



Artículo de revisión

Biomarcadores para el diagnóstico endotípico del asma y su tratamiento

Biomarkers for the endotypic diagnosis of asthma and its treatment

Juana Amanda Pizaña-Montero,* José G Huerta-López,† Dr. Alvaro Pedroza Melendez‡

* Residente de Pediatría.

† Jefe del Departamento de Alergia.

‡ Médico Adscrito del Servicio de Alergia.

Instituto Nacional de Pediatría. Coyoacán, CDMX. México.

Citar como: Pizaña-Montero JA, Huerta-López JG, Pedroza MA. Biomarcadores para el diagnóstico endotípico del asma y su tratamiento. *Alerg Asma Inmunol Pediatr.* 2020; 29 (3): 99-107. <https://dx.doi.org/10.35366/97499>

RESUMEN

El asma es una de las enfermedades respiratorias crónicas con mayor prevalencia a nivel mundial; también puede llegar a ser severa, crónica e incluso refractaria a los tratamientos estándares para el control del asma (ejemplo: corticosteroides e inmunomoduladores). Sin embargo, el reconocimiento de dos endotipos de asma basados en las características citológicas de la respuesta inmunológica (con alta celularidad Th2 y de eosinófilos, o bien baja celularidad de las mismas), y de las citocinas producidas han permitido identificar objetivos o dianas terapéuticas específicas para detener la cascada inflamatoria característica del asma. Para lograr dicho cometido, se ha echado mano de los anticuerpos monoclonales que se han diseñado de manera específica para citocinas o receptores involucrados en la inflamación del asma. Esto constituye la base de la terapéutica biológica del asma y la herramienta más actual para el tratamiento y control del asma severa y refractaria a los tratamientos convencionales.

Palabras clave: Asma, tratamiento, fisiopatología.

ABSTRACT

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

Keywords: Asthma, treatment, pathophysiology.

INTRODUCCIÓN

El asma se considera un conjunto de condiciones heterogéneas con condiciones clínicas caracterizadas por una inflamación crónica de las vías aéreas inferiores que varían

en su severidad, instalación, factores de riesgo, desencadenantes, respuesta al tratamiento, genética o historia natural. Sin embargo, en la actualidad se sabe que esto es más complejo que una simple inflamación, por lo que la *NIH Guidelines* la define como un desorden inflamatorio

Recibido para publicación: 14/02/2020. Aceptado: 14/11/2020.

Correspondencia: Juana Amanda Pizaña Montero

E-mail: dra.amanda.pizana86@gmail.com



crónico de las vías aéreas, en la cual diversas células y elementos celulares desempeñan un papel, dentro de éstas se considera en particular a los mastocitos, eosinófilos, linfocitos T, macrófagos, neutrófilos y células epiteliales. Incluso en individuos susceptibles la inflamación puede causar episodios recurrentes de sibilancia, disnea, opresión en el pecho y tos con una particular agravación en la noche o por las mañanas. Dichos episodios por lo general están asociados con un flujo de aire extendido, pero variable y una obstrucción que a menudo es reversible, ya sea espontáneamente o con el empleo de algún tratamiento. La inflamación también causa un incremento en la hiperreactividad bronquial.¹ Dicha definición es muy similar a la que emite la GINA en 2019.²

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

ETIOLOGÍA DEL ASMA

La causa específica del asma aún se desconoce, pero se han identificado factores genéticos y ambientales asociados al desarrollo de la enfermedad. Sin embargo, se ha probado que la genética sólo juega un rol en el desarrollo de la enfermedad entre 35 y 95% de los casos.⁴ Esto se debe a que se ha identificado un gran abanico de posibilidades de genes partícipes en el desarrollo de la enfermedad; además debe sumarse la presencia de variaciones epigenéticas que afectan la traducción en los pacientes asmáticos.⁵

Uno de los principales contrapesos para aceptar la genética como la principal etiología del asma son los estudios realizados en gemelos asmáticos, en quienes no existe el mismo cuadro clínico pese a la concordancia genética.⁶ Sin embargo, hasta el momento podemos rescatar un *locus* que se ha observado consistente entre los pacientes asmáticos que es el «17q21» donde se han asociado cuatro genes principales: ORMDL3, GSDMB, ZPBP2 y IKZF3 cuyas variaciones generan alteraciones en el retículo endoplásmico favoreciendo los procesos inflamatorios.⁷

Además se han asociado otros genes participantes en el desarrollo del asma, mismos que han sido agrupados de la siguiente manera:¹

- Atopia: HLAG, FCR1A, CD23, OPN3/CHML, CYF1P2, IL4, IL4RA, IL12, IL13, GATA3, STAT5, STAT6, TBX21, PHF11, IRAKM.
- Epiteliales: IRAKIM, TLR2, TLR4, CD14, GSTP1, GSTMI1,3,5, GSTT.
- Eosinofílicos: MYB, WDR36, ILR1RL1, IL33.
- De respuesta tisular: ADAM33, UPAR, NPSR1, IRAKM, IL13, COL29A1, TNC.

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

En cuanto a las variaciones epigenéticas son menos los hallazgos, éstos se limitan a un incremento en la metilación del ADN asociado al tabaco y a la herencia materna, así como modificaciones en las histonas de las células T.^{8,9} Entre otros factores marcados como etiología del asma se encuentran el microbioma, cambios metabólicos, cambios en la dieta, exposición a químicos, estrés y cambios en las concentraciones de vitaminas (particularmente vitamina D).^{7,10}

FISIOPATOLOGÍA

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

ENDOTIPOS DEL ASMA

En la actualidad, se ha descrito que el asma severa puede clasificarse en dos endotipos que presentan características fisiológicas y clínicas diferentes, esto derivado de la concentración de eosinófilos presentes en sangre, por lo que los endotipos son de una alta concentración de eosinófilos y aquellos pacientes que presentan baja o nula concentración de dichas células.¹¹

Dicha diferenciación se debe directamente a la actividad de los linfocitos Th2 y de las células linfoides de actividad innata (ILC2).¹¹

ASMA EOSINOFÍLICA O TH2 ELEVADA

En particular la IL-25, IL-33 y la linfopoyetina tímica estromal (TSLP) han sido identificadas como las desencadenantes de la activación de la respuesta inflamatoria Th2 en el asma, por lo que estas tres moléculas han sido denominadas alarminas.¹² Éstas en particular son secretadas ante la presencia de infecciones virales, contaminación y algunos alérgenos, razón por la cual el mecanismo de activación se da posterior a la presentación del alérgeno por las células dendríticas y *natural killers* (NK) ante las células-derivadas-epiteliales que son aquéllas que secretan las alarminas,¹³ lo que conlleva a la secreción de la IL-4, que es la responsable de la diferenciación de linfocitos naive (Th0) en Th2.¹⁴

Según un estudio realizado en el esputo de pacientes con asma, este tipo de endotipo se presenta hasta en 55% de los pacientes asmáticos,¹⁵ por lo que se ha descrito

que en pacientes con este tipo de endotipo se presenta una concentración de ciertas interleucinas elevadas (IL-5, IL-13, IL-25, IL-33), de las cuales algunas son sintetizadas principalmente por células Th2 e ILC2 (IL-5, IL-13), ya que se ha demostrado un incremento en la activación del regulador de transcripción GATA-3.¹⁶

La elevación en la síntesis de las interleucinas asociadas con los linfocitos Th2 desencadenan un aumento en la producción de inmunoglobulina E (IgE), y subsecuentemente la activación de células mastoides (ckit-SCF). Éstas a su vez desencadenan un incremento en el reclutamiento de eosinófilos, mientras que la IL-13 genera en el músculo una hiperrespuesta y remodelaje de la arquitectura.¹⁷ Por otro lado, las células mastoides inician una secreción de prostaglandina D2 que es capaz de estimular una fase reactiva, al igual que estimula basófilos y eosinófilos mediante la activación de receptores quimioatrayentes (CRTH2).^{16,18}

Además la activación de células mastoides también desencadena la producción de mediadores que incitan la contracción del músculo liso, aumenta la infiltración de eosinófilos y exacerbación de la respuesta inflamatoria que involucra la activación de una cascada de interleucinas (IL-3, IL-4, IL-5 e IL-9).^{16,18}

Este tipo de respuesta inflamatoria es perpetuada gracias a que las células ILCL2 pulmonares también son capaces de producir IL-4 en presencia de IL-25 e IL-33.¹⁹

ASMA EOSINOPÉNICA O TH2 BAJA

Contrario a lo que sucede con el endotipo de Th2 elevado, el endotipo T2 bajo no se entiende aún de manera clara, ya que no se han encontrado marcadores de activación específicos o no es detectable la concentración de eosinófilos (Tabla 1).²⁰ Lo que sí se ha descrito en este endotipo es la marcada presencia de una inflamación neutrofílica o paucigranulocítica derivada de la activación de los linfocitos Th1 en conjunto o no de Th17 con la consecuente liberación de IFN- γ e IL-17.^{18,21} Esto conlleva a que su perfil de citocinas se integra principalmente por TNF- α , IL-1b, IL-6, IL-8 y la familia de la IL-12.^{18,21} Los estudios que han revelado la participación en este endotipo por parte de los linfocitos Th17 han señalado que también se IL-17A, IL-17F, IL21 e IL-22; sin embargo, estos hallazgos se han limitado en particular al área bronquial de pacientes con asma severa hasta el momento de la autopsia.²²

Aunque es de resaltar que la presencia de IL-17 podría explicar la resistencia a los corticosteroides, hipersecreción mucosa y obstrucción de la vía aérea consecuencia de las mismas alteraciones presentadas.²³ También se ha señalado que los niveles de concentración sérica IL-17 detectable en suero de los pacientes asmáticos están en una relación directamente proporcional con la severidad de la enfermedad.²⁴

Como se mencionaba, el conocimiento de dicho endotipo es escaso, pero otros estudios apuntan a que la presencia de las células linfocíticas Th17 promueven la infiltración neutrofílica en el asma severa.²⁵ Pese a estos hallazgos hay estudios que señalan que este endotipo de asma resulta ser refractaria al tratamiento con anti-IL-17.²⁶

Esto deriva en que la presentación clínica de este endotipo se caracteriza por una baja respuesta a los corticosteroides, falta de cuadros alérgicos y una instauración tardía de la enfermedad.²⁰

BIOMARCADORES

En la actualidad, el estudio de los biomarcadores para el diagnóstico fenotípico del asma ha cobrado un papel preponderante, ya que éstos facilitan la identificación de las vías de la patogénesis activadas, permiten predecir la respuesta a los tratamientos, mejoran el monitoreo de la respuesta al tratamiento empleado o permiten identificar el riesgo de progresión de la enfermedad.²⁷

Dentro de los principales biomarcadores empleados para el diagnóstico y control del asma tipo Th2 o eosinofílica se encuentra la fracción de óxido nítrico exhalado (FeNO), concentración sérica de la IgE, concentración de eosinófilos en sangre y esputo, y periostina sérica.²⁸

La evaluación del FeNO es una técnica no invasiva que sirve como indicador de la inflamación mediada por IL-13, y la respuesta que se obtendrá en la inflamación respiratoria con el uso de corticosteroides.²⁹ Esto porque la IL-13 tiene un papel en la activación de la óxido nítrico sintasa que favorece la producción del óxido nítrico.³⁰ Derivado de lo anteriormente expuesto, es un claro indicador del asma tipo Th2 y no del asma en general; sin embargo, entre sus desventajas se encuentra que la producción de

Tabla 1: Características de los endotipos asmáticos.

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

Modificada de: Huang et al.²⁰

óxido nítrico también se ve afectada por la edad, etnicidad, dieta, infecciones virales y el tabaquismo.³¹

Por otro lado, la concentración de IgE específica para alérgenos es central para la identificación de procesos atópicos del asma; sin embargo, derivado de que ésta también se ve elevada ante procesos atópicos, su uso es específico para dos situaciones: 1) estimar la dosis óptima del anticuerpo anti-IgE omalizumab³² y 2) para acompañar otros biomarcadores o estudios de imagen para la valoración del asma.³³

La concentración de eosinófilos es, por mucho, una de las principales herramientas diagnósticas y de seguimiento que se tienen, ya que el endotipo de asma Th2 se caracteriza por un incremento de la concentración de eosinófilos que participan en el proceso inflamatorio de la enfermedad.³³ Si bien hasta el momento no se tiene un punto de corte para establecer valores normales de eosinófilos en esputo o sangre para asociarlo con un endotipo asmático, un conteo de 2-3% de eosinófilos o una concentración alrededor de 300 células/ μ L se asocia directamente con el endotipo Th2 del asma.³⁴ Aunque sí hay estudios que apuntan a que una concentración superior a 3% es un claro indicador del endotipo, ya que pacientes con una concentración \geq 4% presentan alrededor de 50% de exacerbación del asma severa.³⁵

En cuanto a la periostina, ésta es una proteína de la matriz celular inducida por IL-13 e IL-4 y que es secretada por células epiteliales del bronquio y que puede ser detectada en sangre.³⁶ Además de que su síntesis se ha asociado con el remodelamiento de las vías aéreas, fibrosis subepitelial, reclutamiento eosinofílico y regulación de la producción de moco por las células caliciformes.³⁷ Por tal motivo se reconoce que la cuantificación de la periostina es útil para identificar pacientes con asma severa descontrolada y aquéllos susceptibles a los tratamientos anti-IL-13 (lebrikizumab).³⁸

Similar a lo acontecido en el tema de la fisiopatología de los endotipos, no existen biomarcadores completamente definidos para el diagnóstico del asma T2,²⁸ por lo que en la actualidad los biomarcadores se limitan a la citometría de flujo para el esputo, conteo de eosinófilos en sangre periférica, FeNO y los niveles séricos de IgE. Sin embargo, la correlación que guardan con la severidad del cuadro se limita a una $r = 0.78, 0.75, 0.65$ y 0.65 respectivamente.³⁹

A continuación comentaremos algunos de los biomarcadores que aún se encuentran en desarrollo y validación. El primero de estos es YKL-40 que es una proteína tipo citinasa que se encuentra circulante en sangre y tejido pulmonar; esta proteína se ha encontrado en relación con los índices de severidad de asma y el riesgo de exacerbación.⁴⁰ Estudios de cohorte han señalado que los pacientes con altos niveles de YKL-40 son más susceptibles de un rápido detrimento de la función pulmonar; mientras que en po-

blación pediátrica los altos niveles de YKL-40 mantienen una ligera relación con los niveles altos de FeNO ($r = 0.48$), neutrofilia sérica ($r = 0.63$), y con el remodelaje de la vía aérea ($r = 45$).⁴¹ Sin embargo, existen estudios que no han logrado probar dichas relaciones.⁴²

Otro biomarcador que aún se encuentra en fase experimental es la detección de bromotirosina en orina, el cual además resulta ser un método no invasivo y que se ha relacionado directamente con el endotipo T2 y la respuesta a esteroides. La bromotirosina es un producto estable resultante del estallido respiratorio de eosinófilos y su degranulación, el cual es eliminado mediante la orina.⁴³ Dicho marcador ha probado tener una relación con la exacerbación del asma en niños y que en conjunto con un FeNO incrementado y el conteo de eosinófilos en esputo puede ser una combinación predictora de la respuesta a los corticoesteroides.⁴⁴

ASMA SEVERA Y DE DIFÍCIL CONTROL

Podemos tomar en consideración la definición de asma severa como lo señalan las guías ERS/ATS, que apuntan que los pacientes con asma severa son aquéllos que han sido tratados por más de tres meses por un especialista en asma sin lograr un control adecuado de la misma.⁴⁵ Acorde a lo señalado por la guía de la GINA se considera en descontrol el asma cuando se presentan las siguientes condiciones:²

- Síntomas de asma diurnos más de dos veces por semana.
- Al menos una noche sin dormir a la semana derivada de la presencia de síntomas.
- Limitación de actividad física provocada por el asma.
- Empleo de medicación para calmar los síntomas del asma más de dos veces por semana.

Lo cual excluye a los pacientes con mal control derivado de una falta de adherencia al tratamiento, comorbilidades no tratadas o resueltas, o una técnica inadecuada para el proceso de inhalación.⁴⁶

TERAPÉUTICAS ACTUALES DEL ASMA

Todo paciente con un asma que ha resultado ser refractaria a los tratamientos convencionales, y que por lo tanto se encuentra como una asma fuera de control, es en esencia el principal grupo en el que se deben emplear las terapéuticas más emergentes para el control del asma, para lo cual se eligen objetivos biológicos basados en las moléculas, citocinas o receptores asociados con cada endotipo del asma.²⁰ Estos tratamientos están basados en la formación de anticuerpos monoclonales.

Omalizumab: es un anticuerpo IgG1 anti-IgE recombinante monoclonal obtenido mediante un modelo murino humanizado que se une a la región Fc de la IgE, lo cual evita que dicha inmunoglobulina se una a los receptores celulares de las células eosinófilas, mastoides y basófila en su receptor Fc-epsilon-RI.⁴⁷ Su acción involucra también la acción selectiva sobre el *locus* C-epsilon-3 que es el dominio específico del receptor comentado,⁴⁸ lo cual inhibe la liberación de mediadores inflamatorios asociados con la respuesta inflamatoria de las alergias y la exacerbación del asma.⁴⁹

En la clínica su uso se ha enfocado en el manejo de asma moderada a severa mediada por IgE, y más recientemente en la urticaria crónica; su uso está autorizado desde 2003 en Estados Unidos y Europa, y para la urticaria desde 2014.⁵⁰

Su dosis varía y se ajusta en función de la concentración sérica de la IgE y el peso de los pacientes. En Estados Unidos, la concentración ideal de IgE debe encontrarse entre 30 y 700 UI/mL y en Europa debe ser menor de 1,300 UI/mL en menores de 12 años, y en niños mayores de 12 años es permitido hasta 1,500 UI/mL.⁵¹ Su administración es subcutánea con una absorción sistémica lenta con un máximo de concentración sérica entre las siete y ocho horas posterior a su administración con una vida media de 26 días.⁵²

Un metaanálisis que incluyó 3,429 pacientes entre cinco y 79 años en ocho estudios doble ciego, con control de placebo se mostró que el omalizumab reduce la exacerbación de los síntomas del asma, el uso de medicamento de rescate y el uso de corticoesteroides.⁵³ Otros estudios han mostrado que su uso mejora la calidad de vida de los pacientes, mejora de un segundo en la FEV1, prevención de la exacerbación del asma estacional en población asmática urbana, en niños con asma severa y no alérgica.^{54,55}

En la actualidad, la dosis estandarizada es de 0.016 mg/kg por unidad de IgE cada cuatro semanas. Sus efectos secundarios son mínimos, ya que sólo se presentó anafilaxia en 0.1-0.2% de los pacientes en los que se estudió.⁵⁶

Anti-IL-5

El tratamiento dirigido en contra de la IL-5 se divide en dos grupos: bloqueo de la IL-5 (mepolizumab y reslizumab) o bloqueo del receptor de IL-5 (benralizumab), teniendo que ambos grupos han demostrado reducción en la concentración sérica de eosinófilos y mejora en el control del asma.²⁰

Mepolizumab: inmunoglobulina G1 recombinante (Ig1GK) monoclonal originado para tratar pacientes con asma severa. Su función es prevenir la interacción de IL-5/IL5-R α en la superficie de los eosinófilos, afectando la liberación de nuevos eosinófilos y su crecimiento.⁵⁷ En 2015 fue aprobado como opción terapéutica de mantenimiento

para el asma eosinofílica severa en pacientes de 12 años o más, y más recientemente en población mayor de seis años. La dosis recomendada es de 100 mg para mayores de 12 años y 40 mg para menores, entre seis y 11 años; ambas administradas vía subcutánea.⁵⁷ Su uso se ha relacionado con mejoramiento en la calidad de vida y reducción de las exacerbaciones,⁵⁸ mientras que la recuperación del FEV se da de manera gradual con el uso del mepolizumab durante un año,⁵⁹ por lo que la valoración de su uso o sustitución en un esquema de tratamiento debe darse anualmente, ya que también se ha demostrado que favorece el uso de glucocorticoides de manera significativa.⁶⁰ Sus efectos de reducción en la población de eosinófilos se logra desde la primera dosis y se mantiene dicha respuesta hasta por ocho semanas.⁶¹ La dosis recomendada actualmente es de 100 mg administrada vía subcutánea cada cuatro semanas, además de ser la aprobada por la FDA y de uso para mayores de 12 años. Los efectos secundarios que se le han encontrado son los eventos de hipersensibilidad que se pueden presentar, lo que incluye anafilaxia, angioedema y broncoespasmo.⁵⁶

Reslizumab: es un anticuerpo monoclonal humanizado IG4 que realiza un bloqueo en la IL-5 evitando su unión con su receptor,²⁰ su efecto se ha estudiado a dosis que van de 0.03m mg/kg a 1 mg/kg en pacientes con asma persistente o crónica en administración subcutánea.⁶² Este anticuerpo alcanza su concentración máxima a las 6.9 horas después de su administración con una actividad biológica hasta de 120 días cuando se emplea la dosis de 1 mg/kg; mientras que su eliminación media se da entre los 24.5 y 30.1 días.⁶³ Los estudios han demostrado que una dosis de 3 mg/kg cada cuatro semanas es suficiente para eliminar las exacerbaciones con asma eosinofílica que se encuentran con un control inadecuado, reduciendo 59% más las exacerbaciones que el placebo; además, las exacerbaciones que llegan a requerir hospitalización bajo el uso de reslizumab se dan en una incidencia no significativa.⁶⁴ La mejora en el FEV1 se presentó tras 16 semanas de tratamiento a dosis de 3 mg/kg cada cuatro semanas, aunque sus efectos en la mejora pulmonar son evidentes desde la cuarta semana y se pueden mantener hasta por 52 semanas.^{64,65} Ahora bien, la dosis recomendada actualmente es de 3 mg/kg administrada vía intravenosa cada cuatro semanas. En cuanto a sus efectos secundarios, éstos aún permanecen como confidenciales; sin embargo, se ha descrito que un promedio de 0.3% de los pacientes llegan a presentar reacciones anafilácticas.⁵⁶

Benralizumab: es un anticuerpo humanizado monoclonal que va en contra de los receptores IL-5, de manera más específica contra su subunidad α de los eosinófilos y basófilos causando una rápida depleción en la concentración de los eosinófilos en reacciones dependientes de citotoxicidad, e incluso reduce la concentración de eosinófilos en médula ósea y esputo.⁶⁶ Este anticuerpo

fue aprobado para su uso por la FDA en noviembre de 2017 y sólo fue autorizado para pacientes mayores de 12 años e indicado para sujetos con asma severa de endotipo eosinofílico. Es capaz de disminuir las exacerbaciones asmáticas en 40% hasta por 12 semanas después de una única dosis administrada en el arribo de urgencias de los pacientes asmáticos.⁶⁶ La dosis que se ha establecido para su uso es de 30 mg administrada vía subcutánea cada cuatro semanas por tres dosis y posteriormente cada ocho semanas. Se han reportado casos de anafilaxia, angioedema y broncoespasmos, sin conocer la estadística exacta de estos eventos.⁵⁶

Una revisión sistemática de tipo Cochrane evaluó 13 estudios que incluían en total 6,000 pacientes tratados con mepolizumab, reslizumab y benralizumab; disminuyendo las exacerbaciones en 50% y mostrando acción broncodilatadora al pasar el FEV1 de 0.08 a 0.11 L.⁶⁷

Anti-IL-4/IL-13

Dupilumab: anticuerpo humanizado monoclonal que se une a la subunidad α del receptor de la IL-4, IL-4R, lo cual genera una inhibición en la cascada desencadenada por la IL-4 e IL-13 que conlleva a una reducción de 40% en la producción de la IgE.⁶⁸ Se ha reportado que con el empleo de dosis entre 100 y 300 mg se observa reducción en las exacerbaciones del asma severa y mejora los biomarcadores asociados al endotipo 2; esto de manera independiente de la producción o concentración de eosinófilos en sangre.^{69,70} Sin embargo, una de las cuestiones que ha limitado su uso y estudio es que su farmacocinética logra un modelo no lineal tras su administración subcutánea, ya que un aumento de ocho veces la dosis induce un incremento en la concentración sérica de 30 veces.⁷¹ Lo que sí se ha podido establecer es cómo lograr la meseta en su concentración sérica tras 16 semanas de administración, para lo cual es necesario seguir un esquema iniciado por una dosis de 600 mg y una dosis de 300 mg cada dos semanas, mientras que tras la suspensión de su administración se abate su concentración sérica a niveles no detectados después de 13 semanas de que se detuvo su uso.⁷² La dosis estandarizada para su uso en la actualidad es de 400 a 600 mg vía subcutánea como única dosis, seguida de 200 a 300 mg subcutánea cada dos semanas.⁵⁶

Anti-IL-13

Como se mencionó previamente, en la actualidad conocemos el papel de la IL-13 en la fisiopatología del asma; con base en ello se ha convertido en un potencial blanco terapéutico para el control del asma. Derivado de dichas investigaciones se han desarrollado tres anticuerpos monoclonales para detener las funciones de la IL-13.²⁰

Lebrikizumab: es un anticuerpo monoclonal anti-IL-13 de tipo IgG4 que es capaz de bloquear el sitio de unión de IL4R α interfiriendo directamente en la acción de la IL-4 y la síntesis de IL-13.⁷³ Su uso ha mostrado en estudios fase II y IIb la reducción del FeNO, CCL13 y CCL17 en comparación con el uso de un placebo; además de que una sola dosis logra mantener dicho efecto hasta por 20 semanas, excepto de CCL17. Sin embargo, los resultados de eficacia y seguridad aún no se encuentran disponibles.⁷⁴ Aunque cabe señalar que existen estudios fase II que ya han terminado y señalan que no hay resultados consistentes en el control del asma al usar lebrikizumab.⁷⁵

Tralokinumab: es un anticuerpo monoclonal que inhibe la acción de la IL-13 al unirse a esta última y evitar que se una a sus receptores IL-13R1 α 1 e IL-13R1 α 2, impidiendo que se activen los procesos inflamatorios relacionados con la fibrosis.⁷⁶ El problema es que en estudios en fase II no se ha observado una mejora en el control de los síntomas del asma en comparación con un placebo.⁷⁷ Además, similar a lebrikizumab existen estudios fase III que señalan que el medicamento realmente no aporta ninguna diferencia significativa al tratamiento o medicamentos actuales para el control del asma.⁷⁸

Anrukinzumab: también denominado IMA-638 es un anticuerpo IgG1 que se une a la IL-13 impidiendo que se una a los receptores IL-4R α sin que afecte la activación de los receptores IL-13R1 α 1 e IL-13R1 α 2. Debido a estas características también se ha evaluado su eficacia en el tratamiento de la colitis ulcerativa, sin lograr una mejora significativa tanto en esta enfermedad como en el asma en comparación con el uso de un placebo.⁷⁹

Antilinfopoyetina tímica estromal (TSLP) y anti-IL-33

Éstos se consideran entre los blancos terapéuticos más nuevos en ser abordados para el control del asma severa o refractaria, esto porque el TSLP es una citocina que potencia la respuesta inmune T2.²⁰

Tezepelumab: es un anticuerpo monoclonal IgG2 que se une a TSLP inhibiendo su adherencia a su receptor específico en las células dendríticas y las células linfoides innatas evitando la producción de IL-5, IL-4 e IL-13 y la cascada del endotipo asmático T2. Actualmente se encuentra en estudios de fase II en los que se ha reportado que es capaz de reducir la exacerbación de los síntomas y el conteo eosinofílico en 62% a dosis bajas, 71% en dosis medias y 66% en dosis altas; esto en comparación con el año previo de los pacientes estudiados.⁸⁰

Daclizumab: traba uniéndose a la cadena α del IL-2R inhibiendo la activación linfocitaria. Hasta el momento sólo se ha reportado un estudio con mejora en la FEV en 115 pacientes con asma de moderada a severa.⁸¹

TERMOPLASTIA BRONQUIAL

En 2010 la FDA aprobó el sistema de termoplastia bronquial Alair para el tratamiento del asma persistente y severa de uso exclusivo en mayores de 18 años, en los cuales no hay un adecuado control aun con corticosteroides inhalados o agonistas-beta de larga duración. La termoplastia bronquial consiste en un procedimiento endoscópico que apunta a la remodelación de las vías respiratorias mediante la aplicación de energía de radiofrecuencia controlada por temperatura en la pared de la vía aérea.⁸² Dicho tratamiento consta en tres sesiones espaciadas por 20 días entre cada una, lo que reduce la inflamación y la contracción del músculo liso.⁸²

CONCLUSIÓN

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

BIBLIOGRAFÍA

- Mims JW. Asthma: definitions and pathophysiology. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2015; 5 Suppl 1: S2-S6.
- GINA. Global strategy for asthma management and prevention (2019 update). Disponible en: <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2019/06/GINA-2019-main-report-June-2019-wms.pdf> 2019.
- Loureiro CC, Amaral L, Ferreira JA, Lima R, Pardal C, Fernandes I et al. Omalizumab for severe asthma: beyond allergic asthma. *Biomed Res Int.* 2018; 2018: 3254094.
- Ober C, Yao TC. The genetics of asthma and allergic disease: a 21st century perspective. *Immunol Rev.* 2011; 242 (1): 10-30.
- Harb H, Renz H. Update on epigenetics in allergic disease. *J Allergy Clin Immunol.* 2015; 135 (1): 15-24.
- Skadhauge LR, Christensen K, Kyvik KO, Sigsgaard T. Genetic and environmental influence on asthma: a population-based study of 11,688 Danish twin pairs. *Eur Respir J.* 1999; 13 (1): 8-14.
- Bunyanich S, Schadt EE. Systems biology of asthma and allergic diseases: a multiscale approach. *J Allergy Clin Immunol.* 2015; 135 (1): 31-42.
- Yick CY, Zwiderman AH, Kunst PW, Grunberg K, Mauad T, Dijkhuis A et al. Transcriptome sequencing (RNA-Seq) of human endobronchial biopsies: asthma versus controls. *Eur Respir J.* 2013; 42 (3): 662-670.
- Himes BE, Jiang X, Wagner P, Hu R, Wang Q, Klanderma B et al. RNA-Seq transcriptome profiling identifies CRISPLD2 as a glucocorticoid responsive gene that modulates cytokine function in airway smooth muscle cells. *PLoS ONE.* 2014; 9 (6): e99625.
- Raissy H, Blake K. Vitamin D and asthma: association, causality, or intervention? *Pediatr Allergy Immunol Pulmonol.* 2015; 28 (1): 60-62.
- Wenzel SE. Asthma phenotypes: the evolution from clinical to molecular approaches. *Nat Med.* 2012; 18 (5): 716-725.
- Oliphant CJ, Barlow JL, McKenzie AN. Insights into the initiation of type 2 immune responses. *Immunology.* 2011; 134 (4): 378-385.
- Noben-Trauth N, Hu-Li J, Paul WE. IL-4 secreted from individual naive CD4+ T cells acts in an autocrine manner to induce Th2 differentiation. *Eur J Immunol.* 2002; 32 (5): 1428-1433.
- van Panhuys N, Tang SC, Prout M, Camberis M, Scarlett D, Roberts J et al. *In vivo* studies fail to reveal a role for IL-4 or STAT6 signaling in Th2 lymphocyte differentiation. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2008; 105 (34): 12423-12428.
- Schleich F, Brusselle G, Louis R, Vandenas O, Michils A, Pilette C et al. Heterogeneity of phenotypes in severe asthmatics. The Belgian Severe Asthma Registry (BSAR). *Respir Med.* 2014; 108 (12): 1723-1732.
- Lambrecht BN, Hammad H. The immunology of asthma. *Nat Immunol.* 2015; 16 (1): 45-56.
- Fahy JV. Type 2 inflammation in asthma--present in most, absent in many. *Nat Rev Immunol.* 2015; 15 (1): 57-65.
- Stokes JR, Casale TB. Characterization of asthma endotypes: implications for therapy. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2016; 117 (2): 121-125.
- Klein Wolterink RG, Kleinjan A, van Nimwegen M, Bergen I, de Bruijn M, Levani Y et al. Pulmonary innate lymphoid cells are major producers of IL-5 and IL-13 in murine models of allergic asthma. *Eur J Immunol.* 2012; 42 (5): 1106-1116.
- Huang J, Pansare M. New treatments for asthma. *Pediatr Clin North Am.* 2019; 66 (5): 925-939.
- Muraro A, Lemanske RF Jr, Hellings PW, Akdis CA, Bieber T, Casale TB et al. Precision medicine in patients with allergic diseases: Airway diseases and atopic dermatitis-PRACTALL document of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology and the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology. *J Allergy Clin Immunol.* 2016; 137 (5): 1347-1358.
- Harrington LE, Hatton RD, Mangan PR, Turner H, Murphy TL, Murphy KM et al. Interleukin 17-producing CD4+ effector T cells develop via a lineage distinct from the T helper type 1 and 2 lineages. *Nat Immunol.* 2005; 6 (11): 1123-1132.
- McKinley L, Alcorn JF, Peterson A, Dupont RB, Kapadia S, Logar A et al. TH17 cells mediate steroid-resistant airway inflammation and airway hyperresponsiveness in mice. *J Immunol.* 2008; 181 (6): 4089-4097.
- Bhakta NR, Woodruff PG. Human asthma phenotypes: from the clinic, to cytokines, and back again. *Immunol Rev.* 2011; 242 (1): 220-232.
- Doe C, Bafadhel M, Siddiqui S, Desai D, Mistry V, Rugman P et al. Expression of the T helper 17-associated cytokines IL-17A and IL-17F in asthma and COPD. *Chest.* 2010; 138 (5): 1140-1147.
- Busse WW, Holgate S, Kerwin E, Chon Y, Feng J, Lin J et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled study of brodalumab, a human anti-IL-17 receptor monoclonal antibody, in moderate to severe asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013; 188 (11): 1294-1302.
- Robinson D, Humbert M, Buhl R, Cruz AA, Inoue H, Korom S et al. Revisiting type 2-high and Type 2-low airway inflammation in asthma: current knowledge and therapeutic implications. *Clin Exp Allergy.* 2017; 47 (2): 161-175.
- Kim MA, Shin YS, Pham le D, Park HS. Adult asthma biomarkers. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2014; 14 (1): 49-54.
- Dweik RA, Boggs PB, Erzurum SC, Irvin CG, Leigh MW, Lundberg JO et al. An official ATS clinical practice guideline: interpretation of exhaled nitric oxide levels (FENO) for clinical applications. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011; 184 (5): 602-615.
- Voraphani N, Gladwin MT, Contreras AU, Kaminski N, Tedrow JR, Milosevic J et al. An airway epithelial iNOS-DUOX2-thyroid peroxidase metabolome drives Th1/Th2 nitrate stress in human severe asthma. *Mucosal Immunol.* 2014; 7 (5): 1175-1185.

31. Scott M, Raza A, Karmaus W, Mitchell F, Grundy J, Kurukulaaratchy RJ et al. Influence of atopy and asthma on exhaled nitric oxide in an unselected birth cohort study. *Thorax*. 2010; 65 (3): 258-262.
32. I. G. Xolair Prescribing Information. Disponible en: <http://www.gene.com/gene/products/information/pdf/xolair-prescribing.pdf>2010.
33. Wadsworth S, Sin D, Dorscheid D. Clinical update on the use of biomarkers of airway inflammation in the management of asthma. *J Asthma Allergy*. 2011; 4: 77-86.
34. Excellence NfHaC. Mepolizumab for treating severe refractory eosinophilic asthma. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/GID-TAG519/documents/html-content-32016>.
35. Turner M, Hussack P, Sears M, Dolovich J, Hargreave F. Exacerbations of asthma without sputum eosinophilia. *Thorax*. 1995; 50 (10): 1057-1061.
36. Jia G, Erickson RW, Choy DF, Mosesova S, Wu LC, Solberg OD et al. Periostin is a systemic biomarker of eosinophilic airway inflammation in asthmatic patients. *J Allergy Clin Immunol*. 2012; 130 (3): 647-654.e10.
37. Sehra S, Yao W, Nguyen ET, Ahyi AN, Tuana FM, Ahlfeld SK et al. Periostin regulates goblet cell metaplasia in a model of allergic airway inflammation. *J Immunol*. 2011; 186 (8): 4959-4966.
38. Hanania NA, Noonan M, Corren J, Korenblat P, Zheng Y, Fischer SK et al. Lebrikizumab in moderate-to-severe asthma: pooled data from two randomised placebo-controlled studies. *Thorax*. 2015; 70 (8): 748-756.
39. Korevaar DA, Westerhof GA, Wang J, Cohen JF, Spijker R, Sterk PJ et al. Diagnostic accuracy of minimally invasive markers for detection of airway eosinophilia in asthma: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Respir Med*. 2015; 3 (4): 290-300.
40. Tang H, Fang Z, Sun Y, Li B, Shi Z, Chen J et al. YKL-40 in asthmatic patients, and its correlations with exacerbation, eosinophils and immunoglobulin E. *Eur Respir J*. 2010; 35 (4): 757-760.
41. Konradsen JR, James A, Nordlund B, Reinius LE, Soderhall C, Melen E et al. The chitinase-like protein YKL-40: a possible biomarker of inflammation and airway remodeling in severe pediatric asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2013; 132 (2): 328-35e5.
42. Santos CB, Davidson J, Covar RA, Spahn JD. The chitinase-like protein YKL-40 is not a useful biomarker for severe persistent asthma in children. *Annals of Allergy, Asthma Immunology*. 2014; 113 (3): 263-266.
43. Wedes SH, Wu W, Comhair SA, McDowell KM, DiDonato JA, Erzurum SC et al. Urinary bromotyrosine measures asthma control and predicts asthma exacerbations in children. *J Pediatr*. 2011; 159 (2): 248-55e1.
44. Cowan DC, Taylor DR, Peterson LE, Cowan JO, Palmay R, Williamson A et al. Biomarker-based asthma phenotypes of corticosteroid response. *J Allergy Clin Immunol*. 2015; 135 (4): 877-83e1.
45. Fan-Chung K, Wenzel SE, Brozek JL, Bush A, Castro M, Sterk PJ. "International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma." Kian Fan Chung, Sally E. Wenzel, Jan L. Brozek, Andrew Bush, Mario Castro, Peter J. Sterk, Ian M. Adcock, Eric D. Bateman, Elisabeth H. Bel, Eugene R. Bleeker, Louis-Philippe Boulet, Christopher Brightling, Pascal Chanez, Sven-Erik Dahlén, Ratko Djukanovic, Urs Frey, Mina Gaga, Peter Gibson, Qutayba Hamid, Nizar N. Jajour, Thais Mauad, Ronald L. Sorkness and W. Gerald Teague. *Eur Respir J*. 2018; 52 (1).
46. Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL, Bush A, Castro M, Sterk PJ et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *Eur Respir J*. 2014; 43 (2): 343-373.
47. Godse K, Mehta A, Patil S, Gautam M, Nadkarni N. Omalizumab-a review. *Indian J Dermatol*. 2015; 60 (4): 381-384.
48. McKeage K. Omalizumab: a review of its use in patients with severe persistent allergic asthma. *Drugs*. 2013; 73 (11): 1197-1212.
49. Strunk RC, Bloomberg GR. Omalizumab for asthma. *N Engl J Med*. 2006; 354 (25): 2689-2695.
50. Kaplan AP, Giménez-Arnau AM, Saini SS. Mechanisms of action that contribute to efficacy of omalizumab in chronic spontaneous urticaria. *Allergy*. 2017; 72 (4): 519-533.
51. Thomson NC, Chaudhuri R. Omalizumab: clinical use for the management of asthma. *Clin Med Insights Circ Respir Pulm Med*. 2012; 6: 27-40.
52. Plosker GL, Keam SJ. Omalizumab. *BioDrugs*. 2008; 22 (3): 189-204.
53. Rodrigo GJ, Neffen H, Castro-Rodriguez JA. Efficacy and safety of subcutaneous omalizumab vs placebo as add-on therapy to corticosteroids for children and adults with asthma: a systematic review. *Chest*. 2011; 139 (1): 28-35.
54. Humbert M, Busse W, Hanania NA, Lowe PJ, Canvin J, Erpenbeck VJ et al. Omalizumab in asthma: an update on recent developments. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2014; 2 (5): 525-36e1.
55. Teach SJ, Gill MA, Togias A, Sorkness CA, Arbes SJ Jr, Calatroni A et al. Preseasonal treatment with either omalizumab or an inhaled corticosteroid boost to prevent fall asthma exacerbations. *J Allergy Clin Immunol*. 2015; 136 (6): 1476-1485.
56. Krings JG, McGregor MC, Bacharier LB, Castro M. Biologics for severe asthma: treatment-specific effects are important in choosing a specific agent. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019; 7 (5): 1379-1392.
57. Licari A, Manti S, Castagnoli R, Marseglia A, Foidelloni T, Brambilla I et al. Immunomodulation in pediatric asthma. *Front Pediatr*. 2019; 7: 289.
58. Pavord ID, Korn S, Howarth P, Bleecker ER, Buhl R, Keene ON et al. Mepolizumab for severe eosinophilic asthma (DREAM): a multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2012; 380 (9842): 651-659.
59. Lugogo N, Domingo C, Chanez P, Leigh R, Gilson MJ, Price RG et al. Long-term efficacy and safety of mepolizumab in patients with severe eosinophilic asthma: a multi-center, open-label, phase IIIb study. *Clin Ther*. 2016; 38 (9): 2058-70e1.
60. Poulakos MN, Cargill SM, Waiteo MF, Wolford AL Jr. Mepolizumab for the treatment of severe eosinophilic asthma. *Am J Health Syst Pharm*. 2017; 74 (13): 963-969.
61. Nair P, Pizzichini MM, Kjarsgaard M, Inman MD, Efthimiadis A, Pizzichini E et al. Mepolizumab for prednisone-dependent asthma with sputum eosinophilia. *N Engl J Med*. 2009; 360 (10): 985-993.
62. Kips JC, O'Connor BJ, Langley SJ, Woodcock A, Kerstjens HA, Postma DS et al. Effect of SCH55700, a humanized anti-human interleukin-5 antibody, in severe persistent asthma: a pilot study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003; 167 (12): 1655-1659.
63. Deeks ED, Brusselle G. Reslizumab in eosinophilic asthma: a review. *Drugs*. 2017; 77 (7): 777-784.
64. Castro M, Zangrilli J, Wechsler ME, Bateman ED, Brusselle GG, Bardin P et al. Reslizumab for inadequately controlled asthma with elevated blood eosinophil counts: results from two multicentre, parallel, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trials. *Lancet Respir Med*. 2015; 3 (5): 355-366.
65. Bjermer L, Lemiere C, Maspero J, Weiss S, Zangrilli J, Germinaro M. Reslizumab for inadequately controlled asthma with elevated blood eosinophil levels: a randomized phase 3 study. *Chest*. 2016; 150 (4): 789-798.
66. Nowak RM, Parker JM, Silverman RA, Rowe BH, Smithline H, Khan F et al. A randomized trial of benralizumab, an antiinterleukin 5 receptor alpha monoclonal antibody, after acute asthma. *Am J Emerg Med*. 2015; 33 (1): 14-20.
67. Farne HA, Wilson A, Powell C, Bax L, Milan SJ. Anti-IL5 therapies for asthma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017; 9: CD010834.
68. Vatrella A, Fabozzi I, Calabrese C, Maselli R, Pelaia G. Dupilumab: a novel treatment for asthma. *J Asthma Allergy*. 2014; 7: 123-130.
69. Castro M, Corren J, Pavord ID, Maspero J, Wenzel S, Rabe KF et al. Dupilumab efficacy and safety in moderate-to-severe uncontrolled asthma. *N Engl J Med*. 2018; 378 (26): 2486-2496.

70. Rabe KF, Nair P, Brusselle G, Maspero JF, Castro M, Sher L et al. Efficacy and safety of dupilumab in glucocorticoid-dependent severe asthma. *N Engl J Med*. 2018; 378 (26): 2475-2485.
71. Kovalenko P, DiCioccio A, Davis J, Li M, Ardeleanu M, Graham N et al. Exploratory population PK analysis of dupilumab, a fully human monoclonal antibody against IL-4R α , in atopic dermatitis patients and normal volunteers. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol*. 2016; 5 (11): 617-624.
72. Matera MG, Calzetta L, Rogliani P, Cazzola M. Monoclonal antibodies for severe asthma: Pharmacokinetic profiles. *Respir Med*. 2019; 153: 3-13.
73. Thomson NC, Patel M, Smith AD. Lebrikizumab in the personalized management of asthma. *Biologics*. 2012; 6: 329-335.
74. Antoniu SA. Lebrikizumab for the treatment of asthma. *Expert Opin Investig Drugs*. 2016; 25 (10): 1239-1249.
75. Hanania NA, Korenblat P, Chapman KR, Bateman ED, Kopecky P, Paggiaro P et al. Efficacy and safety of lebrikizumab in patients with uncontrolled asthma (LAVOLTA I and LAVOLTA II): replicate, phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trials. *Lancet Respir Med*. 2016; 4 (10): 781-796.
76. Popovic B, Breed J, Rees DG, Gardener MJ, Vinnall LM, Kemp B et al. Structural characterisation reveals mechanism of IL-13-neutralising monoclonal antibody tralokinumab as inhibition of binding to IL-13R α 1 and IL-13R α 2. *J Mol Biol*. 2017; 429 (2): 208-219.
77. Piper E, Brightling C, Niven R, Oh C, Faggioni R, Poon K et al. A phase II placebo-controlled study of tralokinumab in moderate-to-severe asthma. *Eur Respir J*. 2013; 41 (2): 330-338.
78. Panettieri RA Jr, Sjobring U, Peterffy A, Wessman P, Bowen K, Piper E et al. Tralokinumab for severe, uncontrolled asthma (STRATOS 1 and STRATOS 2): two randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 clinical trials. *Lancet Respir Med*. 2018; 6 (7): 511-525.
79. Giuffrida P, Caprioli F, Facciotti F, Di Sabatino A. The role of interleukin-13 in chronic inflammatory intestinal disorders. *Autoimmun Rev*. 2019; 18 (5): 549-555.
80. Corren J, Parnes JR, Wang L, Mo M, Roseti SL, Griffiths JM et al. Tezepelumab in adults with uncontrolled asthma. *N Engl J Med*. 2017; 377 (10): 936-946.
81. Busse WW, Israel E, Nelson HS, Baker JW, Charous BL, Young DY et al. Daclizumab improves asthma control in patients with moderate to severe persistent asthma: a randomized, controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008; 178 (10): 1002-1008.
82. Castro M, Rubin AS, Laviolette M, Fiterman J, De Andrade Lima M, Shah PL et al. Effectiveness and safety of bronchial thermoplasty in the treatment of severe asthma: a multicenter, randomized, double-blind, sham-controlled clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010; 181 (2): 116-124.