

¿Qué sabemos de biológicos en enfermedades respiratorias?

What do we know about biologicals in respiratory diseases?

Rosa Stolle Arranz. Médica de Familia. Centro de salud Cameros Viejos. La Rioja.

José Ignacio Prieto Romo. Médico de Familia. Centro de Salud de Talayuela. Cáceres.

Correspondencia: rstolle@riojasalud.es

RESUMEN

El manejo de las enfermedades respiratorias ha evolucionado en los últimos años, sobre todo, desde la aparición de los nuevos tratamientos biológicos. El conocimiento de la fisiopatología de las enfermedades respiratorias ha permitido el desarrollo de anticuerpos monoclonales dirigidos específicamente frente a IgE y a varias interleucinas y receptores determinantes en la aparición y mantenimiento de la inflamación en la vía aérea. Actualmente, están aprobadas seis moléculas para su uso en asma grave no controlada y también hay terapias para poliposis nasal y rinosinusitis crónica, todo junto a estudios prometedores en EPOC. Siguen abiertas líneas de investigación en la aparición de nuevos fármacos.

Palabras clave: asma, enfermedades respiratorias, interleucinas, inflamación, anticuerpos monoclonales

ABSTRACT

The management of respiratory diseases has evolved in recent years, especially since the appearance of new biological treatments. Knowledge of the pathophysiology of respiratory diseases has allowed the development of monoclonal antibodies specifically directed against IgE and several interleukins and receptors that are determinants in the appearance and maintenance of inflammation in the airways. Currently, six molecules are approved for use in severe uncontrolled asthma, there are also therapies for nasal polyposis and chronic rhinosinusitis and, along with promising studies in COPD. Research lines remain open in the development of new drugs.

Keywords: asthma, respiratory diseases, interleukins, inflammation, monoclonal antibodies

INTRODUCCIÓN

El tratamiento de las enfermedades respiratorias ha cambiado en los últimos años con la aparición de nuevas moléculas y dispositivos de inhalación¹.

En lo referente a los glucocorticoides inhalados (GCI), su tratamiento ha sido y es cuestionado frecuentemente por su potencial producción de efectos secundarios, principalmente de neumonía, cuando estos se administran a dosis altas (fue origen de la famosa paradoja TORCH, tras dicho estudio con propionato de fluticasona a sus dosis más elevadas de 500 mcg/12 h)², por lo que apareció, posteriormente, el furoato de fluticasona que destaca por tener mucho mejor índice terapéutico. Entre dichos GCI, existen profármacos, como ciclesonida, con algunos estudios *in vitro* en los que se ha observado la disminución de once veces la replicación del virus SARS-CoV-2 en las células epiteliales respiratorias³ y estudios *in vivo* efectuados con budesónida con tratamiento temprano en pacientes con dicha infección (*early* COVID) sugerentes de que el tratamiento con GCI podría ofrecer cierta capacidad protectora contra la infección^{3,4}. Por otro lado, ha habido cambios en el tamaño de las partículas y mejoras en los dispositivos de inhalación, que mejoran la llegada del fármaco a pequeña vía respiratoria y disminuyen el efecto frío freón. Hay que tener en cuenta las evidencias de que los cambios de formulación y de dispositivo pueden comportar una reducción de la dosis nominal del GCI, proporcionando una exposición sistémica similar e incluso inferior, pero manteniendo la eficacia clínica.

Dentro de los broncodilatadores beta adrenérgicos de larga duración se encuentran el salmeterol y el formoterol, que mantienen su efecto durante 12 horas. Sin embargo, solo el formoterol tiene un inicio rápido de acción, al igual que los beta agonistas de corta duración (SABA), lo que dio lugar al origen de las denominadas terapias SMART y MART (de mantenimiento y rescate en el asma). Se han añadido moléculas de vida media ultra larga como vilanterol, indacaterol y olodaterol; al antimuscarínico de referencia tiotropio, ya incluido en las guías GEMA y GINA, también se ha añadido el glicopirronio a ambas guías y han aparecido otros nuevos, como umeclidinio también de vida media larga y duración de 24 horas y el bromuro de aclidinio, que se administra cada 12 horas.

La inmunoterapia específica ha evolucionado hacia la obtención de vacunas dirigidas a determinantes antigénicos más específicos y vías de administración más cómodas; por último, han hecho su aparición otros procedimientos y tratamientos, como la termoplastia endobronquial o los anticuerpos monoclonales; los llamados medicamentos biológicos.

La última versión de GEMA 5.3¹ recoge hasta seis fármacos monoclonales aprobados para su uso en el asma grave no controlada en el último escalón terapéutico⁵. El primer anticuerpo monoclonal aprobado fue el omalizumab, aceptado por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA, por sus siglas en inglés) en 2005; desde entonces, sobre todo en los últimos años, se han ido añadiendo hasta cinco moléculas más.

El asma es una enfermedad inflamatoria crónica de las vías respiratorias donde participan distintas células inflamatorias y mediadores bioquímicos, que son los que producen las manifestaciones clínicas de la enfermedad¹. A su vez, es un síndrome que incluye diversos fenotipos clínicos que comparten manifestaciones clínicas similares, pero de etiologías probablemente diferentes¹. En el asma grave no controlada, nos encontramos con distintos fenotipos clínicos que se diferencian por el mecanismo inflamatorio involucrado, con diferentes características clínicas y biomarcadores^{1,6}. Los fenotipos inflamatorios de asma grave son Th2, eosinofílica Th2 y no Th2 (Tabla 1). Un único biomarcador no puede capturar el espectro completo de la inflamación de tipo 2 en el asma. Los fenotipos de los pacientes pueden abarcar a aquellos con niveles **eosinofílicos**: caracterizados por niveles elevados de eosinófilos y/o fracción exhalada de óxido nítrico (FeNO); **mixtas**: eosinofílicas e inducidas por alérgenos, caracterizados por niveles elevados de inmunoglobulina E, eosinófilos y/o FeNO); y **asma inducida por alérgenos**: caracterizados por niveles elevados de inmunoglobulina E y/o FeNO). Estos biomarcadores inflamatorios pueden ayudar a identificar vías activadas o patogenia del asma, predecir la respuesta a ciertos tratamientos, evaluar el éxito del tratamiento elegido y evaluar el riesgo de progresión de la enfermedad. Los cambios fisiopatológicos provocan manifestaciones clínicas, a menudo asociadas. Incluyen síntomas respiratorios, obstrucción de las vías respiratorias, exacerbaciones y deterioro de la función pulmonar.

Tabla 1. Fenotipos en asma grave

Fenotipos	Características clínicas	Biomarcadores
Alérgica (Th2).	Síntomas alérgicos + sensibilización a alérgeno (<i>prick</i> y/o IgE específica).	<ul style="list-style-type: none"> • IgE específica. • Citocinas Th2. • Periostina. • Eosinófilos y neutrófilos en esputo.
Eosinofílica (Th2).	<ul style="list-style-type: none"> • Rinosinusitis crónica / poliposis nasal. • EREA. • Corticodependiente o insensibilidad a GC. 	<ul style="list-style-type: none"> • Eosinófilos en sangre y esputo. • IL5. • Cistenil leucotrienos.
No Th2.	<ul style="list-style-type: none"> • Menor FEV1. • Mayor atrapamiento. • Antecedentes tabaquismo. 	<ul style="list-style-type: none"> • Neutrófilos o paucigranulocítica en esputo. • Activación TH17. • IL8.

IgE: inmunoglobulina E; EREA: enfermedad respiratoria exacerbada por ácido acetilsalicílico; GC: glucocorticoides; IL: Interleucina; FEV1: volumen espiratorio forzado en el primer segundo.

Fuente: Plaza Moral V, Alobid I, Álvarez Rodríguez C, Blanco Aparicio M, Ferreira J, García G, et al. GEMA 5.3. Spanish Guideline on the Management of Asthma. Open Respir Arch. 2023;5(4):100277.

Conociendo la fisiopatogenia del asma sabemos que entre las células que participan en la inflamación nos encontramos mastocitos, eosinófilos, linfocitos, macrófagos y neutrófilos. Estas células liberan diferentes mediadores activos como citocinas, cisteinil-leucotrienos e histamina, entre otros muchos. Se trata, pues, de un grupo de células y sus mediadores que, interrelacionados entre sí, desembocan en la inflamación del asma. A partir del conocimiento desarrollado de esta inmunopatogenia se han investigado vías o moléculas específicas dentro de la cascada inflamatoria que puedan servir como dianas terapéuticas y ayuden a modificar el curso del asma en aquellos pacientes en los que los tratamientos convencionales no consiguen el control⁷⁻¹⁰.

¿QUÉ OCURRE EN ENFERMEDADES ALÉRGICAS?

El sistema inmune es un complejo sistema que defiende al organismo de agresiones, tanto procedentes del exterior (agentes infecciosos) como del interior (células tumorales, defectuosas o activadas para atacar nuestros tejidos)^{11,14}. Está formado por varios tipos de órganos linfoides (timo, bazo, ganglios linfáticos, médula ósea) y por diferentes células con funciones distintas relacionadas entre sí. Nos encontramos, por una parte, con una inmunidad innata e inespecífica en la que actúa la **primera línea de defensa**, las barreras epiteliales, mucosas, cilios... y también una

serie de células de la **segunda línea de defensa** con funciones de bloqueo y destrucción. Por último, hay una **tercera línea defensiva** formada por células con respuestas específicas de antígeno y, además, con la capacidad de guardar memoria inmunológica que haga que las respuestas a encuentros posteriores sean cada vez más eficientes.

Se trata de un sistema complejo, constantemente activo, integrado y eficaz, pero que, como todos los sistemas, tiene también fallos por defectos de sus integrantes en número o funciones (inmunodeficiencias), ataques por error a tejidos propios (enfermedades autoinmunes) o reconocimiento como agresores de partículas inocuas o incluso beneficiosas, como en las enfermedades alérgicas.

Las principales células implicadas en las reacciones alérgicas son mastocitos, basófilos, eosinófilos y linfocitos. Cada una de ellas tiene unas funciones específicas en la respuesta alérgica, mediadas por una serie de mediadores biológicos propios.

En las enfermedades alérgicas tipo 1^{13,14}, responsables de los síntomas respiratorios, se produce una primera fase de sensibilización en la que alguna partícula proteica de pólenes, ácaros, epitelios... atraviesa la barrera protectora inicial y es captada por células presentadoras de antígenos, que las procesan y las presentan a los linfocitos T, los cuales estimulan a los linfocitos B para producir un tipo de IgE específica para ese antígeno. Esta primera fase es asintomática, de preparación y reconocimiento.

En una siguiente exposición a ese mismo antígeno, lo que ocurre es que es reconocido por las moléculas de IgE específicas que se encuentran unidas a receptores de la superficie de mastocitos y esta unión induce la liberación de una serie de mediadores biológicamente activos que son los que producen los síntomas de la reacción alérgica aguda.

Además de esta liberación de mediadores activos, van a producirse también otras moléculas que atraerán al foco de inflamación a otras células, como los eosinófilos, que van a ser los responsables de los síntomas de inflamación crónica y se van a relacionar con los trastornos crónicos de fibrosis y remodelado que ocurren en la vía aérea (Figura 1).

MASTOCITOS

Son las células más importantes en la aparición de la reacción alérgica aguda. Se trata de unas células que no se encuentran circulantes en sangre periférica, sino localizadas y ampliamente distribuidas por diferentes tejidos vascularizados, como el epitelio

de las mucosas respiratoria, digestiva o urinaria, en la piel y en el tejido conectivo perivascular, localizaciones importantes para entender las consecuencias de su estimulación.

El papel principal del mastocito es iniciar y mantener la inflamación aguda y, con ello, contribuir al desarrollo de las enfermedades alérgicas. Además, pueden actuar como células presentadoras de antígeno activando la inmunidad adquirida.

Una de sus características más importantes es que poseen gran número de receptores de alta afinidad para IgE (FcεRI) en la superficie de su membrana con gran capacidad para fijar moléculas de inmunoglobulina E.

Otra característica importante es que estas células albergan en su interior gran número de gránulos llenos de productos biológicamente activos (mediadores de inflamación) y son capaces de sintetizar y liberar nuevos mediadores tras ser estimulados.

La activación del mastocito depende de la interacción entre los receptores FcεRI de la superficie celular con los antígenos. Cuando un antígeno

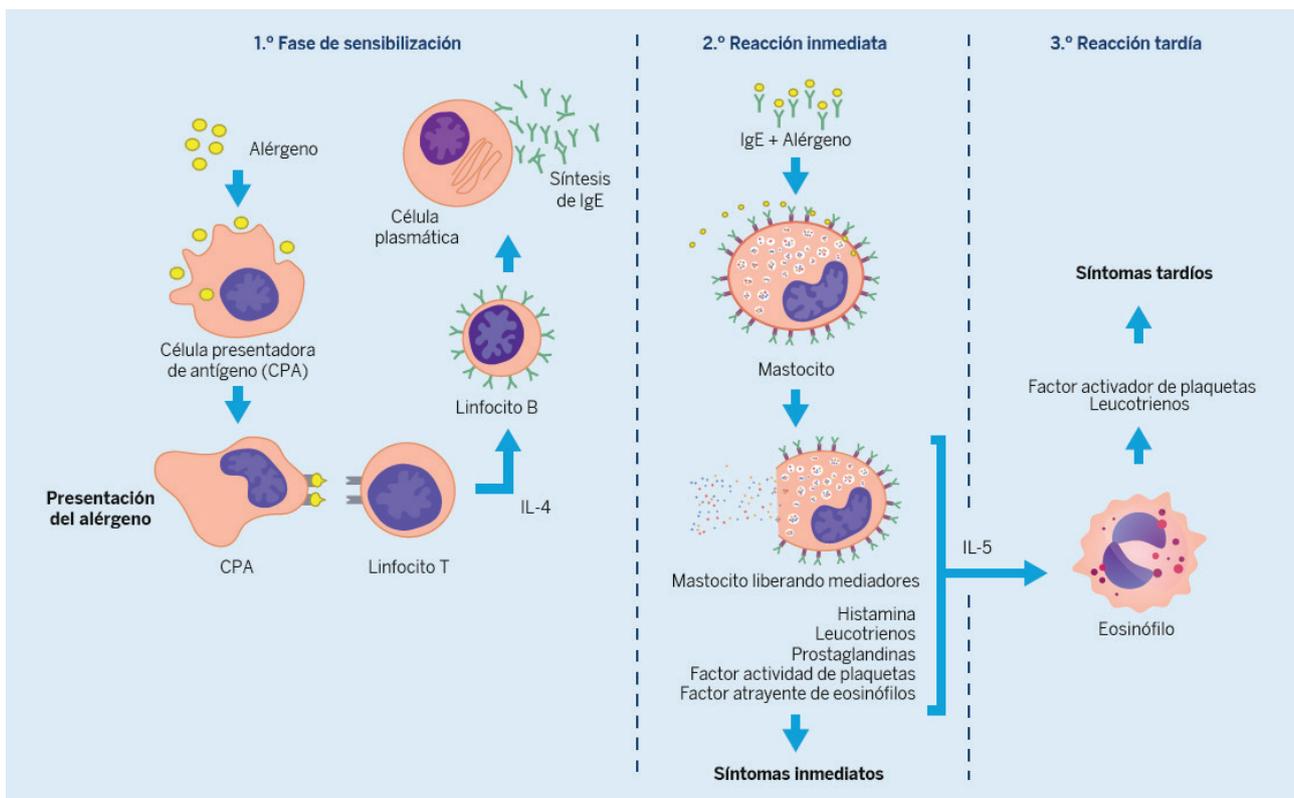


Figura 1. Reacción de hipersensibilidad inmediata mediada por IgE

Fuente: Zubeldía JM, Baeza ML, Chivato T, Jáuregui I, Senent CJ. Mecanismos de las reacciones alérgicas. Libro de las enfermedades alérgicas. 2ª ed. 2021. Fundación BBVA; 2021. 49-30.

penetra y contacta con dos moléculas de IgE unidas a sus respectivos receptores se produce la activación del mastocito, como una llave en una cerradura, y se libera el contenido de los gránulos preformados y los productos activos de neosíntesis al medio exterior.

Se detallan a continuación los principales efectos biológicos de estos mediadores.

Mediadores preformados

- **Histamina.** Produce, entre otros efectos:
 - Broncoconstricción.
 - Aumento de permeabilidad vascular con edema tisular.
 - Aumento de secreción de moco.
 - Aumento de proliferación de fibroblastos.
 - Aumento de síntesis de colágeno.
 - Proliferación de células endoteliales.
 - Estimula terminaciones nerviosas sensoriales a través de la estimulación de las fibras C.

En la clínica, produce prurito por estímulo neurogénico, edema, enrojecimiento, tos, estornudos, aumento de moco y broncoconstricción. Estos efectos se deben al estímulo de receptores H1 de histamina ampliamente distribuidos en células del músculo liso, endoteliales y epiteliales bronquiales, entre otras muchas localizaciones. Los receptores relacionados con enfermedades alérgicas y asma son H1 y H4.

- **Triptasa.** Mediador activo usado en ocasiones como marcador en reacciones alérgicas graves como anafilaxia. Produce:
 - Aumento de la contractilidad del músculo liso de la vía aérea y de la frecuencia cardíaca basal.
 - Aumento de proliferación de fibroblastos.
 - Reclutamiento de neutrófilos.
 - Potencia la liberación de histamina.
 - Interviene en la generación de bradicinina y C_3 .
 - Es activador del factor de crecimiento y transformación beta (TGF- β), importante en el remodelado.

- Interviene en la degradación de alérgenos y de IgE unida a los receptores.

- **Quimasa.** Produce:
 - Aumento de la secreción de moco y de la degradación de la matriz extracelular.
 - Interviene en el procesamiento del procolágeno I.
 - Conversión de angiotensina I en II.
 - Disminuye la adhesión de linfocitos T al músculo liso de la vía aérea (MLVA).
 - Interviene en la activación de la IL-1 β y en la degradación de la IL-4.
- **Heparina.** Además de su actividad como anticoagulante, la heparina actúa en los siguientes casos:
 - Migración de las células endoteliales.
 - Activación de fibroblastos.
 - Efecto anticomplemento.
 - Estabiliza los gránulos.

Mediadores de síntesis liberados al exterior

- **Prostaglandina (PG).** Metabolitos del ácido araquidónico por la vía de la enzima ciclooxigenasa. La PGD2 interviene produciendo:
 - Broncoconstricción.
 - Edema tisular.
 - Aumento de la secreción de moco.
 - Activación de células dendríticas presentadoras de antígenos.
 - Efecto quimiotáctico sobre eosinófilos, linfocitos Th2 y basófilos.
- **Leucotrienos (LT).** Metabolitos del ácido araquidónico a través del enzima 5-lipooxigenasa. Los leucotrienos LTC4/LTD4 producen:
 - Broncoconstricción.
 - Aumento de la permeabilidad vascular con edema tisular.
 - Aumento de la proliferación de músculo liso de la vía aérea dependiente de IL-13.

- Fibrosis tisular.
 - Secreción de IL-4 por los eosinófilos.
 - Secreción de IL-5, IL-8 y TNF- α por los mastocitos (quimiotaxis de los eosinófilos), es decir, intervienen de forma activa y también en la activación de los mastocitos y en la quimiotaxis de eosinófilos y basófilos.
- **Factor activador de plaquetas** (PAF, por sus siglas en inglés): además de su efecto en la agregación plaquetaria, produce vasodilatación y aumento de permeabilidad vascular y broncoconstricción.

Basófilos

Los basófilos son células presentes en escaso número en sangre periférica. Son importantes porque, al igual que los mastocitos, tienen en su superficie receptores Fc ϵ RI y en su interior hay gránulos azurófilos que tienen proteínas como histamina, citocinas, factores de crecimiento y un poco de heparina.

Sus funciones también son las de iniciar y mantener las enfermedades alérgicas, regular algunas respuestas de un tipo especial de linfocitos (los Th17, relacionados con la inflamación Th2 baja) y estimular a los linfocitos B a producir IgE.

Eosinófilos

Los eosinófilos son otro tipo de células muy importantes en la inflamación, sobre todo, en las fases tardías. Normalmente, se encuentran en pequeño número en sangre periférica, salvo en infecciones frente a parásitos (sobre todo, helmintos) y en los pacientes alérgicos.

Se caracterizan por tener en su interior gran número de proteínas, como catalasas, lisozimas, proteínas catiónicas, citocinas y factores de crecimiento, como el TGF- β , así como factores de crecimiento nervioso, derivado de plaquetas y de células madre.

Entre sus funciones se encuentran:

- Regulación del sistema inmune, incluyendo la regulación de mastocitos.
- Reacción inmunitaria frente a parásitos.
- Reacciones de hipersensibilidad.
- Mantenimiento del proceso inflamatorio.
- Remodelación de tejidos.

El papel de los eosinófilos en la remodelación del asma^{9,10} está relacionado con el hecho de que son la principal fuente del factor de crecimiento y transformación beta (TGF- β), citocina profibrótica que dirige el proceso de reparación tisular promoviendo la diferenciación de fibroblastos en miofibroblastos e induciendo la proliferación de la musculatura lisa de la vía aérea.

Además, los eosinófilos liberan 4 proteínas catiónicas: EPX (peroxidasa de los eosinófilos), MBP (proteína básica mayor), EDN (neurotoxina derivada de los eosinófilos) y ECP (proteína catiónica de los eosinófilos). Estas proteínas contribuyen a la inflamación de las vías respiratorias, remodelado y daño tisular.

Linfocitos

Los linfocitos son las principales células del sistema inmune adaptativo. Son células pequeñas que se encuentran tanto alojadas en los tejidos linfoides como circulantes y se diferencian en tres tipos: linfocitos B, T y linfocitos *natural killer* (NK).

Los linfocitos T y B son idénticos morfológicamente y se diferencian por las proteínas de superficie expresadas, los cúmulos de diferenciación (CD), mientras que los linfocitos NK son de mayor tamaño, no expresan receptores específicos para antígenos (no tienen marcadores que los identifiquen como linfocitos T o B) y pertenecen al sistema inmunitario innato a través de una actividad citotóxica que no precisa de exposición previa al antígeno.

Tipos de linfocitos

Linfocitos B

Son la base de la inmunidad humoral mediada por anticuerpos. Transportan inmunoglobulinas unidas a su membrana celular, que actúan como receptores de antígenos. Tras su estimulación se transforman en células plasmáticas productoras de inmunoglobulinas, como la IgE.

Los linfocitos B (LB) secretan a su vez citocinas como las siguientes:

- **IL-6:** interviene en las reacciones inflamatorias de fase aguda. Es una citocina con actividad tanto proinflamatoria como antiinflamatoria siendo la

inductora de la síntesis de reactantes de fase aguda entre otras funciones como la diferenciación de linfocitos Th17.

- **IL-10:** es la principal citocina antiinflamatoria.
- **IFN- γ :** inhibe la proliferación de células Th2 y aumenta la actividad de las células citotóxicas.

Linfocitos T

Son la base de la inmunidad celular, ya que actúan frente a virus y bacterias intracelulares, así como frente a células tumorales. Sus respuestas se efectúan a través de la liberación de citocinas, citotoxicidad directa y regulación del sistema inmune.

Reconocen antígenos procesados y unidos a proteínas de membrana celular del complejo mayor o principal de histocompatibilidad (MHC, por sus siglas en inglés) y según el tipo de MHC que tiene en su superficie se diferencia en dos linajes de linfocitos T:

- LT auxiliares/helper, caracterizados por expresar la proteína de superficie CD4+ y reconocer antígenos presentados por proteínas del MHC tipo II.
- LT citotóxicos, caracterizados por expresar la proteína de superficie CD8+ y reconocer antígenos presentados por proteínas del MHC tipo I.

Cuando un linfocito T virgen es estimulado por un antígeno mediado por citocinas determinadas se induce una respuesta inflamatoria específica que se

caracteriza por liberar unas citocinas también específicas con unas acciones biológicas propias (Tabla 2).

Las citocinas son productos solubles de naturaleza peptídica producidos por diversos tipos de células, entre ellos, los linfocitos T activados. Incluyen: interleucinas (IL), factores de necrosis tumoral (TNF), interferones (IFN), factores estimulantes de colonias (CSF) y quimiocinas. Actúan como mensajeros químicos y hormonas específicas del tipo de respuesta que producen (efectoras, inhibidoras) y son los responsables de la comunicación entre las células, regulando las respuestas inmunológicas e inflamatorias a través de la activación, proliferación y diferenciación celular en otros linfocitos, macrófagos y otras células.

El linaje de las células T reguladoras (Treg) son linfocitos Th que expresan en su superficie los marcadores CD24+ y CD25+ y su misión es la de suprimir las respuestas inmunitarias e inflamatorias, moderando a veces las reacciones que se producen ante estímulos para evitar respuestas desproporcionadas.

Las respuestas inflamatorias Th tienen características diferenciadas:

- Linfocitos Th1.
 - Su misión es regular la respuesta inmunitaria frente a patógenos intracelulares activando linfocitos T citotóxicos y NK, así como macrófagos (inflamación). Es decir, son importantes en la defensa frente a infecciones.

Tabla 2. Tipos de inflamación Th y sus principales citocinas

Th1	IL-2, IL-12, TNF- α , IFN- γ .	Regulación de la respuesta inmune celular ante virus y patógenos intracelulares. Enfermedades autoinmunes.
Th2	IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IL-13, IL-18, IL-21, TGF- β .	Regulación de la respuesta inmune humoral. Patología de componente inflamatorio, alergia y asma.
Th17	IL-17, IL-21, IL-22.	Reclutamiento de neutrófilos y macrófagos ante patógenos extracelulares. Enfermedades autoinmunes.
Th9	IL-9, IL-10.	Inflamación alérgica.
Treg	Generan fillos de IL-10, entre otras funciones.	Efecto supresor de las reacciones exageradas y autoinmunidad. Inmunosupresión y tolerancia.

Fuente: elaboración propia.

- Producen IFN- γ , IL-2 y TNF- β .
 - » IL-2: promueve la proliferación de linfocitos T en general.
 - » IFN- γ : inhibe las células Th2.
 - » TNF- β : linfotóxica con actividad citotóxica en células tumorales.

- Linfocitos Th22.

- Producen una gran variedad de interleucinas, entre ellas **IL-4, IL-5, IL-13**, que son las principalmente interesantes en la inflamación alérgica.
- Su papel es colaborar con los linfocitos B en la regulación de la respuesta inmune humoral ayudando a producir anticuerpos frente a patógenos extracelulares, pero también interviene en la síntesis de IgE en las reacciones alérgicas y el asma.
- La inflamación Th2 interviene en la inmunidad adaptativa colaborando en la respuesta alérgica (en la fase de sensibilización las células Th2 estimulan a los linfocitos B para que produzcan IgE y en la fase efectora liberan IL-5 y IL-13); también en la inmunidad innata en una respuesta no alérgica liberando IL-5 y IL-13.

Funciones IL-4:

- » Inhibe respuesta Th1 y favorece la diferenciación a Th2 a partir de linfocitos Th0.
- » Convierte LB en células plasmáticas productoras de IgE (cambio de isotipo a IgE).
- » Estimula la expresión de receptores de IgE.
- » Induce proliferación de basófilos.
- » Estimula el endotelio y fibroblastos.
- » Aumenta adhesividad al endotelio de LT, eosinófilos, basófilos y monocitos.

Funciones IL-5:

- » Factor quimiotáctico de eosinófilos fundamental en el crecimiento, diferenciación, reclutamiento, activación y supervivencia de eosinófilos.
- » Coactivador de LB (proliferación y diferenciación de LB).

- » Respuesta adaptativa a través de células dendríticas.
- » Respuesta innata no alérgica por efecto en células linfoides innatas tipo 2.
- » Hipersecreción y aumento viscosidad del moco.
- » Hiperplasia células caliciformes.
- » Pérdida de la integridad epitelial.
- » Hiperreactividad bronquial indirecta por acción en los mastocitos.

Funciones IL-13:

- » Regula la función de monocitos y células B, siendo homóloga a la IL-4 en la inducción del cambio de isotipo a IgE.
- » Induce contracción de células de MLVA.
- » Estimula el óxido nítrico sintetasa inducible en las células epiteliales bronquiales con aumento FeNO.
- » Aumento en la secreción de moco, hiperreactividad inespecífica de la vía aérea y metaplasia de la misma.

Tradicionalmente, la IL-5 se ha relacionado con el reclutamiento y activación de eosinófilos y la IL-13 se ha relacionado con la alteración epitelial y el remodelado. No obstante, las funciones de ambas citocinas son parcialmente solapantes.

- Linfocitos Th17¹⁰

- Linaje de linfocitos Th identificados hace unos años al descubrir que tenían proteínas de superficie específicas y que producían también citocinas propias (IL-17, IL-21, IL-22). Inicialmente, se pensó que eran linfocitos Th1, pero al identificar mejor sus proteínas de superficie, las citocinas producidas y sus funciones se vio que correspondían a un linaje diferente denominado linfocito Th17 por la principal citosina que liberan, IL-17.
- Entre las funciones identificadas se encuentran:
 - » Inmunidad mediada por células frente a bacterias y hongos extracelulares.
 - » Defensa de la superficie de mucosas.

- » Procesos autoinmunes y reclutamiento de otras células inflamatorias (neutrófilos, macrófagos) a tejidos.
- » Implicados en el asma crónica severa y EPOC.
- La vía inflamatoria Th17 es altamente proinflamatoria:
 - » Induciendo autoinmunidad.
 - » Reclutamiento de neutrófilos y macrófagos ante patógenos extracelulares (bacterias y hongos).
 - » Induce la liberación de citocinas y quimiocinas de diferentes tipos celulares y contribuye al reclutamiento de neutrófilos en la vía aérea.
 - » Puede potenciar la acción de diversas células, como fibroblastos bronquiales, células epiteliales y músculo liso.
 - » El porcentaje de Th17 y las concentraciones plasmáticas de las IL-17 e IL-22 tienden a aumentar con la gravedad de la enfermedad asmática de causa no atópica, asociada a un inicio tardío y con mala respuesta a los GC.
- Modificadores de la vía del ácido araquidónico en otras vías como los antagonistas selectivos del CRTH2, receptor quimioatrayente de linfocitos Th2, expresado también en eosinófilos y basófilos, y que interviene en la respuesta de las células a la PGD2 en el reclutamiento de linfocitos Th2 y producción de citosinas. También se han estudiado inhibidores selectivos de las fosfodiesterasas, disponiendo de roflumilast (inhibidor selectivo de PGDE4), aunque de momento solo está aprobado en EPOC como un tratamiento antiinflamatorio neutrofílico que, a dosis de 500 mg/24 h (aunque no muy bien tolerado) tenía, en la guía GesEPOC, indicación en el fenotipo bronquítico crónico exacerbador frecuente. De forma añadida, puede usarse el mucolítico carbocisteína, por disminuir también el número de exacerbaciones y mejorar la calidad de vida de los pacientes con EPOC (estudio Peace) y, recientemente, la acetilcisteína, con efecto antioxidante, también incluido en las últimas actualizaciones de GesEPOC y GOLD.
- Anticuerpos monoclonales (AcMo) dirigidos a la inflamación eosinofílica, que actúan sobre:
 - IgE: bloquea la activación de mastocitos y basófilos e impide la liberación de mediadores biológicamente activos.
 - Citocinas efectoras.
 - » IL-4: actúa en el cambio de isotipo en linfocitos B a IgE, en el aumento de expresión receptores de IgE, proliferación de basófilos, estímulo del endotelio y fibroblastos.
 - » IL-5: bloquea su efecto como factor quimiotáctico de eosinófilos (crecimiento, diferenciación, reclutamiento, activación y supervivencia de eosinófilos) y coactivador de LB (proliferación y diferenciación de LB).
 - » IL-13: actúa en la alteración epitelial y el remodelado.
 - » Linfopoyetina estromal tímica: citocina del grupo de las alarminas que se encuentra en el epitelio celular y que facilita el desplazamiento de la inflamación hacia abajo.

BIOLÓGICOS EN ENFERMEDADES RESPIRATORIAS

Se han hecho diversos intentos de terapia biológica en asma¹⁵ hasta la fecha (figuras 2 y 3):

- Actuando sobre el TNF- α , citosina proinflamatoria bien conocida, se han intentado usar moléculas, como etanercept, infliximab y golimumab, con resultados no muy alentadores, sino directamente negativos.
- Intervención en la eotaxina, proteína del subtipo de quimiocinas CC con función quimiotáctica sobre los eosinófilos, por lo que se relaciona directamente con la inflamación. En este sentido, se ha probado con bertilimumab, anticuerpo frente a la eotaxina-1 en ensayo.
- Otros intentos se han dirigido frente a linfocitos T con el anticuerpo monoclonal oxelumab, interfiriendo en la presentación de antígenos a los linfocitos Th0.

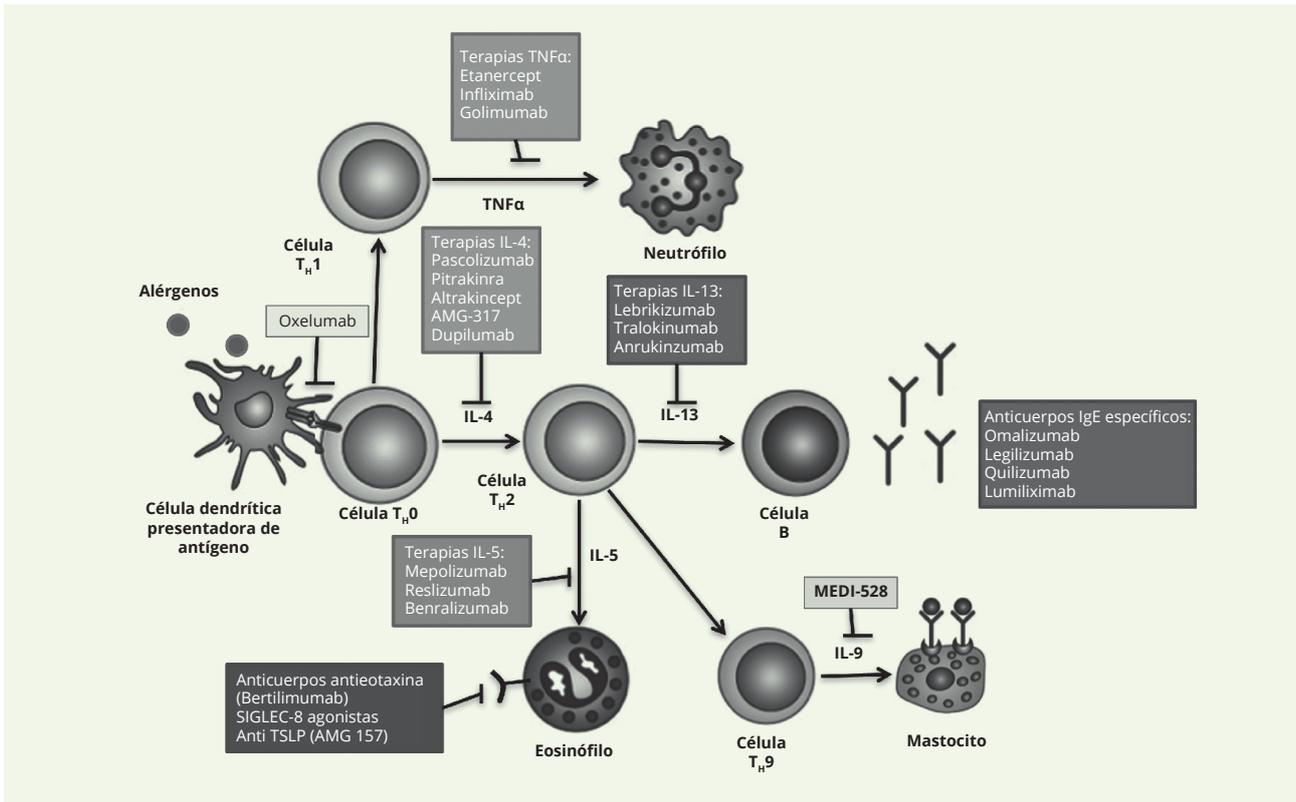


Figura 2. Relación de los anticuerpos monoclonales con la inflamación en asma

Fuente: Soto Campos JG. Asma. Los monoclonales que vienen. Rev Asma. 2013;1(3):69-81.

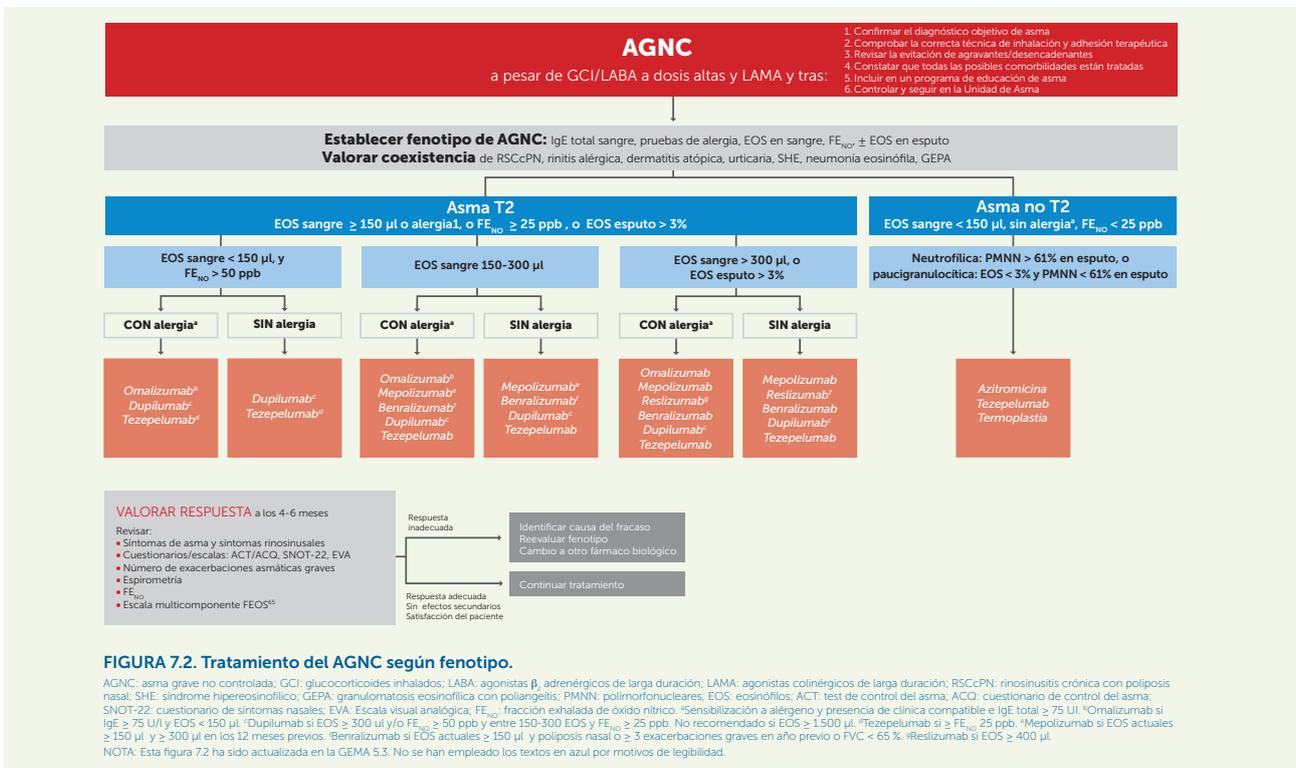


FIGURA 7.2. Tratamiento del asma grave no controlada (AGNC) según fenotipo.

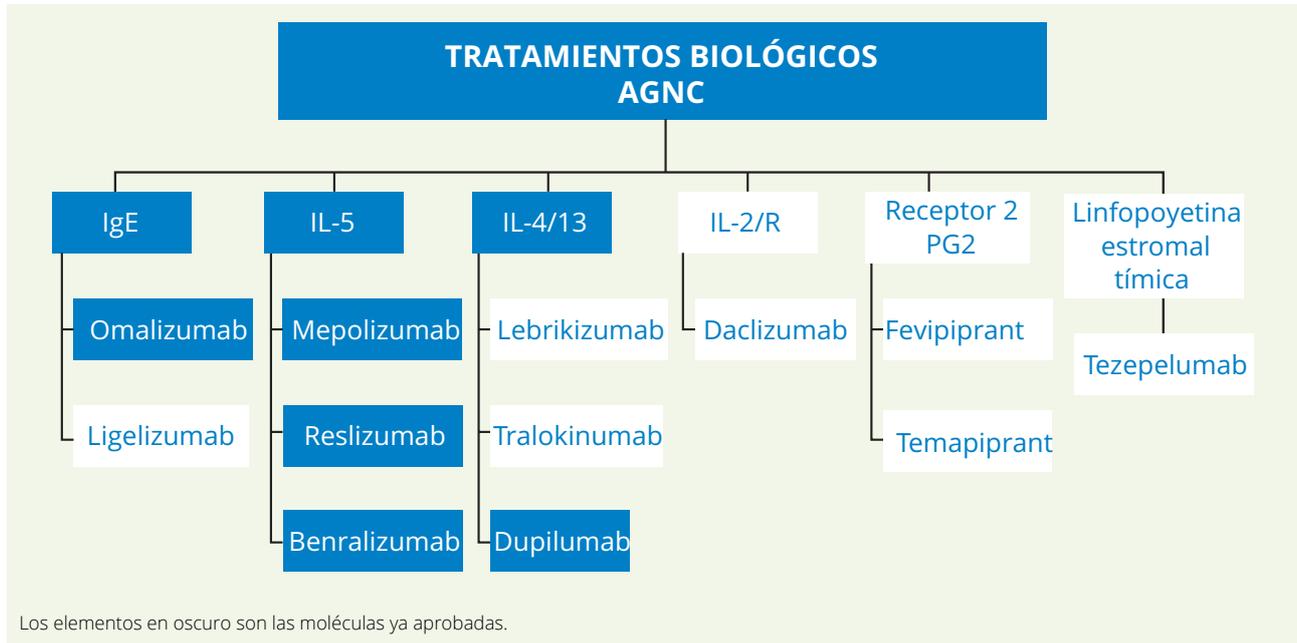
AGNC: asma grave no controlada; GCI: glucocorticoides inhalados; LABA: agonistas β₂ adrenérgicos de larga duración; LAMA: agonistas colinérgicos de larga duración; RSCcPN: rinosinusitis crónica con poliposis nasal; SHE: síndrome hiper eosinofílico; GEPA: granulomatosis eosinofílica con poliangitis; PMNN: polimorf nucleares; EOS: eosinófilos; ACT: test de control del asma; ACQ: cuestionario de control del asma; SNOT-22: cuestionario de síntomas nasales; EVA: Escala visual analógica; FEV₁: fracción exhalada de óxido nítrico. *Sensibilización a alérgeno y presencia de clínica compatible e IgE total ≥ 75 UI. ^aOmalizumab si IgE ≥ 75 UI y EOS < 150 µl. ^bDupilumab si EOS > 300 µl y/o FEV₁ ≥ 50 ppb y entre 150-300 EOS y FEV₁ ≥ 25 ppb. No recomendado si EOS > 1500 µl. ^cTezepelumab si ≥ FEV₁ 25 ppb. ^dMepolizumab si EOS actuales ≥ 150 µl y ≥ 300 µl en los 12 meses previos. ^eBenralizumab si EOS actuales ≥ 150 µl y poliposis nasal ^o ≥ 3 exacerbaciones graves en año previo o FVC < 65%. ^fReslizumab si EOS ≥ 400 µl.

NOTA: Esta figura 7.2 ha sido actualizada en la GEMA 5.3. No se han empleado los textos en azul por motivos de legibilidad.

Figura 3. Tratamiento del asma grave no controlada (AGNC)

Fuente: Plaza Moral V, Alobid I, Álvarez Rodríguez C, Blanco Aparicio M, Ferreira J, García G, et al. GEMA 5.3. Spanish Guideline on the Management of Asthma. Open Respir Arch. 2023;5(4).

Tabla 3. Tratamientos biológicos en asma



Fuente: modificada de Flor Escriche X, Álvarez Álvarez S. Guía ASMA GRAP 2020. Barcelona: euromedice; 2020.

ANTICUERPOS MONOCLONALES EN ASMA^{15,20}

Los AcMo están producidos por un solo clon de linfocitos B idénticos porque todos los clones provienen de una misma célula madre. Los AcMo humanizados son un 90 % de origen humano y un 10 % murino (menor inmunogenicidad que los anticuerpos murinos o quiméricos), mientras que los anticuerpos humanos son en su totalidad de origen humano y el rechazo es, prácticamente, inexistente.

En asma, tenemos aprobados 6 AcMo para su uso en inflamación eosinofílica Th2 alta (Tabla 3):

- AcMo anti-IgE: omalizumab.
- AcMo anti-IL-5: mepolizumab, reslizumab.
- AcMo anti-IL-5Rα: benralizumab.
- AcMo anti-IL-4Rα: dupilumab (completamente humano).
- Inhibidores de linfopoyetina estromal tímica: tezepelumab (humano).
- Otros:
 - AcMo anti-IL-13: tralokinumab.
 - Inhibidores del receptor de PGD2: fevipiprant, timapiprant.

Omalizumab (Xolair®)

Primer agente biológico aprobado (en la FDA en 2003 y en la EMA en 2005). Es un AcMo humanizado tipo IgG1 frente a la IgE, que se une de forma específica a la IgE circulante, de forma que bloquea su acción impidiendo su unión con el receptor de alta afinidad (FcεRI) de mastocitos y basófilos. De esta forma, disminuye la cantidad circulante de IgE e interrumpe la cascada de reacciones bioquímicas posteriores por estimulación de mastocitos y basófilos.

Está aprobado en asma atópica mediada por IgE moderada-severa con sensibilización a aeroalérgenos desde los 6 años. También indicado en urticaria crónica²².

Dupilumab (Dupixent®)

AcMo completamente humano producido por tecnología de ADN recombinante, que inhibe la señalización en cascada de la IL-4 a través del receptor tipo I (IL-4Rα/Yc) y de IL-4 e IL-13 a través del receptor tipo II (IL-4Rα/IL-13Rα) consiguiendo una mayor inhibición de la inflamación Th2 disminuyendo el FeNo y la IgE total. Es más efectivo sobre las

reagudizaciones en pacientes con fenotipo inflamatorio Th2 y eosinófilos > 150/μL y/o FeNO > 25 ppb.

Está indicado en las siguientes situaciones²³:

- Asma severa eosinofílica desde los 12 años.
- Rinosinusitis crónica con poliposis nasal.
- Prúrigo nodular.
- Dermatitis atópica.
- Esofagitis eosinofílica.

En EPOC se ha desarrollado el ensayo BOREAS²⁴, que estudió la eficacia de dupilumab en EPOC con recuento de eosinófilos de al menos 300/μL, con mayor riesgo de exacerbaciones. En estos pacientes, la adición de dupilumab a la triple terapia inhalada se ha visto que mejora los síntomas, la función pulmonar y reduce las exacerbaciones aguda moderadas o graves hasta en un 30 %²⁵.

Mepolizumab (Nucala®)

AcMo humanizado, que se une, selectivamente, con alta afinidad a la IL-5 bloqueando su unión a la cadena α del complejo del receptor de IL-5 (IL-5Rα) de la superficie de los eosinófilos inhibiendo la señal de la IL-5. De esta forma se reduce la producción y supervivencia de los eosinófilos sin efectos sobre el FeNO. Es más eficaz cuanto mayor sea el recuento de eosinófilos basal²⁶.

Indicaciones:

- Asma eosinofílica grave desde los 6 años.
- Rinosinusitis crónica con poliposis nasal.
- Granulomatosis esinofílica con poliangeitís (GEPa).
- Síndrome hipereosinofílico.

Reslizumab (Cinqaero®)

AcMo humanizado, que se une selectivamente a la IL-5 bloqueando su unión a la cadena α del complejo del receptor de IL-5 (IL-5Rα) de la superficie de los eosinófilos inhibiendo la señal de la IL-5. Está indicado en asma eosinofílica grave desde los 18 años²⁷.

Benralizumab (Fansera®)

AcMo humanizado, que se une específicamente a la subunidad α del receptor de IL-5 (IL-5Rα) expresado

en superficie de eosinófilos y basófilos evitando su interacción y promoviendo así la apoptosis de eosinófilos y basófilos por citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (CCDA). De esta forma, produce una reducción de la inflamación eosinofílica sin afectación del FeNo²⁸.

Los niveles elevados de eosinófilos (>300/μL), uso de corticoides orales en mantenimiento, historia de poliposis nasal y CVF (capacidad vital forzada) < 65 % del predicho son indicadores de mayor eficacia de benralizumab. Está indicado en asma eosinofílica grave desde los 18 años.

Tezepilumab (Tezspire®)

Último biológico que ha sido aprobado. Se trata de un AcMo, que se une a la linfopoyetina estromal tímica (TSLP) liberada por células epiteliales en las vías respiratorias por desencadenantes tanto alérgicos como no alérgicos y que aumenta la inflamación hacia abajo. Su unión a la TSLP bloquea a su vez la unión al complejo receptor de TSLP.

Su mecanismo de acción aún no está establecido, aunque se sabe que actúa a niveles altos de la inflamación antes de activarse una inflamación Th, por lo que su efectividad es independiente del tipo inflamatorio y, por ello, podría ser útil en todos los tipos de asma (tanto Th2 como no Th2). Reduce biomarcadores y citosinas de inflamación Th2 (eosinófilos, IgE, IL-5, IL-13, FeNO). Está indicado en asma grave no controlada desde los 12 años²⁹.

Ac anti-IL-33 y anti-IL-ST2

Existen en desarrollo biológicos dirigidos frente las citocinas derivadas del epitelio IL-33 y su receptor ST2, no aprobados todavía. El itepekimab es un AcMo frente a IL-33 eficaz en asma moderada a severa y el astegolimab inhibe selectivamente el ST2 disminuyendo las exacerbaciones en asmáticos severos con mayor eficacia en los que tiene recuentos bajos de eosinófilos.

ANTICUERPOS MONOCLONALES EN EPOC

Hasta ahora, como hemos visto, distintos anticuerpos monoclonales ya han demostrado su efectividad en

el tratamiento del asma grave de difícil control. Por este motivo, se empezó a estudiar su posible eficacia en los afectados de EPOC y en los pacientes ACO (*asthma COPD overlap*): ambas entidades se solapan y se inician ensayos con distintos agentes biológicos que han mostrado algunos resultados relevantes, pero no concluyentes. Esto implica que el papel del anti IgE, como el omalizumab o de los que fijaban su diana en la interleucina 5 (anti-IL-5), como el benralizumab o el mepolizumab en el ACO, no está definido por ahora, pero, por suerte, se acaban de publicar los resultados de un ensayo aleatorizado, doble ciego, multicéntrico, de fase 3, de 52 semanas llamado BOREAS^{20,24}. En él participaron 939 individuos con EPOC, cuyos criterios de inclusión fueron:

- Ser mayores de 40 años (aunque la edad promedio de los pacientes era de 65 años).
- Un año de evolución.
- FEV1 entre el 30 % y el 70 % del teórico.
- Sintomáticos (grado de disnea 2 o superior en la escala MRC y signos o síntomas de bronquitis crónica al menos durante tres meses en el año anterior al *screening*) a pesar de estar recibiendo tratamiento con triple terapia inhalada (CI + LAMA + LABA) al menos tres meses antes de randomizarlos y con una dosis estable de esta terapia, al menos, un mes antes del *screening* (aunque la doble broncodilatación LAMA + LABA también se permitiría si los CI estuviesen contraindicados).
- Recuento de eosinófilos en sangre de, al menos, 300 por microlitro (marcador de inflamación tipo 2).

El tratamiento con dupilumab, administrado por vía subcutánea una vez cada 2 semanas a una dosis de 300 mg, añadido a la triple terapia inhalada, se tradujo en:

- Una menor incidencia de exacerbaciones (reducción del 30 % del riesgo que aumentaba a 38 % en los pacientes con FENO mayor de 20 ppm y reducción numérica también en el riesgo de las graves).
- Mejor función pulmonar y calidad de vida.
- Una disminución de síntomas respiratorios severos con respecto a aquellos pacientes que recibieron placebo.

Todo ello, con una alta seguridad farmacológica, buena tolerabilidad y un número de efectos adversos similares entre ambos grupos. Se estudió, por tanto, un subgrupo de pacientes con EPOC con características fenotípicas específicas (mayor riesgo de exacerbaciones con un 45 % de ellos que presentó 2,2 exacerbaciones en el año previo y un FENO mayor a 20 ppb), sobre la base de biomarcadores validados (recuento de eosinófilos mayor a 300/ μ L) y de mecanismos biológicos específicos o endotipos (inflamación tipo 2). Por ello, los resultados del ensayo BOREAS no pueden generalizarse, pero son muy interesantes o bienvenidos al abrir una nueva era en el tratamiento de los pacientes con EPOC. Sin embargo, se precisa mayor investigación, como por ejemplo, el efecto potencial de este tratamiento sobre otros parámetros, como la mortalidad o la progresión de la enfermedad²⁴ y si la eficacia de los resultados del ensayo BOREAS podrían atribuirse a la inhibición más amplia de la inflamación tipo 2 lograda con dupilumab versus mepolizumab o benralizumab, al bloquear los efectos tanto de la IL-13 como de la IL-4 por unirse a un componente del receptor α de la IL-4 compartido por ambas citocinas. Mientras que los ensayos anteriores se dirigían solo a la vía de la interleucina-5. En este sentido, también hay depositadas esperanzas en el papel de la IL-33/ST2 en la EPOC y la posibilidad en el futuro de ser utilizada como diana terapéutica con anticuerpos monoclonales.

ELECCIÓN DEL TRATAMIENTO BIOLÓGICO^{1,24,31}

Todos los biológicos aprobados lo son como terapia añadida en los asmáticos severos no controlados con exacerbaciones frecuentes y datos de inflamación Th2, menos tezepelumab, que se indica también en pacientes sin inflamación Th2. También se indican en un intento de reducir los corticoides orales.

Para la elección del fármaco se tiene en cuenta el número de eosinófilos en sangre periférica, la función pulmonar, el uso de GC orales de mantenimiento, la existencia de enfermedad alérgica y comorbilidades como poliposis nasal, dermatitis atópica y urticaria crónica. También se consideran otras enfermedades asociadas al asma, como la

granulomatosis eosinofílica con poliangéitís o GEPA (previamente conocida como síndrome de Churg-Strauss), neumonía eosinofílica, aspergillosis broncopulmonar alérgica (ABPA) o esofagitis eosinofílica.

Las recomendaciones de la GEMA 5.3 para su uso se recogen en la Figura 3.

No hay disponibles, hasta la fecha, terapias biológicas efectivas en la inflamación Th17.

BIBLIOGRAFÍA

1. Plaza Moral V, Alobid I, Álvarez Rodríguez C, Blanco Aparicio M, Ferreira J, García G, et al. GEMA 5.3. Spanish Guideline on the Management of Asthma. *Open Respir Arch.* 2023;5(4):100277. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2659663623000632?via%3Dihub>
2. Crim C, Calverley PMA, Anderson JA, Celli B, Ferguson GT, Jenkins C, et al. Pneumonia risk in COPD patients receiving inhaled corticosteroids alone or in combination: TORCH study results. *Eur Respir J.* 2009;34(3):641-7. Disponible en: <https://erj.ersjournals.com/content/34/3/641.long>
3. Matsuyama S, Kawase M, Nao N, Shirato K, Ujike M, Kamitani W, et al. The Inhaled Steroid Ciclesonide Blocks SARS-CoV-2 RNA Replication by Targeting the Viral Replication-Transcription Complex in Cultured Cells. *J Virol.* 2020;95(1):e01648-20. Disponible en: https://journals.asm.org/doi/10.1128/jvi.01648-20?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rfr_dat=cr_pub++0pubmed
4. Izquierdo JL, Almonacid C, González Y, Del Rio-Bermudez C, Ancochea J, Cárdenas R, et al. The impact of COVID-19 on patients with asthma. *Eur Respir J.* 2021;57(3):2003142. Disponible en: <https://erj.ersjournals.com/content/57/3/2003142.long>
5. Akenroye AT, Segal JB, Zhou G, Foer D, Li L, Alexander GC, et al. Comparative effectiveness of omalizumab, mepolizumab, and dupilumab in asthma: A target trial emulation. *J Allergy Clin Immunol.* 2023;151(5):1269-76. Disponible en: [https://www.jacionline.org/article/S0091-6749\(23\)00144-6/fulltext](https://www.jacionline.org/article/S0091-6749(23)00144-6/fulltext)
6. Gómez Sáenz JT, Almonacid Sánchez, Hidalgo Requena A. Asma grave no controlada. Programa de formación Semergen: manejo práctico del paciente. Madrid: IMC; 2017.
7. Harker JA, Lloyd CM. T helper 2 cells in asthma. *J Exp Med.* 2023;220(6):e20221094. Disponible en: <https://rupress.org/jem/article/220/6/e20221094/214104/T-helper-2-cells-in-asthmaTh2-cells-and-asthma>
8. Holgate ST. The airway epithelium is central to the pathogenesis of asthma. *Allergol Int.* 2008;57(1):1-10. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1323893015307486?via%3Dihub>
9. Al-Muhsen S, Johnson JR, Hamid Q. Remodeling in asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;128(3):451-62;quiz 463-4. Disponible en: [https://www.jacionline.org/article/S0091-6749\(11\)00748-2/fulltext](https://www.jacionline.org/article/S0091-6749(11)00748-2/fulltext)
10. Sánchez-Cuéllar S, López Riobos C, Somiedo Gutiérrez M. Asma: patogenia y bases moleculares. XXI Actualización en asma. Madrid: Ergon; 2013. 19-33. Disponible en: https://www.neumomadrid.org/wp-content/uploads/monogxxi_3_asma_patogenia.pdf
11. Holgate ST, Church MK, Broide DH, Martínez FD. *Allergy: Expert Consult Online and Print.* 4ª ed. Gower Medical Publishing; 2011.
12. Adkinson NF, Yunginger JW, Busse WW, Holgate ST. *Middleton's Allergy, Principles and Practice.* 6ª ed. Mosby; 2003.
13. Galli SJ, Tsai M, Piliponsky AM. The development of allergic inflammation. *Nature.* 2008;454(7203):445-54. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3573758/>
14. Zubeldia JM, Baeza ML, Chivato T, Jáuregui I, Senent CJ. Mecanismos de las reacciones alérgicas. Libro de las enfermedades alérgicas. 2ª ed. 2021. Fundación BBVA; 2021. 49-30. Disponible en: <https://www.bbva.es/alergia/>
15. Soto Campos JG. Asma. Los monoclonales que vienen. *Rev Asma.* 2013;1(3):69-81. Disponible en: <https://separcontenidos.es/revista3/index.php/revista/article/view/111/115>
16. Órgano Oficial de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica SEPAR. Terapia con anticuerpos monoclonales en patología inflamatoria crónica de la vía aérea. El futuro ya está aquí. Monografías de Archivos de Bronconeumología. 2017; Monografías(4). Disponible en: <https://docplayer.es/114033140-Archivos-de-bronconeumologia-terapia-con-anticuerpos-monoclonales-en-patologia-inflamatoria-cronica-de-la-via-aerea-el-futuro-ya-esta-aqui.html>
17. Ramírez-Jiménez F, Pavón-Romero GF, Velásquez-Rodríguez JM, López-Garza MI, Lazarini-Ruiz JF, Gutiérrez-Quiroz KV, et al. Biologic Therapies for Asthma and Allergic Disease: Past, Present, and Future. *Pharmaceuticals.* 2023;16(2):270. Disponible en: <https://www.mdpi.com/1424-8247/16/2/270>
18. Rojo-Tolosa S, González-Gutiérrez MV, Jiménez-Gálvez G, Sánchez-Martínez JA, Pineda-Lancheros LE, Gálvez-Navas JM, et al. Impact of Anti-IL5 Therapies on Patients with Severe Uncontrolled Asthma and Possible Predictive Biomarkers of Response: A Real-Life Study. *Int J Mol Sci.* 2023;24(3):2011. Disponible en: <https://www.mdpi.com/1422-0067/24/3/2011>
19. Shah PA, Brightling C. Biologics for severe asthma—Which, when and why? *Respirology.* agosto de 2023;28(8):709-21. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/resp.14520>
20. Roger I, Milara J, Cortijo J. Terapias biológicas en asma. *Act Farma Ter.* 2020;18(1):22-41. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=7377777>
21. Flor Escriche X, Álvarez Álvarez S. Guía ASMA GRAP 2020. Barcelona: euromedice; 2020. Disponible en: https://issuu.com/respiratoriograp/docs/guia_grap
22. Dantzer JA, Wood RA. Update on omalizumab in allergen immunotherapy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2021;21(6):559-68. Disponible en: https://journals.lww.com/co-allergy/abstract/2021/12000/update_on_omalizumab_in_allergen_immunotherapy.7.aspx



23. Muñoz-Bellido F, Moreno E, Dávila I. Dupilumab: A Review of Present Indications and Off-Label Uses. *J Investig Allergy Clin Immunol*. 13 de abril de 2022;32(2):97-115. Disponible en: <https://www.jiaci.org/summary/vol32-issue2-num2463>
24. Bhatt SP, Rabe KF, Hanania NA, Vogelmeier CF, Cole J, Bafadhel M, et al. Dupilumab for COPD with Type 2 Inflammation Indicated by Eosinophil Counts. *N Engl J Med*. 2023;389(3):205-14. Disponible en: https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2303951?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed
25. Estrada RA, Maselli DJ, Anzueto AR. In COPD with type 2 inflammation despite inhaled triple therapy, dupilumab safely reduced exacerbations. *Ann Intern Med*. 2023;176(9):J102. Disponible en: https://www.acpjournals.org/doi/10.7326/J23-0063?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed
26. Ortega HG, Liu MC, Pavord ID, Brusselle GG, FitzGerald JM, Chetta A, et al. Mepolizumab treatment in patients with severe eosinophilic asthma. *N Engl J Med*. 2014;371(13):1198-207. Disponible en: https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1403290?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20www.ncbi.nlm.nih.gov
27. Deeks ED, Brusselle G. Reslizumab in Eosinophilic Asthma: A Review. *Drugs*. 2017;77(7):777-84. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s40265-017-0740-2>
28. Matera MG, Rogliani P, Calzetta L, Canonica GW, Cazzola M. Benralizumab for the treatment of asthma. *Drugs Today*. 2017;53(12):633. Disponible en: <https://access.portico.org/Portico/auView?auld=ark:%2F27927%2Fpjb7dcwjp6>
29. Keam SJ. Teplizumab: First Approval. *Drugs*. 2023;83(5):439-45. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s40265-023-01847-y>
30. Agusti A. Biologics for COPD—Finally Here. *N Engl J Med*. 2023;389(3):274-5. Disponible en: https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMe2305752?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed
31. Alvarez-Gutiérrez FJ, Blanco-Aparicio M, Casas-Maldonado F, Plaza V, González-Barcala FJ, Carretero-Gracia JÁ, et al. Documento de consenso de asma grave en adultos. Actualización 2022. *Open Respir Arch*. 2022;4(3):100192. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2659663622000388>