

Uso y resultados del astegolimab en el manejo del asma severa: ¿qué se conoce?

Ivan David Lozada Martínez* ^{1,2,a}; Gonzalo Domínguez Alvarado ^{3,b}; Fernando Torres Pérez ^{4,b}; Leidy Johanna Cruz Rodríguez ^{5,b}; Lesmer Alirio Galindo Ruiz ^{6,b}; María Camila Gamboa Perdomo ^{6,b}; Luisa Fernanda Hurtado Quiros ^{6,b}; Karen Elena Reales Hernández ^{7,b}

RESUMEN

El asma es una enfermedad inflamatoria crónica de las vías respiratorias que acarrea elevados costos en salud, afecta sustancialmente la calidad de vida y, dependiendo de ciertos factores de riesgo asociados, disminuye la capacidad funcional de quien lo padece. Para el 2019, el asma afectó a 262 millones de personas (4,3 % de la población mundial) y causó 461 000 muertes. Se estima que habrá 100 millones de personas adicionales con asma para el año 2025. El asma severa es un fenotipo resistente a corticoides que ocasiona mayor número de exacerbaciones, afecta sustancialmente la calidad de vida y capacidad funcional del afectado. Su manejo inicialmente se encamina a suprimir los síntomas, y este ha ido evolucionando hasta la comprensión, aún no completa, de los sistemas intrínsecos de su generación, con lo cual se han estudiado nuevas formas de incidir en su manejo, mediante la modulación de la respuesta inmune y la cascada inflamatoria, con la generación de medicamentos biológicos. A raíz del estudio e identificación de endotipos y fenotipos variados, se han diseñado este tipo de medicamentos, con distintos mecanismos de acción, que han demostrado una utilidad sólida en los últimos años. No obstante, existe evidencia de que se ha encontrado resistencia incluso a estos medicamentos, por lo que ha sido necesario seguir investigando nuevas dianas terapéuticas. El astegolimab es un novedoso anticuerpo monoclonal Ig G2 humano que bloquea la señalización de IL-33 al dirigirse a ST2, su receptor, por consiguiente, controla la respuesta inflamatoria en el asma severa. Actualmente, se encuentra en realización de ensayo clínico fase 2b, aunque experimentaciones previas han encontrado resultados positivos y significativos respecto a la inmunomodulación, función pulmonar, sintomatología y calidad de vida. En la actualidad, casi no existe literatura que haya analizado el potencial del astegolimab en el asma grave, y están disponibles prácticamente solo los ensayos que lo han evaluado y algunas revisiones que han compartido su farmacocinética y farmacodinamia. Sobre la base de lo anterior, el objetivo de esta revisión consiste en sintetizar evidencia relacionada con los resultados del uso del astegolimab en asma severa, discutiendo aspectos epidemiológicos y fisiopatológicos que resalten la necesidad del desarrollo de un fármaco seguro, eficaz y eficiente.

Palabras clave: Asma; Quimioterapia; Resultado del Tratamiento; Literatura de Revisión como Asunto (Fuente: DeCS BIREME).

Use and results of astegolimab in the management of severe asthma: what is known?

ABSTRACT

Asthma is a chronic inflammatory disease of the respiratory tract which causes high health costs, substantially affects the quality of life and, depending on certain associated risk factors, reduces the functional capacity of the sufferer. By 2019, asthma affected 262 million people (4.3 % of the world's population) and caused 461,000 deaths. It is estimated that there will be an additional 100 million people with asthma by 2025. Severe asthma is a phenotype resistant to corticosteroids which causes a greater number of exacerbations and substantially affects the quality of life and functional capacity of the affected person. Its management was initially aimed at suppressing the symptoms and then evolved to understand, although not completely, the intrinsic systems of its generation. Thus, new ways of influencing its management have been

1 Asociación Colombiana de Cirugía, Centro de Investigaciones Médico-Quirúrgicas, Capítulo Futuros Cirujanos. Bogotá, Colombia.

2 Universidad de Cartagena, Facultad de Medicina, Grupo Prometheus y Biomedicina Aplicada a las Ciencias Clínicas. Cartagena, Colombia.

3 Universidad Autónoma de Bucaramanga, Facultad de Medicina, Grupo de Innovación e Investigación Quirúrgica. Bucaramanga, Colombia.

4 Universidad del Sinú, Departamento Médico. Cartagena, Colombia.

5 Universidad Cooperativa de Colombia, Departamento Médico. Santa Marta, Colombia.

6 Universidad Industrial de Santander, Departamento Médico. Bucaramanga, Colombia.

7 Universidad Metropolitana, Departamento Médico. Barranquilla, Colombia.

a Médico interno.

b Médico general.

*Autor corresponsal.

studied by modulating the immune response and the inflammatory cascade with the generation of biological drugs. As a result of the study and identification of various endotypes and phenotypes, drugs with different mechanisms of action have been designed and have demonstrated to be considerably useful in recent years. However, there is evidence that resistance even to these drugs has occurred, being necessary to continue researching new therapeutic targets. Astegolimab is a novel human IgG2 monoclonal antibody that blocks IL-33 signaling by targeting ST2, its receptor, thus controlling the inflammatory response in severe asthma. A phase 2b clinical trial is currently undergoing, although previous results have found positive and significant results regarding immunomodulation, pulmonary function, symptomatology and quality of life. At present, there is almost no literature that has analyzed the potential of astegolimab in severe asthma, and practically only trials that have evaluated it and some reviews that have shared its pharmacokinetics and pharmacodynamics are available. Based on the above, the aim of this review is to synthesize evidence related to the results of the use of astegolimab in severe asthma and discuss epidemiological and pathophysiological aspects that highlight the need for the development of a safe, effective and efficient drug.

Keywords: Asthma; Drug Therapy; Treatment Outcome; Review Literature as Topic (Source: MeSH NLM).

INTRODUCCIÓN

El asma es una enfermedad inflamatoria crónica de las vías respiratorias en cuya patogenia intervienen diversas células y mediadores de la inflamación, como los mastocitos, eosinófilos, linfocitos T, macrófagos, neutrófilos y células epiteliales, condicionada en parte por factores genéticos, que se manifiesta con episodios recurrentes de hiperrespuesta bronquial y obstrucción variable al flujo aéreo, los cuales pueden, de manera espontánea o por acción medicamentosa, ceder total o parcialmente⁽¹⁻⁴⁾. Su presentación puede variar desde síntomas leves, hasta la limitación funcional y la muerte; se desconoce de manera integral su etiología, pero con el tiempo se ha identificado parte de su patogenia y la implicación que tienen los factores de riesgo ambientales, microbianos y psicológicos sobre una base preponderantemente genética e inflamatoria⁽⁵⁻⁷⁾. Su manejo inicialmente se encaminó a suprimir los síntomas, y fue evolucionando hasta la comprensión, aún no completa, de los sistemas intrínsecos de su generación, con lo cual se han estudiado nuevas formas de incidir en su manejo, mediante la modulación de la respuesta inmune y la cascada inflamatoria, con la generación de medicamentos biológicos^(8,9). No obstante, el asma severa es un estado de fármaco resistencia que posee un fenotipo y endotipo que se caracterizan por la necesidad de altas dosis de corticoides, lo cual se convierte en un reto terapéutico, ya que afecta sustancialmente la calidad de vida del afectado⁽¹⁰⁻¹⁴⁾. Actualmente, se cuenta con la autorización de pocos fármacos biológicos para su uso⁽¹⁵⁾, a los cuales se suma uno adicional, el astegolimab, que ha despertado interés en el manejo del asma grave refractario frente al de los otros medicamentos^(16,17).

En la actualidad, es casi inexistente la literatura que haya analizado el potencial del astegolimab en el asma grave, y están disponibles prácticamente los ensayos que lo han evaluado y algunas revisiones que han compartido su farmacocinética y farmacodinamia⁽¹⁶⁻¹⁹⁾. Sobre la base

de lo anterior, el objetivo de esta revisión consiste en sintetizar evidencia relacionada con los resultados del uso de astegolimab en asma severa, discutiendo aspectos epidemiológicos y fisiopatológicos que resalten la necesidad del desarrollo de un fármaco seguro, eficaz y eficiente.

ESTRATEGÍA DE BÚSQUEDA

Se realizó una búsqueda no sistemática de la literatura utilizando términos como "Asma" y "Astegolimab", así como sinónimos, tanto en inglés como en español, que se combinaron con los operadores booleanos "AND" y "OR", en los motores de búsqueda y bases de datos PubMed, ScienceDirect, Embase, EBSCO y MEDLINE, hasta mayo de 2022. Como criterio de inclusión, se definió que cualquier artículo relacionado con el uso y evaluación de desenlaces del astegolimab en el manejo del asma severa sería incluido, y se daría prioridad a los estudios originales y a las revisiones sistemáticas y metaanálisis. Además, estos debían estar disponibles en texto completo. También se incluyeron artículos con información relevante sobre conceptos generales acerca del asma. Como criterios de no inclusión, se estableció que no se considerarían los artículos publicados en un idioma distinto al español y al inglés. Teniendo en cuenta la amplitud del tema y la gran variedad de publicaciones, se incluyeron los artículos publicados entre el 2000 y el 2022. Se identificaron un total de 89 artículos potencialmente relevantes, con una revisión del título y el resumen de todos ellos, de los que finalmente se incluyeron 62 artículos, tras su discriminación según los criterios de inclusión y no inclusión. Se consideraron otras referencias de utilidad para la discusión de conceptos generales. Las estimaciones y cálculos encontrados se expresaron en sus medidas originales, ya sean frecuencias, porcentajes, intervalos de confianza (IC), diferencia de medias (DM), riesgo relativo (RR), odds ratio (OR) o hazard ratio (HR).

Epidemiología y carga de enfermedad generada por el asma y asma severa

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), el asma es una de las principales enfermedades no transmisibles que afecta tanto a niños como adultos en el mundo. Para el 2019, el asma afectó a 262 millones de personas (4,3 % de la población mundial) y causó 461 000 muertes ⁽²⁰⁾. La Iniciativa Global para el Asma (GINA, por sus siglas en inglés) estima que habrá 100 millones de personas adicionales con asma para el año 2025. En lo que respecta a la edad, los datos señalan que 18,7 millones de los 25,7 millones de personas con asma en Estados Unidos, para el año 2010, eran adultos (3,1 millones tenían 65 años o más), y el restante eran niños. De forma similar, una encuesta nacional informó que 6,7 millones o el 9 % de los niños de 0 a 17 años en los Estados Unidos tenían asma en 2007, con una prevalencia de por vida hasta del 13 % ⁽²¹⁾.

Estudios de carga de enfermedad han encontrado que anualmente por paciente existe un gasto de entre \$300 y \$1300 (es mayor en aquellos con fenotipos severos) ⁽²²⁾, sin tener en cuenta que estos mismos estudios han encontrado gasto catastrófico como gasto adicional debido al retraso en el cuidado médico oportuno o manejo inadecuado, con exacerbaciones frecuentes ^(22,23). En países de bajos y medianos ingresos, se presume que este gasto es mucho mayor por las dificultades en el acceso desde las zonas rurales y por la falta de disponibilidad de especialistas por grupo poblacional. Al analizar esta condición según la etnia, para el año 2015, se observó que la incidencia más alta se presentó en afrodescendientes no hispanos (10,3 %), seguidos de blancos no hispanos (7,8 %), otras poblaciones no hispanas (6,9 %) e hispanos (6,6 %). La tasa de mortalidad para ese año se acercó a 1,1/100 000 habitantes, con una carga tres veces mayor en los afrodescendientes no hispanos en comparación con otras razas. Se ha venido presentado un aumento de casi el 50 % en el diagnóstico de asma entre la población afrodescendiente durante la última década. También se sabe que los afroamericanos tienen una mayor mortalidad relacionada con el asma que otras razas ⁽²⁴⁾. Si bien el grado de ascendencia africana se ha asociado con el asma, estos análisis se confunden con frecuencia por factores sociales inherentes ⁽²⁵⁾.

Por su parte, el asma severa afecta, en promedio, al 1 % de muestras adultas aleatorias y hasta al 10 % de los asmáticos ⁽²⁶⁾. Este grupo en particular posee más síntomas, los cuales son más intensos, tiene mayor edad (por ende, mayor prevalencia de otras comorbilidades), presentan mayor limitación en la realización de actividades de la vida diaria, mayor neutrofilia, menor función pulmonar y menor seguimiento especializado ⁽²⁶⁾. En niños, el estudio ISAAC (International Study of Asthma and Allergies in Childhood) encontró que la prevalencia más elevada de asma severa fue en Costa Rica (32,6 %, principalmente en niños de 13-14 años) y Nueva Zelanda (37,6 %, principalmente en

niños de 6-7 años) ⁽²⁷⁾. Estos niños presentaban más de 4 exacerbaciones sibilantes o 1 o más por noche con afectación del sueño por semana, o sibilancia con afectación del habla en los últimos 12 meses ⁽²⁷⁾. Un dato relevante es que casi la totalidad de aquellos que sufren de asma severa poseen exacerbaciones incontrolables, lo cual eleva hasta 3 veces el costo del manejo, presentan mayor deterioro clínico, funcional y de su calidad de vida. Entonces, se ha discutido que esta es una condición crítica de manejo especializado, por ende, de interés en salud pública, que necesita de una solución terapéutica precisa ^(28,29).

Actualmente, en Colombia, no hay datos actualizados sobre la epidemiología del asma, y menos del asma severa. Un estudio publicado hace más de 10 años ⁽³⁰⁾ encontró que la prevalencia de síntomas de asma en Colombia fue del 12 %, de los cuales al menos un 43 % requirió una visita al servicio de urgencias u hospitalización en los últimos 12 meses. La prevalencia de síntomas respiratorios agudos fue del 32 % ⁽³⁰⁾. Conociendo el impacto global que posee el asma severa, es necesario llevar a cabo estudios clínicos, genómicos y epidemiológicos, que permitan conocer el comportamiento de fenotipos y endotipos con el paso de los años, así como la respuesta a los tratamientos disponibles.

Etiología y factores de riesgo para asma severa

Actualmente, y pese a múltiples estudios, se desconoce la causa del asma. Sin embargo, se han identificado factores que influyen en su etiología. Estos factores van desde infecciones respiratorias (especialmente infecciones virales en edades tempranas), exposiciones ambientales (humo de tabaco, contaminantes y ozono), condiciones atópicas y sensibilización de alérgenos inhalados, efectos de la vitamina D, exposición química, cambios en la dieta, estrés, entre otros ⁽³¹⁾. No obstante, la genética cumple un papel fundamental en el desarrollo de esta patología, ya que se sabe que el asma tiene una heredabilidad que oscila entre el 36-95 % ⁽³²⁾. Con el avance tecnológico en la secuenciación del genoma, los estudios de asociación del genoma completo (GWAS) ganaron un terreno importante en el método preferido de acercarse al conocimiento de su etiología, e identificaron cientos de marcadores genéticos y loci asociados a un mayor riesgo de padecer asma ^(31,32).

Los cinco loci más significativos en los metaanálisis de descendencia múltiple y descendencia europea se encontraron en los loci de asma bien replicados en los cromosomas 17q12-21 cerca de PGAP3 y ERBB2, 6p21.32 cerca de HLA-DRB1/-DQA1, 5q22.1 cerca de TSLP, 2q12 cerca de IL1RL1/IL18R y 9p24.1 cerca de IL33. El subconjunto de sujetos con inicio informado de asma ≤ 18 años reveló los mismos cinco loci más significativos, aunque las variantes más significativas en el locus 17q12-21 en los casos de inicio temprano fueron las más cercanas a GSDMB y ORM DL3, en consonancia con los GWAS ^(8,34,35).

Sin embargo, y a pesar del conocimiento acumulado con los estudios GWAS, estos no logran explicar más de una proporción limitada de la variación fenotípica total en el asma, razón por la cual se ha desviado la atención hacia fuentes alternativas de variación fenotípica, principalmente al medio ambiente y el desarrollo, reforzado con el conocimiento de la susceptibilidad de varios genes conocidos de asma y alergia a la regulación epigenética, producidos durante el desarrollo prenatal, la primera infancia y la adolescencia ^(35,36).

Aspectos fisiopatológicos relevantes sobre asma, asma severa y dianas terapéuticas

El concepto del asma como entidad única ha sido reemplazado por una red biológica mucho más compleja de vías inflamatorias distintas e interrelacionadas; en la actualidad se considera un diagnóstico general para varias enfermedades con vías mecánicas distintas (endotipos) y presentaciones clínicas variables (fenotipos). La definición precisa de estos endotipos es fundamental para el tratamiento del asma debido a las implicaciones terapéuticas y pronósticas inherentes ⁽³⁷⁻³⁹⁾, por esta razón, la fisiopatología del asma presenta un sinnúmero de fenotipos que expresan características visibles y endotipos que expresan los mecanismos moleculares.

Se considera que, en primer lugar, se expresa de base una susceptibilidad genética con controles poligénicos, no aclarados del todo ^(40,41). Allí un grupo importante de individuos presentan un componente atópico que favorece la producción de inmunoglobulina E (Ig E); por otra parte, se presenta susceptibilidad a la diferenciación celular de los linfocitos T ayudadores tipo 2 (Th2), liberando mediadores y señales que identifican los síntomas al exponerse a una noxa. Se cree que la inflamación subyacente al asma se traduce en hiperplasia epitelial y metaplasia de células caliciformes ⁽⁴²⁾, afectada, adicionalmente, por una combinación de predisposición genética, exposición ambiental y posiblemente alteraciones en el microbioma, además del papel importante en la desregulación de la inflamación tipo 2 a través de algunas citoquinas (IL 25, IL-33 y linfopoyetina estromal tímica, denominadas alarminas) ⁽⁴³⁾.

Estas citoquinas derivadas de células epiteliales activan las células presentadoras de antígenos (células dendríticas y células natural killer [NK]), para inducir una respuesta inmunitaria adaptativa Th2. Las células T vírgenes (Th0) se activan a través de la exposición al antígeno y posteriormente se diferencian en un fenotipo Th1 o Th2, dependiendo de una variedad de factores coestimuladores, incluida la dosis de antígeno presentada y la presencia de citoquinas locales (particularmente IL-4) ⁽⁴⁴⁾. Estas citoquinas asociadas con la polarización de linfocitos auxiliares tipo 2 son secretadas ampliamente por numerosos tipos de células más allá de la población de células auxiliares tipo 2 descrita originalmente NK, células progenitoras de

eosinófilos/basófilos y células Th1 en ciertas condiciones, y células linfoides innatas tipo 2 (ILC2) ⁽⁴⁵⁾. Las ILC2 forman parte del sistema inmunitario innato, en el que no se requiere la interacción y el reconocimiento de antígenos para provocar la secreción de citocinas de tipo 2 ⁽⁴⁶⁾.

Se han identificado cuatro fenotipos clínicos principales: a) asma alérgica de aparición temprana; b) asma alérgica de aparición temprana de moderada a grave; c) asma eosinofílica no alérgica de aparición tardía, y d) asma no alérgica no eosinofílica de inicio tardío ⁽⁶⁾. Los grupos de inicio tardío tienden a presentarse como más graves o difíciles de tratar que el asma de inicio temprano. La caracterización de los pacientes con asma en función de sus endotipos correspondientes permite una mejor caracterización del fenotipo y orientación de las opciones de tratamiento disponibles. Actualmente, se han identificado dos endotipos principales de asma grave: asma T2 alto y T2 bajo. El asma con T2 alto se asocia con una mayor expresión epitelial de citocinas de tipo Th2, como las interleucinas IL-4, IL-5 e IL-13. Aunque de naturaleza heterogénea, la designación del endotipo T2 alto se ha basado principalmente en la presencia de atopia y/o inflamación eosinofílica de las vías respiratorias, generalmente identificada sobre la base de eosinofilia en esputo o sangre, pero sin umbrales universalmente aceptados ^(47,48). La definición del endotipo T2 bajo es aún más elusiva. Por lo general, se define por la ausencia de marcadores de inflamación mediada por Th2 y se caracteriza por infiltración de las vías respiratorias por neutrófilos o, con menor frecuencia, paucigranulocítica, representada en los recuentos de células de esputo inducido ⁽⁴⁹⁾. Otros aspectos de la fisiopatología del asma grave, como infecciones bacterianas/virales recurrentes, respuestas inmunitarias innatas alteradas y remodelación de las vías respiratorias, también pueden contribuir principalmente al asma con T2 bajo. En función de lo anterior, radica la importancia de llevar a cabo investigaciones en ciencias básicas, traslacionales, clínicas y de desenlaces, en regiones donde la prevalencia de asma y de asma grave es elevada, así como también en zonas donde existen dificultades en el acceso a cuidados oportunos y medicamentos, para poder elucidar el comportamiento de esta enfermedad y establecer un algoritmo con un rendimiento que permita impactar de manera sustancial en estos grupos poblacionales.

Astegolimab: un antisupresor de tumorigenicidad con resultados prometedores en el asma

La terapia básica para el asma consiste en un corticoesteroide inhalado; la primera opción como terapia complementaria a los corticoides inhalados en adultos y niños (5-12 años) es un B2 inhalado de acción prolongada agonista. Si el control del asma sigue siendo subóptimo después de la adición de un inhalador B2 de acción prolongada agonista, la dosis de corticosteroides inhalados debe aumentarse ⁽⁵⁰⁾. Sin embargo, los corticosteroides

sistémicos o inhalados son tratamientos ineficaces en muchos pacientes con asma y existen pocas opciones de tratamiento para los pacientes con asma severo.

En aquellos pacientes “controlados”, un porcentaje sustancial corre el riesgo de perder tal control. Se ha demostrado que la eosinofilia en el esputo predice la respuesta a la terapia con glucocorticoides, y los pacientes con un nivel bajo de eosinófilos en el esputo o un nivel bajo de inflamación de las vías respiratorias tipo 2 no tienen una respuesta favorable a los glucocorticoides⁽⁵¹⁾. Aunque es probable que los mecanismos para el asma refractario a los corticosteroides sean numerosos, el desarrollo de una nueva clase de agentes biológicos que atacan la inflamación de las vías respiratorias de tipo 2 ha proporcionado un nuevo modelo para el tratamiento de algunos pacientes con asma refractario a los corticosteroides. Estas terapias dirigidas desempeñan un papel fundamental en el asma severo en adultos, incluidos los anticuerpos monoclonales contra la Ig E, el bloqueo de la señalización de IL-4 e IL-13 y las terapias anti-IL-5 y anti-receptor de IL-5⁽⁵²⁾, así como enfoques específicos con productos biológicos. Actualmente hay cinco anticuerpos monoclonales aprobados para el tratamiento biológico complementario del asma grave, los cuales son omalizumab, mepolizumab, reslizumab, benralizumab y dupilumab.

El omalizumab fue el primer fármaco biológico autorizado para uso clínico en el tratamiento del asma grave. Es un anticuerpo monoclonal que se une e inhibe la Ig E sérica libre⁽⁵³⁾. El mepolizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado Ig G1/κ de origen murino que se une con alta afinidad a la IL-5 humana, y evita así su interacción con la subunidad α del receptor de IL-5 (IL-5Rα)⁽⁵⁴⁾. El reslizumab es un fármaco biológico anti-IL-5, un anticuerpo monoclonal humanizado Ig G4/κ de origen de murino. Por su parte, el benralizumab se caracteriza por un mecanismo de acción dual. De hecho, este anticuerpo monoclonal Ig G1/κ afucosilado humanizado de origen murino se une a través de sus fragmentos Fab a IL-5Rα, lo que impide el ensamblaje del complejo molecular ternario que consta de IL-5, IL-5Rα y las subunidades βc del receptor de IL-5. Como consecuencia, la IL-5 no puede ejercer sus efectos biológicos sobre las células diana (eosinófilos, basófilos, ILC2). Además, a través de la porción Fc constante, el benralizumab interactúa con el receptor FcγRIIIa de superficie de las células NK, y desencadena así la apoptosis de los eosinófilos operada por la citotoxicidad mediada por células dependiente de anticuerpos (ADCC), un mecanismo que es notablemente potenciado por la afucosilación^(55,56). Por último, el dupilumab es un anticuerpo monoclonal Ig G4 totalmente humano, que reconoce y ocupa específicamente la subunidad α del receptor de IL-4, e inhibe así las acciones biológicas tanto de IL-4 como de IL-13⁽⁵⁷⁾.

Las citocinas de la familia de las interleucina-1 (IL-1), como

IL-1α/β e IL-33, tienen funciones importantes en la defensa del huésped, la regulación inmunitaria y la inflamación; el conocimiento de sus funciones biológicas ha dado lugar a nuevos enfoques terapéuticos para tratar enfermedades inflamatorias humanas. El receptor huérfano de IL-1 más prominente es ST2, cuyo único ligando conocido es el IL-33⁽⁵⁸⁾. La señalización a través de ST2 en las células inmunitarias induce respuestas inmunitarias tipo 2 y Treg, producción de Ig E y eosinofilia⁽⁵⁹⁾. Las terapias biológicas aprobadas para el asma grave benefician, principalmente, a los pacientes con eosinófilos en sangre elevados (tipo 2-alto), pero hay opciones limitadas disponibles para pacientes con eosinófilos en sangre bajos (tipo 2-bajo).

La inhibición de la señalización de IL-33 puede dirigirse a vías patogénicas en un espectro más amplio de asmáticos. Teniendo en cuenta lo anterior, se desarrolló el astegolimab (MSTT1041A), anticuerpo monoclonal Ig G2 humano que bloquea la señalización de IL-33 al dirigirse a ST2, su receptor⁽¹⁶⁾. El estudio en fase 2b (ZENYATTA [A Study to Assess the Efficacy and Safety of MSTT1041A in Participants With Uncontrolled Severe Asthma]) aleatorizado, controlado con placebo, doble ciego, multicéntrico, comparó el astegolimab con placebo en pacientes con asma grave y que reciben tratamiento con corticosteroides inhalados en dosis media o alta y un tratamiento adicional con medicación controladora^(16,60).

El estudio se llevó a cabo en 15 países por 70 semanas, con 2 a 4 semanas de detección, un estudio simple ciego de 2 semanas, periodo de preinclusión con placebo, un periodo de tratamiento doble ciego de 52 semanas y un periodo de 16 semanas de seguimiento; asignó al azar a 502 adultos con asma grave a placebo subcutáneo o 70 mg, dosis de 210 mg o 490 mg de astegolimab cada 4 semanas^(16,60). El criterio principal de valoración fue la tasa anualizada de exacerbaciones del asma en la semana 54. Los medicamentos de base para el control del asma se mantuvieron en dosis estables y la terapia de rescate de acción corta se continuó durante todo el tiempo del estudio según fue necesario.

Los pacientes tenían entre 18 y 75 años, no fumadores actuales, con asma documentada diagnosticada por un médico, adicionalmente en tratamiento estable con corticoesteroide inhalados y una o más medicación de control adicional permitida, volumen espiratorio forzado en 1 segundo (VEF1) prebroncodilatador matutino de 40 % a 80 % del predicho; y reversibilidad del VEF1 posbroncodilatador mayor o igual al 12 %. Estos pacientes fueron aleatorizados 1:1:1:1 a dosis de 70 mg, 210 mg o 490 mg de astegolimab o placebos administrados por vía subcutánea cada 4 semanas, estratificados mediante la detección del estado de eosinófilos en sangre (<150, ≥150 a <300, ≥300 células/mL), número de exacerbaciones de asma documentadas en los 12 meses anteriores (1-2, ≥3), y

dosis diaria total de corticoesteroide inhalados (<1000 mg o \geq 1000mg de propionato de fluticasona o equivalente). Se utilizaron límites de inscripción para garantizar el poder adecuado para la eficacia y los análisis de subgrupos de biomarcadores utilizando el estado de eosinófilos en sangre (\geq 300 o <300 células/mL), con aleatorización diseñada para asignar aproximadamente 30 pacientes con eosinófilos altos y aproximadamente 95 pacientes con eosinófilos bajos ^(16,60).

El criterio principal de valoración de la eficacia fue la reducción de la tasa de exacerbaciones del asma en comparación con el placebo después de 52 semanas de tratamiento que terminaran en una hospitalización o en manejos adicionales; los criterios de valoración secundarios de eficacia incluyeron el tiempo transcurrido hasta la primera exacerbación del asma durante el período de tratamiento de 52 semanas, y los cambios desde el inicio en el VEF1 prebroncodilatador, la puntuación del cuestionario de calidad de vida del asma, la puntuación del cuestionario de control del asma de 5 ítems, el uso de terapia de rescate de acción corta, los despertares nocturnos y la gravedad de los síntomas diarios del asma ^(16,60).

La mayoría de los pacientes eran mujeres (66,1 %) y de raza blanca (84,1 %), la mediana de edad fue de 53 años (18-75 años) y la mediana del índice de masa corporal fue de 27,94 kg/m² (18,4-37,0 kg/m²). En general, se evaluaron 1437 pacientes y 502 fueron aleatorizados. Un total de 468 pacientes completaron el período de tratamiento doble ciego y 455 pacientes completaron todo el tratamiento del estudio. El 56,4 % de los pacientes utilizó una dosis diaria >1000 mg equivalentes de propionato de fluticasona. La reducción relativa de la tasa anualizada de exacerbaciones del asma (AER) ajustada fue del 43 % en el grupo de astegolimab en dosis de 490 mg, que cumplió con los criterios de prueba de significación estadística ^(16,60). Las reducciones de tasa anualizada de exacerbaciones del asma AER ajustadas fueron del 21,9 % en el grupo de astegolimab en dosis de 210 mg y del 36,9 % en el grupo de 70 mg. En el análisis de subgrupos exploratorio preespecificado de pacientes con niveles bajos de eosinófilos (<300 células/mL), observamos reducciones de tasa AER sobre placebo del 54 % ($p = 0,002$) y del 35 % ($p = 0,05$) en las dosis de 490 mg y 70 mg, respectivamente ^(16,60). En el subgrupo con alto contenido de eosinófilos (\geq 300 células/mL), ninguno de los grupos de dosis de astegolimab mostró una mejora significativa con respecto al placebo. Los análisis exploratorios de los subgrupos de eosinófilos (<150 o \geq 50 células/mL) también mostraron reducciones en la tasa AER del asma en los grupos tratados con astegolimab.

En comparación con el placebo, el grupo de astegolimab en dosis de 490 mg mostró un tiempo más prolongado hasta la primera exacerbación del asma. Además, el riesgo de tener una exacerbación del asma fue menor en cada uno de los

grupos de astegolimab: 490 mg (HR 0,63; IC 95 % 0,42-0,96, $p = 0,03$); 210 mg (HR 0,84; IC 95 % 0,56-1,24, $p = 0,37$); y 70 mg (HR 0,70; IC 95 % 0,47-1,05, $p = 0,0842$) ^(16,60).

Ninguno de los grupos de dosis de astegolimab mostró un beneficio significativo sobre el placebo en el cambio absoluto en el VEF1 prebroncodilatador en la semana 54. En general, el VEF1 tendió a ser más alto en el grupo de astegolimab en dosis de 490 mg, con la mayor diferencia numérica (128 ml) ocurriendo en la semana 50 entre los grupos de astegolimab de 490 mg y placebo. En todos los grupos de tratamiento con astegolimab, se evidenció disminuciones sustanciales y constantes en los recuentos de eosinófilos en sangre a lo largo del período de tratamiento de 52 semanas ^(16,60). En los grupos de tratamiento con astegolimab con dosis más alta (490 mg) y más baja (70 mg) (14,8 % y 13,4 %, respectivamente) se notificó un número ligeramente mayor de eventos adversos compatibles con manifestaciones del sistema nervioso en comparación con grupos de placebo y astegolimab en dosis de 210 mg (6,3% y 7,9 %, respectivamente), principalmente debido al reporte de dolor de cabeza o migraña. En general, 233 pacientes (46,4 %) 37-39 infecciones. El número de infecciones fue comparable en todos los grupos de estudio (placebo, 65 [51,2 %]; dosis de 70 mg, 55 [43,3 %]; dosis de 210 mg, 58 [46,0 %]; dosis de 490 mg, 55 [45,1 %]). La infección notificada con mayor frecuencia (12,7 % de incidencia) fue la nasofaringitis ^(16,60).

En este orden de ideas, este estudio demostró la reducción de AER sobre el placebo en dosis de 490 mg de astegolimab cada 4 semanas, además de un aumento significativo en el tiempo transcurrido hasta la próxima exacerbación. Solo el grupo de astegolimab con dosis de 490 mg mostró una mejora sustancial en la puntuación en el cuestionario de calidad de vida y una tendencia de aumento del VEF1 en comparación con el placebo. Particularmente, esta reducción de AER se observó en pacientes con eosinófilos bajos, lo que sugiere que, en este subgrupo, las vías dependientes de IL-33 son patógenas y están relacionadas con estos resultados.

CONCLUSIONES

El asma y asma severa son condiciones que siguen generando una carga de enfermedad global y elevados costos en la salud a nivel global, y su control se ha convertido en una prioridad para la salud pública. Se espera que la prevalencia de estas condiciones sea mayor en los próximos años. El astegolimab es un fármaco prometedor que ha mostrado resultados seguros y eficaces en el manejo del asma severa, aunque es necesario seguir evaluando los desenlaces y esperar los estudios que examinen su comportamiento en todas las regiones del mundo. No obstante, en comparación con otros agentes similares, se destaca que el astegolimab, por medio de su mecanismo de acción, el cual involucra

una de las vías patogénicas más importantes a expensas de la interacción entre IL-33 y el receptor ST2, podría ser superior en cuanto a la disminución de exacerbaciones y prolongación del tiempo hasta la próxima exacerbación, lo cual impactaría sustancialmente sobre la calidad de vida de los afectados.

Contribuciones de los autores: IDLM, GDA, FTP, LJCR han contribuido de forma similar en la idea original, diseño del estudio, recolección y análisis de bibliografía, redacción del borrador, redacción del artículo y aprobación de la versión final. Asimismo, MCGP, LFHQ, KERH han participado en la concepción y diseño del artículo, análisis e interpretación de datos, redacción del artículo, revisión crítica del artículo y aprobación de la versión final.

Fuentes de financiamiento: Este artículo ha sido financiado por los autores.

Conflictos de interés: Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Mims JW. Asthma: Definitions and pathophysiology. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2015;5(Suppl. 1):S2-6.
- Boulet LP, Fitzgerald JM, Reddel HK. The revised 2014 GINA strategy report: opportunities for change. *Curr Opin Pulm Med.* 2015;21(1):1-7.
- Yamasaki A, Okazaki R, Harada T. Neutrophils and asthma. *Diagnostics (Basel).* 2022;12(5):1175.
- Abul MH, Phipatanakul W. Severe asthma in children: Evaluation and management. *Allergol Int.* 2019;68(2):150-7.
- Côté A, Godbout K, Boulet L. The management of severe asthma in 2020. *Biochem Pharmacol.* 2020;179:114112.
- Kaur R, Chupp G. Phenotypes and endotypes of adult asthma: Moving toward precision medicine. *J Allergy Clin Immunol.* 2019;144(1):1-12.
- Wu TD, Brigham EP, McCormack MC. Asthma in the Primary Care Setting. *Med Clin North Am.* 2019;103(3):435-52.
- Ntontsi P, Photiades A, Zervas E, Xanthou G, Samitas K. Genetics and epigenetics in asthma. *Int J Mol Sci.* 2021;22(5):2412.
- Sockrider M, Fussner L. What is asthma? *Am J Respir Crit Care Med.* 2020;202(9):p25-6.
- Chung KF, Dixey P, Abubakar-Waziri H, Bhavsar P, Patel PH, Guo S, et al. Characteristics, phenotypes, mechanisms and management of severe asthma. *Chin Med J.* 2022;135(10):1141-55.
- Jones TL, Neville DM, Chauhan AJ. Diagnosis and treatment of severe asthma: a phenotype-based approach. *Clin Med (Lond).* 2018;18(Suppl. 2):36-40.
- Schoettler N, Strek ME. Recent advances in severe asthma: from phenotypes to personalized medicine. *Chest.* 2020;157(3):516-28.
- Chung KF. Clinical management of severe therapy-resistant asthma. *Expert Rev Respir Med.* 2017;11(5):395-402.
- Kardas G, Kuna P, Panek M. Biological therapies of severe asthma and their possible effects on airway remodeling. *Front Immunol.* 2020;11:1134.
- Pelaia C, Pelaia G, Crimi C, Maglio A, Stanziola AA, Calabrese C, et al. Novel biological therapies for severe asthma endotypes. *Biomedicines.* 2022;10(5):1064.
- Kelsen SG, Agache IO, Soong W, Israel E, Chupp GL, Cheung DS, et al. Astegolimab (anti-ST2) efficacy and safety in adults with severe asthma: A randomized clinical trial. *J Allergy Clin Immunol.* 2021;148(3):790-8.
- Kotani N, Dolton M, Svensson RJ, Ribbing J, Friberg LE, Vadavkar S, et al. Population pharmacokinetics and exposure-response relationships of astegolimab in patients with severe asthma. *J Clin Pharmacol.* 2022;62(7):905-17.
- Yousuf AJ, Mohammed S, Carr L, Yavari M, Micieli C, Mistry V, et al. Astegolimab, an anti-ST2, in chronic obstructive pulmonary disease (COPD-ST2OP): A phase 2a, placebo-controlled trial. *Lancet Respir Med.* 2022;10(5):469-77.
- Svensson RJ, Ribbing J, Kotani N, Dolton M, Vadavkar S, Cheung D, et al. Population repeated time-to-event analysis of exacerbations in asthma patients: A novel approach for predicting asthma exacerbations based on biomarkers, spirometry, and diaries/questionnaires. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol.* 2021;10(10):1221-35.
- World Health Organization. Asthma [Internet]. Geneva:WHO. 2022. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/asthma>
- Loftus PA, Wise SK. Epidemiology of asthma. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg.* 2016;24(3):245-9.
- Braman SS. The global burden of asthma. *Chest.* 2006;130(Suppl. 1):4S-12S.
- Asher MI, Rutter CE, Bissell K, Chiang C, Sony AE, et al. Worldwide trends in the burden of asthma symptoms in school-aged children: Global Asthma Network Phase I cross-sectional study. *Lancet.* 2022;398(10311):1569-80.
- Mushtaq A. Asthma in the USA: the good, the bad, and the disparity. *Lancet Respir Med.* 2018;6(5):335-6.
- Flores C, Ma S, Pino-Yanes M, Wade MS, Pérez-Méndez L, Kittles RA, et al. African ancestry is associated with asthma risk in African Americans. *PLoS One.* 2012;7(1):e26807.
- Rönnebjerg L, Axelsson M, Kankaanranta H, Backman H, Rådinger M, Lundbäck B, et al. Severe asthma in a general population study: Prevalence and clinical characteristics. *J Asthma Allergy.* 2021;14:1105-15.
- Lai AKW, Beasley R, Crane J, Foliaki S, Shah J, Weiland S, et al. Global variation in the prevalence and severity of asthma symptoms: phase three of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Thorax.* 2009;64(6):476-83.
- Dharmage SC, Perret JL, Custovic A. Epidemiology of asthma in children and adults. *Front Pediatr.* 2019;7:246.
- Chen S, Golam S, Myers J, Bly C, Smolen H, Xu X. Systematic literature review of the clinical, humanistic, and economic burden associated with asthma uncontrolled by GINA Steps 4 or 5 treatment. *Curr Med Res Opin.* 2018;34(12):2075-88.
- Dennis RJ, Caraballo L, Garcia E, Rojas MX, Rondon MA, Pérez A, et al. Prevalence of asthma and other allergic conditions in Colombia 2009-2010: a cross-sectional study. *BMC Pulm Med.* 2012;12:17.
- Bunyavanich S, Schadt EE. Systems biology of asthma and allergic diseases: A multiscale approach. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;135(1):31-42.
- Gautam Y, Afanador Y, Ghandikota S, Mersha TB. Comprehensive functional annotation of susceptibility variants associated with asthma. *Hum Genet.* 2020;139(8):1037-53.
- Namjou B, Lape M, Malolepsza E, DeVore SB, Weirauch MT, Dikilitas O, et al. Multiancestral polygenic risk score for pediatric asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2022;S0091-6749(22)00660-1.
- Martinez FD, Vercelli D. Asthma. *Lancet.* 2013;382(9901):1360-72.
- Singh PB, Pua HH, Happ HC, Schneider C, Moltke J, Locksley RM, et al. MicroRNA regulation of type 2 innate lymphoid cell homeostasis and

- function in allergic inflammation. *J Exp Med*. 2017;214(12):3627-43.
36. Lovinsky-Desir S, Miller RL. Epigenetics, asthma, and allergic diseases: A review of the latest advancements. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2012;12(3):211-20.
 37. Raissy H, Blake K. Vitamin D and asthma: Association, causality, or intervention? *Pediatr Allergy Immunol Pulmonol*. 2015;28(1):60-2.
 38. Wong KO, Hunter B, Douwes J, Senthilselvan A. Asthma and wheezing are associated with depression and anxiety in adults: An analysis from 54 countries. *Pulm Med*. 2013;2013:929028.
 39. Kuruville ME, Lee FEH, Lee GB. Understanding asthma phenotypes, endotypes, and mechanisms of disease. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2019;56(2):219-33.
 40. Barnes KC. Genetic studies of the etiology of asthma. *Proc Am Thorac Soc*. 2011;8(2):143-8.
 41. Schmiedel BJ, Seumois G, Samaniego-Castruita D, Cayford J, Schulten V, Chavez L, et al. 17q21 asthma-risk variants switch CTCF binding and regulate IL-2 production by T cells. *Nat Commun*. 2016;7:13426.
 42. Bullone M, Carriero V, Bertolini F, Ricciardolo FLM. Effect of bronchial neutrophilia on airway remodeling in asthma. *Eur Respir J*. 2019;54(Suppl. 63):3864.
 43. Fahy JV. Type 2 inflammation in asthma-present in most, absent in many. *Nat Rev Immunol*. 2015;15(1):57-65.
 44. Oliphant CJ, Barlow JL, McKenzie ANJ. Insights into the initiation of type 2 immune responses. *Immunology*. 2011;134(4):378-85.
 45. Motomura Y, Kitamura H, Hijikata A, Matsunaga Y, Matsumoto K, Inoue H, et al. The transcription factor E4BP4 regulates the production of IL-10 and IL-13 in CD4+ T cells. *Nat Immunol*. 2011;12(5):450-9.
 46. Lu Y, Kared H, Tan SW, Becht E, Newell EW, Van Bever HPS, et al. Dynamics of helper CD4 T cells during acute and stable allergic asthma. *Mucosal Immunol*. 2018;11(6):1640-52.
 47. Pavord ID, Korn E, Howarth P, Bleeker ER, Bühl R, Keene ON, et al. Mepolizumab for severe eosinophilic asthma (DREAM): A multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2012;380(9842):651-9.
 48. Ortega HG, Yancey SW, Mayer B, Gunsoy NB, Keene ON, Bleeker ER, et al. Severe eosinophilic asthma treated with mepolizumab stratified by baseline eosinophil thresholds: a secondary analysis of the DREAM and MENSA studies. *Lancet Respir Med*. 2016;4(7):549-56.
 49. Haldar P, Pavord ID. Noneosinophilic asthma: A distinct clinical and pathologic phenotype. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;119(5):1043-52.
 50. Pike KC, Levy ML, Moreiras J, Fleming L. Managing problematic severe asthma: beyond the guidelines. *Arch Dis Child*. 2018;103(4):392-7.
 51. Lazarus SC, Krishnan JA, King TS, Lang JE, Blake KV, Covar R, et al. Mometasone or tiotropium in mild asthma with a low sputum eosinophil level. *N Engl J Med*. 2019;380(21):2009-19.
 52. Papadopoulos NG, Barnes P, Canonica GW, Gaga M, Heaney L, Menzies-Gow A, et al. The evolving algorithm of biological selection in severe asthma. *Allergy*. 2020;75(7):1555-63.
 53. Normansell R, Walker S, Milan SJ, Walters EH, Nair P. Omalizumab for asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;2014(1):CD003559.
 54. Pelaia C, Vatrella A, Busceti MT, Gallelli L, Terracciano R, Savino R, et al. Severe eosinophilic asthma: From the pathogenic role of interleukin-5 to the therapeutic action of mepolizumab. *Drug Des Devel Ther*. 2017;11:3137-44.
 55. Pelaia C, Vatrella A, Bruni A, Terracciano R, Pelaia G. Benralizumab in the treatment of severe asthma: Design, development and potential place in therapy. *Drug Des Devel Ther*. 2018;12:619-28.
 56. Bleeker ER, FitzGerald JM, Chanez P, Papi A, Weinstein SF, Barker P, et al. Efficacy and safety of benralizumab for patients with severe asthma uncontrolled with high-dosage inhaled corticosteroids and long-acting β_2 -agonists (SIROCCO): A randomised, multicentre, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2016;388(10056):2115-27.
 57. Pelaia C, Vatrella A, Gallelli L, Terracciano R, Navalesi P, Maselli R, et al. Dupilumab for the treatment of asthma. *Expert Opin Biol Ther*. 2017;17(12):1565-72.
 58. Liew FY, Girard J, Turnquist HR. Interleukin-33 in health and disease. *Nat Rev Immunol*. 2016;16(11):676-89.
 59. Corren J, Pham T, Garcia E, Salapa K, Ren P, Parnes JR, et al. Baseline type 2 biomarker levels and response to tezepelumab in severe asthma. *Allergy*. 2022;77(6):1786-96.
 60. Hoffmann-La Roche. A Study to Assess the Efficacy and Safety of MSTT1041A in Participants With Uncontrolled Severe Asthma [Internet]. *ClinicalTrials.gov*; 2022 [citado el 14 de febrero de 2023]. Report No.: NCT02918019. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02918019>

Correspondencia:


Ivan David Lozada-Martínez

Dirección: Conjunto El Retiro, Cl. 82 #36-95, Pereira. Risaralda, Colombia.

Teléfono: +57 315 7799823

Correo electrónico: ilozadam@unicartagena.edu.com

Recibido: 08 de junio de 2022
Evaluado: 15 de agosto de 2022
Aprobado: 23 de agosto de 2022

© La revista. Publicado por la Universidad de San Martín de Porres, Perú.
 Licencia de Creative Commons. Artículo en acceso abierto bajo términos de Licencia Creative Commons. Atribución 4.0 Internacional. (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>)

ORCID iDs

Ivan David Lozada Martínez

 <https://orcid.org/0000-0002-1960-7334>

Gonzalo Domínguez Alvarado

 <https://orcid.org/0000-0002-7512-8733>

Fernando Torres Pérez

 <https://orcid.org/0000-0003-3549-8112>


Leidy Johanna Cruz Rodríguez

 <https://orcid.org/0000-0001-8755-090X>


Lesmer Alirio Galindo Ruiz

 <https://orcid.org/0000-0001-5002-2943>


María Camila Gamboa Perdomo

 <https://orcid.org/0000-0003-2657-8292>

Luisa Fernanda Hurtado Quiros

 <https://orcid.org/0000-0001-8158-6880>

Karen Elena Reales Hernández

 <https://orcid.org/0000-0001-5332-4031>