

Terapia con anticuerpos monoclonales inhalados en asma: ¿tienen futuro?

Inhaled monoclonal antibody therapy in asthma: do they have a future?

Mariana Muñoz-Esquerre^{1*} 

1. Servicio de Neumología, Hospital Universitario de Bellvitge, Instituto de Investigación Biomédica de Bellvitge, Universidad de Barcelona, Barcelona, España

Recepción: 15/12/2025

Aceptación: 19/01/2026

Publicación: 06/02/2026

*Correspondencia: Mariana Muñoz-Esquerre. mmunoze@bellvitgehospital.cat

Resumen

Los avances en nanotecnología impulsan terapias inhaladas para el asma basadas en nanopartículas y fragmentos de anticuerpos, que ofrecen ventajas frente a los anticuerpos convencionales por su menor tamaño, mejor penetración epitelial y producción más eficiente. Al dirigirse directamente al epitelio de la vía aérea, esta estrategia permite una acción localizada, con altas concentraciones pulmonares y exposición sistémica limitada, mejorando potencialmente el índice terapéutico y reduciendo efectos adversos. Sin embargo, el desarrollo de estos fármacos se enfrenta a importantes barreras tecnológicas, fisicoquímicas y biológicas. Una deposición pulmonar eficaz exige un control preciso del tamaño aerodinámico de las partículas, mientras que los procesos de formulación y aerosolización pueden comprometer la estabilidad estructural de las proteínas, favoreciendo la agregación y aumentando el riesgo de inmunogenicidad. A estas limitaciones se suman mecanismos de aclaramiento pulmonar, como el moco y el aclaramiento mucociliar, la actividad proteolítica, la fagocitosis por macrófagos alveolares y la presencia de biofilm bacteriano, que puede reducir la absorción transepitelial y la biodisponibilidad del fármaco, y hacen crítica la optimización del dispositivo y de la formulación. La evidencia clínica es heterogénea, ya que los primeros ensayos con anti-IgE inhalado no demostraron eficacia y plantearon problemas de seguridad, mientras que los fragmentos inhalados dirigidos frente a IL-13 y TSLP han mostrado actividad farmacodinámica local y buena tolerabilidad en fases tempranas. Los biológicos inhalados (BI) son una aproximación prometedora, cuyo éxito dependerá de demostrar un beneficio clínico claro, garantizar una buena adherencia terapéutica y ajustarse a la complejidad del asma en el contexto de la medicina personalizada.

Palabras clave: Biológicos inhalados. Terapia nebulizada. Nanoanticuerpos.

Abstract

Advances in nanotechnology are driving the development of inhaled asthma therapies based on nanoparticles and antibody fragments, which offer advantages over conventional antibodies due to their smaller size, improved epithelial penetration, and more efficient production. By directly targeting the airway epithelium, this strategy enables localized action with high pulmonary concentrations and limited systemic exposure, potentially improving the therapeutic index and reducing adverse effects. However, the development of these drugs faces significant technological, physicochemical, and biological barriers. Effective pulmonary deposition requires precise control of particle aerodynamic size, while formulation and aerosolization processes may compromise protein structural stability, promoting aggregation and increasing the risk of immunogenicity.

In addition to these limitations, pulmonary clearance mechanisms—such as mucus and mucociliary clearance, proteolytic activity, phagocytosis by alveolar macrophages, and the presence of bacterial biofilms—may reduce transepithelial absorption and drug bioavailability, making optimization of both the delivery device and formulation critical. Clinical evidence remains heterogeneous: early trials with inhaled anti-IgE failed to demonstrate efficacy and raised safety concerns, whereas inhaled antibody fragments targeting IL-13 and TSLP have shown local pharmacodynamic activity and good tolerability in early-phase studies. Inhaled biologics (IBs) represent a promising approach, the success of which will depend on demonstrating clear clinical benefit, ensuring good treatment adherence, and accommodating the complexity of asthma within the framework of personalized medicine.

Keywords: Inhaled biologics. Nebulized therapy. Nanoantibodies.

Introducción

El asma es una enfermedad pulmonar crónica de elevada prevalencia y creciente impacto sanitario, caracterizada por una marcada heterogeneidad patobiológica que

condiciona respuestas muy variables a las terapias antiinflamatorias¹. Los corticosteroides inhalados (ICS) constituyen el pilar del tratamiento de control, aunque un subgrupo de pacientes presenta resistencia a esteroides

(5–10%) o requiere corticosteroides orales (OCS), cuyo uso prolongado se asocia a efectos adversos relevantes como diabetes, osteoporosis, hipertensión o cataratas. Otras terapias de mantenimiento, como los antagonistas de los receptores de leucotrienos, muestran una eficacia inferior a los ICS en monoterapia, mientras que los agonistas β_2 de acción prolongada deben emplearse siempre en combinación con ICS por motivos de seguridad. En el asma grave no controlada, los antagonistas muscarínicos de acción prolongada se recomiendan como parte de la terapia triple².

En este contexto, la incorporación de terapias biológicas dirigidas contra dianas específicas de la inflamación tipo 2 —como IgE, IL-5, IL-5R α , IL-4R α o TSLP— ha supuesto un avance decisivo hacia una medicina más personalizada basada en endotipos y biomarcadores, mejorando de forma sustancial el pronóstico de muchos pacientes con asma grave³. No obstante, los datos de vida real muestran que el objetivo de la remisión clínica, definida por un control sintomático adecuado, la ausencia de necesidad de corticoides sistémicos y una función pulmonar preservada, es difícil de alcanzar. Según el UK Severe Asthma Registry, solo alrededor del 19% de los pacientes tratados con biológicos cumplen estos criterios⁴. Estos resultados ponen de manifiesto que, pese al progreso terapéutico, el control del asma no siempre se traduce en una remisión clínica sostenida.

El estudio de los factores asociados a la remisión pone de manifiesto el papel central de la intervención precoz y una mayor probabilidad de alcanzar la remisión asociada a una menor carga de síntomas de asma, menor obesidad, tabaquismo y ansiedad⁴. En conjunto, estos hallazgos subrayan la importancia de actuar de forma temprana, tratar activamente las comorbilidades y adoptar un abordaje integral del paciente con asma grave. No obstante, pese a la eficacia demostrada de las terapias biológicas, su elevado coste actual limita su uso a fases avanzadas de la enfermedad y a pacientes con asma grave no controlada. Esto refuerza la necesidad de desarrollar alternativas terapéuticas más accesibles, con menor coste de producción y un perfil de seguridad adecuado, que permitan adelantarse al desarrollo de daño pulmonar irreversible y alcanzar mayores tasas de remisión en pacientes con asma.

Los avances en nanotecnología han abierto nuevas oportunidades para el desarrollo de terapias inhaladas en el asma. El empleo de nanopartículas y nanolípidos permite mejorar la penetración y la retención de los fármacos en la mucosa respiratoria, facilitando la administración localizada de terapias más complejas⁵. En este sentido, los nanoanticuerpos (nanoantibodies) emergen como una alternativa innovadora a los anticuerpos monoclonales (mAbs) convencionales, ya que su reducido tamaño favorece la difusión a través del epitelio de la vía aérea, presentan una elevada estabilidad frente a la aerosolización y permiten una producción más eficiente, lo que los posiciona como candidatos especialmente adecuados para la administración inhalada⁵. A continuación, se revisarán las ventajas y limitaciones de esta vía de administración, así como el

estado actual de los fármacos denominados biológicos inhalados (BI) que se encuentran en desarrollo y sus perspectivas futuras (**Figura 1**).

Ventajas de la nueva vía de administración

El epitelio respiratorio desempeña un papel central en la fisiopatología del asma, existiendo una relación directa entre el grado de daño epitelial y la hiperrespuesta bronquial, lo que convierte a la vía aérea en una diana terapéutica prioritaria⁶. De este modo, la administración inhalada de terapias biológicas permitiría actuar de forma directa a nivel tisular, en el mismo compartimento donde se expresan y ejercen su efecto las principales citocinas implicadas en la inflamación asmática⁵.

La vía inhalada permitiría ventajas relevantes frente a la administración intravenosa o subcutánea, al facilitar la entrega directa del fármaco al pulmón como órgano diana, con una exposición sistémica limitada⁷⁻⁸. Este enfoque permitiría alcanzar concentraciones locales elevadas con dosis totales inferiores a las requeridas por vía parenteral, manteniendo una eficacia terapéutica comparable. Además, la amplia superficie pulmonar, el reducido grosor del epitelio respiratorio y su elevada vascularización favorecerían una rápida absorción y un inicio de acción precoz⁵. En conjunto, la administración inhalada de mAbs se asociaría a una mayor eficiencia farmacológica, un mejor índice terapéutico y un menor riesgo de efectos adversos sistémicos, aprovechando además un método de administración familiar para los pacientes con asma grave.

Barreras tecnológicas, físicoquímicas y biológicas

La administración inhalada de mAbs se enfrenta a múltiples barreras que deben superarse para garantizar una deposición pulmonar eficaz, estabilidad del fármaco y actividad biológica sostenida. En primer lugar, la propia anatomía ramificada del pulmón constituye una barrera física relevante. La deposición de las partículas inhaladas está determinada por mecanismos aerodinámicos bien definidos que dependen del tamaño aerodinámico de las partículas (MMAD), como la impactación en las vías aéreas de mayor calibre (MMAD > 5–10 μ m), la sedimentación en las vías conductoras (MMAD ~ 0,5–5 μ m) y la difusión en las vías aéreas periféricas y los alvéolos (MMAD < 1 μ m). Por tanto, el control del tamaño aerodinámico de las partículas resulta crítico para alcanzar el compartimento diana⁸⁻⁹.

Desde el punto de vista físicoquímico, la estabilidad molecular de los nanoanticuerpos representa uno de los principales retos. La aerosolización puede inducir inestabilidad estructural o funcional, incluyendo fragmentación, cambios conformacionales y, de forma especialmente relevante, agregación proteica. La agregación no solo compromete la potencia del fármaco, sino que puede aumentar el riesgo de inmunogenicidad y la generación de anticuerpos anti-fármaco. Este riesgo obliga a optimizar tanto la formulación como el proceso de administración, limitando el uso de excipientes a aquellos aprobados para la vía pulmonar y capaces de preservar la integridad molecular del anticuerpo⁸.

BIOLÓGICOS INHALADOS

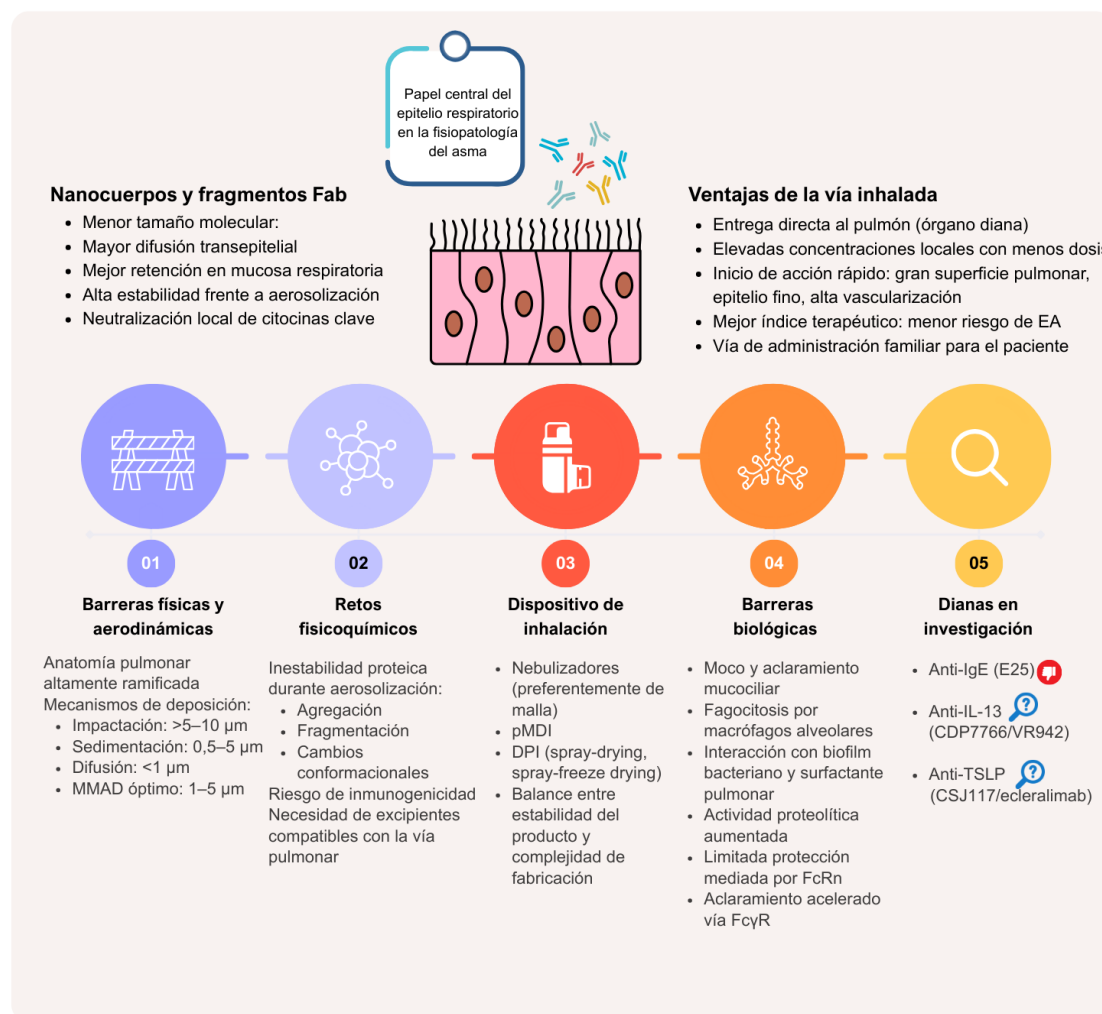


Figura 1. Principales ventajas y limitaciones actuales en el desarrollo de las terapias biológicas inhaladas.

EA: eventos adversos; MMAD: diámetro aerodinámico de masa mediana; pMDI: cartucho presurizado multidosis; DPI: inhalador en polvo seco; FcRn: fragmento cristalizante del receptor neonatal; Fc γ R: receptores Fc-gamma para la IgG; IgE: inmunoglobulina E; TSLP: linfopoyetina estromal tímica.

La selección del dispositivo de inhalación es un factor clave en este equilibrio. Los principales sistemas disponibles incluyen nebulizadores, inhaladores de dosis medida presurizada (pMDI) e inhaladores de polvo seco (DPI)⁹. Entre ellos, los nebulizadores de malla se consideran los menos agresivos para los anticuerpos en términos de formación de agregados, ya que permiten la administración en solución y evitan etapas de secado. No obstante, la inestabilidad puede producirse en la fase líquida, en la interfaz aire-líquido durante la atomización o durante la recolección del aerosol. Por su parte, los DPI ofrecen la ventaja de una mayor estabilidad del producto en estado sólido a temperatura ambiente, habitualmente mediante técnicas como el secado por aspersión o el secado por congelación por aspersión, aunque requieren un control muy preciso del proceso de fabricación¹⁰.

La formulación del producto constituye otro pilar fundamental. Las estrategias actuales se centran en prevenir la agregación y la degradación en medios acuosos

mediante el uso de sales, sistemas tampón (como citrato o histidina), tensioactivos (por ejemplo, TWEEN-20 o TWEEN-80) y azúcares estabilizantes (glucosa, sacarosa). Asimismo, la calidad y el rendimiento del producto se evalúan mediante parámetros críticos como la uniformidad de la dosis administrada y el MMAD, siendo este último óptimo generalmente en el rango de 1–5 μm para garantizar un adecuado depósito pulmonar. Factores ambientales (temperatura, humedad, pH, luz e impurezas), junto con interacciones del anticuerpo con el dispositivo, el material de envasado y los sistemas de muestreo, pueden afectar de forma significativa a la estabilidad y al rendimiento final^{8,11}.

A estas limitaciones se añaden barreras biológicas propias del pulmón. El moco, un hidrogel viscoelástico, constituye una primera línea de defensa mediante el aclaramiento mucociliar. En enfermedades respiratorias como el asma, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) o la fibrosis quística, la hiperproducción y las alteraciones

del moco aumentan su viscosidad y reducen el tamaño de sus poros, dificultando la penetración de los BI. A nivel alveolar, los macrófagos alveolares internalizan y degradan partículas inhaladas, incluidos los , actuando como un potente mecanismo de aclaramiento. Además, el surfactante pulmonar puede interactuar con los BI, favoreciendo su agregación y posterior fagocitosis^{8,12}.

La actividad aumentada de proteasas pulmonares, descrita en patologías como la EPOC y la fibrosis quística, representa otra barrera relevante, ya que puede degradar los BI y alterar tanto su eficacia como su perfil farmacocinético¹³. En el contexto de infecciones crónicas, la presencia de biofilm bacteriano añade una dificultad adicional, al actuar como una barrera física y electrostática que limita el acceso de los BI a su diana. Finalmente, las interacciones con la superficie epitelial condicionan la biodisponibilidad del fármaco: el tamaño de los anticuerpos restringe su paso a través del epitelio, y aunque el fragmento cristizable del receptor neonatal Fc (FcRn) puede contribuir a su protección frente a la degradación y a prolongar su semivida tisular, su eficiencia es limitada. Asimismo, la unión a receptores Fc-gamma para la IgG (FcγR) en células inmunes puede acelerar el aclaramiento del anticuerpo^{8,13-14}.

En conjunto, estas barreras físicas, tecnológicas y biológicas ponen de manifiesto la complejidad del desarrollo de los BI y subrayan la necesidad de un enfoque integrado que combine diseño molecular, formulación avanzada y selección óptima del dispositivo para maximizar su eficacia clínica.

Moléculas biológicas en fase de ensayos clínicos

Anti-IgE (E25): Los primeros estudios con BI mostraron resultados heterogéneos, poniendo de manifiesto las limitaciones iniciales de esta estrategia terapéutica. Uno de los primeros ensayos en evaluar mAbs aerosolizados se realizó con el anticuerpo monoclonal humanizado anti-IgE (E25), Fahy et al. plantearon si la administración localizada de E25 por vía inhalada podría reproducir los efectos observados con la administración sistémica¹⁵. Sin embargo, en pacientes con asma alérgica leve no se observaron diferencias significativas en las respuestas bronquiales al alérgeno inhalado entre el grupo tratado y el grupo placebo. El E25 aerosolizado no demostró ser más eficaz que el placebo para atenuar las respuestas asmáticas tempranas y tardías inducidas por alérgenos. Además, se identificó un problema adicional de seguridad, al observarse inmunogenicidad en un paciente que desarrolló anticuerpos IgA e IgE frente a E25, sugiriendo un mayor riesgo inmunogénico en comparación con la administración sistémica¹⁵.

Anti-IL13 (CDP7766, VR942): El abordaje terapéutico inhalado dirigido contra IL-13 ha mostrado resultados coherentes y alentadores desde las fases preclínicas hasta los primeros estudios en humanos. En modelos animales, Lightwood et al. evaluaron un fragmento de unión al anticuerpo monoclonal (Fab) anti-IL-13 administrado por nebulización (CDP7766) en macacos cynomolgus con asma alérgica, demostrando que el fármaco era biofísicamente estable y bien tolerado tras

su administración inhalada. Se observó una disminución significativa de las citocinas, quimiocinas y eosinófilos inducidos por el alérgeno en el lavado broncoalveolar de los animales tratados¹⁶. De forma concordante, en un modelo murino de asma alérgica, Hacha et al. administraron un Fab anti-IL-13 en aerosol líquido a ratones de la cepa BALB/c sensibilizados con ovoalbúmina, constatando una reducción de la inflamación de la vía aérea, de la hiperrespuesta bronquial, del remodelado estructural y de la infiltración de mastocitos¹⁷.

Estos hallazgos preclínicos sustentaron la transición al desarrollo clínico de CDP7766 en su formulación en polvo seco, conocida como VR942. Burgess et al. efectuaron un estudio clínico de fase 1, aleatorizado y controlado con placebo (NCT02473939), en el que se incluyeron adultos de 18 a 50 años con asma alérgica, con el objetivo de evaluar la seguridad, la tolerabilidad y la actividad farmacodinámica del fármaco¹⁸. Durante el periodo de tratamiento, se notificaron acontecimientos adversos emergentes en aproximadamente la mitad de los participantes, todos ellos leves y sin evidencia de inmunogenicidad clínicamente relevante. La administración inhalada de VR942 fue bien tolerada durante un periodo de dosificación de hasta 10 días y no se detectó exposición sistémica relevante. Desde el punto de vista funcional y biológico, VR942 indujo una reducción rápida, sostenida y dependiente de la dosis de la fracción exhalada de óxido nítrico (FeNO), junto con una mejora numérica del volumen espiratorio máximo en el primer segundo (FEV₁) previo a la dosis, confirmando su actividad farmacológica local a nivel pulmonar¹⁸.

Anti-TSLP (CSJ117): Ecleralimab es un fragmento Fab de anticuerpo con elevada capacidad neutralizante que se une a la TSLP soluble, impidiendo la activación de su receptor y bloqueando de forma temprana las cascadas de señalización inflamatoria implicadas tanto en el endotipo T2-alto como en el T2-bajo. Desde el punto de vista estructural, se trata de un fragmento Fab de isotipo IgG1/2, carente de región Fc y con un peso molecular significativamente inferior (46,6 kDa) al de un anticuerpo completo (~150 kDa), una característica que favorece una mejor distribución pulmonar y una mayor penetración tisular tras la administración inhalada⁷. El fármaco se presenta como una formulación en polvo seco PulmoSol™, en cápsulas duras, diseñada para su administración pulmonar mediante un DPI⁷.

La eficacia y la seguridad de ecleralimab se exploraron inicialmente en un estudio de prueba de concepto de fase IIa en adultos con asma leve atópica, utilizando broncoprovocación con alérgenos. El tratamiento fue bien tolerado y produjo una atenuación significativa de la respuesta asmática tardía o *late asthma response* (LAR) inducida por alérgenos, así como de la caída máxima del FEV₁ durante la LAR, en comparación con placebo. De forma consistente, se observó una reducción relevante de la broncoconstricción y de la inflamación de la vía aérea inducidas por alérgenos, incluyendo un descenso de los eosinófilos en esputo, lo que confirma su actividad antiinflamatoria local en pacientes con asma leve atópica¹⁹.

El ensayo clínico fase II (NCT04410523) que pretendía evaluar la eficacia y la seguridad de cinco dosis inhaladas (0,5; 1; 2; 4 y 8 mg), administradas una vez al día como tratamiento añadido a la terapia estándar con corticosteroides inhalados y agonistas β_2 de acción prolongada (ICS + LABA), en pacientes de 18 años o más con asma no controlada, ha sido terminado por el promotor²⁰. Además, se ha realizado un estudio fase II en pacientes con EPOC, evaluando la eficacia, ferrodinámica y farmacocinética de dos dosis (4 y 8 mg) de CSJ117 (NCT04882124)²¹, aunque hasta la fecha de esta revisión no se han publicado resultados de estos dos estudios.

Aspectos críticos para el desarrollo futuro

La administración pulmonar de anticuerpos dirigidos frente a citocinas representa una estrategia terapéutica atractiva en asma por su capacidad de actuar de forma localizada. Sin embargo, la evidencia disponible muestra resultados heterogéneos en el desarrollo clínico de los BI, no solo persisten preocupaciones relevantes en torno a la inmunogenicidad, sino también a la capacidad para superar desafíos inherentes a la vía inhalada, como la posible degradación proteica, el control preciso del tamaño de las partículas (óptimamente entre 1–5 μm) y la absorción efectiva a través del epitelio respiratorio. La existencia de nuevas técnicas moleculares como la "PEGilación" de fragmentos Fab, en concreto de anti-IL-17A y anti-IL-13, prolonga de manera significativa su tiempo de residencia pulmonar y mejora su eficacia terapéutica²². Esta técnica mantuvo su efecto prolongador tanto en pulmones sanos como inflamados. Los fragmentos se localizaron predominantemente en la luz de la vía aérea, y los estudios in vitro y en moco respiratorio sugieren que su mayor permanencia se debe a la interacción con el moco, a una menor captación celular y a un transporte transepitelial reducido. De forma relevante, la administración subcutánea de Fab marcados con I¹²⁵ mostró una penetración pulmonar mínima, en contraste con la vía inhalada, que además limitó la exposición sistémica y la acumulación en órganos distantes.

No obstante, el desarrollo futuro de los BI no puede desligarse del problema de la adherencia terapéutica. La evidencia acumulada durante décadas demuestra que la adherencia en las enfermedades respiratorias crónicas es subóptima. De forma paradójica, cuando se trata de terapias biológicas, los pacientes tienden a preferir la administración subcutánea frente a la inhalada, y la adherencia a los inhaladores continúa siendo baja incluso en pacientes tratados con terapias avanzadas. Además, la adherencia no es homogénea entre los distintos biológicos y parece ser menor en aquellos con intervalos de dosificación más cortos y esquemas de administración domiciliaria²³.

A esta dificultad se añade la elevada carga de comorbilidades que caracteriza al asma grave, entre las que destacan las de perfil T2, como la rinosinusitis crónica con pólipos nasales, la dermatitis atópica, la esofagitis eosinofílica, la urticaria crónica, la enfermedad respiratoria exacerbada por AINEs y la aspergilosis broncopulmonar alérgica^{2,24}. Estas comorbilidades deben considerarse de forma integral en la toma de decisiones sobre la terapia biológica a iniciar. Este escenario

clínico complejo favorece el desarrollo de anticuerpos con múltiples indicaciones y de terapias capaces de modular simultáneamente más de una vía inflamatoria²⁴, lo que limita la idoneidad de estrategias excesivamente localizadas a nivel tisular frente a abordajes sistémicos. En este contexto, los anticuerpos biespecíficos y las terapias de acción prolongada emergen como líneas de investigación especialmente prometedoras. Ejemplos como los nanoanticuerpos biespecíficos (vía subcutánea) dirigidos frente a TSLP e IL-13, o los anticuerpos anti-IL-5 con esquemas de administración subcutánea semestral, ilustran una posible evolución hacia tratamientos más eficaces, más cómodos para el paciente y con mayor potencial para mejorar la adherencia terapéutica²⁵⁻²⁷.

Conclusiones

Los BI constituyen una estrategia científicamente plausible y tecnológicamente viable gracias a los avances en nanotecnología y bioingeniería. No obstante, su éxito clínico dependerá no solo de su eficacia farmacológica, sino también de la optimización de los dispositivos de inhalación y de la adaptación de estas terapias a las características clínicas, preferencias y comorbilidades de cada paciente, con el objetivo de garantizar una adecuada adherencia terapéutica, en consonancia con los principios de la medicina personalizada.

Financiamiento

Esta investigación no recibió ninguna subvención específica de agencias de financiamiento de los sectores públicos, comercial o sin fines de lucro.

Contribución de los autores

Mariana Muñoz Esquerre: Redacción - revisión y edición, Redacción - borrador inicial, Recursos, Recopilación de datos, Metodología, Visualización, Conceptualización, Validación, Supervisión, Investigación, Software, Análisis formal

Conflicto de intereses

La autora declara haber recibido en los últimos 5 años remuneraciones por participar en asesorías para AstraZeneca, GSK, Chiesi y Sanofi-Regeneron. Ha recibido remuneración por realizar actividades de formación por parte de AstraZeneca, Chiesi, Sanofi-Regeneron y GSK. Ha participado en ensayos clínicos promovidos por AstraZeneca, GSK, Regeneron, Palobiofarma, y Chiesi. Ha recibido becas de investigación o de formación por parte de AstraZeneca, GSK, Chiesi y Sanofi-Regeneron.

Uso de IA

La autora declara que utilizó SciSpace y ResearchRabbit como apoyo en la búsqueda bibliográfica y ChatGPT para la revisión de estilo del texto. Para la elaboración de la figura se empleó Canva como herramienta de diseño.

Referencias

1. Nolasco S, Crimi C, Campisi R. Personalized medicine in asthma: current approach and future perspectives. J Pers Med. 2023;13(10):1459. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/jpm13101459>.

2. Guía Española para el Manejo del ASMA (GEMA). www.gemasma.com.
3. Lindsley AW, Lugogo N, Reeh KAG, Spahn J, Parnes JR. Asthma biologics across the T2 spectrum of inflammation in severe asthma: biomarkers and mechanism of action. *J Asthma Allergy*. 2025;18:33-57. Disponible en: <https://doi.org/10.2147/JAA.S496630>.
4. McDowell PJ, McDowell R, Busby J, Eastwood MC, Patel PH, Jackson DJ, et al. Clinical remission in severe asthma with biologic therapy: an analysis from the UK severe asthma registry. *Eur Respir J*. 2023;62(6):2300819. Disponible en: <https://doi.org/10.1183/13993003.00819-2023>.
5. Laitano R, Calzetta L, Cavalli F, Cazzola M, Rogliani P. Delivering monoclonal antibodies via inhalation: a systematic review of clinical trials in asthma and COPD. *Expert Opin Drug Deliv*. 2023;20(8):1041-54. Disponible en: <https://doi.org/10.1080/17425247.2023.2228681>.
6. Knight DA, Holgate ST. The airway epithelium: structural and functional properties in health and disease. *Respirology*. 2003;8(4):432-46. Disponible en: <https://doi.org/10.1046/j.1440-1843.2003.00493.x>.
7. O'Byrne PM, Panettieri RA Jr, Taube C, Brindicci C, Fleming M, Altman P. Development of an inhaled anti-TSLP therapy for asthma. *Pulm Pharmacol Ther*. 2023;78:102184. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.pupt.2022.102184>.
8. Sécher T, Heuzé-Vourc'h N. Barriers for orally inhaled therapeutic antibodies. *Expert Opin Drug Deliv*. 2023;20(8):1071-84. Disponible en: <https://doi.org/10.1080/17425247.2023.2249821>.
9. Patton JS, Fishburn CS, Weers JG. The lungs as a portal of entry for systemic drug delivery. *Proc Am Thorac Soc*. 2004;1(4):338-44. Disponible en: <https://doi.org/10.1513/pats.200409-049TA>.
10. Ferrati S, Wu T, Kanapuram SR, Smyth HDC. Dosing considerations for inhaled biologics. *Int J Pharm*. 2018;549(1-2):58-66. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2018.07.054>.
11. Mayor A, Thibert B, Huille S, Respaud R, Audat H, Heuzé-Vourc'h N. Inhaled antibodies: formulations require specific development to overcome instability due to nebulization. *Drug Deliv Transl Res*. 2021;11(4):1625-33. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s13346-021-00967-w>.
12. Roy I, Vij N. Nanodelivery in airway diseases: challenges and therapeutic applications. *Nanomedicine*. 2010;6(2):237-44. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.nano.2009.07.001>.
13. Pandey KC, De S, Mishra PK. Role of proteases in chronic obstructive pulmonary disease. *Front Pharmacol*. 2017;8:512. Disponible en: <https://doi.org/10.3389/fphar.2017.00512>.
14. Bjarnsholt T, Ciofu O, Molin S, Givskov M, Høiby N. Applying insights from biofilm biology to drug development - can a new approach be developed? *Nat Rev Drug Discov*. 2013;12(10):791-808. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/nrd4000>.
15. Fahy JV, Cockcroft DW, Boulet LP, Wong HH, Deschesnes F, Davis EE, et al. Effect of aerosolized anti-IgE (E25) on airway responses to inhaled allergen in asthmatic subjects. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;160(3):1023-7. Disponible en: <https://doi.org/10.1164/ajrccm.160.3.9810012>.
16. Lightwood D, Tservistas M, Zehentleitner M, Sarkar K, Turner A, Bracher M, et al. Efficacy of an inhaled IL-13 antibody fragment in a model of chronic asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018;198(5):610-19. Disponible en: <https://doi.org/10.1164/rccm.201712-2382OC>.
17. Hacha J, Tomlinson K, Maertens L, Paulissen G, Rocks N, Foidart JM, et al. Nebulized anti-IL-13 monoclonal antibody Fab' fragment reduces allergen-induced asthma. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2012;47(5):709-17. Disponible en: <https://doi.org/10.1165/rcmb.2012-0031OC>.
18. Burgess G, Boyce M, Jones M, Larsson L, Main MJ, Morgan F, et al. Randomized study of the safety and pharmacodynamics of inhaled interleukin-13 monoclonal antibody fragment VR942. *EBioMedicine*. 2018;35:67-75. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2018.07.035>.
19. Gauvreau GM, Hohlfeld JM, FitzGerald JM, Boulet LP, Cockcroft DW, Davis BE, et al. Inhaled anti-TSLP antibody fragment, eculizumab, blocks responses to allergen in mild asthma. *Eur Respir J*. 2023;61(3):2201193. Disponible en: <https://doi.org/10.1183/13993003.01193-2022>.
20. Study of efficacy and safety of CSJ117 in patients with severe uncontrolled asthma. *ClinicalTrials.gov*. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04410523?cond=NCT04410523&rank=1>.
21. Study of effect of CSJ117 on symptoms, pharmacodynamics and safety in patients with COPD. *ClinicalTrials.gov*. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04882124?cond=NCT04882124&rank=1>.
22. Patil HP, Freches D, Karmani L, Duncan GA, Ucakar B, Suk JS, et al. Fate of PEGylated antibody fragments following delivery to the lungs: influence of delivery site, PEG size and lung inflammation. *J Control Release*. 2018;272:62-71. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2017.12.009>.
23. Granda P, Villamañán E, Carpio C, Laorden D, Sobrino C, Herrero A, et al. Adherence to inhalers in patients with severe asthma treated with anti-interleukin-5 biologics. *Farm Hosp*. 2022;46(4):203-207.
24. Ledford DK, Soong W, Carr W, Trevor J, Tan L, Carstens D, et al. Real-world severe asthma biologic administration and adherence differs by biologic: CHRONICLE study results. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2023;131(5):598-605.e3. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.anai.2023.07.017>.
25. Deiteren A, Krupka E, Bontinck L, Imberdis K, Conicx G, Bas S, et al. A proof-of-mechanism trial in asthma with lunsekimig, a bispecific nanobody

- molecule. *Eur Respir J*. 2025;65(4):2401461. Disponible en: <https://doi.org/10.1183/13993003.01461-2024>.
26. Jackson DJ, Wechsler ME, Jackson DJ, Bernstein D, Korn S, Pfeffer PE, et al. Twice-yearly depemokimab in severe asthma with an eosinophilic phenotype. *N Engl J Med*. 2024;391(24):2337-49. Disponible en: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2406673>.
27. Ma L, Zhu M, Li G, Gai J, Li Y, Gu H, et al. Preclinical development of a long-acting trivalent bispecific nanobody targeting IL-5 for the treatment of eosinophilic asthma. *Respir Res*. 2022;23(1):316. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s12931-022-02240-1>.