

EFECTIVIDAD DEL USO DE ANTICUERPOS MONOCLONALES EN EL TRATAMIENTO DEL ASMA: ARTÍCULO DE REVISIÓN SISTEMÁTICA

Jesús Adrián Gutiérrez Alarcón¹, Francisco Vázquez Nava²

RESUMEN

ANTECEDENTES: El asma es una enfermedad crónica no transmisible del sistema respiratorio que afecta a más de 300 millones de personas en todo el mundo.

OBJETIVO: El objetivo de este artículo es evaluar la eficacia del uso de anticuerpos monoclonales en el tratamiento del asma.

MÉTODOS: Se llevó a cabo una búsqueda en las bases de datos electrónicas PubMed, Imbiomed, ElSevier y Cochrane Library, con el fin de identificar artículos que muestren estudios actuales sobre el tema.

RESULTADOS: Se incluyeron 10 artículos para la revisión. Los anticuerpos monoclonales analizados mostraron cambios significativos en el VEF1, tasa de exacerbaciones y en los puntajes del ACQ-5.

CONCLUSIÓN: El dupilumab al igual que el mepolizumab y tralokinumab mejoran la función pulmonar, el riesgo de exacerbaciones, el control de los síntomas y disminuyen el número de hospitalizaciones. Por otro lado, es importante señalar que debido al elevado costo de estos anticuerpos monoclonales, su uso puede ser limitado en pacientes de bajos recursos económicos.

Palabras clave: Asma, anticuerpos monoclonales, tratamiento.

ABSTRACT

BACKGROUND: Asthma is a chronic, non-communicable disease of the respiratory system that affects more than 300 million people worldwide.

OBJECTIVE: The objective of this article is to evaluate the efficacy of the use of monoclonal antibodies in the treatment of asthma.

METHODS: A search was carried out in the electronic databases PubMed, Imbiomed, ElSevier and Cochrane Library, to identify articles showing current studies on the subject.

RESULTS: Ten articles were included for the review. The monoclonal antibodies studied showed significant changes in FEV1, exacerbation rate, and ACQ-5 scores.

CONCLUSION: Dupilumab, like mepolizumab and tralokinumab, improve lung function, the risk of exacerbations, symptom control, and decrease the number of hospitalizations. On the other hand, it is important to point out that due to the high cost of these monoclonal antibodies, their use may be limited in low-income patients.

Keywords: Asthma, monoclonal antibodies, treatment.

1 Alumno del Programa Delfín. Universidad Autónoma de Ciudad Juárez. Al204940@alumnos.uacj.mx

2 Ph.D. Universidad Autónoma de Tamaulipas. fvazquez@docentes.uat.edu.mx

Autor correspondiente:

Francisco Vázquez Nava, PhD.

Facultad de Medicina de Tampico "Dr. Alberto Romo Caballero"

Centro Universitario Tampico Madero

Teléfono: 01(833) 2412000 / Ext (3311). E-mail: fvazquez@docentes.uat.edu.mx

INTRODUCCIÓN

El asma es una enfermedad crónica no transmisible del sistema respiratorio que afecta a más de 300 millones de personas en el mundo, asociada a una morbilidad y mortalidad significativas. (1, 2, 3) Según datos de la Secretaría de Salud, se estima que en México existen 8.5 millones de personas que padecen asma. Durante las edades comprendidas entre los 5 y los 14 años los casos se presentan de manera indistinta tanto en niñas como en niños. Sin embargo, conforme aumenta la edad, se observa una prevalencia dos veces mayor en mujeres. (4) Asimismo, datos de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) en Estados Unidos demuestran que los grupos de edad con mayor porcentaje de asma son los adolescentes de 15 a 17 años y los adultos jóvenes de 20 a 24 años, ambos con una prevalencia de 9.5%. (5)

El asma se caracteriza por la inflamación y la hiperreactividad de las vías respiratorias, y se manifiesta mediante síntomas como sibilancias, dificultad para respirar, tos y opresión en el pecho. (6, 7) Los efectos negativos pueden ser tanto a corto como a largo plazo. A corto plazo puede generar ansiedad, depresión y alteraciones en el estilo de vida, mientras que a largo plazo puede provocar una disminución de la función pulmonar, fibrosis pulmonar y muerte. (1)

Esta condición resulta de una interacción entre factores genéticos y exposiciones ambientales. (3) El estudio de la etiología del asma ha permitido identificar diversos factores de riesgo como la predisposición genética, la exposición al humo del tabaco, la contaminación del aire, la obesidad y el estrés emocional crónico, entre otros. (1)

Existen varias pruebas diagnósticas utilizadas en la evaluación del asma, las cuales pueden ayudar a confirmar el diagnóstico, evaluar la función pulmonar y descartar otros diagnósticos. Algunas de las pruebas más utilizadas son la medición del flujo espiratorio máximo (PEF), la espirometría y las pruebas de provocación bronquial. (8)

Esta patología puede clasificarse de diversas maneras, una clasificación común es dividirla en asma alérgica y no alérgica. El asma alérgica generalmente se define como el tipo de asma asociado con la sensibilización a los aeroalérgenos (como ácaros del polvo, moho y residuos de cucarachas), mientras que el asma no alérgica se desencadena por factores distintos de los alérgenos (como infecciones virales, aire frío y ejercicio). (9, 10, 11)

El asma también se puede clasificar en diferentes grados de severidad, que pueden ser leve, moderada, grave o refractaria, según los cambios patológicos y las consecuencias fisiológicas en las vías respiratorias. (2) Aproximadamente entre el 5% y el 10% de los pacientes padecen de asma grave, mismo que se asocia con una disminución en la calidad de vida y mayor mortalidad. (7, 12)

El tratamiento varía según la gravedad de la enfermedad. Algunos de los fármacos que son comúnmente empleados en el tratamiento del asma incluyen a los agonistas beta-2 adrenérgicos, corticosteroides inhalados, corticosteroides orales y antagonistas muscarínicos. (8) De forma general, los objetivos del tratamiento del asma incluyen lograr el control de los síntomas y reducir el riesgo de futuras exacerbaciones. (9) En este contexto, las terapias biológicas, como los anticuerpos monoclonales, han surgido como una opción de tratamiento

enfocada en los receptores celulares y mediadores de la inflamación. (3)

En los últimos años, se ha observado un incremento en la prevalencia de esta enfermedad, lo cual lleva a reflexionar y plantear la siguiente pregunta: ¿Es eficaz el uso de anticuerpos monoclonales en el tratamiento del asma? El objetivo de esta revisión sistemática es evaluar la eficacia de los anticuerpos monoclonales en el tratamiento del asma, centrándose en su impacto en la función pulmonar, la reducción de las exacerbaciones y la mejora de la calidad de vida en pacientes asmáticos. Se busca describir una evaluación actualizada de la evidencia disponible y destacar las perspectivas en el campo del tratamiento del asma con el uso de anticuerpos monoclonales.

METODOLOGÍA

Criterio de elegibilidad

Se seleccionaron ensayos controlados aleatorios (ECA) que investigaron a pacientes mayores de 12 años con asma grave no controlada, que evaluaron el uso de anticuerpos monoclonales como tratamiento para el asma comparando su efectividad con el placebo, con mediciones que incluyen datos como función pulmonar (p. ej., volumen espiratorio forzado en 1 segundo [VEF1]), tasas de exacerbación y calidad de vida. Se excluyeron informes de casos, series de casos, ensayos clínicos de Fase I o II, opiniones de expertos, estudios de pacientes con otras afecciones respiratorias no relacionadas con el asma, artículos publicados hace más de cinco años, ensayos que no tengan un grupo de comparación o utilicen un comparador inapropiado y que no informan los resultados clínicos relevantes mencionados anteriormente, así como investigaciones con alto riesgo de sesgo o mala calidad metodológica.

Estrategia de búsqueda

La información analizada en este estudio se recabó mediante la búsqueda de artículos científicos en las diferentes bases de datos como PubMed, Imbiomed, Cochrane, Elsevier y ScienceDirect. La estrategia que se utilizó para la identificación de estos artículos fueron el uso de palabras clave y conectores como: (monoclonal antibody OR biologic therapy OR biologic drugs) AND (asthma OR asma OR bronchial asthma) AND (efficacy OR effectiveness OR efficiency OR success rate OR eficacia) AND (clinical trial OR clinical trial OR ensayo clínico). Se utilizaron los filtros de “ensayo clínico controlado” y fecha de publicación “5 años” en PubMed. En Cochrane se utilizó el filtro de intervalo de años personalizado “2018 to 2023”. En Imbiomed los términos de búsqueda únicamente fueron “monoclonal asma”.

Selección de estudios

Se realizó la revisión de los títulos y resúmenes de todos los registros encontrados para identificar artículos que cumplieran con los criterios de elegibilidad predefinidos. Los textos completos de artículos que cumplieran con los criterios de inclusión fueron revisados de forma independiente para posteriormente determinar la inclusión de los artículos relevantes para el análisis final.

Extracción de datos

Se extrajeron los datos relevantes de los ensayos clínicos aleatorizados (ECA), incluyendo información sobre la población de estudio, medidas y resultados principales.

El estudio fue revisado y aprobado por el Comité de Ética en Investigación de la Facultad de Medicina de Tampico, Tamaulipas.

RESULTADOS

Identificación de estudios

Un total de 710 artículos fueron identificados inicialmente. Posteriormente, 168 artículos duplicados fueron removidos. Después de analizar los títulos y resúmenes, se excluyeron 528 y los 14 artículos restantes se consideraron relevantes para la evaluación de texto completo. Después se excluyeron dos artículos porque presentaban un enfoque diferente y otros dos artículos porque los resultados incluidos no eran relevantes. Finalmente, 10 ECA cumplieron con los criterios de inclusión y fueron incluidos en la revisión.

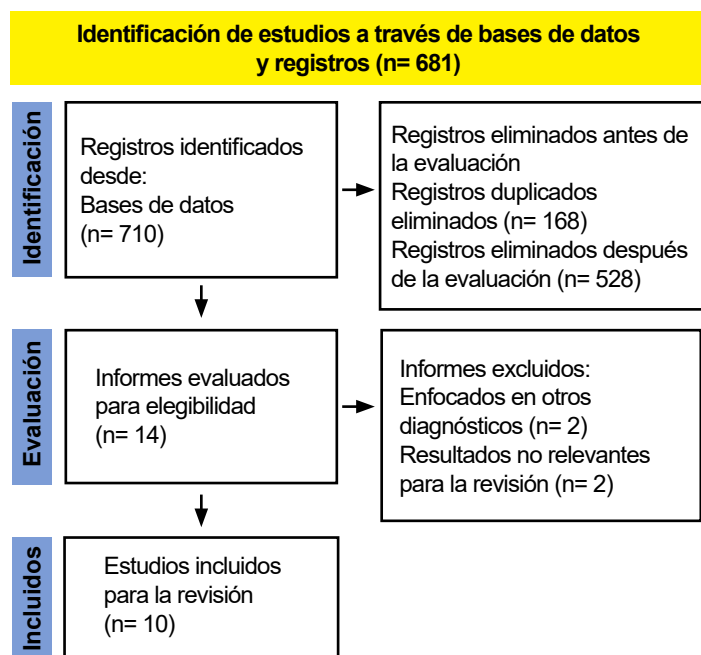


Figura 1. Diagrama de flujo de la selección de artículos.

DUPILUMAB

Dupilumab es un anticuerpo monoclonal dirigido contra la subunidad del receptor α de la interleucina 4 (IL-4R α) que bloquea la señalización de la IL-4 y la IL-13. (13) Las citocinas IL-4 e IL-13 son clave para impulsar el inicio y la cronicidad de la inflamación de tipo 2, una vía inflamatoria importante en el asma grave. (14) La eficacia del dupilumab se investigó en el estudio multinacional de fase 3 Liberty Asthma Quest, donde se incluyeron 1902 pacientes que ya estaban recibiendo dosis medias a altas de corticosteroides inhalados y uno o dos medicamentos adicionales para el asma (15). También se examinó el estudio de fase 3 Liberty Asthma Venture que incluyó a 210 pacientes con asma grave que dependían de cor-

ticosteroides orales (CSO) y utilizó dosis de 300 mg de dupilumab cada dos semanas contra placebo hasta la semana 24. (16)

VEF1 previo al broncodilatador

En el estudio Liberty Asthma Quest se observó un aumento significativo del VEF1 con el tratamiento de dupilumab en pacientes con asma alérgica, en la dosis de 200 mg (17). En Liberty Asthma Venture, en el subgrupo que ya recibía dosis de CSO a 10mg/d o mayor, hubo un aumento en el VEF1 estadísticamente significativo. (16)

Exacerbaciones

En Liberty Asthma Venture se redujo la tasa ajustada de exacerbaciones graves en el grupo expuesto a Dupilumab en comparación al placebo en el grupo con dosis mayor a 10 mg/d de CSO (16). En Liberty Asthma Quest, el subgrupo de asma alérgica tuvo una reducción significativa en la tasa anualizada ajustada de exacerbaciones graves en comparación con el placebo en los pacientes que recibieron 200 mg de dupilumab cada dos semanas. (17)

Calidad de vida

En Liberty Asthma Quest el subgrupo con asma alérgica presentó una reducción en la puntuación del ACQ-5 a comparación del placebo para dupilumab en dosis de 200 mg (17). En Liberty Asthma Venture se reportó en la semana 24 que el uso de dupilumab mostró una mejora significativa en las puntuaciones del ACQ-5 (18).

Mepolizumab

Mepolizumab se une a la IL-5 soluble inhibiendo su interacción con su receptor de superficie de eosinófilos. Se puede administrar por vía intravenosa o por vía subcutánea. (19) La eficacia del mepolizumab se investigó en el estudio Australian Mepolizumab Registry (AMR), el cual incluye un registro observacional, nacional, multicéntrico de pacientes tratados con mepolizumab para el asma grave no controlada. En el AMR se inscribieron 339 pacientes ≥ 12 años con asma grave. (20)

VEF1 previo al broncodilatador

El tratamiento con mepolizumab condujo a una mejoría en el VEF1 previo al broncodilatador en pacientes con asma grave a los 12 meses posteriores al inicio del tratamiento con mepolizumab. (20)

ACQ-5

El tratamiento con mepolizumab resultó en mejoras en la puntuación ACQ-5 en comparación con el placebo al final del estudio. Existió una mejora de 1.8 en el valor de rango intercuartil. (20)

Exacerbaciones

Hubo una disminución significativa en las tasas anualizadas de exacerbaciones graves de asma en comparación con los 12 meses anteriores al tratamiento. La tasa de exacerbaciones se redujo en un 66 % ($p < 0.001$). (20)

Tralokinumab

Tralokinumab es un anticuerpo monoclonal IgG4 totalmente humano que neutraliza específicamente la IL-13 (21). La eficacia del tralokinumab se estudió en Stratos 1 y Stratos 2, los cuales fueron ensayos clínicos de fase 3, aleatorizados, doble ciego, de grupos paralelos, controlados con placebo, en los que participaron individuos de 12 a 75 años con asma grave no controlada. (22)

VEF1 previo al broncodilatador

En la semana 52, hubo un cambio porcentual estadísticamente significativo en el VEF1 para el grupo que recibió tralokinumab cada dos semanas en comparación con el placebo. La diferencia en la media de mínimos cuadrados fue del 6.03 % ($p=0,0014$). (22)

ACQ-6

El cambio en la puntuación del ACQ-6 en la semana 52 también fue estadísticamente significativo para el grupo de tralokinumab en comparación con el placebo. (22)

Exacerbaciones

La reducción en la tasa anual de exacerbaciones con tralokinumab no se consideró significativa. En la semana 52 del estudio Stratos 1 con tralokinumab en dosis de 300 mg cada dos semanas, la disminución en la tasa anual de exacerbaciones fue del 7.0 % con un RR de 0.93 ($p=0,59$). Resultados similares ocurrieron para el grupo que recibió tralokinumab cada cuatro semanas. (22) Otro estudio realizado por Busse et al. en 2019, demostró durante el período de tratamiento de 40 semanas, que la tasa anualizada ajustada de exacerbación del asma fue un 20 % más baja en el grupo de tralokinumab en comparación con el grupo de placebo, con un RR de valor no significativo. (23)

| Anticuerpo | Mejora del VEF1 previo al broncodilatador | Reducción en la tasa de exacerbaciones graves | Disminución del puntaje de ACQ-5 |
|--|---|--|--|
| Dupilumab 200mg (LIBERTY ASTHMA QUEST) | 0.20 L (IC 95%: 0.14-0.25 L; $p<0.0001$) | 36.9% (IC 95%: 13.4-54.0%; $p=0.004$) | -0.28 (CI 95%: -0.46 a -0.11; $P<0.01$) [valor medio de mínimos cuadrados] |
| Dupilumab 300mg (LIBERTY ASTHMA VENTURE) | 0.26L (IC 95 %: 0.09- 0.43 L; $p=0.003$) | 48% (RR 0.52; IC 95%: 0.31-0.86; $P=0.01$) | -0.47 (IC 95%, -0,76 a -0,18) |
| Mepolizumab 100 mg (Australian Mepolizumab Registry) | 0.135L (IC 95%: 0.098-0.172 L; $P<0.01$) | 66% (IC 95%: 59-71; $p<0.001$) | -1.8 ($p<0.001$). [valor de rango intercuartil] |
| Tralokinumab 300mg (STRATOS 1 y STRATOS 2) | 6,03 % (IC 95 %: 2.34-9.73; $p=0.0014$) [valor medio de mínimos cuadrados] | 7.0% (IC 95%: -20.8 a 28.4) RR 0.93 (IC 95%: 0.72 a 1.21; $p=0,59$) | -0.16 (IC 95%: -0.29 a -0.02; $p=0.022$) [valor medio de mínimos cuadrados] |

Tabla 1. Resumen de los hallazgos obtenidos en los diferentes estudios.

DISCUSIÓN

De acuerdo con la bibliografía revisada, se puede percibir que el uso de anticuerpos monoclonales como dupilumab, mepolizumab y tralokinumab es eficaz. Charles et al. (2022), en un metaanálisis que evaluó varios anticuerpos monoclonales en el asma, también identificaron un efecto del dupilumab, que incluyó mejoras en el VEF1, una disminución en la tasa anual de exacerbaciones y una reducción del puntaje del ACQ-6. (24) Estos resultados son coherentes con los hallazgos obtenidos en nuestro estudio.

En el contexto del tratamiento con mepolizumab, Agache et al. (2020) llevaron a cabo una revisión sistemática de la eficacia y seguridad de mepolizumab y otros anticuerpos monoclonales en el asma. En su estudio, los resultados sobre mepolizumab también identificaron una disminución en la frecuencia de exacerbaciones, una mejora en los valores de VEF1 y una reducción en el puntaje del ACQ-5, (25) hallazgos consistentes con los obtenidos en nuestros propios resultados.

Finalmente, en los datos obtenidos del metaanálisis realizado por Edris et al. (2019), se describe que el tralokinumab muestra una disminución en el puntaje del ACQ-6, una mejora en el VEF1 previo al broncodilatador y una ausencia de mejoría significativa en la tasa de exacerbaciones. (26) Estos resultados vuelven a coincidir con los obtenidos en el presente estudio.

CONCLUSIÓN

A través de los estudios analizados, se puede percibir que el dupilumab, al igual que el mepolizumab y tralokinumab, mejoran la función pulmonar, el riesgo de exacerbaciones, el control de los síntomas y disminuyen el número de hospitalizaciones. Por otro lado, es importante señalar que debido al elevado costo de estos anticuerpos monoclonales su uso puede ser limitado en pacientes de bajos recursos económicos.

REFERENCIAS

- Stern J, Pier J, Litonjua AA. Asthma epidemiology and risk factors. *Semin Immunopathol.* 2020; 42(1):5-15.
- Thomas D, McDonald VM, Pavord ID, Gibson PG. Asthma remission: what is it and how can it be achieved? *Eur Respir J.* 2022 ;60(5):2102583.
- Cockcroft, D. Environmental Causes of Asthma. *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine,* 2020; 39(01), 12-18.
- Secretaría de Salud. En México, 8.5 millones de personas viven con asma: INER [Internet]. Gobierno de México; 2022 [consultado el 27 de junio de 2023]. Disponible en: <https://www.gob.mx/salud/prensa/331-en-mexico-8-5-millones-de-personas-viven-con-asma-iner?idiom=es>
- Centers for Disease Control and Prevention [Internet]. Most Recent National Asthma Data; 2021 [consultado el 29 de junio de 2023]. Disponible en: https://www.cdc.gov/asthma/most_recent_national_asthma_data.htm
- Alwarith J, Kahleova H, Crosby L, Brooks A, Brandon L, et al. The role of nutrition in asthma prevention and treatment. *Nutr Rev.* 2020; 78(11):928-938.
- Charles D, Shanley J, Temple SN, Rattu A, Khaleva E, et al. Real-world efficacy of treatment with benralizumab, dupilumab, mepolizumab and reslizumab for severe asthma: A systematic review and meta-analysis. *Clin Exp Allergy.* 2022; 52(5):616-627.
- Patel SJ, Teach SJ. Asthma. *Pediatr Rev.* 2019; 40 (11): 549-567.
- Quirt J, Hildebrand KJ, Mazza J, Noya F, Kim H. Asthma. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2018; 14(Suppl 2):50.
- León B, Ballesteros-Tato A. Modulating Th2 Cell Immunity for the Treatment of Asthma. *Front Immunol.* 2021; 12:637948.
- Akar-Ghibril N, Casale T, Custovic A, Phipatanakul W. Allergic Endotypes and Phenotypes of Asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2020; 8(2):429-440.
- Hammad H, Lambrecht BN. The basic immunology of asthma. *Cell.* 2021; 18:184(6):1469-1485
- Ferreira, S., Torres, T. (2018). Dupilumab para el tratamiento de la dermatitis atópica. *Actas Dermo-Sifiligráficas,* 2018.
- Agache I, Song Y, Rocha C, Beltran J, Posso M, et al. Efficacy and safety of treatment with dupilumab for severe asthma: A systematic review of the EAACI guidelines-Recommendations on the use of biologicals in severe asthma. *Allergy.* 2020; 75(5):1058-1068.
- Busse WW, Maspero JF, Rabe KF, Papi A, Wenzel SE, et al. Liberty Asthma QUEST: Phase 3 Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study to Evaluate Dupilumab Efficacy/Safety in Patients with Uncontrolled, Moderate-to-Severe Asthma. *Adv Ther.* 2018; 35(5):737-748.
- Domingo C, Maspero JF, Castro M, Hanania NA, Ford LB, et al. Dupilumab Efficacy in Steroid-Dependent Severe Asthma by Baseline Oral Corticosteroid Dose. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2022; 10(7):1835-1843.
- Corren J, Castro M, O'Riordan T, Hanania NA, Pavord ID, et al. Dupilumab Efficacy in Patients with Uncontrolled, Moderate-to-Severe Allergic Asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2020; 8(2):516-526.
- Busse WW, Maspero JF, Rabe KF, Papi A, Wenzel SE, et al. Liberty Asthma QUEST: Phase 3 Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study to Evaluate Dupilumab Efficacy/Safety in Patients with Uncontrolled, Moderate-to-Severe Asthma. *Adv Ther.* 2018; 35(5):737-748.
- Edris A, De Feyter S, Maes T, Joos G, Lahousse L. Monoclonal antibodies in type 2 asthma: a systematic review and network meta-analysis. *Respir Res.* 2019 Aug 8;20(1):179.
- Harvey ES, Langton D, Katelaris C, Stevens S, Farah CS, et al. Mepolizumab effectiveness and identification of super-responders in severe asthma. *Eur Respir J.* 2020; 55(5):1902420.
- Panettieri RA Jr, Wang M, Braddock M, Bowen K, Colice G. Tralokinumab for the treatment of severe, uncontrolled asthma: the ATMOSPHERE clinical development program. *Immunotherapy.* 2018 Mar 1;10(6):473-490.
- Panettieri, R. A., Sjöbring, U., Péterffy, A., Wessman, P., Bowen, et al. Tralokinumab for severe, uncontrolled asthma (STRATOS 1 and STRATOS 2): two randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 clinical trials. *The Lancet Respiratory Medicine.* 2018; 6(7), 511–525.
- Busse WW, Brusselle GG, Korn S, Kuna P, Magnan A, et al. Tralokinumab did not demonstrate oral corticosteroid-sparing effects in severe asthma. *Eur Respir J.* 2019; 53(2):1800948.
- Charles D, Shanley J, Temple SN, Rattu A, Khaleva E, Roberts G. Real-world efficacy of treatment with benralizumab, dupilumab, mepolizumab and reslizumab for severe asthma: A systematic review and meta-analysis. *Clin Exp Allergy.* 2022 May;52(5):616-627.
- Agache I, Beltran J, Akdis C, Akdis M, Canelo-Aybar C, et al. Efficacy and safety of treatment with biologicals (benralizumab, dupilumab, mepolizumab, omalizumab and reslizumab) for severe eosinophilic asthma. A systematic review for the EAACI Guidelines - recommendations on the use of biologicals in severe asthma. *Allergy.* 2020 May;75(5):1023-1042.
- Edris A, De Feyter S, Maes T, Joos G, Lahousse L. Monoclonal antibodies in type 2 asthma: a systematic review and network meta-analysis. *Respir Res.* 2019 Aug 8;20(1):179.