

REMISIÓN CLÍNICA DEL ASMA GRAVE TRATADA CON BIOLÓGICOS EN UN HOSPITAL PÚBLICO DE LA CIUDAD DE BUENOS AIRES

FERNANDO SALDARINI¹, VALERIA BRICHETTI¹, MAURO ANDREU^{2,3}, MARTÍN SÍVORI⁴,
MATÍAS BERTOZZI³, CYNTIA GUZMÁN¹, PAMELA ROSSI¹, PAULA CSIPKA¹, LUCRECIA LOPRETE¹

¹Unidad Neumotisiología, Hospital Donación Francisco Santojanni, ²Universidad Nacional de La Matanza, ³Unidad de Kinesiología, Hospital Donación Francisco Santojanni, ⁴Unidad de Neumotisiología, Hospital Ramos Mejía, Buenos Aires, Argentina

Dirección postal: Fernando Saldarini, Hospital Donación Francisco Santojanni, Pilar 950, 1408 Buenos Aires, Argentina

E-mail: fernando.saldarini@gmail.com

Recibido: 12-V-2025

Aceptado: 23-VI-2025

Resumen

Introducción: El asma grave representa entre el 5 y el 10% de la población asmática y constituye una carga para los sistemas de salud. La introducción de terapias biológicas ha impulsado la redefinición de objetivos terapéuticos, incluyendo la remisión clínica. Este estudio evalúa la frecuencia de remisión clínica en pacientes con asma grave tratados con agentes biológicos.

Materiales y métodos: Estudio descriptivo retrospectivo llevado a cabo en el Hospital Francisco Santojanni. Se incluyeron pacientes con asma grave tipo 2 (T2) según GINA 2023, tratados con biológicos durante al menos 12 meses. La remisión clínica se definió según GEMA 5.4 y REMAS 2024: ausencia de exacerbaciones, sin requerimiento de corticosteroides sistémicos de mantenimiento, test de control de asma (ACT) ≥ 20 y $FEV_1 \geq 80\%$ del valor predicho. Se analizaron variables clínicas, funcionales y demográficas antes y después del tratamiento.

Resultados: De 44 pacientes evaluados, 11 alcanzaron remisión clínica. La tasa de remisión fue mayor con anti-IL-5, 7 de 12, IL-5R 3 de 7, con anti-IgE 1 de 12 y anti-IL-4R α 1 de 6. No se observaron diferencias clínicas significativas entre los grupos con y sin remisión.

Discusión: Una de cada cuatro personas con asma grave alcanzó remisión clínica con terapia biológica. Los agentes dirigidos a la vía IL-5/IL-5R mostraron mayor eficacia. Sin embargo, los tamaños muestrales reducidos limitan la generalización de los hallazgos. Son neces-

rios estudios prospectivos que identifiquen predictores de remisión y orienten el tratamiento personalizado.

Palabras clave: asma grave, remisión clínica, terapia biológica, anticuerpos monoclonales

Abstract

Clinical remission of severe asthma treated with biological agents in a public hospital in Buenos Aires

Introduction: Severe asthma affects approximately 5-10% of the asthmatic population and represents a significant burden on healthcare systems. The advent of biological therapies has prompted a redefinition of therapeutic goals, including clinical remission. This study aimed to evaluate the frequency of clinical remission in patients with severe asthma treated with biologic agents.

Materials and methods: A retrospective descriptive study was conducted at Hospital Francisco Santojanni. Adult patients with type 2 (T2) severe asthma, according to GINA 2023, who had received biologic treatment for at least 12 months were included. Clinical remission was defined according to GEMA 5.4 and REMAS 2024 criteria: absence of exacerbations, no need for maintenance systemic corticosteroids, Asthma Control Test (ACT) ≥ 20 , and $FEV_1 \geq 80\%$ of predicted. Clinical, functional, and demographic variables were analyzed before and after treatment.

Results: Among 44 patients evaluated, 11 achieved clinical remission. The highest remission rates were observed with anti-IL-5 (7/12) and IL-5R (3/7). In contrast, remission was achieved in only 1 out of 12 patients treated with anti-IgE and in 1 out of 6 treated with anti-IL-4R α . No significant clinical differences were found between patients who achieved remission and those who did not.

Discussion: One in four patients with severe asthma achieved clinical remission with biologic therapy. Agents targeting the IL-5/IL-5R pathway showed greater efficacy. However, the small sample size limits the generalizability of the findings. Prospective studies are needed to identify predictors of remission and guide personalized treatment strategies.

Key words: severe asthma, clinical remission, biologic therapy, monoclonal

PUNTOS CLAVE

Conocimiento actual

- La remisión en asma grave es un concepto emergente, definido como el control sostenido de la enfermedad sin exacerbaciones ni uso de corticosteroides sistémicos durante al menos 12 meses, especialmente en pacientes con inflamación tipo 2 tratados con biológicos.

Contribución del artículo al conocimiento actual

- Este estudio aporta evidencia sobre la remisión clínica en asma grave en Argentina. Refuerza el papel de biomarcadores como eosinófilos y fracción espirada de óxido nítrico y resalta la necesidad de más investigaciones para optimizar el tratamiento biológico y personalizar el manejo del asma grave.

Los pacientes con asma grave representan entre el 3 y 10% de la población asmática, siendo el subgrupo más vulnerable con una alta carga de enfermedad, lo cual requiere un diagnóstico preciso y un enfoque multidisciplinario. Su manejo debe incluir la identificación de factores desencadenantes, la optimización del tratamiento farmacológico y la implementación de

estrategias personalizadas para mejorar la calidad de vida y prevenir exacerbaciones^{1,2}. El fenotipo T2 es el más frecuente en estos pacientes y el mejor caracterizado desde el punto de vista fisiopatológico, lo que lo convierte en un aspecto clave en la toma de decisiones terapéuticas^{3,4}. En los últimos años, las terapias biológicas han logrado conseguir una reducción de las exacerbaciones, mejoría del control de la enfermedad, e incluso, sin ser el objetivo buscado, remisión clínica. Los estudios de cohortes indican que aproximadamente el 50% de los pacientes con asma grave recibe corticosteroides sistémicos de forma prolongada, lo que conlleva una alta carga de efectos adversos⁴. En este contexto, las terapias biológicas dirigidas a la inflamación tipo 2 han demostrado reducir exacerbaciones, hospitalizaciones y el uso de corticosteroides, además de mejorar la función pulmonar y la calidad de vida. Si bien la remisión aún no se plantea como objetivo terapéutico de los tratamientos con biológicos, este subgrupo de pacientes abre un abanico de posibilidades y marca un nuevo rumbo hacia la búsqueda de predictores de remisión^{5,6}. Aunque varían en ciertos aspectos, todas coinciden en que la remisión refleja un grado de inactividad o buen control de la enfermedad. Las tasas de remisión varían ampliamente (15%-69%) en poblaciones pediátricas, dependiendo de los criterios utilizados, la gravedad del asma, la edad de inicio y la duración del seguimiento^{4,7}. Es fundamental destacar que la remisión no implica una cura definitiva, por lo que el seguimiento médico y un estilo de vida saludable siguen siendo esenciales para prevenir recaídas⁴. En 2020, un consenso de expertos definió la remisión clínica como la ausencia de síntomas, exacerbaciones y uso de corticosteroides sistémicos, junto con la estabilización de la función pulmonar (volumen espiratorio forzado al primer segundo, FEV₁), mantenida durante al menos 12 meses, y se introdujo el concepto de remisión completa cuando además de los criterios previamente mencionados se logra demostrar la ausencia de hiperrespuesta e inflamación bronquial^{1,5}. Más recientemente, el consenso Remisión en Asma (REMAS) propuso ampliar a 3 años el período requerido para definir la remisión completa⁸. A pesar de la creciente disponibilidad de nuevas terapias, hasta la fecha no existe evidencia concreta que demuestre cómo

responden los pacientes con asma grave a estos tratamientos innovadores en Argentina. En este contexto, este estudio evalúa la remisión clínica en pacientes con asma grave tratados con terapia biológica en un hospital público de la ciudad de Buenos Aires. Se describen las características clínicas de los pacientes antes y después del tratamiento, se compara la efectividad de diferentes terapias biológicas (anti-IL-5/IL-5R, anti-IgE y anti-IL-4R α) en la inducción de la remisión clínica y se analiza la evolución de parámetros clínicos y funcionales (espirometría, test de control de asma (ACT), exacerbaciones y uso de corticosteroides sistémicos) tras 12 meses de tratamiento. Con ello, se busca aportar evidencia en vida real sobre la remisión del asma grave en Argentina y contrastar los hallazgos con estudios internacionales.

Materiales y métodos

Estudio de cohorte prospectivo, realizado en el periodo comprendido entre diciembre del 2020 y enero del 2024, en un hospital público de la ciudad de Buenos Aires, Argentina. Se incluyeron sujetos mayores de 18 años con asma grave según las guías GINA (*Global Initiative for Asthma*) 2024, que recibieron seguimiento por 12 meses, es decir pacientes en los cuales la enfermedad continúa no controlada a pesar de la buena adherencia al óptimo y máximo tratamiento con altas dosis de corticoides inhalados (CI) más agonista β_2 de acción prolongada (LABA), o que empeora cuando se intenta disminuir el tratamiento los CI¹. Se consideraron criterios de remisión clínica conforme a lo establecido por las guías GEMA 5.4 y REMAS 2024. Estos comprenden: asma clínicamente controlada, definida por un puntaje en el *Asthma Control Test* (ACT) ≥ 20 sin requerimiento de medicación de rescate; ausencia de exacerbaciones y de necesidad de ciclos de corticosteroides sistémicos; espirometría (volumen espiratorio forzado en el primer segundo) $FEV_1 \geq 80\%$ del valor teórico, o superior al 90% del mejor valor personal registrado previamente; y prueba broncodilatadora negativa. La persistencia de estos parámetros debe mantenerse durante un período mínimo de 12 meses^{5,8}.

Se recolectaron datos clínicos, demográficos, tratamiento recibido y valoración funcional respiratoria. Se evaluó de manera integral la evolución de los pacientes luego de la intervención de un consultorio especializado interdisciplinario compuesto por neumonología, inmunología, alergia y otorrinolaringología. Los pacientes fueron tratados con dosis diarias altas de CI (budesonide

960 mcg, propionato de fluticasona 1000 mcg y furoato de fluticasona 184 mcg), asociados a un LABA (formoterol 36 mcg, salmeterol 100 mcg o vilanterol 22 mcg), el 90% tenía asociados un antagonista anticolinérgico antimuscarínico de acción prolongada, LAMA (tiotropio 18 mcg o umeclidinio 55 mcg), y el 85% utilizaba antileucotrienos (montelukast 10 mg/día). Todas las comorbilidades y factores de riesgo modificables se estudiaron y trataron según criterio médico, por lo menos durante 6 meses para poder controlar los síntomas de asma. Todos los sujetos fueron tratados con anticuerpos monoclonales según recomendaciones GINA de asma grave según el fenotipo T2 predominante, fueron controlados en forma trimestral y las diferentes variables fueron comparadas al inicio y a los 12 meses luego de la primera aplicación del tratamiento monoclonal⁹. Se definió la tasa anual de exacerbaciones de asma clínicamente significativas, como aquellas exacerbaciones que requirieron la administración de corticosteroides sistémicos, independientemente de la dosis, durante al menos 3 días (o duplicar la dosis en pacientes con corticosteroides orales de mantenimiento), o si el paciente había visitado un departamento de emergencias o había sido hospitalizado. Se compararon las tasas de exacerbaciones en los 12 meses anteriores y posteriores a la intervención del anticuerpo monoclonal, y se calculó el porcentaje de reducción. Otros resultados incluyeron pruebas espirométricas, comparadas a los 12 meses después de la intervención con los valores iniciales. El uso crónico de corticosteroides sistémicos (CS) se definió como su administración continua durante al menos dos meses, independientemente de la dosis. Se consideró reducción significativa de CS a una disminución $\geq 50\%$ de la dosis acumulada en los 12 meses posteriores al inicio del tratamiento con el agente biológico. Se utilizó el ACT como herramienta para evaluar el control del asma de manera sencilla, con una puntuación entre 5 y 25. Una puntuación entre 20 y 25 indica buen control de los síntomas. Una puntuación ≤ 19 indica asma mal controlada¹. El control de los síntomas se evaluó al inicio y a los 12 meses después de la intervención de consultorio y tratamiento con monoclonales. Se realizó medición de FEV_1 antes y después del uso de broncodilatador (400 mg de salbutamol administrados 15 minutos antes). Se usó un espirómetro Vitalograph® siguiendo las normativas de uso de las guías ATS/ERS. Se repitió estudio a los 12 meses valorando el FEV_1 . Se evaluó el valor de los eosinófilos en 3 oportunidades antes de iniciar el monoclonal, se tomó el valor más alto al inicio del estudio y a los 12 meses.

Se evaluó la fracción espirada de óxido nítrico (FeNO) con el aparato NIOXVERO® en la unidad de medida de

partes por millón, al inicio del estudio. No se pudo realizar a los 12 meses por falta de disponibilidad. Se realizó a todos los pacientes el cuestionario de adherencia inhalatoria (TAI), y se consideró que si tenían una puntuación menor de 45 puntos se definía como mala adherencia¹⁰.

Análisis estadístico

Las variables continuas se expresaron como media y desviación estándar, o mediana y rango intercuartílico (RIQ 25-75), según correspondiese a la distribución gaussiana o no, respectivamente. Las variables categóricas se presentan como número y porcentaje. La comparación entre la valoración inicial y la evaluación a un año de seguimiento, se realizó mediante un análisis de muestras pareadas, utilizando la prueba T para muestras pareadas o la prueba de rango con signo de Wilcoxon, según la distribución de los datos. Se consideró un nivel de probabilidad estadística significativa si *p* menor a 0.05. El análisis de datos se realizó utilizando el software SPSS versión 24.0.

El trabajo fue aceptado por el Comité de Ética del Hospital Santojanni, se encuentra en la plataforma PRISABA bajo el registro 11 777, aprobado el 23 de marzo del 2024. Todos los pacientes firmaron el consentimiento informado.

Resultados

De los 72 individuos con asma grave que fueron evaluados, se incluyó en el estudio un total de 44, que recibieron terapia biológica. La mediana de edad de la población fue de 57 (RIQ 48 - 62.7) años con predominio del sexo femenino ya que 30 (68.2%) fueron mujeres. La mediana de eosinófilos fue de 330 (RIQ 226.5-591) / μ L y FeNO 37.5 (RIQ 21-46.7) (partes por billón) ppb y 22 (50%) sujetos recibieron corticosteroides sistémicos al inicio (Tabla 1).

Luego de 12 meses de intervención, la remisión clínica con tratamiento biológico fue de 11 pacientes de 44. Con anti-IgE (omalizumab) remitió 1 de 12; con anti-IL-5 (mepolizumab), 6 de 19, con IL-5R (benralizumab) 3 de 7 y con anti-IL-4R α (dupilumab) 1 de 6 (Fig. 1). En la Tabla 2 pueden observarse los resultados sobre el funcional respiratorio (FEV₁), número de exacerbaciones y control de síntomas (Fig. 2 y 3).

Se compararon las características de los grupos remisión clínica y no remisión. La distribución por género mostró 5 hombres (46%) en grupo remisión

Tabla 1 | Características generales: datos clínicos, comorbilidades, biomarcadores, uso de corticoides

Variable	Todos (n=44)	Remisión (n=11)	No remisión (n=33)	p valor
Sexo masculino	14 (31.8)	5 (64.3)	9 (35.7)	0.287
Edad, años	57 (48-62.7)	54 (46-62)	57 (49-68.5)	0.612
Años de enfermedad	26.5 (12.7-44)	23 (11-32)	28 (13.5-50)	0.334
Índice de masa corporal	28.2 (25-31.8)	26.5 (23.6-33.8)	28.8 (25.7-31.6)	0.521
Edad del diagnóstico en años	21 (12-40)	35 (14-45)	17 (12-40)	0.237
Antecedentes				
Hipertensión arterial	29 (65.2)	6 (54.5)	23 (69.7)	0.468
Diabetes	7 (15.9)	1 (9.1)	6 (18.2)	0.669
Ex tabaquista	6 (13.6)	2 (18.2)	4 (12.1)	0.630
Laboratorio				
Eosinófilos absolutos (uL)	330 (226.5-591)	440 (310-576)	298 (202.5-599.5)	0.468
Eosinófilos %	5.5 (3-9.9)	7(6.2-8.5)	4.3 (2.5-8.5)	0.014
IgE mg/dL	293.5 (81.5-659.3)	169 (19-346)	328 (91-749)	0.187
FENO (ppm)	37.5 (21-46.7)	44 (35-56)	34 (18-46)	0.178
Corticoides sistémicos				
Meprednisona ingreso	22 (50)	8 (72.7)	14 (42.4)	
Meprednisona egreso	5 (11.3)	0 (0)	5 (15.1)	

FE_{NO}: fracción espirado de óxido nítrico; ppm: partes por billón
 Todas las variables continuas se expresan como mediana (RIQ)
 Todas las variables categóricas se expresan como n (%)

Figura 1 | Número de pacientes con o sin remisión según monoclonal empleado

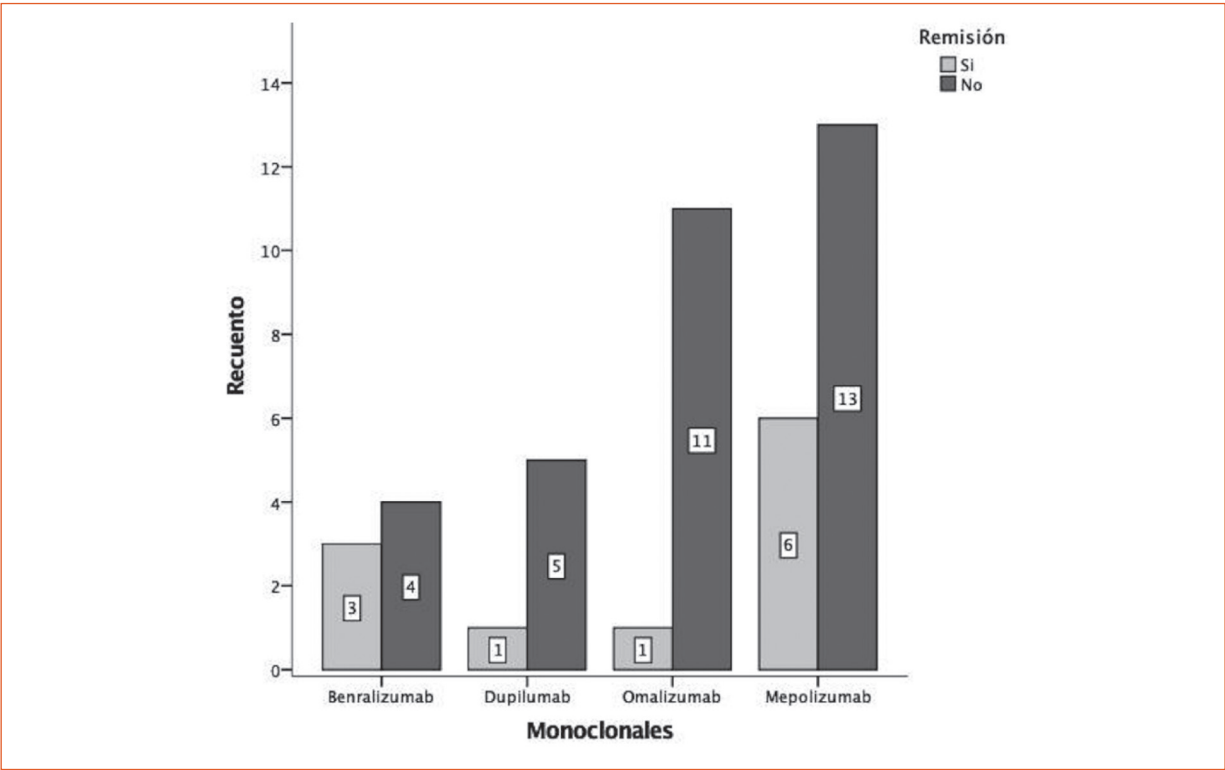


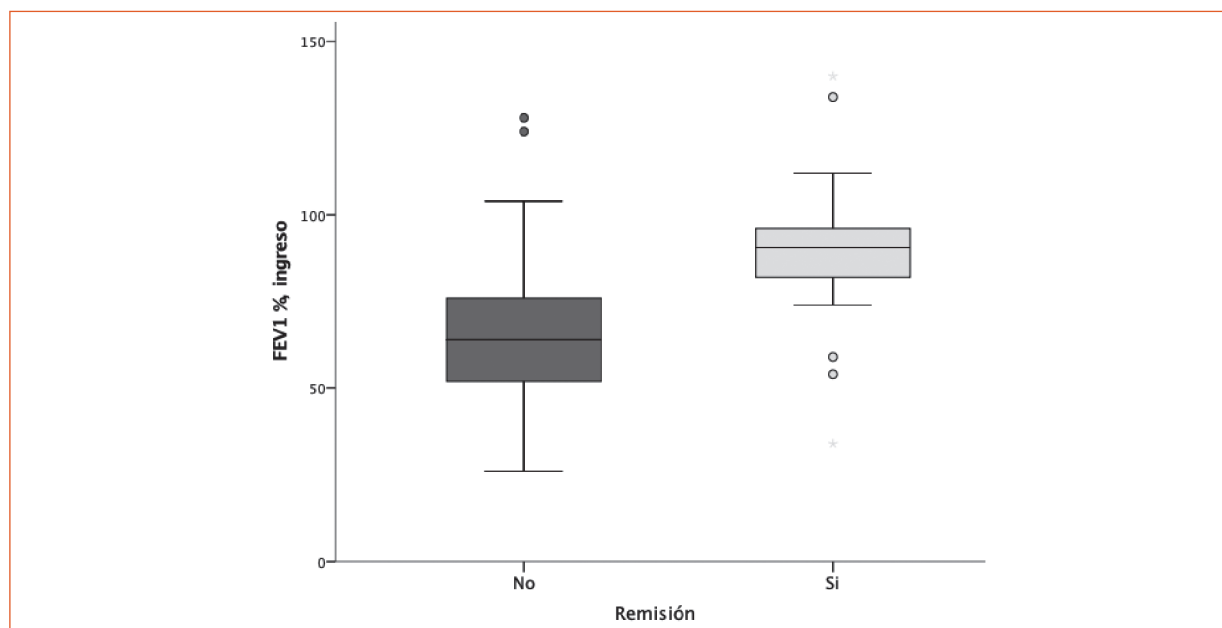
Tabla 2 | Resultados entre los pacientes con remisión y no remisión, comparación del funcional respiratorio (FEV1), exacerbaciones, test de control del asma

Variable	Todos (n=44)	Remisión (n=11)	No remisión (n=33)	p valor
Funcional respiratorio				
FEV1 ingreso	62 (52.5-80.5)	82 (59-88)	61 (50-66)	0.036
Exacerbaciones				
Nro. exacerbaciones pre	6 (4.25-8)	6 (4-9)	6 (5-8)	0.769
Nro. de exacerbaciones post	1 (0-1)	0 (0-0)	1 (0-1)	< 0.001
Control de asma				
ACT ingreso	14 (12-16)	14 (12-16)	15 (12-16)	0.556
ACT egreso	22 (22-23)	25 (23-25)	22 (21-23)	< 0.001

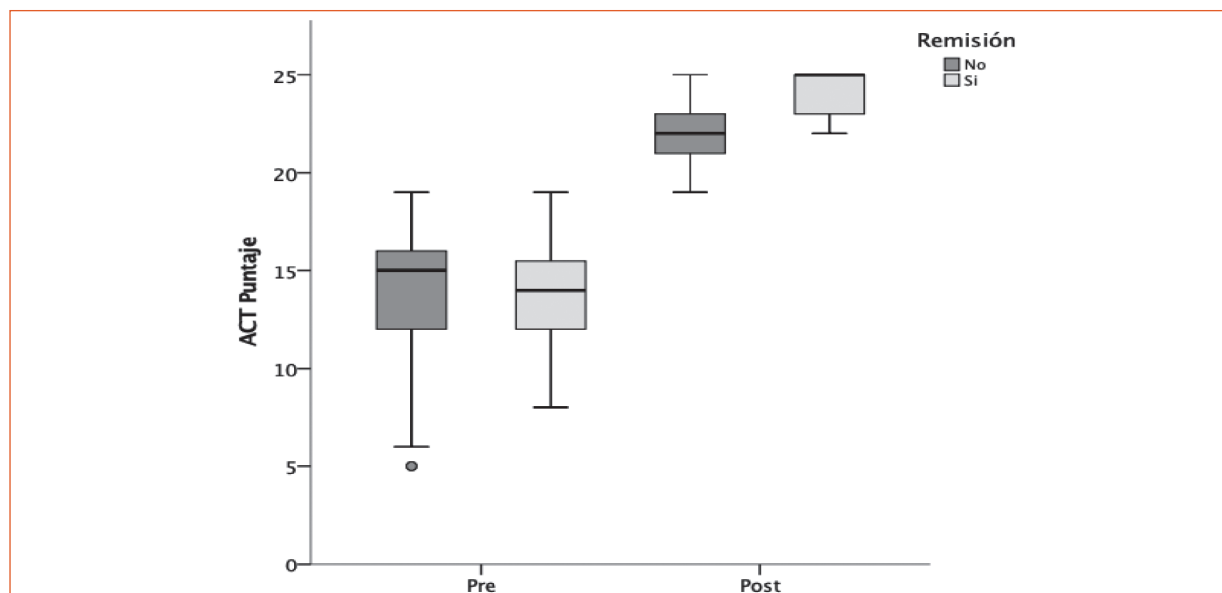
FENO: fracción espirado de óxido nítrico; ppm: partes por billón
Todas las variables continuas se expresan como mediana (RIQ)
Todas las variables categóricas se expresan como n (%)

y 9 (28%) en grupo no remisión (p=NS). Se determinó que el valor del FEV₁ al inicio era mayor en el grupo de remisión clínica con 82% (RIQ 59 - 88), en comparación al grupo no remisión de 61% (RIQ 50 - 66) (p = 0.036). El índice de masa corporal (IMC)

fue similar, aunque ligeramente inferior en el grupo remisión con 26.5 vs. 28.8 kg/m² del grupo no remisión (p=NS). En relación con los antecedentes, no se observaron diferencias significativas para ninguna de las variables.

Figura 2 | FEV1% (fracción espirada en el primer segundo) al ingreso en grupo remisión y no remisión

FEV₁: fracción espirada en el primer segundo

Figura 3 | Control de asma, puntuación, según grupo remisión/no remisión, antes y después del seguimiento

ACT: test control del asma

Se evaluó el grado de control de la enfermedad medido por el ACT antes del inicio de los biológicos, el cual fue similar en el grupo remisión y no remisión, pero luego de los 12 meses de intervención el ACT de los que remitieron

fue 25 (23-25) vs. 22 (21-23) para no remisión ($p < 0.001$).

Asimismo, las exacerbaciones que tampoco presentaban diferencias al inicio en los 2 grupos, luego del uso de biológicos fueron de 0 (0-0) para

el grupo remisión clínica y 1 (0-1) para no remisión ($p < 0.001$).

Los pacientes corticodependientes al inicio en el grupo remisión clínica fueron 8 (72.2%) vs. 14 (42.4%) en la no remisión ($p = \text{NS}$). A los 12 meses, entre los que lograron la remisión no había individuos corticodependientes y en el grupo no remisión había 5 individuos (15.1%) que continuaban con uso de corticoides crónicos ($p < 0.001$), aun así, habían logrado disminuir la dosis de 20 a 10 mg/d de meprednisona (Tabla 1).

Con respecto a los parámetros de laboratorio, el grupo remisión clínica presentó diferencias en ambos grupos, con mayores valores de marcadores T2: mediana de eosinófilos en sangre periférica de 440 vs. 298 $\text{cél}/\mu\text{L}$ para el grupo no remisión ($p = \text{NS}$). También el FeNO fue mayor en el primer grupo con una mediana de 44 vs. 34 ppb ($p = \text{NS}$). La inmunoglobulina E fue menor en el grupo remisión clínica con 169 vs. 328 UL/mL ($p = \text{NS}$).

Discusión

De los 72 individuos que fueron evaluados en este trabajo, se incluyeron 44 (61%) con diagnóstico de asma grave que recibieron terapia biológica. La distribución por género, la edad, el IMC, el FEV₁, las exacerbaciones, uso de corticoides y ACT, son comparables a otros trabajos de vida real^{11,12}. Con relación a los datos de laboratorio, la mediana de eosinófilos fue de 330 (RIQ 226.5 - 591) μL y FeNO 37.5 (RIQ 21 - 46.7) (partes por billón) ppm y los sujetos que recibieron corticosteroides sistémicos en forma crónica al inicio fueron 22 (50%), valores esperables en pacientes con fenotipo T2 alto. La tasa de remisión clínica fue de 25%. El anti-IL-5R, benralizumab, seguido del anti-IL-5, mepolizumab, fueron los agentes biológicos que se asociaron a mayor índice de remisión clínica (suspensión de CS, ACT, FEV1 y tasa de exacerbaciones) en comparación al grupo no remisión. Los pacientes que recibieron anti-IgE fueron los menos beneficiados.

La baja proporción de remisión entre los pacientes en tratamiento anti-IgE puede explicarse por el hecho de que la IgE es un mediador relativamente secundario de la inflamación y, por lo tanto, es raramente el principal impulsor de la enfermedad. También podría explicarse por

un sesgo temporal resultante del hecho de que anti-IgE fue el único fármaco biológico disponible durante mucho tiempo, por lo que algunos pacientes que podrían haber sido más adecuados para un tratamiento anti-IL-5/IL-5R o anti-IL-4Ra, se les pudo haber recetado anti-IgE por ser el único disponible^{12,13}.

En nuestro trabajo se compararon las características de los grupos remisión vs. no remisión, se observó que para los que habían remitido el FEV₁ al inicio era mayor, con una media de 82% (59-88), mientras que en el grupo no remisión fue de 61% (50-66) ($p = 0.036$), lo que haría referencia a la importancia en la remodelación en la vía aérea y sugiere que la intervención temprana es vital para lograr resultados óptimos. Si bien en nuestro análisis el mayor tiempo de enfermedad hasta el inicio del biológico no fue estadísticamente significativo, podríamos deducir que la menor duración y gravedad de la enfermedad es clave para lograr la remisión.

En cuanto a las exacerbaciones y el grado de control de la enfermedad, es importante describir que, si bien el grupo remisión pudo controlar todos los parámetros, también fue evidente la respuesta en el grupo no remisión. Por ejemplo, las exacerbaciones bajaron de 6 (5-8) a 1 (0-1), el ACT pasó de 15 (12-16) a 22 (21-23) y el uso de CS de 14 (42.4%) a 5 (15.1%), y los pacientes que permanecieron corticodependientes pudieron reducir la dosis.

Uno de los desafíos más críticos en el manejo del asma grave es la dependencia de CS, dada su toxicidad acumulativa. En este contexto, los biológicos han demostrado un impacto clínico significativo al permitir la reducción o incluso suspensión de CS en una proporción relevante de pacientes. Nuestros hallazgos se alinean con esta evidencia internacional y refuerzan el valor de una terapia personalizada basada en endotipo¹⁵⁻¹⁸.

Nuestros datos refuerzan la noción de que los biológicos no solo mejoran el control del asma y reducen exacerbaciones, sino que también constituyen una estrategia válida de *steroid-sparing* (ahorradora de esteroides). En un contexto donde la carga de comorbilidad por CS sigue siendo alta, estos resultados justifican la priorización del acceso a terapias biológicas en pacientes con fenotipos elegibles.

Por otro lado, sería interesante saber qué pacientes tienen más chances de remitir antes de iniciar tratamiento con un agente monoclonal, es decir predictores de remisión. Si bien no se encontraron asociaciones estadísticamente significativas para remisión, como las halladas en trabajos más extensos¹¹⁻¹⁹, en nuestra serie sí encontramos tendencias, esto probablemente esté en relación con el limitado tamaño muestral. Se evidenció una clara inclinación a favor del grupo remisión para sexo masculino, para la mayor edad al diagnóstico y menor duración de la enfermedad y los marcadores T2 más aumentados: mediana de eosinófilos en sangre periférica y el FeNO. La inmunoglobulina E fue menor en el grupo remisión. No encontramos, como en otros estudios^{11,12}, claras diferencias para los grupos remisión y no remisión para las variables IMC, el antecedente de tabaquismo, las exacerbaciones y el grado de control de la enfermedad al inicio. Las nuevas definiciones de remisión incorporadas a las guías internacionales proponen un marco para en un futuro poder comparar con mayor precisión las estadísticas de los diferentes países. El Reino Unido (UKSAR) realizó un análisis retrospectivo en 1111 pacientes con asma grave que recibieron tratamiento biológico y el 18.3% logró remisión clínica^{20,21}. El Registro Danés de Asma Grave incluyó a 501 pacientes con asma grave y biológicos con un 19% de remisión clínica, siendo más probable en pacientes con una duración de la enfermedad más corta y una enfermedad menos grave¹¹. Por otro lado, la serie alemana encontró una tasa de remisión clínica en 210 pacientes tratados con biológicos del 32%¹². Recientemente, un estudio español evaluó la remisión en asma en un análisis *post-hoc*, tanto de ensayos clínicos como de cohortes clínicas, con el objetivo de identificar la prevalencia en los pacientes que reciben biológicos. Entre el 15 y el 37% logró la remisión, aunque ésta se definió en forma independiente y por lo tanto heterogénea. Los niveles elevados de eosinófilos, tanto plasmáticos como en esputo, y FeNO son predictores de remisión²². Otro análisis *post-hoc*, en este caso de los ensayos clínicos QUEST y TRAVERSE sobre dupilumab, sugieren que no lograr una remisión clínica temprana podría reducir las posibilidades de lograrla a largo plazo⁵. En la semana 52 del ensayo QUEST, el

31.7% de los tratados con dupilumab frente al 17.7% de los tratados con placebo, lograron remisión clínica, mientras que, en la semana 48 del ensayo TRAVERSE (los pacientes fueron incluidos en este estudio una vez que completaron el QUEST), el 36.4% y el 29.6% tratados con dupilumab/dupilumab y placebo/dupilumab (recibieron placebo en el primer ensayo y dupilumab en el segundo), alcanzó la remisión clínica. Esto podría reflejar en la segunda rama del estudio una “oportunidad perdida”, ya que la magnitud de la remisión fue menor¹¹. Es importante destacar que, aunque las directrices sobre el asma siguen evolucionando, todavía no incluyen a la remisión como objetivo del tratamiento. Algunos pacientes asmáticos pueden tener una obstrucción fija al flujo aéreo, por lo cual pueden no ser incluidos en ciertos estudios. Con respecto a la medición del control de la enfermedad, algunos síntomas como disnea y tos pueden ser compartidos por las comorbilidades que acompañan al asma. Por otra parte, la medición de la hiperreactividad bronquial es laboriosa y está contraindicada en pacientes con obstrucción bronquial grave. La evaluación directa de la inflamación de las vías respiratorias (broncoscopia, esputo inducido) es compleja y de difícil disponibilidad²³. Cuando hablamos de remisión se crean nuevos interrogantes como ¿habría que intentar suspender los monoclonales? Si bien se requieren estudios a más largo plazo, algunas terapias biológicas han demostrado mejorar el calibre promedio de las vías respiratorias, lo cual podría mejorar el curso de la enfermedad a largo plazo. Se propone que, si continuamos indefinidamente con los biológicos, no podríamos medir estos éxitos, ni identificar las características asociadas a una respuesta positiva^{24,25}. Existen estudios que demuestran que después de la retirada de omalizumab o mepolizumab en sujetos tratados a largo plazo, más de la mitad tuvo exacerbaciones en el año siguiente, pero es destacable que otro grupo continuó con control de la enfermedad a pesar de la suspensión del tratamiento biológico²¹. Tal vez la opción más razonable es un enfoque de reducción personalizado²³⁻²⁶. Desde un punto de vista clínico, aún no conocemos la relación entre control y remisión. Cabe destacar que la definición de remisión es una declaración de consenso de un grupo de expertos²⁷. No

hay aún estudios clínicos que demuestren que esta definición conduzca a mejores resultados para los pacientes. Los trabajos internacionales calculan una tasa de remisión promedio para los pacientes con biológicos que ronda entre el 20 y 30%, lo que estaría acorde con nuestros hallazgos. Destacamos como fortaleza que este estudio está enfocado en la vida real, ya que proporciona evidencia sobre la remisión clínica en un consultorio de asma grave en Argentina, lo que ayuda a contextualizar los hallazgos en poblaciones no controladas por ensayos clínicos, con un seguimiento a 12 meses que permite evaluar cambios clínicos y funcionales, con un periodo suficiente para observar la evolución y remisión clínica. Además, admite la comparación entre las diferentes terapias biológicas, lo cual suele ser una limitante en los estudios cruciales de las diferentes terapias biológicas, lo cual permite el análisis de efectividad de anti-IL-5/IL-5R, anti-IgE y anti-IL-4R α , aportando información útil para la toma de decisiones a la hora de ofrecer un tratamiento personalizado que se basa en criterios de remisión de GINA 2023, GEMA 5.4 y REMAS 2024. Se asegura así una metodología alineada con las últimas recomendaciones científicas, el análisis integral de variables, que incluye datos clínicos, espirométricos y de control del asma (ACT, FEV₁, exacerbaciones, uso de CI), lo que aporta una visión global de la evolución de los pacientes, y la aprobación ética y consentimiento informado, que garantiza la validez y el cumplimiento de principios éticos en la investigación. Dentro de las limitaciones, podemos mencionar el tamaño muestral limitado, ya que se incluyeron solo 44 pacientes, lo que puede afectar la generalización de los resultados y la identificación de predictores de remisión, ser un estudio descriptivo prospectivo, y el sesgo de selección, dado que solo se incluyeron pacientes de un hospital específico, lo que puede limitar la extrapolación a otras poblaciones con diferentes características sociodemográficas.

Como conclusión, de los 44 pacientes con asma grave que recibieron terapia biológica en el Hospital Santojanni, la tasa de remisión clínica definida por guías GEMA 5.4 - REMAS 2024 fue de 25%. Hasta no contar con una definición unánime para remisión clínica, es difícil comparar con otros estudios, pero dicho porcentaje resuena con cifras internacionales. El anti-IL-5R, benralizumab, seguido del Anti-IL-5, mepolizumab, fueron los agentes biológicos que se asociaron a mayor índice de remisión clínica y los pacientes que recibieron anti-IgE fueron los menos beneficiados. En nuestro conocimiento, este es el primer trabajo de remisión publicado hasta el momento en Argentina. En los próximos años, con el advenimiento de nueva evidencia a nivel nacional, podremos conocer la prevalencia de esta enfermedad y la frecuencia de remisión con tratamiento biológico. Se necesitan estudios multicéntricos de mayor calibre para evaluar asociaciones o predictores de remisión y para analizar si la remisión ofrece a los pacientes ventajas distintas de control de la enfermedad.

Agradecimientos: Queremos agradecer a la plataforma Mawe (www.mawetools.com) que nos ayudó y facilitó el proceso de recolección y creación de la base de datos de este estudio.

Conflicto de intereses: Fernando Saldarini es disertante de actividades de educación médica continua de GSK, Astra Zeneca, Sanofi, Tuteur, Teva Chile.

Martín Sívori es disertante de actividades de educación médica continua de GSK, Astra Zeneca y Sanofi. Valeria Brichetti es disertante de actividades de educación médica continua de GSK, Astra Zeneca. Pamela Rossi es disertante de actividades de educación médica continua de GSK, Astra Zeneca. Paula Csipka es disertante de actividades de educación médica continua de GSK, Astra Zeneca. Cintia Guzmán es disertante de actividades de educación médica continua de GSK, Astra Zeneca.

Lucrecia Loprete disertante de actividades de educación médica continua de Astra Zeneca.

El resto de los autores no tienen conflicto de intereses para declarar.

Bibliografía

1. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2023. Update July 2023. En: https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2023/07/GINA-2023-Full-report-23_07_06-WMS.pdf; consultado abril 2025.
2. Moore WC, Meyers DA, Wenzel SE, et al. Identification of asthma phenotypes using cluster analysis in the Severe Asthma Research Program. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 181:315-23.
3. Carpaij OA, Burgess JK, Kerstjens HAM, Nawijn MC,

- van den Berge M. A review on the pathophysiology of asthma remission. *Pharmacol Ther* 2019; 201:8-24.
4. Álvarez-Gutiérrez FJ, Casas-Maldonado F, Soto-Campos G, et al. Spanish Consensus on Remission in Asthma (REMAS). *Arch Bronconeumol* 2024; 60:503-9.
 5. Jackson DJ, Busby J, Pfeffer PE, et al. Characterisation of patients with severe asthma in the UK Severe Asthma Registry in the biologic era. *Thorax* 2021; 76:220-7.
 6. Bleecker ER, Menzies-Gow AN, Price DB, Bourdin A, et al. Systematic literature review of systemic corticosteroid use for asthma management. *Am J Respir Crit Care Med* 2020; 201:276-93.
 7. Global Initiative for Asthma. Difficult-to-treat & severe asthma in adolescent and adult patients: diagnosis and management. En: <https://ginasthma.org>; consultado abril 2025.
 8. Pérez de Llano L, Cisneros C, Domínguez-Ortega J, et al. Response to monoclonal antibodies in asthma: definitions, potential reasons for failure and therapeutic options for suboptimal response. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2023; 33:1-13.
 9. Pavord ID, Rabe KF, Israel E, et al. Dupilumab induces long-term on-treatment clinical remission in patients with type 2 asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2025; 13:132-12.
 10. McDowell PJ, McDowell R, Busby J, et al. Clinical remission in severe asthma with biologic therapy: an analysis from the UK Severe Asthma Registry. *Eur Respir J* 2023; 62:2300819.
 11. Upham JW, Le Lievre C, Jackson DJ, Masoli M, Wechsler ME, Price DB; Delphi Panel. Defining a severe asthma super-responder: findings from a Delphi process. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2021; 9:3997-4004.
 12. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, et al. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J* 2005; 26:319-38.
 13. Bacharier LB. Asthma guidelines: Where to next? *Ann Allergy Asthma Immunol* 2022; 128:346-7.
 14. Casale TB, Gimenez-Arnau AM, Bernstein JA, Holden M, Zuberbier T, Maurer M. Omalizumab for patients with chronic spontaneous urticaria: a narrative review of current status. *Dermatol Ther (Heidelb)* 2023; 13:2573-88.
 15. Ridolo E, Pucciarini F, Nizi MC, et al. Mabs for treating asthma: omalizumab, mepolizumab, reslizumab, benralizumab, dupilumab. *Hum Vaccin Immunother* 2020; 16:2349-56.
 16. Moore WC, Stach-Klysh A, Corbridge T, et al. Real-world mepolizumab treatment in patients with severe asthma decreased exacerbations, oral corticosteroid use, and healthcare resource utilization and costs over 4 years: a retrospective analysis. *J Asthma* 2025; 62:984-96.
 17. Nair P, Wenzel S, Rabe KF, et al. Oral glucocorticoid-sparing effect of benralizumab in severe asthma. *New Engl J Med* 2017; 376: 2448-58.
 18. Rabe KF, Nair P, Brusselle G, et al. Efficacy and safety of dupilumab in glucocorticoid-dependent severe asthma. *N Engl J Med* 2018; 378:2475-85.
 19. Milger K, Suhling H, Skowasch D, et al. Response to biologics and clinical remission in the adult German Asthma Net Severe Asthma Registry Cohort. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2023; 11:2701-12.
 20. Moore WC, Kornmann O, Humbert M, et al. Stopping versus continuing long-term mepolizumab treatment in severe eosinophilic asthma (COMET study). *Eur Respir J* 2022; 59:2100356.
 21. Menzies-Gow A, Bafadhel M, Busse WW, et al. An expert consensus framework for asthma remission as a treatment goal. *J Allergy Clin Immunol* 2020; 145:757-65.
 22. Pérez de Llano L, Veiga-Teijeiro I, Dacal-Riva D. Contribution of the remission concept to the treatment of asthma. *Arch Bronconeumol* 2023; 59:550-1.
 23. Menzies-Gow A, Hoyte FL, Price DB, et al. Clinical remission in severe asthma: a pooled post hoc analysis of the patient journey with benralizumab. *Adv Ther* 2022; 39:2065-84.
 24. Plaza V, Fernández-Rodríguez C, Melero C, et al. Validation of the 'Test of the Adherence to Inhalers' (TAI) for asthma and COPD patients. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv* 2016; 29:142-52.
 25. Vennera MDC, Sabadell C, Picado C; on behalf of The Spanish Omalizumab Registry. Duration of the efficacy of omalizumab after treatment discontinuation in real-life severe asthma. *Thorax* 2018; 73:782-4.
 26. Hansen S, Søndergaard MB, von Bülow A, et al. Clinical response and remission in patients with severe asthma treated with biologic therapies. *Chest* 2024; 165:253-66.
 27. Bleecker ER, Menzies-Gow AN, Price DB, et al. Systematic literature review of systemic corticosteroid use for asthma management. *Am J Respir Crit Care Med* 2020; 201:276-93.