SCRIPTA SCIENTIA
ISSN: 3134-5824 | Vol. 1 (2026)

Publicado por
ChauxLab Institute

REVISIÓN INTEGRATIVA

El efecto de las terapias biológicas sobre el remodelado de la vía aérea en el asma grave: Una revisión integrativa de la evidencia disponible

Francine Aquino De Carvalho Almeida[1], Breno Alexandre Rocha Oliveira[1], Felipe Bonfim[1], Noemi Siqueira Simão[1], Otávio Gabriel De Souza Tôrres[1], Pedro Arthur Costa Gois[1], Paola Britos[1,2]

[1]Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Privada del Este, filial Ciudad del Este, Paraguay; [2]ChauxLab Institute, Asunción, Paraguay

Recibido: 8 feb 2026
Aceptado: 28 mar 2026
Publicado: 30 mar 2026

DOI: 10.66201/ss.v1.14

Licencia Creative Commons Atribución Internacional 4.0 (CC-BY)

RESUMEN

Antecedentes: El asma grave se caracteriza por el remodelado de la vía aérea, que incluye alteraciones estructurales persistentes como fibrosis subepitelial (MBR) e hiperplasia del músculo liso bronquial (MLB). Estos cambios provocan obstrucción fija y resistencia a corticosteroides. Las terapias biológicas (anti-IgE, anti-IL-5, anti-IL-4Rα, anti-TSLP) controlan la inflamación, pero su capacidad para revertir el remodelado establecido es la principal pregunta clínica sin resolver. El objetivo fue sintetizar la evidencia sobre este efecto y evaluar las discrepancias entre hallazgos histológicos e imagenológicos.

Métodos: Se ejecutó una revisión integrativa de la literatura con búsqueda sistemática en cuatro bases de datos primarias (PubMed, Scopus, Embase, CENTRAL), hasta marzo de 2026. Se incluyeron estudios en adultos con asma grave que reportaron desenlaces cuantificados de remodelado estructural medido por biopsia endobronquial o técnicas de imagen (TCAR, EBUS). Se seleccionaron 23 estudios, incluyendo cinco ensayos clínicos aleatorizados (ECA), para el análisis cualitativo.

Resultados: Se identificó una disociación consistente entre la supresión de la inflamación T2 y los efectos histológicos. Los ECA de alto rigor metodológico (mepolizumab-BOBCAT, tezepelumab-CASCADE) no mostraron cambios en el grosor de la MBR ni en la masa del MLB tras 12 meses de supresión eosinofílica profunda. Sin embargo, estudios imagenológicos (dupilumab, tezepelumab) reportaron reducciones significativas en el grosor de la pared y el taponamiento mucoso. Esto se explica porque la TCAR detecta la resolución de componentes lábiles (moco, edema), no la fibrosis fija medida por biopsia.

Conclusiones: La evidencia sugiere que la supresión de la inflamación T2 es insuficiente para revertir la fibrosis establecida en el corto plazo, debido a la

Correspondencia: Francine Aquino De Carvalho Almeida. Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Privada del Este, filial Ciudad del Este, Paraguay.
✉ fraanaquino@gmail.com.

Financiación: Los autores declaran que no recibieron fondos externos para la realización de este estudio.
Conflictos de interés: Los autores declaran no tener conflictos de intereses comerciales.

autonomía del remodelado y el lento recambio de colágeno. El beneficio estructural de los biológicos se asocia principalmente a la modulación de componentes lábiles.

Palabras clave: asma grave, remodelado, terapias biológicas, fibrosis subepitelial, inflamación T2, dupilumab, mepolizumab, TCAR, biopsia, componentes lábiles.

INTRODUCCIÓN

El asma es una enfermedad respiratoria crónica heterogénea que afecta a más de 262 millones de personas en todo el mundo y ocasionó más de 461 000 muertes en 2019 [1]. Más allá de la inflamación bronquial característica, el asma grave se distingue por la presencia de cambios estructurales persistentes en la pared bronquial denominados colectivamente «remodelado de la vía aérea» [2]. Este proceso patológico no es un epifenómeno pasivo, sino un conjunto dinámico de alteraciones celulares y de la matriz extracelular que determinan la disfunción clínica a largo plazo.

Los componentes histológicos del remodelado incluyen la fibrosis subepitelial —engrosamiento de la membrana basal reticular (MBR) por deposición de colágenos I, III y V—, la hiperplasia e hipertrofia del músculo liso bronquial (MLB), la hiperplasia de células caliciformes con hipersecreción de mucina (MUC5AC), la angiogénesis y la activación de fibroblastos y miofibroblastos subepiteliales [3]. Estos cambios explican la obstrucción fija del flujo aéreo, la hiperreactividad bronquial persistente y la reducción progresiva de la respuesta a los corticosteroides inhalados [1]. La IL-13 y el factor transformante de crecimiento beta (TGF-β) son los principales mediadores de la transición fibroblasto-miofibroblasto (FMT), mecanismo central de la fibrosis subepitelial [4].

La introducción de los anticuerpos monoclonales —omalizumab (anti-IgE), mepolizumab y reslizumab (anti-IL-5), benralizumab (anti-IL-5Rα), dupilumab (anti-IL-4Rα) y tezepelumab (anti-TSLP)— ha transformado el manejo del asma grave al reducir significativamente las exacerbaciones, mejorar la función pulmonar y disminuir la dependencia de corticosteroides orales [5]. Sin embargo, la pregunta clínica que determina su impacto real a largo plazo permanece sin respuesta definitiva: ¿son capaces estas terapias, más allá de controlar la inflamación, de detener o revertir el remodelado establecido? Esta distinción es fundamental para determinar si disponemos de agentes verdaderamente modificadores de la enfermedad o meramente sintomáticos [6].

El objetivo de la presente revisión integrativa es sintetizar la evidencia disponible sobre el efecto de las terapias biológicas aprobadas sobre los marcadores de remodelado de la vía aérea, evaluar las discrepancias entre hallazgos histológicos e imagenológicos, y proponer un marco conceptual para la interpretación de los resultados y la planificación de investigación futura.

MÉTODOS

Diseño de la revisión

Se realizó una revisión integrativa de la literatura siguiendo las directrices PRISMA 2020 y marco metodológico de Whittemore y Knafl [7,8]. El diseño integrativo permite incluir estudios con distintos abordajes metodológicos —ECA, estudios observacionales, estudios mecanísticos y revisiones narrativas— con el fin de construir una síntesis comprehensiva del fenómeno en estudio.

Estrategia de búsqueda

Se realizaron búsquedas sistemáticas en PubMed (MEDLINE), Scopus, Embase (vía Ovid), y Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), hasta marzo de 2026, sin restricción de idioma. Adicionalmente, se empleó la plataforma Scite.ai como herramienta de verificación de citaciones y de validación de referencias, sin constituir una fuente primaria de identificación de registros. Se utilizaron términos MeSH y DeCS combinados con palabras clave de texto libre. La estrategia de búsqueda principal fue:

(“Asthma”[Mesh] OR “asthma”[Title/Abstract]) AND (“Airway Remodeling”[Mesh] OR “reticular basement membrane” OR “airway smooth muscle” OR “subepithelial fibrosis”) AND (“Biological Therapy”[Mesh] OR “omalizumab” OR “mepolizumab” OR “dupilumab” OR “tezepelumab” OR “benralizumab” OR “monoclonal antibodies”[Mesh])

Se realizaron búsquedas secundarias sobre los mecanismos de citocinas T2 en el remodelado y sobre las modalidades de evaluación (biopsia endobronquial,

TCAR, ultrasonografía endobronquial-EBUS).

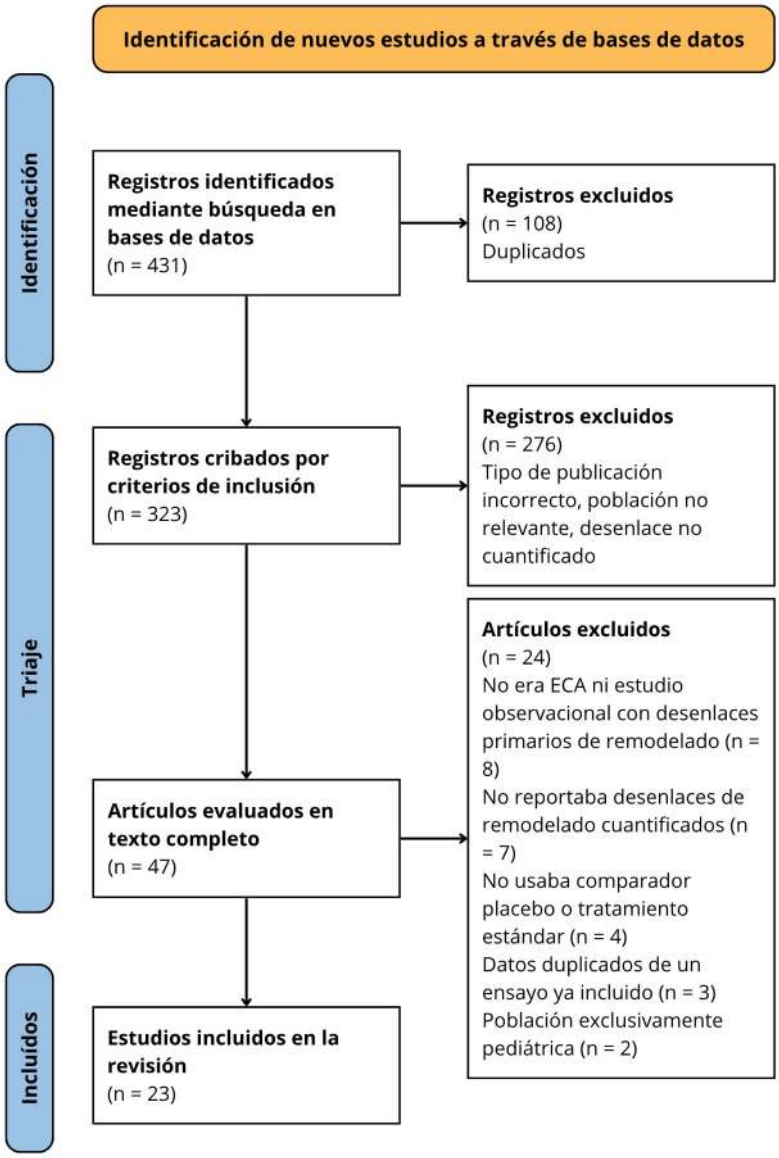


Figura 1. Diagrama de flujo PRISMA.

Criterios de elegibilidad

Se incluyeron estudios en adultos (≥ 18 años) con diagnóstico de asma en los que se administró al menos una terapia biológica aprobada comparada con placebo o tratamiento estándar, que reportaron al menos un desenlace cuantificado de remodelado estructural histológico o imagenológico. Se excluyeron estudios pediátricos exclusivos, estudios en modelos animales únicamente, cartas sin datos originales, editoriales y resúmenes de conferencias sin acceso a datos completos.

Evaluación de calidad metodológica

La calidad metodológica de los ECA se evaluó con la herramienta Cochrane Risk of Bias 2 (RoB 2) [9]. Los estudios observacionales se evaluaron con la escala Newcastle-Ottawa. La certeza de la evidencia se calificó según los dominios GRADE (certeza alta, moderada, baja y muy baja).

Selección de estudios

El diagrama de flujo PRISMA 2020 (Figura 1) documenta el proceso de selección de estudios. En total, la búsqueda sistemática identificó 431 registros en las cuatro bases de datos consultadas (PubMed: 189; Scopus: 112; Embase: 94; CENTRAL: 36). Tras eliminar 108 duplicados, se cribaron 323 registros por título y resumen. Se excluyeron 276 registros por no cumplir criterios (tipo de publicación incorrecto, población no relevante, desenlace no cuantificado). Se recuperaron 47 artículos en texto completo para evaluación de

elegibilidad. De estos, se excluyeron 24 estudios por las siguientes razones: no era ECA ni estudio observacional con desenlaces primarios de remodelado (n = 8), no reportaba desenlaces de remodelado cuantificados (n = 7), no usaba comparador placebo o tratamiento estándar (n = 4), datos duplicados de un ensayo ya incluido (n = 3), y población exclusivamente pediátrica (n = 2). Se incluyeron 23 estudios en la síntesis cualitativa, de los cuales 5 son ECA (N = 312 participantes totales en brazos evaluados para remodelado) y 18 son estudios observacionales, de cohorte, subestudios o comunicaciones a congreso con datos completos accesibles.

RESULTADOS

La presente sección integra de forma narrativa estructurada toda la evidencia identificada sobre el efecto de cada clase de terapia biológica sobre los marcadores de remodelado de la vía aérea. Los hallazgos se organizan por clase terapéutica y, dentro de cada clase, por modalidad de evaluación (histológica mediante biopsia endobronquial; imagenológica mediante TCAR o EBUS). Al final de la sección se presentan los patrones transversales y las implicaciones para la interpretación de la evidencia.

Bases fisiopatológicas del remodelado

El remodelado de la vía aérea resulta de la interacción dinámica entre células epiteliales, fibroblastos, miofibroblastos, células del músculo liso, mastocitos y eosinófilos, mediada por citocinas, factores de crecimiento y señales de la matriz extracelular [2]. La IL-13 es el principal inductor de la diferenciación de fibroblastos en miofibroblastos —transición fibroblasto-miofibroblasto (FMT)—, la deposición de colágeno en la MBR y la hiperplasia de células caliciformes; estos efectos son mediados en parte por alteraciones epigenéticas como la demetilación de histonas vía JMJD2B/KDM4B [4]. La IL-5 actúa sobre el linaje eosinofílico de forma primaria, pero estudios recientes demostraron señalización directa de la IL-5 sobre fibroblastos pulmonares, aumentando la expresión de colágeno I, fibronectina y metaloproteasas [10], lo que sugiere un rol profibrótico directo que los ECA disponibles podrían haber subestimado.

Un concepto crítico para interpretar los hallazgos clínicos es la «autonomía del remodelado»: en pacientes con asma grave de larga evolución, la deposición de colágeno subepitelial adquiere un carácter autónomo, perpetuándose a través de la activación intrínseca de miofibroblastos que ya no requieren la señal continua de los eosinófilos o las citocinas T2 [3]. La tasa de recambio del colágeno es extremadamente lenta, lo que explica por qué 12 meses de supresión inflamatoria pueden ser insuficientes para revertir cambios que tardaron décadas en consolidarse.

Desde el punto de vista diagnóstico, la biopsia endobronquial mide selectivamente los componentes «fijos» del remodelado (MBR, músculo liso, colágeno), mientras que la TCAR mide el grosor total de la pared bronquial, integrando tanto componentes fijos como «lábiles» (edema submucoso, infiltrado inflamatorio, moco intravascular y luminal). Esta distinción es fundamental para interpretar las discrepancias entre ambas modalidades [11]. La ultrasonografía endobronquial (EBUS) con sonda de 20 MHz emerge como una modalidad intermedia que permite distinguir las capas individuales de la pared bronquial con mayor especificidad que la TCAR [12].

Omalizumab (anti-IgE)

La evidencia sobre el efecto del omalizumab en el remodelado histológico es contradictoria y metodológicamente limitada. El ensayo de Djukanović et al. [13], el primero en evaluar este desenlace, incluyó únicamente 20 pacientes con asma grave persistente aleatorizados a omalizumab o placebo durante 12 meses. A pesar del tamaño muestral reducido —con potencia estadística muy baja para detectar diferencias en la MBR—, el estudio no encontró diferencias significativas en el grosor de la MBR ni en la deposición de colágeno III (clasificación RoB 2: «Algunas Preocupaciones»; principal limitación: riesgo de Error Tipo II). En contraste, Domingo et al. [14] reportaron, en un ECA abierto de 53 pacientes, una reducción estadísticamente significativa del grosor de la MBR en el grupo de omalizumab ($P < 0,001$). Sin embargo, el diseño abierto conlleva un riesgo alto de sesgo en la medición del desenlace morfométrico (RoB 2: «Alto Riesgo de Sesgo»), lo que limita severamente su interpretación [15].

La evidencia imagenológica con omalizumab es más consistente. Estudios observacionales y de cohorte reportan que el omalizumab durante 4 a 48 semanas reduce el grosor de la pared bronquial (T/D), el porcentaje de área de la pared (WA%) y el taponamiento mucoso evaluados por TCAR [5,16]. Un estudio prospectivo de cohorte en 61 pacientes con asma refractaria demostró que tras 4 meses de tratamiento, el T/D y el WA% disminuyeron significativamente ($P < 0,05$), y la puntuación de taponamiento mucoso se redujo de forma correlacionada con la mejoría en la función de vías aéreas pequeñas [16]. Estudios de biopsia no aleatorizados han reportado reducciones en la MBR, las proteínas del músculo liso y los depósitos de fibronectina en vías aéreas de pacientes con asma alérgica grave [17]. El mecanismo propuesto incluye la reduc-

ción de IgE libre, disminución de la activación mastocitaria y reducción en la liberación de mediadores profibróticos (TGF-β, VEGF) [18].

Mepolizumab (anti-IL-5)

El ensayo BOBCAT [19] es el estudio de mayor rigor metodológico disponible para evaluar el efecto del mepolizumab sobre el remodelado histológico. En 61 pacientes con asma eosinofílica refractaria aleatorizados durante 12 meses, el estudio demostró una reducción drástica y estadísticamente significativa de los eosinófilos en biopsia bronquial y esputo —el objetivo farmacológico primario del mepolizumab—. Sin embargo, esta profunda supresión eosinofílica no se tradujo en diferencias significativas en el grosor de la MBR, el área del músculo liso bronquial ni la deposición de colágenos I y III (clasificación RoB 2: Bajo Riesgo). Este hallazgo negativo es probablemente el más informativo de toda la literatura disponible: demuestra con alto rigor metodológico que la eliminación de los eosinófilos, el principal mecanismo del mepolizumab, es insuficiente por sí sola para revertir la fibrosis subepitelial establecida en 12 meses.

Los resultados preliminares del estudio MESILICO (NCT04612556), presentados en el Congreso de la Sociedad Respiratoria Europea 2023, introducen un matiz relevante. En pacientes con asma eosinofílica grave de inicio tardío y obstrucción fija (FEV1/FVC < 70 % post-broncodilatador), 12 meses de mepolizumab produjeron reducciones significativas en el grosor de la MBR, el área del músculo liso, el daño epitelial y los eosinófilos tisulares (todas con P < 0,001) [11,17]. Esta aparente contradicción con el BOBCAT puede explicarse por la diferencia en la caracterización del fenotipo: los pacientes del MESILICO presentaban inflamación eosinofílica activa persistente que podría seguir siendo el conductor del remodelado, a diferencia de los pacientes del BOBCAT, con remodelado más consolidado. Debe subrayarse que estos datos son preliminares, presentados en formato de congreso, y su publicación definitiva es indispensable antes de modificar las conclusiones sobre el mepolizumab.

Los estudios con TCAR ofrecen una perspectiva complementaria. Un análisis de HRCT en pacientes con asma eosinofílica grave demostró que el mepolizumab produjo una reducción significativa del área total de la pared y del área ajustada por superficie corporal comparado con placebo, con incremento concomitante del área luminal [5]. Un estudio posterior mediante EBUS con sonda de 20 MHz demostró que la reducción del grosor bronquial era más detectable mediante EBUS que mediante TCAR convencional, lo que sugiere que el EBUS puede ser más sensible para cambios estructurales sutiles [5]. Estudios mecanísticos demostraron que el mepolizumab reduce la expresión de tenascina, lumicano y procolágeno III en la MBR de biopsias de pacientes con asma atópica leve, y disminuye los eosinófilos que expresan TGF-β1, reduciendo indirectamente la señal profibrótica [5,10].

Benralizumab (anti-IL-5Rα)

El benralizumab actúa mediante la depleción casi completa de los eosinófilos en tejidos a través de la citotoxicidad dependiente de anticuerpos (ADCC). Un subestudio del ensayo de Laviolette et al. evaluó el efecto del benralizumab sobre la masa del músculo liso bronquial en biopsias de 15 pacientes tratados y 10 controles. Se detectó una reducción estadísticamente significativa del 29 % en la masa del músculo liso en el grupo de benralizumab al comparar biopsias pre y post-tratamiento (P = 0,021); sin embargo, al comparar las biopsias post-tratamiento entre los grupos, la diferencia no alcanzó significación estadística (P = 0,475), lo que sugiere un efecto de magnitud modesta o un estudio con potencia estadística insuficiente [17].

Estudios observacionales en vida real confirman que el benralizumab mejora significativamente la función pulmonar con una correlación negativa entre la variación de eosinófilos en esputo y el FEV1 a los 12 meses [20]. Notablemente, la correlación negativa entre la mejora de las vías aéreas pequeñas y la duración de la enfermedad sugiere que la capacidad del benralizumab para revertir el remodelado podría ser mayor cuanto antes se inicie el tratamiento, antes de la consolidación de los cambios fibróticos. Los estudios de firma génica T2 [21] confirman que los pacientes T2-alto presentaron masa de músculo liso significativamente mayor (\~2 veces) y mayor expresión de TGFB1 en la mucosa bronquial, sustentando que el eosinófilo bronquial activo es un mediador del remodelado y, por tanto, que la depleción eosinofílica completa con benralizumab podría tener mayor impacto estructural en pacientes con inflamación eosinofílica activa.

Dupilumab (anti-IL-4Rα)

El dupilumab ocupa una posición única porque el bloqueo del receptor α de IL-4 inhibe simultáneamente la señalización de IL-4 e IL-13, los dos conductores directos del remodelado estructural. La IL-13 es el principal inductor de la FMT en fibroblastos asmáticos, la deposición de colágeno en la MBR y la hiperplasia de células caliciformes [4,22]. Esta justificación mecanística hace del dupilumab el candidato con mayor potencial teórico para modificar el remodelado estructural. Estudios in vitro de Bajbouj et al. [4] demostraron que la IL-13 aumenta la expresión de la demetilasa de histonas JMJD2B en fibroblastos asmáticos, creando

un perfil epigenético profibrótico que persiste incluso ante exposiciones citocínicas transitorias, lo que podría explicar la persistencia del fenotipo profibrótico a pesar del tratamiento.

El ensayo VESTIGE [23], un ECA fase 4, doble ciego y controlado con placebo que incluyó 109 adultos con asma T2 moderada-grave no controlada (eosinófilos ≥ 300 células/µL y FeNO ≥ 25 ppb) en 72 centros de 14 países, es la evidencia de mayor nivel disponible sobre el efecto imagenológico del dupilumab en el remodelado. Tras 24 semanas de tratamiento con dupilumab 300 mg quincenal, se observó una reducción significativa en la puntuación de taponamiento mucoso, medida mediante la diferencia de mínimos cuadrados (DMLM) respecto al placebo (DMLM −4,92; IC 95 % −6,50 a −3,34; P < 0,01) y mejoras en el volumen de vías aéreas y la resistencia periférica [23]. En un estudio observacional complementario, Tajiri et al. [24] evaluaron 28 pacientes con asma moderada-grave tratados durante 48 semanas con dupilumab, encontrando reducciones significativas en el grosor de la pared bronquial y en las puntuaciones de moco en TCAR, correlacionadas con mejoras en el control del asma y en la función pulmonar [24]. Ambos estudios confluyen en señalar que el beneficio estructural imagenológico del dupilumab se asocia preponderantemente a la resolución de componentes lábiles —tapones mucosos y edema de la pared— más que a la reversión de la fibrosis subepitelial fija.

Sin embargo, la interpretación de este hallazgo es materia de debate. La TCAR mide el grosor total de la pared bronquial, que incluye tanto componentes fijos (colágeno, músculo liso) como lábiles (edema, infiltrado, moco periluminal). La reducción simultánea y significativa del taponamiento mucoso —probablemente el hallazgo más informativo del estudio— sugiere que una parte sustancial del beneficio en el WA% puede explicarse por la resolución del edema y la hipersecreción mucosa, más que por reversión de la fibrosis subepitelial [11,25]. Esta distinción no minimiza la relevancia clínica: la reducción del taponamiento mucoso se asocia con mejoras en la función pulmonar y la calidad de vida [15], pero no debe equipararse a la reversión de la fibrosis.

El ensayo EXPEDITION (fase IIa) evaluó el efecto del dupilumab sobre biopsias endobronquiales en 42 pacientes durante 12 semanas. Se observaron cambios significativos en marcadores inflamatorios de la mucosa bronquial, pero los datos sobre la MBR y el músculo liso no han sido completamente publicados [17]. Un ensayo clínico en curso evalúa el dupilumab mediante imágenes funcionales respiratorias (FRI), tecnología que cuantifica tanto la estructura como la función de las vías aéreas mediante TCAR de alta resolución [26].

Tezepelumab (anti-TSLP)

El ensayo CASCADE [27], un ECA doble ciego, fase 2, controlado con placebo que incluyó 116 pacientes con asma moderada-grave no controlada, evaluó específicamente el efecto del tezepelumab sobre las células inflamatorias bronquiales, el remodelado y la hiperreactividad durante 28 semanas. Tezepelumab suprimió significativamente los eosinófilos submucosos en biopsias endobronquiales de forma independiente del recuento basal de eosinófilos en sangre, y redujo los mastocitos en un 25 % respecto al placebo. No obstante, no se detectaron diferencias significativas entre los grupos en el grosor de la membrana basal reticular (MBR) ni en la integridad epitelial [27]. Este hallazgo se refuerza con el ensayo UPSTREAM [28], ECA de 40 pacientes con 12 semanas de seguimiento, que confirmó la reducción de eosinófilos tisulares con tezepelumab sin cambios estructurales histológicos valorables. Ambos estudios, junto con el BOBCAT para mepolizumab, consolidan la conclusión de que la supresión de la inflamación T2 —incluso en la señalización proximal mediante el bloqueo de la alarmin TSLP— es insuficiente para revertir los marcadores histológicos de fibrosis en períodos cortos a intermedios de tratamiento.

El ensayo CASCADE demostró adicionalmente que el tezepelumab produjo aumentos significativamente mayores en el área luminal bronquial medida por TCAR a través de las generaciones de las vías aéreas en comparación con placebo, y redujo la hiperreactividad bronquial al manitol [27]. Estos aumentos en el área luminal se relacionaron con reducciones en los tapones mucosos oclusivos, que a su vez se correlacionaron con mejoras en el FEV_1 y en la inflamación eosinofílica [29], constituyendo la primera demostración de que un biológico para el asma puede reducir el taponamiento mucoso. La interpretación más probable es que el aumento del área luminal refleje principalmente la resolución del moco intraluminal, más que la reversión de la fibrosis estructural. Este resultado ilustra la dicotomía central del ensayo CASCADE: en el mismo estudio, el tezepelumab no modificó el grosor de la MBR ni la integridad epitelial en biopsia, pero sí aumentó el área luminal en TCAR, lo que evidencia que ambas modalidades diagnósticas miden distintos componentes del remodelado.

Síntesis transversal: patrones emergentes

El análisis integrado de los 23 estudios incluidos permite identificar tres patrones emergentes que estructuran la interpretación de la evidencia disponible.

El primer patrón es la disociación consistente entre supresión inflamatoria T2 y reversión del remodelado histológico en 12 meses. Los dos ECA de mayor rigor metodológico —BOBCAT (mepolizumab) y CASCADE (tezepelumab)— convergen en el mismo hallazgo negativo sobre la MBR, pese a actuar sobre distintos escalones de la cascada T2 (IL-5 en posición distal versus TSLP en posición proximal). Esta consistencia entre estudios independientes otorga alta certeza GRADE al hallazgo de que la supresión eosinofílica aislada, incluso profunda y sostenida durante 12 meses, es insuficiente para revertir la fibrosis subepitelial establecida en pacientes con asma grave.

El segundo patrón es la divergencia sistemática entre hallazgos histológicos y los imagenológicos, que se explica por la diferencia en lo que mide cada modalidad. Los estudios con TCAR y EBUS reportan con mayor frecuencia hallazgos positivos sobre el remodelado que los estudios de biopsia. La reducción del taponamiento mucoso observada con dupilumab [23] y con tezepelumab [29] sugiere que la TCAR detecta preferentemente los cambios en los componentes lábiles (edema, moco) de la pared, que son más susceptibles a la intervención biológica en el corto plazo.

El tercer patrón es la heterogeneidad dependiente del fenotipo: los pacientes con obstrucción fija y fenotipo eosinofílico activo (MESILICO) mostraron mayor susceptibilidad de respuesta estructural al mepolizumab que los pacientes con asma grave sin obstrucción fija (BOBCAT). Esta observación sugiere que la capacidad de los biológicos para modificar el remodelado podría ser mayor cuando la inflamación eosinofílica activa sigue siendo el conductor del remodelado, y menor cuando este ha alcanzado autonomía fibrótica.

DISCUSIÓN

El hallazgo más consistente y de mayor implicancia clínica de esta revisión es la disociación entre la supresión de la inflamación T2 y la reversión del remodelado estructural histológico en períodos de hasta 12 meses. Los ECA de mayor rigor metodológico —BOBCAT (mepolizumab; bajo riesgo de sesgo) y CASCADE (tezepelumab; bajo riesgo de sesgo)— coinciden en que la supresión profunda de la inflamación eosinofílica bronquial no modifica la MBR ni la masa del músculo liso. La consistencia entre dos estudios independientes con distintos mecanismos de acción otorga sólido respaldo a esta conclusión.

Este fenómeno puede entenderse a través de la autonomía del remodelado: en pacientes con asma grave de larga evolución, los miofibroblastos adquieren la capacidad de sostener su fenotipo profibrótico de manera autocrina, perpetuando la producción de colágeno y proteínas de la matriz extracelular de forma independiente de las señales inflamatorias externas [3]. La tasa de recambio del colágeno es extremadamente lenta, del orden de años, lo que puede hacer biológicamente inviable la reversión de cambios fibróticos consolidados en apenas 12 meses de tratamiento. Varricchi et al. [5] clasifican los efectos potenciales de los biológicos sobre el remodelado en tempranos (días-semanas: modulación inflamatoria y componentes lábiles), tardíos (meses-años: cambios estructurales) y preventivos (en tratamiento precoz). Los ensayos disponibles evalúan exclusivamente los efectos tempranos o la transición a los tardíos.

La discrepancia entre los hallazgos histológicos (negativos) y los imagenológicos (positivos) no es contradictoria, sino que refleja que cada modalidad mide distintos componentes del remodelado. La biopsia mide los componentes fijos; la TCAR mide la pared total, que incluye componentes lábiles. La reducción del taponamiento mucoso con dupilumab [23] es la evidencia más sólida de que la TCAR estaba detectando, en gran parte, la resolución del moco y el edema, no la regresión de la fibrosis [11]. Esto no minimiza el valor clínico del hallazgo —la reducción del taponamiento mucoso se asocia con mejoras en la función pulmonar y la calidad de vida [25]—, pero impide equipararlo a una modificación de la historia natural fibrótica del asma.

Esta dicotomía tiene implicaciones metodológicas fundamentales para los estudios futuros: se requiere el uso simultáneo de biopsia y TCAR en los mismos pacientes y en los mismos momentos del seguimiento, para poder descomponer los componentes fijos y lábiles del remodelado medido por imagen. El EBUS con sonda de 20 MHz emerge como una modalidad intermedia que puede discriminar las capas individuales de la pared bronquial con mayor especificidad que la TCAR, y que mostró mayor sensibilidad para detectar cambios sutiles en el grosor bronquial con mepolizumab [5].

El bloqueo dual de IL-4 e IL-13 por el dupilumab tiene una justificación mecanística más sólida para la modificación del remodelado que el bloqueo selectivo de IL-5. La IL-13 no solo activa la FMT en fibroblastos asmáticos, sino que también modifica el paisaje epigenético de estos fibroblastos a través de la inducción de JMJD2B, creando un fenotipo profibrótico persistente [4]. A diferencia del mepolizumab —que reduce la señal profibrótica de los eosinófilos pero no bloquea IL-13 directamente—, el dupilumab elimina el inductor principal de la FMT. Sin embargo, la complejidad emerge de la demostración reciente de que la IL-5 también señaliza directamente sobre fibroblastos

pulmonares, induciendo deposición de colágeno I y fibronectina y activando metaloproteasas [10]. Este hallazgo sugiere que los agentes anti-IL-5 podrían tener mayor impacto sobre el remodelado fibrótico de lo que los ECA disponibles han sugerido, aunque requiere confirmación clínica en estudios con poder estadístico suficiente.

Una perspectiva con creciente respaldo es que el impacto de los biológicos sobre el remodelado sea significativamente mayor cuando el tratamiento se inicia antes de la consolidación fibrótica. La correlación negativa entre la duración de la enfermedad y la mejoría en las vías aéreas pequeñas con benralizumab [20] sugiere que la ventana terapéutica para modificar el remodelado se estrecha con el tiempo. En pediatría, donde el remodelado puede estar en fases más reversibles, la administración temprana de biológicos podría tener el doble beneficio de controlar la inflamación y prevenir la consolidación del remodelado [30,31]. Varricchi et al. [5] proponen explícitamente estudios diseñados para evaluar los efectos preventivos del tratamiento temprano en asma moderada-grave, antes de que el remodelado se establezca como proceso autónomo.

Las principales limitaciones de la evidencia disponible son: 1) la escasez de ECA con el remodelado como desenlace primario, lo que implica muestras pequeñas con potencia estadística insuficiente para detectar diferencias en la MBR, el parámetro histológico más relevante; 2) los seguimientos de 12 meses, potencialmente insuficientes para detectar efectos sobre la fibrosis establecida dado el lento recambio del colágeno; 3) la heterogeneidad de las poblaciones estudiadas en términos de fenotipo, duración de la enfermedad y grado de obstrucción fija; y 4) la ausencia de estudios que utilicen simultáneamente biopsia y TCAR/EBUS en los mismos pacientes. Las limitaciones de la presente revisión incluyen: el posible sesgo de publicación hacia estudios con resultados positivos, la inclusión de datos preliminares del MESILICO no sometidos a revisión por pares completa, y la imposibilidad de realizar un metaanálisis por la alta heterogeneidad metodológica.

Las prioridades de investigación futura incluyen: 1) ECA diseñados con el remodelado como desenlace primario, seguimientos de 3 a 5 años y uso simultáneo de biopsia, TCAR y EBUS en los mismos pacientes; 2) comparaciones directas entre dupilumab y mepolizumab con los mismos desenlaces de remodelado para resolver la discrepancia actual; 3) estudios en etapas tempranas de la enfermedad que evalúen el potencial preventivo de los biológicos; y 4) identificación de biomarcadores predictivos (periostin, TGF-β, firma génica T2 en biopsia) que permitan seleccionar los pacientes con mayor probabilidad de beneficiarse de los efectos estructurales de los biológicos.

En conclusión, la evidencia disponible de ensayos clínicos aleatorizados apunta de forma consistente a una disociación entre la supresión de la inflamación T2 y la reversión del remodelado estructural histológico en períodos de hasta 12 meses. Los agentes anti-IL-5 (mepolizumab) y anti-TSLP (tezepelumab), aunque eficaces para controlar la inflamación eosinofílica, no modificaron la membrana basal reticular ni la masa del músculo liso bronquial en los ECA de alto rigor metodológico. El dupilumab, mediante el bloqueo simultáneo de IL-4 e IL-13, redujo el grosor de la pared bronquial y el taponamiento mucoso en TCAR, aunque la interpretación más fundamentada es que este beneficio refleje principalmente la resolución de componentes lábiles (edema y moco) más que una reversión de la fibrosis subepitelial. Los datos preliminares del MESILICO introducen un matiz importante que podría modificar las conclusiones sobre el mepolizumab conforme avance la publicación definitiva. El remodelado de la vía aérea permanece como el horizonte terapéutico más relevante y aún no conquistado en el manejo del asma grave. La plena comprensión de este proceso, y el desarrollo de estrategias capaces de revertirlo, representa no solo un objetivo científico, sino una imperativa ética hacia los millones de pacientes cuya calidad de vida está determinada por las consecuencias estructurales e irreversibles de décadas de inflamación no controlada.

REFERENCIAS

1. Hsieh A, Assadinia N, Hackett TL. Airway remodeling heterogeneity in asthma and its relationship to disease outcomes. Front Physiol. 2023 Jan 19;14:1113100. https://doi.org/10.3389/fphys.2023.1113100
2. Hough KP, Curtiss ML, Blain TJ, Liu RM, Trevor J, Deshane JS, et al. Airway remodeling in asthma. Front Med (Lausanne). 2020 May 21;7:191. https://doi.org/10.3389/fmed.2020.00191
3. Savin IA, Zenkova MA, Sen'kova AV. Bronchial asthma, airway remodeling and lung fibrosis as successive steps of one process. Int J Mol Sci. 2023 Nov 7;24(22):16042. https://doi.org/10.3390/ijms242216042
4. Bajbouj K, Hachim MY, Ramakrishnan RK, Fazel H, Mustafa J, Alzaghari S, et al. IL-13 augments histone demethylase JMJD2B/KDM4B expression levels, activity, and nuclear translocation in airway fibroblasts in asthma. J Immunol Res. 2021 Feb 22;2021:6629844. https://doi.org/10.1155/2021/6629844

5. Varricchi G, Ferri S, Pepys J, Poto R, Spadaro G, Nappi E, et al. Biologics and airway remodeling in severe asthma. Allergy. 2022 Dec;77(12):3538–52. https://doi.org/10.1111/all.15473
6. Busse WW, Melén E, Menzies-Gow AN. Holy Grail: the journey towards disease modification in asthma. Eur Respir Rev. 2022 Mar 31;31(163):210183. https://doi.org/10.1183/16000617.0183-2021
7. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. BMJ. 2021 Mar 29;372:n71. https://doi.org/10.1136/bmj.n71
8. Whittemore R, Knafl K. The integrative review: updated methodology. J Adv Nurs. 2005 Dec;52(5):546–53. https://doi.org/10.1111/j.1365-2648.2005.03621.x
9. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. BMJ. 2019 Aug 28;366:l4898. https://doi.org/10.1136/bmj.l4898
10. Abujabal R, Alanta TM, Alhamidi RS, Altaie AM, Sahnoon L, Mdkhana B, et al. IL-5 signaling in asthmatic derived fibroblasts exacerbates airway remodeling through ECM dysregulation and apoptosis resistance. Respir Res. 2025 Nov 4;26(1):307. https://doi.org/10.1186/s12931-025-03371-x
11. Domvri K, Porpodis K. Targeting inflammation or remodeling in asthma? Is there a right way? Front Med (Lausanne). 2023 Nov 23;10:1241920. https://doi.org/10.3389/fmed.2023.1241920
12. Górka K, Gross-Sondej I, Górka J, Stachura T, Polok K, Celejewska-Wójcik N, et al. Assessment of airway remodeling using endobronchial ultrasound in asthma-COPD overlap. J Asthma Allergy. 2021 Jun 14;14:663–74. https://doi.org/10.2147/jaa.s306421
13. Djukanović R, Wilson SJ, Kraft M, Jarvis D, Holgate ST, Howarth PH. Effects of anti-IgE (omalizumab) in persistent severe asthma. Am J Respir Crit Care Med. 2007;175(1):17–24. https://doi.org/10.1164/rccm.200602-287OC
14. Domingo C, Mirapeix RM, González-Barcala FJ, Forné C, García F. Omalizumab in severe asthma: Effect on oral corticosteroid exposure and remodeling. A randomized open-label parallel study. Drugs. 2023 Aug;83(12):1111–23. https://doi.org/10.1007/s40265-023-01905-5
15. Ma J, Ma Q, Yang J, Liang P, Zhou J, Ma J, et al. The clinical and pathological histology efficacy of biological therapy for severe asthma with a phenotype of type 2 inflammation - systematic review. Front Immunol. 2025 Apr 15;16:1531986. https://doi.org/10.3389/fimmu.2025.1531986
16. Shi H, Chen Z, Lei Q, Sun F, Ma D, Niu T, et al. Utilizing chest CT to assess the impact of omalizumab treatment on airway remodeling in refractory asthma. Research Square. 2023. https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-3339444/v1
17. Bakakos A, Ampazis D, Papaioannou AI, Loukides S, Bakakos P. The role of endobronchial biopsies in evaluating biologic therapy response in severe asthma. Int J Mol Sci. 2025 Aug 8;26(16):7692. https://doi.org/10.3390/ijms26167692
18. Poto R, Criscuolo G, Marone G, Brightling CE, Varricchi G. Human lung mast cells: Therapeutic implications in asthma. Int J Mol Sci. 2022 Nov 21;23(22):14466. https://doi.org/10.3390/ijms232214466
19. Haldar P, Brightling CE, Hargadon B, Gupta S, Monteiro W, Sousa A, et al. Mepolizumab and exacerbations of refractory eosinophilic asthma. Lancet. 2015;386(9997):977–84. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15
20. Visca D, Ardesi F, Zappa M, Grossi S, Pignatti P, Vanetti M, et al. The effect of benralizumab on inflammation in severe asthma: a real-life analysis. Ther Adv Respir Dis. 2024 Jan;18:17534666241304685. https://doi.org/10.1177/17534666241304685
21. Jakiela B, Górka K, Gross-Sondej I, Mikrut S, Okoń K, Sadowski P, et al. Type 2 gene expression signature in severe asthma associates with more advanced airway remodeling. Clin Transl Allergy. 2025 Jun;15(6):e70060. https://doi.org/10.1002/clt2.70060
22. AbuJabal R, Ramakrishnan RK, Bajbouj K, Hamid Q. Role of IL-5 in asthma and airway remodelling. Clin Exp Allergy. 2024 Aug;54(8):538–49. https://doi.org/10.1111/cea.14489
23. Castro M, Papi A, Porsbjerg C, Lugogo NL, Brightling CE, González-Barcala FJ, et al. Effect of dupilumab on exhaled nitric oxide, mucus plugs, and functional respiratory imaging in patients with type 2 asthma (VESTIGE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 4 trial. Lancet Respir Med. 2025 Mar;13(3):208–20. https://doi.org/10.1016/S2213-2600(24
24. Tajiri T, Suzuki M, Nishiyama H, Ozawa Y, Kurokawa R, Takeda N, et al. Efficacy of dupilumab for airway hypersecretion and airway wall thickening in patients with moderate-to-severe asthma: A prospective, observational study. Allergol Int. 2024 Jul;73(3):406–15. https://doi.org/10.1016/j.alit.2024.02.002
25. Varricchi G, Brightling CE, Grainge C, Lambrecht BN, Chanez P. Airway remodelling in asthma and the epithelium: on the edge of a new era. Eur Respir J. 2024 Apr;63(4):2301619. https://doi.org/10.1183/13993003.01619-2023
26. Varricchi G, Poto R, Lommatzsch M, Brusselle G, Braido F, Virchow JC, et al. Biologics and airway remodeling in asthma: early, late, and potential preventive effects. Allergy. 2025 Feb;80(2):408–22. https://doi.org/10.1111/all.16382
27. Diver S, Khalfaoui L, Emson C, Wenzel SE, Menzies-Gow A, Wechsler ME, et al. Effect of tezepelumab on airway inflammatory cells, remodelling, and hyperresponsiveness in patients with moderate-to-severe uncontrolled asthma (CASCADE): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. Lancet Respir Med. 2021 Nov;9(11):1299–312. https://doi.org/10.1016/s2213-2600(21
28. Sverrild A, Hansen S, Hvidtfeldt M, Clausson CM, Cozzolino O, Cerps S, et al. The effect of tezepelumab on airway hyperresponsiveness to mannitol in asthma (UPSTREAM). The European respiratory journal. 2021 Dec 31;59(1). https://doi.org/10.1183/13993003.01296-2021
29. Nordenmark LH, Hellqvist Å, Emson C, Diver S, Porsbjerg C, Griffiths JM, et al. Tezepelumab and mucus plugs in

patients with moderate-to-severe asthma. NEJM Evid. 2023 Oct 20;2(10):EVIDoa2300135. https://doi.org/10.1056/EVIDoa2300135
30. Tsuge M, Ikeda M, Tsukahara H. Novel lung growth strategy with biological therapy targeting airway remodeling in childhood bronchial asthma. Children (Basel). 2022 Aug 19;9(8):1253. https://doi.org/10.3390/children9081253
31. Bush A. Update in paediatric asthma. Curr Opin Pulm Med. 2025 May 1;31(3):279–86. https://doi.org/10.1097/mcp.0000000000001160