



**INFORME DEL PROYECTO DE INVESTIGACIÓN PARA TITULACIÓN DE GRADO  
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD  
CARRERA MEDICINA**

**PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL TÍTULO DE MÉDICO**

**TÍTULO:**

**TERAPIA BIOLÓGICA EN LA REDUCCIÓN DE EXACERBACIONES EN  
PACIENTES CON ASMA GRAVE**

**AUTORAS:**


**OSTAIZA TOALA MÓNICA MILENNE  
QUIROZ ZAMBRANO LISBETH ESTEFANÍA**

**TUTORA:**

**DRA. MARÍA ANNABELL CEDEÑO UGALDE, MG.**

**MANTA - MANABÍ - ECUADOR**

**DICIEMBRE – 2024**

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

## CERTIFICACIÓN

En calidad de docente tutor(a) de la Facultad Ciencias de la Salud 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 Ostaiza Toala Mónica Milenne, legalmente matriculada en la carrera de Medicina, período académico 2024-2025 (2), cumpliendo el total de 405 horas, cuyo tema es del proyecto “Terapia biológica en la reducción de exacerbaciones en pacientes con asma grave”.

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, 18 de Diciembre de 2024

Lo certifico,



Dra. María Annabell Cedeño Ugalde  
**Docente Tutora**

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

## CERTIFICACIÓN

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

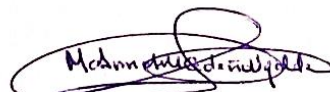
Haber dirigido, revisado y aprobado preliminarmente el Trabajo de Integración Curricular bajo la autoría de la estudiante Quiroz Zambrano Lisbeth Estefanía, legalmente matriculada en la carrera de Medicina, período académico 2024-2025 (2), cumpliendo el total de 405 horas, cuyo tema es del proyecto "Terapia biológica en la reducción de exacerbaciones en pacientes con asma grave".

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, 18 de Diciembre de 2024

Lo certifico,



Dra. María Annabell Cedeño Ugalde  
**Docente Tutora**

# Terapia biológica en la reducción de exacerbaciones en pacientes con asma grave



Nombre del documento: Terapia biológica en la reducción de exacerbaciones en pacientes con asma grave.docx  
ID del documento: c3601146dfd24d9756ee12b7bcc53c8213765ec2  
Tamaño del documento original: 3,61 MB  
Autores: []

Depositante: ANNABELL CEDEÑO UGALDE  
Fecha de depósito: 23/12/2024  
Tipo de carga: interface  
fecha de fin de análisis: 23/12/2024

Número de palabras: 17.889  
Número de caracteres: 121.899

Ubicación de las similitudes en el documento:



## Fuentes principales detectadas

Nº	Descripciones	Similitudes	Ubicaciones	Datos adicionales
1	<a href="https://repositori.uji.es/xmlui/bitstream/10234/195366/1/TFG_2021__Carratalá_Nebot_Irene.pdf">repositori.uji.es</a> 1 fuente similar	< 1%		Palabras idénticas: < 1% (107 palabras)
2	<a href="https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10694599/">pmc.ncbi.nlm.nih.gov</a>   Lock 3 fuentes similares	< 1%		Palabras idénticas: < 1% (88 palabras)
3	<a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10399759/">www.ncbi.nlm.nih.gov</a>   Guía práctica de seguimiento y manejo del paciente con as... 6 fuentes similares	< 1%		Palabras idénticas: < 1% (79 palabras)
4	<a href="https://docs.bvsalud.org/biblioref/2022/04/1367344/4273-30029-1-pb.pdf">docs.bvsalud.org</a> 4 fuentes similares	< 1%		Palabras idénticas: < 1% (79 palabras)
5	<a href="https://www.mdpi.com/2077-0383/13/23/7152/notes">www.mdpi.com</a>   JCM   Free Full-Text   Current Biologic Therapies for Severe Asthm... 1 fuente similar	< 1%		Palabras idénticas: < 1% (48 palabras)

## Fuentes con similitudes fortuitas

Nº	Descripciones	Similitudes	Ubicaciones	Datos adicionales
1	<a href="https://www.archbronconeumol.org/en-papel-biomarcadores-el-asma-grave-articulo-503002896...">www.archbronconeumol.org</a>   Papel de los biomarcadores en el asma grave no co... El documento proviene de mi grupo	< 1%		Palabras idénticas: < 1% (40 palabras)
2	<a href="https://www.infomed.scu.sld.cu/terapias-biologicas-para-el-asma-severo/">www.infomed.scu.sld.cu</a>   Terapias biológicas para el asma severo - Infomed Santia... El documento proviene de mi grupo	< 1%		Palabras idénticas: < 1% (30 palabras)
3	<a href="https://dspace.ucacue.edu.ec/server/api/core/bitstreams/9d6d0abc-ee7d-42ff-874c-a50d3cc1795...">dspace.ucacue.edu.ec</a>	< 1%		Palabras idénticas: < 1% (28 palabras)
4	<a href="#">INFORME FINAL-ASMA BRONQUIAL EN NIÑOS ENFOQUE ACTUALIZADO D...</a> #49abf1 El documento proviene de mi grupo	< 1%		Palabras idénticas: < 1% (30 palabras)
5	<a href="https://www.karger.com/Article/Pdf/525293">www.karger.com</a>	< 1%		Palabras idénticas: < 1% (19 palabras)

## Fuentes mencionadas (sin similitudes detectadas)

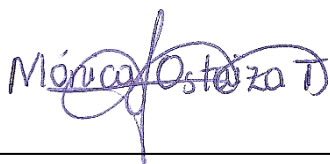
Estas fuentes han sido citadas en el documento sin encontrar similitudes.

- <https://www.aaaai.org/tools-for-the-public/biblioteca-de-condiciones/biblioteca-de-asma/biofarmacos-para-el-tratamiento-de-asma-grave>
- <http://hdl.handle.net/10234/195366>
- <https://ciencialatina.org/index.php/cienciala/article/view/10022/14713>
- <https://doi.org/10.1016/j.opresp.2023.100282>
- <https://asthmapr.biomedcentral.com/track/pdf/10.1186/s40733-021-00078-w>

## DECLARACIÓN DE AUTORÍA

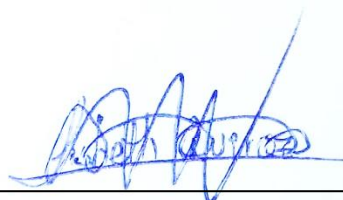
Declaramos que el actual proyecto de investigación cuyo título es: “Terapia biológica en la reducción de exacerbaciones en pacientes con asma grave”, pertenecen a Ostaiza Toala Mónica Milenne, con CI: 1316300282 y Quiroz Zambrano Lisbeth Estefanía con CI: 1726321902, es original y que ha sido realizado respetando los derechos de autor vigentes, agregando citas y referencias conforme al modelo establecido. Todas las ideas, opiniones, criterios y contenidos expuestos son de exclusiva responsabilidad del autor.

Por medio de la presente declaración, cedemos el derecho de propiedad intelectual a la Universidad Laica Eloy Alfaro de Manabí, y autorizamos realizar la publicación de este trabajo de investigación en el repositorio institucional, de conformidad con lo dispuesto en el art. 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior y de acuerdo a lo establecido por la Ley de Propiedad Intelectual, por su Reglamento y por la normatividad institucional vigente.



---

**Ostaiza Toala Mónica Milenne**



---

**Quiroz Zambrano Lisbeth Estefanía**

## DEDICATORIA Y AGRADECIMIENTO

En primer lugar, dedico el proyecto a Dios, quien ha sido mi guía y fortaleza a lo largo de mi formación profesional. Agradezco por darme fuerzas en los momentos difíciles, iluminar mi camino durante este proceso de aprendizaje y, sobre todo, por bendecirme con salud para lograr la consecución de mis metas.

A mis padres, Letty y Atinio, por ser mi mayor fuente de inspiración y apoyo. Gracias por confiar en mí incluso en medio de las adversidades, por creer en mis sueños y por inculcarme deseos de superación. Su amor, sacrificio y respaldo incondicional me han dado las herramientas necesarias para alcanzar este logro y tener aspiraciones más grandes. Esta meta es vuestra, además de ser mía.

A mi hermano, cuyo cariño y compañía han sido un refugio en los momentos difíciles. Gracias por tus palabras de ánimo y consejos.

A mi madrina Isabel, por ser un pilar fundamental en este proceso. Su apoyo incondicional, sus consejos llenos de sabiduría y su fe en mí han sido una fuente de inspiración y fortaleza. Gracias por estar siempre a mi lado, brindándome no solo su amor, sino también el impulso necesario para continuar adelante.

A toda mi familia, quienes, con su amor y apoyo incondicional, han aportado a este logro, y su presencia en mi vida me ha llenado de motivación y alegría.

A mi compañera de proyecto, Lisbeth por ser parte fundamental en este proceso, por la dedicación, compromiso y paciencia. Gracias por brindarme desde el principio una amistad verdadera, que ha contribuido a la culminación de este trabajo conjunto.

Y finalmente, a mis amigas, quienes con su amistad, comprensión y palabras de ánimo hicieron de esta experiencia algo más llevadero y significativo. Gracias por acompañarme en este recorrido, por alegrar los momentos de estrés y por demostrarme que nunca estaba sola en este viaje.

A todos ustedes, mi eterno agradecimiento. Este logro es también un reflejo del amor, el apoyo y las enseñanzas que cada uno de ustedes ha dejado en mi vida.

*Mónica Milenne Ostaiza Toala*

Quiero comenzar agradeciendo a Dios por darme fuerza y sabiduría para superar cada etapa de este largo proceso, y además por poner a las personas correcta en mi vida, comenzando por mis padres Edgar Quiroz (Pinky) y Dora Zambrano quienes con amor y trabajo diario me dieron las herramientas necesarias para alcanzar mis metas, gracias por orientarme, corregirme y apoyarme en cada momento.

A mis hermanas, Katty y Xiomy quienes han sido mi fuente de risas e inspiración, gracias por ayudarme, por ser mis cómplices, por nunca dejarme sola, y sobre todo gracias por creer en mí.

A mi abuelo Romel Escobar, mi ángel de la guardia en la tierra desde que nací, tenerlo a mi lado ha sido el regalo más bonito que me ha dado la vida, gracias por siempre estar al pendiente de mí, por llamarme todos los días sin falta, y por esperarme con los brazos abiertos en las vacaciones.

Agradezco también a mi enamorado Ángel Giler quien fue mi refugio en cada tormenta y mi compañero en cada alegría, gracias por hacerme ver mi potencial, por impulsar mis sueños, por apostar por mí, gracias por estar ahí siempre, por cada café y por cada “te amo”.

A mis amigas de la universidad Mónica (mi compañera de proyecto), Anita, Catherin, Emily, Vivi y July que no solo fueron mi equipo de trabajo durante mi etapa de formación profesional, sino que también fueron mi familia en Manta, gracias por las risas compartidas, por las aventuras vividas, gracias por ser luz en mi vida.

Y para culminar quiero mencionar también a mis mascotas, Poly quien siempre espera mi llegada con ansias y no se quiere separar de mí, Mashi, mi dulce compañera quien me recibía cada que llegaba de clases, gracias por convertir mi cuarto foráneo en un hogar, y por último Sisuka, gracias por acompañarme en las madrugadas y por cuidar a mamá mientras estaba lejos.

*Lisbeth Estefanía Quiroz Zambrano*

## RESUMEN

**Introducción:** El asma grave representa un desafío clínico significativo debido a su impacto en la calidad de vida y la morbilidad de los pacientes. Los tratamientos convencionales a menudo no logran controlar adecuadamente la enfermedad, lo que ha llevado al desarrollo de terapias biológicas. **Objetivo:** Analizar la terapia biológica en la reducción de exacerbaciones en pacientes con asma grave. **Metodología:** Se seleccionaron en las bases de datos como PubMed, Scielo y American Academy of Allergy, Asthma & Immunology, resúmenes de investigaciones, metaanálisis y todo tipo de estudio bajo las directrices de la metodología PRISMA, publicados en los últimos cinco años, en los idiomas de español e inglés. **Resultados:** Han demostrado ser eficaces en la reducción de exacerbaciones. El omalizumab, mepolizumab, reslizumab, benralizumab y dupilumab son los principales antígenos empleados y actúan inhibiendo vías inmunológicas específicas, como la IgE, IL-5 e IL-4/IL-13. Los biomarcadores FeNO, eosinófilos, periostina e IgE son herramientas fundamentales en la identificación de pacientes con fenotipo T2. Pueden presentar efectos adversos, como hipereosinofilia transitoria, anafilaxia y reacciones locales en el sitio de inyección, por lo que es necesario detectar y tratar de manera oportuna cualquier reacción adversa. **Conclusiones:** La terapia biológica ha demostrado ser un avance significativo en el manejo del asma grave, reduciendo significativamente la frecuencia y gravedad de las exacerbaciones. Al inhibir específicamente vías inflamatorias clave, estos fármacos mejoran el manejo de la enfermedad y también la calidad de vida de los pacientes.

**Palabras Clave:** asma, terapia, biológicos, exacerbaciones.

## ABSTRACT

**Introduction:** Severe asthma represents a significant clinical challenge due to its impact on patients' quality of life and morbidity. Conventional treatments often fail to adequately control the disease, which has led to the development of biologic therapies. **Objective:** To analyze biologic therapy in the reduction of exacerbations in patients with severe asthma. **Methodology:** Research abstracts, meta-analyses and all types of studies under the guidelines of the PRISMA methodology, published in the last five years, in Spanish and English, were selected from databases such as PubMed, Scielo and American Academy of Allergy, Asthma & Immunology. **Results:** They have proven to be effective in reducing exacerbations. Omalizumab, mepolizumab, reslizumab, benralizumab and dupilumab are the main antigens used and act by inhibiting specific immune pathways, such as IgE, IL-5 and IL-4/IL-13. Biomarkers such as FeNO, eosinophils, periostin and IgE are fundamental tools in the identification of patients with T2 phenotype. They may present adverse effects, such as transient hypereosinophilia, anaphylaxis and local reactions at the injection site, so it is necessary to detect and treat in a timely manner any adverse reaction. **Conclusions:** Biologic therapy has proven to be a significant advance in the management of severe asthma, significantly reducing the frequency and severity of exacerbations. By specifically inhibiting key inflammatory pathways, these drugs improve disease control and patients' quality of life.

**Keywords:** asthma, therapy, biologics, exacerbations.

## CONTENIDO

CAPÍTULO 1: INTRODUCCIÓN.....	9
1.1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA .....	10
1.2 JUSTIFICACIÓN .....	12
1.2.1 Justificación Teórica.....	12
1.2.2 Justificación Práctica.....	12
1.2.3 Justificación Social.....	12
1.3 OBJETIVOS DE LA INVESTIGACION.....	13
1.3.1 Objetivo General .....	13
1.3.2 Objetivos Específicos.....	13
CAPÍTULO 2: FUNDAMENTACIÓN TEÓRICA.....	14
2.1. Antecedentes de la investigación.....	14
2.2. BASES TEÓRICAS.....	15
CAPÍTULO 3: METODOLOGÍA.....	38
3.1. ESTRATEGÍA DE BÚSQUEDA DE LA LITERATURA.....	38
3.2 CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD .....	39
3.2.1 Criterios de inclusión .....	39
3.2.2 Criterios de exclusión .....	39
3.3 SELECCIÓN DE ESTUDIOS .....	39
3.4 EXTRACCIÓN DE DATOS .....	39
CAPÍTULO 4: DESCRIPCIÓN DE RESULTADOS SEGÚN LOS OBJETIVOS..	41
4.1 Primer objetivo específico: Describir los anticuerpos de la terapia biológica utilizados en el control de la inflamación asociada al asma.....	41
4.1.2 Tabla 1. Conclusiones de artículos sobre los anticuerpos de la terapia biológica utilizados en el control de la inflamación asociada al asma. ....	41
4.1.3 Análisis de la Tabla 1 .....	43

4.2. Segundo objetivo específico: Definir los mecanismos de acción de la terapia biológica en el control de la inflamación asociada al asma. ....	45
4.2.1 Tabla 2. Conclusiones de artículos sobre los mecanismos de acción de la terapia biológica en el control de la inflamación asociada al asma .....	45
4.2.3 Análisis de la Tabla 2 .....	46
4.2. Tercer objetivo específico: Identificar los biomarcadores clínicos utilizados para seleccionar pacientes aptos para terapia biológica en el contexto del asma grave. ....	48
4.2.1 Tabla 3. Conclusiones de artículos sobre biomarcadores clínicos utilizados para seleccionar pacientes aptos para terapia biológica en el contexto del asma grave. ....	48
4.2.3 Análisis de la Tabla 3 .....	50
1.3.3 4.2.1 Tabla 4. Conclusiones de artículos sobre los efectos adversos de los fármacos utilizados en la terapia biológica en el asma.....	51
4.2.3 Análisis de la Tabla 4 .....	53
CAPITULO 5: DISCUSIÓN.....	54
CAPÍTULO 6: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES.....	56
6.1 Conclusiones .....	56
6.2 Recomendaciones .....	57
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	58

## CAPÍTULO 1: INTRODUCCIÓN

El asma grave es una afección inflamatoria crónica de las vías respiratorias que impacta a millones de individuos a nivel global. El asma grave representa una carga significativa para los pacientes, los sistemas de salud y la sociedad en general. Se distingue por síntomas constantes, episodios frecuentes de agravamiento y una reducción considerable en la calidad de vida de aquellos que la sufren y pese a los progresos en los tratamientos convencionales, como los corticosteroides y los betaagonistas, un porcentaje significativo de pacientes continúa sin alcanzar un control apropiado de la enfermedad, enfrentándose a crisis recurrentes que frecuentemente necesitan hospitalización y elevan la probabilidad de complicaciones graves. Este panorama presenta retos significativos tanto para los pacientes como para los sistemas sanitarios, dado que la gestión del asma severo conlleva altos gastos financieros y logísticos, además de una considerable carga emocional.

A pesar de los avances en el tratamiento farmacológico convencional, una proporción considerable de pacientes con asma no logra un control adecuado de la enfermedad, experimentando exacerbaciones frecuentes y limitantes que afectan su calidad de vida.

En las últimas décadas, la comprensión de los mecanismos inmunológicos subyacentes al asma ha experimentado un notable avance, lo que ha permitido el desarrollo de nuevas terapias biológicas. Estas terapias, dirigidas a moléculas específicas involucradas en la inflamación alérgica, han demostrado ser altamente efectivas en la reducción de las exacerbaciones y la mejora del control del asma en pacientes con fenotipos específicos.

La terapia biológica se ha posicionado como una opción terapéutica de gran relevancia en el manejo del asma grave, ofreciendo una alternativa a los tratamientos convencionales en aquellos pacientes que no responden adecuadamente a los corticosteroides inhalados y a otros fármacos de control.

En años recientes, la terapia biológica se ha presentado como una opción terapéutica con gran potencial para enfrentar las restricciones de los tratamientos tradicionales, este método emplea compuestos biológicos, tales como anticuerpos monoclonales, creados para operar de forma particular en las vías inflamatorias e

inmunológicas que causan el asma severo, dichos tratamientos han probado una notable efectividad en la disminución de crisis y en la mejora de los síntomas, especialmente en pacientes con fenotipos particulares de la enfermedad, como el asma eosinofílica o la vinculada a la inflamación de tipo 2, pero su implementación clínica plantean interrogantes que requieren una evaluación exhaustiva, y entre estas preguntas destacan la identificación de biomarcadores confiables que permiten seleccionar a los pacientes más aptos para estos tratamientos, la evaluación de su costo-efectividad y la identificación de posibles efectos adversos a largo plazo.

El propósito de este estudio es analizar la eficacia de la terapia biológica en la disminución de exacerbaciones en pacientes con asma severo, además de profundizar en la comprensión de sus mecanismos de acción y los instrumentos clínicos requeridos para mejorar su aplicación, y adicionalmente se busca analizar el efecto de estos tratamientos frente a las terapias tradicionales y examinar las consecuencias prácticas de su implementación en el escenario ecuatoriano.

La relevancia de esta investigación radica en la necesidad de contar con información actualizada y sólida sobre el papel de la terapia biológica en el manejo del asma grave. Los resultados de este proyecto contribuirán a optimizar el manejo de estos pacientes, mejorando su calidad de vida y disminuyendo la carga económica asociada a las exacerbaciones.

## **1.1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

El asma grave representa una carga significativa para los pacientes, los sistemas de salud y la sociedad en general. A pesar de los avances en el tratamiento, las exacerbaciones siguen siendo un problema común y pueden conducir a hospitalizaciones, reduciendo significativamente la calidad de vida de los pacientes.

El asma grave (AG) es una enfermedad crónica con exacerbaciones agudas repetidas, en la que se administra múltiples fármacos en altas dosis para mantener el control o aquella que permanece mal controlada a pesar del tratamiento, por lo que requiere hospitalización y pueden poner en peligro la vida, lo que supone una carga importante para los pacientes y el sistema sanitario (Álvarez et al., 2022).

Aunque se han logrado importantes avances en el tratamiento del asma a lo largo del tiempo, un porcentaje de pacientes, estimado entre el 5 % y el 10 % son refractarios al tratamiento con corticoides, por lo que experimentan síntomas persistentes y exacerbaciones frecuentes, esto indica una necesidad urgente de opciones de tratamiento específicas (Roger et al., 2020).

En respuesta a esta necesidad, en los últimos años, la terapia biológica ha emergido como una opción terapéutica prometedora para estos pacientes, demostrando eficacia en la reducción de exacerbaciones.

Sin embargo, a pesar del potencial de la terapia biológica, persisten desafíos en su aplicación clínica, incluida la identificación de los pacientes adecuados y la evaluación de la seguridad a largo plazo. Porque no todos los pacientes con asma grave son candidatos ideales para la terapia biológica, y la identificación de predictores de respuesta es fundamental para individualizar el tratamiento con mayor precisión y así optimizar los resultados, evitar riesgos y costos innecesarios (Chiner, et al., 2020).

Aunque estos tratamientos generalmente son bien tolerados, se requiere un seguimiento continuo para evaluar riesgos potenciales como la inmunogenicidad y los efectos secundarios, especialmente asociados con el uso a largo plazo, lo que permite evaluar su eficacia y seguridad, así como para identificar a los pacientes que se beneficiarán más de este tipo de tratamiento.

Ante lo expuesto, la presente investigación pretende a dar respuesta a las siguientes preguntas:

¿Cuál la efectividad de la terapia biológica en la reducción de exacerbaciones en pacientes con asma grave?

¿Cuáles son los mecanismos de acción de la terapia biológica en el control de la inflamación asociada al asma grave?

¿Cuáles son los biomarcadores clínicos utilizados para seleccionar pacientes aptos para terapia biológica en el contexto del asma grave?

¿Cuál es frecuencia y gravedad de las exacerbaciones entre pacientes con asma grave tratados con terapia biológica y aquellos que reciben tratamientos convencionales?

¿Cuáles son los efectos secundarios y la tolerabilidad de la terapia biológica en pacientes con asma grave a largo plazo?

## **1.2 JUSTIFICACIÓN**

### **1.2.1 Justificación Teórica**

El asma es una afección respiratoria que puede presentarse en adultos y niños, con una prevalencia global aproximada del 4,3 %, sin embargo, en países como Estados Unidos y Australia, la carga de la enfermedad es mayor, alcanzando hasta un 10 %. En este sentido, en un estudio se estimó que el asma afecta a 262 millones de personas y causa 461.000 muertes en el mundo (Callejón & Plasencia, 2022).

Aunque existen tratamientos efectivos, mantener el asma bajo control continúa representando un desafío, por ello la terapia biológica es una opción de tratamiento innovadora la cual actualmente a nivel mundial, cuenta con autorización de anticuerpos monoclonales para complementar el tratamiento de asma grave como lo son la Terapia anti-IgE, Terapia anti-IL-5/IL-5R, y Terapia anti-IL4/IL-13 (García, 2022).

No obstante la evidencia disponible aún es limitada y existen varias áreas que requieren investigación adicional, como los efectos a largo plazo y la identificación de biomarcadores específicos que predigan la respuesta a estas terapias, es por ello que se desea fortalecer el conocimiento disponible, enfocándose en la identificación de biomarcadores específicos que puedan anticipar la respuesta a las terapias biológicas utilizadas en casos de asma grave, facilitando así la toma de decisiones del personal médico, y el bienestar del paciente, pues se le brindaría otra opción para reducir la frecuencia y severidad de las exacerbaciones (García, 2022).

### **1.2.2 Justificación Práctica**

Se espera que mediante este trabajo investigativo se pueda aportar con datos valiosos para el desarrollo de guías terapéuticas opcionales en el manejo del asma grave, las cuales ofrecerán a los pacientes y sus familias soluciones más viables y convenientes para adherirse al régimen terapéutico, incluyendo la elección de optar por un tratamiento ambulatorio que no solo contribuiría con la comodidad del paciente sino que aportaría a la reducción de hospitalizaciones lo que a la vez contribuirá a la sostenibilidad del sistema de salud al mantener o disminuir la demanda y los costos asociados en el Ecuador.

### **1.2.3 Justificación Social**

Además, se busca identificar soluciones alternativas para las personas con asma

grave, como la elección de tratamientos que reduzcan la necesidad de tomar múltiples fármacos y disminuyan los costos asociados a su cuidado. Al explorar y validar la eficacia de las terapias biológicas, se pretende proporcionar alternativas más cómodas y efectivas, que pueden ser administradas de manera ambulatoria, lo cual no solo contribuiría a mejorar la vida de los pacientes, pues también simplificaría el manejo de su condición de manera más sostenible y menos invasiva.

### **1.3 OBJETIVOS DE LA INVESTIGACION**

#### ***1.3.1 Objetivo General***

- ✓ Analizar la terapia biológica en la reducción de exacerbaciones en pacientes con asma grave.

#### ***1.3.2 Objetivos Específicos***

- ✓ Describir los anticuerpos de la terapia biológica utilizados en el control de la inflamación asociada al asma.
- ✓ Definir los mecanismos de acción de la terapia biológica en el control de la inflamación asociada al asma.
- ✓ Identificar los biomarcadores clínicos utilizados para seleccionar pacientes aptos para terapia biológica en el contexto del asma grave.
- ✓ Detallar los efectos adversos de los fármacos utilizados en la terapia biológica en el asma.

## **CAPÍTULO 2: FUNDAMENTACIÓN TEÓRICA**

### **2.1. Antecedentes de la investigación**

El asma grave, caracterizada por la necesidad de tratamientos intensivos y el uso frecuente de corticosteroides orales, presenta un reto notable en la práctica clínica debido al manejo inadecuado de los síntomas y a las repetidas exacerbaciones. Investigaciones recientes, como el estudio multicéntrico llevado a cabo en Chile por Fernández et al., (2024), demuestran que los agentes biológicos han conseguido disminuir las exacerbaciones anuales de 3,14 a 0,4 por paciente, así como reducir las hospitalizaciones y la necesidad de corticosteroides. Este progreso comprende mejoras en la función respiratoria, con un incremento promedio de 370 ml en el VEF1, además de un mejor control de los síntomas, lo que subraya el efecto beneficioso de medicamentos como omalizumab, mepolizumab y dupilumab, orientados a bloquear rutas inflamatorias específicas.

En el contexto europeo, un análisis de literatura realizado en España realizado por Martínez (2022) respalda las ventajas de las terapias biológicas, subrayando su eficacia para disminuir el número de eosinófilos, optimizar la calidad de vida de los pacientes y reducir de manera notable la frecuencia de exacerbaciones. Estos tratamientos, enfocados principalmente en anticuerpos monoclonales que atacan la IL-5 y la IL-13, han mostrado resultados alentadores en fenotipos de asma eosinofílica, un subgrupo que se distingue por su resistencia a los tratamientos convencionales con corticosteroides inhalados. De este modo, estas terapias han creado un nuevo referente en el tratamiento de esta enfermedad.

Asimismo, un estudio retrospectivo llevado a cabo en el Hospital Universitario Marqués de Valdecilla por Carbonell (2020) registró la experiencia con tratamientos biológicos en individuos con asma severa y urticaria crónica. Este trabajo analizó los impactos del tratamiento según parámetros fisiológicos, como la disminución de eosinofilia, la mejora en las pruebas de función pulmonar y la reducción de los síntomas. Los hallazgos corroboraron que adaptar las terapias a las particularidades fisiopatológicas del paciente facilita la mejora de los resultados clínicos y reduce los efectos adversos.

Integrando a los hallazgos previos, se destaca un estudio realizado en Ecuador por Haro et al. (2023), que comparó la efectividad de estrategias tradicionales de tratamiento del asma, como inhaladores de corticosteroides, broncodilatadores y terapias de reducción de desencadenantes, utilizando un diseño cruzado con 108 pacientes. Los resultados mostraron que los corticosteroides inhalados fueron considerados efectivos por el 57,4 % de los pacientes, seguidos por los broncodilatadores (50 %) y la terapia de reducción de desencadenantes (48,1 %), sin diferencias estadísticas significativas entre ellas según la prueba Q de Cochran.

Este hallazgo refuerza la necesidad de personalizar las terapias según las características de cada paciente, mientras que el avance de los biológicos en otros contextos subraya su potencial para superar las limitaciones de los tratamientos convencionales, abordando fenotipos específicos de la enfermedad y promoviendo mejoras en el control de los síntomas y la calidad de vida (Haro et al., 2023).

## **2.2. BASES TEÓRICAS**

### **2.2.1. Definición de Asma**

El asma es una enfermedad crónica de carácter inflamatorio que afecta las vías respiratorias, que afecta a personas de todas las edades y se caracteriza por la contracción muscular y la inflamación que provoca dificultad para respirar. (OMS, 2024) De acuerdo con la Guía Española para el Manejo del Asma (GEMA), el asma se caracteriza por una amplia gama de células y mediadores de la inflamación y está influenciado por factores genéticos, se manifiesta mediante una hiperrespuesta bronquial y una obstrucción del flujo aéreo, que puede ser reversible completa o parcialmente, ya sea de manera espontánea o por medio de medicamentos (García et al., 2022).

Una de las características que tiene más relevancia en el asma es el estrechamiento de las vías respiratorias (los bronquios), estos son esencialmente tubos con paredes musculares y las células que revisten los bronquios cuentan con unas estructuras microscópicas, denominadas receptores, los cuales perciben la presencia de sustancias específicas que provocan la estimulación de los músculos subyacentes haciendo que se contraigan o se relajen, alterando así el flujo de aire.

### **2.2.2. Epidemiología**

A nivel mundial, cerca de 260 millones de personas padecen asma, una enfermedad inflamatoria crónica de los bronquios que puede tener serias repercusiones si no se sigue el tratamiento apropiado (Infobae, 2024).

En Ecuador, el asma fue clasificado entre las primeras 20 causas de enfermedad, y del total de casos documentados, cerca del 24% se encontró en el rango de 5 a 14 años; respecto a la incidencia de casos, las provincias con más casos fueron Guayas, Manabí y Pichincha, dando un registro a manera general de aproximadamente 43 fallecimientos debido al asma (Chango et al., 2024).

### **2.2.3. Fisiopatología**

El asma según Geredad et al., (2024) es una enfermedad compleja caracterizada por inflamación, hiperreactividad de los bronquios y broncoconstricción, en personas con asma el calibre de las vías respiratorias disminuye, provocando una respuesta broncoconstrictora reversible. La inflamación de las vías respiratorias ocurre principalmente debido a alteraciones en las respuestas inmunológicas, las cuales impactan tanto al sistema inmunológico innato como al adaptativo. En este escenario, los linfocitos T2 específicos para alérgenos producen interleucinas como IL-4, IL-5 e IL-13, además del Factor Estimulante de Colonias de Granulocitos y Macrófagos (GM-CSF), lo que permite la coordinación con otras células, en particular con los eosinófilos.

En relación con lo anterior, se destaca que la remodelación de las vías respiratorias en pacientes con asma grave implica cambios estructurales, como pérdida de células epiteliales, hiperplasia de células caliciformes y del músculo liso, engrosamiento de la membrana basal y aumento del depósito de colágeno y densidad vascular, estos cambios llevan al estrechamiento de las vías respiratorias, una complicación principal del asma a largo plazo. De esta manera, los eosinófilos elevados y activados en las vías aéreas liberan mediadores que amplifican la respuesta inflamatoria (Geredad et al., 2024).

### **2.2.4. Clasificación del asma**

El asma se puede clasificar por fenotipo y endotipo. Los fenotipos incluyen: eosinofílico (alergia, sensibilidad a la aspirina, eosinofilia grave, micosis pulmonar alérgica), se exacerba fácilmente (aspirina, virus, en preescolares con sibilancias), debido a la obesidad (obstrucción del flujo de aire), a través de la actividad física (ejercicio

excesivo), limitación del flujo de aire (neutrófilos, no eosinófilos) y mala respuesta a los esteroides (neutrófilos, eosinofilia, obstrucción del flujo aéreo). Los endotipos se clasifican de la siguiente manera: tipo 1 (leve o intermitente), tipo 2 (exacerbación grave por múltiples alérgenos) y tipo 3 (obstrucción grave con neutrofilia) (Franken et al., 2021).

### **2.2.5. Manifestaciones Clínicas**

Los síntomas más comunes del asma según Franken et al., (2021) son la tos seca y persistente nocturna, disnea, opresión en el pecho y las sibilancias al espirar, los niños pequeños pueden reportar dolor torácico, mientras que los mayores y adultos sienten insuficiencia respiratoria y opresión. Los síntomas empeoran por la noche o con ejercicio, y pueden ser desencadenados por resfriados, cambios de temperatura, polvo, humo, vapores, pólenes, pelaje animal, jabones fuertes y perfumes; cuando los síntomas se agravan, se produce una crisis asmática, más frecuente durante la noche o con ejercicio.

### **2.2.6. Diagnóstico**

El asma se sospecha por sibilancias u opresión en el pecho causadas por alérgenos, hiperventilación, resfriado o actividad física, estas sibilancias u opresión suelen ir acompañadas de tos crónica y esto se puede confirmar mediante la medición del flujo espiratorio máximo o la espirometría, que muestra variaciones en el flujo después de la administración de broncodilatadores o corticosteroides. Alternativamente, se puede confirmar mediante la provocación bronquial con metacolina o el ejercicio; además, los estudios de imagen son útiles para el diagnóstico diferencial y la exploración física puede ser normal excepto en las exacerbaciones (Zec, 2022).

Según Franken et al., (2021) el diagnóstico del asma se basa en una evaluación clínica, y la obstrucción de las vías aéreas se mide mediante espirometría, en este examen, se observa un cociente VEF1/CVF (volumen espiratorio forzado del primer segundo/capacidad vital forzada) inferior al 80%. Además, se debe verificar la reversibilidad de la obstrucción, lo cual se confirma si hay un aumento del VEF1 de al menos un 12% y 200 mL después de inhalar 400 µg de un broncodilatador, como el salbutamol.

### **2.2.7. Tratamiento convencional del asma**

El tratamiento del asma se centra en la prevención y el control a largo plazo, reconociendo y evitando los desencadenantes y monitoreando la respiración para

asegurar el control de los síntomas. En caso de un ataque, se usa un inhalador de alivio rápido; los medicamentos varían según la edad, síntomas y desencadenantes, incluyendo corticosteroides inhalados, modificadores de leucotrienos, inhaladores combinados y teofilina para el control a largo plazo. Los medicamentos de alivio rápido, como los agonistas beta de acción rápida y agentes anticolinérgicos, alivian los síntomas durante un ataque, los medicamentos contra la alergia también pueden ser útiles en algunos casos y la terapia biológica para pacientes con asma grave (Mayo Clinic, 2024).

### **2.2.17.1. Corticoides sistémicos e inhalatorias**

Los glucocorticoides (GC) son potentes agentes antiinflamatorios que se utilizan para tratar una variedad de enfermedades inflamatorias y autoinmunes, incluido el asma. Para lograr sus efectos, los GC deben cruzar la membrana celular y unirse a receptores en el citoplasma. Una vez activado el complejo, diversos mediadores promueven su translocación al núcleo celular, donde producen efectos directos e indirectos que controlan la inflamación y reducen la expresión de varios mediadores que mantienen el proceso inflamatorio. Al mismo tiempo, reduce el reclutamiento y la activación de células inflamatorias, aumenta los receptores B2, reduce la permeabilidad microvascular y reduce la producción de moco (Domínguez et al., 2022).

Los glucocorticoides sistémicos (GCS) se utilizan para tratar el asma, pero su uso también incluye osteoporosis o fracturas osteoporóticas, neumonía, incluso enfermedades cerebrovasculares y cardiovasculares, además de cataratas, apnea del sueño y depresión o trastorno de ansiedad. Se acompaña de efectos secundarios como el aumento de peso, la diabetes y la insuficiencia renal o suprarrenal (Domínguez et al., 2022).

Entre los corticoides sistémicos de acción corta se encuentran la hidrocortisona (20mg), acetato de cortisona (25mg), de efecto intermedio está la prednisolona (4mg), la prednisona (5mg), metilprednisolona (4mg), triamcinolona (4mg) y de acción prolongada está la dexametasona (0,75mg) y la betametasona (0,6mg) (Domínguez et al., 2022).

Los corticosteroides inhalados no son efectivos para tratar las exacerbaciones agudas, pero se recomiendan para controlar, suprimir y revertir la inflamación y los síntomas a largo plazo; además, disminuyen considerablemente la dependencia de los corticoides orales para el mantenimiento. Los efectos secundarios locales de los

corticosteroides inhalados incluyen disfonía y candidiasis oral. Los efectos sistémicos, que están relacionados con la dosis, pueden ocurrir con las formulaciones orales e inhaladas y, en el caso de las formas inhaladas, son más comunes en dosis superiores a 800 mcg/día (Ortega, 2022).

### **2.2.17.2. Betaagonista de larga duración**

Los agonistas de los receptores beta2-adrenérgicos y los beta-adrenérgicos (agonistas) contribuyen a relajar el músculo liso de los bronquios, inhiben la desgranulación de los mastocitos y la liberación de histamina, disminuyen la filtración microvascular en las vías respiratorias y mejoran el aclaramiento mucociliar. Los agonistas beta-2 pueden presentarse como formulaciones de acción corta, de acción prolongada o de acción ultralarga. Los agonistas betaadrenérgicos de acción prolongada, como el salmeterol o el formoterol, duran hasta 12 horas. Se utilizan en el asma de moderada a grave, pero no deben utilizarse como monoterapia. Su acción es sinérgica con los corticoides inhalados, lo que permite reducir la dosis necesaria de estos corticoides (Ortega, 2022).

### **2.2.17.3. Anticolinérgicos de larga duración**

Los anticolinérgicos de acción prolongada (LAMA), como el tiotropio, se utilizan en pacientes mayores de 6 años que utilizan inhaladores de niebla fina como complemento del tratamiento con ICS-LABA. En adultos de 18 años de edad y mayores, los inhaladores combinados ICS-LABA-LAMA, incluidas formulaciones como beclometasona-formoterol-glipirronio, furoato de fluticasona-vilanterol-umeclidinio y mometasona-indacaterol-glipirronio, están disponibles en pMDI, DPI o fino (GINA, 2023).

Estos medicamentos se consideran como una opción adicional en el tratamiento del estadio 5, o en menor medida en el estadio 4, para pacientes con asma no controlada a pesar del uso de ICS-LABA. Aunque los LAMA pueden proporcionar una pequeña mejora en la función pulmonar y una ligera reducción de las exacerbaciones, generalmente no mejoran significativamente los síntomas ni la calidad de vida. Es importante aumentar la dosis de ICS a un nivel moderado antes de considerar la adición de un LAMA en pacientes con exacerbaciones. Los efectos secundarios asociados son raros, pero pueden incluir sequedad de boca y retención urinaria (GINA, 2023).

#### **2.2.17.4. Modificadores de leucotrienos**

Los fármacos modificadores de leucotrienos, estos incluyen montelukast, zafirlukast, y zileutón, que actúan bloqueando los efectos de los leucotrienos, sustancias químicas que contribuyen a la inflamación de las vías respiratorias en el asma. Estos medicamentos son especialmente útiles para pacientes con asma leve a moderada y también pueden ser beneficiosos en aquellos que experimentan síntomas relacionados con la alergia. Los modificadores de leucotrienos pueden utilizarse como una alternativa o complemento a los ICS en el manejo del asma, y son particularmente efectivos en pacientes que también presentan rinitis alérgica. Aunque bien tolerados, los efectos secundarios pueden incluir dolores de cabeza, molestias gastrointestinales, y en raros casos, alteraciones del comportamiento o del estado de ánimo.

#### **2.2.8. Terapia Biológica**

La terapia biológica según Korta & Valverde (2021) es un enfoque terapéutico que utiliza agentes biológicos, como proteínas, anticuerpos monoclonales o fragmentos de ADN, para modular procesos biológicos específicos en el cuerpo humano. Estos agentes están diseñados para interactuar con objetivos moleculares específicos, como receptores celulares o mediadores inflamatorios, regulando así respuestas fisiológicas o patológicas.

Para Villamanán et al., (2024) la terapia biológica en el asma grave es un tratamiento personalizado que actúa bloqueando moléculas clave de la inflamación, como citoquinas (IL-5, IL-4/13) o IgE. Estas terapias, basadas en anticuerpos monoclonales como omalizumab, mepolizumab, reslizumab, benralizumab y dupilumab, están diseñadas para reducir la inflamación crónica, la broncoconstricción, la hiperreactividad bronquial y la producción excesiva de moco. Su objetivo es mejorar la función pulmonar, disminuir exacerbaciones graves y reducir la dependencia de corticosteroides sistémicos. Son especialmente efectivas en pacientes con inflamación tipo 2 y biomarcadores específicos, ofreciendo una mejor calidad de vida y mayor control de la enfermedad.

#### **2.2.9. Tipos de terapia**

Las terapias anti-IgE y anti-IL-5/IL-5R son ejemplos de anticuerpos monoclonales aprobados internacionalmente para el asma grave, como omalizumab, mepolizumab,

benralizumab y reslizumab. Al unirse a la IgE, el omalizumab disminuye la desgranulación de mastocitos y basófilos, mientras que las terapias anti-IL-5/IL-5R mejoran la calidad de vida y reducen las exacerbaciones, especialmente en pacientes con asma eosinofílica. Otra terapia anti-IL4/IL-13, dupilimumab, inhibe las señales inflamatorias. Estos tratamientos y biomarcadores como la eosinofilia y el FeNO son avances significativos en el manejo del asma grave (García et al., 2022).

De este modo, Guy & Gerard (2022) indican que los tratamientos biológicos para el asma grave incluyen varias opciones diseñadas para bloquear moléculas clave en la inflamación. Entre ellos se encuentran el anti-IgE (omalizumab), utilizado en asma alérgica; los anti-IL-5 (mepolizumab y reslizumab), que actúan reduciendo los eosinófilos; el anti-receptor de IL-5 (benralizumab), que inhibe directamente la acción de esta citoquina, y el anti-IL-4/IL-13 (dupilumab), que bloquea el receptor involucrado en la inflamación tipo 2. Estas terapias están indicadas para pacientes con perfiles inflamatorios específicos que no responden adecuadamente a los tratamientos convencionales, mejorando el control de la enfermedad y la calidad de vida.

#### **2.2.10. Mecanismo de acción**

Los anticuerpos monoclonales humanizados ofrecen esperanza en el tratamiento del asma grave al atacar específicamente la inflamación tipo 2 (T2), reduciendo así la eosinofilia y la hiperreactividad bronquial, se ha demostrado que estos tratamientos, como los productos anti-IL-5 y anti-IL-4/IL-13, son eficaces para reducir las exacerbaciones y mejorar la función pulmonar; además, la larga vida media y el cómodo método de administración mejoran la adherencia al tratamiento. En general, estos fármacos modulan los procesos inflamatorios y alérgicos, reduciendo la inflamación y mejorando el control del asma y mejorando la calidad de vida de los pacientes (García et al., 2022).

#### **2.2.11. Biodisponibilidad**

La biodisponibilidad de los productos biológicos depende de la vía de administración, la vía subcutánea ha demostrado ser segura y eficaz, independientemente del peso corporal, con técnicas que facilitan la inyección, pequeños volúmenes, autoadministración y formulaciones de dosis fijas. Si bien los entornos al aire libre, como los hospitales, han contribuido a la transición a la atención domiciliaria, la

administración intravenosa permite una biodisponibilidad del 100% a medida que el fármaco ingresa directamente al torrente sanguíneo. En general, se selecciona la ruta que maximiza la biodisponibilidad y eficacia del fármaco, teniendo en cuenta las limitaciones inherentes a cada método (Chiner, 2020).

#### **2.2.12. Efectos secundarios**

Los agonistas de los receptores beta2-adrenérgicos, así como los beta-adrenérgicos, actúan relajando el músculo liso de los bronquios, inhibiendo la desgranulación de los mastocitos y la liberación de histamina. Además, reduce la filtración microvascular en las vías respiratorias y promueven la eliminación del moco mediante el aclaramiento mucociliar. (Brusselle & Koppelman, 2022).

En investigaciones de seguridad a largo plazo, los efectos adversos más comunes asociados con mepolizumab y reslizumab incluyen infecciones respiratorias, cefalea y agravamiento del asma. En el caso de dupilumab, las reacciones en el lugar de la inyección fueron los eventos adversos más comunes, ocurriendo en el 15% de los pacientes. Además, la hipereosinofilia (recuento de eosinófilos  $\geq 1500$  por microlitro) se observó en un 4 a 25% de los pacientes (Brusselle & Koppelman, 2022).

#### **2.2.13. Comparación de las diferentes terapias biológicas**

##### **Omalizumab.**

Omalizumab y el tratamiento con corticoesteroides inhalados (ICS) disminuyen las exacerbaciones en un 45 % y las hospitalizaciones en un 80 %. Se ha observado una disminución en la IgE sérica libre como resultado de este tratamiento. Sin embargo, la medición rutinaria de la IgE total no permite distinguir entre la IgE biológicamente activa y la que está unida al omalizumab, lo que reduce su utilidad en pacientes que reciben tratamiento con anti-IgE. (García et al., 2022).

En los pacientes que reciben omalizumab, la FeNO es menor, y un aumento debería indicar un mal apego a los ICS o una exposición alérgica reciente. Por último, pero no menos importante, omalizumab reduce los eosinófilos en mucosa y esputo (García et al., 2022).

Omalizumab se puede usar para tratar el asma alérgico moderado a grave, persistente que no se controla a pesar de dosis elevadas de ICS, a partir de los 6 años de edad. El paciente más propenso a responder a esta terapia biológica presenta ciertas

características específicas: asma iniciada en la infancia, un fenotipo alérgico confirmado mediante pruebas cutáneas positivas o análisis in vitro con detección de IgE específica para aeroalérgenos perennes, junto con una correlación clínica entre los síntomas y la exposición. También debe presentar un endotipo T2, niveles de IgE total y peso adecuados para el intervalo de dosis, haber sufrido exacerbaciones en el último año, tener un recuento de eosinófilos en sangre de al menos 260 células/ $\mu$ L y un FeNO superior a 20 ppb. (García et al., 2022).

### **Mepolizumab.**

En los estudios clave de mepolizumab (DREAM, MENSA, MUSCA y SIRIUS) se observa una disminución de las exacerbaciones entre un 50 y un 53%, una mejora en la calidad de vida (7,7 puntos más que el placebo en el cuestionario respiratorio de San Jorge) y una reducción del 50% en el uso de OCS. (García et al., 2022).

El mepolizumab se indica para el asma eosinofílico grave a partir de los 12 años.

El paciente que presenta las siguientes características tiene mayor probabilidad de responder a esta terapia biológica: diagnóstico de asma en la edad adulta, dos o más exacerbaciones de asma en el último año, un recuento de eosinófilos en sangre de al menos 150 células/ $\mu$ L al momento de la evaluación o de 300 células/ $\mu$ L o más en algún momento durante los últimos 12 meses (García et al., 2022).

### **Benralizumab**

En estudios de fase 3, benralizumab demostró ser efectivo, reduciendo la tasa de exacerbaciones en un 51% y aumentando el FEV1 o prebroncodilatador en 159 ml. 22 El estudio clínico ZONDA, que incluyó a pacientes con asma grave eosinofílica corticodependiente, encontró que la adición de benralizumab disminuyó la dosis de corticoesteroides en un 75% y la retiró del tratamiento en el 52% de los pacientes. Estos hallazgos demuestran el impacto del uso de benralizumab en el ahorro de esteroides sistémicos. Además, se logró disminuir las exacerbaciones meritorias de las visitas a urgencias y hospitalización en un 70% y un 93%, respectivamente (García et al., 2022).

El paciente que probablemente obtenga mayores beneficios de esta terapia biológica es aquel que presenta asma de inicio en la edad adulta, un recuento elevado de eosinófilos en sangre periférica de al menos 300 células/ $\mu$ L y ha experimentado exacerbaciones en el último año. Poliposis nasal, más de tres exacerbaciones en el año

anterior, uso constante de corticoesteroides y eosinofilia son factores que pueden indicar una respuesta positiva (García et al., 2022).

### **Reslizumab**

Los efectos clínicos del reslizumab se observan con eosinófilos en sangre superiores a 400 céls./ $\mu$ L; los de mepolizumab se observan con conteos superiores a 150 céls./ $\mu$ L; y los de benralizumab se observan con conteos superiores a 300 céls./ $\mu$ L. El efecto previsto de mepolizumab, reslizumab y benralizumab es disminuir la cantidad de eosinófilos presentes en la sangre a través de la inhibición de la vía de la IL-5/IL-5R (García et al., 2022).

Para elegir la terapia monoclonal anti-IL-5/IL-5R, se deben tomar en cuenta dos o tres mediciones seriadas de eosinófilos con una diferencia de cuatro semanas entre ellas. La FeNO generalmente no se ve afectada e incluso puede aumentar de manera irónica durante el tratamiento. Es probable que dicho paciente responda bien a las terapias anti-IL-5/IL5R cuando se encuentran niveles elevados de eosinófilos y FeNO (García et al., 2022).

### **Dupilumab**

El dupilumab reduce constantemente la FeNO y la IgE sérica total, pero hay un pequeño subgrupo de pacientes que todavía tienen cuentas altas de eosinófilos, que normalmente desaparecen con el tiempo. Debido a su ineficacia clínica y escasa disponibilidad, la periostina sigue siendo un biomarcador limitado de la actividad de la IL-13 (García et al., 2022).

#### **2.2.14. Impacto de la terapia biológica en la calidad de vida**

La introducción de tratamientos biológicos ha revolucionado el tratamiento de los pacientes con asma. El establecimiento de unidades multidisciplinarias para tratar a pacientes con asma grave ha permitido un mejor seguimiento y pruebas de estos pacientes, ya que se observa una reducción en el número de exacerbaciones, mejoría en los síntomas diarios, la función y el rendimiento pulmonar, reduciendo el impacto de la enfermedad en la calidad de vida (Martínez, 2019).

Además, los pacientes requieren menos corticosteroides sistémicos porque tienen menos ataques de asma y se reduce el riesgo de efectos secundarios. En este sentido, el desarrollo de agentes biológicos para tratar el asma eosinofílica grave no controlado

no solo ha disminuido el número de exacerbaciones de asma y la necesidad de corticosteroides sistémicos, sino que también ha reducido la frecuencia de los ataques de asma y la dependencia de estos medicamentos. (Martínez, 2019).

### **2.2.15. Tratamiento**

Actualmente, los estudios científicos sobre el uso de biológicos para tratar el asma grave indican que es crucial evaluar las características específicas del paciente, incluyendo el nivel de inflamación de las vías respiratorias, antes de prescribir anticuerpos monoclonales. Medicamentos autorizados para el asma grave hasta la actualidad:

- 1. Omalizumab:** Este es el primer tratamiento biológico desarrollado y aprobado para el asma grave. Se trata de un anticuerpo monoclonal recombinante que se une a la IgE y reduce los niveles de IgE en la sangre hasta en un 99%. Además, disminuye la expresión del receptor FCRI de IgE en células inflamatorias como mastocitos y basófilos, debilitando las respuestas alérgicas y fortaleciendo las respuestas inmunes antivirales, previniendo en última instancia las exacerbaciones del asma.
- 2. Mepolizumab:** Es un anticuerpo monoclonal dirigido contra la IL-5, aprobado como tratamiento complementario para pacientes de 6 años de edad y mayores en Europa, y de 12 años de edad y mayores en los Estados Unidos. Es adecuado para pacientes con asma eosinofílica grave que no se controla a pesar del tratamiento en estadio GINA 4/5, con un recuento de eosinófilos en sangre de 150 células/ $\mu$ l o más en el momento de la primera administración, o un recuento de eosinófilos en sangre de 300 células/ $\mu$ l o más en el año anterior. También es indicado para pacientes con al menos dos exacerbaciones de asma que requirieron esteroides sistémicos durante el último año.
- 3. Reslizumab:** Aprobado en 2016, este anticuerpo monoclonal se une a la IL-5 con alta afinidad. Funciona de manera similar al mepolizumab, reduciendo el nivel de eosinófilos en la sangre. Está aprobado para pacientes mayores de 18 años con asma eosinofílica grave que no se logra controlar incluso con el uso de altas dosis de corticosteroides inhalados (CSI) y un segundo inhalador. Reslizumab está

indicado para pacientes con un recuento de eosinófilos  $\geq 400/\mu\text{l}$  y antecedentes de exacerbación del asma en los últimos 12 meses.

4. **Benralizumab:** Aprobado en 2017, este anticuerpo monoclonal se dirige al receptor alfa de IL-5 (IL-5Ra) y afecta a las células asesinas naturales mediante citotoxicidad mediada por células dependiente de anticuerpos (ADCC) que provoca apoptosis eosinofílica. Esto reduce los eosinófilos en la sangre periférica. Benralizumab actúa como un inhibidor competitivo de la IL-5, uniéndose con alta afinidad a la subunidad alfa de IL-5Ra expresada en eosinófilos y basófilos maduros (y precursores).
5. **Dupilumab:** Aprobado en 2018, este anticuerpo monoclonal bloquea la IL-4 y la IL-13 al unirse a la subunidad (alfa) del receptor de IL-4, que es común a los receptores de ambas interleucinas, IL-4 e IL-13. Dupilumab está aprobado como terapia de mantenimiento complementaria en pacientes con asma en estadio GINA 4/5 de 12 años o más con inflamación tipo 2 caracterizada por aumento de eosinófilos en sangre y/o aumento de FeNO (Dragonieri & Carpagnano, 2021).

#### 2.2.16. Concepto de biomarcadores

Se define como “biomarcador” a una característica cuantificable que facilita la identificación de si un proceso biológico es normal o patológico, y también permite evaluar la respuesta a una intervención terapéutica o exposición a fármacos.. Su uso en pacientes con asma podría facilitar un tratamiento personalizado y un manejo clínico más eficaz de la enfermedad (Carratalá Nebot, 2021).

Para que un biomarcador sea considerado válido en el manejo del asma, debe cumplir con ciertas condiciones:

- Diferenciar entre salud y enfermedad, con altos valores predictivos positivos y negativos.
- Proveer información relevante sobre la enfermedad, su pronóstico y los posibles resultados clínicos.
- Variar según el progreso de la enfermedad, normalizándose con un tratamiento efectivo.
- Ser mínimamente invasivo, reproducible en un entorno clínico y con escasa o nula variabilidad diaria.

- Tener una relación costo-beneficio favorable.

En la actualidad, existen diversos biomarcadores que, para su mejor comprensión, pueden clasificarse según el método de obtención (Carratalá Nebot, 2021).

### **2.2.17. Células sanguíneas y biomarcadores séricos**

**Número de eosinófilos sanguíneos:** Los pacientes asmáticos con un recuento elevado de eosinófilos tienden a desarrollar una enfermedad más grave y muestran una menor respuesta a los tratamientos. Los niveles de eosinófilos en sangre se correlacionan bien con su concentración en el esputo (Carratalá Nebot, 2021).

**Número de neutrófilos sanguíneos:** Según GINA 5, este no se considera un biomarcador útil para el diagnóstico de asma, ya que puede verse alterado por otros procesos inflamatorios (Carratalá Nebot, 2021).

**Proteína catiónica eosinófila (ECP):** Es una de las proteínas más relevantes secretadas por los eosinófilos activados. Sus concentraciones en sangre fluctúan según factores como la edad, el tabaquismo, el ritmo circadiano y las estaciones, lo que reduce su efectividad como biomarcador en el diagnóstico del asma. (Carratalá Nebot, 2021).

**Periostina:** Es una proteína de la matriz extracelular secretada por células epiteliales bronquiales y fibroblastos en respuesta a citocinas T2 (IL-13 e IL-4). Participa en la adhesión y reclutamiento de eosinófilos en las vías respiratorias, activando sus funciones. En la remodelación de las vías respiratorias, su presencia se asocia con un deterioro acelerado de la función pulmonar. Los niveles séricos de periostina son estables, con baja variabilidad, y su resistencia a los corticosteroides inhalados podría indicar un proceso más estático de la enfermedad (Carratalá Nebot, 2021).

**Lipoxinas:** Estas moléculas tienen propiedades antiinflamatorias y desempeñan un papel en la quimiotaxis y la señalización celular. En pacientes con asma grave, sus niveles están reducidos. Aunque las causas no están del todo claras, podrían estar relacionadas con el tratamiento con corticosteroides sistémicos, que disminuyen su expresión in vitro, o con el estrés oxidativo (Carratalá Nebot, 2021).

**IgE total:** Esta inmunoglobulina está involucrada en las reacciones relacionadas con la hipersensibilidad de tipo I y desempeña un papel fundamental en la patogenia del asma, ya que se une a receptores de IgE en mastocitos y basófilos, lo que desencadena

la liberación de citocinas T2. Es un objetivo terapéutico de fármacos biológicos como el omalizumab (Carratalá Nebot, 2021).

**Citocinas:** La IL-4, IL-5 e IL-13 están asociadas con inflamación tipo 2 y son objetivos clave en terapias biológicas. La IL-17 se relaciona con inflamación neutrofílica, mientras que la IL-8 favorece el reclutamiento de neutrófilos. Citocinas como la IL-17, IL-22 e IL-6 están vinculadas al asma asociada con la obesidad (Carratalá Nebot, 2021).

**Células y mediadores del esputo:** Para este proceso, los pacientes son sometidos a nebulizaciones con solución salina al 3% durante 20 minutos para recolectar el esputo, que se centrifuga, tiñe y analiza para cuantificar tipos celulares. Este proceso requiere personal capacitado, equipo especializado y la cooperación del paciente, lo que dificulta su aplicación en niños (Carratalá Nebot, 2021).

**Recuento de cuantitativo de células en el esputo:** Se identifican cuatro fenotipos inflamatorios: eosinofílico, neutrofílico, granulocítico mixto y paucigranulocítico, sin embargo, el diagnóstico puede complicarse debido a factores de confusión como infecciones o terapias antiinflamatorias. La neutrofilia en el esputo es un posible biomarcador del asma no T2 y aumenta durante exacerbaciones graves, infecciones y exposición al tabaco. Los cambios en el recuento de eosinófilos reflejan variaciones en el control del asma (Carratalá Nebot, 2021).

**Mediadores del esputo:** Los microARN específicos pueden diferenciar entre asma neutrofílica y eosinofílica. En el esputo, la expresión de ciertos mediadores, como el inductor débil de apoptosis relacionado con el TNF, está relacionado con un mayor grado de severidad, un control deficiente del asma y una reducción en la función pulmonar en niños que padecen asma no eosinofílica. (Carratalá Nebot, 2021).

#### **2.2.18.1. Análisis del aire exhalado**

**Aire exhalado condensado (EBC):** Las concentraciones de los marcadores de estrés oxidativo suelen estar elevadas y correlacionadas con resultados bajos en las pruebas de función pulmonar en adultos asmáticos. Sin embargo, existen variaciones en sus mediciones, las cuales dependen de las técnicas analíticas empleadas, del tipo de condensador de EBC, y los rangos de referencia establecidos para cada marcador. Esto resalta la necesidad de más estudios y evaluaciones de validación para resolver varios problemas prácticos (Carratalá Nebot, 2021).

**Fracción exhalada de óxido nítrico (FeNO):** El óxido nítrico (NO) es generado por tres formas distintas de la enzima NO-sintetasa: endotelial, neuronal e inducible. En el caso del asma, las células inflamatorias y el epitelio aumentan la actividad de la isoforma inducible, lo que resulta en un incremento de NO en el aire exhalado. La medición de FeNO se correlaciona con el grado de inflamación traqueobronquial (Carratalá Nebot, 2021).

### **2.2.18.2. Metabolitos de la orina**

**Bromotirosina:** Se forma cuando el aminoácido tirosina sufre una modificación postraduccional por el ácido hipobromoso producido durante el estallido respiratorio de eosinófilos activados. Sus niveles pueden predecir una mejor respuesta a los corticosteroides. No obstante, la estimación entre el recuento de eosinófilos en el esputo, el nivel de FeNO y la concentración de bromotirosina en la orina no es muy elevada. (Carratalá Nebot, 2021).

**Leucotrieno E4:** Es producto del metabolismo de los cisteinil leucotrienos, que están involucrados en los procesos inflamatorios, las concentraciones urinarias de este metabolito están elevadas en niños con asma alérgica y adultos con enfermedad respiratoria agravada por ácido acetilsalicílico. Además, niveles elevados de leucotrieno E4 predicen una buena respuesta al tratamiento con montelukast, lo que sugiere que este biomarcador podría ser útil en la selección de este tratamiento (Carratalá Nebot, 2021).

**Lavado y biopsia bronquial:** Es el enfoque más invasivo para examinar los cambios en las vías respiratorias de pacientes con asma y consiste en llevar a cabo una fibrobroncoscopia acompañada de una biopsia endobronquial, un cepillado o un lavado broncoalveolar. (Carratalá Nebot, 2021).

## **2.2.18. ¿Cuáles son los principales biomarcadores en el asma grave?**

### **2.2.22.1. Fracción exhalada de óxido nítrico**

El FeNO juega un papel importante en el tratamiento del asma clínico. Su capacidad para diagnosticar el asma y identificar el fenotipo T2 alérgico en los pacientes asmáticos es uno de sus beneficios. Dado que los niveles elevados de FeNO son un fuerte predictor de exacerbaciones, se asocian con un mayor riesgo de estas en pacientes asmáticos, la medición de FeNO puede ayudar a determinar la respuesta a los

esteroides, calcular la dosis óptima de corticosteroides inhalados (ICS) y evaluar la adherencia al tratamiento con estos fármacos. Los algoritmos clínicos basados en FeNO son útiles para guiar el tratamiento en pacientes con asma, además de facilitar la identificación de posibles candidatos para la terapia biológica (Carratalá Nebot, 2021).

#### **2.2.22.2. Eosinófilos en sangre**

Trabajan en conjunto para evaluar la inflamación tipo 2 en el asma e identificar el fenotipo eosinofílico T2 en los pacientes asmáticos contribuyendo a mantener la inflamación a largo plazo y a predecir tanto las exacerbaciones del asma como su gravedad. Son capaces de demostrar que los síntomas de esta enfermedad no están bien controlados. Los niveles elevados de eosinófilos en sangre indican una respuesta favorable al tratamiento con corticoesteroides. Además, pueden predecir la respuesta a dupilumab, el sexto escalón del tratamiento del asma eosinofílico grave no controlado, un anticuerpo monoclonal humano Anti-IL-4alfa (Carratalá Nebot, 2021).

#### **2.2.22.3. Periostina**

Se correlaciona con el fenotipo T2 eosinofílico y actúa como un biomarcador sistémico de las vías respiratorias en pacientes con asma. Además de su valor como indicador de la obstrucción persistente de las vías respiratorias, los asmáticos con niveles elevados de periostina tienen una FEV1 reducida, lo que está relacionado con una disminución en la función pulmonar. También podría predecir la respuesta del tralokinumab, que aún no está disponible para su venta. Este fármaco actúa contra la IL-13 y secreta periostina en respuesta a la IL-13 y IL-4, lo que lo convierte en un buen biomarcador para monitorear la respuesta a tralokinumab (Carratalá Nebot, 2021).

#### **2.2.22.4. IgE**

A pesar de que se relaciona con el fenotipo T2 alérgico, su validez como indicador de diagnóstico es incierta. Los niveles más altos de IgE total se correlacionan con un mejor control de la enfermedad, pero la variación fue mínima en el grupo asmático con buen control. Aunque el omalizumab, un anticuerpo monoclonal que se une selectivamente a la IgE, es un objetivo terapéutico, los niveles basales de IgE no son predictivos de la probabilidad de respuesta a este tratamiento (Carratalá Nebot, 2021).

#### **2.2.22.5. Eosinófilos en esputo**

Muestran inflamación en las vías respiratorias y son un biomarcador que puede detectar el fenotipo T2 eosinofílico en los pacientes asmáticos. Se ha propuesto que las variaciones en el control clínico del asma se reflejen en los cambios al recuento de eosinófilos en el esputo a lo largo del tiempo, aunque los resultados no son definitivos. No obstante, este marcador resulta útil para anticipar una respuesta favorable a bioterapias, como el mepolizumab (anticuerpo monoclonal anti-IL-5), en pacientes con asma grave y fenotipo eosinofílico. (Carratalá Nebot, 2021).

### **2.2.19. Importancia de los biomarcadores en el asma grave**

La historia reciente de los biomarcadores para el asma comenzó hace 20 años, cuando Sally Wenzel y su equipo descubrieron en 1999 que los pacientes con un mayor recuento de eosinófilos en sangre mostraron un asma más grave en comparación con aquellos con menor cantidad de eosinófilos. Además, en las biopsias bronquiales de estos pacientes eosinofílicos se detectó un mayor grosor de la membrana basal, lo que indicaba que habían experimentado un proceso intenso de remodelación de las vías aéreas (Arismendi & Vallés, 2020).

Una década después, Woodruff y colaboradores identificaron en un grupo de pacientes asmáticos un proceso inflamatorio sumamente grave, se caracteriza por un aumento de eosinófilos tanto en sangre como en el lavado broncoalveolar, niveles elevados de periostina y un mayor grosor de la membrana basal en las biopsias bronquiales. Estas características estaban asociadas con una mejor respuesta a los corticoides inhalados. Este grupo presentó un fenotipo Th2 elevado, lo que indica que la inflamación era predominantemente mediada por linfocitos T helper tipo 2. Entre las principales características de este fenotipo se encuentran la presencia de eosinófilos en sangre y esputo, altos niveles de óxido nítrico exhalado, y concentraciones séricas elevadas de periostina e inmunoglobulina E (IgE) (Arismendi & Vallés, 2020).

Los pacientes con fenotipo Th2 elevado presentan niveles aumentados de interleucina (IL)-4, IL-5 e IL-13 en las biopsias bronquiales, junto con una marcada hiperreactividad bronquial y una mayor expresión génica de mucina en las vías respiratorias. En resumen, este fenotipo Th2 alto abarca diversos subtipos descritos en la literatura, como el asma eosinofílica no alérgica y el asma alérgica grave. Hace poco, esta inflamación Th2 se renombró como inflamación T2 porque se ha observado que

otras células inmunitarias, como las células innatas linfoides tipo 2, participan como mediadoras. Por otro lado, los pacientes con un fenotipo Th2 bajo eran casi idénticos a los sujetos sanos y no mostraban esta inflamación tan marcada (Arismendi & Vallés, 2020).

En el fenotipo T2 elevado del asma grave no controlada (AGNC) se han identificado numerosos biomarcadores, aunque los que actualmente tienen mayor relevancia en la práctica clínica son la inmunoglobulina E (IgE), los eosinófilos en sangre y/o esputo, y la fracción exhalada de óxido nítrico. No obstante, este último biomarcador sigue generando controversia en las guías de práctica clínica tanto para el diagnóstico como para la terapia. Primero, la IgE es uno de los biomarcadores más comunes del asma alérgico, y su bloqueo con omalizumab, que se ha utilizado como tratamiento adicional en pacientes con AGNC alérgicas, ha demostrado tener excelentes resultados en la práctica durante más de diez años. El análisis de la IgE ha demostrado su relevancia además del asma alérgico, ya que, al unirse a receptores de alta afinidad, puede inducir la señalización intracelular responsable de la producción de citocinas (IL4, IL6, IL13) y estimular la activación de mastocitos sin necesidad de unirse a alérgenos (Arismendi & Vallés, 2020).

En los últimos años, los eosinófilos han emergido como una de las células más investigadas en el contexto del asma. El fenotipo T2 alto-eosinofílico implica una mayor expresión de citocinas como la IL4, la IL33 y la IL5, que son algunas de las principales dianas terapéuticas actuales (Arismendi & Vallés, 2020).

#### **2.2.20. Biomarcadores en la selección de pacientes y en la monitorización de la respuesta al tratamiento**

Se han identificado varios biomarcadores en el fenotipo T2 alto del asma grave no controlada (SCNA). Actualmente, los biomarcadores más utilizados en la práctica clínica del asma incluyen la IgE, los eosinófilos presentes en sangre o esputo y el óxido nítrico exhalado, aunque esto todavía es controvertido en las guías médicas. La IgE es uno de los biomarcadores más estandarizados en el tratamiento del asma alérgica y su bloqueo con omalizumab ha mostrado resultados efectivos durante más de una década. Este biomarcador desempeña un papel clave en la activación de los mastocitos y la

señalización intracelular, lo que lleva a la producción de citoquinas como IL4 e IL13, incluso sin el uso de alérgenos (Arismendi & Picado, 2020).

Por otro lado, los eosinófilos se han vuelto esenciales en la investigación y el tratamiento del asma, especialmente en el fenotipo T2 altamente eosinofílico, que incluye la elevación de citocinas como IL4, IL5 e IL33. Se han aprobado tratamientos biológicos como mepolizumab, reslizumab y benralizumab para tratar el asma eosinofílica grave bloqueando la acción de la IL5, mostrando una alta eficacia en ensayos clínicos. Estos avances han permitido un control más eficaz de los síntomas en pacientes resistentes a las terapias convencionales, marcando un hito en el manejo del asma grave (Arismendi & Picado, 2020).

Respecto al fenotipo T2 bajo, se han estudiado biomarcadores como los neutrófilos salivales y citoquinas como IL17 e IL8, pero hasta la fecha no existe ningún tratamiento biológico dirigido a este tipo de inflamación. La utilidad clínica de estos biomarcadores sigue siendo limitada, ya que las vías inflamatorias subyacentes al fenotipo T2 bajo aún no se comprenden completamente. Esto plantea un desafío para identificar tratamientos adecuados para este grupo de pacientes que no responden a las terapias actuales centradas en el fenotipo T2 alto (Arismendi & Picado, 2020).

Por otro lado, nuevos estudios investigan biomarcadores como los compuestos orgánicos volátiles, el pH del condensado producido y diversas citoquinas utilizando métodos proteómicos, metabolómicos y transcripcionales. Estos nuevos esfuerzos pueden ayudar a identificar las numerosas vías inflamatorias implicadas en el asma y ayudar a adaptar la atención al paciente. Identificar biomarcadores útiles para T2 baja o no T2 es una de las cuestiones más importantes, ya que no existe un tratamiento biológico específico para este tipo de inflamación (Arismendi & Picado, 2020).

#### **2.2.21. Biomarcadores como predictores de la respuesta del tratamiento**

Actualmente, se están investigando varios biomarcadores, como los compuestos orgánicos volátiles, el pH en el condensado exhalado, la IL-6 y otras citocinas, mediante el uso de técnicas avanzadas de proteómica, metabolómica y transcriptómica, con el objetivo de identificar el tratamiento más adecuado para cada paciente con asma grave no controlada (AGNC). Estas herramientas permiten explorar las diferentes vías inflamatorias implicadas, sin embargo, dado que los mecanismos subyacentes de la

inflamación aún son inciertos y poco comprendidos, uno de los principales retos es establecer biomarcadores con utilidad clínica y terapéutica, especialmente en pacientes con fenotipo no T2 o T2 bajo (Arismendi & Picado, 2020).

Por el momento, no existe ningún tratamiento biológico dirigido específicamente a este fenotipo. Por ello, los biomarcadores desempeñan un papel fundamental en el manejo del asma, ya que su identificación es clave para orientar las decisiones diagnósticas y terapéuticas en los pacientes con AGNC. No obstante, es imprescindible desarrollar nuevos biomarcadores que no solo ayuden a seleccionar entre las opciones terapéuticas disponibles, sino que también permitan predecir la respuesta a dichos tratamientos, para lograrlo, es necesario continuar investigando todos los mecanismos potencialmente implicados en el asma (Arismendi & Picado, 2020).

Hoy en día, existen tres opciones farmacológicas distintas que afectan la IL5: mepolizumab y reslizumab, que bloquean directamente la IL5, y benralizumab, que afecta directamente al receptor de la IL5. Después de haber demostrado su alta eficacia en estudios cruciales, estos tratamientos han sido aprobados recientemente como tratamiento para el asma grave eosinofílico. Existen alternativas biológicas para tratar el asma grave no controlada (AGNC), algunas de las cuales aún están en fase experimental, uno de estos es el dupilumab, que bloquea el receptor de IL4/IL13. Se ha propuesto que el fenotipo T2, que presenta niveles bajos de neutrófilos en el esputo y ciertas interleucinas como la IL17 y la IL8, son biomarcadores relevantes. Sin embargo, actualmente no cuentan con un tratamiento biológico específico y su utilidad en la práctica clínica es limitada. (Arismendi & Picado, 2020).

#### **2.2.22. Terapia biológica y biomarcadores**

La Organización Mundial de la Salud define los medicamentos biológicos como aquellos cuyo principio activo se obtiene a partir de material biológico, ya sea por extracción directa de fluidos, tejidos de origen humano o animal, o microorganismos, o bien a través de su síntesis empleando cultivos celulares en gran escala de bacterias, levaduras o células animales o también vegetales. Estos fármacos abarcan una amplia variedad de productos farmacéuticos, como vacunas, inmunomoduladores, anticuerpos monoclonales, factores de crecimiento y otros derivados de la sangre o el plasma. En general, los medicamentos biológicos suelen ser proteínas recombinantes producidas y

purificadas a partir de cultivos celulares, a diferencia de los fármacos tradicionales, que están compuestos por "moléculas pequeñas" obtenidas mediante síntesis química o extracción de plantas (García, 2021).

#### **2.2.22.1. Terapia anti-IgE**

- ✓ **Omalizumab.** Es un anticuerpo monoclonal humanizado de tipo IgG1, diseñado de forma recombinante para actuar contra la IgE. Al unirse a los dominios Cε3 de la IgE, evita su interacción con el receptor de membrana FcεRI, lo que bloquea la degranulación de mastocitos y basófilos. Además, el omalizumab disminuye la expresión de FcεRI en las mismas células. Además, produce complejos IgE/anti-IgE inertes que no tienen actividad en la cascada del complemento. La respuesta inflamatoria disminuye como resultado de todos estos efectos, lo que provoca síntomas asmáticos (García et al., 2022).

#### **2.2.22.2. Terapia anti-IL-5/IL-5R**

- ✓ **Mepolizumab.** anticuerpo monoclonal humanizado del tipo IgG1k que presenta alta afinidad y especificidad hacia la IL-5 humana. Su acción bloquea la bioactividad de la IL-5 al impedir su unión con el receptor localizado en la superficie de los eosinófilos, lo que disminuye tanto su producción como su supervivencia (García et al., 2022).
- ✓ **Benralizumab (anti-IL-5R).** Es un anticuerpo monoclonal humanizado de clase IgG1k, cuya región Fab se une de manera altamente específica y con gran afinidad a la subunidad alfa del receptor de IL-5, ubicada en la superficie de basófilos, eosinófilos, células progenitoras de eosinófilos y células linfoides innatas. tipo 2 en el tejido pulmonar. Por su parte, la región Fc se conecta con linfocitos citotóxicos naturales (células asesinas naturales), creando un puente entre estas células y los eosinófilos. Esto desencadena un mecanismo de citotoxicidad celular mediado por anticuerpos que inducen la apoptosis de los eosinófilos. A diferencia de los anticuerpos anti-IL5, este mecanismo logra una rápida reducción de al menos el 90% de los eosinófilos en el esputo y el tejido pulmonar. Es importante destacar que la muerte celular de los eosinófilos no implica la eliminación de las proteínas presentes en sus gránulos. Finalmente, la unión del benralizumab al receptor de IL-5 reduce la probabilidad de

complejos inmunes circulantes con complicaciones inflamatorias (García et al., 2022).

- ✓ **Reslizumab.** El anticuerpo monoclonal humanizado antagonista de interleucina-5 (IgG4k) se indica como tratamiento complementario para pacientes con asma grave con un fenotipo eosinofílico a partir de 18 años (García et al., 2022).

### **2.2.22.3. Terapia anti-IL4/IL-13**

- ✓ **Dupilumab.** Es un anticuerpo monoclonal humano de tipo IgG4 que se une de manera específica a la subunidad alfa del receptor de IL-4R, compartida tanto por la IL-4 como por la IL-13. Su acción bloquea la señalización de IL-4 mediante el receptor tipo I, así como la señalización de IL-4 y de IL-13 por medio del receptor tipo II. Por lo tanto, inhibe la producción de quimiocinas, citocinas proinflamatorias e IgE (García et al., 2022).

### **2.2.23. Terapia biológica en enfermedades alérgicas**

El tratamiento del asma alérgica incluye estrategias para reducir la inflamación y mantener la broncodilatación, con medicamentos clasificados como controladores, sedantes y terapia coadyuvante. A pesar de las dosis máximas de medicación preventiva, algunos pacientes con asma persistente continúan experimentando exacerbaciones. Para controlar el componente alérgico, se recomienda evitar el alérgeno, aunque puede resultar difícil de mantener. En el asma alérgica se sugiere la inmunoterapia subcutánea (ITSC) y la inmunoterapia sublingual (ITSL) como tratamientos coadyuvantes, mejorando los síntomas y reduciendo la necesidad de medicación, sin aumentar el riesgo de eventos adversos. Las pautas recomiendan SCIT para niños y adultos, y artículos SLIT para niños (Hesse et al., 2022).

Además de la inmunoterapia específica, se han desarrollado tratamientos biológicos como el omalizumab, un anticuerpo monoclonal anti-IgE que desempeña un papel crucial en el tratamiento del asma alérgica grave. Omalizumab se une a la inmunoglobulina E (IgE), impidiendo su interacción con los receptores de las células efectoras, lo que impide la liberación de mediadores inflamatorios responsables de las exacerbaciones del asma. Este tratamiento está indicado para pacientes de seis años o más que no pueden controlar el asma alérgica con terapias convencionales, como los

corticosteroides inhalados (ICS) y los agonistas beta2 de acción prolongada (LABA), y se ha demostrado que reduce las hospitalizaciones y el uso de rescate medicamento drogas (Hesse et al., 2022).

Omalizumab es particularmente beneficioso en pacientes con niveles altos de IgE, lo que lo convierte en una opción de tratamiento personalizado para personas con asma alérgica. Además de su impacto en la reducción de los síntomas, los estudios han demostrado que este tratamiento también mejora la calidad de vida de los pacientes al reducir las limitaciones físicas asociadas a la enfermedad. Sin embargo, a pesar de su eficacia para controlar las manifestaciones alérgicas, no cambia la patogénesis subyacente del asma alérgica, lo que significa que no ofrece una cura definitiva (Hesse et al., 2022).

#### **2.2.24. Pronóstico**

Los medicamentos biológicos utilizados en el tratamiento del asma grave no controlada (AGNC) han mostrado tasas de supervivencia del 80% a los 12 meses, del 61% a los 24 meses, del 52% a los 36 meses y del 45% a los 48 meses desde el inicio del tratamiento. Las principales razones para discontinuar la terapia anti-TNF- $\alpha$  han sido la falta de eficacia (56%) y los eventos adversos (5%). Fármacos como omalizumab, mepolizumab, benralizumab y dupilumab se utilizan en los casos más graves y han demostrado ser efectivos para disminuir las exacerbaciones severas, las hospitalizaciones y la necesidad de esteroides orales (Chiner, Pulido & Mestre, 2020).

La posibilidad de autoadministración en el domicilio, después de las dosis iniciales en un entorno hospitalario, ha sido bien recibida y ha demostrado ser segura, además de reducir los costos sanitarios. Tanto pacientes como profesionales tienen una percepción positiva de esta opción, destacando el importante papel de la enfermería en la gestión de la administración autónoma, el seguimiento de la enfermedad, la formación en terapias y la supervisión de posibles reacciones adversas. No obstante, aún es necesario definir mejor el perfil del paciente adecuado para la administración domiciliar y el impacto de las herramientas telemáticas en el cumplimiento y seguimiento del tratamiento (Chiner, Pulido & Mestre, 2020).

## **CAPÍTULO 3: METODOLOGÍA**

### **3.1. ESTRATEGÍA DE BÚSQUEDA DE LA LITERATURA**

La estrategia que se utilizó para la obtención de información y datos de la presente revisión sistemática fueron buscadores académicos, en relación a Terapia biológica en la reducción de exacerbaciones en pacientes con asma grave. Para su elaboración, el trabajo se orientó con las directrices de la declaración PRISMA para la correcta elaboración de las revisiones bibliográficas.

Las búsquedas se realizaron en las bases de Datos. Se analizaron títulos, resúmenes de investigaciones, y todo tipo de estudio, con la finalidad de seleccionar información relevante inherente a los objetivos específicos incluidos en la presente investigación, aplicando los criterios de selección previamente establecidos.

Se aplicará la Metodología PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses), para lo cual se han establecido estrategias de búsqueda específicas, como identificar artículos y metaanálisis relevantes en las bases de datos científicas, con una antigüedad no mayor a 5 años, en los idiomas inglés y español. La combinación de términos de búsqueda se adaptará a la estructura de cada base de datos, incorporando sinónimos y términos relacionados con los factores de riesgo de las complicaciones de la preeclampsia.

Para identificar estudios relevantes se utilizarán términos de búsqueda booleanos:

"Terapia biológica" AND "asma grave" AND "reducción de exacerbaciones"

"Biological therapy" AND "severe asthma" AND "exacerbation reduction"

"Terapia biológica" AND "asma severo" AND "exacerbaciones"

"Monoclonal antibodies" AND "severe asthma" AND "exacerbation reduction"

"Biologics" AND "severe asthma" AND "exacerbations"

"Omalizumab" OR "Mepolizumab" OR "Reslizumab" OR "Benralizumab" OR "Dupilumab" AND "severe asthma" AND "exacerbation reduction"

"Inmunoterapia" AND "asma grave" AND "reducción de exacerbaciones"

"Terapia biológica" AND "asma" AND "prevención de exacerbaciones"

"Biologics" AND "severe asthma" AND "treatment outcomes".

## **3.2 CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD**

### ***3.2.1 Criterios de inclusión***

- ✓ Artículos científicos publicados en revistas indexadas.
- ✓ Artículos científicos que se relacionen con la temática y objetivos de la investigación.
- ✓ Artículos científicos en idioma español e inglés.
- ✓ Artículos científicos ubicados desde el año 2019 hasta la actualidad.

### ***3.2.2 Criterios de exclusión***

- ✓ Estudios de casos clínicos.
- ✓ Artículos fuera de la temática abordada.
- ✓ Artículos que no estén en revistas indexadas.
- ✓ Artículos fuera del periodo establecido.

## **3.3 SELECCIÓN DE ESTUDIOS**

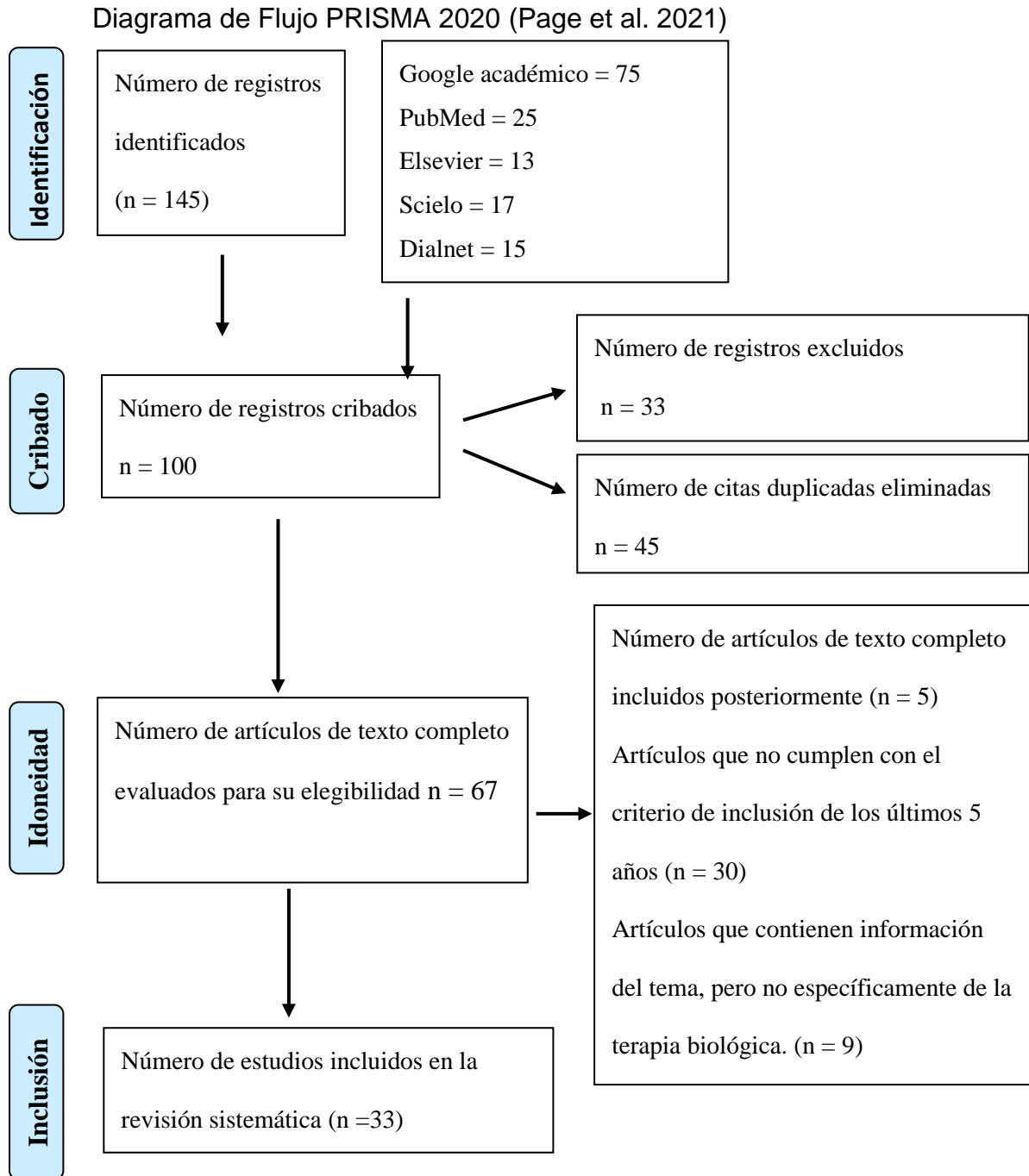
Durante la búsqueda se obtuvieron 145 estudios en 5 bases de datos; fueron, Google académico, PubMed, Elsevier, Scielo, Dialnet. En un primer análisis se descartaron 45 duplicados, y luego aplicó un filtro inicial seleccionando aquellos trabajos cuyos títulos se relacionaban directamente con el tema de investigación que nos dio como resultado 100; estos documentos restantes fueron sometidos a los criterios de inclusión y exclusión, que dio como resultado 33 no elegibles. Luego de un segundo cribado, donde se consideró el contenido de los 67 artículos potencialmente elegibles, donde se excluyeron 39 y se agregaron 5 nuevos estudios recopilados de las referencias bibliográficas, se pudo identificar a los 33 estudios que serían finalmente incluidos en este trabajo.

## **3.4 EXTRACCIÓN DE DATOS**

Para la extracción de la información contenida en este trabajo las autoras analizaron de manera independiente el contenido y conclusiones de los 33 artículos seleccionados mediante los criterios de selección antes mencionados, para poder recopilar y sintetizar la información sobre la terapia biológica para reducir las exacerbaciones en pacientes con asma grave. Adicionalmente se elaboró una matriz de

contenido donde se seleccionó los temas principales y documentos donde se encuentra la información.

**Imagen 1.** Diagrama de flujo que muestra las etapas de la búsqueda en la base de datos.



## CAPÍTULO 4: DESCRIPCIÓN DE RESULTADOS SEGÚN LOS OBJETIVOS

### 4.1 Primer objetivo específico: Describir los anticuerpos de la terapia biológica

utilizados en el control de la inflamación asociada al asma.

#### 4.1.2 Tabla 1. Conclusiones de artículos sobre los anticuerpos de la terapia biológica utilizados en el control de la inflamación asociada al asma.

AUTORES, AÑO, TÍTULO	HALLAZGOS	REVISTA CIENTIFICA
Roger, I., Milara, J., Cortijo, J. (2020). <i>Terapias biológicas en asma</i>	Omalizumab es un anticuerpo monoclonal inyectable que se administra por vía subcutánea y que se une a la IgE, bloqueando su interacción con el receptor FcεRI en células inmunitarias, lo que reduce las exacerbaciones en pacientes con asma alérgica.	<i>Sociedad Española de Farmacología</i> . 18 (1).
Guy G. Brusselle & Gerard H. Koppelman. (2022). <i>Biologic Therapies for Severe Asthma</i>	Omalizumab, aprobado por la FDA, reduce los niveles de IgE libre al bloquear su unión a receptores en células inmunitarias. Está indicado para el tratamiento subcutáneo de asma alérgica moderada a grave en personas mayores de 6 años que no responden a glucocorticoides inhalados.	<i>The New England Journald of Medicine</i> . 386 (2).
Chiner E, Pulido A, Maestre L. (2020). <i>Autoadministración de fármacos biológicos en el asma grave</i>	Mepolizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado IgG1 que bloquea la IL-5, reduciendo la cantidad de eosinófilos, siendo más eficaz en pacientes con asma eosinofílica refractaria y altos niveles de eosinófilos en sangre. Ha mostrado un buen perfil de seguridad y eficacia a largo plazo, reduciendo las exacerbaciones tras 4 y 8 años de uso. Se presenta en polvo liofilizado, jeringa y pluma precargada, y se administra por vía subcutánea en abdomen, muslos o brazos.	<i>Revista de Asma. Sociedad Española de Neumología y Cirugía Cardiotorácica</i> 5 (1).
García-Ramírez, U., Navarrete-Rodríguez, E., Chávez-García, A., Trejo-Uribe, V. (2022). <i>Guía práctica de seguimiento y</i>	Mepolizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado IgG1k que se une con alta afinidad a la IL-5, bloqueando su actividad y reduciendo la producción y supervivencia de los eosinófilos. En estudios clave como DREAM, MENSA, MUSCA y SIRIUS, se observó una reducción del 50-53% en las exacerbaciones, mejora en la calidad de vida y una disminución del 50% en el uso de	<i>Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social</i> . 60 (2).

<i>manejo en paciente con asma grave tratado con biológicos</i>	corticosteroides orales. Está indicado para el tratamiento del asma eosinofílica grave en personas mayores de 12 años, especialmente en pacientes con asma de inicio en la edad adulta y eosinofilia en sangre.	
<i>Javier Murua Valverde J. (2021). Biológicos en el tratamiento del asma grave en pediatría</i>	Dupilumab. Es un anticuerpo monoclonal que bloquea el receptor de IL-4 e IL-13 y se usa como tratamiento adicional en asma tipo 2 con eosinofilia alta, no controlada por corticoides inhalados. Aprobado por la FDA y la EMA, se administra por vía subcutánea. Ha demostrado reducir exacerbaciones, mejorar la función pulmonar y disminuir el uso de corticoides orales, especialmente en adolescentes con asma moderada a grave.	<i>Revista de Asma. Sociedad Española de Neumología y Cirugía Cardiorrespiratoria. 6 (1).</i>
<i>Guy G. Brusselle &amp; Gerard H. Koppelman. (2022). Biologic Therapies for Severe Asthma</i>	Dupilumab es un anticuerpo monoclonal humano que bloquea la señalización de las interleucinas-4 y 13 al unirse a IL-4R $\alpha$ . En un estudio de fase 3 en pacientes con asma moderada a grave no controlada, redujo significativamente las exacerbaciones graves y las visitas al hospital en comparación con el placebo. También mejoró el control del asma y la función pulmonar (FEV1). Los mayores beneficios se observaron en pacientes con altos niveles de eosinófilos o FeNO al inicio del tratamiento.	<i>The New England Journal of Medicine. 386 (2).</i>
<i>Global Initiative for Asthma. (2023). Guía de bolsillo para profesionales de la Salud</i>	Reslizumab es un anticuerpo monoclonal contra la IL-5 que reduce exacerbaciones y mejora el control del asma grave en pacientes con $\geq 400$ eosinófilos/ $\mu$ l, independientemente de la sensibilización alérgica. También ayuda a disminuir el uso de glucocorticoides orales en pacientes corticodependientes. Está indicado para adultos con asma eosinofílica, administrado por vía intravenosa cada 4 semanas. Ha mostrado efectividad en casos donde otros tratamientos, como omalizumab y mepolizumab, han fallado.	<i>GINA</i>
<i>García-Ramírez, U., Navarrete-Rodríguez, E.,</i>	Reslizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado que bloquea la interleucina-5 (IL-5), impidiendo la maduración y supervivencia de los	<i>Revista Médica del Instituto</i>

<p>Chávez-García, A., Trejo-Uribe, V. (2022). <i>Guía de práctica de seguimiento y manejo de paciente con asma grave tratado con biológicos.</i></p>	<p>eosinófilos. Está indicado como tratamiento complementario para pacientes mayores de 18 años con asma eosinofílica grave y eosinófilos en sangre superiores a 400 células/<math>\mu</math>L. Reslizumab mejora las tasas de exacerbaciones, la función pulmonar (FEV1) y reduce los recuentos de eosinófilos. Se administra por vía intravenosa cada 4 semanas, con la dosis ajustada al peso corporal.</p>	<p><i>Mexicano del Seguro Social. 60 (2).</i></p>
<p>Chiner E, Pulido A, Maestre L. (2020). <i>Autoadministración de fármacos biológicos en el asma grave</i></p>	<p>Benralizumab es un anticuerpo monoclonal que elimina eosinófilos al unirse a su receptor IL-5 y atraer células "natural killer". Ha demostrado ser seguro y eficaz en la mejora de la función pulmonar y reducción de síntomas en pacientes con asma eosinofílica grave. Se administra subcutáneamente cada 4 semanas al inicio y luego cada 8 semanas, con las reacciones adversas más comunes siendo cefalea y faringitis. Se recomienda su aplicación en abdomen, muslos o brazos.</p>	<p><i>Revista de Asma. Sociedad Española de Neumología y Cirugía Cardiorácica. 5 (1).</i></p>
<p><i>Guía Española para el manejo del asma. (2023)</i></p>	<p>Benralizumab es un anticuerpo monoclonal que se adhiere a la subunidad alfa del receptor de IL-5, bloqueando su activación y promoviendo la eliminación de eosinófilos y basófilos mediante células NK. En ensayos clínicos, ha mostrado una reducción en las exacerbaciones graves, mejoría en la función pulmonar y alivio en los síntomas del asma en pacientes con eosinófilos altos. Se administra subcutáneamente a 30 mg cada 4 semanas inicialmente y luego cada 8 semanas, para adultos con asma eosinofílica.</p>	<p><i>GEMA 5.3</i></p>

#### 4.1.3 Análisis de la Tabla 1

En relación a los anticuerpos de la terapia biológica utilizados en el control de la inflamación del asma grave, Roger, Milara & Cortijo (2020) indican que el Omalizumab es un anticuerpo monoclonal que se une a la IgE, bloqueando su interacción con el receptor Fc $\epsilon$ RI en células inmunitarias. Del mismo modo, Guy & Gerard (2022) destacan

que este medicamento reduce los niveles de IgE libre y está indicado en el asma alérgica moderada a grave en personas mayores de 6 años que no responden a glucocorticoides inhalados.

Respecto a el Mepolizumab, Chiner, Pulido & Maestre (2020) indican que este es un anticuerpo monoclonal humanizado que bloquea la IL-5, reduciendo la cantidad de eosinófilos, con un buen perfil de seguridad y eficacia a largo plazo. De igual manera, Garcia et al. (2022) manifiestan que el Mepolizumab mejora en la calidad de vida y una disminución del 50% en el uso de corticosteroides orales. Está indicado para el tratamiento del asma eosinofílica grave en personas mayores de 12 años.

Korta & Valverde (2021) describen el Dupilumab como un anticuerpo monoclonal que bloquea los receptores de IL-4 e IL-13, utilizado para el asma tipo 2 con eosinofilia alta no controlada por corticoides inhalados. Este tratamiento, aprobado por la FDA y la EMA, mejora la función pulmonar y reduce exacerbaciones, especialmente en adolescentes. Por otro lado, Brusselle & Koppelman (2022) resaltan que Dupilumab se une a IL-4R $\alpha$ , lo que disminuye significativamente las exacerbaciones graves y hospitalizaciones en pacientes con asma moderada a grave, mejorando el control del asma y la función pulmonar, especialmente en aquellos con altos niveles de eosinófilos o FeNO.

Según la Global Initiative for Asthma (2023), el Reslizumab es un anticuerpo monoclonal contra la IL-5 que reduce exacerbaciones y mejora el control del asma eosinofílica grave en adultos con más de 400 eosinófilos/ $\mu$ l, administrado por vía intravenosa cada 4 semanas. García-Ramírez et al. (2022) también señalan que este tratamiento bloquea la IL-5, mejora la función pulmonar (FEV1) y ajusta su dosis al peso corporal, siendo efectivo en mayores de 18 años con asma grave.

Chiner et al. (2020) indican que el Benralizumab es un anticuerpo monoclonal que mejora la función pulmonar y reduce los síntomas del asma eosinofílica grave al eliminar eosinófilos mediante su unión al receptor IL-5. Adicionalmente, la Guía Española para el manejo del asma (2023) resalta que este fármaco bloquea la activación de la subunidad  $\alpha$  del receptor de IL-5, disminuyendo las exacerbaciones graves.

**4.2. Segundo objetivo específico: Definir los mecanismos de acción de la terapia biológica en el control de la inflamación asociada al asma.**

**4.2.1 Tabla 2. Conclusiones de artículos sobre los mecanismos de acción de la terapia biológica en el control de la inflamación asociada al asma**

AUTORES, AÑO, TÍTULO	HALLAZGOS	REVISTA CIENTIFICA
<i>Smith et al., 2022, "Biologic Therapies in Asthma Control"</i>	Los anticuerpos monoclonales, como el mepolizumab y benralizumab, han mostrado una reducción significativa en la inflamación al bloquear la IL-5 (interleucina-5), la cual es una citocina clave en la activación y en la supervivencia de los eosinófilos. Esto reduce los niveles de eosinófilos en la sangre y en el tejido pulmonar, lo que resulta en una disminución de las exacerbaciones asmáticas y una mejora en la función pulmonar en pacientes con asma eosinofílica.	<i>Journal of Allergy and Clinical Immunology</i>
<i>Johnson &amp; Lee, 2021, "Targeting IgE in Severe Asthma"</i>	La terapia anti-IgE, como omalizumab, se dirige a la inmunoglobulina E (IgE) y evita su unión a los receptores en mastocitos y basófilos. Al bloquear esta interacción, omalizumab previene las reacciones alérgicas e inflamatorias en pacientes con asma alérgica grave, lo que reduce las exacerbaciones y mejora los síntomas respiratorios. También se ha observado una disminución de la necesidad de corticosteroides orales.	<i>The Lancet Respiratory Medicine</i>
<i>Martínez et al., 2020, "Terapia Biológica para el Asma"</i>	Dupilumab, un anticuerpo monoclonal que inhibe las interleucinas IL-4 e IL-13, ha mostrado mejorar significativamente el control del asma moderada a severa. Al bloquear IL-4	<i>Revista Española de Neumología</i>

	e IL-13, dupilumab reduce la inflamación de las vías respiratorias, mejora la función pulmonar y disminuye la frecuencia de exacerbaciones asmáticas.	
<i>Wang &amp; Zhao, 2019, "Eficacia de la Bioterapia en el Asma"</i>	Los inhibidores de IL-5, como mepolizumab y benralizumab, y los inhibidores de su receptor, han mostrado una alta eficacia en la reducción de las exacerbaciones asmáticas en pacientes con asma eosinofílica. Benralizumab, específicamente, provoca la apoptosis de los eosinófilos mediante citotoxicidad dependiente de anticuerpos, lo que resulta en una eliminación más rápida y eficiente de estas células inflamatorias.	<i>American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine</i>
<i>García et al., 2018, "Avances en Terapias Biológicas"</i>	Tezepelumab, un inhibidor de la linfopoyetina estromal tímica (TSLP), actúa en la etapa temprana de la cascada inflamatoria bloqueando la activación de células inmunitarias innatas como los linfocitos T y las células dendríticas. Al inhibir la producción de citoquinas proinflamatorias por estas células, tezepelumab reduce la inflamación en las vías respiratorias de forma más global, independientemente del tipo de asma.	<i>Revista del asma</i>

#### **4.2.3 Análisis de la Tabla 2**

Smith et al. (2022) señalan que los anticuerpos como mepolizumab y benralizumab se enfocan en bloquear la interleucina-5 (IL-5), una citocina crucial en la activación y supervivencia de los eosinófilos. Este bloqueo resulta en una disminución efectiva de los eosinófilos en la sangre y el tejido pulmonar, lo cual es fundamental para el control del asma eosinofílica, y se traduce en menos exacerbaciones y mejoría de la función pulmonar en estos pacientes. Esta intervención específica destaca la eficacia de

la terapia biológica en subtipos de asma caracterizados por una inflamación eosinofílica elevada.

Por su parte, Johnson y Lee (2021) estudian la terapia anti-IgE, particularmente con omalizumab, que impide la unión de la IgE a los receptores en mastocitos y basófilos. Este mecanismo bloquea las reacciones alérgicas y la inflamación, factores clave en pacientes con asma alérgica grave. La terapia con omalizumab no solo reduce las exacerbaciones y los síntomas respiratorios, sino que también disminuye la dependencia de corticosteroides orales, ofreciendo una opción menos agresiva y más segura para los pacientes.

Martínez et al. (2020) enfocan su análisis en dupilumab, un anticuerpo que inhibe IL-4 e IL-13, lo que beneficia a pacientes con asma moderada a severa. Al reducir la inflamación de las vías respiratorias, dupilumab contribuye significativamente a mejorar el control del asma, optimizar la función pulmonar y disminuir las exacerbaciones. Este mecanismo, centrado en la respuesta inflamatoria de las vías respiratorias, amplía las posibilidades de manejo para pacientes que no responden a otros tratamientos.

En su investigación, Wang y Zhao (2019) también exploran el impacto de los inhibidores de IL-5, específicamente destacando el efecto de benralizumab. Este anticuerpo induce la apoptosis de eosinófilos a través de la citotoxicidad dependiente de anticuerpos, eliminando rápidamente estas células inflamatorias y ofreciendo un alivio más rápido y sostenido en pacientes con asma eosinofílica.

Finalmente, García et al. (2018) analizan el uso de tezepelumab, un inhibidor de la linfopoyetina estromal tímica (TSLP), el cual actúa en etapas tempranas de la cascada inflamatoria, bloqueando la activación de linfocitos T y células dendríticas. Este enfoque global y no dependiente de un tipo específico de inflamación asmática permite controlar diferentes variantes de asma, siendo una opción amplia en el tratamiento de esta patología.

**4.2. Tercer objetivo específico: Identificar los biomarcadores clínicos utilizados para seleccionar pacientes aptos para terapia biológica en el contexto del asma grave.**

**4.2.1 Tabla 3. Conclusiones de artículos sobre biomarcadores clínicos utilizados para seleccionar pacientes aptos para terapia biológica en el contexto del asma grave.**

AUTORES, AÑO, TÍTULO	HALLAZGOS	REVISTA CIENTIFICA
<p><i>Delgado, J., Navarro, A., Álvarez-Gutiérrez, F. J., Cisneros, C., &amp; Domínguez-Ortega, J. (2023). Necesidades no cubiertas en asma alérgica grave.</i></p>	<p>Actualmente, los biomarcadores disponibles para el AAG incluyen principalmente la IgE total y específica, la eosinofilia, la linfopoyetina estromal tímica (TSLP) y la fracción exhalada de óxido nítrico (FENO). Estos son útiles para seleccionar el tratamiento biológico más adecuado (anti-IgE, anti-IL-5/IL-5R o, más recientemente, anti-IL-4/IL-13) en pacientes cuyo control de la enfermedad no se ha logrado con un tratamiento previo.</p>	<p><i>Sociedad Española de Neumología Y cirugía Torácica (SEPAR) - Open Respiratory Archives</i></p>
<p><i>Arismendi, E., &amp; Vallés, C. P. (2020). Papel de los biomarcadores en asma grave no controlada en la actualidad</i></p>	<p>La IgE ha sido uno de los biomarcadores más establecidos en el asma alérgica, y su bloqueo mediante omalizumab ha mostrado resultados sobresalientes, respaldados por más de 10 años de uso como tratamiento adicional en pacientes con asma grave no controlada alérgica. El estudio de la IgE también ha revelado su relevancia más allá del asma alérgica, ya que, al unirse a receptores de alta afinidad, puede inducir la señalización intracelular que provoca la producción de citoquinas (como IL-4, IL-6, IL-13, entre otras) y activar los mastocitos, sin necesidad de que se vincule con alérgenos, entre otros factores.</p>	<p><i>Sociedad Española de Neumología Y cirugía Torácica (SEPAR) - Archivos de Bronconeumología</i></p>

<p>García, U., Navarrete, E., Chávez, A., &amp; Trejo, V. (2021) <i>Guía práctica de seguimiento y manejo en paciente con asma grave tratado con biológicos</i></p>	<p>Los eosinófilos en sangre o esputo, así como los niveles de IgE y FeNO se emplean como indicadores para elegir el tratamiento adecuado y van proporcionan información pronóstica sobre la respuesta terapéutica. La medición periódica de estos biomarcadores permite ajustar el tratamiento según la vía afectada.</p> <p>Los biomarcadores clínicos disponibles están orientados hacia la inflamación tipo 2 (T2), entre los principales están eosinófilos en sangre, IgE sérica, FeNO, niveles séricos de periostina, y en esputo la cuenta de eosinófilos</p>	<p><i>Instituto Mexicano del Seguro Social</i></p>
<p>Meneses-Tamayo, E., Chavez-Torres, W., Larenas-Linnemann, D., Del Carmen Cano-Salas, M., Ortega-Martell, J. A., &amp; Gochicoa-Rangel, L. (2022). <i>Reporte breve: perspectivas médicas en asma grave.</i></p>	<p>Los eosinófilos en el esputo son el biomarcador más distintivo de la inflamación tipo 2 (T2) y se han propuesto como un indicador clave para predecir la respuesta al tratamiento con terapias biológicas como anti-IL5, anti-IL5R y anti-IL4/13R. las cuales han mostrado beneficios significativos en estos pacientes. Estas terapias ayudan a reducir las exacerbaciones y mejorar la calidad de vida</p> <p>El recuento diferencial de eosinófilos en sangre (EOS) tiene un umbral de 300/<math>\mu</math>L en sangre periférica. Es importante considerar que el contenido de eosinófilos puede verse reducido debido al uso de corticosteroides sistémicos e inhalados. Esta medición es muy útil para evaluar la respuesta al tratamiento con anticuerpos monoclonales anti-IL5 y anti-IL5R, ya que se observa una mejor respuesta cuando los niveles de eosinófilos en sangre son elevados.</p>	<p><i>NCT Neumología y Cirugía de Tórax</i></p>
<p>Gereda, J., Arruda, E., Larco, J., Matos, E., &amp; Runzer, F.</p>	<p>Las concentraciones séricas de IgE son útiles para identificar a los pacientes con el fenotipo de asma alérgica, quienes son</p>	<p><i>Revista Alergia México.</i></p>

---

(2024). *Asma grave: fisiopatología, diagnóstico y tratamiento* candidatos ideales para recibir tratamiento con anti-IgE. En cuanto a los eosinófilos en sangre, un valor  $\geq 300$  cél/uL predice la respuesta a los tratamientos biológicos dirigidos a IgE, IL-4R e IL-5. El FeNO se considera un marcador indirecto de inflamación en las vías respiratorias y se correlaciona con la eosinofilia pulmonar independientemente de IL-5. Además, predice exacerbaciones, mal control del asma, así como la respuesta a la corticoterapia ya los biológicos dirigidos a IgE e IL-13.

---

### 4.2.3 Análisis de la Tabla 3

Delgado et al. (2023) explica que actualmente los biomarcadores utilizados para el AAG incluyen principalmente la IgE total y específica, la eosinofilia, la linfopoyetina estromal tímica (TSLP) y la fracción exhalada de óxido nítrico (FENO), los cuales son fundamentales para elegir el tratamiento biológico más adecuado (anti-IgE), anti-IL-5/IL-5R, o más recientemente anti-IL-4/IL-13) en pacientes cuyo control de la enfermedad no ha sido exitoso con tratamientos previos.

Arismendi et al. (2020) en su estudio hace énfasis que La IgE es uno de los biomarcadores más establecidos en el asma alérgica, y su bloqueo mediante omalizumab ha mostrado excelentes resultados en la práctica clínica, con más de 10 años de uso como tratamiento adicional en pacientes con asma grave no controlada alérgica. Además de su función en el asma, la IgE es responsable de la producción de citoquinas (como IL-4, IL-6, IL-13, entre otras) y también estimula la activación de mastocitos.

García et al. (2021) por otro lado indica también que La cantidad de eosinófilos en esputo o sangre, los niveles de IgE y FeNO se emplean como indicadores para seleccionar el tratamiento adecuado y, una vez iniciado, ofrecen información pronóstica sobre la respuesta al tratamiento. Su medición regular facilita el ajuste del tratamiento según la vía afectada y, además, se correlacionan con los biomarcadores clínicamente disponibles, los cuales se enfocan en la inflamación tipo 2 (T2).

Así mismo Meneses-Tamayo et al. (2022) en su artículo destaca la importancia del eosinófilo en esputo, este biomarcador es el más representativo de la inflamación tipo 2 (T2) y se ha propuesto como un factor predictor de la respuesta al tratamiento con terapias biológicas como anti-IL5, anti-IL5R y anti-IL4/13R, las cuales son altamente beneficiosas en estos pacientes, reduciendo las exacerbaciones y mejorando la calidad de vida. Además, se señala que el recuento diferencial de eosinófilos en sangre (EOS) tiene un umbral de 300/ $\mu$ L, aunque es importante considerar que este conteo puede estar disminuido debido al uso de corticosteroides sistémicos e inhalados.

Gereda et al. (2024) al igual que los demás autores también menciona los biomarcadores disponibles, expresando que las concentraciones séricas de IgE son útiles para identificar a los pacientes con el fenotipo de asma alérgica, quienes son los más indicados para recibir tratamiento con anti-IgE. En cuanto a los eosinófilos en sangre, un valor  $\geq 300$  cél/uL predice la respuesta a los tratamientos biológicos dirigidos a IgE, IL-4R e IL-5. Además, el FeNO se considera un marcador indirecto de inflamación en las vías respiratorias y está correlacionado con la eosinofilia pulmonar, independientemente de la IL-5.

#### 4.2. Cuarto objetivo específico: Detallar los efectos adversos de los fármacos utilizados en la terapia biológica en el asma.

##### 1.3.3 4.2.1 Tabla 4. Conclusiones de artículos sobre los efectos adversos de los fármacos utilizados en la terapia biológica en el asma.

AUTORES, AÑO, TÍTULO	HALLAZGOS	REVISTA CIENTIFICA
Korta, J., & Molina, V. (2022, 2 marzo). <i>BIOLÓGICOS EN EL TRATAMIENTO DEL ASMA GRAVE EN PEDIATRÍA.</i>	Omalizumab: Se ha reportado un riesgo de efectos graves, como la anafilaxia, en un 0,1-0,2% de adultos y adolescentes, sin observarse en niños más pequeños. Las reacciones locales son el efecto secundario más frecuente y, por lo general, son autolimitadas. No se ha encontrado evidencia de un riesgo relacionado con malignidades, aunque se aconseja una monitorización continua	<i>Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR) - Area de Asma.</i>

	ya largo plazo para garantizar un perfil de seguridad adecuado.	
<i>Korta, J., &amp; Molina, V. (2022, 2 marzo). BIOLÓGICOS EN EL TRATAMIENTO DEL ASMA GRAVE EN PEDIATRÍA.</i>	Mepolizumab: Los efectos adversos más comunes son locales e incluyen cefalea, fatiga, infecciones respiratorias, así como posibles reacciones de hipersensibilidad y agravamiento del asma.	<i>Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR) - Area de Asma.</i>
<i>González, D., Saranz, R., Lozano, N., Alegre, Graciela, Robredo, P., Visconti, P., &amp; Lozano, A. (2020). Estado actual del uso de medicamentos biológicos en el asma grave</i>	Dupilumab: Los efectos adversos más comunes asociados a su uso son reacciones en el sitio de administración (en el 18% de los pacientes) e hipereosinofilia (en el 4 al 14% de los pacientes). La hipereosinofilia suele ser transitoria y asintomática en la mayoría de los casos, aunque algunos pacientes pueden experimentar síntomas de neumonitis y miositis.	<i>Methodo: Investigación Aplicada A las Ciencias Biológicas</i>
<i>González, D., Saranz, R., Lozano, N., Alegre, Graciela, Robredo, P., Visconti, P., &amp; Lozano, A. (2020). Estado actual del uso de medicamentos biológicos en el asma grave</i>	Benralizumab: La efectividad del tratamiento puede evaluarse después de 3 a 6 meses de su uso. En general, la respuesta es positiva, aunque se han reportado algunos casos aislados de hipersensibilidad a benralizumab, que incluyen anafilaxia, angioedema o urticaria.	<i>Methodo: Investigación Aplicada A las Ciencias Biológicas</i>
<i>González, D., Saranz, R., Lozano, N., Alegre, Graciela, Robredo, P., Visconti, P., &amp; Lozano, A. (2020). Estado actual del uso de medicamentos biológicos en el asma grave</i>	Reslizumab: En general, es bien tolerado, y los efectos adversos más comunes son leves, como infecciones del tracto respiratorio superior, incluyendo nasofaringitis y sinusitis. Se han reportado casos de anafilaxia debido a su uso, por lo que la FDA recomienda, como precaución, que los pacientes estén capacitados para reconocer y tratar este posible efecto	<i>Methodo: Investigación Aplicada A las Ciencias Biológicas</i>

---

*biológicos en el* adverso, incluso utilizando  
*asma grave* autoinyectores de adrenalina.

---

#### **4.2.3 Análisis de la Tabla 4**

Respecto a los efectos adversos, de acuerdo a Korta & Molina el Omalizumab puede causar anafilaxia, en adultos tanto como adolescentes, así como reacciones locales que suelen ser autolimitadas, además sugiere monitorizar el tratamiento para confirmar un buen perfil de seguridad. En cuanto al Mepolizumab, los efectos adversos más comunes son locales e incluyen cefalea, fatiga, infecciones respiratorias, así como posibles reacciones de hipersensibilidad y agravamiento del asma.

Según González et al. (2020), el Dupilumab provoca reacciones locales e hipereosinofilia transitoria y también asintomática en la mayoría de los pacientes, aunque algunos pueden experimentar síntomas de neumonitis y miositis. Por otro lado, el Benralizumab, generalmente es bien tolerado, aunque se puede observar hipersensibilidad, así como anafilaxia, angioedema o urticaria. De la misma manera, el Reslizumab también es bien tolerado, e incluye efectos adversos como infecciones del tracto respiratorio superior como nasofaringitis y sinusitis. También este medicamento puede provocar anafilaxia secundaria a su uso.

## CAPITULO 5: DISCUSIÓN

Si bien este estudio ha demostrado una reducción significativa en las exacerbaciones en pacientes con asma grave tratados con terapia biológica, es importante reconocer ciertas limitaciones, como el tamaño de la muestra y el tiempo de seguimiento, que puede subestimar el impacto a largo plazo de la terapia biológica.

En relación a los antígenos empleados en la terapia biológica para regular la inflamación, Ferreira (et al., 2024) indican que el omalizumab (anti-IgE), mepolizumab, reslizumab y benralizumab (anti-IL-5), y dupilumab (anti-IL-4/IL-13) son los más empleados en el asma grave, y se encargan de reducir la inflamación eosinofílica y la reactividad de las vías respiratorias, resultados que coinciden con la investigación realizada por (García et al., 2022), en la que manifiesta que los antígenos indicados, son los más empleados en el asma grave. Adicionalmente los autores señalan que es importante la selección de estos antígenos para tratar de la manera correcta a los pacientes.

En cuanto a los mecanismos de acción de estos fármacos, Roger (et al., 2020) indican que los fármacos utilizados en la terapia biológica del asma grave cumplen un papel importante en la inhibición específica de las vías inmunológicas para prevenir exacerbaciones del asma grave, como el Omalizumab que bloquea la IgE con su receptor, Mepolizumab y Reslizumab son antagonistas de IL-5, por otro lado, el Benralizumab es un antagonista de IL-5RA y el Dupilumab es un antagonista IL-4RA (Inhibe IL-13 e IL-4), resultados que coinciden con Bruselle & Koppelman (2022), quienes indican que el Omalizumab es un anticuerpo monoclonal anti-IgE, mientras que el Mepolizumab y Reslizumab son anticuerpos monoclonales humanizados dirigidos contra el ligando interleucina-5, el Benralizumab, es un anticuerpo monoclonal humanizado, afucosilado que se dirige a la subunidad alfa de la interleucina-5R en los eosinófilos, por último, el Dupilumab, es un anticuerpo que inhibe la señalización de la interleucina-4 e interleucina-13 al unirse a interleucina-4R $\alpha$ .

Además, los autores, concuerdan en que el Omalizumab fue el primer agente biológico aprobado por la FDA, siendo el más seguro y tolerable, con una alta tasa de disminución de exacerbaciones en pacientes con asma grave.

En relación a los biomarcadores clínicos que contribuyen a tener un buen manejo en la terapia del asma grave, Asthma Research and Practice (2024) destaca que el FeNO, eosinófilos en sangre, periostina, IgE y eosinófilos en esputo, contribuyen en la selección de pacientes para que sean tratados con terapia biológica para identificar el fenotipo T2, un tipo de inflamación asociada a asma grave, resultados que coinciden con García (et al., 2021) en la Guía práctica de seguimiento y manejo del paciente con asma grave tratado con biológicos, señala que los biomarcadores clínicamente disponibles están dirigidos hacia la inflamación tipo 2 (T2). Entre los principales de estos biomarcadores se incluyen los eosinófilos en sangre, la IgE sérica, el FeNO, los niveles séricos de periostina, y en el esputo la cuenta de eosinófilos.

En cuanto a los efectos adversos de los medicamentos usados en la terapia biológica en el asma grave, la Academia Estadounidense de Alergia, Asma e Inmunología (2023) menciona que a manera general, los estudios demuestran que los biofármacos son muy seguros, en el caso de omalizumab, se ha comprobado un riesgo bajo de anafilaxia y otros efectos secundarios comunes como el dolor en el sitio de la inyección, cefalea, faringitis y fatiga, resultados similares a los obtenidos por Ortega (et al., 2023) que señalan que tras la administración de estos medicamentos, en ocasiones pueden ocurrir reacciones alérgicas graves (anafilaxia), por lo que se recomienda su aplicación en entornos médicos supervisados, como clínicas ambulatorias o consultorios médicos.

## **CAPÍTULO 6: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES**

### **6.1 Conclusiones**

La terapia biológica en el control de la inflamación asociada al asma, es una herramienta eficaz en la reducción de exacerbaciones en pacientes con asma grave, ya que mejora el control de la enfermedad y la calidad de vida.

El omalizumab, mepolizumab, reslizumab, benralizumab y dupilumab son los principales antígenos empleados en la terapia biológica para el asma grave, y son eficaces en la reducción de la inflamación eosinofílica y la reactividad de las vías respiratorias.

La terapia biológica para el asma grave actúa principalmente inhibiendo vías inmunológicas específicas, como la IgE, IL-5 e IL-4/IL-13.

Los biomarcadores FeNO, eosinófilos, periostina e IgE son herramientas fundamentales en la identificación de pacientes con fenotipo T2, lo que permite una selección más adecuada para el tratamiento con terapia biológica en asma grave, y optimizan la respuesta al tratamiento, y por ende mejora el control de la enfermedad.

Los tratamientos biológicos empleados en el manejo del asma, como omalizumab, mepolizumab, dupilumab, benralizumab y reslizumab, presentan un perfil de seguridad variable, aunque generalmente son bien tolerados. Siendo el Omalizumab el primero en ser aprobado y destacando por su seguridad y tolerabilidad

La terapia biológica ofrece beneficios en el manejo del asma grave, sin embargo, es necesario reconocer los posibles efectos adversos, como hipereosinofilia transitoria, anafilaxia y reacciones locales en el sitio de inyección.

## 6.2 Recomendaciones

Implementar programas de capacitación continua para los profesionales de la salud del primer nivel, actualizando sus conocimientos sobre el diagnóstico y manejo del asma grave, incluyendo información sobre la terapia biológica en el asma grave.

Desarrollar guías de práctica clínica que faciliten la toma de decisiones en el primer nivel de atención, incluyendo algoritmos de diagnóstico y tratamiento del asma grave con terapia biológica.

Promover la equidad en el acceso a la terapia biológica para todos los pacientes que la requieran, independientemente de su ubicación geográfica o nivel socioeconómico.

Garantizar el acceso a pruebas diagnósticas esenciales, como la medición del FeNO y la cuantificación de eosinófilos, en los centros de atención primaria.

Realizar un seguimiento cercano de los pacientes tratados con terapia biológica, monitorizando tanto la eficacia del tratamiento como la aparición de posibles efectos adversos.

Informar a los pacientes sobre los beneficios y riesgos de la terapia biológica, así como sobre la importancia de adherirse al tratamiento y realizar automonitorización de la sintomatología.

Debido a los posibles efectos adversos que se pueden presentar en la administración de la terapia biológica, se sugiere administrar estos medicamentos en entornos médicos supervisados para detectar y tratar de manera oportuna cualquier reacción adversa.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Academia Estadounidense de Alergia, Asma e Inmunología (AAAAI). (2023). *Biofármacos para el tratamiento de asma grave*. Academia Estadounidense de Alergia, Asma E Inmunología (AAAAI). <https://www.aaaai.org/tools-for-the-public/biblioteca-de-condiciones/biblioteca-de-asma/biofarmacos-para-el-tratamiento-de-asma-grave>
- Álvarez, F. J., Blanco, M., Casas, F., Plaza, V., González-Barcala, F. J., Carretero, J. Á., Castilla, M., Cisneros, C., Díaz, D., Domingo, C., Martínez, E., Muñoz, X., Padilla, A., Perpiñá, M., & Soto, G. (2022). Documento de consenso de asma grave en adultos. Actualización 2022. *Elsevier*, 4(3), 100192. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10369632/>
- Arismendi, E., & Picado, C. (2020). Papel de los biomarcadores en el asma grave no controlada en la actualidad. *International Journal Of Spanish Respiratory Society Of Pulmonology And Thoracic Surgery*, 56(6), 347-348. <https://www.archbronconeumol.org/en-papel-biomarcadores-el-asma-grave-articulo-S030028961930331X>
- Brusselle, G. G., & Koppelman, G. H. (2022). Biologic Therapies for Severe Asthma. *New England Journal Of Medicine*, 386(2), 157-171. <https://.ncbi.nlm.nih.gov/35020986/>
- Callejón, Doc., & Plasencia, Doc. (2022). *Nuevas terapias en asma grave*. Canarias Pediátrica. Recuperado 3 de junio de 2024, de <http://dspace.umh.es/bitstream/11000/28335/1/TFG%20Mar%c3%ada%20Mart%c3%adnez%20Gallego.pdf>
- Carbonell, L. (2019). Fármacos Biológicos en asma bronquial y urticaria crónica. Experiencia del Servicio De Alergología del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. *Universidad de Cantabria*. <https://repositorio.unican.es/xmlui/bitstream/handle/10902/19380/CARBONELL%20GIMENO,%20LYDIA.pdf?sequence=1>
- Carratalá Nebot, I. (2021, 23 junio). *Revisión y evaluación de la utilidad clínica de los biomarcadores en los distintos fenotipos de asma bronquial*. <http://hdl.handle.net/10234/195366>

- Chango, C., Cisnero, P., García, R., Gavilánez, A., Mendoza, G., & Alvarado, J. (2024). *Vista de asma Un enfoque integral. Revisión bibliográfica Más allá de la radiografía de tórax y polen | Ciencia Latina Revista científica Multidisciplinar*. <https://ciencialatina.org/index.php/cienciala/article/view/10022/14713>
- Chiner, E., Pulido, A., & Maestre, L. (2020). Autoadministración de fármacos biológicos en el asma grave. *Revista de Asma*, 5(1). <https://www.separcontenidos.es/revista3/index.php/revista/article/view/165/232#:~:text=Los%20f%C3%A1rmacos%20biol%C3%B3gicos%20se%20emplean,el%20uso%20de%20esteroides%20orales>.
- Delgado, J., Navarro, A., Álvarez-Gutiérrez, F. J., Cisneros, C., & Domínguez-Ortega, J. (2023). Necesidades no cubiertas en asma alérgica grave. *Open Respiratory Archives*, 5(4), 100282. <https://doi.org/10.1016/j.opresp.2023.100282>
- Dragonieri, S., & Carpagnano, G. E. (2021). Biological therapy for severe asthma. *Asthma Research And Practice*, 7(1). <https://asthmarp.biomedcentral.com/track/pdf/10.1186/s40733-021-00078-w>
- Fernández, P., Trujillo, P., Parada, M., Marinovic, M., Díaz, C., Toche, P., Zegpi, B., Osses, F., V., Andino, P., Poblete, V., Oyonarte, M., Feijoo, R., & Lolas, M. (2024). Beneficios de la terapia biológica en asma grave: un registro multicéntrico chileno. *Scielo* 40(2), 81-87. <https://doi.org/10.4067/s0717-73482024000200081>
- Franken, S. S., García, A. M., & Pabón, D. (2021). Actualización del asma. *Revista Médica Sinergía/Revista Médica Sinergia*, 6(10), e717. <https://revistamedicasinergia.com/index.php/rms/article/download/717/1752>
- García, Á. (2021). *Medicina personalizada de precisión en el asma: biomarcadores en la respuesta a tratamientos biológicos*. Universidad de Salamanca. <http://hdl.handle.net/10366/147483>
- García, B. M., Isidoro, O. N., Peña, A. R., & González-Moro, J. R. (2022). Asma bronquial. *Medicine*, 13(65), 3829-3837. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0304541222002542#previews-section-references>
- García, U., Navarrete, E., Chávez, A., & Trejo, B. (2022). Guía práctica de seguimiento y manejo del paciente con asma grave tratado con biológicos. *Revista Médica del*

- Instituto Mexicano del Seguro Social*, 60(2), 201-210. PubMed.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10399759/>
- Gereda, J. E., De Arruda-Chaves, E., Larco, J., Matos, E., & Runzer, F. (2024). Asma grave: fisiopatología, diagnóstico y tratamiento. *Deleted Journal*, 71(2), 114-127.  
<https://www.revistaalergia.mx/ojs/index.php/ram/article/view/1283/2228>
- Global Initiative for Asthma. (2023). Guía de bolsillo para el manejo y la prevención del asma. *GINA*. <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2024/02/GINA-Pocket-Guide-2023-SPANISH-WMS.pdf>
- González, D., Saranz, R., Lozano, N., Alegre, Graciela, Robredo, P., Visconti, P., & Lozano, A. (2020). Estado actual del uso de medicamentos biológicos en asma grave. *Methodo: Investigación Aplicada A las Ciencias Biológicas*.  
[https://doi.org/10.22529/me.2020.5\(2\)05](https://doi.org/10.22529/me.2020.5(2)05)
- Haro, J., Moina, A., & Reyes, M. (2023). Comparación de efectividad de estrategias de tratamiento del asma en pacientes de Ecuador. *Revista Cubana de Investigaciones Biomédicas*, 42(2). ECIMED.  
<https://revibiomedica.sld.cu/index.php/ibi/article/view/3091/1386>
- Hesse, L., Elberink, J. O., Van Oosterhout, A. J., & Nawijn, M. C. (2022). Inmunoterapia con alérgenos para enfermedades alérgicas de las vías respiratorias: Aprovechar las lecciones del pasado para diseñar un futuro mejor. *Kompass Neumología*, 4(2), 58-80. Kompass Neumo. <https://karger.com/kxn/article-pdf/4/2/58/3726320/000525293.pdf>
- Infobae. (2024). Día Mundial del Asma: tres respuestas clave sobre la enfermedad y sus síntomas. *Infobae*. <https://www.infobae.com/tendencias/2024/05/07/dia-mundial-del-asma-tres-respuestas-clave-sobre-la-enfermedad-y-sus-sintomas/>
- Korta, J., & Valverde, J. (2021). Biológicos en el tratamiento del asma grave en pediatría. *Murua | Revista de Asma*, 6(1), 1-9. Recuperado 3 de junio de 2024. SEPAR.  
<https://separcontenidos.es/revista3/index.php/revista/article/view/178/279>
- Martínez, M. (2022). NUEVAS TERAPIAS BIOLÓGICAS EN EL ABORDAJE DEL ASMA EOSINOFÍLICA GRAVE. *Universidad Miguel Hernández*.
- Mayo Clinic. (2024). *Asma - Diagnóstico y tratamiento*. Recuperado 3 de junio de 2024, de <https://www.mayoclinic.org/es/diseases-conditions/asthma/diagnosis->

