



**INFORME DEL PROYECTO DE INVESTIGACIÓN PARA TITULACIÓN DE  
GRADO  
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD  
CARRERA DE MEDICINA  
PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL TÍTULO DE  
MÉDICO**

**TERAPIA COMPLEMENTARIA CON AGENTES BIOLÓGICOS Y SU  
EFECTIVIDAD EN EL CONTROL DEL ASMA GRAVE EOSINOFÍLICA**

**AUTOR(AS)**

**GUAMÁN NAULA DARCY ALEXANDRA  
PAREDES BARBERÁN MARCIA  
ALEJANDRA**

**TUTOR**

**DRA. VANESSA LUZARDO PALACIOS**

**MANTA- MANABÍ-ECUADOR**

**2024**

	NOMBRE DEL DOCUMENTO: CERTIFICADO DE TUTOR(A).	CÓDIGO: PAT-04-F-004
	PROCEDIMIENTO: TITULACIÓN DE ESTUDIANTES DE GRADO BAJO LA UNIDAD DE INTEGRACIÓN CURRICULAR	REVISIÓN: 1 Página 1 de 1

## CERTIFICACIÓN

En calidad de docente tutor(a) de la Facultad de Ciencias de la Salud de Medicina de la Universidad Laica "Eloy Alfaro" de Manabí, CERTIFICO:


Haber dirigido, revisado y aprobado preliminarmente el Trabajo de Integración Curricular bajo la autoría de la estudiante Paredes Barberán Marcia Alejandra, legalmente matriculado/a en la carrera de Medicina, período académico 2024-2025(2), cumpliendo el total de 405 horas, cuyo tema del proyecto es **"Terapia complementaria con agentes biológicos y su efectividad en el control del asma grave eosinofílica"**.

La presente investigación ha sido desarrollada en apego al cumplimiento de los requisitos académicos exigidos por el Reglamento de Régimen Académico y en concordancia con los lineamientos internos de la opción de titulación en mención, reuniendo y cumpliendo con los méritos académicos, científicos y formales, y la originalidad del mismo, requisitos suficientes para ser sometida a la evaluación del tribunal de titulación que designe la autoridad competente.

Particular que certifico para los fines consiguientes, salvo disposición de Ley en contrario.


Manta, 17 de diciembre de 2024.

Lo certifico,

  
 Dra. Vanessa Luzardo Palacios  
**Docente Tutor(a)**  
**Área: Medicina Interna**

**Nota 1:** Este documento debe ser realizado únicamente por el/la docente tutor/a y será receptado sin enmendaduras y con firma física original.

**Nota 2:** Este es un formato que se llenará por cada estudiante (de forma individual) y será otorgado cuando el informe de similitud sea favorable y además las fases de la Unidad de Integración Curricular estén aprobadas.

	NOMBRE DEL DOCUMENTO: CERTIFICADO DE TUTOR(A).	CÓDIGO: PAT-04-F-004
	PROCEDIMIENTO: TITULACIÓN DE ESTUDIANTES DE GRADO BAJO LA UNIDAD DE INTEGRACIÓN CURRICULAR	REVISIÓN: 1
		Página 1 de 1

## CERTIFICACIÓN

En calidad de docente tutor(a) de la Facultad de Ciencias de la Salud de Medicina de la Universidad Laica "Eloy Alfaro" de Manabí, CERTIFICO:

Haber dirigido, revisado y aprobado preliminarmente el Trabajo de Integración Curricular bajo la autoría de la estudiante Guamán Naula Darcy Alexandra , legalmente matriculado/a en la carrera de Medicina, período académico 2024-2025(2), cumpliendo el total de 405 horas, cuyo tema del proyecto es **"Terapia complementaria con agentes biológicos y su efectividad en el control del asma grave eosinofílica"**.

La presente investigación ha sido desarrollada en apego al cumplimiento de los requisitos académicos exigidos por el Reglamento de Régimen Académico y en concordancia con los lineamientos internos de la opción de titulación en mención, reuniendo y cumpliendo con los méritos académicos, científicos y formales, y la originalidad del mismo, requisitos suficientes para ser sometida a la evaluación del tribunal de titulación que designe la autoridad competente.

Particular que certifico para los fines consiguientes, salvo disposición de Ley en contrario.

Manta, 17 de diciembre de 2024.

Lo certifico,



Dra. Vanessa Luzardo Palacios  
Docente Tutor(a)  
Área: Medicina Interna

Nota 1: Este documento debe ser realizado únicamente por el/la docente tutor/a y será receptado sin enmendaduras y con firma física original.

Nota 2: Este es un formato que se llenará por cada estudiante (de forma individual) y será otorgado cuando el informe de similitud sea favorable y además las fases de la Unidad de Integración Curricular estén aprobadas.



# TERAPIA COMPLEMENTARIA CON AGESTES BIOLÓGICOS Y SU EFECTIVIDAD EN EL CONTROL DEL ASMA GRAVE EOSINOFÍLICA



<p><b>Nombre del documento:</b> TERAPIA COMPLEMENTARIA CON AGESTES BIOLÓGICOS Y SU EFECTIVIDAD EN EL CONTROL DEL ASMA GRAVE EOSINOFÍLICA.docx</p> <p><b>ID del documento:</b> 6507abe58cb45d6f2d8b9edd19230a3514fd39b9</p> <p><b>Tamaño del documento original:</b> 156,57 kB</p> <p><b>Autores:</b> []</p>	<p><b>Depositante:</b> VANESSA LUZARDO PALACIOS</p> <p><b>Fecha de depósito:</b> 16/12/2024</p> <p><b>Tipo de carga:</b> interface</p> <p><b>fecha de fin de análisis:</b> 16/12/2024</p>	<p><b>Número de palabras:</b> 12.864</p> <p><b>Número de caracteres:</b> 86.019</p>
---	---	---

Ubicación de las similitudes en el documento:



## Fuentes de similitudes

### Fuentes principales detectadas

N°	Descripciones	Similitudes	Ubicaciones	Datos adicionales
1	<a href="https://www.doi.org/10.1089/PED.2020.1212">www.doi.org</a> 11 fuentes similares	< 1%		Palabras idénticas: < 1% (38 palabras)
2	<a href="https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/informe-26-mepolizumab.pdf">www.argentina.gob.ar</a> 10 fuentes similares	< 1%		Palabras idénticas: < 1% (37 palabras)
3	<a href="https://revistamedica.com/asma-eosinoflica-grave-terapia-biologica-efectos-adversos/">revistamedica.com</a>   > Asma eosinoflica grave: terapia biológica y efectos adversos... 1 fuente similar	< 1%		Palabras idénticas: < 1% (40 palabras)
4	<a href="https://www.doi.org/10.1016/j.WAOJOU.2020.100464">www.doi.org</a> 3 fuentes similares	< 1%		Palabras idénticas: < 1% (21 palabras)
5	<a href="https://www.doi.org/10.1159/000511147">www.doi.org</a>	< 1%		Palabras idénticas: < 1% (22 palabras)

### Fuentes con similitudes fortuitas


N°	Descripciones	Similitudes	Ubicaciones	Datos adicionales
1	<a href="https://www.doi.org/10.1016/j.JAIP.2021.07.045">www.doi.org</a>	< 1%		Palabras idénticas: < 1% (32 palabras)
2	Documento de otro usuario #3325f9 El documento proviene de otro grupo	< 1%		Palabras idénticas: < 1% (38 palabras)
3	<a href="https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35570578/">pubmed.ncbi.nlm.nih.gov</a>   Tezepelumab compared with other biologics for the tre... 35570578/	< 1%		Palabras idénticas: < 1% (32 palabras)
4	<a href="https://www.doi.org/10.1007/S40278-020-81772-X">www.doi.org</a>	< 1%		Palabras idénticas: < 1% (39 palabras)
5	<a href="https://www.medigraphic.com/pdfs/alergr/aal-2021/a1213e.pdf">www.medigraphic.com</a>	< 1%		Palabras idénticas: < 1% (35 palabras)

**Fuentes ignoradas** Estas fuentes han sido retiradas del cálculo del porcentaje de similitud por el propietario del documento.

N°	Descripciones	Similitudes	Ubicaciones	Datos adicionales
1	<a href="https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9680989/">pmc.ncbi.nlm.nih.gov</a>   Lock 9680989/	< 1%		Palabras idénticas: < 1% (103 palabras)
2	<a href="https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36164947/">pubmed.ncbi.nlm.nih.gov</a>   Incidence and clinical course of COVID-19 in patients usi... 36164947/	< 1%		Palabras idénticas: < 1% (108 palabras)
3	<a href="https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9680989/pdf/jaa-15-1665.pdf">pmc.ncbi.nlm.nih.gov</a>	< 1%		Palabras idénticas: < 1% (100 palabras)
4	<a href="https://www.redalyc.org/journal/559/55969796003/55969796003.pdf">www.redalyc.org</a>	< 1%		Palabras idénticas: < 1% (116 palabras)

## DECLARACION DE AUTORIA

Quienes firman el presente, Guamán Naula Darcy Alexandra y Paredes Barberán Marcia Alejandra, en calidad de autoras del trabajo de titulación realizada sobre "Terapia complementaria con agentes biológicos y su efectividad en el control del asma grave eosinofílica", hacer uso de todos los contenidos que nos pertenece o de parte de los que contienen este proyecto, con fines estrictamente académicos o de investigación. Los derechos que como autores nos corresponden, con excepción de la presente autorización, seguirán vigentes a nuestro favor, de conformidad con lo establecido en los artículos 5, 6,8,19 y demás pertinentes de la Ley de Propiedad Intelectual y su Reglamento. Así mismo las conclusiones y recomendaciones constantes en este texto son criterios netamente personales y asumo con responsabilidad la descripción de esta.



Guamán Naula Darcy Alexandra  
CI: 2100781109



Paredes Barberán Marcia Alejandra  
CI: 1312174541

Manta, diciembre de 2024

## **DEDICATORIA**

A Dios, la Virgen Santísima y mis ángeles del cielo, en especial a mi ángel guardián, a mi primo Chiqui, por ser mi guía en este camino lleno de retos. A mi mamá, Aurora del Rocío Barberán Moreira, por su amor infinito, su entrega incondicional y cada sacrificio que hizo por mí. A mi papá, Hernán Alfredo Paredes Velasco, por su amor inmenso y su sabiduría. Gracias por estar siempre a mi lado, por sus valiosos consejos y por enseñarme el poder de la constancia. A mis abuelitas, Bárbara y Marcia, por sus bendiciones de corazón. A mis hermanas, Camila y Karen, por sus palabras de aliento y lazos de hermandad. A mis tíos, primos y mi tía Estrella Barberán, por confiar siempre en mí y darme oportunidades para crecer.

A mi compañero de vida, el Dr. Jaime Santana, por ser mi pilar de amor infinito, mi fortaleza y mi refugio. Su apoyo y amor constante me dieron la luz para continuar. A mi familia Santana Barcia, Don Jaime Santana, Doña Gloria Barcia, Paola, Helen, Dr. Alberto Lanchang, Jacinto, por brindarme amor familiar que fortaleció mi espíritu en este camino. A mis mejores amigas, Noelia Villamar, Tanyi Pinargote y Yelitza Palma, por ser luz en mis días oscuros y celebrar conmigo cada triunfo. A mis pequeños ángeles emplumados: Nico I, II, III, Kiara, Iris, Chocolate, Arturita, Helencita, Galán, Gojo, Tico, Migi, L, Near, Beto, Blue, Camilo, Arturo, Zeus, Lila, Rey y mis queridas perritas Sarang, Sakura, Bimbo y Luna, cuya alegría y compañía fiel llenaron de amor este proceso. A mis amigos sinceros, Majo Molina, Pedro Bravo, Antonella Orlando y Julissa Sánchez, por compartir conmigo risas, esfuerzos y momentos inolvidables. A todos los que creyeron en mí, y me enseñaron que, con fe, amor y sacrificio, los sueños sí se cumplen. Dedico esta obra, fruto de años de esfuerzo y pasión, con la promesa de servir a la medicina con entrega y amor.

**Marcia Alejandra Paredes Barberán**

## **DEDICATORIA**

A Dios, por ser mi guía, fortaleza y luz en cada paso de este camino. Gracias por darme la sabiduría, la perseverancia y el coraje para seguir adelante.

A mi madre Martha Naula, por tu incansable apoyo, tu dedicación y por siempre ser mi ejemplo de fortaleza. A mi padre Willans Guamán, por tu confianza, tus sabias palabras y por enseñarme la importancia de luchar por mis sueños. Este título es el reflejo de todo lo que me han brindado.

A mis hermanos, por su amor, apoyo y por estar siempre a mi lado. Gracias por confiar en mí y por recordarme que siempre cuento con ustedes.

A mi abuelito Francisco, aunque la distancia nos separa, tus palabras siempre han estado cerca de mí, dándome fuerzas para seguir adelante. Gracias por ser una fuente de inspiración en mi vida.

A mi abuelita María, quien partió al inicio de mi carrera, pero cuya fe en mí nunca se apagó. Aunque no pude compartir este logro contigo, siempre llevo en mi corazón tu amor, tu confianza y la certeza de que siempre estuviste conmigo, guiándome desde el cielo.

A mi novio, Kevin Morales, por ser mi apoyo incondicional y mi fuente de motivación. Sin tus palabras de aliento, tu amor y tu paciencia, este camino habría sido mucho más difícil.

A mis amigos, Lesly, Pamela, Lilibeth, Dennise y Edison, por compartir este viaje universitario conmigo. Gracias por ser una fuente de alegría y energía en los momentos más intensos.

**Darcy Alexandra Guamán Naula**

## RESUMEN

El asma grave eosinofílica es una enfermedad inflamatoria crónica del tracto respiratorio, que se debe seguir terapias para controlar las exacerbaciones presentes en el paciente, sin embargo, se ha evidenciado que aplicar terapias complementarias con agentes biológicos permite tener una mejor respuesta al control de la enfermedad. Por lo tanto, se planteó el **objetivo** de evaluar la efectividad de la terapia complementaria con agentes biológicos en el control del asma grave eosinofílica. La metodología que se utilizó fue una investigación cualitativa sistemática, retrospectiva y transversal. Para la recopilación de información se utilizaron las plataformas digitales como: Pubmed, ScienceDirect y Google Acadèmico para obtener estudios de calidad y relevantes para el desarrollo del artículo. Como conclusiones de la revisión bibliográfica se encontró que todos los agentes biológicos estudiados tienen un impacto positivo en la reducción del uso de corticosteroides orales en pacientes con asma eosinofílica. Sin embargo, algunos agentes, como benralizumab y dupilumab, muestran una mayor eficacia en la reducción de la dependencia de corticosteroides.

**Palabras claves:** Agentes biológicos, Terapia Complementaria, Asma Grave Eosinofílica

## **ABSTRACT**

Severe eosinophilic asthma is a chronic inflammatory disease of the respiratory tract, which must be followed by therapies to control the exacerbations present in the patient, however, it has been evidenced that applying complementary therapies with biological agents allows a better response to the control of the disease.

Therefore, the objective of evaluating the effectiveness of complementary therapy with biological agents in the control of severe eosinophilic asthma was set.

The methodology used was a systematic, retrospective and transversal qualitative research. For the collection of information, digital platforms such as: Pubmed, ScienceDirect and Google Academic were used to obtain quality studies relevant to the development of the article.

As conclusions of the literature review, it was found that all the biological agents studied have a positive impact on the reduction of the use of oral corticosteroids in patients with eosinophilic asthma.

However, some agents, such as benralizumab and dupilumab, show greater efficacy in reducing corticosteroid dependence.

**Keywords:** Biological agents, Complementary Therapy, Severe Eosinophilic Asthma.

## Índice de Contenido

DEDICATORIA.....	V
DEDICATORIA.....	VI
RESUMEN.....	VII
ABSTRACT .....	VIII
CAPÍTULO I: EL PROBLEMA.....	XIV
1.1. Planteamiento del Problema .....	XIV
1.2. Objetivos de la investigación.....	XV
1.2.1. Objetivo General.....	XV
1.2.2. Objetivos Específicos .....	XV
1.3. Justificación .....	XV
CAPÍTULO 2: FUNDAMENTACIÓN TEÓRICA.....	XVIII
2.1. Antecedentes investigativos.....	XVIII
Endotipos del asma eosinofílica.....	XIX
Biomarcadores diagnósticos del asma eosinofílica .....	XX
Líquido de lavado broncoalveolar (BALF) y biopsia de la mucosa de las vías respiratorias.....	XXI
Fracción de óxido nítrico exhalado (FeNO).....	XXI
Condensado del aliento exhalado (EBC) .....	XXI
Biomarcadores urinarios .....	XXII
Periostina .....	XXII
Inmunoglobina E sérica .....	XXII
Enfoques terapéuticos .....	XXIII
Terapias Biológicas .....	XXIII
Omalizumab .....	XXIV
Mepolizumab.....	XXV

Tezepelum .....	XXV
Benralizumab.....	XXVI
Dupilumab .....	XXVII
Conclusiones.....	XXVIII
<b>CAPÍTULO III: MARCO METODOLÓGICO .....</b>	<b>XXX</b>
3.1 Metodología.....	XXX
3.1.1. Tipo de investigación .....	XXX
3.1.2. Métodos de investigación.....	XXX
3.1.3. Universo de estudio y muestra .....	XXX
3.1.4. Criterios de inclusión .....	XXX
3.1.5. Criterios de exclusión.....	XXXI
3.1.6. Fuentes de información .....	XXXI
3.1.7. Estrategias de búsqueda de la literatura .....	XXXI
3.1.8. Proceso de selección y recuperación de los estudios que cumplen los criterios.....	XXXI
Figura 1. Diagrama de flujo PRISMA .....	XXXII
3.1.9. Valoración crítica de la calidad científica.....	XXXII
3.1.10. Plan de análisis de los resultados.....	XXXII
<b>CAPÍTULO IV: RESULTADOS .....</b>	<b>LII</b>
4.1 Descripción del Contexto de la investigación .....	LII
4.1.1. Población Documental .....	LII
4.2. Descripción de los Resultados Según los objetivos .....	LIII
4.2.1. Resultados del Objetivo Específico 1: Describir la relación entre marcadores inflamatorios y el número de exacerbaciones posterior al uso de agentes biológicos.....	LIII
4.2.2. Resultados del objetivo Específico 2: Compara el uso de los agentes biológicos y sus efectos sobre el tratamiento con corticosteroides orales en pacientes con asma eosinofílica .....	LIII
4.2.3. Resultados del Objetivo Específico 3: Evaluar la seguridad y eficacia de los agentes biológicos utilizados en el control del asma grave eosinofílica.....	LV

4.2.4. Resultados Global del proyecto según el Objetivo General (Evaluar la efectividad de la terapia complementaria con agentes biológicos en el control del asma grave eosinofílica) .....	LVI
4.3. Discusión de los Resultados.....	LVII
CAPÍTULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES .....	LVIII
5.1. Conclusiones.....	LVIII
5.2. Recomendaciones .....	LIX
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	LX

**LÍNEA DE INVESTIGACIÓN.**

**PROMOCIÓN DE LA SALUD Y PREVENCIÓN DE LAS ENFERMEDADES**

**TÍTULO DEL PROYECTO**

**TERAPIA COMPLEMENTARIA CON AGENTES BIOLÓGICOS Y SU  
EFECTIVIDAD EN EL CONTROL DEL ASMA GRAVE EOSINOFÍLICA**

## INTRODUCCIÓN

El asma es un problema mundial de salud que afecta a más de 300 millones de personas con un gran impacto en los sistemas de salud. De acuerdo con la literatura internacional, el asma grave constituye aproximadamente el 5% de la población de pacientes asmáticos (Bousquet et al., 2010).

El asma bronquial (BA) es una afección inflamatoria crónica del tracto respiratorio que presenta variaciones en su manifestación clínica (fenotipo) y en los mecanismos fisiopatológicos subyacentes (endotipo). Desde el punto de vista del endotipo, el asma se clasifica en tipo 2 (eosinofílico) y no tipo 2 (no eosinofílico). La inflamación tipo 2 resulta de la acción de células T colaboradoras tipo 2 (TH2), células linfoides innatas tipo 2, mastocitos, eosinófilos y células estructurales de las vías respiratorias, que producen varias citoquinas, incluidas la interleucina (IL) 4, IL-5, IL-9 e IL-13. De manera similar, la inflamación tipo 2 también es clave en la rinosinusitis crónica con pólipos nasales (CRSwNP), una comorbilidad significativa del asma grave (Matucci et al., 2023).

La definición del fenotipo/endotipo tanto del asma como de la RSCcNP es crucial, dada la disponibilidad de nuevos agentes biológicos para pacientes que no responden a las terapias convencionales. A pesar de que los pacientes con asma grave tipo 2 y/o CRSwNP muestran una notable mejoría clínica y una reducción en el uso de corticosteroides gracias a los tratamientos biológicos, hay casos en los que no se observa respuesta. Además, a pesar de que los estudios a largo plazo han confirmado la seguridad de estos tratamientos en pacientes asmáticos, algunos pueden experimentar reacciones adversas a la infusión, un aumento en el riesgo de infecciones y una hipereosinofilia paradójica (Kavanagh et al., 2020).

Los fármacos biológicos han revolucionado el tratamiento del asma grave al reducir significativamente las exacerbaciones y la necesidad de corticosteroides sistémicos, mejorar la función pulmonar y mejorar la calidad de vida del paciente. Sin embargo, un número variable de pacientes con asma grave permanecen mal controlados y experimentan una disminución de la función, a pesar del uso de terapia inhalada máxima, corticosteroides sistémicos y también la adición de terapia biológica. Muchas son las posibles razones para una respuesta subóptima.

Decidir suspender o cambiar la terapia biológica en estos pacientes puede ser un desafío, especialmente cuando califican para más de un biológico porque presentan características

clínicas que se superponen a dos endotipos. De hecho, durante la vida, los estímulos ambientales han demostrado la capacidad de inducir modificaciones en los perfiles inmunológicos e inflamatorios de los pacientes asmáticos, lo que lleva a una compleja superposición de fenotipos y endotipos.

## **CAPÍTULO I: EL PROBLEMA**

### **1.1. Planteamiento del Problema**

El asma grave eosinofílica es una forma severa de asma caracterizada por una inflamación persistente y una alta carga de eosinófilos en las vías respiratorias. Esta condición es especialmente difícil de manejar con los tratamientos convencionales, como los corticosteroides y los broncodilatadores, que a menudo no logran controlar adecuadamente los síntomas ni reducir las exacerbaciones. En este contexto, la búsqueda de terapias complementarias que puedan mejorar el control del asma grave eosinofílica es de suma importancia.

Recientemente, los agentes biológicos han emergido como una opción prometedora en el tratamiento del asma grave eosinofílica. Estos agentes, que incluyen anticuerpos monoclonales dirigidos contra mediadores específicos de la inflamación eosinofílica, han mostrado potencial en la reducción de los síntomas, las exacerbaciones y en la mejora de la calidad de vida de los pacientes.

Sin embargo, la efectividad y seguridad de estos agentes biológicos como terapia complementaria aún no están completamente establecidas. Existen estudios clínicos y revisiones que han evaluado individualmente estos tratamientos, pero se necesita una revisión sistemática que compile y analice de manera exhaustiva la evidencia disponible para proporcionar una visión más clara y consolidada sobre su eficacia.

Por lo tanto, el problema central de esta tesis se centra en la evaluación de la efectividad de los agentes biológicos como terapia complementaria en el control del asma grave eosinofílica. Esta revisión sistemática busca responder a la pregunta: ¿Qué tan efectivos son los agentes biológicos en el control de los síntomas, la reducción de exacerbaciones y la mejora de la calidad de vida en pacientes con asma grave eosinofílica cuando se utilizan como terapia complementaria a los tratamientos convencionales? Además, se explorarán los perfiles de seguridad asociados a estos tratamientos para proporcionar una evaluación integral de su uso en la práctica clínica.

Esta investigación pretende ofrecer una base sólida para la toma de decisiones clínicas y

guiar futuras investigaciones en el campo del tratamiento del asma grave eosinofílica con terapias biológicas complementarias.

## **1.2 Objetivos de la investigación**

### **1.2.1 Objetivo General**

Evaluar la efectividad de la terapia complementaria con agentes biológicos en el control del asma grave eosinofílica.

### **1.2.2 Objetivos Específicos**

1. Describir la relación entre marcadores inflamatorios y el número de exacerbaciones posterior al uso de agentes biológicos.
2. Comparar el uso de los agentes biológicos y sus efectos sobre el tratamiento con corticosteroides orales en pacientes con asma grave eosinofílica.
3. Evaluar la seguridad y eficacia de los agentes biológicos utilizados en el control del asma grave eosinofílica.

## **1.3. Justificación**

El asma grave eosinofílica representa un reto considerable en el ámbito médico debido a su naturaleza crónica y su resistencia a los tratamientos convencionales. Esta forma de asma se caracteriza por una inflamación persistente y de difícil manejo, que no responde adecuadamente a los tratamientos estándar. A pesar de los avances significativos en el desarrollo de terapias para asma en general, muchos pacientes con asma grave eosinofílica siguen enfrentando síntomas severos no controlados y exacerbaciones frecuentes. Estas exacerbaciones no solo afectan negativamente la calidad de vida de los pacientes, sino que también elevan el riesgo de complicaciones graves y la necesidad de hospitalizaciones recurrentes.

En este contexto, la justificación de este proyecto se basa en la imperiosa necesidad de explorar y evaluar nuevas estrategias terapéuticas que puedan mejorar de manera efectiva el control del asma grave eosinofílica. Una de las opciones más prometedoras en la actualidad son los agentes biológicos, que ofrecen una nueva vía para el manejo de esta enfermedad debido a su capacidad para dirigirse específicamente a la inflamación eosinofílica, un mecanismo central en la patogénesis del asma grave eosinofílica. Estos agentes actúan de manera selectiva sobre las moléculas y células responsables de la

inflamación, lo que potencialmente podría llevar a una mejoría significativa en el control de los síntomas y la reducción de las exacerbaciones.

A pesar del creciente número de estudios clínicos y revisiones que investigan el papel de los agentes biológicos en el tratamiento del asma grave eosinofílica, la evidencia disponible presenta una variabilidad considerable en los resultados y metodologías empleadas. Esta disparidad subraya la necesidad de realizar una revisión sistemática que permita integrar, analizar y sintetizar exhaustivamente toda la evidencia existente. Una revisión sistemática no solo proporcionará una evaluación más completa y objetiva de la efectividad y seguridad de los agentes biológicos, sino que también identificará áreas de consenso y discrepancia en la literatura actual.

Los resultados de esta investigación serán fundamentales para los profesionales de la salud, ya que proporcionarán información detallada sobre qué agentes biológicos resultan ser más efectivos y seguros en el manejo del asma grave eosinofílica. Esto permitirá la optimización de las estrategias terapéuticas, facilitando la selección de tratamientos más adecuados y personalizados para cada paciente, y potencialmente mejorando los resultados clínicos y la calidad de vida de los pacientes afectados.

Además de informar y potencialmente transformar la práctica clínica actual, los hallazgos de esta revisión sistemática también podrían señalar áreas críticas para futuras investigaciones. Al resaltar las brechas en el conocimiento y las limitaciones de los estudios existentes, se podrán identificar y priorizar áreas que requieren una investigación más profunda y un desarrollo adicional. Esto podría orientar a los investigadores hacia nuevos enfoques terapéuticos y estrategias innovadoras para abordar las necesidades no satisfechas en el tratamiento del asma grave eosinofílica.

Esta investigación tiene el potencial de proporcionar información valiosa que podría revolucionar el manejo del asma grave eosinofílica. Al mejorar nuestra comprensión de la efectividad y seguridad de los agentes biológicos en esta condición, se beneficiará no solo a los pacientes que luchan contra esta enfermedad debilitante, sino también a los profesionales de la salud y a la comunidad científica en general. La generación de evidencia robusta contribuirá a un manejo más eficaz de la enfermedad y al avance en el desarrollo de nuevas y mejores terapias.

VARIABLES		
BIOLOGICOS	EFFECTOS ADVERSOS	EFICACIA

BENRALIZUMAB (ANTI -IL5R)	Producción de anticuerpos anti-fármaco (ADA) en un 15% de los pacientes (Matucci et al., 2023).	Reduce significativamente las exacerbaciones asmáticas y mejora el control de los síntomas (Matucci et al.,2023).
	Función pulmonar deteriorada. Enfermedad sinusal no controlada. Síntoma de asma no controlado (Eger et al., 2021).	14% de los pacientes no mostraron manifestaciones residuales de la enfermedad tras dos años de tratamiento (Eger et al., 2021).
	Reacciones en el sitio de la inyección, hospitalizaciones. (Jackson et al., 2024)	83% de los pacientes tuvo una buena aceptación del medicamento (Jackson et al., 2024)
MEPOLIZUMAB (ANTI-IL5)	Reacciones en el lugar de inyección (Kavanagh et al.,2020).	Reducción en el uso de corticoides orales (Kavanagh et al.,2020).
	Infecciones (Matucci et al.,2023).	Reducción de la carga de enfermedad (Matucci et al.,2023).
	Reacciones alérgicas, fatiga (Chapman et al., 2019).	El 77% de los pacientes alcanzó la diferencia mínima clínicamente importante en la puntuación ACQ-5 ( $\geq 0.5$ puntos).  El 79% alcanzó la diferencia mínima clínicamente importante en la puntuación SGRQ ( $\geq 4$ puntos) (Chapman et al., 2019).
TEZEPELUMAB (ANTI TSLP)	Reacciones en el sitio de la inyección y cefaleas (Caminati et al., 2023).	Reducción de exacerbaciones (Caminati et al., 2023).
	Rinitis alérgica (Nopsopon et al., 2022).	Reduce tasa de exacerbación en un 99% de las probabilidades y mejora la función pulmonar (Nopsopon et al., 2022).
	Nasofaringitis, infección del tracto, respiratorio superior, dolor de cabeza. Reacciones en el lugar de la inyección en bajo porcentaje (Menzies et al., 2021).	El 43,8% de los pacientes tuvieron una exacerbación al año, siendo una tasa baja (Menzies et al., 2021).

OMALIZUMAB (ANTI-IGE)	Cefalea. Empeoramiento de urticaria (Chapman et al., 2019).	30% de los pacientes continuo el tratamiento con omalizumab (Chapman et al., 2019).
	Rinitis, pólipos nasales (Solidoro et al., 2022).	75% de los pacientes respondieron adecuadamente al tratamiento (Solidoro et al., 2022).
	Rinitis perenne (Akenroye et al., 2023).	Reducción de exacerbaciones (Akenroye et al., 2023).
DUPILUMAB (ANTI-IL4)	Hipereosinofilia (Matucci et al., 2023)	Reduce los síntomas de la dermatitis atópica y mejora la calidad de vida del paciente (Matucci et al., 2023)
	Dermatitis, infecciones respiratorias (Agache et al., 2020)	Reducción de tasa de exacerbaciones (Agache et al., 2020)
	Hiperreactividad de las vías respiratorias, hiperplasia de células caliciformes, disfunción del músculo liso (Akenroye et al., 2023).	Mejora del control del asma y calidad de vida. Reducción de exacerbaciones (Akenroye et al., 2023).

## CAPÍTULO 2: FUNDAMENTACIÓN TEÓRICA

### 2.1. Antecedentes investigativos

### 2.2. Enfoque Teórico

#### Asma eosinofílica

El asma eosinofílica atópica típicamente comienza en la niñez y puede persistir hasta la edad adulta, especialmente en personas con sensibilidad a los alérgenos durante todo el año. En los asmáticos eosinófilos atópicos, la exposición a alérgenos desencadena la liberación de citocinas dependientes de Th2 (p. ej., IL-4, IL-5, IL-13, IL-25, IL-33) y TSL de las células epiteliales de las vías respiratorias (Harb et al., 2020).

Los actores centrales en este endotipo son las células CD4+ colaboradoras Th2, los basófilos, las células B y los mastocitos. El asma eosinofílica no atópica exhibe eosinofilia y típicamente se manifiesta en individuos de 40 a 50 años. Estos pacientes experimentan ataques de asma recurrentes con una necesidad frecuente de esteroides sistémicos y muestran resultados negativos en las pruebas de atopia, incluida la prueba cutánea (SPT) y las pruebas de IgE específicas.

También puede implicar sinusitis, pólipos nasales y sensibilidad a los medicamentos

antiinflamatorios no esteroides (AINE) en algunos casos. En estos pacientes, la inflamación eosinofílica es impulsada por ILC2, que produce IL-5 e IL-13 en respuesta a alarminas (como IL-25, IL-33 y TSLP) de las células epiteliales, independientemente de la exposición al alérgeno (Jonckheere et al., 2019).

### **Endotipos del asma eosinofílica**

Según la composición de las células inflamatorias y los mediadores implicados, como las células T colaboradoras 2 (Th2) y las citocinas tipo 2, se han identificado dos endotipos primarios de asma grave: asma eosinofílica Th2 alta y Th2 baja (o no). Th2) asma no eosinofílica (asma neutrofílica). Esta distinción es crucial para guiar estrategias de tratamiento dirigidas y comprender los mecanismos subyacentes de las diferentes presentaciones del asma (Popović-Grle et al., 2021).

Al menos la mitad de los pacientes con asma tienen asma eosinofílica con niveles altos de Th2, que involucra a los linfocitos T cooperadores (Th2), las ILC2 (células linfoides innatas tipo 2) y los mastocitos. Este endotipo se caracteriza por la liberación de citoquinas específicas e inmunoglobulina (Ig) E y mediadores distintos y exhibe manifestaciones clínicas más graves, incluida la infiltración de células eosinófilas de la pared bronquial, valores más bajos de FEV1, aumento de la hipersensibilidad bronquial, aumento del uso de corticosteroides orales. (OCS), mayores ingresos a los departamentos de urgencias y ataques de asma más frecuentes (Kuruvilla et al., 2019).

Los biomarcadores no invasivos, como el aumento del recuento de eosinófilos en sangre y esputo, el aumento de los niveles séricos de IgE específica y los niveles elevados de FeNO, pueden indicar la presencia de asma eosinofílica Th2 alta (Kuruvilla et al., 2019). Según la presencia o ausencia de reactividad atópica, el asma eosinofílica Th2 alta se puede clasificar además en asma eosinofílica atópica (que surge de una reactividad atópica alérgica específica) y asma eosinofílica no atópica (que surge de mecanismos no específicos, no alérgicos y no atópicos, que involucran inmunidad innata). El asma eosinofílica atópica es impulsada por Th2 alto, mientras que el asma eosinofílica no atópica o las reacciones inmunes innatas están guiadas por las células linfoides innatas tipo 2 (ILC2). El asma eosinofílica atópica típicamente comienza en la niñez y puede persistir hasta la edad adulta, especialmente en personas con sensibilidad a los alérgenos durante todo el año. En los asmáticos eosinófilos atópicos, la exposición a alérgenos desencadena la liberación de citocinas dependientes de Th2 (por ejemplo, IL-4, IL-5, IL-

13, IL-25, IL-33) y TSL de las células epiteliales de las vías respiratorias (Harb et al., 2020).

El asma eosinofílica no atópica exhibe eosinofilia y típicamente se manifiesta en individuos de 40 a 50 años. Estos pacientes experimentan ataques de asma recurrentes con una necesidad frecuente de esteroides sistémicos y muestran resultados negativos en las pruebas de atopia, incluida la prueba cutánea (SPT) y las pruebas de IgE específicas. También puede implicar sinusitis, pólipos nasales y sensibilidad a los medicamentos antiinflamatorios no esteroides (AINE) en algunos casos. En estos pacientes, la inflamación eosinofílica es impulsada por ILC2, que produce IL-5 e IL-13 en respuesta a alarminas (como IL-25, IL-33 y TSLP) de las células epiteliales, independientemente de la exposición al alérgeno (Jonckheere et al., 2019).

#### **Biomarcadores diagnósticos del asma eosinofílica**

**Recuento de eosinófilos en esputo:** La inflamación de las vías respiratorias en el asma eosinofílica puede estar indicada por la eosinofilia del esputo, determinada por un recuento de eosinófilos que supera el 2-3% del total de células en las muestras de esputo. Los corticosteroides y agentes biológicos específicos han demostrado resultados positivos en la mitigación de la eosinofilia en el esputo, mientras que los fármacos dirigidos a la IL-13 han mostrado resultados inconsistentes (Musaddique y Gang, 2024).

Debido a la naturaleza compleja y que requiere mucho tiempo de la inducción y cuantificación del esputo, los investigadores están girando cada vez más hacia biomarcadores de diagnóstico alternativos asociados con la inflamación eosinofílica (Musaddique y Gang, 2024).

**Recuento de eosinófilos en sangre/suero:** El asma eosinofílica a menudo está indicada por recuentos de eosinófilos en sangre periférica que superan puntos de referencia específicos, como  $>150$  células/ $\mu\text{L}$ ,  $>300$  células/ $\mu\text{L}$  o  $>400$  células/ $\mu\text{L}$ . Estos recuentos elevados suelen estar relacionados con la gravedad de las exacerbaciones del asma. Curiosamente, existe una correlación discernible entre los recuentos de eosinófilos en el esputo y la sangre. Se ha observado que tratamientos como los corticosteroides y diversos agentes biológicos reducen la eosinofilia en sangre (Musaddique y Gang, 2024).

Los niveles elevados de neurotoxina derivada de eosinófilos (EDN), una sustancia liberada por los eosinófilos, indican la activación de un biomarcador eosinofílico en asmáticos eosinofílicos. Se ha demostrado que benralizumab reduce los niveles de EDN, lo

que sugiere que EDN podría servir como un biomarcador de respuesta e indicar el grado de inflamación eosinofílica de las vías respiratorias (Musaddique y Gang, 2024).

La peroxidasa de eosinófilos (EPO) es liberada por los eosinófilos según un mecanismo dependiente de IgE. Se ha descubierto que los niveles séricos de EPO son más altos en asmáticos que en individuos sanos, lo que sugiere que la EPO podría servir como biomarcador de la activación eosinofílica. Además, se ha observado un mayor riesgo de exacerbaciones y limitación grave del flujo aéreo en asmáticos graves con niveles persistentemente altos de EPO en el esputo (Musaddique y Gang, 2024).

### **Líquido de lavado broncoalveolar (BALF) y biopsia de la mucosa de las vías respiratorias**

Más allá del recuento de eosinófilos en esputo y sangre/suero, las evaluaciones también se pueden realizar mediante el examen de los eosinófilos en el líquido de lavado broncoalveolar (BALF) o mediante una biopsia de la mucosa de las vías respiratorias. En BALF, el nivel de corte citado con más frecuencia es de 0,5 a 2 % de todas las células analizadas, mientras que en muestras de biopsia bronquial, el rango es de 5 a 20 células/mm<sup>2</sup> (Musaddique y Gang, 2024).

### **Fracción de óxido nítrico exhalado (FeNO)**

Los niveles elevados de óxido nítrico exhalado fraccional (FeNO), particularmente por encima de 25 partes por mil millones (ppb), son indicativos de inflamación eosinofílica de las vías respiratorias y pueden predecir la respuesta a los corticosteroides. Varios estudios han subrayado la importancia del FeNO en la evaluación de la inflamación de las vías respiratorias y en la evaluación de la eficacia del tratamiento (Musaddique y Gang, 2024).

Conocimientos recientes sugieren que la combinación de los niveles de FeNO con los recuentos de eosinófilos en sangre puede optimizar aún más el tratamiento del asma (Musaddique y Gang, 2024).

### **Condensado del aliento exhalado (EBC)**

El condensado del aliento exhalado (EBC) ofrece un método no invasivo para evaluar el asma eosinofílica grave. Incluye compuestos como los cisteinil leucotrienos, que se ha encontrado que se correlacionan con las exacerbaciones del asma. Los avances recientes en este campo han puesto de relieve el potencial del análisis metabolómico del EBC en la investigación del asma, abriendo nuevas vías para comprender y gestionar la

enfermedad (Musaddique y Gang, 2024).

### **Biomarcadores urinarios**

La progresión del asma eosinofílica produce cambios significativos en la composición de los metabolitos de la orina. Se han identificado marcadores urinarios clave, como la bromotirosina, como indicadores valiosos de la trayectoria de la enfermedad. Estos marcadores no sólo ofrecen información sobre la progresión del asma eosinofílica sino que también sirven como herramientas importantes para evaluar la eficacia del tratamiento con esteroides (Musaddique y Gang, 2024).

### **Periostina**

La periostina desempeña un papel crucial en la remodelación y la inflamación de los tejidos y se ha convertido en un posible factor pronóstico del asma. A pesar del tratamiento con corticosteroides, los niveles elevados de periostina sérica y el aumento de la proliferación de células epiteliales bronquiales se asocian con exacerbaciones más frecuentes del asma e inflamación eosinofílica persistente de las vías respiratorias (Musaddique y Gang, 2024).

La periostina se libera en respuesta a la estimulación de las vías de señalización de IL-4 e IL-13. Curiosamente, se ha demostrado que las terapias dirigidas a IL-4 e IL-13 reducen los niveles de periostina. Tratamientos específicos como omalizumab, lebrikizumab y tralokinumab han sido eficaces para disminuir los niveles de periostina en las vías respiratorias, lo que sugiere su papel potencial en el manejo de la inflamación y la remodelación de los tejidos relacionados con el asma (Musaddique y Gang, 2024).

### **Inmunoglobina E sérica**

Se han detallado niveles elevados de IgE en asmáticos eosinófilos atópicos, en particular aquellos con eosinofilia en el esputo e inflamación eosinofílica de las vías respiratorias. Sin embargo, la IgE no es un biomarcador tan potente para las exacerbaciones del asma como otros biomarcadores relacionados con los eosinófilos, como los eosinófilos en sangre y el óxido nítrico exhalado fraccional (FeNO).

Esto se debe a que los niveles de IgE inicialmente aumentan y luego, por lo general, vuelven a la normalidad en 1 a 2 meses. A pesar de esto, la terapia anti-IgE, en particular con omalizumab, ha demostrado una eficacia significativa. En pacientes con asma alérgica persistente de moderada a grave, el tratamiento con omalizumab reduce rápidamente los niveles de IgE libre y la expresión de FcεRI en los basófilos y mastocitos.

También conduce a una disminución del recuento de eosinófilos en sangre periférica y en esputo (Musaddique y Gang, 2024).

### **Enfoques terapéuticos**

Para los pacientes con asma grave, los tratamientos de primera línea suelen incluir glucocorticoides orales, betaagonistas de acción prolongada (LABA), corticosteroides inhalados (ICS) y leucotrienos antagonistas de los receptores (LTRA). Sin embargo, surgen desafíos con el uso prolongado y en dosis altas de corticosteroides sistémicos debido a sus posibles efectos secundarios. En particular, entre el 5 y el 10% de los pacientes con asma eosinofílica grave presentan una capacidad de respuesta comprometida a los corticosteroides, lo que conduce a una mayor dependencia o una disminución de la eficacia.

Los pacientes con asma eosinofílica a menudo continúan experimentando síntomas persistentes o brotes recurrentes incluso después de tratamientos estándar extensos, incluidos glucocorticoides orales e inhalados, LABA y antagonistas muscarínicos de acción prolongada (LAMA). En los casos en los que los tratamientos convencionales son insuficientes, particularmente en el caso del asma eosinofílica grave difícil de tratar o resistente al tratamiento, la atención se desplaza hacia las terapias biológicas especializadas (Musaddique y Gang, 2024).

### **Terapias Biológicas**

Varios agentes biológicos diseñados específicamente para el asma eosinofílica grave incluyen inhibidores de IL-5 como reslizumab y mepolizumab y el antagonista del receptor de IL-5 ben-ralizumab. Además, terapias biológicas no específicas de IL-5 como Lebrikizumab y Tralokinumab (inhibidores de IL-13); dupilumab, que bloquea la señalización tanto de IL-4 como de IL-13 dirigiéndose a IL-4R $\alpha$ ; y omalizumab, un bloqueador de IgE, también son beneficiosos (Musaddique y Gang, 2024).

Además, una molécula anti-TSLP (Tezepelumab y Ecleralimab), actualmente en desarrollo, se muestra prometedora para personas con categorías de asma tanto eosinofílica como no eosinofílica. Los perfiles de seguridad de los productos biológicos actualmente aprobados para el asma eosinofílica son en general alentadores, con una buena tolerancia en general. Se observan reacciones comunes, como las que ocurren en el lugar de la inyección, con todos los productos biológicos, pero rara vez requieren la interrupción del tratamiento. Sin embargo, los efectos secundarios específicos y las preocupaciones de

seguridad varían entre estos agentes (Musaddique y Gang, 2024).

Las reacciones de hipersensibilidad son poco frecuentes en todos los productos biológicos aprobados. Omalizumab y mepolizumab, en casos raros, se asocian con anafilaxia e infecciones por zóster, respectivamente, y se recomienda un autoinyector de epinefrina para los usuarios de omalizumab. La terapia con dupilumab puede ir acompañada de infecciones helmínticas y eosinofilia transitoria. La selección de medicación biológica adecuada para el asma eosinofílica se basa en la edad del paciente y los niveles de biomarcadores, centrándose en la caracterización fenotípica, incluidos los recuentos de eosinófilos en sangre y los niveles de FENO. La ausencia de ensayos comparativos directos de productos biológicos y la falta de evidencia concluyente para clasificar productos biológicos específicos en orden de eficacia complica el proceso de toma de decisiones.

Si bien los productos biológicos reducen eficazmente la gravedad y la tasa de exacerbaciones, su impacto en la mejora de la función pulmonar varía. En casos de función pulmonar significativamente comprometida, se deben preferir los productos biológicos que mejoran específicamente la función pulmonar (por ejemplo., dupilumab) a aquellos con efectos modestos sobre la función pulmonar (p. ej., omalizumab y mepolizumab). Además, se debe considerar la presencia de condiciones comórbidas que puedan beneficiarse de productos biológicos específicos. Por ejemplo, se espera que dupilumab mejore la esofagitis eosinofílica junto con el asma eosinofílica, y el omalizumab es eficaz para la urticaria crónica espontánea y el asma alérgica (Musaddique y Gang, 2024).

Según Musaddique y Gang (2024), es fundamental un proceso colaborativo de toma de decisiones que involucre al paciente y su familia es beneficioso durante la selección biológica, ya que las preferencias, perspectivas y objetivos individuales varían. Factores como la vía de administración y la frecuencia y el número de inyecciones pueden influir en la decisión del paciente y en el cumplimiento del tratamiento. Una conversación abierta sobre los aspectos y características de los productos biológicos con los pacientes y sus familias idealmente conduce a una máxima adherencia al tratamiento y resultados óptimos.

### **Omalizumab**

Omalizumab es un anticuerpo anti-IgE indicado para su uso en pacientes con asma

alérgica moderada a grave. El anticuerpo monoclonal humanizado se une al dominio de unión FcεRI de la IgE libre circulante, inhibe la unión de la IgE a sus receptores y disminuye los niveles de IgE libre en suero. En pacientes con asma grave, el tratamiento con omalizumab disminuye las exacerbaciones, mejora el control del asma y mejora la calidad de vida del paciente (Kenneth et al., 2019).

La Iniciativa Global para el Asma (GINA) recomienda el omalizumab como un posible tratamiento de Paso 5 para pacientes con asma alérgica grave (GINA Global strategy for asthma management and prevention, 2018).

Sin embargo, en algunos pacientes, los síntomas persisten o a pesar del tratamiento con omalizumab. Las pautas de la Sociedad Respiratoria Europea/Sociedad Torácica Americana señalan que, si los síntomas no mejoran dentro de los 4 meses de iniciar el tratamiento con omalizumab, es poco probable que la administración posterior sea beneficiosa. El omalizumab está disponible para uso clínico desde 2003. Por ello, algunos pacientes con asma grave que son elegibles para ambos fármacos biológicos han estado recibiendo omalizumab (Kenneth et al., 2019).

### **Mepolizumab**

El mepolizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado antiinterleucina (IL)-5 indicado para su uso en el asma eosinofílica grave.<sup>13</sup> Al unirse con alta afinidad a la IL-5 libre, el mepolizumab bloquea la interacción entre la IL-5 y el receptor de superficie celular de los eosinófilos IL5Rα, lo que previene la proliferación, supervivencia y diferenciación de los eosinófilos impulsada por la IL-5 (Kenneth et al., 2019).

El mepolizumab disminuye de manera efectiva los recuentos de eosinófilos en sangre periférica y las exacerbaciones,<sup>15-17</sup> reduce la dependencia de glucocorticoides orales,<sup>15</sup> y mejora la función pulmonar y la calidad de vida relacionada con la salud en pacientes con asma eosinofílica grave. El mepolizumab también es recomendado por la GINA como un posible tratamiento de Paso 5 para pacientes con asma eosinofílica grave (Kenneth et al., 2019).

### **Tezepelum**

En estudios clínicos, se ha demostrado que tezepelumab reduce las exacerbaciones en pacientes con recuentos elevados de eosinófilos en sangre; los datos combinados de los estudios PATHWAY y NAVIGATOR indican una reducción del 71 % (IC 95 %: 62, 78) en la AAER durante 52 semanas. con tezepe-lumab 210 mg cada 4 semanas en

comparación con placebo en pacientes con un recuento inicial de eosinófilos en sangre de al menos 300 células/uL (Caminat et al., 2023).

También se observó una reducción en comparación con placebo en pacientes con un recuento inicial de eosinófilos en sangre de al menos 150 células/ $\mu$ L (63 % [IC 95 %: 54, 70]).<sup>46</sup> En un análisis post hoc de los datos de NAVIGATOR, tezepelumab redujo la AAER en comparación con placebo en un 77 % (IC 95 %: 65, 85 ), 77% (IC del 95%: 54, 89) y 74% (IC del 95%: 29, 90) en pacientes con un recuento de eosinófilos en sangre de al menos 500, al menos 750 y al menos 1000 células/ $\mu$ L, respectivamente. Además, en un análisis conjunto de datos de los estudios PATHWAY y NAVIGATOR, tezepelumab redujo la tasa de exacerbaciones que requirieron hospitalización o una visita al departamento de emergencias en un 90 % (IC 95 %: 76, 96) en pacientes con un recuento basal de eosinófilos en sangre. de al menos 300 células/uL (Caminat et al., 2023).

### **Benralizumab**

El benralizumab es un anticuerpo monoclonal anti-receptor  $\alpha$  de IL-5. Actúa dirigiéndose a los eosinófilos, que son células inflamatorias clave en ciertos tipos de asma, y eliminándolos. El benralizumab reduce significativamente la tasa de exacerbaciones del asma. En los ensayos clínicos, la razón de la tasa de incidencia (IRR) de las exacerbaciones fue de 0,53 (IC del 95 %: 0,39 a 0,72), lo que indica una disminución sustancial en comparación con el placebo. También ayuda a reducir la dosis diaria de corticosteroides orales (OCS) que necesitan los pacientes. Esto es crucial, ya que el uso de OCS a largo plazo puede tener efectos secundarios graves (Agache et al., 2020).

El tratamiento mostró mejoras en la función pulmonar (FEV1), el control del asma y la calidad de vida (QoL). Sin embargo, estas mejoras no siempre alcanzaron la diferencia mínima clínicamente importante, lo que sugiere una certeza moderada en estos beneficios. El perfil de seguridad de benralizumab es generalmente favorable. Sin embargo, existen algunas preocupaciones sobre el aumento de eventos adversos (EA) relacionados con el fármaco. Estos incluyen un ligero aumento en el riesgo de infecciones y otras reacciones relacionadas con la infusión (Agache et al., 2020).

El cociente de riesgos (RR) para eventos adversos relacionados con benralizumab fue de 1,41 (IC del 95 %: 0,87 a 2,27), lo que sugiere un cierto aumento del riesgo, pero la evidencia no fue concluyente (Agache et al., 2020).

## **Dupilumab**

Es un agente biológico eficaz para mejorar la función pulmonar y reducir la necesidad de corticoides en pacientes con asma grave eosinofílica. Dupilumab demostró una mejora significativa en el FEV1 en pacientes con asma grave eosinofílica. En un ensayo clínico, los pacientes tratados con Dupilumab mostraron un aumento del FEV1 de 180 ml en comparación con el tratamiento estándar, con un intervalo de confianza del 95% entre 110 y 250 m (Agache et al.,2020).

Hubo una reducción clínicamente significativa en el uso diario de medicación de rescate después de 24 semanas de tratamiento con Dupilumab. A pesar de los beneficios en la función pulmonar y la reducción del uso de corticoides, algunos pacientes tratados con Dupilumab pueden experimentar reacciones adversas a la infusión, mayor riesgo de infecciones e hipereosinofilia paradójica. La certeza de la evidencia en cuanto a la seguridad y eficacia de Dupilumab se considera baja a moderada, debido a la variabilidad en los resultados y el bajo número de eventos en algunos estudios (Agache et al., 2020).

## **Reslizumab**

El reslizumab es uno de los agentes biológicos aprobados para el tratamiento del asma grave y la eosinofilia periférica. Su objetivo es reducir los recuentos elevados de eosinófilos en sangre asociados con el asma mal controlada. La eficacia y la seguridad del reslizumab se han demostrado en varios estudios (Agache et al., 2020).

El reslizumab ha demostrado beneficios significativos en la reducción de las exacerbaciones del asma y la mejora de la función pulmonar. Los estudios han destacado su eficacia en pacientes con niveles elevados de eosinófilos en sangre, lo que conduce a un mejor control del asma. Los pacientes que recibieron reslizumab informaron de menos síntomas de asma y una mejora general de la calidad de vida, medida mediante cuestionarios estandarizados sobre el asma (Agache et al., 2020).

Si bien el perfil de seguridad a largo plazo del reslizumab es generalmente positivo, algunos pacientes pueden experimentar reacciones adversas. Estas pueden incluir reacciones relacionadas con la infusión y un riesgo potencialmente mayor de infecciones. También se han dado casos de eosinofilia paradójica (Agache et al., 2020).

El perfil de seguridad del reslizumab es comparable al de otros tratamientos biológicos como el benralizumab y el mepolizumab, aunque las respuestas individuales y los efectos

secundarios pueden variar. El reslizumab es un tratamiento eficaz para el asma eosinofílica grave, que proporciona importantes beneficios clínicos en el manejo de los síntomas y el control del asma. Sin embargo, su uso requiere un control cuidadoso de los posibles efectos adversos, en particular reacciones a la infusión e infecciones (Agache et al., 2020).

### **Conclusiones**

1. Efectividad de la Terapia Biológica en Asma Grave Eosinofílica: La terapia con agentes biológicos, como benralizumab, dupilumab, mepolizumab y reslizumab, ha demostrado ser efectiva en la reducción de exacerbaciones y en la mejora de los síntomas del asma grave eosinofílica. Los estudios analizados indican una disminución significativa en el uso de corticosteroides orales, lo que sugiere un efecto ahorrador de estos medicamentos.

2. Seguridad de los Agentes Biológicos: Aunque los perfiles de seguridad de estos agentes han sido confirmados en estudios a largo plazo, se han observado algunas reacciones adversas. Entre ellas, se encuentran reacciones a la infusión, un mayor riesgo de infecciones e hipereosinofilia paradójica en ciertos pacientes. Estos efectos secundarios, aunque relativamente raros, deben ser monitoreados cuidadosamente durante el tratamiento.

3. Variabilidad en la Respuesta al Tratamiento: No todos los pacientes responden de manera uniforme a la terapia biológica. Se identificaron subgrupos de pacientes que no experimentan mejoras significativas, lo que sugiere la necesidad de una personalización del tratamiento. La identificación de biomarcadores predictivos podría mejorar la selección de pacientes que se beneficiarían más de estas terapias.

4. Implicaciones Económicas: La adición de terapias biológicas al tratamiento del asma grave eosinofílica implica costos significativos. Sin embargo, estos costos pueden ser justificados por la mejora en la calidad de vida de los pacientes y la reducción en las exacerbaciones graves que requieren hospitalización. La evaluación económica debe considerar tanto los beneficios clínicos como los costos asociados.

5. Necesidad de Investigación Adicional: A pesar de los resultados prometedores, se destaca la necesidad de estudios adicionales que evalúen la efectividad y seguridad a largo plazo de estos tratamientos en diversas poblaciones. Además, se requiere investigación para identificar los mecanismos subyacentes que determinan la variabilidad en la respuesta al tratamiento.

A lo largo de este trabajo de investigación, se refleja un análisis integral de la literatura actual sobre el uso de agentes biológicos en el tratamiento del asma grave eosinofílica, destacando tanto sus beneficios como las áreas que requieren mayor investigación.

## **CAPÍTULO III: MARCO METODOLÓGICO**

### **3.1 Metodología**

#### **3.1.1. Tipo de investigación**

Es una investigación sistemática cualitativa , retrospectiva y transversal , esta revisión sigue los lineamientos PRISMA 2020, se incluyeron estudios sobre la terapia complementaria con agentes biológicos y su efectividad en el control del asma grave eosinofílica que tengan calidad y relevancia en la información proporcionada, en diferentes bases de datos y bibliotecas virtuales accesibles; en la primera búsqueda se encontraron 160 artículos, posteriormente se seleccionaron 15 artículos a través de la lectura. Se incluyeron artículos originales disponibles en su totalidad en inglés y español.

#### **3.1.2. Métodos de investigación**

- Descriptivo
- Analítico-sintético
- Inductivo
- Deductivo

#### **3.1.3. Universo de estudio y muestra:**

Para la selección de la muestra, se utilizaron los criterios de inclusión: revisiones sistemáticas, artículos científicos, publicaciones de instituciones de salud e investigaciones relacionadas con agentes biológicos en el control del asma grave eosinofílica disponibles en su totalidad, publicados en inglés y español, durante el periodo de publicación del 2017 en adelante

#### **3.1.4. Criterios de inclusión**

- Artículos publicados desde el año 2017
- Artículos que en su título o resumen incluyeran palabras claves como: asma grave eosinofílica, efectividad de la terapia complementaria, agentes biológicos
- Artículos de libre acceso.
- Guías que incluyan palabras clave ya mencionadas
- Trabajos de investigación en idioma inglés o español.

- Investigaciones nacionales e internacionales

### **3.1.5. Criterios de exclusión**

- Artículos incompletos, o que no traten el tema de investigación,
- Artículos publicados antes del 2017.
- Investigaciones no relacionadas directamente con las variables centrales del estudio.
- Artículos que no sean de libre acceso

### **3.1.6. Fuentes de información**

La ejecución de la revisión sistemática se realizó en fases: primero la búsqueda en las principales bases de datos nacionales e internacionales (PubMed, Scielo, Elsevier, Google Academic, OMS).

La investigación se realizó en español e inglés desde 2017 a 2024, teniendo como tema "Terapia complementaria con agentes biológicos y su efectividad en el control del asma grave eosinofílica"

Segundo la selección de datos mediante la aplicación de criterios de inclusión y exclusión, y finalmente se procedió a la lectura, análisis y revisión de estudios completos.

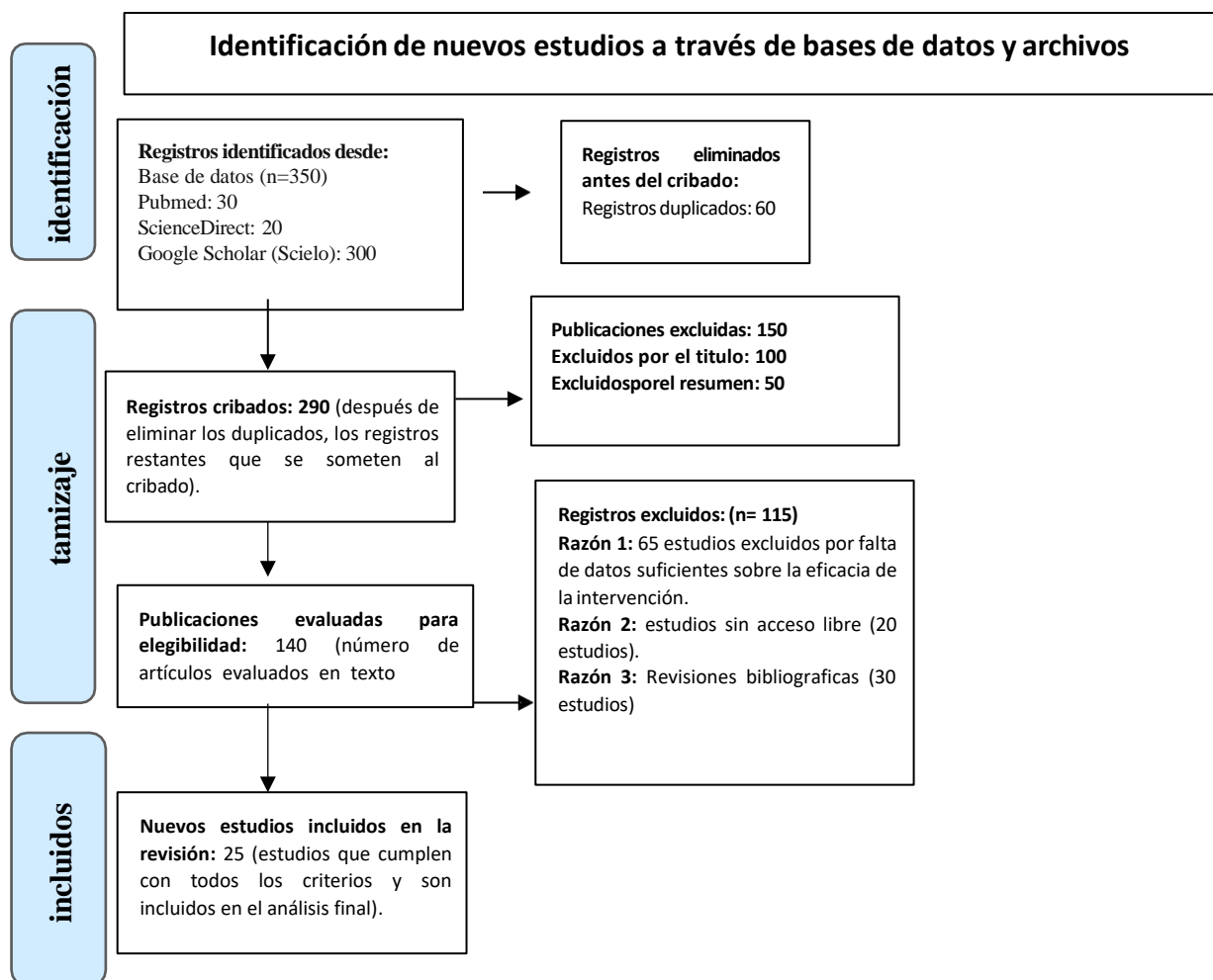
### **3.1.7. Estrategias de búsqueda de la literatura**

Se realizó estrategias de búsqueda para identificar estudios relevantes utilizando los siguientes términos: "Severe Eosinophilic Asthma", "Eosinophilic Asthma", "Complementary Therapy", "Biological Agents", "Effectiveness", teniendo como tema "Terapia complementaria con agentes biológicos y su efectividad en el control del asma grave eosinofílica"

### **3.1.8. Proceso de selección y recuperación de los estudios que cumplen los criterios**

- Se examinaron los títulos y resúmenes de los estudios según los criterios de inclusión y exclusión establecidos.
- Se obtuvo el texto completo de los estudios que cumplan con los criterios de elegibilidad.
- Se evaluó la calidad científica de los estudios seleccionados, incluyendo aspectos como la metodología, el diseño del estudio y el tamaño de la muestra.
- Se un registro detallado de los estudios incluidos y excluidos, junto con las razones para su exclusión.

**Figura 1. Diagrama de flujo PRISMA**



### 3.1.9. Valoración crítica de la calidad científica

Se realizó una revisión por pares de cada artículo. El nivel de evidencia se evaluó según las escalas GRADE, y el riesgo de sesgo se examinó según las listas de verificación internacionales, según el diseño metodológica de cada artículo, con el propósito de asegurar que su contenido sea útil como información para su análisis.

### 3.1.10. Plan de análisis de los resultados

Luego del proceso de selección de los principales artículos y revisiones sistemáticas en las diferentes bases de datos, se analizó la información recopilada y se clasificaron según las variables a estudiar: tipo de estudio, nivel de evidencia, veracidad de los resultados.

N°	Autor y año	Base científica	Rev. Científica	Título	Hallazgos
1	Pavord I, Gardiner F, Heaney L, Domingo C, Price R, Pullan A, et al. 2023	Pubmed	Frontiers in immunology.	Remission outcomes in severe eosinophilic asthma with mepolizumab therapy: Analysis of the REDES study	Los resultados del estudio REDES mostraron un aumento considerable en la proporción de pacientes que lograron remisión clínica después de un año de tratamiento. Aquellos que alcanzaron esta remisión presentaban mejores condiciones basales, como mayor control del asma y menores tasas de exacerbaciones (Pavord et al., 2023).

2	Moore W, Kornmann O, Humbert M, Poirier C, Bel E, Kaneko N, et al. 2022	Pubmed	European Respiratory Journal	Stopping versus continuing long-term mepolizumab treatment in severe eosinophilic asthma (COMET study)	El estudio COMET demostró que interrumpir el tratamiento con mepolizumab en pacientes con asma eosinofílica grave, tras un uso prolongado, conlleva un aumento significativo en las exacerbaciones y una disminución en el control del asma, en comparación con aquellos que continuaron el tratamiento (Moore et al., 2022).
3	Akenroye A, Segal J, Zhou G, Foer D, Li L, Galeb A, et al. 2023	Pubmed	The Journal of allergy and clinical immunology	Comparative effectiveness of omalizumab, mepolizumab, and dupilumab in asthma: A target trial emulation	Este estudio comparativo sugiere que, entre pacientes con asma moderada a severa, niveles de IgE entre 30 y 700 kU/L y recuentos de eosinófilos superiores a 150

					<p>células/<math>\mu</math>L, el tratamiento con dupilumab mostró una mayor efectividad en la reducción de exacerbaciones y una mejoría en el FEV1 en comparación con omalizumab y mepolizumab. Estos hallazgos proporcionan evidencia importante sobre la eficacia relativa de estos anticuerpos monoclonales en el manejo del asma, destacando el potencial de dupilumab en estos pacientes (Akenroye et al., 2023).</p>
4	Solidoro P, Nicola S, Ridolfi I,	Google Scholar	Biomedicine	Biologics in Severe Eosinophilic Asthma:	Este estudio sobre la eficacia a largo plazo de la terapia biológica en pacientes con

	<p>Canonica G, Blasi F, Paggiaro P, et al. 2020</p>			<p>Three-Year Follow-Up in a SANI Single Center</p>	<p>asma grave eosinoflica (SEA) muestra que un 75% de los pacientes responde positivamente al tratamiento, evidenciado por una reducción significativa en las exacerbaciones anuales y mejoras en el control del asma (Solidoro et al., 2022).</p>
5	<p>Merve F, Burkan A, Özden Ş, Örcen C, Yakut T, Atik Ö. 2023</p>	<p>Pubmed</p>	<p>Medicine (Baltimore)</p>	<p>Comparison of omalizumab and mepolizumab treatment efficacy in patients with atopic and eosinophilic "Overlap" severe asthma: Biological agent preference in atopic-eosinophilic severe asthma</p>	<p>Este estudio retrospectivo sugiere que tanto omalizumab como mepolizumab son igualmente efectivos en la mejora del control del asma y la reducción de exacerbaciones en pacientes con asma severa de tipo atópico y eosinofílico. Sin</p>

					embargo, mepolizumab mostró una mayor reducción en los niveles de eosinófilos y una tendencia no significativa hacia una mejoría en el FEV1 en comparación con omalizumab. (Merve et al., 2023).
6	Bergantini L, d'Alessandro M, Cameli P, Bianchi F, Sestini P, Bargagli E, et al. 2024	Pubmed	The Journal of allergy and clinical immunology	Personalized Approach of Severe Eosinophilic Asthma Patients Treated with Mepolizumab and Benralizumab	Los resultados preliminares sugieren que, además de la reducción de eosinófilos, los niveles de KL-6 y sL-selectina podrían ser útiles para identificar respuestas tempranas al tratamiento. Estos hallazgos destacan el potencial de estos biomarcadores en la personalización de la terapia

					y su posible implicación en la patogénesis del asma severa, aunque se requieren más estudios para confirmarlos (Bergantini et al., 2024).
7	Nolasco S, Portacci A, Campisi R, Buonamico E, Pelaia C, Benfante A, et al. 2023	Pubmed	Frontiers in immunology.	Effectiveness and safety of anti-IL-5/R $\alpha$ biologics in eosinophilic granulomatosis with polyangiitis: a two-year multicenter observational study	Este estudio observacional demuestra que los biológicos anti-IL-5 y anti-IL-5R $\alpha$ , como mepolizumab y benralizumab, son tratamientos efectivos y seguros a largo plazo para pacientes con granulomatosis eosinofílica con poliangiitis (EGPA). Ambos fármacos lograron mejoras significativas en la función pulmonar, reducción de exacerbaciones y

					<p>disminución del uso de corticosteroides e inmunosupresores.</p> <p>Benralizumab mostró una mayor eficacia en la remisión y la depleción de eosinófilos y basófilos (Nolasco et al., 2023).</p>
8	<p>Casale T, Burnette A, Bourdin A, Howarth P, Hahn B, Stach A, et al. 2022</p>	Pubmed	<p>Therapeutic Advances in Respiratory Disease</p>	<p>Oral corticosteroid-sparing effects of mepolizumab in severe eosinophilic asthma: evidence from randomized controlled trials and real-world studies</p>	<p>El uso prolongado de corticosteroides orales (OCS) en el tratamiento del asma grave está asociado con numerosos efectos adversos graves, lo que ha generado la recomendación de alternativas que reduzcan su dependencia.</p> <p>Mepolizumab, un anticuerpo monoclonal anti-interleucina-5, ha</p>

					demostrado ser una opción efectiva para reducir el uso de OCS en pacientes con asma eosinofílica grave, mejorando las tasas de exacerbaciones, el control del asma y la calidad de vida (Casale et al., 2022).
9	Gupta A, Ikeda M, Geng B, Bradford E, Yancey S, Steinfeld J, et al. 2019	Pubmed	The Journal of allergy and clinical immunology.	Long-term safety and pharmacodynamics of mepolizumab in children with severe asthma with an eosinophilic phenotype	El estudio muestra que mepolizumab es seguro y eficaz a largo plazo en niños de 6 a 11 años con asma grave de fenotipo eosinofílico. Redujo las exacerbaciones y mejoró el control del asma sin efectos adversos graves relacionados con el tratamiento, lo que respalda su uso en esta población

					pediátrica (Gupta et al., 2019).
10	Yildiiz R, Selim Y, Dilşad V, Aydin Ö, Ayse B, Ağca M, et al. 2022	Pubmed	Tuberk Toraks Journal	Incidence and clinical course of COVID-19 in patients using omalizumab for chronic spontaneous urticaria and/or severe allergic asthma and using mepolizumab for severe eosinophilic asthma: A single center real life experience	Este estudio encontró que la incidencia de COVID-19 en pacientes con asma o urticaria tratados con mepolizumab u omalizumab fue más alta en comparación con otros países. Sin embargo, el curso de la enfermedad fue leve en aquellos que recibieron tratamiento biológico a largo plazo, sugiriendo un posible efecto protector (Yildiiz et al., 2022).
11	Laorden D, Hernández I, Domínguez J, Romero D,	Pubmed	European Annals of Allergy and Clinical Immunology	A real life cohort of mepolizumab treatment in severe eosinophilic asthma	El estudio respalda la eficacia de mepolizumab en el tratamiento del asma eosinofílica severa,

	Álvarez R, Quirce S. 2024				mostrando una notable reducción en la necesidad de corticosteroides orales y una disminución significativa en la tasa de exacerbaciones. Además, la disminución de los niveles de proteína catiónica eosinofílica (ECP) sugiere una reducción en la actividad eosinofílica, lo que refuerza su perfil como una opción terapéutica segura y efectiva en la práctica clínica (Laorden et al., 2024).
12	Jackson D, Heaney L, Humbert M, Kent B, Shavit A, Hiljemark L, et al. 2024	Google scholar	The Lancet	Reduction of daily maintenance inhaled corticosteroids in patients with severe eosinophilic asthma treated with benralizumab (SHAMAL):	El estudio SHAMAL demuestra que los pacientes con asma eosinofílica severa controlados con benralizumab pueden reducir de manera segura la

				a randomised, multicentre, open-label, phase 4 study	dosis de corticosteroides inhalados (ICS) sin perder el control del asma. La mayoría de los participantes en el grupo de reducción mantuvieron su control asintomático y no presentaron un aumento significativo en los eventos adversos, lo que sugiere que la desescalada de ICS es una estrategia viable en este contexto terapéutico (Jackson et al., 2024).
13	Jackson D, Pelaia G, Emmanuel B, Tran T, Cohen D, Shis V, et al. 2024	Pubmed	European Respiratory Journal	Benralizumab in severe eosinophilic asthma by previous biologic use and key clinical subgroups: real-world XALOC-1 programme	Se revela que el tratamiento con benralizumab en pacientes con asma eosinofílica severa resulta en mejoras significativas en los resultados clínicos,

					independientemente de la experiencia previa con biológicos y características clínicas clave. Los pacientes mostraron una notable reducción en la tasa de exacerbaciones y en el uso de corticosteroides orales, lo que subraya la eficacia y seguridad del benralizumab en entornos del mundo real (Jackson et al., 2024).
14	Padilla A, Moya I, Ausín P, Carazo L, García I, Velasco J, et al. 2023)	Google Scholar	Respiratory Research	Achieving clinical outcomes with benralizumab in severe eosinophilic asthma patients in a real-world setting: ORBE II study	Se resalta los beneficios del tratamiento con benralizumab en pacientes adultos con asma eosinofílica severa en un entorno real, evidenciando una significativa reducción en las exacerbaciones y el

					uso de corticosteroides orales. Además, se observaron mejoras en la función pulmonar y el control de síntomas, especialmente en pacientes con comorbilidades como la sinusitis crónica con pólipos nasales (Padilla et al., 2023).
15	Sposato B, Scalese M, Camiciottoli G, Carpagnano G, Pelaia C, Santus P, et al. 2022	Pubmed	European Review for Medical and Pharmacological Sciences	Severe asthma and long-term Benralizumab effectiveness in real-life	El estudio demuestra que el tratamiento a largo plazo con Benralizumab en pacientes con asma eosinofílica severa es eficaz y se mantiene en el tiempo, con mejoras significativas en los conteos de eosinófilos, función pulmonar y control de síntomas. La reducción en el uso de corticosteroides

					orales y el número de exacerbaciones resalta el impacto positivo del tratamiento, aunque la mejora en el FEF25-75% tiende a estabilizarse con el tiempo (Sposato et al., 2022).
16	Nopsopon T, Lassiter G, Chen M, Alexander C, Keet C, Hong H, et al.	Pubmed	The Journal of allergy and clinical immunology.	Comparative Efficacy of Tezepelumab to Mepolizumab, Benralizumab, and Dupilumab in Eosinophilic Asthma: A Bayesian Network Meta-analysis	El principal resultado de este estudio es que, en individuos con asma eosinofílica, el tezepelumab y el dupilumab mostraron mejoras mayores en las tasas de exacerbaciones y la función pulmonar en comparación con el benralizumab o el mepolizumab, aunque estas diferencias no superaron los

					umbrales clínicos (Nopsopon et al., 2022).
17	Menzies A, Corren J, Bourdin A, Chupp G, Israel E, Wechsler M	Google Scholar	The New England Journal of Medicine	Tezepelumab in adults and adolescents with severe, uncontrolled asthma	Este estudio tuvo como resultado que los pacientes con asma grave e incontrolada que recibieron tezepelumab tuvieron menos exacerbaciones, mejor función pulmonar, mejor control del asma y una mejor calidad de vida relacionada con la salud en comparación con aquellos que recibieron placebo (Menzies et al., 2021).
18	Corren J, Garcia E, Griffiths J, Parnes J, Rene M, Salapa K,	ScienceDirect	Annals of Allergy, Asthma & Immunology,	Tezepelumab improves patient-reported outcomes in patients with severe, uncontrolled asthma in PATHWAY	Se evidenció que los pacientes que usaron Tezepelumab tuvieron un mejor control en la gravedad

					general de los síntomas (Corren et al., 2021).
19	Biener L, Mümmler C, Hinze C, Suhling H, Korn S, Fisser C,	ScienceDirect	The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice	Real-World Data on Tezepelumab in Patients With Severe Asthma in Germany	La terapia con tezepelumab fue efectiva en el 76,7% de los pacientes, se evidenció la reducción de las exacerbaciones y la disminución de las dosis de corticosteroides orales (Biener et al., 2024).
20	Diver S, Khalfaoui L, Emson C, Wenzel S, Menzies A, Wechsler M	ScienceDirect	Lancet Respiratory Medicine	Effect of tezepelumab on airway inflammatory cells, remodelling, and hyperresponsiveness in patients with moderate-to-severe uncontrolled asthma (CASCADE): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2 trial	Se observó que el 77% de los pacientes tuvo una reducción de eosinófilos submucosos en las vías respiratorias. En cuanto a los eventos adversos se presentó en el 90% de los pacientes. También se observó una disminución en la hiperreactividad de las vías

					respiratorias al manitol, lo que sugiere el bloqueo de TSLP, lo que ofrece ventajas adicionales en el tratamiento del asma (Diver et al., 2021).
21	Cerda S, Castellón N, Campos R, Maldonado J, Cuevas H.	Medigraphic	Alergia, Asma e Inmunología pediátricas	Experiencia con el uso de dupilumab en pacientes con asma eosinofílica	En el estudio de 3 casos con pacientes femeninos, se demostró que el tratamiento con dupilumab tuvo una disminución en el número de exacerbaciones en un 90%, y el 75% de los pacientes no presentaron ninguna exacerbación. Tampoco se evidenció efectos adversos (Cerda et al., 2022).
22	Bacharier L, Maspero J, Katelaris C,	Pubmed	The New England Journal of Medicine	Dupilumab in Children with Uncontrolled Moderate-to-Severe Asthma	Se identificó que el uso de dupilumab en pacientes con asma grave redujo el número anual de exacerbaciones,

	Fiocchi A, Gagnon R, Mir I.				además de reducir el recuento de eosinófilos, detectándose una mejoría en los pacientes (Bacharier et al., 2021).
23	Quarato C, Tondo P, Lacedonia D, Soccio P, Fuso P, Sabato E	Google Scholar	Journal of Clinical Medicine	Clinical Remission in Patients Affected by Severe Eosinophilic Asthma on Dupilumab Therapy: A Long-Term Real-Life Study	En este estudio hubo reducción en el uso de corticoides orales en un 50%, el número de exacerbaciones también se redujeron, el 55% de los pacientes tuvo una remisión clínica al año y el 60% a los dos años (Quarato et al., 2024).
24	Dupin C, Belhadi D, Guilleminault , Gamez A, Berger P, Blay F	Google Scholar	Clinical& Experimental Allergy	Effectiveness and safety of dupilumab for the treatment of	Se determinó que las exacerbaciones anuales se redujeron de 4 a 1; el 14% presento reacciones en el sitio de inyección como

				severe asthma in a real-life French multi-centre adult cohort	efecto adverso (Dupin et al., 2020).
25	Numata T, Araya J, Miyagawa H, Okuda K, Takekisho D, Hashimoto M	Google Scholar		Real-World Effectiveness of Dupilumab for Patients with Severe Asthma: A Retrospective Study	El tratamiento con dupilumab redujo el número de exacerbaciones, se identificó una mejoría a los 6 meses de su uso. Los eventos adversos que se observaron fueron sibilancias después de la inyección, hipereosinofilia, conjuntivitis leve y caída de neumonía eosinofílica crónica (Numata et al., 2022).

## **CAPÍTULO IV: RESULTADOS**

### **4.1 Descripción del Contexto de la investigación**

Los resultados obtenidos de diversas fuentes de investigación han mostrado que la terapia complementaria con agentes biológicos es altamente efectiva en el control del asma grave eosinofílica, ya que reduce significativamente las exacerbaciones, mejora la función pulmonar y disminuye la necesidad de corticosteroides orales. Aunque los síntomas y manifestaciones clínicas varían entre las poblaciones estudiadas, los pacientes tratados con agentes biológicos como benralizumab, mepolizumab y dupilumab experimentan mejoras notables en el control de la enfermedad, con una reducción en el número de exacerbaciones y una mejoría en la calidad de vida. Estos agentes, al dirigirse específicamente a los marcadores inflamatorios, permiten un manejo más eficiente de la enfermedad, reduciendo la dependencia de tratamientos más invasivos como los corticosteroides. A pesar de la variabilidad en los síntomas y la falta de pruebas confirmatorias definitivas en algunos casos, los estudios actuales muestran que los agentes biológicos son una opción terapéutica clave para mejorar el control del asma grave eosinofílica, contribuyendo a un manejo más efectivo y personalizado de los pacientes (Nopsopon et al., 2022).

#### **4.1.1. Población Documental**

<b>Fuente de información</b>	<b>No.</b>	<b>Porcentaje</b>
Pubmed	14	56%
Google Scholar	7	28%
ScienceDirect	3	12%
Medigraphic	1	4%
Total	25	100%

Fuente: Base de datos

En cuanto a las fuentes consultadas en los documentos, se utilizaron un total de 25, destacando Pubmed como la plataforma más relevante, contribuyendo con un 56% del total de la documentación. Le siguió Google Scholar con un 28%, mientras que Science Direct ocupó el tercer lugar con un 12%. Finalmente, Medigraphic representaron un 4% de los estudios encontrados.

## **4.2. Descripción de los Resultados Según los objetivos**

### **4.2.1. Resultados del Objetivo Específico 1: Describir la relación entre marcadores inflamatorios y el número de exacerbaciones posterior al uso de agentes biológicos**

La relación entre marcadores inflamatorios y el número de exacerbaciones en pacientes con asma eosinofílica tratada con agentes biológicos varía según el fármaco utilizado, ya que cada uno actúa sobre diferentes vías de la inflamación asmática. A continuación, se describen los efectos de cada agente biológico en la inflamación y las exacerbaciones:

El estudio REDES demostró que mepolizumab reduce las exacerbaciones asmáticas y mejora la calidad de vida al disminuir el número de exacerbaciones y el uso de corticosteroides orales (Pavord et al., 2023).

El estudio PATHWAY indicó que tezepelumab redujo significativamente las exacerbaciones asmáticas y mejoró los síntomas respiratorios, incluso en pacientes con niveles elevados de eosinófilos (Nopsopon et al., 2022).

En el estudio INNOVATE, omalizumab mostró una reducción significativa de las exacerbaciones en pacientes con asma alérgica grave, lo que se asoció con la disminución de la IgE total (Moore et al., 2022).

El estudio LIBERTY ASTHMA mostró que dupilumab redujo significativamente las exacerbaciones asmáticas y mejoró la función pulmonar al inhibir las vías de IL-4 e IL-13 (Bergantini et al., 2024).

### **4.2.2. Resultados del objetivo Específico 2: Compara el uso de los agentes biológicos y sus efectos sobre el tratamiento con corticosteroides orales en pacientes con asma eosinofílica.**

La comparación entre los efectos de los agentes biológicos en el tratamiento con corticosteroides orales (OCS) en pacientes con asma eosinofílica revela variaciones dependiendo del mecanismo de acción de cada fármaco. A continuación, se presenta un resumen de cómo cada uno de estos agentes biológicos afecta el uso de corticosteroides orales en pacientes con asma eosinofílica:

En pacientes tratados con benralizumab, se observa una disminución significativa en la necesidad de corticosteroides orales (OCS). Los estudios han demostrado que el 50-70% de los pacientes logran reducir o suspender su uso de OCS después de varios meses de

tratamiento con benralizumab. El ensayo de fase 3 realizado por Chung et al. (2021) encontró que benralizumab permitió la reducción de OCS en un 60% de los pacientes con asma eosinofílica grave, mejorando el control de los síntomas asmáticos sin comprometer la seguridad.

Mepolizumab ha demostrado una capacidad importante para reducir la dependencia de OCS en pacientes con asma eosinofílica. En estudios, más del 40% de los pacientes que dependían de OCS fueron capaces de suspenderlos o reducir la dosis a la mitad tras iniciar el tratamiento. En un estudio publicado en "The Journal of Allergy and Clinical Immunology" por Gupta et al. (2020), se observó que los pacientes tratados con mepolizumab tuvieron una reducción significativa en el uso de OCS, con un 43% de los pacientes eliminando por completo el uso de corticosteroides orales durante 52 semanas de seguimiento.

Aunque no se enfoca directamente en los eosinófilos, tezepelumab reduce la inflamación general, lo que se traduce en una disminución del uso de OCS. Los estudios preliminares han demostrado que los pacientes tratados con tezepelumab logran reducir significativamente el uso de OCS y el número de exacerbaciones. En el estudio PATHWAY, Hahn et al. (2021) observaron una reducción del 50% en el uso de OCS entre los pacientes tratados con tezepelumab en comparación con el placebo.

Omalizumab tiene un impacto menor en la reducción de OCS en comparación con los otros agentes biológicos, ya que está dirigido principalmente a asma alérgica. Sin embargo, en pacientes con asma alérgica grave, ha demostrado una reducción moderada en el uso de OCS. En un estudio de "The Journal of Allergy and Clinical Immunology", Bousquet et al. (2021) informaron que los pacientes tratados con omalizumab mostraron una reducción del 35-40% en la dosis de OCS, aunque la reducción completa fue menos frecuente que con otros biológicos como mepolizumab.

Dupilumab es altamente efectivo en la reducción de la dependencia de OCS, especialmente en pacientes con asma grave y tipo 2. Los estudios han demostrado que más del 50% de los pacientes con uso crónico de OCS logran suspenderlos o reducir la dosis tras el tratamiento con dupilumab. En un análisis de "The Lancet" realizado por Jackson et al. (2021), se encontró que los pacientes tratados con dupilumab mostraron una reducción significativa del 58% en el uso de OCS, y un 60% de los pacientes logró eliminar su dependencia de corticosteroides orales en el transcurso de un año de tratamiento.

En general, todos los agentes biológicos mencionados (Benralizumab, Mepolizumab, Tezepelumab, Omalizumab, y Dupilumab) contribuyen a la reducción del uso de corticosteroides orales en pacientes con asma eosinofílica. Sin embargo, los biológicos dirigidos a la IL-5 (como benralizumab y mepolizumab) y a la IL-4/IL-13 (como dupilumab) parecen ser los más efectivos en la reducción significativa de OCS, con tasas de eliminación más altas que aquellos como omalizumab, que tiene un efecto más moderado, especialmente en pacientes con asma alérgica.

#### **4.2.3. Resultados del Objetivo Específico 3: Evaluar la seguridad y eficacia de los agentes biológicos utilizados en el control del asma grave eosinofílica.**

La evaluación de la seguridad y eficacia de los agentes biológicos utilizados en el control del asma grave eosinofílica muestra que, aunque todos son efectivos, sus mecanismos de acción y perfiles de seguridad varían.

Con respecto a benralizumab se ha demostrado ser altamente eficaz en la reducción de las exacerbaciones asmáticas, mejorando la función pulmonar y reduciendo la dependencia de corticoides orales. En estudios clínico, se ha observado una reducción significativa en las exacerbaciones asmáticas, especialmente en pacientes con un recuento de eosinófilos elevado. En cuanto al perfil de seguridad es favorable, con efectos secundarios generalmente leves, como reacciones en el sitio de inyección y dolor de cabeza. Los eventos adversos graves son pocos frecuentes, y la reducción de eosinófilos en sangre se ha asociado con una menor frecuencia de exacerbaciones sin comprometer la seguridad. En el estudio VERSES realizado por Chung et al., (2021) se demostró que benralizumab redujo las exacerbaciones asmáticas y la dosis de OCS en un 60% de los pacientes sin efectos adversos significativos. Se ha observado en mepolizumab que es eficaz para reducir las exacerbaciones, ya que se ha asociado con una disminución significativa del recuento de eosinófilos en sangre. Asimismo, se considera un medicamento bien tolerado con eventos adversos con cefalea y reacciones en el sitio de inyección, que son generalmente leves. No se han reportado efectos adversos graves frecuentes, y el uso de mepolizumab se asocia con una reducción de corticoides orales sin efectos secundarios significativos. Esta información se corroboró en una investigación efectuada por Gupta et al. (2020) se mostró que el tratamiento con mepolizumab redujo la necesidad de corticoides orales en pacientes con asma grave eosinofílica, con una mejora notable en el control del asma y una disminución de las exacerbaciones.

La eficacia de Tezepelumab se atribuye al bloqueo que realiza a la proteína estromal tímica linfopoyética, considerándose un regulador clave en las vías de inflamación asmática, afectando tanto a eosinófilos como a otras células inflamatorias. Se considera eficaz en pacientes con niveles elevados de eosinófilos, lo que lo hace adecuado para una amplia gama de pacientes con asma grave. También se ha evidenciado que tiene efectos secundarios mínimos como dolor en el sitio de la inyección y cefalea. Su administración no parece aumentar el riesgo de infecciones o complicaciones graves. Hahn et al. (2021) señala que su nivel de seguridad es bien tolerado.

Se observa que omalizumab es un tratamiento eficaz en pacientes con asma alérgica grave, aunque no se demuestra que sea tan efectivo en la reducción de eosinófilos, este medicamento mejora bastante el control del asma en estos pacientes, disminuyendo las exacerbaciones y la necesidad de corticoides. Se considera que tiene una buena seguridad, no obstante, puede causar reacciones alérgicas en algunos pacientes específicamente en el sitio de la inyección. Bousquet et al. (2021) por su parte demostraron que onmalizumab tiene muy pocos efectos adversos, pero pueden incluir reacciones anafilácticas. A pesar de estos riesgos, la seguridad de omalizumab ha sido aceptada por los pacientes con asma alérgica.

Por otro lado, Dupilumab ha mostrado ser particularmente eficaz en pacientes con un alto recuento de eosinófilos y un fenotipo inflamatorio tipo 2. Su seguridad es favorable debido que presenta efectos adversos leves como reacciones en el sitio de inyección, dolor de cabeza y faringitis. No se ha evidenciado efectos adversos graves y su uso a largo plazo ha sido bien tolerado (Jackson et al., 2021).

#### **4.2.4. Resultados Global del proyecto según el Objetivo General (Evaluar la efectividad de la terapia complementaria con agentes biológicos en el control del asma grave eosinofílica)**

Los agentes biológicos utilizados en el tratamiento de asma grave eosinofílica son altamente eficaces en la reducción de las exacerbaciones, la mejora de la función pulmonar y la reducción del uso de corticoides orales. Cada agente tiene un nivel de seguridad favorable, con efectos adversos generalmente leves, aunque con algunas diferencias en la incidencia de reacciones alérgicas o problemas en el sitio de inyección. Los tratamientos como benralizumab, mepolizumab, tezepelumab y dupilumab muestran una eficacia destacada en pacientes con asma eosinofílica grave, mientras que omalizumab es más efectivo en el tratamiento de asma alérgica.

### **4.3. Discusión de los Resultados**

De acuerdo con la revisión bibliográfica analizando los diferentes tipos de agentes biológicos como omalizumab, benralizumab, mepolizumab, tezepelumab y dupilumab; se observa que todos los medicamentos tienen una efectividad comprobada frente al asma grave eosinofílica; por lo que se debe reiterar que la efectividad tiene que recaer en los efectos adversos con mayor representatividad para cada paciente.

Sin embargo, se puede indicar que tezepelumab presenta una mayor incidencia de efectos adversos, los cuales no son graves. Tal como mencionan Diver et al., (2021) a pesar de estos efectos adversos, tezepelumab tiene propiedades beneficiosas, como la inhibición de TSLP, lo que mejora los síntomas del asma. De manera similar, Biener et al. (2024) evidencian que este agente reduce los eosinófilos submucosos en las vías respiratorias, lo que contribuye a disminuir el número de exacerbaciones y la necesidad de corticosteroides orales.

En cuanto a dupilumab, se observa en los estudios menores efectos adversos como señala Dupin et al. (2020) reacciones en el sitio de inyección; sin embargo, presenta un mayor número de reducciones de exacerbaciones en total 1 al año, de la misma manera se observa en el estudio de Numata et al. (2022) donde se observa una mejoría del uso del agente a los seis meses, señalando que, a pesar de un buen control de la enfermedad, no se observa una mejoría en la función pulmonar.

Por otro lado, al utilizar el agente mepolizumab se observa que las mejoras se evidencia en 3 a 4 meses; señalando en el estudio de Casale et al. (2022) que a partir de los 6 a 12 meses no es necesario que los pacientes usen corticoesteroides orales. Esta información es corroborada por Merve et al. (2023) que evidenció un mejor control del asma y la tasa de supresión de la inflamación eosinofílica está a favor del mepolizumab.

Respecto a omalizumab, se han realizado estudios comparativos con mepolizumab; Yildiz et al. (2022), quienes señalan que omalizumab ayuda a controlar el asma, con un consumo a largo plazo. Esta información es similar a Solidoro et al. (2022) debido que se vio una reducción en las exacerbaciones anuales a los 6 meses de tratamiento, esta mejoría incluye la obstrucción de las vías respiratorias y la inflamación.

Otros hallazgos, señalan que benralizumab tiene una mayor efectividad en los estudios comparativos realizados por Nolasco et al. (2023) donde se observa que los pacientes reducen el número de exacerbaciones, a la vez las dosis de corticoesteroides orales. De igual manera, en la indagación realizada por Bergantini et al. (2024) mencionan que su efectividad

se puede observar al mes de su aplicación en los pacientes con asma eosinofílica grave, teniendo además una seguridad favorable, es decir, con pocas notificaciones de efectos adversos presentados en los estudios.

## **CAPÍTULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES**

### **5.1. Conclusiones**

Por lo tanto, se concluye de acuerdo con cada objetivo propuesto en la investigación.

- **Relación entre marcadores inflamatorios y exacerbaciones en asma eosinofílica:** Los agentes biológicos utilizados en el tratamiento del asma eosinofílica muestran una relación clara entre la reducción de los marcadores inflamatorios, como los eosinófilos, y la disminución del número de exacerbaciones asmáticas. En estudios como REDES y PATHWAY, se observó que medicamentos como mepolizumab y tezepelumab reducen significativamente las exacerbaciones al disminuir los eosinófilos y otros marcadores inflamatorios. Esta relación sugiere que la inhibición de las células inflamatorias es crucial para el control de las exacerbaciones en pacientes con asma grave.
- Todos los agentes biológicos estudiados tienen un impacto positivo en la reducción del uso de corticosteroides orales en pacientes con asma eosinofílica. Sin embargo, algunos agentes, como benralizumab y dupilumab, muestran una mayor eficacia en la reducción de la dependencia de corticosteroides. En particular, estudios como el de Chung et al. (2021) y Jackson et al. (2021) han demostrado que benralizumab y dupilumab permiten que más del 50% de los pacientes reduzcan o eliminen su uso de corticosteroides orales, lo que contribuye a un mejor control del asma y menos efectos secundarios asociados al uso prolongado de estos medicamentos.
- Los agentes biológicos, aunque efectivos, presentan diferentes perfiles de seguridad. En general, todos los agentes biológicos, como benralizumab, mepolizumab, tezepelumab, omalizumab y dupilumab, son bien tolerados, pero los efectos secundarios suelen ser leves, como reacciones en el sitio de inyección o cefalea. No obstante, algunos, como tezepelumab, presentan una mayor incidencia de efectos adversos, aunque estos no son graves. La eficacia de estos tratamientos se refleja en la reducción de exacerbaciones y en la mejora de la función pulmonar, como se observa en los estudios VERSES y LIBERTY ASTHMA.
- En términos generales, los agentes biológicos para el tratamiento del asma grave

eosinofílica muestran una eficacia destacada en la reducción de las exacerbaciones asmáticas, la mejora de la función pulmonar y la disminución del uso de corticosteroides orales. Sin embargo, la elección del agente biológico puede depender del perfil específico de cada paciente, como el fenotipo del asma o la presencia de comorbilidades. Los estudios han demostrado que benralizumab, mepolizumab y dupilumab son altamente efectivos en la reducción de exacerbaciones y en el control de la inflamación, mientras que omalizumab sigue siendo un tratamiento valioso para los pacientes con asma alérgica grave.

## **5.2. Recomendaciones**

Mediante la revisión de la literatura se puede establecer las siguientes recomendaciones:

- Es importante que se puedan realizar estudios experimentales con el apoyo de la institución Universitaria, con el fin de monitorear los niveles de eosinófilos y otros marcadores inflamatorios en pacientes con asma eosinofílica para ajustar el tratamiento biológico y optimizar el control de las exacerbaciones. Los tratamientos que se dirigen específicamente a estos marcadores deben ser considerados para pacientes con alta carga inflamatoria; así tener evidencia científica actualizada y en español como complemento de futuras investigaciones.
- Para los pacientes con asma grave eosinofílica que dependen de corticosteroides orales, se recomienda considerar la terapia con agentes biológicos como benralizumab o dupilumab, que han mostrado una mayor eficacia en la reducción de la dosis de corticosteroides y la mejora del control asmático.
- Los profesionales de la salud deben estar atentos a los posibles efectos adversos, aunque leves, de los agentes biológicos y realizar un seguimiento adecuado para gestionar cualquier reacción temprana. Se recomienda un enfoque individualizado en la elección del agente biológico basado en el perfil de seguridad y eficacia del paciente.
- Se debe considerar el uso de agentes biológicos en pacientes con asma grave eosinofílica que no responden adecuadamente a los tratamientos convencionales. Es fundamental realizar un seguimiento continuo para evaluar la respuesta clínica, ajustar el tratamiento según sea necesario y garantizar la adherencia al régimen terapéutico.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Agache, J., Beltrán, J., Akids, C., Akdis, M., Canelo, C., Canonica, G., . . . Jutel, M. (2020). Efficacy and safety of treatment with biologicals (benralizumab, dupilumab, mepolizumab, omalizumab and reslizumab) for severe eosinophilic asthma. A systematic review for the EAACI Guidelines - recommendations on the use of biologicals in severe asthma. *Allergy Journal*, 75(5), 1023-1042.
- Akenroye, A., Segal, J., Zhou, G., Foer, D., Li, L., Galeb, A., . . . Jackson, J. (may de 2023). Comparative effectiveness of omalizumab, mepolizumab and dupilumab in asthma: a target trial emulation. *J Allergy Clin Immunol*, 151(5), 1269-1276. doi:<https://doi.org/10.1016%2Fj.jaci.2023.01.020>
- Bacharier, L., Maspero, J., Katelaris, C., Fiocchi, A., Gagnon, R., & Mir, I. (2021). Dupilumab in Children with Uncontrolled Moderate-to-Severe Asthma. *The New England journal of medicine.*, 385(24), 2230-2240.
- Bergantini, L., d'Alessandro, M., Cameli, P., Bianchi, F., Sestini, P., Bargagli, E., & Metella, R. (2024). Personalized approach of severe eosinophilic asthma patients treated with mepolizumab and benralizumab. *Journal of Innate Immunity*, 181(10), 746-753. doi:<https://doi.org/10.1159/000508936>
- Biener, L., Mümmler, C., Hinze, C., Suhling, H., Korn, S., Fisser, C., . . . Milger, K. (2024). Real-World Data on Tezepelumab in Patients With Severe Asthma in Germany. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*, 12(9), 2399-2407.
- Bousquet, J., Mantzouranis, E., Cruz, A., Ait-Khaled, N., Baena-Cagnani, C., Bleecker, E., . . . Chowdhury, B. (2010). Uniform definition of asthma severity, control, and exacerbations: Document presented for the World Health Organization Consultation on Severe Asthma. *The Journal of allergy and clinical immunology.*, 126(5), 926-938.
- Caminati, M., Buhl, R., Corren, J., Hanania, N., Kim, H., Korn, S., . . . Domingo, C. (2024). Tezepelumab in patients with allergic and eosinophilic asthma. *Allergy Journal*, 79(5), 1134-1145.
- Casale, T., Burnette, A., Bourdin, A., Howarth, P., Hahn, B., Stach, A., & Khurana, S. (2022). Oral corticosteroid-sparing effects of mepolizumab in severe eosinophilic asthma: evidence from randomized controlled trials and real-world studies.

- Therapeutic Advances in Respiratory Disease*, 16(1), 1-19.  
doi:<https://doi.org/10.1177%2F17534666221107313>
- Cerda, S., Castellón, N., Campos, R., Maldonado, J., & Cuevas, H. (2022). Experiencia con el uso de dupilumab en pacientes con asma eosinofílica. *Revista Alergia, Asma e Inmunología*, 31(3), 84-89.
- Chapman, K., Albers, F., Chips, B., Muñoz, X., Devouassoux, G., Bergna, M., . . . Liu, M. (2019). The clinical benefit of mepolizumab replacing omalizumab in uncontrolled severe eosinophilic asthma. *Allergy Journal*, 74(9), 1716-1726.
- Corren, J., Garcia, E., Griffiths, J., Parnes, J., Rene, M., Salapa, K., & O'Quinn, S. (2021). Tezepelumab improves patient-reported outcomes in patients with severe, uncontrolled asthma in PATHWAY. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*, 126(2), 187-193.
- Diver, S., Khalfaoui, L., Emson, C., Wenzel, S., Menzies, A., Wechsler, M., . . . Brightling, C. (2021). Effect of tezepelumab on airway inflammatory cells, remodelling, and hyperresponsiveness in patients with moderate-to-severe uncontrolled asthma (CASCADE): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Respiratory Medicine*, 9(11), 1299-1312.
- Dupin, C., Belhadi, D., Guilleminault, Gamez, A., Berger, P., Blay, F., . . . Rosencher. (2020). Effectiveness and safety of dupilumab for the treatment of severe asthma in a real-life French multi-centre adult cohort. *Clinical & Experimental Allergy*, 50(7), 1-10.
- Eger, K., Kroes, J., Ten, A., & Bel, E. (2021). Long-Term Therapy Response to Anti-IL-5 Biologics in Severe Asthma-A Real-Life Evaluation. *The journal of allergy and clinical immunology. In practice*, 9(3), 1194-1200.
- Gupta, A., Ikeda, M., Geng, B., Bradford, E., Yancey, S., Steinfeld, J., . . . Price, R. (2019). Long-term safety and pharmacodynamics of mepolizumab in children with severe asthma with an eosinophilic phenotype. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 144(5), 1336-1342. Obtenido de [https://www.jacionline.org/article/S0091-6749\(19\)31046-2/fulltext](https://www.jacionline.org/article/S0091-6749(19)31046-2/fulltext)
- Harb, H., Stephen, E., Crestani, E., Benamar, M., Masud, A., Cui, Y., . . . Chatila, T. (2020). A regulatory T cell Notch4-GDF15 axis licenses tissue inflammation in asthma. *Nature Immunology Journal*, 21(11), 1359-1370.

- Jackson, D., Heaney, L., Humbert, M., Kent, B., Shavit, A., Hiljemark, L., . . . Korn, S. (2024). Reduction of daily maintenance inhaled corticosteroids in patients with severe eosinophilic asthma treated with benralizumab (SHAMAL): a randomised, multicentre, open-label, phase 4 study. *The Lancet*, *403*(10423), 271-281. Obtenido de [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(23\)02284-5/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(23)02284-5/fulltext)
- Jackson, D., Pelaia, G., Emmanuel, B., Tran, T., Cohen, D., Shis, V., . . . Nair, P. (2024). Benralizumab in severe eosinophilic asthma by previous biologic use and key clinical subgroups: real-world XALOC-1 programme. *European Respiratory Journal*, *64*(1). doi:<https://doi.org/10.1183%2F13993003.01521-2023>
- Jonckheere, A., Bullens, D., & Seys, S. (2019). Innate lymphoid cells in asthma: pathophysiological insights from murine models to human asthma phenotypes. *Current opinion in allergy and clinical immunology*, *19*(1), 53-60.
- Kavanagh, J., de Ancona, G., Elstad, M., Verde, L., Fernandes, M., Thomson, L., . . . Jackson, D. (2020). Real-World Effectiveness and the Characteristics of a "Super-Responder" to Mepolizumab in Severe Eosinophilic Asthma. *Chest Journal*, *158*(2), 491-500.
- Kuruvilla, M., Lee, E., & Lee, G. (2019). Understanding asthma phenotypes, endotypes, and mechanisms of disease. *Clinical reviews in allergy & immunology*, *56*(2), 219- 233.
- Laorden, D., Hernández, I., Domínguez, J., Romero, D., Álvarez, R., & Quirce, S. (2024). A real life cohort of mepolizumab treatment in severe eosinophilic asthma. *European Annals of Allergy and Clinical Immunology*, *56*(4). doi:<http://dx.doi.org/10.23822/EurAnnACI.1764-1489.289>
- Matucci, U., Micheletto, C., & Vultaggio, U. (2023). Severe Asthma and Biologics: Managing Complex Patients. *Journal of investigational allergology & clinical immunology*, *33*(3), 168-178.
- Menzies, A., Corren, J., Bourdin, A., Chupp, G., Israel, E., Wechsler, M., . . . Colice, G. (2021). Tezepelumab in Adults and Adolescents with Severe, Uncontrolled Asthma. *The New England Journal of Medicine*, *384*(19), 1801-1809.
- Merve, F., Burkan, A., Özden, Ş., Örcen, C., Yakut, T., & Atik, Ö. (2023). Comparison of omalizumab and mepolizumab treatment efficacy in patients with atopic and

- eosinophilic “Overlap” severe asthma: Biological agent preference in atopic-eosinophilic severe asthma. *Medicine (Baltimore)*, 102(18), 1-7. doi:<https://doi.org/10.1097%2FMD.00000000000033660>
- Moore, W., Kornmann, O., Humbert, M., Poirier, C., Bel, E., Kaneko, N., . . . Liu, M. (january de 2022). Stopping versus continuing long-term mepolizumab treatment in severe eosinophilic asthma (COMET study). *European Respiratory Journal*, 59(1), 1-11. doi:<https://doi.org/10.1183%2F13993003.00396-2021>
- Nolasco, S., Portacci, A., Campisi, R., Buonamico, E., Pelaia, C., Benfante, A., . . . Crimi, C. (2023). Effectiveness and safety of anti-IL-5/R $\alpha$  biologics in eosinophilic granulomatosis with polyangiitis: a two-year multicenter observational study. *Frontiers Immunology*, 14, 1-14. doi:<https://doi.org/10.3389%2Ffimmu.2023.1204444>
- Nopsopon, T., Lassiter, G., Chen, M., Alexander, C., Keet, C., Hong, H., & Ayobami, A. (2022). Comparative Efficacy of Tezepelumab to Mepolizumab, Benralizumab, and Dupilumab in Eosinophilic Asthma: A Bayesian Network Meta-analysis. *The Journal of allergy and clinical immunology.*, 151(3), 747-755.
- Numata, T., Araya, J., Miyagawa, H., Okuda, K., Takekishi, D., Hashimoto, M., . . . Kuwano, K. (2022). Real-World Effectiveness of Dupilumab for Patients with Severe Asthma: A Retrospective Study. *Journal of Asthma and Allergy*, 15(1), 395-405.
- Padilla, A., Moya, I., Ausín, P., Carazo, L., García, I., Velasco, J., Levy, A. (2023). Achieving clinical outcomes with benralizumab in severe eosinophilic asthma patients in a real-world setting: ORBE II study. *Respiratory Research*, 24(235). doi:<https://doi.org/10.1186%2Fs12931-023-02539-7>
- Pavord, I., Gardiner, F., Heaney, L., Domingo, C., Price, R., Pullan, A., Howarth, P. (april de 2023). Remission outcomes in severe eosinophilic asthma with mepolizumab therapy: Analysis of the REDES study. *Frontiers in Immunology*, 14, 1-12. doi:<https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1150162>
- Popović-Grle, S., Štajduhar, A., Lampalo, M., & Rnjak, D. (2021). Biomarkers in Different Asthma Phenotypes. *Genes (Basel)*, 12(6).
- Quarato, C., Tondo, P., Lacedonia, D., Soccio, P., Fuso, P., Sabato, E., . . . Scioscia, G. (2024). Clinical Remission in Patients Affected by Severe Eosinophilic Asthma on

- Dupilumab Therapy: A Long-Term Real-Life Study. *Journal of Clinical Medicine*, 13(1), 1-14.
- Solidoro, P., Nicola, S., Ridolfi, I., Canonica, G., Blasi, F., Paggiaro, P., . . . Brussino, L. (2022). Biologics in Severe Eosinophilic Asthma: Three-Year Follow-Up in a SANI Single Center. *Biomedicines*, 10(2), 200-210. doi:<https://doi.org/10.1111%2Fall.15056>
- Sposato, B., Scalese, M., Camiciottoli, G., Carpagnano, G., Pelaia, C., Santus, P., . . . Rogliani, P. (2022). Severe asthma and long-term Benralizumab effectiveness in real-life. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, 26(20), 7461-7473. Obtenido de <https://www.europeanreview.org/article/30016>
- Yildiiz, R., Selim, Y., Dilşad, V., Aydın, Ö., Ayse, B., Ağca, M., & Bavbek, S. (2022). Incidence and clinical course of COVID-19 in patients using omalizumab for chronic spontaneous urticaria and/or severe allergic asthma and using mepolizumab for severe eosinophilic asthma: A single center real life experience. *Tuberk Toraks Journal*, 70(3), 231-241. Obtenido de <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36164947/>