, la presencia de pólipos nasales, la variabilidad bronquial o el comportamiento del FeNO, permiten anticipar tanto el grado de mejoría como la durabilidad del beneficio, este hallazgo subraya la necesidad de incorporar la evaluación sistemática de predictores como parte rutinaria del proceso de selección, con el fin de maximizar la probabilidad de éxito terapéutico.

La comparación del balance entre ventajas y desventajas de los diferentes biológicos muestra que, aunque todos comparten un perfil de seguridad favorable, existen diferencias claras en cuanto a accesibilidad, requerimientos de seguimiento, respuesta en subgrupos clínicos y sostenibilidad del tratamiento, las limitaciones asociadas a la duración del efecto, la dependencia de ciertos biomarcadores o la variabilidad interindividual obligan a sopesar cuidadosamente el costo terapéutico frente al beneficio clínico.

Referencias Bibliográficas

- Akenroye, A., Segal, J., Zhou, G., Foer, D., Li, L., Alexander, G., Keet, C., & Jackson, J. (2023). Comparative effectiveness of omalizumab, mepolizumab, and dupilumab in asthma: A target trial emulation. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 151(5), 1269-1276.
<https://doi.org/10.1016/j.jaci.2023.01.020>
- Bleecker, E., Panettieri, R., Lugogo, N., Corren, J., Daizadeh, N., Jacob, J., Deniz, Y., Rowe, P., Khodzhayev, A., Soler, X., Ferro, T., & Hansen, C. (2023). Dupilumab Efficacy in Patients with Type 2 Asthma with and without Elevated Blood Neutrophils. *Journal of Immunology Research*, 1-11.
<https://doi.org/10.1155/2023/9943584>
- Bourdin, A., Chupp, G., Jackson, D., Cohen, D., Emerath, U., Shavit, A., Kurdyukova, Y., & Menzies, A. (2024). MELTEMI and COLUMBA: 5-Year Comparative Safety Analysis of Benralizumab and Mepolizumab. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*, 12(8), 2074-2083.e4.
<https://doi.org/10.1016/j.jaip.2024.04.033>
- Camela, E., Giampetrucci, A., De Pità, O., Pallotta, S., & Russo, F. (2024). Dupilumab in real-life settings: A review of adverse events and their pathogenesis. *Expert Opinion on Drug Safety*, 23(4), 439-447.
<https://doi.org/10.1080/14740338.2024.2326480>
- Casale, T., Burnette, A., Bourdin, A., Howarth, P., Hahn, B., Stach, A., & Khurana, S. (2022). Oral corticosteroid-sparing effects of mepolizumab in severe eosinophilic asthma: Evidence from randomized controlled trials and real-world studies. *Therapeutic Advances in Respiratory Disease*, 16, 17534666221107313.
<https://doi.org/10.1177/17534666221107313>
- Chapman, K., Cogger, K., Arthurs, E., LaForty, C., Golden, S., Millson, B., Usuba, K., & Licskai, C. (2024). Real-world outcomes of mepolizumab for the treatment of severe eosinophilic asthma in Canada: An observational study. *Allergy, Asthma & Clinical Immunology*, 20(1), 11.
<https://doi.org/10.1186/s13223-023-00863-7>
- Chen, M., Choo, E., Yoo, B., Raut, P., Haselkorn, T., Pazwash, H., Holweg, C., & Hudes, G. (2021). No difference in omalizumab efficacy in patients with asthma by number of asthma-related and allergic comorbidities. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*, 126(6), 666-673.
<https://doi.org/10.1016/j.anai.2021.01.015>
- Chen, R., Wei, L., Dai, Y., Wang, Z., Yang, D., Jin, M., Xiong, C., Li, T., Hu, S., Song, J., Chan, R., Kumar, S., Abdelkarim, A., & Zhong, N. (2024). Efficacy and safety of mepolizumab in a Chinese population with severe asthma: A phase III, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *ERJ Open Research*, 10(3), 00750-02023.

- <https://doi.org/10.1183/23120541.00750-2023>
- Djukanović, R., Brinkman, P., Kolmert, J., Gomez, C., Schofield, J., Brandsma, J., Shapanis, A., Skipp, P., Postle, A., Wheelock, C., Dahlen, S., Sterk, P., Brown, T., Jackson, D., Mansur, A., Pavord, I., Patel, M., Brightling, C., Siddiqui, S., ... Sale, B. (2024). Biomarker Predictors of Clinical Efficacy of the Anti-IgE Biologic Omalizumab in Severe Asthma in Adults: Results of the SoMOSA Study. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 210(3), 288-297.
<https://doi.org/10.1164/rccm.202310-1730OC>
- Domingo, C., Monserrate, D., Sogo, A., & Mirapeix, R. (2024). The Incredible Adventure of Omalizumab. *International Journal of Molecular Sciences*, 25(5), 3056.
<https://doi.org/10.3390/ijms25053056>
- Faria, N., Costa, M., Fernandes, A., Fernandes, A., Fernandes, B., Machado, D., Machado, F., Simão, L., Ribeiro, L., Ferreira, L., Boaventura, R., Lima, R., & Ferreira, J. (2025). Biologic Therapies for Severe Asthma: Current Insights and Future Directions. *Journal of Clinical Medicine*, 14(9), 3153.
<https://doi.org/10.3390/jcm14093153>
- Geng, B., Dixon, A., Ko, J., Janampally, P., Haselkorn, T., Holweg, C., Casale, T., & Jarjour, N. (2022). Impact of body mass index on omalizumab response in adults with moderate-to-severe allergic asthma. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*, 128(5), 553-560.
<https://doi.org/10.1016/j.anai.2022.01.025>
- González, F., Bobolea, I., Domínguez, J., Bañas, D., Antelo, E., Martínez, E., Carrillo, T., Blanco, M., & Domingo, C. (2025). Time is lung: Higher preservation of lung function in severe asthma patients after earlier mepolizumab treatment. *ERJ Open Research*, 11(1), 00211-02024.
<https://doi.org/10.1183/23120541.00211-2024>
- Hanania, N., Fortis, S., Haselkorn, T., Gupta, S., Mumneh, N., Yoo, B., Holweg, C., &
- Chipps, B. (2022). Omalizumab in Asthma with Fixed Airway Obstruction: Post Hoc Analysis of EXTRA. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*, 10(1), 222-228.
<https://doi.org/10.1016/j.jaip.2021.08.006>
- Hoque, F., & Nayak, R. (2025). Focused Overview of the 2024 Global Initiative for Asthma Guidelines. *APIK Journal of Internal Medicine*, 13(1), 4-12.
https://doi.org/10.4103/ajim.ajim_76_24
- Jackson, D., Bacharier, L., Gergen, P., Gagalis, L., Calatroni, A., Wellford, S., Gill, M., Stokes, J., Liu, A., Gruchalla, R., Cohen, R. T., Makhija, M., Khurana Hershey, G., O'Connor, G., Pongracic, J., Sherenian, M. G., Rivera, K., Zoratti, E., Teach, S., ... Altman, M. (2022). Mepolizumab for urban children with exacerbation-prone eosinophilic asthma in the USA (MUPPITS-2): A randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group trial. *The Lancet*, 400(10351), 502-511.
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)01198-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)01198-9)
- Jackson, D., Heaney, L., Humbert, M., Kent, B. D., Shavit, A., Hiljemark, L., Olinger, L., Cohen, D., Menzies, A., Korn, S., Kroegel, C., Caruso, C., Baglivo, I., Colantuono, S., Jackson, D., Skowasch, D., Di Marco, F., Couturaud, F., Käßner, F., ... Harrison, T. (2024). Reduction of daily maintenance inhaled corticosteroids in patients with severe eosinophilic asthma treated with benralizumab (SHAMAL): A randomised, multicentre, open-label, phase 4 study. *The Lancet*, 403(10423), 271-281.
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(23\)02284-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)02284-5)
- Jackson, D., Pelaia, G., Emmanuel, B., Tran, T. N., Cohen, D., Shih, V., Shavit, A., Arbetter, D., Katial, R., Rabe, A., Garcia Gil, E., Pardal, M., Nuevo, J., Watt, M., Boarino, S., Kayaniyil, S., Chaves, C., Padilla, A., & Nair, P. (2024). Benralizumab in severe eosinophilic asthma by previous biologic use and key clinical subgroups: Real-world XALOC-1 programme. *European Respiratory Journal*, 64(1), 2301521.

- <https://doi.org/10.1183/13993003.01521-2023>
- Jin, Y., Guiastrenec, B., Stuke, M., Yao, Y., Zhang, Y., Barker, P., Jison, M., Penland, R., Ding, J., & Lukka, P. (2025). Population Pharmacokinetics and Exposure–Response Analysis of Benralizumab in Chinese Adults, Adolescents, and Pediatric Participants with Severe Eosinophilic Asthma. *Clinical Pharmacokinetics*, 64(8), 1231-1243. <https://doi.org/10.1007/s40262-025-01538-9>
- King, G., Chung, L., Usmani, O., Nilsen, K., & Thompson, B. (2024). Improving asthma outcomes: Clinicians' perspectives on peripheral airways. *Journal of Allergy and Clinical Immunology: Global*, 3(2), 100228. <https://doi.org/10.1016/j.jacig.2024.100228>
- Lai, K., Sun, D., Dai, R., Samoro, R., Park, H., Åstrand, A., Cohen, D., Jison, M., Shih, V., Werkström, V., Yao, Y., Zhang, Y., Zheng, W., & Zhong, N. (2024). Benralizumab efficacy and safety in severe asthma: A randomized trial in Asia. *Respiratory Medicine*, 229, 107611. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2024.107611>
- Li, X., Newbold, P., Katial, R., Hirsch, I., Li, H., Martin, U., Meyers, D. A., & Bleeker, E. R. (2024). Multivariate Cluster Analyses to Characterize Asthma Heterogeneity and Benralizumab Responsiveness. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*, 12(10), 2732-2743. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2024.04.026>
- Liu, M., Bagnasco, D., Matucci, A., Pilette, C., Price, R., Maxwell, A., Alfonso, R., Jakes, R., Lee, J., & Howarth, P. (2023). Mepolizumab in Patients With Severe Asthma and Comorbidities: 1-Year REALITI-A Analysis. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*, 11(12), 3650-3661.e3. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2023.07.024>
- Maglione, M., Borrelli, M., Dorato, A., Cimbal, C., Del Giudice, L., & Santamaria, F. (2024). Mepolizumab in Severe Pediatric Asthma: Certainties and Doubts through a Single-Center Experience and Review of the Literature. *Children*, 11(8), 895. <https://doi.org/10.3390/children11080895>
- Menzella, F., Bargagli, E., Aliani, M., Bracciale, P., Brussino, L., Caiaffa, M., Caruso, C., Centanni, S., D'Amato, M., Del Giacco, S., De Michele, F., Di Marco, F., Pastorello, E., Pelaia, G., Rogliani, P., Romagnoli, M., Schino, P., Senna, G., Vultaggio, A., ... Canonica, G. (2022). ChAracterization of ItaliaN severe uncontrolled Asthmatic patieNts Key features when receiving Benralizumab in a real-life setting: The observational rEtrospective ANANKE study. *Respiratory Research*, 23(1), 36. <https://doi.org/10.1186/s12931-022-01952-8>
- Meshram, P., Maturu, V., Swarnakar, R., Deb, P., Gupta, D., Adsule, S., & Hegde, R. (2025). Safety and effectiveness of mepolizumab in adult patients with severe asthma with an eosinophilic phenotype from India: A Phase IV, open-label, single-arm, 24-week study (PRISM). *Journal of Asthma*, 62(8), 1313-1323. <https://doi.org/10.1080/02770903.2025.2475452>
- Moore, W., Kornmann, O., Humbert, M., Poirier, C., Bel, E., Kaneko, N., Smith, S., Martin, N., Gilson, M., Price, R., Bradford, E., & Liu, M. (2022). Stopping versus continuing long-term mepolizumab treatment in severe eosinophilic asthma (COMET study). *European Respiratory Journal*, 59(1), 2100396. <https://doi.org/10.1183/13993003.00396-2021>
- Nagase, H., Tamaoki, J., Suzuki, T., Nezu, Y., Akiyama, S., Cole, A., Yang, S., Mu, G., Katsumata, M., Komatsubara, M., & Alfonso, R. (2022). Reduction in asthma exacerbation rate after mepolizumab treatment initiation in patients with severe asthma: A real-world database study in Japan. *Pulmonary Pharmacology & Therapeutics*, 75, 102130. <https://doi.org/10.1016/j.pupt.2022.102130>
- Padilla, A., Moya, I., Ausín, P., Carazo Fernández, L., García, I., Velasco, J.,

- Andújar, R., Casas, F., Martínez, E., Martínez, C., Vera, E., Sánchez, F., Trisán, A., Blanco, M., Valverde, M., Valencia, B., Palop, M., Nuevo, J., Sánchez, J., ... Levy, A. (2023). Achieving clinical outcomes with benralizumab in severe eosinophilic asthma patients in a real-world setting: ORBE II study. *Respiratory Research*, 24(1), 235. <https://doi.org/10.1186/s12931-023-02539-7>
- Papi, A., Castro, M., Corren, J., Pavord, I., Tohda, Y., Altincatal, A., Pandit, N., Laws, E., Akinlade, B., Mannent, L., Gall, R., Jacob, J., Deniz, Y., Rowe, P., Lederer, D., & Hardin, M. (2024). Dupilumab sustains lung function improvements in patients with moderate-to-severe asthma. *Respiratory Medicine*, 224, 107535. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2024.107535>
- Pavord, I., Chan, R., Brown, N., Howarth, P., Gilson, M., Price, R., & Maspero, J. (2024). Long-term safety of mepolizumab for up to ~10 years in patients with severe asthma: Open-label extension study. *Annals of Medicine*, 56(1), 2417184. <https://doi.org/10.1080/07853890.2024.2417184>
- Pavord, I., Casale, T., Corren, J., FitzGerald, M. J., Deniz, Y., Altincatal, A., Gall, R., Pandit, N., Radwan, A., Jacob, J., Rowe, P., & Busse, W. (2024). Dupilumab Reduces Exacerbations Independent of Changes in Biomarkers in Moderate-to-Severe Asthma. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*, 12(7), 1763-1772. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2024.03.031>
- Pavord, I., Rabe, K., Israel, E., Szefler, S., Brusselle, G., Pandit, N., Altincatal, A., Chen, Z., Amin, N., Khan, A., Lederer, D., Zhang, Y., Rowe, P., Deniz, Y., Radwan, A., Jacob, J., & Busse, W. (2025). Dupilumab Induces Long-Term On-Treatment Clinical Remission in Patients With Type 2 Asthma. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*, 13(1), 132-142. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2024.10.009>
- Pavord, I., Wechsler, M., Busse, W., Domingo, C., Xia, C., Gall, R., Pandit, N., Jacob, J., Radwan, A., Rowe, P., & Deniz, Y. (2025). Dupilumab efficacy in patients with type 2 asthma and early Feno level reductions. *Journal of Allergy and Clinical Immunology: Global*, 4(3), 100474. <https://doi.org/10.1016/j.jacig.2025.100474>
- Pavord, I., Gardiner, F., Heaney, L. G., Domingo, C., Price, R., Pullan, A., Oppenheimer, J., Brusselle, G., Nagase, H., Chupp, G., Pizzichini, E., Bañas, D., & Howarth, P. (2023). Remission outcomes in severe eosinophilic asthma with mepolizumab therapy: Analysis of the REDES study. *Frontiers in Immunology*, 14, 1150162. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1150162>
- Peters, A., Sagara, H., Corren, J., Domingo, C., Altincatal, A., Soler, X., Pandit, N., Crikelair, N., Rowe, P., Jacob, J., & Deniz, Y. (2024). Impact of dupilumab across seasons in patients with type 2, uncontrolled, moderate-to-severe asthma. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*, 132(4), 477-484.e4. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2023.11.021>
- Rogers, L., Holweg, C., Pazwash, H., Ko, J., & Louie, S. (2023). Age of asthma onset does not impact the response to omalizumab. *Chronic Respiratory Disease*, 20, 14799731231159673. <https://doi.org/10.1177/14799731231159673>
- Soong, W., Yoo, B., Pazwash, H., Holweg, C., & Casale, T. (2021). Omalizumab response in patients with asthma by number and type of allergen. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*, 127(2), 223-231. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2021.04.002>
- Su, N., Zhi, L., Liu, F., Wang, Y., Zhang, Q., Liu, X., Wang, X., Hao, G., Zhang, X., Hu, Q., Ligueros, M., Uddin, A., Yang, J., Liang, T., Ding, L., Li, R., & Wang, C. (2023). Real-World Safety and Effectiveness of Omalizumab in Moderate to Severe Allergic Asthma Patients in China: A Post-Authorization Study. *Journal of Asthma and Allergy*, 16, 625-636. <https://doi.org/10.2147/JAA.S406628>

Sun, J., Bai, S., Zhao, J., Li, D., Ma, X., Ma, L., & Su, X. (2023). Mapping knowledge structure and research of the biologic treatment of asthma: A bibliometric study. *Frontiers in Immunology*, 14, 1034755. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.103475>

5

Zhang, Q., Zhong, N., Dhooria, S., Fu, X., Fang, H., Lin, J., Zhu, S., Laws, E., Wang, Y., Li, V., Hu, C., Maloney, J., Abdulai, R., & Robinson, L. (2025). Dupilumab Efficacy and Safety in Patients With Persistent Asthma: Asia-Pacific Region. *Clinical & Experimental Allergy*, 55(8), 691-700. <https://doi.org/10.1111/cea.70005>



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Reconocimiento-No Comercial 4.0 Internacional. Copyright © Zaida Brigitte Guevara Frutos, Josue Acosta Acosta.

