



INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA

*UNIVERSIDAD NACIONAL  
AUTÓNOMA DE MÉXICO*

*FACULTAD DE MEDICINA*

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO



**“BIOMARCADORES PARA EL DIAGNOSTICO ENDOTIPICO DEL  
ASMA Y SU TRATAMIENTO”**

**T E S I S**

**PARA OBTENER EL TITULO DE  
ESPECIALISTA EN PEDIATRIA**

**PRESENTA:**

**DRA. JUANA AMANDA PIZAÑA MONTERO**

**ASESOR**

**DR. JOSE G. HUERTA LOPEZ**

**CIUDAD UNIVERSITARIA, CIUDAD DE MÉXICO**

**NOVIEMBRE 2019**



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**“BIOMARCADORES PARA EL DIAGNOSTICO ENDOTIPICO DEL  
ASMA Y SU TRATAMIENTO”**

PRESENTA:

DRA. JUANA AMANDA PIZAÑA MONTERO

## AGRADECIMIENTOS PERSONALES

Me van a faltar páginas para agradecer a las personas que se han involucrado en la realización de este trabajo, sin embargo merecen reconocimiento especial mi Madre y mi Padre que con su esfuerzo y dedicación me ayudaron a culminar mi carrera universitaria y me dieron el apoyo suficiente para no decaer cuando todo parecía complicado e imposible.

Asimismo, agradezco infinitamente a mi Hermano que con sus palabras me hacían sentir orgulloso de lo que soy y de lo que le puedo enseñar.

De igual forma, agradezco a mi Tutor el Dr. Jose G. Huerta Lopez, que gracias a sus consejos y correcciones hoy puedo culminar este trabajo. A mis maestros en especial a la Dra, Mirella Vazquez y al Dr, Enrique Flores que me han visto crecer como persona, y gracias a sus conocimientos hoy puedo sentirme dichoso y contento.

## Tabla de contenido

<b>Resumen</b> .....	1
<b>Abstract</b> .....	2
<b>Introducción</b> .....	3
<b>OBJETIVOS</b> .....	5
Objetivos particulares.....	5
<b>MATERIAL Y METODOS</b> .....	6
<b>Etiología del asma</b> .....	7
<b>Fisiopatología</b> .....	8
<b>Endotipos del asma</b> .....	8
<b>Asma eosinofílica o T2 elevada</b> .....	8
<b>Asma eosinopenica o Th2 baja</b> .....	10
<b>Biomarcadores</b> .....	11
<b>Terapéuticas actuales del asma</b> .....	14
Anti-IL-5.....	16
Anti-IL-4/IL-13.....	18
Anti-IL-13.....	18
Anti-linfopoyetina tímica estromal (TSLP) y anti IL-33 .....	19
<b>Termoplastia bronquial</b> .....	20
<b>Análisis</b> .....	20
<b>Discusión</b> .....	21
<b>REFERENCIAS</b> .....	21



## Resumen

El asma es una de las enfermedades respiratorias crónicas con mayor prevalencia a nivel mundial; la cual no solo con eso, también suele puede llegar a ser severa, crónica e incluso refractaria a los tratamientos estándares para el control del asma (ejemplo corticoesteroides e inmunomoduladores). Sin embargo, el reconocimiento de dos endotipo de asma basados en las características citológicas de la respuesta inmunológica (con alta Celularidad Th2 y de eosinofilos, o bien baja celularidad de las mismas) y de las citocinas producidas han permitido identificar objetivos o dianas terapéuticas específicas para detener la cascada inflamatoria característica del asma. Para lograr dicho cometido se ha echado mano de los anticuerpos monoclonales, que se han diseñado de manera específica para citocinas o receptores involucrados en la inflamación del asma. Esto constituye la base de la terapéutica biológica del asma y la herramienta más actual para el tratamiento y control del asma severa y refractaria a los tratamientos convencionales.

Palabras clave: Asma, tratamiento, fisiopatología.

## **Abstract**

Asthma is one of the most worldwide prevalent chronic respiratory diseases; that usually can become severe, chronic and even refractory to standard treatments for asthma control (ej. corticosteroids and immunomodulators). However, the recognition of two asthma endotypes based on the cytological characteristics of the immunological response (with high Th2 Cellularity and eosinophils, or low cellularity of Th2) and of the cytokines produced have made it possible to identify specific therapeutic targets to stop the inflammatory cascade characteristic of asthma. To achieve this task, monoclonal antibodies have been used, which have been specifically designed for cytokines or receptors involved in asthma inflammation. This forms the basis of the biological therapy of asthma and the most current tool for the treatment and control of severe asthma and refractory to conventional treatments.

Key words: Asthma, treatment, pathophysiology, biomarkers, th2.

## **Introducción**

El asma es considerada como un conjunto de condiciones heterogéneas con condiciones clínicas caracterizadas por una inflamación crónica de las vías aéreas inferiores que varían en su severidad, instalación, factores de riesgo, desencadenantes, respuesta al tratamiento, genética o historia natural. Sin embargo, en la actualidad se sabe que esto es más complejo que una sola inflamación; por lo que las *NIH Guidelines* la define como un desorden inflamatorio crónico de las vías aéreas en la cual diversas células y elementos celulares juegan un papel; dentro de las cuales se consideran en particular a los mastocitos, eosinófilos, linfocitos T, macrófagos, neutrófilos y células epiteliales. Incluso en individuos susceptibles la inflamación puede causar episodios recurrentes de sibilancia, disnea, opresión en el pecho y tos con una particular agravación en la noche o por las mañanas. Dichos episodios generalmente están asociados con un flujo de aire extendido pero variable y una obstrucción que a menudo es reversible ya sea espontáneamente o con el empleo de algún tratamiento. La inflamación también causa un incremento en la hiperreactividad bronquial.<sup>(1)</sup> Dicha definición es muy similar a la que emite la GINA en el 2019.<sup>(2)</sup>

Actualmente, el asma es la enfermedad respiratoria crónica con mayor prevalencia a nivel mundial y ocupa el segundo lugar en la prevalencia de enfermedades pulmonares obstructivas crónicas.<sup>(3)</sup>

### **Asma severa y de difícil control**

Podemos tomar en consideración la definición de asma severa como lo señalan las guías ERS/ATS, que apuntan que los pacientes con asma severa son aquellos que han sido tratados por más de tres meses por un especialista en asma sin lograr un control adecuado de la misma.<sup>(4)</sup> Que acorde a lo señalado por la guía de la GINA señala que se considera en descontrol el asma cuando se presentan las siguientes condiciones<sup>(2)</sup>:

-Síntomas de asma diurnos más de dos veces por semana

-Al menos una noche sin dormir a la semana derivado de la presencia de los síntomas

-Limitación de actividad física provocado por el asma

-Empleo de medicación para calmar los síntomas del asma más de dos veces por semana.

Lo cual excluye a los pacientes con un pobre control derivado de una falta de adherencia al tratamiento, comorbilidades no tratadas o resueltas o una técnica inadecuada para el proceso de inhalación.<sup>(5)</sup>

Adicionalmente esta se presenta típicamente posterior a los 6 años de edad y requiere altas dosis de corticoesteroides, leucotrienos o beta-agonistas por más de un año de empleo. O bien el uso de corticoesteroides sistémicos al menos la mitad del último año de tratamiento y aun así permanece el asma sin un control adecuado.<sup>(5)</sup> Siendo el primer paso en el diagnóstico el descartar alguna otra enfermedad que mimetice con el asma como podría ser: infecciones respiratorias virales recurrentes, fibrosis quística, tuberculosis, deficiencia inmunológica congénita o adquirida, enfermedad pulmonar intersticial, discinesia ciliar primaria, anillos vasculares, masas mediastinales o lesiones carcinoideas endobronquiales, bronquiolitis obliterante, recurrente microaspiración, enfermedad cardíaca congénita, neumonitis hipersensitiva o respiración disfuncional.<sup>(6)</sup>

En cuanto a la evaluación se debe siempre considerar el uso de la espirometría estandarizada acorde a los criterios ATS.<sup>(7)</sup> La cual debe realizarse con un broncodilatador de corta duración como puede ser el sulfato de albuterol, esto con el fin de evaluar la reversibilidad del broncoespasmo; siendo de especial interés durante este estudio la evaluación del FEV1 y la razón FEV1/FVC.<sup>(8)</sup>

## OBJETIVO GENERAL

Describir los biomarcadores y tratamiento para los endotipos del asma.

### Objetivos específicos

- 1) Describir la etiología del asma
- 2) Identificar los endotipos del asma y sus características moleculares
- 3) Identificar y describir los biomarcadores existentes para el diagnóstico de los endotipos del asma.
- 4) Describir los tratamientos moleculares existentes para cada endotipo del asma

## MATERIAL Y METODOS

### Búsqueda de artículos

Para llevar a cabo la presente revisión se realizó una búsqueda en los buscadores de Pubmed y Google Escolar; los cuales incluyen los resultados de buscadores como Dialnet y Scielo.

La búsqueda incluyó artículos en inglés y español. Para lo cual se emplearon las palabras de: “asma, biomarcadores, diagnóstico, tratamiento, endotipos, tratamiento molecular.”

### Criterios de inclusión

Se buscaron artículos recientes de cuando mucho 10 años de antigüedad; se incluyeron principalmente artículos de experimentación ciego y doble ciego para los tratamientos; para los biomarcadores diagnósticos se busco y dio prioridad a estudios biomédicos que hayan participado o hayan sido diseñados como proyectos de comparación.

Por ultimo para para la etiología se emplearon estudios de revisión y estudios epidemiológicos para obtener los reportes sobre la epidemiología mundial y nacional.

## **Etiología del asma**

La causa específica del asma aún permanece desconocida, pero se ha identificado factores genéticos y ambientales asociados al desarrollo de la enfermedad. Sin embargo, se ha probado que la genética solo juega un rol en el desarrollo de la enfermedad entre un 35-95% de los casos.<sup>(9)</sup> Esto se debe a que se han identificado una gran abanico de posibilidades de genes participes en el desarrollo de la enfermedad; además debe sumarse la presencia de variaciones epigenéticas que afectan la traducción en los pacientes asmáticos.<sup>(10)</sup>

Uno de los principales contrapesos para aceptar a la genética como la principal etiología del asma son los estudios realizados en gemelos asmáticos, donde no existe el mismo cuadro clínico pese a la concordancia genética.<sup>(11)</sup> Sin embargo hasta el momento podemos rescatar un locus que se ha encontrado consistente entre los pacientes asmáticos que es el “17q21” de donde se han asociado 4 genes principales: ORMDL3, GSMDB, ZPBP2 e IKZF3; cuyas variaciones generan alteraciones en el retículo endoplásmico favoreciendo los procesos inflamatorios.<sup>(12)</sup>

Adicionalmente se ha asociado otros genes participantes en el desarrollo del asma, mismos que han sido agrupados de la siguiente manera<sup>(1)</sup>:

-Atopia: HLAG, FCR1A, CD23, OPN3/CHML, CYF1P2, IL4, IL4RA, IL12, IL13, GATA3, STAT5, STAT6, TBX21, PHF11, IRAKM.

-Epiteliales: IRAKIM, TLR2, TLR4, CD14, GSTP1, GSTMI1,3,5, GSTT

-Eosinofilos: MYB, WDR36, ILR1RL1, IL33

-De respuesta tisular: ADAM33, UPAR, NPSR1, IRAKM, IL13, COL29A1, TNC

-Función de barrera: FLG, SPINK5, CTNNA3, C11orf30, COL29A1, PNEDRIN, IL13

En cuanto a las variaciones epigenéticas son menos los hallazgos, estos se limitan a un incremento en la metilación del DNA asociado al tabaco y a la herencia materna, así como modificaciones en las histonas de las células T.<sup>(13, 14)</sup> Entre

otros factores marcados como etiología del asma se encuentran el microbioma, cambios metabólicos, cambios en la dieta, exposición a químicos, estrés y cambios en las concentraciones de vitaminas (particularmente vitamina D).<sup>(15, 16)</sup>

## **Fisiopatología**

La mayoría de los pacientes asmáticos presentan algo denominado endotipo tipo 2 o inflamación mediada por linfocitos tipo Th2 y asociado a la secreción de citocinas como IL-4 e IL-5; así como a la participación de células entre las que destacan los mastocitos y los eosinófilos. Por otro lado existe una patología asociada a un perfil de Th2 bajo o denominado T2 bajo.<sup>(1)</sup>

## **Endotipos del asma**

En la actualidad se ha descrito que el asma severa puede ser clasificada en dos endotipo que presentan características fisiológicas y clínicas diferentes; esto derivado de la concentración de eosinófilos presentes en sangre. Por lo que los endotipo son de una alta concentración de eosinófilos y aquellos pacientes que presentan una baja o nula concentración de dichas células.<sup>(17)</sup>

Dicha diferenciación se debe directamente a la actividad de los linfocitos Th2 y las células linfoides de actividad innata (ILC2).<sup>(17)</sup>

## **Asma eosinofílica o T2 elevada**

En particular la IL-25, IL-33 y la linfopoyetina tímica estromal (TSLP) han sido identificadas como las desencadenantes de la activación de la respuesta inflamatoria Th2 en el asma; por lo que estas tres moléculas han sido denominadas alarminas.<sup>(18)</sup> Estas en particular son secretadas ante la presencia de infecciones virales, contaminación y algunos alérgenos; por lo cual el

mecanismo de activación se da posterior a la presentación del alérgeno por las células dendríticas y Natural Killer (NK) ante las células-derivadas-epiteliales que son aquellas que secretan las alarminas.<sup>(19)</sup> Lo que conlleva a la secreción de la IL-4, que es la responsable de la diferenciación de linfocitos naive (Th0) en Th2.<sup>(20)</sup>

Según un estudio realizado en el esputo de pacientes con asma, este tipo de endotipo se presenta hasta en un 55% de los pacientes asmáticos.<sup>(21)</sup> Por lo que se ha descrito que en pacientes con este tipo de endotipo se presenta una concentración de ciertas interleucinas elevada (IL-5, IL-13, IL-25, IL-33), de las cuales algunas son sintetizadas principalmente por células Th2 e ILC2 (IL-5, IL-13). Ya que se ha demostrado un incremento en la activación del regulador de transcripción GATA-3.<sup>(22)</sup>

La elevación en la síntesis de las interleucinas asociadas a los linfocitos Th2 desencadenan un aumento en la producción de inmunoglobulina E (IgE) y subsecuentemente la activación de células mastoides (ckit-SCF). Estas a su vez desencadenan un aumento en el reclutamiento de eosinófilos; mientras que la IL-13 genera en el músculo una hiperrespuesta y remodelaje de la arquitectura.<sup>(23)</sup> Por otro lado las células mastoides inician una secreción de prostaglandina D2 que es capaz de estimular a una fase reactiva, al igual que activa basófilos y eosinófilos mediante la activación de receptores quimio atrayentes (CRTH2).<sup>(22, 24)</sup>

Además la activación de células mastoides también desencadena la producción de mediadores que incitan la contracción del músculo liso, aumenta la infiltración de eosinófilos y exacerbación de la respuesta inflamatoria que involucra la activación de una cascada de interleucinas (IL-3, IL-4, IL-5 e IL-9).<sup>(22, 24)</sup>

Este tipo de respuesta inflamatoria es perpetuada gracias a que las células ILC2 pulmonares también son capaces de producir IL-4 en presencia de IL-25 e IL-33.<sup>(25)</sup>

## **Asma eosinopenica o Th2 baja**

Contrario a lo que sucede con el endotipo de Th2 elevado, el endotipo T2 bajo no se entiende aun de manera clara ya que no se han encontrado marcadores de activación específicos o no es detectable la concentración de eosinofilos.<sup>(26)</sup> Lo que si se ha descrito en este endotipo es la marcada presencia de una inflamación neutrofilica o paucigranulocitica derivado de la activación de los linfocitos Th1 en conjunto o no de Th17 con la consecuente liberación de IFN- $\gamma$  e IL-17.<sup>(24, 27)</sup> Esto conlleva a que su perfil de citocinas se integra principalmente por TNF- $\alpha$ , IL-1b, IL-6, IL-8 y la familia de la IL-12.<sup>(24, 27)</sup> Los estudios que han señalado la participación en este endotipo por parte de los linfocitos Th 17 han señalado que también se IL-17A, IL-17F, IL21 e IL-22; sin embargo estos hallazgos se han limitado principalmente en el área bronquial de pacientes con asma severo hasta el momento de la autopsia.<sup>(28)</sup>

Aunque es de resaltar que la presencia de IL-17 podría explicar la resistencia a los corticoesteroides, hipersecreción mucosa y obstrucción de la vía aérea consecuencia de las mismas alteraciones presentadas.<sup>(29)</sup> Adicionalmente, también se ha señalado que los niveles de concentración sérica IL-17 detectable en suero de los pacientes asmáticos está en una relación directamente proporcional con la severidad de la enfermedad.<sup>(30)</sup>

Como se mencionaba el conocimiento de dicho endotipo es escaso, pero otros estudios apuntan a que la presencia de las células linfocíticas Th17 promueven la infiltración neutrofilica en el asma severa.<sup>(31)</sup> Pese a estos hallazgos hay estudios que señalan que este endotipo de asma resulta ser refractaria al tratamiento con anti-IL-17.<sup>(32)</sup>

Esto deriva en que la presentación clínica de este endotipo se caracteriza por una baja respuesta a los corticoesteroides, falta de cuadros alérgicos y una instauración tardía de la enfermedad.<sup>(26)</sup>

Endotipos	Th2 alto	Th2 bajo
Células predominantes	Eosinofilos	Neutrófilos y paucigranulocito
Epitelio	TSLP, IL-33	IL-8, IL-23
Neutrófilos		Proteasas, ROS
Eosinofilos/ células mastoides	IL-4, IL-5, IL-9, PGD2	
Th1		IFN- $\gamma$ , IL-17, IL-22
Th2	IL-4, IL-5, IL-9, IL-13, PGD2	
Th17		IL-17, IL-22, IL-23, CXCR2
ILC	ILC2-IL-4, IL-5, IL-13, IL-9, Areg	ILC1, ILC3, IL-17, IL-22
FeNO	>27 ppb	

Tabla 1. Características de los endotipo asmáticos. Modificada de Huang.<sup>(26)</sup>

## Biomarcadores

En la actualidad el estudio de los biomarcadores para el diagnóstico fenotípico del asma han cobrado un papel preponderante ya que estos facilitan la identificación de las vías de la patogénesis activadas, permiten predecir la respuesta a los tratamientos, mejoran el monitoreo de la respuesta al tratamiento empleado o permiten identificar el riesgo de progresión de la enfermedad.<sup>(33)</sup>

Dentro de los principales biomarcadores empleados para el diagnóstico y control del asma tipo Th2 o eosinofílica se encuentra la fracción de óxido nítrico exhalado (FeNO), concentración sérica de la IgE, concentración de eosinofilos en sangre y esputo y periostina sérica.<sup>(34)</sup>

La evaluación del FeNO es una técnica no invasiva que sirve como indicador de la inflamación mediada por IL-13 y la respuesta que se obtendrá en la inflamación respiratoria con el uso de corticoesteroides.<sup>(35)</sup> Esto porque la IL-13 tiene un papel en la activación de la óxido nítrico sintasa, que favorece la producción del óxido nítrico.<sup>(36)</sup> Derivado de lo anteriormente expuesto es un claro indicador del asma tipo Th2 y no del asma en general; sin embargo, entre sus desventajas se encuentra que la producción de óxido nítrico también se ve afectada por la edad, etnicidad, dieta, infecciones virales y el tabaquismo.<sup>(37)</sup>

Por otro lado la concentración de IgE específica para alérgenos es central para la identificación de procesos atópicos del asma; sin embargo, derivado de que esta también se ve elevada ante procesos atópicos, su uso es específico para dos situaciones: I) estimar la dosis óptima del anticuerpo anti-IgE (omalizumab)<sup>(38)</sup> y para acompañar otros biomarcadores o estudios de imagen para la valoración del asma.<sup>(39)</sup>

La concentración de eosinófilos es por mucho una de las principales herramientas diagnósticas y de seguimientos que se tienen; ya que el endotipo de asma Th2 se caracteriza por un incremento de la concentración de eosinófilos que participan en el proceso inflamatorio de la enfermedad.<sup>(39)</sup> Si bien hasta el momento no se tiene un punto de corte para establecer valores normales de eosinófilos en esputo o sangre para asociarlo a un endotipo asmático; un conteo de 2-3% de eosinófilos o una concentración alrededor de 300 células/ $\mu$ L se asocia directamente con el endotipo Th2 del asma.<sup>(40)</sup> Aunque si hay estudios que apuntan a que una concentración superior a 3% es un claro indicador del endotipo, ya que pacientes con una concentración  $\geq 4\%$  presentan alrededor de un 50% de exacerbación del asma severa.<sup>(41)</sup>

En cuanto a la periostina, esta es una proteína de la matriz celular inducida por IL-13 e IL-4 y que es secretada por células epiteliales del bronquio y que puede ser detectada en sangre.<sup>(42)</sup> Además de que su síntesis se ha asociado con el remodelamiento de las vías aéreas, fibrosis subepitelial, reclutamiento eosinófilos y regulación de la producción de moco por las células caliciformes.<sup>(43)</sup> Por lo que la

cuantificación de la periostina se reconocido como útil para identificar pacientes con asma severa descontrolada y aquellos susceptibles a los tratamientos anti-IL-13 (lebrikizumab).<sup>(44)</sup>

Similar a lo acontecido en el tema de la fisiopatología de los endotipo, no existen biomarcadores completamente definidos para el diagnóstico del asma T2.<sup>(34)</sup> Por lo que en la actualidad los biomarcadores se limitan a la citometria de flujo para el esputo, conteo de eosinofilos en sangre periférica, FeNO y los niveles séricos de IgE. Sin embargo la correlación que guardan con la severidad del cuadro se limita a una  $r=0.78$ ,  $0.75$ ,  $0.65$  y  $0.65$  respectivamente.<sup>(45)</sup>

A continuación comentaremos algunos de los biomarcadores que aún se encuentran en desarrollo y validación. El primero de estos es YKL-40 que es una proteína tipo citinasa que se encuentra circulante en sangre y tejido pulmonar; esta proteína se ha encontrado en relación con los índices de severidad de asma y el riesgo de exacerbación.<sup>(46)</sup> Estudios de cohorte han señalado que los pacientes con altos niveles de YKL-40 se encuentran más susceptibles de un rápido detrimento de la función pulmonar; mientras que en población pediátrica los altos niveles de YKL-40 mantienen una ligera relación con los niveles altos de FeNO ( $r=0.48$ ), neutrofilia sérica ( $r=0.63$ ) y con el remodelaje de la vía aérea ( $r=45$ ).<sup>(47)</sup> Sin embargo, existen estudios que no han logrado probar dichas relaciones.<sup>(48)</sup>

Otro biomarcador que aún se encuentra en fase experimental es la detección de bromotirosina en orina, el cual además resulta ser un método no invasivo y que se ha relacionado directamente con el endotipo T2 y la respuesta a esteroides. La bromotirosina es un producto estable resultante del estallido respiratorio de eosinofilos y su degranulación, el cual es eliminado mediante la orina.<sup>(49)</sup> Dicho marcador ha probado tener una relación con la exacerbación del asma en niños y que en conjunto con un FeNO incrementado y el conteo de eosinofilos en esputo puede ser una combinación que sirve de predictor de la respuesta a los corticoesteroides.<sup>(50)</sup>

## Terapéuticas actuales del asma

Todo paciente con un asma que ha resultado ser refractaria a los tratamientos convencionales y que por lo tanto se encuentra como un asma fuera de control son en esencia el principal grupo en el cual se debe emplear las terapéuticas más emergentes para el control del asma. Para lo cual se eligen objetivos biológicos basados en las moléculas, citocinas o receptores asociados a cada endotipo del asma.<sup>(26)</sup> Estos tratamientos están basados en la formación de anticuerpos monoclonales.

Entendamos primero que un anticuerpo es una glicoproteína que pertenece a la superfamilia de Ig secretada por los linfocitos B y cuyo papel es identificar y neutralizar antígenos u organismos ajenos al cuerpo. Los anticuerpos están integrados por dos cadenas pesadas y dos cadenas ligeras, además en base de estas cadenas se pueden sub agrupar; pero en caso específico de un anticuerpo monoclonal este corresponden a la IgG o  $\gamma$ -globulina. Sin embargo lo que le define específicamente como un anticuerpo monoclonal es que siempre son obtenidos de la misma clona de Linfocitos B; por lo que el sitio de unión al antígeno (Fab) formado por la región hipervariable de la cadena ligera y pesada es único y solo reconoce de manera específica a cierta secuencia proteica que identifica al antígeno.<sup>(51)</sup>

Dichos anticuerpos fueron el resultado del trabajo de los doctores Jerne, Kohler y Milstein que en 1975 describieron por primera vez la formación de anticuerpos monoclonales en modelos murinos partiendo de hibridomas.<sup>(52)</sup> Y posteriormente a finales de los años 1980's se presentó el sufijo -omab para indicar los anticuerpos monoclonales de origen murino; empero, presentaban un alto índice de reacciones alérgicas y una vida media menor que los anticuerpos humanos.<sup>(53)</sup> Por lo que se realizó posteriormente anticuerpos monoclonales quimera de ratón-humano y que se asemejan 65% a la estructura de las IgG humanas lo que permitió reducir las inmunogenicidad de dichos anticuerpos y son las estructuras que actualmente empleamos para tratamiento biológico.<sup>(54)</sup>

## Anti-inmunoglobulina E

-Omalizumab: Es un anticuerpo IgG1 anti-IgE recombinante monoclonal obtenido mediante un modelo murino humanizado que se une a la región Fc de la IgE, lo cual evita que dicha inmunoglobulina se una a los receptores celulares de las células eosinófilas, mastocitos y basófilas en su receptor Fc-épsilon-RI. <sup>(55)</sup> Su acción involucra también la acción selectiva sobre el locus C-epsilon-3 que es el dominio específico del receptor comentado.<sup>(56)</sup> Lo cual inhibe la liberación de mediadores inflamatorios asociados a la respuesta inflamatoria de las alergias y la exacerbación del asma.<sup>(57)</sup>

En la clínica su uso se ha enfocado en el manejo de asma moderada a severa mediada por Ig-E y más recientemente en la urticaria crónica; su uso está autorizado desde el 2003 en Estados Unidos y Europa, y para la urticaria desde el 2014.<sup>(58)</sup>

Su dosis varía y es ajustada en función de la concentración sérica de la IgE y el peso de los pacientes. Para Estados Unidos la concentración ideal de IgE debe encontrarse entre 30-700 UI/ml y en Europa debe ser menor a 1300 UI/ml en menores de 12 años y en niños mayores de 12 años es permitido hasta 1500 UI/ml.<sup>(59)</sup> Su administración es subcutánea con una absorción sistémica lenta con un máximo de concentración sérica entre las 7-8 horas posterior a su administración, con una vida media de 26 días.<sup>(60)</sup>

Un metanálisis que incluyó 3429 pacientes entre 5 y 79 años en 8 estudios doble ciego, con control de placebo se mostró que el omalizumab reduce la exacerbación de los síntomas del asma, el uso de medicamento de rescate y el uso de corticoesteroides.<sup>(61)</sup> Otros estudios han mostrado que su uso mejora la calidad de vida de los pacientes, mejora de un 1 segundo en la FEV1, prevención de la exacerbación del asma estacional en población asmática urbana tanto en niños con asma severa y no alérgica.<sup>(62, 63)</sup>

En la actualidad la dosis estandarizada es de 0.016 mg/kg por unidad de IgE cada 4 semanas. Sus efectos secundarios son mínimos ya que solo se presentó anafilaxia en 0.1-0.2% de los pacientes en los que se estudió.<sup>(64)</sup>

### Anti-IL-5

El tratamiento dirigido en contra de la IL-5 se divide en dos grupos: bloqueo de la IL-5 (mepolizumab y reslizumab) o bloqueo del receptor de IL-5 (benralizumab); teniendo que ambos grupos han demostrado reducción en la concentración sérica de eosinofilos y mejora en el control del asma.<sup>(26)</sup>

-Mepolizumab: Inmunoglobulina G1 recombinante (Ig1GK) monoclonal originado para tratar pacientes con asma severa. Su función es prevenir la interacción de IL-5/IL5-R $\alpha$  en la superficie de los eosinofilos afectando la liberación de nuevos eosinofilos y su crecimiento.<sup>(65)</sup> En el 2015 fue aprobado como opción terapéutica de mantenimiento para el asma eosinofílica severa en pacientes de 12 años o más y más recientemente en población mayor de 6 años. La dosis recomendada es de 100 mg para mayores de 12 años y 40 mg para menores entre 6 y 11 años; ambos administrados vía subcutánea.<sup>(65)</sup> Su uso se ha relacionado con mejoramiento en la calidad de vida y reducción de las exacerbaciones<sup>(66)</sup> Mientras que la recuperación del FEV se da de manera gradual con el uso del mepolizumab durante un año.<sup>(67)</sup> Por lo que la valoración de su uso o sustitución en un esquema de tratamiento debe darse anualmente; ya que también se ha demostrado que favorece el uso de glucocorticoides de manera significativa.<sup>(68)</sup> Sus efectos de reducción en la población de eosinofilos se logra desde la primer dosis y se mantiene dicha respuesta hasta por 8 semanas.<sup>(69)</sup> La dosis recomendada actualmente es de 100 mg administrada vía subcutánea cada 4 semanas, además de ser la aprobada por la FDA y de uso para mayores de 12 años. Los efectos secundarios que se le han encontrado son los eventos de hipersensibilidad que se pueden presentar, lo que incluye anafilaxia, angioedema y broncoespasmo.<sup>(64)</sup>

-Reslizumab: Es un anticuerpo monoclonal humanizado IG4 que realiza un bloqueo en la IL-5 evitando su unión con su receptor.<sup>(26)</sup> Siendo que se ha estudiado su efecto a dosis que van de 0.03m mg/kg hasta 1 mg/kg en pacientes con asma persistente o crónica en administración subcutánea.<sup>(70)</sup> Este anticuerpo alcanza su concentración máxima a las 6.9 horas después de su administración con una actividad biológica hasta de 120 días cuando se emplea la dosis de 1 mg/kg; mientras que su eliminación media se da entre los 24.5 y 30.1 días.<sup>(71)</sup> Los estudios han demostrado que una dosis de 3 mg/kg cada 4 semanas es suficiente para eliminar las exacerbaciones con asma eosinofílica que se encuentran con un control inadecuado; reduciendo 59% más las exacerbaciones que el placebo; además, las exacerbaciones que llegan a requerir hospitalización bajo el uso de reslizumab se dan en una incidencia no significativa.<sup>(72)</sup> La mejora en el FEV1 se presentó tras 16 semanas de tratamiento a la dosis de 3 mg/kg cada 4 semanas; aunque sus efectos en la mejora pulmonar son evidentes desde la 4 semana y se pueden mantener hasta por 52 semanas.<sup>(72, 73)</sup> Ahora bien la dosis recomendada actualmente es de 3 mg/kg administrado vía intravenosa cada 4 semanas. En cuanto a sus efectos secundarios, estos aún permanecen como confidenciales; sin embargo, se ha descrito que un promedio de 0.3% de los pacientes llegan a presentar reacciones anafilácticas.<sup>(64)</sup>

-Benralizumab: Es un anticuerpo humanizado monoclonal que va en contra de los receptores IL-5, de manera más específica contra su subunidad  $\alpha$  de los eosinófilos y basófilos causando una rápida depleción en la concentración de los eosinófilos en reacciones dependientes de citotoxicidad e incluso reduce la concentración de eosinófilos en médula ósea y esputo.<sup>(74)</sup> Este anticuerpo fue aprobado para su uso por la FDA en noviembre del 2017 y solo autorizado para pacientes mayores de 12 años e indicado para pacientes con asma severa de endotipo eosinófilo. Es capaz de disminuir las exacerbaciones asmáticas en un 40% hasta por 12 semanas después de una única dosis administrada en el arribo de urgencias de los pacientes asmáticos.<sup>(74)</sup> La dosis que se ha establecido para su uso es de 30 mg administrados vía subcutánea cada 4 semanas por tres dosis y posteriormente cada 8 semanas. Se han reportado casos de anafilaxia,

angioedema y broncoespasmos, sin conocer la estadística exacta de estos eventos.<sup>(64)</sup>

Una revisión sistemática de tipo Cochrane evaluó 13 estudios que incluían en total 6000 pacientes tratados con mepolizumab, reslizumab y benralizumab; disminuyendo las exacerbaciones en un 50% y mostrando acción broncodilatadora al pasar el FEV1 de 0.08 a 0.11 L.<sup>(75)</sup>

### Anti-IL-4/IL-13

-Dupilumab: Anticuerpo humanizado monoclonal que se une a la subunidad  $\alpha$  del receptor de la IL-4, IL-4R; lo cual genera una inhibición en la cascada desencadenada por la IL-4 e IL-13 que conlleva a una reducción del 40% en la producción de la IgE.<sup>(76)</sup> Se ha reportado que con el empleo de dosis entre 100 y 300 mg se ve reducción en las exacerbaciones del asma severo y mejora los biomarcadores asociados al endotipo 2; esto de manera independiente de la producción o concentración de eosinófilos en sangre.<sup>(77, 78)</sup> Sin embargo, una de las cuestiones que ha limitado su uso y estudio es que su farmacocinética logra un modelo no lineal tras su administración subcutánea; ya que un aumento de 8 veces la dosis induce un aumento en la concentración sérica de 30 veces.<sup>(79)</sup> Lo que si se ha podido establecer es como lograr la meseta en su concentración sérica tras 16 semanas de administración; para lo cual es necesario seguir un esquema iniciado por una dosis de 600 mg y una dosis de 300 mg cada dos semanas. Mientras que tras la suspensión de su administración se abate su concentración sérica a niveles no detectados después de 13 semanas de que se detuvo su uso.<sup>(80)</sup> La dosis estandarizada para su uso en la actualidad es de 400-600 mg vía subcutánea como única dosis, seguida de 200-300 mg subcutánea cada 2 semanas.<sup>(64)</sup>

### Anti-IL-13

Como se mencionó previamente, en la actualidad conocemos el papel de la IL-13 en la Fisiopatología del asma; en base de ello se ha convertido en un potencial blanco terapéutico para el control del asma. Derivado de dichas investigaciones se

han desarrollado tres anticuerpos monoclonales para detener las funciones de la IL-13.<sup>(26)</sup>

-Lebrikizumab: Es un anticuerpo monoclonal anti-IL-13 de tipo IgG4 que es capaz de bloquear el sitio de unión de IL4R $\alpha$  interfiriendo directamente en la acción de la IL-4 y la síntesis de IL-13.<sup>(81)</sup> Su uso ha mostrado en estudios Fase II y IIb la reducción del FeNO, CCL13 y CCL17 en comparación con el uso de in placebo; además de que una sola dosis logra mantener dicho efecto hasta por 20 semanas, excepto de CCL17. Sin embargo, los resultados de eficacia y seguridad aún no se encuentran disponibles.<sup>(82)</sup> Aunque cabe señalar que existen estudios fase II que ya han terminado y señalan que no hay resultados consistentes en el control del asma al usar lebrikizumab.<sup>(83)</sup>

-Tralokinumab: Es un anticuerpo monoclonal que inhibe la acción de la IL-13 al unirse a esta última y evitar que se una sus receptores IL-13R1 $\alpha$ 1 e IL-13R1 $\alpha$ 2; evitando que se activen los procesos inflamatorios relacionados con la fibrosis.<sup>(84)</sup> El problema es que estudios en fase dos no se ha observado una mejora en el control de los síntomas del asma en comparación de un placebo<sup>(85)</sup>. Además, similar a lebrikizumab existen estudios fase tres que señalan que el medicamento realmente no aporta ninguna diferencia significativa al tratamiento o medicamentos actuales para el control del asma.<sup>(86)</sup>

-Anrukinzumab: También denominado IMA-638 es un anticuerpo IgG1 que se une a la IL-13 impidiendo que se una a los receptores IL-4R $\alpha$ ; sin que afecte la activación de los receptores IL-13R1 $\alpha$ 1 e IL-13R1 $\alpha$ 2. Debido a estas características también se ha evaluado su eficacia en el tratamiento de la colitis ulcerativa, sin lograr una mejora significativa tanto en esta enfermedad como en el asma en comparación con el uso de un placebo.<sup>(87)</sup>

### Anti-linfopoyetina tímica estromal (TSLP) y anti IL-33

Estos son considerados como de los blancos terapéuticos más nuevos en ser abordados para el control del asma severa o refractaria. Esto porque el TSLP es una citocinas que potencia la respuesta inmune T2.<sup>(26)</sup>

-Tepezelumab: Es un anticuerpo monoclonal IgG2 que se une a TSLP inhibiendo su adherencia a su receptor específico en las células dendríticas y las células linfoides innatas evitando la producción de IL-5, IL-4 e IL-13 y la cascada del endotipo asmático T2. Actualmente se encuentra en estudios de fase II en los que se ha reportado que es capaz de reducir la exacerbación de los síntomas y el conteo eosinófilos en un 62% a dosis bajas, 71% en dosis medias y 66% en dosis altas; esto en comparación al año previo de los pacientes estudiados.<sup>(88)</sup>

-Daclizumab: Traba uniéndose a la cadena  $\alpha$  del IL-2R inhibiendo la activación linfocitaria. Hasta el momento solo se ha reportado un estudio con mejora en la FEV en 115 pacientes con asma de moderada a severa.<sup>(89)</sup>

### **Termoplastia bronquial**

En el 2010 la FDA aprobó el sistema de termoplastia bronquial Alair para el tratamiento del asma persistente y severa de uso exclusivo en mayores de 18 años en los cuales no hay un adecuado control aun con corticoesteroides inhalados agonistas-beta de larga duración. La termoplastia bronquial consiste en un procedimiento endoscópico que apunta a la remodelación de las vías respiratorias mediante la aplicación de energía de radiofrecuencia controlada por temperatura en la pared de la vía aérea.<sup>(90)</sup> Dicho tratamiento consta en tres sesiones espaciadas por 20 días entre cada una, lo que reduce la inflamación y la contracción del músculo liso.<sup>(91)</sup>

### **ANALISIS**

El uso de nuevas estrategias terapéuticas, basadas en el estudio molecular y mediante marcadores bioquímicos para identificación del asma, ha revolucionado el curso de la misma enfermedad, ya que estas técnicas permiten un control más específico de la enfermedad, disminuyendo las exacerbaciones, así como generando un mayor control y prevención de la misma.

### **DISCUSION**

El asma como enfermedad afecta a una cantidad considerable de la población infantil y juvenil, el desarrollo de nuevos tratamientos, basados en la fisiopatología y el sitio de acción de los biomarcadores pretende obtener una resolución más eficaz de los cuadros agudos, y un control preventivo, sin embargo respecto a este

ultimo punto no todos los medicamentos han mostrado una gran efectividad en cuanto al control a largo plazo, por lo que su utilidad permanece en estudio

## CONCLUSIONES

El advenimiento de los descubrimientos de los endotipo asmáticos en base a su comportamiento molecular ha brindado una oportunidad para el desarrollo de nuevas estrategias de tratamiento farmacológico denominado tratamiento biológico al ser anticuerpos monoclonales específicos directos contra las moléculas que originan la cascada del proceso asmático. Por lo que el abordaje y estudio de los pacientes en base de su endotipo es una gran herramienta que se posee actualmente para el control del asma severa, crónica o refractaria al tratamiento convencional.

## REFERENCIAS

1. Mims JW. Asthma: definitions and pathophysiology. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2015;5 Suppl 1:S2-6.
2. GINA. Global strategy for asthma management and prevention (2019 update). <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2019/06/GINA-2019-main-report-June-2019-wms.pdf2019>.
3. Loureiro CC, Amaral L, Ferreira JA, Lima R, Pardal C, Fernandes I, et al. Omalizumab for Severe Asthma: Beyond Allergic Asthma. *Biomed Res Int.* 2018;2018:3254094-.
4. Fan-Chung K, Wenzel SE, Brozek JL, Bush A, Castro M, Sterk PJ. "International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma." Kian Fan Chung, Sally E. Wenzel, Jan L. Brozek, Andrew Bush, Mario Castro, Peter J. Sterk, Ian M. Adcock, Eric D. Bateman, Elisabeth H. Bel, Eugene R. Bleeker, Louis-Philippe Boulet, Christopher Brightling, Pascal Chanez, Sven-Erik Dahlen, Ratko Djukanovic, Urs Frey, Mina Gaga, Peter Gibson, Qutayba Hamid, Nizar N. Jajour, Thais Mauad, Ronald L. Sorkness and W. Gerald Teague. . *Eur Respir J.* 2018;52(1).

5. Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL, Bush A, Castro M, Sterk PJ, et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *Eur Respir J.* 2014;43(2):343-73.
6. Ramratnam SK, Bacharier LB, Guilbert TW. Severe Asthma in Children. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2017;5(4):889-98.
7. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A, et al. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J.* 2005;26(2):319-38.
8. Bacharier LB, Strunk RC, Mauger D, White D, Lemanske Jr RF, Sorkness CA. Classifying asthma severity in children: mismatch between symptoms, medication use, and lung function. *American journal of respiratory critical care medicine.* 2004;170(4):426-32.
9. Ober C, Yao TC. The genetics of asthma and allergic disease: a 21st century perspective. *Immunol Rev.* 2011;242(1):10-30.
10. Harb H, Renz H. Update on epigenetics in allergic disease. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;135(1):15-24.
11. Skadhauge LR, Christensen K, Kyvik KO, Sigsgaard T. Genetic and environmental influence on asthma: a population-based study of 11,688 Danish twin pairs. *Eur Respir J.* 1999;13(1):8-14.
12. Bunyavanich S, Schadt EE. Systems biology of asthma and allergic diseases: a multiscale approach. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;135(1):31-42.
13. Yick CY, Zwinderman AH, Kunst PW, Grunberg K, Mauad T, Dijkhuis A, et al. Transcriptome sequencing (RNA-Seq) of human endobronchial biopsies: asthma versus controls. *Eur Respir J.* 2013;42(3):662-70.
14. Himes BE, Jiang X, Wagner P, Hu R, Wang Q, Klanderman B, et al. RNA-Seq transcriptome profiling identifies CRISPLD2 as a glucocorticoid responsive gene that modulates cytokine function in airway smooth muscle cells. *PloS one.* 2014;9(6):e99625.
15. Bunyavanich S, Schadt EE. Systems biology of asthma and allergic diseases: a multiscale approach. *Journal of Allergy Clinical Immunology.* 2015;135(1):31-42.
16. Raissy H, Blake K. Vitamin D and Asthma: Association, Causality, or Intervention? *Pediatric allergy, immunology, pulmonology.* 2015;28(1):60-2.
17. Wenzel SE. Asthma phenotypes: the evolution from clinical to molecular approaches. *Nat Med.* 2012;18(5):716-25.
18. Oliphant CJ, Barlow JL, McKenzie AN. Insights into the initiation of type 2 immune responses. *Immunology.* 2011;134(4):378-85.
19. Noben-Trauth N, Hu-Li J, Paul WE. IL-4 secreted from individual naive CD4+ T cells acts in an autocrine manner to induce Th2 differentiation. *Eur J Immunol.* 2002;32(5):1428-33.
20. van Panhuys N, Tang SC, Prout M, Camberis M, Scarlett D, Roberts J, et al. In vivo studies fail to reveal a role for IL-4 or STAT6 signaling in Th2 lymphocyte differentiation. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2008;105(34):12423-8.
21. Schleich F, Brusselle G, Louis R, Vandenplas O, Michils A, Pilette C, et al. Heterogeneity of phenotypes in severe asthmatics. The Belgian Severe Asthma Registry (BSAR). *Respir Med.* 2014;108(12):1723-32.
22. Lambrecht BN, Hammad H. The immunology of asthma. *Nat Immunol.* 2015;16(1):45-56.
23. Fahy JV. Type 2 inflammation in asthma—present in most, absent in many. *Nature Reviews Immunology.* 2015;15(1):57.
24. Stokes JR, Casale TB. Characterization of asthma endotypes: implications for therapy. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2016;117(2):121-5.

25. Klein Wolterink RG, Kleinjan A, van Nimwegen M, Bergen I, de Bruijn M, Levani Y, et al. Pulmonary innate lymphoid cells are major producers of IL-5 and IL-13 in murine models of allergic asthma. *Eur J Immunol.* 2012;42(5):1106-16.
26. Huang J, Pansare M. New Treatments for Asthma. *Pediatr Clin North Am.* 2019;66(5):925-39.
27. Muraro A, Lemanske Jr RF, Hellings PW, Akdis CA, Bieber T, Casale TB, et al. Precision medicine in patients with allergic diseases: airway diseases and atopic dermatitis—PRACTALL document of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology and the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology. *Journal of allergy clinical immunology.* 2016;137(5):1347-58.
28. Harrington LE, Hatton RD, Mangan PR, Turner H, Murphy TL, Murphy KM, et al. Interleukin 17-producing CD4<sup>+</sup> effector T cells develop via a lineage distinct from the T helper type 1 and 2 lineages. *Nat Immunol.* 2005;6(11):1123-32.
29. McKinley L, Alcorn JF, Peterson A, Dupont RB, Kapadia S, Logar A, et al. TH17 cells mediate steroid-resistant airway inflammation and airway hyperresponsiveness in mice. *J Immunol.* 2008;181(6):4089-97.
30. Bhakta NR, Woodruff PG. Human asthma phenotypes: from the clinic, to cytokines, and back again. *Immunological reviews.* 2011;242(1):220-32.
31. Doe C, Bafadhel M, Siddiqui S, Desai D, Mistry V, Rugman P, et al. Expression of the T helper 17-associated cytokines IL-17A and IL-17F in asthma and COPD. *Chest.* 2010;138(5):1140-7.
32. Busse WW, Holgate S, Kerwin E, Chon Y, Feng J, Lin J, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled study of brodalumab, a human anti-IL-17 receptor monoclonal antibody, in moderate to severe asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013;188(11):1294-302.
33. Robinson D, Humbert M, Buhl R, Cruz AA, Inoue H, Korom S, et al. Revisiting Type 2-high and Type 2-low airway inflammation in asthma: current knowledge and therapeutic implications. *Clin Exp Allergy.* 2017;47(2):161-75.
34. Kim MA, Shin YS, Pham le D, Park HS. Adult asthma biomarkers. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2014;14(1):49-54.
35. Dweik RA, Boggs PB, Erzurum SC, Irvin CG, Leigh MW, Lundberg JO, et al. An official ATS clinical practice guideline: interpretation of exhaled nitric oxide levels (FENO) for clinical applications. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;184(5):602-15.
36. Voraphani N, Gladwin MT, Contreras AU, Kaminski N, Tedrow JR, Milosevic J, et al. An airway epithelial iNOS-DUOX2-thyroid peroxidase metabolome drives Th1/Th2 nitrative stress in human severe asthma. *Mucosal Immunol.* 2014;7(5):1175-85.
37. Scott M, Raza A, Karmaus W, Mitchell F, Grundy J, Kurukulaaratchy RJ, et al. Influence of atopy and asthma on exhaled nitric oxide in an unselected birth cohort study. *Thorax.* 2010;65(3):258-62.
38. I. G. Xolair Prescribing Information. <http://www.gene.com/gene/products/information/pdf/xolair-prescribing.pdf>2010.
39. Wadsworth S, Sin D, Dorscheid D. Clinical update on the use of biomarkers of airway inflammation in the management of asthma. *Journal of asthma allergy.* 2011;4:77.
40. Excellence NifHaC. Mepolizumab for treating severe refractory eosinophilic asthma. <https://www.nice.org.uk/guidance/GID-TAG519/documents/html-content-32016>.
41. Turner M, Hussack P, Sears M, Dolovich J, Hargreave F. Exacerbations of asthma without sputum eosinophilia. *Thorax.* 1995;50(10):1057-61.
42. Jia G, Erickson RW, Choy DF, Mosesova S, Wu LC, Solberg OD, et al. Periostin is a systemic biomarker of eosinophilic airway inflammation in asthmatic patients. *Journal of Allergy Clinical Immunology.* 2012;130(3):647-54. e10.

43. Sehra S, Yao W, Nguyen ET, Ahyi AN, Tuana FM, Ahlfeld SK, et al. Periostin regulates goblet cell metaplasia in a model of allergic airway inflammation. *J Immunol.* 2011;186(8):4959-66.
44. Hanania NA, Noonan M, Corren J, Korenblat P, Zheng Y, Fischer SK, et al. Lebrikizumab in moderate-to-severe asthma: pooled data from two randomised placebo-controlled studies. *Thorax.* 2015;70(8):748-56.
45. Korevaar DA, Westerhof GA, Wang J, Cohen JF, Spijker R, Sterk PJ, et al. Diagnostic accuracy of minimally invasive markers for detection of airway eosinophilia in asthma: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Respir Med.* 2015;3(4):290-300.
46. Tang H, Fang Z, Sun Y, Li B, Shi Z, Chen J, et al. YKL-40 in asthmatic patients, and its correlations with exacerbation, eosinophils and immunoglobulin E. *Eur Respir J.* 2010;35(4):757-60.
47. Konradsen JR, James A, Nordlund B, Reinius LE, Soderhall C, Melen E, et al. The chitinase-like protein YKL-40: a possible biomarker of inflammation and airway remodeling in severe pediatric asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2013;132(2):328-35 e5.
48. Santos CB, Davidson J, Covar RA, Spahn JD. The chitinase-like protein YKL-40 is not a useful biomarker for severe persistent asthma in children. *Annals of Allergy, Asthma Immunology.* 2014;113(3):263-6.
49. Wedes SH, Wu W, Comhair SA, McDowell KM, DiDonato JA, Erzurum SC, et al. Urinary bromotyrosine measures asthma control and predicts asthma exacerbations in children. *J Pediatr.* 2011;159(2):248-55 e1.
50. Cowan DC, Taylor DR, Peterson LE, Cowan JO, Palmay R, Williamson A, et al. Biomarker-based asthma phenotypes of corticosteroid response. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;135(4):877-83 e1.
51. Buss NA, Henderson SJ, McFarlane M, Shenton JM, de Haan L. Monoclonal antibody therapeutics: history and future. *Curr Opin Pharmacol.* 2012;12(5):615-22.
52. Kohler G, Milstein C. Continuous cultures of fused cells secreting antibody of predefined specificity. *Nature.* 1975;256(5517):495-7.
53. Ober RJ, Radu CG, Ghetie V, Ward ES. Differences in promiscuity for antibody–FcRn interactions across species: implications for therapeutic antibodies. *International immunology.* 2001;13(12):1551-9.
54. Stern M, Herrmann R. Overview of monoclonal antibodies in cancer therapy: present and promise. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2005;54(1):11-29.
55. Godse K, Mehta A, Patil S, Gautam M, Nadkarni N. Omalizumab-A Review. *Indian J Dermatol.* 2015;60(4):381-4.
56. McKeage K. Omalizumab: a review of its use in patients with severe persistent allergic asthma. *Drugs.* 2013;73(11):1197-212.
57. Strunk RC, Bloomberg GR. Omalizumab for asthma. *N Engl J Med.* 2006;354(25):2689-95.
58. Kaplan AP, Giménez-Arnau AM, Saini SS. Mechanisms of action that contribute to efficacy of omalizumab in chronic spontaneous urticaria. *Allergy.* 2017;72(4):519-33.
59. Thomson NC, Chaudhuri R. Omalizumab: clinical use for the management of asthma. *Clinical Medicine Insights: Circulatory, Respiratory Pulmonary Medicine.* 2012;6:CCRPM. S7793.
60. Plosker GL, Keam SJ. Omalizumab. *BioDrugs.* 2008;22(3):189-204.
61. Rodrigo GJ, Neffen H, Castro-Rodriguez JA. Efficacy and safety of subcutaneous omalizumab vs placebo as add-on therapy to corticosteroids for children and adults with asthma: a systematic review. *Chest.* 2011;139(1):28-35.

62. Humbert M, Busse W, Hanania NA, Lowe PJ, Canvin J, Erpenbeck VJ, et al. Omalizumab in asthma: an update on recent developments. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2014;2(5):525-36 e1.
63. Teach SJ, Gill MA, Togias A, Sorkness CA, Arbes Jr SJ, Calatroni A, et al. Preseasonal treatment with either omalizumab or an inhaled corticosteroid boost to prevent fall asthma exacerbations. *Journal of Allergy Clinical Immunology*. 2015;136(6):1476-85.
64. Krings JG, McGregor MC, Bacharier LB, Castro M. Biologics for Severe Asthma: Treatment-Specific Effects Are Important in Choosing a Specific Agent. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019;7(5):1379-92.
65. Licari A, Manti S, Castagnoli R, Marseglia A, Foadelli T, Brambilla I, et al. Immunomodulation in Pediatric Asthma. *Front Pediatr*. 2019;7:289-.
66. Pavord ID, Korn S, Howarth P, Bleecker ER, Buhl R, Keene ON, et al. Mepolizumab for severe eosinophilic asthma (DREAM): a multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2012;380(9842):651-9.
67. Lugogo N, Domingo C, Chanez P, Leigh R, Gilson MJ, Price RG, et al. Long-term Efficacy and Safety of Mepolizumab in Patients With Severe Eosinophilic Asthma: A Multi-center, Open-label, Phase IIIb Study. *Clin Ther*. 2016;38(9):2058-70 e1.
68. Poulakos MN, Cargill SM, Waineo MF, Wolford AL, Jr. Mepolizumab for the treatment of severe eosinophilic asthma. *Am J Health Syst Pharm*. 2017;74(13):963-9.
69. Nair P, Pizzichini MM, Kjarsgaard M, Inman MD, Efthimiadis A, Pizzichini E, et al. Mepolizumab for prednisone-dependent asthma with sputum eosinophilia. *New England Journal of Medicine*. 2009;360(10):985-93.
70. Kips JC, O'Connor BJ, Langley SJ, Woodcock A, Kerstjens HA, Postma DS, et al. Effect of SCH55700, a humanized anti-human interleukin-5 antibody, in severe persistent asthma: a pilot study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;167(12):1655-9.
71. Deeks ED, Brusselle G. Reslizumab in Eosinophilic Asthma: A Review. *Drugs*. 2017;77(7):777-84.
72. Castro M, Zangrilli J, Wechsler ME, Bateman ED, Brusselle GG, Bardin P, et al. Reslizumab for inadequately controlled asthma with elevated blood eosinophil counts: results from two multicentre, parallel, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trials. *Lancet Respir Med*. 2015;3(5):355-66.
73. Bjermer L, Lemiere C, Maspero J, Weiss S, Zangrilli J, Germinaro M. Reslizumab for Inadequately Controlled Asthma With Elevated Blood Eosinophil Levels: A Randomized Phase 3 Study. *Chest*. 2016;150(4):789-98.
74. Nowak RM, Parker JM, Silverman RA, Rowe BH, Smithline H, Khan F, et al. A randomized trial of benralizumab, an antiinterleukin 5 receptor alpha monoclonal antibody, after acute asthma. *Am J Emerg Med*. 2015;33(1):14-20.
75. Farne HA, Wilson A, Powell C, Bax L, Milan SJ. Anti-IL5 therapies for asthma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;9:CD010834.
76. Vatrella A, Fabozzi I, Calabrese C, Maselli R, Pelaia G. Dupilumab: a novel treatment for asthma. *J Asthma Allergy*. 2014;7:123-30.
77. Castro M, Corren J, Pavord ID, Maspero J, Wenzel S, Rabe KF, et al. Dupilumab efficacy and safety in moderate-to-severe uncontrolled asthma. *New England Journal of Medicine*. 2018;378(26):2486-96.
78. Rabe KF, Nair P, Brusselle G, Maspero JF, Castro M, Sher L, et al. Efficacy and Safety of Dupilumab in Glucocorticoid-Dependent Severe Asthma. *N Engl J Med*. 2018;378(26):2475-85.
79. Kovalenko P, DiCioccio A, Davis J, Li M, Ardeleanu M, Graham N, et al. Exploratory Population PK Analysis of Dupilumab, a Fully Human Monoclonal Antibody Against IL-4R $\alpha$ , in Atopic Dermatitis Patients and Normal Volunteers. *CPT: pharmacometrics*

systems pharmacology. 2016;5(11):617-24.

80. Matera MG, Calzetta L, Rogliani P, Cazzola M. Monoclonal antibodies for severe asthma: Pharmacokinetic profiles. *Respir Med.* 2019;153:3-13.

81. Thomson NC, Patel M, Smith AD. Lebrikizumab in the personalized management of asthma. *Biologics.* 2012;6:329-35.

82. Antoniu SA. Lebrikizumab for the treatment of asthma. Expert opinion on investigational drugs. 2016;25(10):1239-49.

83. Hanania NA, Korenblat P, Chapman KR, Bateman ED, Kopecky P, Paggiaro P, et al. Efficacy and safety of lebrikizumab in patients with uncontrolled asthma (LAVOLTA I and LAVOLTA II): replicate, phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trials. *Lancet Respir Med.* 2016;4(10):781-96.

84. Popovic B, Breed J, Rees D, Gardener M, Vinall L, Kemp B, et al. Structural characterisation reveals mechanism of IL-13-neutralising monoclonal antibody tralokinumab as inhibition of binding to IL-13R $\alpha$ 1 and IL-13R $\alpha$ 2. *Journal of molecular biology.* 2017;429(2):208-19.

85. Piper E, Brightling C, Niven R, Oh C, Faggioni R, Poon K, et al. A phase II placebo-controlled study of tralokinumab in moderate-to-severe asthma. *Eur Respir J.* 2013;41(2):330-8.

86. Panettieri RA, Jr., Sjobring U, Peterffy A, Wessman P, Bowen K, Piper E, et al. Tralokinumab for severe, uncontrolled asthma (STRATOS 1 and STRATOS 2): two randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 clinical trials. *Lancet Respir Med.* 2018;6(7):511-25.

87. Giuffrida P, Caprioli F, Facciotti F, Di Sabatino A. The role of interleukin-13 in chronic inflammatory intestinal disorders. *Autoimmun Rev.* 2019;18(5):549-55.

88. Corren J, Parnes JR, Wang L, Mo M, Roseti SL, Griffiths JM, et al. Tezepelumab in Adults with Uncontrolled Asthma. *N Engl J Med.* 2017;377(10):936-46.

89. Busse WW, Israel E, Nelson HS, Baker JW, Charous BL, Young DY, et al. Daclizumab improves asthma control in patients with moderate to severe persistent asthma: a randomized, controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008;178(10):1002-8.

90. Castro M, Rubin AS, Laviolette M, Fiterman J, De Andrade Lima M, Shah PL, et al. Effectiveness and safety of bronchial thermoplasty in the treatment of severe asthma: a multicenter, randomized, double-blind, sham-controlled clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010;181(2):116-24.

91. Castro M, Rubin AS, Laviolette M, Fiterman J, De Andrade Lima M, Shah PL, et al. Effectiveness and safety of bronchial thermoplasty in the treatment of severe asthma: a multicenter, randomized, double-blind, sham-controlled clinical trial. *American journal of respiratory critical care medicine.* 2010;181(2):116-24.