

Valente Armando Maldonado-Ríos^{1a}, Juan Camilo Ardila-Herrera^{2b}, Luz María Galicia-Sánchez^{3c}, Carlos Andrés Celis-Preciado^{4d}

Resumen

En Latinoamérica, el asma es un problema de salud pública con un impacto importante tanto para los pacientes como para los sistemas de salud. El mayor entendimiento de la fisiopatología y el reconocimiento del papel central que tiene la inflamación en la severidad del asma ha favorecido el desarrollo de anticuerpos monoclonales que tienen como blancos terapéuticos a la IL-5, IL-4, IL-13 y la IgE. Si bien estas alternativas terapéuticas favorecen un mejor control de la enfermedad, no todos los pacientes responden favorablemente a esos tratamientos. Por lo que resulta de particular interés explorar anticuerpos monoclonales como el Tezepelumab, dirigido contra la linfopoyetina estromal tímica (TSLP) una alarmina (citocina epitelial) que participa en el inicio y la perpetuación de la inflamación en el Asma. Por lo que, en esta revisión, mostraremos la eficacia clínica del tezepelumab en la disminución de la tasa anual de exacerbaciones, mejora en la función pulmonar y en la disminución en la hiperreactividad bronquial, independientemente de los niveles de biomarcadores basales que el paciente presente. Por lo que esta nueva molécula es una opción terapéutica altamente eficaz para el paciente con asma grave.

Abstract

In Latin America, asthma is a public health problem with a significant impact on both patients and health systems. The greater understanding of the pathophysiology and the recognition of the central role that inflammation has in the severity of asthma has favored the development of monoclonal antibodies that have IL-5, IL-4, IL-13 and IgE as therapeutic targets. Although these therapeutic alternatives promote better control of the disease, not all patients respond favorably to these treatments. Therefore, it is of particular interest to explore monoclonal antibodies such as Tezepelumab, directed against thymic stromal lymphopoietin (TSLP), an alarmin (epithelial cytokine) that participates in the initiation and perpetuation of inflammation in Asthma. Therefore, in this review, we will show the clinical efficacy of tezepelumab in reducing the annual rate of exacerbations, improving lung function, and reducing bronchial hyperreactivity, regardless of the patient's baseline biomarker levels. Therefore, this new molecule is a highly effective therapeutic option for patients with severe asthma.

¹Instituto Mexicano del Seguro Social, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Hospital de Especialidades "Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez", Servicio de Alergia e Inmunología Clínica. Ciudad de México, México

²Unimeq ORL, Servicio de Alergología. Bogotá, Colombia

³Instituto Mexicano del Seguro Social, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Hospital de Cardiología, Servicio de Alergología. Ciudad de México, México

⁴Hospital Universitario San Ignacio, Unidad de Neumología, Departamento de Medicina Interna. Bogotá, Colombia

ORCID: 0000-0003-2147-7978^a, 0000-0002-4520-7975^b, 0000-0002-0802-4379^c, 0000-0001-8405-4513^d

Palabras clave

Asma
Neumología
Alergia e Inmunología
Anticuerpos Monoclonales
Tezepelumab

Keywords

Asthma
Pulmonary Medicine
Allergy and Immunology
Antibodies, Monoclonal
Tezepelumab

Fecha de recibido: 25/03/2023

Fecha de aceptado: 04/07/2023

Comunicación con:

Carlos Andrés Celis-Preciado
✉ ccelis.neumo@gmail.com
(57) 3173729273, (51) 4387737310

.....
Cómo citar este artículo: Maldonado-Ríos VA, Ardila-Herrera JC, Galicia-Sánchez LM *et al.* Tezepelumab: una nueva opción para el tratamiento del asma grave. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2023;61(6):841-8. doi: 10.5281/zenodo.10064422

Introducción

El asma es una enfermedad que se caracteriza por la inflamación crónica heterogénea de las vías respiratorias, la hipersecreción de moco, los cambios estructurales en la pared de las vías respiratorias, la hiperreactividad del músculo liso bronquial y la obstrucción variable al flujo de aire.¹

Se estima que afecta aproximadamente a 300 millones de personas en el mundo, lo que representa, a cerca del 5% de la población, y por ello es considerado un problema de salud pública global.² En lo que respecta a América Latina, se ha reportado una prevalencia promedio del 17%, sin embargo, para el caso de México y Colombia se ha reportado que afecta a entre el 7 y el 14% de la población infantil, y al 5 y 6% de la población adulta, respectivamente.^{3,4}

De entre todas las personas que padecen asma, se calcula que entre el 5 al 10% tienen una presentación de tipo asma grave (AG), cuya característica principal es el difícil control de los síntomas, lo que implica una mayor morbilidad general y, por ende, un impacto negativo en la calidad de vida, lo que se traduce en un incremento en costos en salud debido al gasto destinado a consultas programadas y medicamentos.^{5,6,7}

Derivado de esta relación inversa entre el difícil control del AG y los mayores costos de atención, se precisa la necesidad de ofrecer la mejor alternativa terapéutica, con la mayor costo-efectividad.⁸

Asma y la linfopoyetina estromal tímica

Una característica patológica del asma es el daño epitelial que favorece la liberación de las alarminas,⁹ entre las que destaca la linfopoyetina estromal tímica (TSLP) que activa a su receptor (TSLPR) expresado en diversas células del sistema inmune, neuronas y en el músculo liso bronquial.^{10,11}

La estimulación del TSLPR favorece la secreción de las citocinas de tipo: interleucina 4, 5 y 13 (IL-4, IL-5, IL-13) y la inmunoglobulina E (IgE).^{12,13} De este modo, la IL-4 y la IL-13 provocan la generación de IgE específica, que une a sus receptores en los mastocitos y los basófilos, liberando mediadores proinflamatorios y broncoconstrictores. La IL-5 perpetúa la infiltración eosinofílica en las vías respiratorias y la IL-13 propicia la hiperplasia de las células caliciformes, con la consecuente producción de moco y remodelación bronquial.^{12,14,15,16}

Siendo así que la interacción de TSLP-TSLPR favorece la inflamación, hipertrofia, hiperplasia e hiperreactividad del

músculo liso de la vía aérea.^{17,18} Por lo que la constante exposición ambiental a aeroalérgenos aumenta la expresión de TSLP, favoreciendo la gravedad del asma con una mayor obstrucción de las vías respiratorias.¹⁹

Por lo anterior, bloquear la unión del TSLP a su receptor resulta un mecanismo eficaz para reducir las exacerbaciones del asma y el AG, independiente del mecanismo subyacente.²⁰

Tezepelumab para asma grave

Las personas con asma se pueden clasificar en subgrupos o fenotipos, debido a las características que comparten como: la edad de inicio, la sensibilización a los alérgenos, la función pulmonar, las comorbilidades, la frecuencia de atención médica y los medicamentos, lo que sugiere que pueden tener mecanismos subyacentes comunes y responder mejor a terapias específicas.²¹

La identificación de las respuestas inmunitarias alteradas en los subgrupos de pacientes con asma grave ha llevado al uso de agentes biológicos dirigidos contra mediadores inflamatorios que se expresan una vez que ya está activa la cascada inflamatoria, por lo que ofrecen un beneficio limitado.^{21,22}

Lo previamente mencionado hace sumamente atractivo evaluar el efecto de un biológico que actúe sobre la TSLP, es decir, desde el inicio de la cascada inflamatoria, independientemente del estímulo que lesione el epitelio respiratorio. Tal es el caso del tezepelumab, un anticuerpo monoclonal humano (IgG2λ) que se une específicamente.²²

Por su mecanismo de acción el tezepelumab ofrece una mejora en: la función pulmonar, la hiperreactividad bronquial y la generación de tapones de moco; lo que se traduce en la reducción en exacerbaciones y una mejora en calidad de vida.²³

Dados los posibles impactos positivos a la salud de las personas con asma grave es importante revisar y evaluar la evidencia del tezepelumab como opción terapéutica. Por lo que los resultados de esta investigación podrían ser útiles para profesionales de la salud, investigadores y tomadores de decisiones en el campo de la medicina respiratoria en países como México y Colombia, brindando información valiosa para la toma de decisiones clínicas informadas y para el diseño de futuros estudios clínicos en esta área.

Objetivo

El objetivo principal de esta investigación de tipo revisión narrativa es identificar estudios que evalúen el uso del tezepelumab en el manejo del asma grave para sintetizar los hallazgos en relación con la eficacia del tezepelumab en la reducción de exacerbaciones, mejoría de la función pulmonar y calidad de vida de los pacientes.

Metodología

Se buscó bibliografía en *PubMed*, la búsqueda no se limitó por temporalidad, los términos de búsqueda fueron “tezepelumab and asthma”, “tezepelumab and severe asthma”, “tezepelumab and uncontrolled asthma” y “anti-TSLP antibody and asthma”, que mostraron 326 resultados. Después de eliminar duplicados y filtrar por “clinical trial” quedaron 25, y finalmente, posterior a la lectura de los textos completos, se incluyeron 8 (anexo 1).

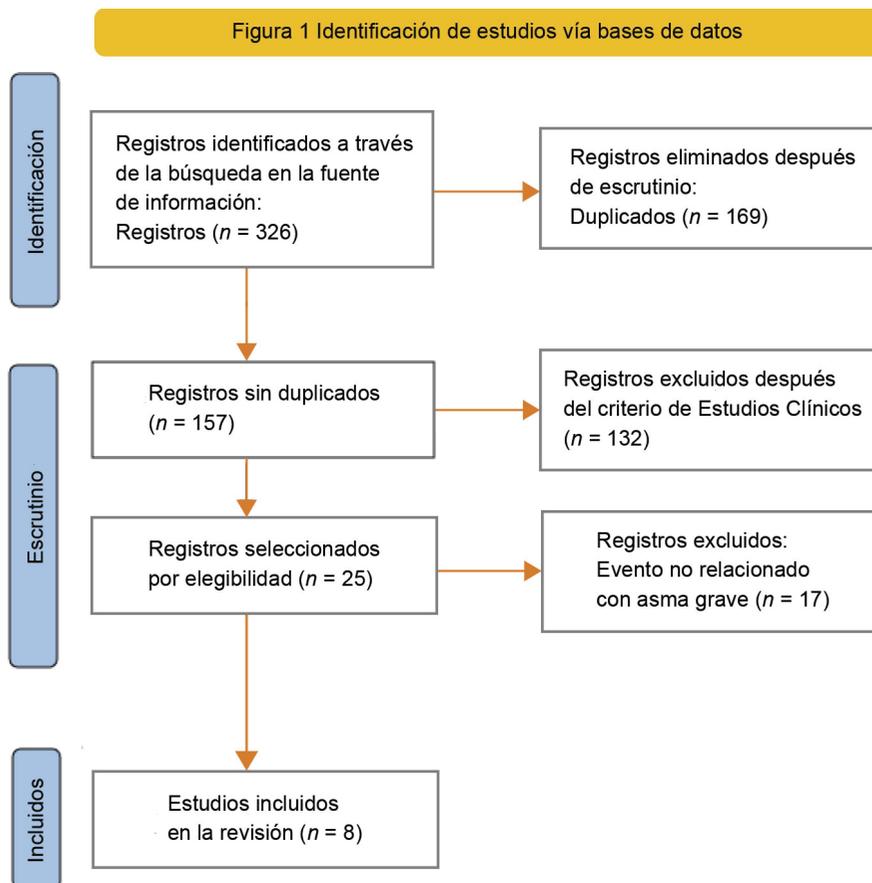
Resultados

En el cuadro I se resumen los principales estudios clínicos que evidencian la eficacia del tezepelumab en cuanto a

la reducción en la tasa anual de exacerbaciones, disminución de la hiperreactividad bronquial ante el reto con alérgenos, mejora en la función pulmonar a través del VEF1, en las puntuaciones de taponamiento mucoso y en control de síntomas en escalas validadas como el ACQ-6, así como reducción en el uso de corticosteroides sistémicos a la par de disminuciones en los niveles de IgE, FeNO y recuento de eosinófilos en sangre, con una mejor respuesta a mayor recuento de eosinófilos en sangre periférica y niveles elevados de FeNO

En los diferentes estudios revisados existe una ventaja clínica del tezepelumab en comparación con el placebo u otras terapias como los corticoesteroides, ya que atenuó la respuesta asmática temprana y tardía, mejoró el volumen espiratorio forzado en 1 segundo (FEV1), y, adicionalmente, hay cambios en la fisiopatología relacionados con la inmunomodulación a largo plazo como disminuciones en los niveles de eosinófilos en sangre, las interleucinas, así como en la fracción de óxido nítrico exhalado (FeNO).²⁴

El tezepelumab ha demostrado mantener sus efectos sobre los marcadores inflamatorios presentes en los pacientes con asma grave alérgica mixta, como el recuento de eosinófilos, los niveles de IgE, IL-5 y 13, los niveles de FeNO así como mejorías en el FEV1 a mediano plazo.^{25,26,27}



Dentro de los cambios a nivel de la mucosa respiratoria y en la secreción del moco debido a los alérgenos, el tezepelumab ha demostrado ser el primer medicamento capaz de modular el taponamiento mucoso y con ello mejorar la función pulmonar o el autorreporte de síntomas.^{26,28,29}

El tezepelumab es un fármaco seguro, que puede usarse en terapias combinadas con corticoesteroide inhalado u oral, mostrando y conservando sus efectos en la población que sufre exacerbaciones del asma, con disminución de estas.^{28,29,30,31}

Discusión

El AG es una afección respiratoria crónica que puede ser difícil de tratar y controlar con los tratamientos convencionales. Las terapias biológicas, como el tezepelumab, representan una nueva clase de medicamentos dirigidos a mecanismos específicos involucrados en la inflamación del asma.

Recientemente, un panel de expertos propuso la categoría de remisión clínica del AG con terapia biológica cuando se observaban al menos por 12 meses los siguientes criterios:³² ausencia de síntomas significativos mediante instrumento validado, optimización/estabilización de la función pulmonar, acuerdo paciente/médico respecto a la remisión y ausencia de uso de corticosteroides sistémicos.

La propuesta de utilizar la remisión clínica como objetivo terapéutico en el AG es un enfoque interesante, debido a que la combinación de los diversos criterios proporciona una imagen completa de la mejora de la salud del paciente.

Se ha evidenciado en subanálisis o estudios post-hoc la remisión clínica durante terapia biológica con tezepelumab, definida como la presencia de todos los criterios a las 52 semanas de tratamiento: ausencia de exacerbaciones, puntaje del Cuestionario de control del asma (ACQ)-6 ≤ 0.75 indicativo de asma bien controlada, no uso crónico de esteroide sistémico, mejoría del VEF1 prebroncodilatador $> 20\%$ o un valor del predicho $> 80\%$ y presencia de síntomas mínimos (leves y muy leves) en los cuestionarios PGI-S (*Patient Global Impression of Severity*) y CGI-C (*Clinical Global Impression of Change*) que miden síntomas reportados por pacientes y médicos, respectivamente.^{32,33}

El tratamiento con tezepelumab se asoció con una mayor probabilidad de alcanzar cada uno de los componentes de la definición de remisión, con una tasa de remisión del 12% en comparación con el 4% con placebo (OR: 3.45; IC95%: 1.93-6.05).

Entre los predictores para lograr la remisión clínica con el tezepelumab se reportaron: menor edad, mayor VEF1, no uso de esteroide sistémico y niveles elevados de eosinófilos en sangre y FeNO.³³

La identificación de predictores para lograr la remisión clínica es valiosa para personalizar el tratamiento. Factores como la edad, la función pulmonar, el uso de esteroides sistémicos y los niveles de eosinófilos en sangre pueden ayudar a los médicos a seleccionar el tratamiento más adecuado para cada paciente y predecir el éxito de la terapia.

Además de controlar los síntomas y reducir las exacerbaciones, es alentador que el tezepelumab también pueda mejorar la función pulmonar y la calidad de vida de los pacientes. Esto indica que el tratamiento no solo aborda los aspectos inmediatos de la enfermedad, sino que también puede tener un impacto más amplio en la vida cotidiana de las personas que viven con asma grave.

En relación con la seguridad y efectos adversos, la información es crucial para evaluar la relación riesgo-beneficio de cualquier tratamiento. La comparación de los efectos adversos del tezepelumab frente al placebo proporciona una perspectiva sobre la seguridad del medicamento dada la baja incidencia de eventos adversos asociados, brindando confianza tanto a los profesionales de la salud como a los pacientes para la elección de esta terapia. Los efectos adversos más frecuentes con el biológico fueron: nasofarinitis, infecciones del tracto respiratorio superior y cefalea, sin diferencia importante frente al grupo placebo.²⁷ La seguridad de un tratamiento es fundamental para garantizar la adherencia y la aceptación por parte de los pacientes.

Nuestra revisión narrativa presenta ciertas limitaciones: en particular, se restringió la búsqueda exclusivamente a la base de datos de PubMed, con el propósito de asegurar la calidad y mayor acceso a información mundial. Es importante destacar que, hasta donde tenemos conocimiento, la revisión más reciente y completa de la literatura data del año 2022,³⁴ y se enfocó en ensayos controlados aleatorios relacionados con el tezepelumab en pacientes con asma grave. A medida que se acumula más experiencia clínica y se realizan más estudios, podrían surgir más datos sobre la eficacia a largo plazo, la variabilidad en las respuestas de los pacientes y la durabilidad de la remisión alcanzada.

Por lo tanto, nuestro trabajo puede considerarse como un complemento valioso para ampliar la base de evidencia existente acerca de los efectos del tezepelumab en el abordaje del asma no controlada. La posibilidad de alcanzar la remisión clínica en el AG podría cambiar la forma en que se aborda esta enfermedad. Los médicos y los pacientes

podrían tener un objetivo más claro y alcanzable en términos de control de los síntomas y mejora de la calidad de vida.

Conclusiones

La alta prevalencia de asma grave en Latinoamérica, así como la morbilidad y mortalidad asociadas hacen que la llegada de opciones de tratamiento efectivas sea crucial. El tezepelumab se posiciona como una solución innovadora que aborda necesidades insatisfechas en el manejo del AG. La capacidad de este tratamiento para brindar mejores resultados en pacientes con síntomas descontrolados y exacerbaciones, independientemente de los diferentes fenotipos de asma, es un avance destacable. Esto podría marcar un cambio importante al cerrar la brecha entre los tratamientos disponibles y las características específicas de los pacientes de la región.

La amplia aplicabilidad de tezepelumab, dirigida a distintos tipos de inflamación, es particularmente relevante en Latinoamérica, donde las condiciones de salud y los perfiles de los pacientes pueden variar significativamente. La capacidad de este tratamiento para abordar no solo la inflamación eosinofílica, sino también la inflamación alérgica no eosinofílica, podría mejorar significativamente la calidad de vida de un espectro más amplio de pacientes.

El perfil de seguridad favorable del tezepelumab es un aspecto que no se puede subestimar. La tranquilidad que brinda a los pacientes y a los profesionales de la salud es esencial para tomar decisiones de tratamiento informadas y seguras. En un entorno donde la confianza en la efectividad y seguridad de las terapias es fundamental, este factor

puede jugar un papel fundamental en la adopción exitosa del tezepelumab en la práctica clínica.

El tezepelumab no solo se enfoca en el control de los síntomas y la reducción de las exacerbaciones, sino que también demuestra mejoras en los parámetros de la función pulmonar y, por ende, en la calidad de vida de los pacientes, lo cual es fundamental. Esto genera un impacto positivo en la capacidad de las personas para llevar una vida plena y activa.

Sin embargo, es importante señalar que, aunque los resultados y las expectativas son prometedores, la implementación exitosa del tezepelumab en Latinoamérica requerirá consideraciones específicas, como la accesibilidad económica y la infraestructura de atención médica en la región. Además, se necesitará una educación continua tanto para los profesionales de la salud como para los pacientes para garantizar un uso adecuado y beneficios óptimos del medicamento.

Agradecimientos

Los autores desean agradecer a AstraZeneca S.A. de C.V (México) por el apoyo recibido para los costos adyacentes a la publicación y las reuniones virtuales entre autores. La construcción del manuscrito se realizó de acuerdo con las pautas de Buenas Prácticas de Publicación (GPP) 2022.

Declaración de conflicto de interés: los autores han completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflictos potenciales de interés del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no fue reportado alguno relacionado con este artículo.

Referencias

- Barnes PJ. Immunology of asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Nat Rev Immunol.* 2008;8(3):183-92.
- The Global Asthma Report 2022. *The Int J Tuberc Lung Dis.* 2022;26:S1-102.
- Forno E, Gogna M, Cepeda A, et al. Asthma in Latin America. *Thorax.* 2015;70(9):898.
- Ocampo J, Gaviria R, Sánchez J. Prevalencia del asma en América Latina. *Mirada crítica a partir del ISAAC y otros estudios.* *Revista Alergia México.* 2017;64(2):188-97.
- Papi A, Brightling C, Pedersen SE, Reddel HK. Asthma. *Lancet.* 2018;391(10122):783-800.
- Serrano CC, Moreno CM, Sánchez CA, et al. Normativa sobre asma grave no controlada. *Arch de Bronconeumología.* 2015; 51(5):235-46.
- López-Tiro J, Contreras-Contreras A, Rodríguez-Arellano ME, et al. Economic burden of severe asthma treatment: A real-life study. *World Allergy Organ J.* 2022;15(7):100662.
- Reibman J, Tan L, Ambrose C, et al. Clinical and economic burden of severe asthma among US patients treated with biologic therapies. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2021;127(3):318-325.
- Yang D, Han Z, Oppenheim JJ. Alarmins and immunity. *Immunol Rev.* 2017;280(1):41-56.
- Corren J, Ziegler SF. TSLP: from allergy to cancer. *Nat Immunol.* 2019;20(12):1603-9.
- Ebina-Shibuya R, Leonard WJ. Role of thymic stromal lymphopoietin in allergy and beyond. *Nat Rev Immunol.* 2023;23(1):24-37.
- Lambrecht BN, Hammad H. The airway epithelium in asthma. *Nat Medicine.* 2012;18(5):684-92.
- Klose CSN, Artis D. Innate lymphoid cells as regulators of immunity, inflammation and tissue homeostasis. *Nat Immunol.* 2016;17(7):765-74.
- Colas L, Magnan A, Brouard S. Immunoglobulin E response in health and disease beyond allergic disorders. *Allergy.* 2022;77(6):1700-18.
- Pelaia C. Special Issue on 'Asthma and Allergic Inflammation'. *Nato Adv Sci Inst Se.* 2023;11(3):531.
- Redhu NS, Shan L, Movassagh H, et al. Thymic Stromal Lym-

- phopoiectin Induces Migration in Human Airway Smooth Muscle Cells. *Sci Rep-uk*. 2013;3(1):2301.
17. Kaur D, Doe C, Woodman L, et al. Mast Cell-Airway Smooth Muscle Crosstalk. The Role of Thymic Stromal Lymphopoietin. *Chest*. 2012;142(1):76-85.
 18. Yamasaki A, Okazaki R, Harada T. Neutrophils and Asthma. *Diagnostics*. 2022;12(5):1175.
 19. Li Y, Wang W, Lv Z, et al. Elevated Expression of IL-33 and TSLP in the Airways of Human Asthmatics In Vivo: A Potential Biomarker of Severe Refractory Disease. *The J Immunol*. 2018;200(7):2253-62.
 20. Corren J, Parnes JR, Wang L, et al. Tezepelumab in Adults with Uncontrolled Asthma. *New Engl J Med*. 2017;377(10):936-46.
 21. Schoettler N, Strek ME. Recent Advances in Severe Asthma: From Phenotypes to Personalized Medicine. *Chest*. 2020;157(3):516-528.
 22. Parnes JR, Molino NA, Colice G, et al. Targeting TSLP in Asthma. *J Asthma Allergy*. 2022;15:749-765.
 23. Marone G, Spadaro G, Braile M, et al. Tezepelumab: a novel biological therapy for the treatment of severe uncontrolled asthma. *Expert Opin Investig Drugs*. 2019;28(11):931-940.
 24. Gauvreau GM, O'Byrne PM, Boulet LP, et al. Effects of an Anti-TSLP Antibody on Allergen-Induced Asthmatic Responses. *New England Journal of Medicine*. 2014;370(22), 2102-2110.
 25. Corren J, Garcia-Gil E, Griffiths JM, et al. Tezepelumab improves patient-reported outcomes in patients with severe, uncontrolled asthma in PATHWAY. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2021;126(2):187-193.
 26. Nordenmark L, Emson C, Hellqvist Å, et al. S46 Tezepelumab reduces mucus plugging in patients with uncontrolled, moderate-to-severe asthma: the phase 2 CASCADE study. *Thorax*. 2022;77:A32.
 27. Menzies-Gow A, Colice G, Griffiths JM, et al. NAVIGATOR: a phase 3 multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group trial to evaluate the efficacy and safety of tezepelumab in adults and adolescents with severe, uncontrolled asthma. *Respir Res*. 2020;21(1):266.
 28. Diver S, Khalfaoui L, Emson C, et al. Effect of tezepelumab on airway inflammatory cells, remodelling, and hyperresponsiveness in patients with moderate-to-severe uncontrolled asthma (CASCADE): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. *The Lancet Respir Medicine*. 2021;9(11):1299-312.
 29. Alpizar S, Megally A, Chen C, et al. Functionality and Performance of an Accessorized Pre-Filled Syringe and an Autoinjector for At-Home Administration of Tezepelumab in Patients with Severe, Uncontrolled Asthma. *J Asthma Allergy*. 2021;14:381-92.
 30. Wechsler ME, Colice G, Griffiths JM, et al. SOURCE: a phase 3, multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel group trial to evaluate the efficacy and safety of tezepelumab in reducing oral corticosteroid use in adults with oral corticosteroid dependent asthma. *Respir Res*. 2020;21(1):264.
 31. Menzies-Gow A, Wechsler ME, Brightling CE, et al. Long-term safety and efficacy of tezepelumab in people with severe, uncontrolled asthma (DESTINATION): a randomised, placebo-controlled extension study. *Lancet Respir Med*. 2023;11(5): 425-438.
 32. 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(3):757-65.
 33. M. Castro (Kansas City, United States), C. Ambrose (Gaithersburg, United States), G. Colice (Gaithersburg, United States), et al. On-treatment clinical remission with tezepelumab among patients with severe, uncontrolled asthma in the phase 3 NAVIGATOR study. *International Congress 2022 - Recent advances in biological treatments for asthma*.
 34. Roy P, Rafa Z, Haque S, et al. The Impact of Tezepelumab in Uncontrolled Severe Asthma: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials. *Cureus*. 2022;14(12):e32156.
 35. Emson C, Corren J, Satapa K, et al. Efficacy of Tezepelumab in Patients with Severe, Uncontrolled Asthma with and without Nasal Polyposis: A Post Hoc Analysis of the Phase 2b PATHWAY Study. *J Asthma Allergy*. 2021;14:91-99.

Anexo 1 Principales estudios clínicos que ponen en evidencia la eficacia del tezepelumab

Año de publicación; Autor	Objetivo	Tipo de Estudio	Resultados	Conclusiones
2014; Gauvreau GM, <i>et al.</i> ²⁴	Evaluar el efecto del anti-TSLP en la reducción de la respuesta asmática tardía, mediante: el porcentaje máximo de disminución del volumen espiratorio forzado en 1 segundo (FEV1), la fracción de óxido nítrico en el aire exhalado, eosinófilos en sangre y esputo, e hiperreactividad de las vías respiratorias; después del desafío con alérgenos	Estudio clínico aleatorio, doble ciego controlado con placebo	El anti-TSLP demostró la máxima disminución porcentual del FEV1 durante la respuesta tardía de un 34.0 % menos ($p = 0.09$) en el día 42 y 45.9% menos en el día 84 ($p = 0.02$); con disminuciones significativas en los niveles de eosinófilos en sangre y esputo, y en la fracción de óxido nítrico exhalado tras la provocación con alérgenos	El tratamiento con anti-TSLP redujo la broncoconstricción inducida por alérgenos y los índices de la inflamación de las vías respiratorias
2020; Wechsler ME, <i>et al.</i> ³⁰	Evaluar la eficacia de Tezepelumab en la reducción de la dosis de corticosteroides orales en pacientes con asma cortico dependiente	Estudio clínico aleatorio, doble ciego controlado con placebo, fase 3 multicéntrico	Tezepelumab redujo la tasa anualizada de exacerbaciones del asma en un 39 % (IC del 95 %: 4-62); adicionalmente, los pacientes con recuentos de eosinófilos en sangre de ≥ 150 células/mL tuvieron una mayor probabilidad de reducción significativa de la dosis de esteroide después de 48 semanas en el grupo de Tezepelumab (OR 2.58 [IC95% 1,16-5,75]), así como mejoría del VEF1	Tezepelumab en conjunto con corticosteroide resultó en reducciones clínicamente significativas en la tasa anual de exacerbaciones
2021; Emson C, <i>et al.</i> ³⁵	Evaluar la eficacia de Tezepelumab en adultos con asma grave no controlada con y sin pólipos nasales (NP)	Análisis post hoc del estudio PATHWAY	Tezepelumab redujo la tasa anualizada de exacerbaciones del asma entre 73 % [IC 95 %: 47-86] - 75 % [IC 95%: 15- 93]; además demostró mayores reducciones en el recuento de eosinófilos en sangre y niveles de FeNO, IL-5 e IL-13	Tezepelumab redujo las exacerbaciones y redujo los biomarcadores de inflamación tipo 2 en pacientes con o sin NP
2021; Corren J, <i>et al.</i> ²⁵	Analizar la eficacia de Tezepelumab en los participantes de PATHWAY con alergia perenne	Análisis post hoc del estudio fase 2 PATHWAY	Tezepelumab resultó en tasas anualizadas de exacerbaciones de asma de un 60%-70% más bajas independientemente del recuento de eosinófilos y de los niveles de IgE ($p < 0.001$), con cambios en el cambio del VEF1 hasta en 0.15 litros (IC 95 %: 0.05 a 0.25; $p = 0.002$) en las dosis más altas; con disminuciones sustanciales y persistentes en los recuentos de eosinófilos en sangre en un 50%, IgE sérica con 20% menos y niveles de FeNO en 25% menos, asimismo reducciones 50 al 60% en las IL-5 y 13. Tezepelumab redujo las tasas de exacerbación desde el inicio y hasta la semana 52 en un 66 %	El tratamiento con Tezepelumab mejoró eventos reportados por los pacientes con mejoría en la gravedad de los síntomas, independientemente de los marcadores inflamatorios, con reducción de los mismos y sin importar si el paciente tiene o no alergia perenne

Continúa en la página: 848

Continúa de la página:847

Año de publicación; Autor	Objetivo	Tipo de Estudio	Resultados	Conclusiones
2021; DiverS, <i>et al.</i> ²⁸	explorar el mecanismo de acción de Tezepelumab en mejorar los resultados clínicos en pacientes con asma moderada a severa no controlada, además del probable efecto en reducir la inflamación en la vía aérea a	Estudio clínico aleatorio, doble ciego controlado con placebo, fase 2	Las puntuaciones de taponamiento mucoso se correlacionaron positivamente con los marcadores inflamatorios (eosinófilos en sangre, neurotoxina derivada de eosinófilos, óxido nítrico exhalado fraccional, IL-5 e IL-13) y negativamente con la función pulmonar. Tezepelumab redujo la puntuación de taponamiento mucoso ($p = 0.0007$) y se correlacionó con mejoría en la función pulmonar	Tezepelumab es el primer biológico que ha demostrado reducir taponamiento mucoso en pacientes con asma no controlada y en parámetros que indican que podría disminuir la inflamación de la vía aérea
2021; Alpizar S, <i>et al.</i> ²⁹	Evaluar la proporción de administraciones exitosas de tezepelumab mediante jeringa precargada o autoinyector y la puntuación del Cuestionario de control del asma (ACQ-6)	Estudio clínico aleatorio, fase 3 multicéntrico	Se observaron mejoras clínicamente significativas en la puntuación ACQ-6 después de 24 semanas entre el 76% al 81% de los pacientes	Tezepelumab logra la mejoría en el control del asma con aplicación en casa
2023; Menzies-Gow A, <i>et al.</i> ³¹	Evaluar la eficacia de tezepelumab en adultos y adolescentes con asma grave no controlada como tratamiento complementario a corticosteroides inhalados y al menos un medicamento adicional	Estudio clínico aleatorio, doble ciego controlado con placebo, fase 3 multicéntrico, de asignación paralela	Tezepelumab redujo la tasa anualizada de exacerbaciones de asma de un 58 % (intervalo de confianza [IC] del 95 %: 47-67) a un 68 % (IC95%: 55-77) en estos subgrupos; mejoró el FEV1 y redujo los biomarcadores de tipo 2	Tezepelumab fue eficaz en pacientes con asma grave no controlada con evidencia de inflamación alérgica
2023; Menzies-Gow A, <i>et al.</i> ^{27,32}	Evaluar la tasa anualizada de exacerbaciones del asma a largo plazo con Tezepelumab	Estudio clínico aleatorio, doble ciego controlado con placebo, fase 3 multicéntrico	El índice anualizado de la tasa de exacerbación del asma durante 104 semanas fue de 0.42 (IC95%: 0.35 a 0.51) a 0.61 (IC 95%: 0.38 a 0.96)	Tezepelumab redujo la tasa anualizada de exacerbaciones del asma durante 104 semanas en comparación con el placebo

Anti-TSLP: anti-linfopoyetina estromal tímica; FEV1: volumen espiratorio forzado en 1 segundo; ACQ-6: Cuestionario de control del asma; FeNO: fracción de óxido nítrico exhalado