



Anticuerpos monoclonales en enfermedades alérgicas: desarrollo, farmacología y aplicaciones clínicas

Monoclonal antibodies in allergic diseases: development, pharmacology, and clinical applications

Anticorpos monoclonais em doenças alérgicas: desenvolvimento, farmacologia e aplicações clínicas



Selene Pury^{1,2}, Ricardo José Saranz¹, María José Irastorza¹, Laura Veronica Sasia¹, Pilar Visconti¹, Graciela Alegre¹, Natalia Andrea Lozano¹, Yanina Viviana Berardi¹, Alejandro Lozano¹

DATOS DE AUTORES

1. Universidad Católica de Córdoba, Facultad de Ciencias de la Salud, Cátedra de Inmunología; Clínica Universitaria Reina Fabiola, Servicio de Alergia e Inmunología, Córdoba, Argentina.
2. Mail de contacto: selenepury@gmail.com.

Recibido: 2024-02-28 Aceptado: 2024-04-06

doi DOI: <http://dx.doi.org/10.31053/1853.0605.v81.n4.44413>



<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>

©Universidad Nacional de Córdoba



Anticuerpos monoclonales en enfermedades alérgicas: desarrollo, farmacología y aplicaciones clínicas

CONCEPTOS CLAVE.

¿Qué se sabe sobre el tema?

Las enfermedades alérgicas se manifiestan con múltiples endo-fenotipos. La introducción de los fármacos biológicos en la última década ha contribuido a su abordaje terapéutico desde la medicina de precisión. Su desarrollo está en continuo avance.

¿Qué aporta este trabajo?

Este artículo aporta los conceptos históricos, bases farmacológicas y las evidencias más actuales sobre el uso de medicamentos biológicos en patologías como asma, urticaria crónica idiopática, rinosinusitis crónica con poliposis nasal y dermatitis atópica graves.

Divulgación

Las enfermedades alérgicas constituyen un grupo heterogéneo de patologías de alta prevalencia y gran impacto en la calidad de vida, particularmente en sus formas graves. Los avances en el conocimiento de los mecanismos fisiopatogénicos celulares y moleculares nos han permitido el desarrollo de tratamientos con fármacos biológicos muy evolucionados que, indicados correctamente y mantenidos en el tiempo, contribuyen a mejorar sensiblemente la calidad de vida de los pacientes con alergias graves.



Anticuerpos monoclonales en enfermedades alérgicas: desarrollo, farmacología y aplicaciones clínicas

Resumen

Palabras clave:

inmunoglobulinas;
alergia; asma; rinitis
alérgica;
farmacología

El avance en la comprensión de los procesos inmunológicos relacionados con enfermedades alérgicas y en la bioingeniería de anticuerpos ha propiciado el desarrollo de terapias biológicas específicas. Los anticuerpos monoclonales, dirigidos selectivamente hacia citocinas involucradas en la patogénesis de los procesos alérgicos, o sus receptores, han emergido como una herramienta prometedora en el tratamiento de diversas afecciones, tales como el asma, la rinitis alérgica, la urticaria y la dermatitis atópica grave. Desde la aprobación del primer anticuerpo monoclonal anti-CD3 de origen murino en 1986, se ha transitado un largo recorrido, caracterizado por la aparición de anticuerpos quiméricos, los que por estructura molecular de la inmunoglobulina es semejante a los del ser humano denominados “humanizados” y los exactamente iguales llamados “completamente humanos”. La “humanización” de los anticuerpos monoclonales ha contribuido significativamente a reducir tanto el riesgo de inmunogenicidad como la incidencia de efectos adversos, mejorando notablemente la seguridad y eficacia de estas terapias.

Este artículo tiene como objetivo abordar la caracterización, desarrollo, farmacocinética, farmacodinamia y utilidad clínica de los anticuerpos monoclonales, principalmente focalizados en las enfermedades alérgicas.



Monoclonal antibodies in allergic diseases: development, pharmacology, and clinical applications

Abstract

Keywords:

immunoglobulins;
hypersensitivity;
asthma; allergic
rhinitis;
pharmacology

The understanding of immunological processes associated with allergic diseases and advancements in antibody bioengineering has driven the development of specific biological therapies. Monoclonal antibodies, selectively targeting cytokines involved in the pathogenesis of allergic processes or their receptors, have emerged as a promising tool in treating various conditions, including asthma, allergic rhinitis, urticaria, and severe atopic dermatitis. Since the approval of the first anti-CD3 mouse monoclonal antibody in 1986, remarkable progress has been achieved, marked by the development of chimeric, 'humanized,' and 'fully human' antibodies. The 'humanization' of monoclonal antibodies has played a crucial role in reducing the risk of immunogenicity and minimizing adverse effects, thereby notably enhancing the safety and efficacy of these therapeutic interventions.

The aim of this article is to address the characterization, development, pharmacokinetics, pharmacodynamics, and clinical utility of monoclonal antibodies, with a primary focus on allergic diseases.



Anticorpos monoclonais em doenças alérgicas: desenvolvimento, farmacologia e aplicações clínicas

Resumo

Palavras-chave:

imunoglobulinas;
hipersensibilidade;
asma; rinite
alérgica;
farmacologia

O avanço na compreensão dos processos imunológicos relacionados a doenças alérgicas e na bioengenharia de anticorpos tem impulsionado o desenvolvimento de terapias biológicas específicas. Os anticorpos monoclonais, direcionados seletivamente para citocinas envolvidas na patogênese de processos alérgicos ou seus receptores, emergiram como uma ferramenta promissora no tratamento de diversas condições, incluindo asma, rinite alérgica, urticária e dermatite atópica grave. Desde a aprovação do primeiro anticorpo monoclonal murino anti-CD3 em 1986, notáveis avanços foram alcançados, marcados pelo desenvolvimento de anticorpos quiméricos, "humanizados" e "totalmente humanos". A "humanização" dos anticorpos monoclonais desempenhou um papel crucial na redução do risco de imunogenicidade e na minimização de efeitos adversos, aumentando significativamente a segurança e eficácia dessas intervenções terapêuticas.

O objetivo deste artigo é abordar a caracterização, desenvolvimento, farmacocinética, farmacodinâmica e utilidade clínica de anticorpos monoclonais, com foco principal em doenças alérgicas.



Introducción

Los anticuerpos monoclonales (mAb), que se dirigen a citocinas involucradas en la patogénesis de las enfermedades alérgicas, han emergido como una herramienta prometedora en el tratamiento de diversas patologías como el asma, rinitis alérgica, urticaria y dermatitis atópica graves.

El uso de anticuerpos para el tratamiento de enfermedades se remonta a la década de 1890, cuando Emil von Behring descubrió que pequeñas dosis de toxina diftérica o tetánica tenían el potencial de generar una inmunidad que podía transferirse de un animal a otro a través del suero.¹ Recién a principios de la década de 1960 se describieron las características estructurales de los anticuerpos. Fue el trabajo de Rodney R. Porter, quien, tras combinar sus descubrimientos con los hallazgos de Gerald M. Edelman, culminó con la publicación del primer modelo de la estructura de la inmunoglobulina G.² En 1975, el investigador argentino César Milstein y

Georges Köhler, en la Universidad de Cambridge, fusionaron por primera vez linfocitos B esplénicos de animales hiperinmunizados con células murinas de un mieloma y obtuvieron un hibridoma: una línea celular monoclonal, inmortal capaz de producir anticuerpos específicos siempre para el mismo epítipo antigénico.³

Desde su primera administración en forma de sueros, se ha recorrido un largo camino hasta la actualidad, con el desarrollo de anticuerpos monoclonales, fragmentos de anticuerpos, anticuerpos de dominio y anticuerpos policlonales.

El objetivo de esta revisión es abordar la caracterización, desarrollo, farmacocinética, farmacodinamia y utilidad clínica de los anticuerpos monoclonales, dirigidos a las enfermedades alérgicas.

Materiales y métodos

Se realizó una búsqueda bibliográfica que abarcó tanto fuentes en inglés como en español, utilizando las bases de datos electrónicas de Medline y Latindex. Para optimizar la búsqueda, se emplearon los términos MeSH “monoclonal antibody”, “immunoglobulins”, “biologic drugs” “hypersensitivity”, “asthma”, “rhinitis”, “chronic urticaria”, “pharmacology” y sus correspondientes DeCS en español. La búsqueda incluyó artículos de revisión, observacionales, analíticos y guías de práctica clínica. Se incluyeron estudios publicados entre 2013 y 2023. Para el apartado de historia y la generación de los anticuerpos monoclonales, se realizó una revisión narrativa de artículos con fechas previas, en especial los estudios que representaron los primeros hallazgos sobre el tema. Se excluyeron artículos en idioma diferente al inglés y español, publicaciones por duplicación de

información o a la que no se pudo acceder a texto completo. La búsqueda obtuvo un total de 310 estudios potenciales que, posteriormente a la eliminación, considerando los criterios de aceptación y exclusión, permitió la selección de 50 artículos incluidos en el apartado de referencias.

Desarrollo de los anticuerpos monoclonales

Los mAb y sus proteínas derivadas se han consolidado como uno de los grupos más grandes de biológicos o proteínas bioterapéuticas.⁴ La tecnología del hibridoma de ratón descrita por Milstein y Köhler fue un paso importante en el desarrollo de la tecnología de anticuerpos y allanó el camino para la aparición de anticuerpos monoclonales terapéuticos. (Fig. 1).

En 1986, se aprobó el primer mAb, muromonab-CD3, de origen murino del tipo IgG2a que fue creado mediante la tecnología del empleo de hibridomas.^{4,5} Este anticuerpo específico reconoce la molécula del receptor CD3 presente en la superficie de los linfocitos T, y su mecanismo de acción

consiste en bloquear la unión del receptor de células T (TCR) a los antígenos, lo que lo convierte en una terapia inmunosupresora. Se aprobó para el tratamiento del rechazo agudo del trasplante renal resistente a los corticoides.⁵

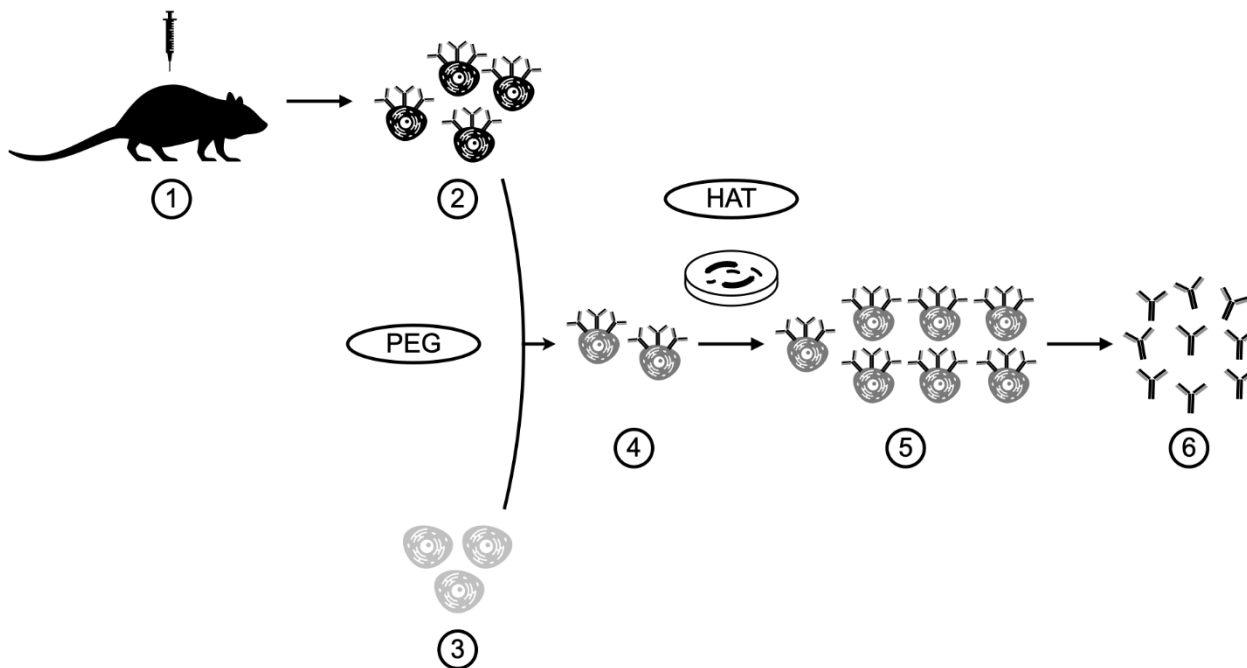


Figura 1: Proceso de formación de hibridomas: 1) Se inmuniza a un animal, generalmente un ratón o una rata, con el antígeno de interés. 2) Extracción de células del bazo del animal inmunizado. 3) Células de mieloma múltiple o plasmocitoma de rata o ratón 4) Formación del hibridoma: Las células B de los animales inmunizados se fusionan con las células tumorales, que tienen la capacidad de crecimiento indefinido en cultivo y producir anticuerpos, esta fusión es favorecida por el uso de Polietilenglicol (PEG) 5) Después de la fusión, las células se cultivan en HAT (medio que contiene hipoxantina-aminopterin-timidina) que solo permite sobrevivir a los hibridomas. Se seleccionan las células híbridas que se han formado con éxito y se clonan para obtener poblaciones de células idénticas que producen el mismo anticuerpo monoclonal 6) Anticuerpos monoclonales. Los anticuerpos monoclonales se purifican

No obstante, los mAb de origen murino demostraron tener limitaciones en su aplicación como agentes terapéuticos. Esto se debió, en parte, a su corta vida media en la circulación sanguínea y a la inducción de anticuerpos humanos contra anticuerpos murinos. La respuesta inmune contra los anticuerpos de muromonab-CD3 inhibe su unión a CD3 y puede llevar al fracaso terapéutico.⁶ A partir de la experiencia clínica adquirida con el mAb anti-CD3 murino, se evidenció que la respuesta inmunológica del huésped, junto con la ineficiente

farmacocinética de los anticuerpos murinos en seres humanos, constituían obstáculos significativos para lograr una eficacia sostenida en tratamientos a largo plazo.⁷ Además, se han descrito reacciones vasculíticas mediadas por inmunocomplejos y anafilácticas por la presencia de IgE circulante, en pacientes sensibilizados.⁸ Esto impulsó el desarrollo de la producción de mAb quiméricos, es decir, monoclonales con dominios constantes humanos y variables de roedores. El primer mAb quimérico aprobado fue el Abciximab (inhibidor de agregación



plaquetaria) en 1994, seguidos de Rituximab (anti-CD20), Basiliximab (anti-CD25), Cetuximab (Anti-EGFR), Infliximab (Anti TNF α), entre otros.⁴ La “humanización” de los anticuerpos monoclonales ha disminuido, pero no eliminando por completo, el riesgo de inmunogenicidad en comparación con los anticuerpos de ratón.⁹

La siguiente fase de desarrollo se diseñó para generar mAbs “humanizados” mediante la sustitución de secuencias genéticas de roedores por secuencias humanas. (Fig. 2) El primer anticuerpo

monoclonal “humanizado” aprobado fue el daclizumab, en 1997, dirigido contra la subunidad Tac del CD25, receptor de la interleucina 2. Adalimumab fue el primer anticuerpo monoclonal “completamente humano” anti-factor de necrosis tumoral alfa aprobado para el tratamiento de la artritis reumatoidea.^{4,10} La generación de anticuerpos monoclonales terapéuticos “completamente humanos” se hizo posible gracias al desarrollo de plataformas de presentación de fagos o “Phage display” y, más recientemente, mediante plataformas de ratones transgénicos.

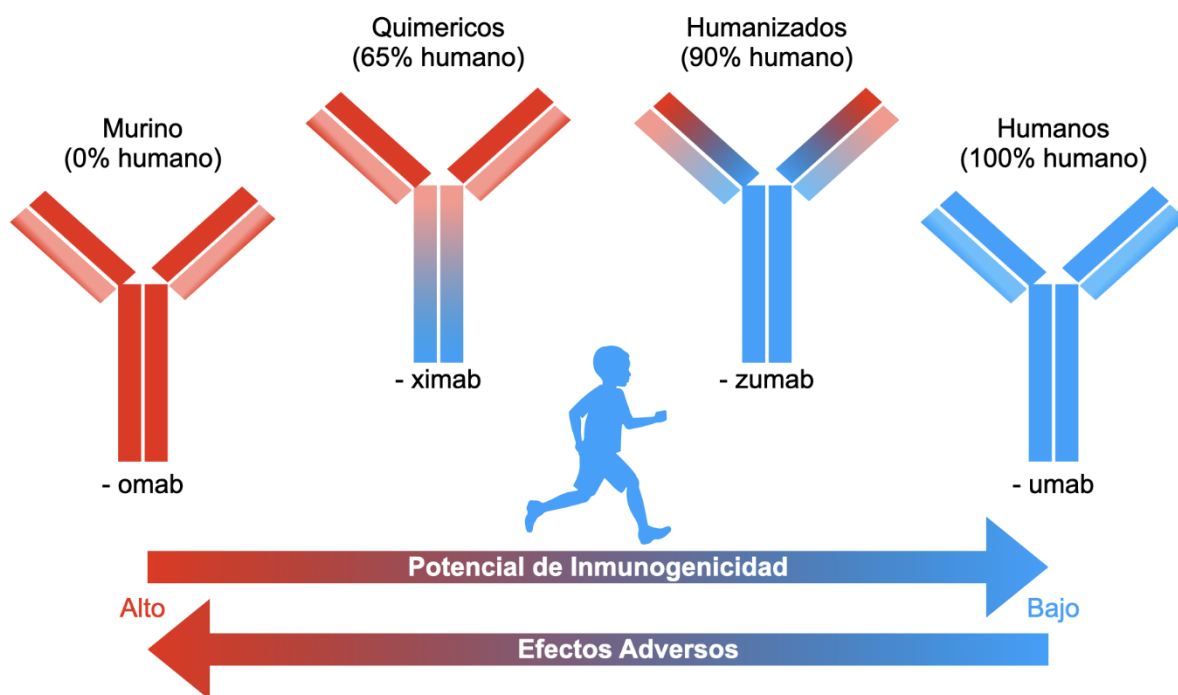


Figura 2: Descripción esquemática de la “humanización” de anticuerpos desde anticuerpos murinos (dominios rojos) hasta anticuerpos completamente humanos (dominios azules) y sus sufijos asociados.

La tecnología de “Phage display” se basa en la capacidad de exponer un ligando (péptido o proteína) en la cápside de un bacteriófago. En 1985, Smith demostró que manipulando el genoma de los fagos con la técnica de ADN recombinante, mediante la fusión del gen del ligando al gen que codifica una proteína de la cápside, se podían obtener partículas con péptidos fusionados a proteínas de su cápside.¹¹ Esta técnica utiliza bacteriófagos filamentosos pertenecientes a la familia del género Inovirus, como el Fd o M13. Estos

bacteriófagos infectan cepas de *Escherichia coli* al unirse al receptor pilus F de la bacteria, mediado por la proteína pIII, y posteriormente se translocan hacia el citoplasma de la célula. Las proteínas de fago más comúnmente utilizadas son la proteína pIII y pVIII. Estos fagos, modificados por ingeniería genética, incorporando a su material genético genes foráneos de interés, logran expresar en su superficie diferentes péptidos o moléculas que antagonizan funciones específicas del sistema inmune con interés terapéutico. El objetivo de esta tecnología es lograr

una molécula con afinidad máxima por otra molécula blanco. Los anticuerpos no son expresados en el fago en forma de una inmunoglobulina entera

sino en forma de fragmentos Fab o fragmentos variables monocatenarios. (Fig 3).¹²⁻¹⁴

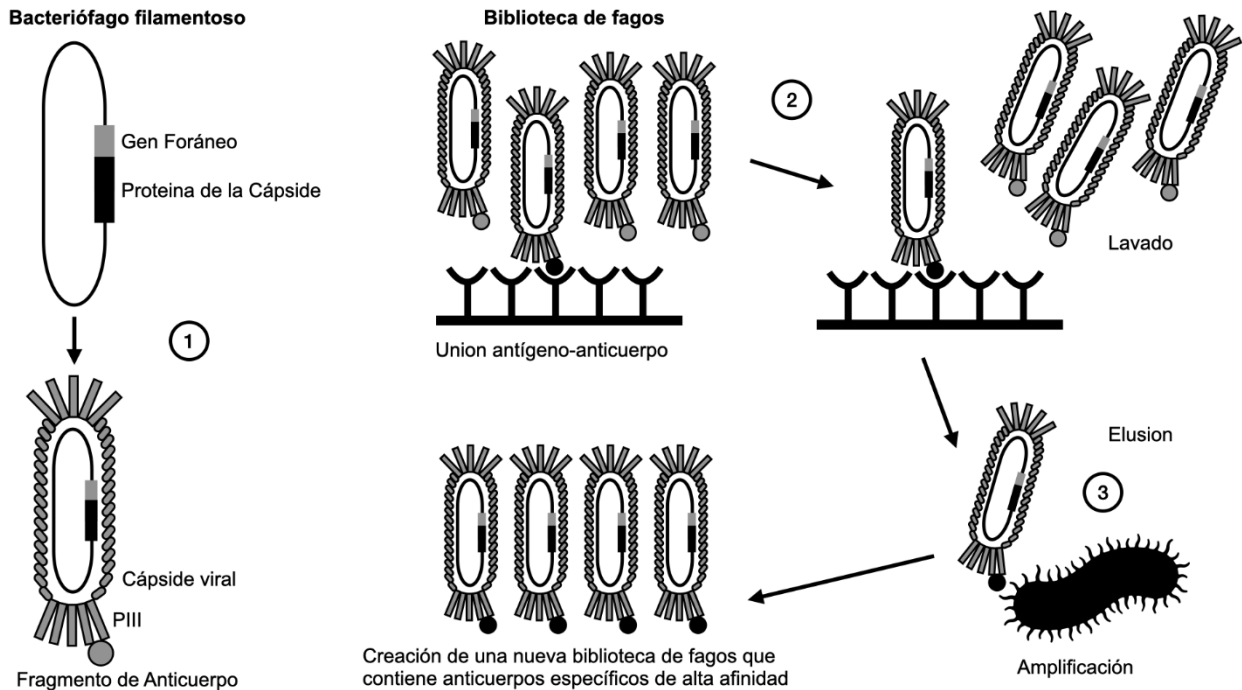


Figura 3: Plataformas de presentación de fagos ("phage display") 1- Inicialmente, se aíslan linfocitos B de donantes humanos, y se extraen y amplifican los genes que codifican las cadenas variables de los anticuerpos de interés, compuestas por cadenas pesadas (VH) y livianas (VL). Estas secuencias genéticas, tras recombinación y randomización, generan todas las combinaciones posibles de VH y VL, siendo luego insertadas en el genoma del bacteriófago, formando así una biblioteca de fagos. 2- "Panning": Los fagos se ponen en contacto con el antígeno de interés inmovilizado en una superficie sólida. Aquellos que se unen con alta afinidad al antígeno se retienen, mientras que los que no se unen son lavados. 3- Los fagos que están unidos al antígeno se eluyen y se utilizan para infectar *Escherichia coli*, amplificando así la cantidad de fagos que exhiben fragmentos de anticuerpos específicos. Estos fragmentos se incorporan al esqueleto estructural del anticuerpo, formando anticuerpos completos.

Por otro lado, el uso de animales genéticamente modificados ha permitido desarrollar nuevos anticuerpos monoclonales "completamente humanos". Esta tecnología se introdujo en 1994 con el desarrollo de dos líneas de ratones transgénicos "HumAb" mouse¹⁵ y "XenoMouse".¹⁶ Se emplean ratones genéticamente modificados mediante técnicas de manipulación genética dirigida,

permitiendo que estos animales sean capaces de sintetizar Igs completamente humanas, con altas afinidades y especificidades de unión al antígeno objetivo.¹⁷⁻¹⁸ Panitumumab, anticuerpo monoclonal inhibidor del receptor del factor de crecimiento epidérmico fue el primer anticuerpo desarrollado con esta tecnología, aprobado por la FDA de Estados Unidos en 2006 (Fig. 4).^{10,19}

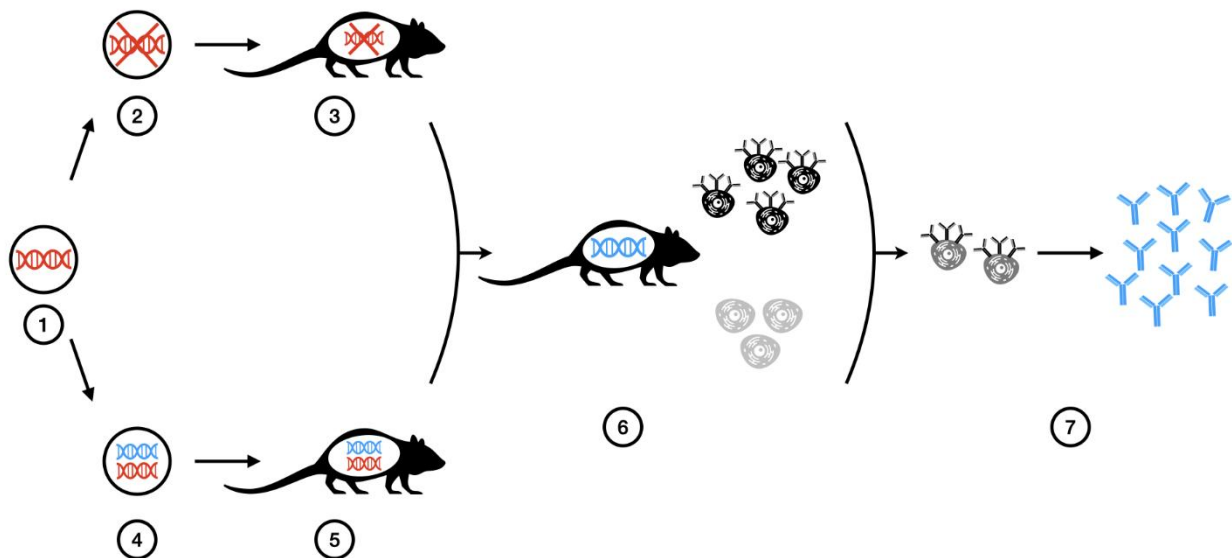


Figura 4: Generación de anticuerpos monoclonales a partir de ratones transgénicos "XenoMouse". 1) célula madre embrionaria de ratón 2) Los loci de los genes de inmunoglobulinas de ratón (cadenas pesadas y ligeras) fueron inactivados en células madre embrionarias mediante la eliminación dirigida de genes 3) Se genera una cepa de ratón incapaz de producir anticuerpos 4) Célula madre embrionaria de ratón en la cual se introdujeron genes de anticuerpos humanos 5) Se logra una cepa de ratón transgénico capaz de producir tanto anticuerpos humanos como de ratón. 6) Los ratones incapaces de producir inmunoglobulina de ratón se cruzan con los ratones transgénicos, lo que resulta en la cepa de "XenoMouse" que expresa anticuerpos completamente humanos y es incapaz de producir anticuerpos de ratón. 7) Las células B productoras de anticuerpos, aisladas del bazo de un "XenoMouse" inmunizado, se utilizan para producir hibridomas. Cada hibridoma puede producir grandes cantidades de anticuerpos completamente humanos

Actualmente se han desarrollado estrategias de desarrollo de anticuerpos monoclonales humanos basados en la amplificación directa de los genes que codifican las regiones VH y VL de células B humanas y su posterior expresión en sistemas de cultivo celular. La ventaja de este método es que permite el aislamiento y la formación de anticuerpos humanos nativos con el emparejamiento natural de VH y VL, lo que no es posible en la tecnología de visualización de fagos y animales transgénicos.²⁰

Mecanismo de acción

Junto con el cáncer, las enfermedades inflamatorias, entre ellas las enfermedades alérgicas

y autoinmunes son el enfoque de las terapias con anticuerpos monoclonales. El mecanismo de acción varía según el objetivo terapéutico. Sin embargo, sus funciones se pueden resumir en tres modos principales de acción: bloqueando factores solubles, actuando sobre receptores celulares específicos o actuando como moduladores de la respuesta inmune.²¹

La capacidad neutralizante de los anticuerpos monoclonales permite disminuir la concentración efectiva de moléculas solubles específicas. En el caso de enfermedades inflamatorias, las terapias basadas en anticuerpos están diseñadas para unirse a citocinas específicas o para bloquear su unión a receptores. Las citocinas asociadas con la inflamación y autoinmunidad



incluyen el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), la mayoría de las interleucinas y de las proteínas del complemento.²²

Los anticuerpos monoclonales también pueden actuar regulando el sistema inmunológico, por ejemplo, dirigiéndose a receptores de la superficie celular, como CD20 y CD4 en células B o T respectivamente. Además, los mAbs pueden ejercer su acción mediante citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos, donde las células responsables del efecto son aquellas que presentan un receptor para la región Fc del anticuerpo. Otro método indirecto por el cual los anticuerpos pueden promover la muerte celular es la citotoxicidad dependiente del complemento, en la cual la unión de los anticuerpos a la célula objetivo activa la cascada del complemento.²³

Absorción

En cuanto a la vía de administración, los mAb se administran generalmente por vía intravenosa. Esta forma de administración permite lograr una disponibilidad sistémica completa, un rápido ingreso de los anticuerpos en la circulación y la obtención de concentraciones farmacológicas elevadas. También es posible su administración por vía subcutánea o intramuscular. No obstante, en la vía extravascular la absorción puede variar según la cantidad de degradación pre-sistémica causada por enzimas proteolíticas. La biodisponibilidad por vía subcutánea es de un 52-80%.²⁴ La absorción sistémica de anticuerpos después de la administración subcutánea o intramuscular ocurre a través del sistema linfático lentamente y las concentraciones plasmáticas máximas de anticuerpos suelen observarse de 1 a 8 días después de la administración.²⁴

La absorción oral de anticuerpos monoclonales está limitada dado que pueden sufrir desnaturalización en el pH ácido del estómago y degradación proteolítica en el estómago e intestino. Además, debido a su gran tamaño molecular y alta polaridad, muestran tasas mínimas de difusión a través del epitelio gastrointestinal. Sin embargo, las

inmunoglobulinas intactas pueden alcanzar la circulación sistémica al cruzar las células epiteliales a través del transporte paracelular o mediante procesos mediados por receptores. Por ejemplo, en niños recién nacidos, la IgG se absorbe eficientemente después de la administración oral. Esta absorción gastrointestinal permite la transmisión de IgG de la leche materna al recién nacido y se da mediante el receptor de IgG, FcRn (receptor Fc del neonato).²⁵ Se ha reportado que FcRn se expresa en una amplia variedad de tejidos en adultos y protege la IgG de la degradación. Este receptor desempeña un rol principal en la biodisponibilidad de los mAb.²⁴⁻²⁶

Distribución

Debido a su elevado peso molecular y naturaleza hidrofílica, la capacidad para difundir a través de las membranas biológicas es escasa. El transporte por convección (ingreso de solutos a través de una membrana impulsado por el paso del agua de un compartimento a otro) es el mecanismo principal de extravasación, ya que más del 98% de los anticuerpos ingresan a los tejidos a través de este proceso y ocurre como resultado del movimiento de fluido desde la sangre hacia el espacio intersticial de los tejidos, que es impulsado principalmente por el gradiente de presión hidrostática entre la sangre y el tejido.²⁶ Otros factores determinantes del transporte por convección comprenden el gradiente de presión osmótica y el diámetro de los poros paracelulares del endotelio vascular.²⁶ El fluido que penetra en los tejidos mediante extravasación regresa al torrente sanguíneo mediante el sistema de circulación linfática. Los vasos linfáticos son mucho más grandes que los poros paracelulares del endotelio vascular, lo que facilita un flujo convectivo de anticuerpos prácticamente sin restricciones a través de la linfa. Debido a las diferencias en la eficiencia de la captación convectiva en los tejidos y la eliminación de anticuerpos a través del sistema linfático, las concentraciones de los mismos en el líquido intersticial de los tejidos suelen ser inferiores a las concentraciones plasmáticas.



La velocidad de eliminación de los anticuerpos del tejido depende principalmente de la depuración por eliminación convectiva y las tasas de catabolismo de los anticuerpos en el propio tejido. Los anticuerpos muestran muy poca distribución en el sistema nervioso central.^{27,28}

Metabolismo y excreción

La excreción renal de estos fármacos es limitada debido a su gran tamaño molecular, lo que dificulta una filtración eficaz a través del glomérulo. La principal vía de eliminación de los anticuerpos monoclonales es a través del proceso de catabolismo intracelular, donde se descomponen en aminoácidos después de ser captados por las células mediante mecanismos de pinocitosis o endocitosis mediada por receptores.²⁴ La endocitosis mediada por receptor es un mecanismo dependiente de la interacción de los dominios de unión Fab del anticuerpo con epítopes específicos presentes en la superficie celular. Esta interacción conduce a la internalización vesicular del anticuerpo para su posterior degradación. Este mecanismo se conoce como "disposición mediada por la diana", y se caracteriza por ser saturable, lo que implica un comportamiento y una cinética no lineal.²⁹ Sin embargo, este mecanismo de disposición mediada por la diana no siempre requiere que el dominio Fab del anticuerpo se una a un receptor en la superficie celular. En algunos casos, sustancias solubles pueden unirse a dos o más anticuerpos, formando grandes complejos que pueden ser eliminados mediante fagocitosis.

Además, la endocitosis mediada por receptor también puede ocurrir a través de los receptores Fcγ²⁵, y los complejos formados por IgG y estos receptores (IgG-FcγR) tienen la capacidad de desencadenar la endocitosis y el posterior catabolismo del anticuerpo.²⁶

La pinocitosis es una endocitosis de fase fluida inespecífica que no discrimina que proteínas son capturadas y sometidas a degradación lisosomal. Sin embargo, la IgG se diferencia de la mayoría de las proteínas debido a un mecanismo especial de

reciclaje. Cuando la IgG ingresa al entorno ácido de los endosomas celulares puede unirse a través de su fragmento Fc al receptor FcRn, descrito por Brambell.³⁰ La unión a FcRn protege a la IgG de la degradación intracelular, permitiendo que se libere a la sangre o al espacio intersticial. Aquella IgG que no se une a FcRn se somete a la degradación proteolítica en el lisosoma. Se ha demostrado que la vida media sérica de los anticuerpos IgG está directamente relacionada con su afinidad de unión al FcRn.³¹

Además, la expresión de FcRn también se observa en células epiteliales glomerulares renales humanas, lo que sugiere que FcRn tenga un papel significativo en la reabsorción de IgG que ha sido filtrada, contribuyendo así a reducir la importancia de la excreción urinaria como una vía de eliminación primaria para la IgG. La afinidad de la IgG por FcRn es específica de la especie. La baja afinidad del FcRn humano por la IgG de ratón ayuda a explicar la rápida eliminación de mAbs murinos en humanos, con una vida media de aproximadamente 1–2 días. Las vidas medias de los anticuerpos monoclonales de IgG aumentan conforme se "humanizan".^{24,26,28}

Utilidad clínica en enfermedades alérgicas

Dentro del grupo de las enfermedades inflamatorias, las enfermedades de etiología alérgica son un blanco relevante para el desarrollo de anticuerpos monoclonales. Los avances en la comprensión de los mecanismos fisiopatológicos involucrados en las enfermedades alérgicas y respiratorias han llevado a la posibilidad de una terapia más dirigida dentro de la denominada "medicina de precisión". Esta, reconoce que, incluso en pacientes con presentaciones clínicas similares de una enfermedad, los mecanismos fisiopatológicos subyacentes pueden ser diversos, lo que genera diferentes fenotipos y endotipos de una misma enfermedad.³²



Asma

En la actualidad, los pacientes que presentan asma alérgica moderada a grave pueden ser tratados utilizando diversos anticuerpos monoclonales direccionados a citocinas inflamatorias claves implicadas en la patogénesis de esta enfermedad. Sin embargo, el término asma engloba diferentes endotipos. El eje principal de división se refiere al tipo de inflamación, es decir, la inflamación de tipo 2 (T2 alto) y la inflamación no tipo 2 (o T2 bajo).³³ El mayor avance en terapia con anticuerpos monoclonales ha emergido para el tratamiento del fenotipo T2 alto, principalmente alérgico. Los datos clínicos existentes sobre anti-IgE, anti-IL-5, anti-IL-4-IL-13 así como anticuerpos dirigidos contra la linfopoyetina estromal tímica (TSLP) y otras vías inmunológicas indican que estas terapias generan tasas reducidas de exacerbación, una mejoría en la función pulmonar, un mayor control del asma y una mejor calidad de vida.^{34,35}

Así como disponemos en la actualidad de un gran abanico de opciones terapéuticas con anticuerpos monoclonales para el tratamiento del asma T2 alto o eosinofílico, para el tratamiento del asma con un perfil T2 bajo las opciones con mAbs son más limitadas y los resultados no son tan alentadores. En esta variante se describe con frecuencia un aumento de los neutrófilos en el esputo y una activación de la vía de señalización de la interleucina-17 (IL-17). Los agentes biológicos que se espera funcionen mejor en pacientes con el fenotipo neutrofílico son aquellos que bloquean las citocinas IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-17 e IL-23.³⁶ No obstante, no se ha establecido con certeza si la IL-17 es causal de la patología o si responde al daño epitelial o a la colonización bacteriana de las vías respiratorias.³⁷

El mayor ensayo clínico llevado a cabo con un anticuerpo monoclonal anti-receptor de IL-17, el brodalumab, no mostró mejoría en los síntomas ni en la función pulmonar³⁸ al igual que el anticuerpo anti-IL-23, el risankizumab, que bloquea la diferenciación de las células Th17.³⁹ Existe una necesidad no satisfecha de desarrollar nuevos tratamientos para pacientes con asma neutrofílica, especialmente aquellos con enfermedad grave.

Urticaria crónica idiopática

La urticaria crónica idiopática, se define como la urticaria presente durante al menos 6 semanas de origen no determinable. En esta entidad, el infiltrado celular en su mayoría consiste en eosinófilos, monocitos, basófilos y linfocitos T con un perfil Th2, que dependen de moléculas como la TSLP, IL-33, IL-4, IL-13 y el receptor de prostaglandina D2 CRTH2 por lo que, se considera razonable el uso de anticuerpos monoclonales dirigidos a estas moléculas.⁴⁰ Omalizumab es el primer y único anticuerpo monoclonal humanizado IgG1 anti-IgE aprobado en 2014 por la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) para el tratamiento de la urticaria crónica idiopática. Este biológico se une de forma específica a la inmunoglobulina IgE. La justificación de su uso se basa en el papel clave de la IgE y su receptor de alta afinidad, Fc ϵ RI, en la degranulación de los mastocitos de la piel.⁴¹ Existen ensayos prometedores con dupilumab⁴², mepolizumab⁴³ y benralizumab.⁴⁴

Dermatitis atópica

La dermatitis atópica es una enfermedad inflamatoria crónica de la piel, cuyo principal síntoma es el prurito de intensidad variable. La fisiopatología de la dermatitis atópica es compleja y multifactorial, se entrelazan factores genéticos, defectos en la barrera epidérmica, una respuesta inmunológica alterada y un desequilibrio en el microbioma de la piel. Entre los factores inmunológicos involucrados se ha evidenciado una activación de las células linfoides innatas tipo 2 (ILC2), conocidas por su capacidad para secretar citoquinas proalérgicas moduladoras de la respuesta inmune y proinflamatorias, como IL-4, IL-5, IL-9 e IL-13.⁴⁵ A su vez, los factores implicados en la inflamación de la epidermis, estimula a los queratinocitos a liberar alarminas como TSLP, IL-25 e IL-33 promoviendo además la respuesta inmunológica mediada por Th2.

La quimiotaxis de los linfocitos Th1 y el aumento en la producción de las citoquinas IL-2, IL-



12, TNF α e INF ocurrían durante la fase crónica de la enfermedad con aumento de la respuesta de Th1 e intensificación las respuestas de Th2 y Th22.⁴⁶

La única terapia biológica aprobada en la actualidad en Argentina para los pacientes con dermatitis atópica moderada-grave es dupilumab que tiene como blanco la subunidad del receptor alfa de la IL-4 que bloquea la señalización tanto de la IL-4 como de la IL-13.⁴⁷ En fases de desarrollo se encuentran actualmente otros biológicos dirigidos a IL-13, IL-31, IL-33, OX40, linfopoyetina estromal tímica e inhibidores de la JAK quinasa ⁴⁸

En la tabla 1 se exponen los principales mAbs aprobados y en fase III en Argentina para uso en enfermedades alérgicas.

Rinosinusitis crónica alérgica y poliposis nasal

La patogénesis de la rinitis alérgica involucra un proceso que abarca la sensibilización a alérgenos, la generación de IgE específica, el reclutamiento de células inflamatorias y la desgranulación mastocitaria. Se ha propuesto que los aeroalergenos, al entrar en contacto con la mucosa nasal, inducen la generación de citocinas derivadas de las células epiteliales, como el TSLP, IL-25 e IL-33 que median la activación de las células linfoides innata, particularmente la ILC-2 con liberación de IL-4, IL-5 e IL-13. Los alérgenos también son captados por las células presentadoras de antígenos que inducen la diferenciación de linfocitos T hacia un perfil TH2, induciendo la producción de IgE.⁴⁹

Otra patología nasal relacionada, pero distinta, que implica un patrón de citocinas TH2 de inflamación es la rinosinusitis crónica con poliposis nasal. Esta es una enfermedad heterogénea que requiere abordajes tanto médicos como quirúrgicos en su tratamiento. La inflamación eosinofílica y la liberación de mediadores tóxicos impulsados por un aumento en la expresión de IL-5 y eotaxina desempeñan un papel crucial en el mecanismo del desarrollo de los pólipos nasales. Están aprobados para su uso en pacientes con poliposis nasal crónica con rinosinusitis los biológicos que se dirigen al receptor de IL-4 (dupilumab), a la IgE (omalizumab) y a IL-5 (mepolizumab, reslizumab y benralizumab)⁵⁰


TABLA 1. Anticuerpos monoclonales disponibles en Argentina para su uso en enfermedades alérgicas.

Anticuerpo	Nombre comercial /Laboratorio	Target	tecnología	Indicación	Efectos biológicos
Omalizumab	Xolair/ Novartis Pharmaceuticals Corp	IgE	Hybridoma - Anticuerpo monoclonal humanizado IgG1 Producido en células ováricas de hámster chino mediante tecnología de ADN recombinante.	-Asma alérgica persistente moderada o severa en pacientes ≥ 6 años - Tratamiento de adultos ≥ 18 años afectados de pólipos nasales -Urticaria crónica espontánea en pacientes ≥ 12 años	↓ Reducción de la IgE total circulante Down-regulación de los receptores FcεRI en basófilos, mastocitos y células dendríticas.
Mepolizumab	Nucala / GlaxoSmithKline	IL-5	Hybridoma - Anticuerpo monoclonal humanizado IgG1. Producido en células ováricas de hámster chino mediante tecnología de ADN recombinante.	-Pacientes ≥ 6 años con asma grave eosinofílica -Pacientes adultos con granulomatosis eosinofílica con poliangéitis *Aprobado por la FDA -síndrome hipereosinofílico (HES) durante ≥ 6 meses sin una causa secundaria no hematológica identificable ≥ 12 años -Rinosinusitis crónica con poliposis nasal ≥ 18 años	Bloqueo de la unión de IL-5/IL-5R en eosinófilos ↓ Eosinófilos en sangre ↓ Eosinófilos en esputo
Benralizumab	Fasenra/ AstraZeneca	IL-5Rα	Hybridoma - Anticuerpo monoclonal humanizado IgG1. Producido en células ováricas de hámster chino mediante tecnología de ADN recombinante.	-Pacientes ≥ 12 años con asma eosinofílica grave.	↓ Eosinófilos y basófilos a través de la citotoxicidad mediada por células dependiente de anticuerpos
Dupilumab	Dupixent/ Sanofi	IL-4Rα	Transgenic mice - IgG4 humana	-Pacientes ≥ 6 años con asma grave e inflamación de tipo 2. -Dermatitis atópica grave en pacientes ≥ 6 meses de edad -Rinosinusitis crónica con poliposis nasal ≥ 18 años - Esofagitis eosinofílica en adultos y adolescentes ≥ 12 años - Pacientes adultos con prurigo nodular ≥ 18 años	Bloqueo de la unión de IL-4/IL-4Rα Bloqueo de la unión de IL-13/IL-4Rα
En fase III de investigación en Argentina - Aprobados por la FDA (Administración de Alimentos y Medicamentos)					
Reslizumab	Cinqair-Cinqaer/ TEVA	IL-5	Hybridoma- Anticuerpo monoclonal humanizado IgG4. Producido en células de mieloma de ratón mediante tecnología de DNA recombinante.	Asma con fenotipo eosinofílico grave en pacientes ≥ 18 años	Bloqueo de la unión de IL-5/IL-5R ↓ Eosinófilos circulantes ↓ Eosinófilos en el esputo
Tezepelumab	Tezspire/ AstraZeneca	TSLP	Hybridoma-Producido en células de ovario de hámster chino mediante tecnología de ADN recombinante - IgG2 humana	Asma grave en pacientes ≥ 12 años	Bloqueo de la unión de TSLP con su receptor
Tralokinumab	Adtralza, Adbry/ LEO Pharma A/S	IL-13	Phage display- Anticuerpo monoclonal humano IgG4	Dermatitis atópica de moderada a grave ≥ 12 años	Bloqueo de la unión de IL-13 con el receptor IL-13Rα1/IL-4Rα.

*Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica de la República Argentina. Disponible en <https://www.argentina.gob.ar/anmat>. [última consulta: 17 de noviembre de 2024].



Conclusión

La mejor comprensión de los mecanismos inmunológicos de las enfermedades alérgicas y el avance en la ingeniería de anticuerpos nos ha permitido el desarrollo de nuevas terapias biológicas para el tratamiento de trastornos inflamatorios y alérgicos graves. La indicación de los anticuerpos monoclonales disponibles debe realizarse bajo rigurosas pautas de selección de pacientes, con administración constante y con adecuada periodicidad.

En la actualidad disponemos de biológicos mayoritariamente dirigidos al perfil de endotipo T2. En el futuro necesitamos nuevos desarrollos de moléculas que tengan como blanco otras vías más allá de las citoquinas TH2 convencionales, así como establecer criterios precisos de remisión de las enfermedades alérgicas que nos permitan protocolizar, si es posible, cómo y cuándo reducir o suspender la terapia con biológicos.

Bibliografía

1. Winau F, Winau R. Emil von Behring and serum therapy. *Microbes Infect.* 2002;4(2):185-8. doi: 10.1016/s1286-4579(01)01526-x.
2. Porter RR. Chemical structure of gamma-globulin and antibodies. *Br Med Bull* 1963; 19:197-201. doi: 10.1093/oxfordjournals.bmb.a070056.
3. Köhler G, Milstein C. Continuous cultures of fused cells secreting antibody of predefined specificity. *Nature.* 1975 ;256(5517):495-7. doi: 10.1038/256495a0.
4. Beck A, Wurch T, Bailly C, Corvaia N. Strategies and challenges for the next generation of therapeutic antibodies. *Nat Rev Immunol.* 2010 May;10(5):345-52. doi: 10.1038/nri2747.
5. Todd PA, Brogden RN. Muromonab CD3. A review of its pharmacology and therapeutic potential. *Drugs* 1989 ;37(6):871-99. doi: 10.2165/00003495-198937060-00004.
6. Khazaeli MB, Conry RM, LoBuglio AF. Human immune response to monoclonal antibodies. *J Immunother Emphasis Tumor Immunol* 1994;15(1):42-52. doi: 10.1097/00002371-199401000-00006
7. Jaffers GJ, Fuller TC, Cosimi AB, Russell PS, Winn HJ, Colvin RB. Monoclonal antibody therapy. Anti-idiotypic and non-anti-idiotypic antibodies to OKT3 arising despite intense immunosuppression. *Transplantation.* 1986 May;41(5):572-8. doi: 10.1097/00007890-198605000-00004.
8. Abramowicz D, Crusiaux A, Goldman M. Anaphylactic shock after retreatment with OKT3 monoclonal antibody. *N Engl J Med* 1992;327(10):736. doi: 10.1056/NEJM199209033271018.
9. Hwang WY, Foote J. Immunogenicity of engineered antibodies. *Methods.* 2005;36(1):3-10. doi: 10.1016/j.ymeth.2005.01.001.
10. Lu RM, Hwang YC, Liu IJ, Lee CC, Tsai HZ, Li HJ, Wu HC. Development of therapeutic antibodies for the treatment of diseases. *J Biomed Sci.* 2020 Jan 2;27(1):1. doi: 10.1186/s12929-019-0592-z.
11. Smith GP. Filamentous fusion phage: novel expression vectors that display cloned antigens on the virion surface. *Science* 1985;228(4705):1315-7. doi: 10.1126/science.4001944.
12. Alfaleh MA, Alsaab HO, Mahmoud AB, Alkayyal AA, Jones ML, Mahler SM, Hashem AM. Phage display derived monoclonal antibodies: From bench to



- bedside. *Front Immunol* 2020; 11:1986. doi: 10.3389/fimmu.2020.01986.
13. de Marco A. Mechanisms underlying the efficacy and safety of IgG, antibody fragments, and design immune biologics. *J Allergy Clin Immunol*. 2023 Aug;152(2):347-349. doi: 10.1016/j.jaci.2023.01.009.
 14. Nur A, Schubert M, Lai JY, Hust M, Choong YS, Isa WYHW, Lim TS. Antibody Phage Display. *Methods Mol Biol*. 2023;2702:3-12. doi: 10.1007/978-1-0716-3381-6_1.
 15. Lonberg N, Taylor LD, Harding FA, Trounstine M, Higgins KM, Schramm SR, Kuo CC, Mashayekh R, Wymore K, McCabe JG, et al. Antigen-specific human antibodies from mice comprising four distinct genetic modifications. *Nature*. 1994 Apr 28;368(6474):856-9. doi: 10.1038/368856a0.
 16. Green LL, Hardy MC, Maynard-Currie CE, Tsuda H, Louie DM, Mendez MJ, Abderrahim H, Noguchi M, Smith DH, Zeng Y, David NE, Sasai H, Garza D, Brenner DG, Hales JF, McGuinness RP, Capon DJ, Klapholz S, Jakobovits A. Antigen-specific human monoclonal antibodies from mice engineered with human Ig heavy and light chain YACs. *Nat Genet*. 1994 May;7(1):13-21. doi: 10.1038/ng0594-13.
 17. Green LL. Antibody engineering via genetic engineering of the mouse: XenoMouse strains are a vehicle for the facile generation of therapeutic human monoclonal antibodies. *J Immunol Methods*. 1999 Dec 10;231(1-2):11-23. doi: 10.1016/s0022-1759(99)00137-4.
 18. Mompó SM, González-Fernández Á. Antigen-specific human monoclonal antibodies from transgenic mice. *Methods Mol Biol* 2019;1904:253-291. doi: 10.1007/978-1-4939-8958-4_11.
 19. Jakobovits A, Amado RG, Yang X, Roskos L, Schwab G. From XenoMouse technology to panitumumab, the first fully human antibody product from transgenic mice. *Nat Biotechnol*. 2007 Oct;25(10):1134-43. doi: 10.1038/nbt1337.
 20. Pirkalkhoran S, Grabowska WR, Kashkoli HH, Mirhassani R, Guiliano D, Dolphin C, Khalili H. Bioengineering of Antibody Fragments: Challenges and Opportunities. *Bioengineering (Basel)*. 2023 Jan 17;10(2):122. doi: 10.3390/bioengineering10020122.
 21. Wang Z, Wang G, Lu H, Li H, Tang M, Tong A. Development of therapeutic antibodies for the treatment of diseases. *Mol Biomed* 2022;3(1):35. doi: 10.1186/s43556-022-00100-4.
 22. Brekke OH, Sandlie I. Therapeutic antibodies for human diseases at the dawn of the twenty-first century. *Nat Rev Drug Discov* 2003 ;2(1):52-62. doi: 10.1038/nrd984. Erratum in: *Nat Rev Drug Discov*. 2003 Mar;2(3):240.
 23. Foltz IN, Karow M, Wasserman SM. Evolution and emergence of therapeutic monoclonal antibodies: what cardiologists need to know. *Circulation* 2013;127(22):2222-30. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.
 24. Lobo ED, Hansen RJ, Balthasar JP. Antibody pharmacokinetics and pharmacodynamics. *J Pharm Sci*. 2004;93(11):2645-68. doi: 10.1002/jps.20178
 25. Lozano NA, Lozano A, Marini V, Saranz RJ, Blumberg RS, Baker K, Agresta MF, Ponzio MF. Expression of FcRn receptor in placental tissue and its relationship with IgG levels in term and preterm newborns. *Am J Reprod Immunol*. 2018 Sep;80(3):e12972. doi: 10.1111/aji.12972.
 26. Wang W, Wang EQ, Balthasar JP. Monoclonal antibody pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Clin Pharmacol Ther* 2008 ;84(5):548-58. doi: 10.1038/clpt.2008.170.
 27. Dostalek M, Gardner I, Gurbaxani BM, Rose RH, Chetty M. Pharmacokinetics, pharmacodynamics and physiologically-based pharmacokinetic modelling of monoclonal antibodies. *Clin*



- Pharmacokinet. 2013 Feb;52(2):83-124. doi: 10.1007/s40262-012-0027-4.
28. Castelli MS, McGonigle P, Hornby PJ. The pharmacology and therapeutic applications of monoclonal antibodies. *Pharmacol Res Perspect* 2019 ;7(6):e00535. doi: 10.1002/prp2.535.
 29. An G. Concept of Pharmacologic Target-Mediated Drug Disposition in Large-Molecule and Small-Molecule Compounds. *J Clin Pharmacol*. 2020 Feb;60(2):149-163. doi: 10.1002/jcph.1545.
 30. Junghans RP. Finally! The Brambell receptor (FcRB). Mediator of transmission of immunity and protection from catabolism for IgG. *Immunol Res* 1997;16(1):29-57. doi: 10.1007/BF02786322. Erratum in: *Immunol Res* 1997;16(2):215.
 31. Garg A, Balthasar JP. Physiologically-based pharmacokinetic (PBPK) model to predict IgG tissue kinetics in wild-type and FcRn-knockout mice. *J Pharmacokinet Pharmacodyn* 2007; 34(5):687-709. doi: 10.1007/s10928-007-9065-1.
 32. Muraro A, Lemanske RF Jr, Hellings PW, Akdis CA, Bieber T, Casale TB, Jutel M, Ong PY, Poulsen LK, Schmid-Grendelmeier P, Simon HU, Seys SF, Agache I. 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 May;137(5):1347-58. doi: 10.1016/j.jaci.2016.03.010.
 33. Kuruvilla ME, Lee FE, Lee GB. Understanding asthma phenotypes, endotypes, and mechanisms of disease. *Clin Rev Allergy Immunol* 2019 ;56(2):219-233. doi: 10.1007/s12016-018-8712-1.
 34. Durán González A, Saranz RJ, Lozano NA, Alegre G, Robredo P, Visconti P, Lozano A. Estado actual del uso de medicamentos biológicos en asma grave. *Rev Methodo* 2020;5(2):63-69. doi: 10.22529/me.2020.5(2)05
 35. Nagase H, Suzukawa M, Oishi K, Matsunaga K. Biologics for severe asthma: The real-world evidence, effectiveness of switching, and prediction factors for the efficacy. *Allergol Int*. 2023 Jan;72(1):11-23. doi: 10.1016/j.alit.2022.11.008.
 36. Hinks TSC, Levine SJ, Brusselle GG. Treatment options in type-2 low asthma. *Eur Respir J* 2021;57(1):2000528. doi: 10.1183/13993003.00528-2020.
 37. Hynes GM, Hinks TSC. The role of interleukin-17 in asthma: a protective response? *ERJ Open Res* 2020 ;6(2):00364-2019. doi: 10.1183/23120541.00364-2019.
 38. Busse WW, Holgate S, Kerwin E, Chon Y, Feng J, Lin J, Lin SL. 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 Dec 1;188(11):1294-302. doi: 10.1164/rccm.201212-2318OC.
 39. Brightling CE, Nair P, Cousins DJ, Louis R, Singh D. Risankizumab in Severe Asthma - A Phase 2a, Placebo-Controlled Trial. *N Engl J Med*. 2021 Oct 28;385(18):1669-1679. doi: 10.1056/NEJMoa2030880.
 40. Maurer M, Khan DA, Elieh Ali Komi D, Kaplan AP. Biologics for the Use in Chronic Spontaneous Urticaria: When and Which. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2021 Mar;9(3):1067-1078. doi: 10.1016/j.jaip.2020.11.043.
 41. Kaplan A, Lebowitz M, Giménez-Arnau AM, Hide M, Armstrong AW, Maurer M. Chronic spontaneous urticaria: Focus on pathophysiology to unlock treatment advances. *Allergy*. 2023 Feb;78(2):389-401. doi: 10.1111/all.15603.
 42. Muñoz-Bellido FJ, Moreno E, Dávila I. Dupilumab: A review of present indications and off-label uses. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2022;32(2):97-115. doi: 10.18176/jiaci.0682.
 43. Magerl M, Terhorst D, Metz M, Altrichter S, Zuberbier T, Maurer M, Bergmann KC.



- Benefit of mepolizumab treatment in a patient with chronic spontaneous urticaria. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2018 Apr;16(4):477-478. doi: 10.1111/ddg.13481
44. Bernstein JA, Singh U, Rao MB, Berendts K, Zhang X, Mutasim D. Benralizumab for Chronic Spontaneous Urticaria. *N Engl J Med.* 2020 Oct 1;383(14):1389-1391. doi: 10.1056/NEJMc2016395.
 45. Bartemes KR, Kita H. Roles of innate lymphoid cells (ILCs) in allergic diseases: The 10-year anniversary for ILC2s. *J Allergy Clin Immunol* 2021;147:1531-47. Doi: 10.1016/j.jaci.2021.03.015.
 46. Sroka-Tomaszewska J, Trzeciak M. Molecular mechanisms of atopic dermatitis pathogenesis. *Int J Mol Sci* 2021;22(8):4130. doi: 10.3390/ijms22084130.
 47. Xu Y, Guo L, Li Z, Wu S, Jiang X. Efficacy and safety profile of dupilumab for the treatment of atopic dermatitis in children and adolescents: A systematic review and meta-analysis. *Pediatr Dermatol.* 2023 Sep-Oct;40(5):841-850. doi: 10.1111/pde.15398
 48. Butala S, Paller AS. Biologics in the management of childhood atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2023; 151(3):681-685. doi: 10.1016/j.jaci.2023.01.010.
 49. Pelaia C, Pelaia G, Maglio A, Tinello C, Gallelli L, Lombardo N, Terracciano R, Vatrella A. Pathobiology of Type 2 Inflammation in Asthma and Nasal Polyposis. *J Clin Med.* 2023 May 9;12(10):3371. doi: 10.3390/jcm12103371.
 50. Mandl HK, Miller JE, Beswick DM. Current and novel biologic therapies for patients with asthma and nasal polyps. *Otolaryngol Clin North Am.* 2023:S0030-6665(23)00153-6. doi: 10.1016/j.otc.2023.08.006.



Conflicto de interés:

Ninguno.

Limitaciones de responsabilidad

La responsabilidad de esta publicación es de los autores.

Fuentes de apoyo

No posee.

Originalidad

Este artículo es original y no ha sido enviado para su publicación a otro medio de difusión científica en forma completa ni parcialmente.

Cesión de derechos

Quienes participaron en la elaboración de este artículo, ceden los derechos de autor a la Universidad Nacional de Córdoba para publicar en la Revista de la Facultad de Ciencias Médicas de Córdoba y realizar las traducciones necesarias al idioma inglés.

Contribución de los autores

Quienes participaron en la elaboración de este artículo, han trabajado en la concepción del diseño, recolección de la información y elaboración del manuscrito, haciéndose públicamente responsables de su contenido y aprobando su versión final.