



UNIVERSIDAD
NACIONAL
DE COLOMBIA

Niveles de TSLP y control de la enfermedad en el paciente con diagnóstico de asma, Revisión sistemática y metaanálisis

Oscar Javier Ramírez Camacho

Universidad Nacional de Colombia
Facultad de Medicina, Departamento de Microbiología
Maestría en Inmunología
Bogotá, Colombia

Niveles de TSLP y control de la enfermedad en el paciente con diagnóstico de asma, Revisión sistemática y metaanálisis.

2021

Niveles de TSLP y control de la enfermedad en el paciente con diagnóstico de asma, Revisión sistemática y metaanálisis

Oscar Javier Ramírez Camacho

Tesis o trabajo de investigación presentada(o) como requisito parcial para optar al título
de:

Inmunólogo

Directora

Dra. María del Pilar Montilla Velásquez

Medica, Pediatra, Magister en Epidemiología clínica

Codirectora

Dra. Sandra Patricia Henao

Bacterióloga, Maestría en Microbiología

Línea de investigaciones

Universidad Nacional de Colombia
Facultad de Medicina, Departamento de Microbiología
Maestría en Inmunología
Bogotá, Colombia

Glosario

TSLP: Linfoyocina del estroma Timico

CLI: Células linfoides innatas

VEF1/CVF Volumen espiratorio forzado en el primer segundo / capacidad vital funcional

PEF Pico espiratorio forzado

VEF₁: Volumen espiratorio forzado en el primer segundo

Th2: Linfocitos *T helper* Tipo 2

Th17: Linfocitos *T helper* 17

Th1: Linfocitos *T helper* 1

Ltreg: Linfocitos T reguladores

IL: Interleucina

IgE: Inmunoglobulina E

CCR: C-C quimocinas

GM-CSF: Factor estimulador de colonias granulocitos-macrófagos

CD: Cluster de diferenciación

HDM: Moléculas de polvo casero

GINA: Iniciativa global para asma

ATS: sociedad torácica americana

Resumen

Introducción: El asma es una enfermedad heterogénea, caracterizada por inflamación crónica de la vía aérea, con síntomas respiratorios variables relacionados con limitación al flujo aérea. En el asma con inflamación tipo 2, las células epiteliales estimulan a las células dendríticas y a otros grupos celulares como las células linfoides innatas (CLI), mediante unas citoquinas denominadas “alarminas”, que polarizan la respuesta inmune hacia este tipo de inflamación en el pulmón, una de estas citoquinas es la linfopoyetina del estroma tímico (*TSLP*) por sus siglas en inglés, la cual está implicada en la fisiopatología del asma. Se ha evidenciado en varios estudios que altos niveles de esta citoquina se relacionan con pobre control de la enfermedad.

Objetivo: Evaluar los niveles de TSLP y control de la enfermedad en el paciente con diagnóstico de asma.

Métodos de búsqueda: Se realizó una búsqueda con una fecha de corte para el 6 julio de 2020, en las bases de datos MEDLINE/Pubmed, EMBASE, CENTRAL, LILACS, *Clinical trials.gov* y open grey.

Criterios de selección: Se incluyeron estudios observacionales analíticos de tipo casos y controles, prospectivos y retrospectivos y ensayos clínicos controlados aleatorizados. Se incluyeron estudios que compararan los niveles de TSLP en pacientes con asma y personas sanas, y entre los grupos de severidad de la enfermedad en cualquier muestra analizada.

Recolección de datos y análisis: Dos revisores identificaron los criterios de inclusión de los estudios de manera independientemente, con revisión por título, resumen y texto completo. Se realizó la extracción de los datos, evaluación de riesgo de sesgo y metaanálisis a través del método de varianza inversa medias estandarizadas con pesos obtenidos a través del métodos de efectos aleatorios. Se realizó un gráfico de albatros para la correlación de los niveles de TSLP y volumen espiratorio forzado en el primer segundo (VEF_1).

Resultados principales: 31 estudios (2709 participantes) cumplieron los criterios de selección de los cuales 29 se incluyeron en el metaanálisis. Se analizaron los

niveles de TSLP en pacientes asmáticos y controles según la muestra obtenida y la severidad de la enfermedad. Se encontró evidencia de mayores niveles de TSLP en pacientes con asma respecto a controles (2.76 SMD IC 95% 1.99-3.53), y mayores niveles en paciente con asma moderada-severa respecto a asma leve (0.81 SMD IC 95% 0.58-1.04). Se encontró correlación negativa entre los niveles de TSLP y el VEF₁.

Conclusión: Basados en los hallazgos de los estudios incluidos en esta revisión, se considera que existe evidencia suficiente para afirmar que los niveles de TSLP son mayores en pacientes con asma y que estos se incrementan conforme la severidad de la enfermedad. Se encontró también que los niveles de TSLP se correlacionan de manera negativa con el VEF₁.

Palabras claves: TSLP: Linfoyocina del estroma tímico, CLI: Células linfoides innatas, VEF₁/CVF Volumen espiratorio forzado en el primer segundo / capacidad vital funcional, Asma, Th2: Linfocitos *T helper* Tipo 2.

Abstract

TSLP levels and disease control in patients diagnosed with asthma. Systematic review and meta-analysis.

Introduction: Asthma is a heterogeneous disease, characterized by chronic inflammation of the airway, with variable respiratory symptoms related to airflow limitation. In asthma with type 2 inflammation, epithelial cells stimulate dendritic cells and other cell groups such as innate lymphoid cells (ILC), through cytokines called "alarmins", which polarize the immune response towards this type of inflammation in the lung, one of these cytokines is thymic stromal lymphopoietin (TSLP), which is involved in the pathophysiology of asthma. Several studies have shown that high levels of this cytokine are related to poor disease control.

Objective: To evaluate the levels of TSLP and disease control in patients diagnosed with asthma.

Search methods: A search was conducted with a cut-off date of July 6, 2020, in the MEDLINE/Pubmed, EMBASE, CENTRAL, LILACS, Clinical trials.gov, and open gray databases.

Selection criteria: Prospective and retrospective case-control analytical observational studies and controlled clinical trials were included, randomized. Studies were included that compared TSLP levels in patients with asthma and healthy people, and between disease severity groups in any sample analyzed.

Data collection and analysis: Two reviewers independently identified study inclusion criteria, reviewing by title, abstract, and full text. Data extraction, risk of bias assessment, and meta-analysis were performed using the standardized mean inverse variance method with weights obtained using the random effects method. An albatross plot was made for the correlation of TSLP levels and forced expiratory volume in one second (FEV₁).

Main results: 31 studies (2709 participants) met the selection criteria of which 29 were included in the meta-analysis. TSLP levels were analyzed in asthmatic patients and controls according to the sample obtained and the severity of the disease. Evidence of higher levels of TSLP was found in patients with asthma compared to controls (2.76 SMD CI 95% 1.99-3.53), and higher levels in patients with moderate-severe asthma compared to mild asthma (0.81 SMD CI 95% 0.58-1.04). . A negative correlation was found between TSLP levels and FEV₁.

Conclusion: Based on the findings of the studies included in this review, it is considered that there is sufficient evidence to affirm that TSLP levels are higher in patients with asthma and that they increase with the severity of the disease. TSLP levels were also found to be negatively correlated with FEV₁.

Keywords: TSLP: Thymic stromal lipopoinetin, ILC: Innate lymphoid cells, FEV₁/FVC Forced expiratory volume in 1 second / functional vital capacity, Asthma, Th2: Type 2 helper T lymphocytes.

Introducción

- **Descripción de la condición**

Inmunología del asma

El asma es una enfermedad heterogénea, caracterizada por inflamación crónica de la vía aérea, que se acompañan de síntomas respiratorios que varían en el tiempo e intensidad y todos estos están relacionado con una limitación variable al flujo aéreo (1).

La prevalencia y la incidencia del asma varía entre varios los países. Se ha calculado nivel mundial que la prevalencia del asma se encuentra en un rango entre el 1 y el 18%(1). En Colombia se ha estimado que la prevalencia de síntomas alérgicos y de asma es el 12%, lo que la convierte en una de las enfermedades más prevalentes en esta población(2).

En las últimas dos décadas se ha definido el asma como un síndrome más que una única enfermedad(3), esto dado a la alta heterogeneidad en sus síntomas, el tipo de inflamación de la vía área y en la respuesta a los tratamientos(4)(5). Según el proceso inflamatorio, se consideran dos grandes tipos de asma: el asma con respuesta inflamatoria tipo 2 y el asma con respuesta inflamatoria tipo 1 y 17(6).

El asma con respuesta inflamatoria tipo 2, se caracteriza por una respuesta mediada por Linfocitos *T helper* 2 (Th2) o por las Células Linfoides Innatas tipo 2 (ILC2) la cual va generar una inflamación mediada por eosinófilos. En el asma con respuesta inflamatoria tipo 1 y 17, la respuesta inflamatoria esta mediada principalmente por Linfocitos *T helper* 17 (Th17) linfocitos *T helper* 1 (Th1), la cual va a generar una inflamación predominantemente por neutrófilos(7).

Se han realizado clúster para identificar cuáles son los fenotipos más prevalentes en la población y como sería mejor su tratamiento, encontrando que en los clúster de inflamación tipo 1 donde prima la respuesta mediada por eosinófilos es el mas prevalente en la población(8).

El asma con inflamación tipo 2 se puede dividir en asma atópica y asma no atópica según la presencia de Inmunoglobulina E (IgE)(7). En este proceso inflamatorio las células dendríticas que han sido estimuladas por las interleucinas secretadas por el epitelio pulmonar tales como IL-33, IL-25 y TSLP, estimulan a los linfocitos vírgenes e inducen una respuesta Th2, lo que lleva a una secreción de IL-4, IL-5 e IL-13; La IL-4 además de jugar un papel importante para la polarización de las linfocitos T vírgenes a un fenotipo Th2, en conjunto con la IL13 estimulan a los Linfocitos B para su conversión a células plasmáticas productoras de IgE; La IL-5 también secretada en este proceso, estimula a la médula ósea para la producción de eosinófilos; otras citosinas como son CCR3, CCR4, CCR8 y el receptor de la prostaglandina D (CRTH2) permiten que exista quimiotaxis de más linfocitos y otras células como células eosinófilos, basófilos al parénquima pulmonar donde van a producir daño epitelial, metaplasia de células caliciformes e hiperplasia del músculo liso epitelial que conlleva a una remodelación de la vía aérea pulmonar(9).

En el asma no atópica las ILC2 no requieren la presentación de células dendríticas para generar una respuesta medida por eosinófilos, en este contexto inflamatorio el epitelio pulmonar mediante las citoquinas IL-33, IL-25 y TSLP estimulan a las ILC2 para la producción de IL-5 e IL-13, las cuales estimulan la producción de eosinófilos por parte de la médula ósea y la remodelación de la vía aérea (10).

Los eosinófilos son células muy importantes en la fisiopatología del asma, estas células contienen en su interior diversos gránulos que participan en la inflamación del asma, entre las cuales se encuentra la proteína básica mayor, radicales libres de oxígeno, neurotoxina derivada de eosinófilos, proteína catiónica eosinofílica, todas estas implicadas en la remodelación del epitelio pulmonar y la hiperreactividad bronquial, además también secretan interleucinas como IL-8 y factores estimuladores de colonias granulocitos-macrófagos (GM-CSF) y mediadores lipídicos como cisteinil leucotrienos, todo esto favorece a mayor reclutamiento de células inflamatorias y perpetuación de la inflamación en asma(11).

Otras células implicadas en esta enfermedad son los mastocitos y basófilos, estas células contienen gránulos de histamina, triptasa, proteasas, derivados lipídicos, estos elementos son de granulos gracias a la interacción del receptor de la IgE (FC ϵ R1) y la IgE, la acción de estas células contribuyen a la inflamación, la hiperreactividad bronquial y la remodelación pulmonar(12)(13).

- **Papel del TSLP en la fisiopatología del asma.**

Recientemente se ha descrito al epitelio pulmonar como un actor importante en la respuesta inmune frente a los estímulos al que diariamente está expuesto como virus, alérgenos, gases y juega un papel central en la patogénesis del asma(14). Las células epiteliales (CE) expresan receptores de reconocimiento de patrones (PRR) para detectar y responder a patrones moleculares asociados a patógenos (PAMP). La activación de los PRR epiteliales conduce a la liberación de citoquinas, quimiocinas y péptidos antimicrobianos que atraen y activan las células inmunes innatas y adaptativas(14)

La regulación de la respuesta inflamatoria tipo 2 en asma por parte del epitelio pulmonar se hace estimulando a las células dendríticas o las ILC2(14). En modelos murinos, las CE son expuestas a ácaros del polvo doméstico y activan la vía *Toll like receptor 4* (TLR4), posteriormente secretan IL33, IL25, TSLP, factor estimulante de colonias granulocito-macrófago (GM-CSF), CCL2 y CCL20, los cuales tienen un efecto quimiotáctico para monocitos y células dendríticas al pulmón(15) y un efecto polarizante que hace que las células dendríticas aumenten la producción de IL-4 y la expresión de moléculas reguladoras de superficie tales como OX40L, lo cual instruye el desarrollo de células CD4 a un fenotipo Th2 en una interacción células dendríticas- Linfocitos T(14).

Las ILC2 estimuladas por IL33, IL25 y TSLP producen un perfil de citoquinas similar a las células Th2, como IL-4, IL-5, IL 9 e IL- 13; sin embargo, la cantidad de estas citoquinas es mucho mayor que las producidas generalmente por las células Th2.

Las ILC2 se activan indirectamente por los alérgenos infiltrados en el pulmón y son fuente innata importante de IL-13. Se ha sugerido que el ILC2 puede ser crítico en la génesis y propagación de las respuestas alérgicas(16).

La TSLP (por sus siglas en inglés) ha tomado recientemente un papel protagónico en el desarrollo del asma con alto interés en la comunidad científica para el desarrollo de nuevas propuestas terapéuticas para manejo de esta patología.

TSLP es parte de la familia de citoquinas IL-2, similar a Citoquina IL-7 y miembro de las citoquinas de 4 hélices(17). Esta citoquina fue descubierta originalmente en el timo murino en los sobrenadantes de la línea celular estromal, que apoyaban el desarrollo de células B en ausencia de IL-7(18).

Aunque hay un pobre Identidad de secuencia de aminoácidos entre TSLP murino y el TSLP humano (solo el 43%), todavía hay un grado significativo de homología. El gen humano para TSLP se localiza en el cromosoma 5q22.1, que está al lado del grupo de genes de citoquinas atópicas, 5q31, que codifica las citoquinas IL-4, IL-5, IL-9 e IL-13(19). Inicialmente se creía que TSLP era producido por timo y por células derivadas de epitelio de timo, pulmones, intestino y piel. Se ha encontrado que los niveles más altos de TSLP se encuentran en las células epiteliales de los pulmones y la piel, y más recientemente en fibroblastos, células del músculo liso del pulmón, células endoteliales, mastocitos, macrófagos/ monocitos, granulocitos y células dendríticas(20), se han descrito 2 isoformas de esta citoquina, una corta de 63 aminoácidos, la cual su función no esta totalmente esclarecida, y una larga de 140 aminoácidos a la cual esta involucrada en la inflamación tipo 2(21)(22); La expresión de mRNA y de la proteína TSLP está regulada por varios factores que incluyen antígenos alérgicos inhalados y factores pro inflamatorios como IL-1b, TNF- α , TGF- β , IL-4, IL-13 y citoquinas Th2, así como traumatismos, lesiones mecánicas, infecciones virales y bacterianas(23), el mecanismo molecular clave que vincula a estos mediadores y a la producción de TSLP son varias vías de señalización como ERK1/2, JAK1 y 3/STAT5, p38 MAPK y NF-kB(23,24)(25).

La actividad de la TSLP esta mediada por su interacción con el receptor de alta afinidad para esta proteína TSLP (TSLPR) y por el receptor de IL-7 α (IL-7R α). Una combinación de las cadenas TSLPR e IL-7R α da como resultado la unión de alta afinidad y la activación de STAT3 y STAT5 mediante la señalización de JAK1/JAK3. Estudios han confirmado que TSLPR se expresa en mCD, células T CD4+ y CD8+, células T reguladoras (Treg), células B, mastocitos, células NK, monocitos, células progenitoras CD34 +, eosinófilos y basófilos(26).

TSLP sistema inmune innato:

TSLP inicialmente interactúa con las células dendríticas, esta citoquina promueve la maduración de esta célula y regula al alza la expresión de MHC de clase II y de moléculas co-estimuladoras CD40, CD86, CD54, CD80, CD83 y CD-LMA, una característica muy llamativa de la interacción de TSLP con las células dendríticas es la regulación positiva para la producción de la molécula polarizante Th2, OX40L, la cual es capaz de polarizar linfocitos T vírgenes a un fenotipo Th2; También se ha demostrado que TSLP induce la producción de IL-8, eotaxin-2, CCL17, CCL22 y CCL1 por parte de células dendríticas los cuales reclutan células Th2, eosinófilos y neutrófilos a las vías respiratorias, otra característica llamativa es la producción de TSLP por parte de estas células lo que puede tener un efecto autocrino y mantener la respuesta tipo Th2(23). En la respuesta inmune innata las células Natural killer influenciados por la TSLP producen importantes cantidades de IL-13, lo que produce hiperreactividad de la vía aérea(27), los eosinófilos en presencia de esta citoquina se degranulan, retardan su apoptosis, los convierte en cortico resistentes y estimulan la liberación de la citoquina IL-6 y las quimiocinas CXCL8, CXCL1 y CCL2(28), los mastocito aumentan la producción de citoquinas Th2 como IL-5, IL-13 y factores quimo atrayentes como CXCL-8 y CCL1 que amplifican la respuesta inflamatoria(29), los basófilos requieren IL-3 para su normal homeostasis, TSLP promueve que las células precursoras residentes de la médula ósea murinas se diferencien en basófilos en presencia o ausencia de IL-3. Se ha observado que el cultivo de basófilos con TSLP induce la secreción de citoquinas como IL-4, IL-5,

IL-13 con la consecuente expresión de TSLPR sobre la superficie de la célula y potencia la degranulación del basófilo de histamina y leucotrienos(30). Sobre la las ILC2 la TSLP promueve la supervivencia de ILC2 y la producción de IL5 e IL13 que como se expuso anteriormente juegan un papel crucial en la fisiopatología de la enfermedad(31).

TSLP en la respuesta inmune adaptativa

La TSLP interactúa de diversas formas con los linfocitos, en cuanto a los linfocitos T, se ha demostrado que en condiciones normales los linfocitos CD4+ y CD8+ no expresan constitutivamente TSLPR, sin embargo, cuando se activan, hay un aumento en la expresión de este receptor en la superficie de estas células. TSLP puede promover la proliferación y la diferenciación de las células T CD4 + vírgenes hacia Th2 a través de la inducción de la transcripción del gen IL-4, que a su vez promueve el aumento de la expresión de TSLPR en estas células, lo que genera una retroalimentación hacia la respuesta Th2. También genera la fosforilación de STAT 5 y expresión de la molécula anti apoptótica BCL-2 en células Th2(32).

En cuanto a los Linfocitos T reguladores (L_{treg}) estudios in vitro han demostrado que TSLP disminuye la producción de FOXP3+ por parte de L_{treg}, que disminuye la producción de IL-10 por parte de estas células, característico en paciente con asma(33).

Aun no esta clara la interacción TSLP y linfocitos B, sin embargo, se ha verificado in vitro con células progenitoras y TSLP, la diferenciación y proliferación de células pro y pre-B a partir de células progenitoras fetales y el desarrollo de células B inmaduras IgM + en cultivos de hígado fetal y médula ósea a través de la fosforilación de STAT5, vía alterna de proliferación del linfocito B independiente de la IL7(34).

Modelos experimentales de la importancia de TSLP en la fisiopatología del asma:

Al-Shami y cols demostraron que después de un reto con OVA en ratones *knockout* para TSLPR, existe una respuesta Th1 en las vías respiratorias con altos niveles de IL-12, IFN- γ e IgG2 α y una respuesta Th2 mínima con baja producción de IL-4, IL-5, IL-13, IL-10 e IgE, así como la disminución de la infiltración de eosinófilos y neutrófilos en comparación con el control de tipo salvaje. Este estudio también reveló que TSLP desempeña un papel clave en la respuesta Th2 al promover directamente la proliferación de células T vírgenes a un fenotipo celular Th2, así como indirectamente a través de la activación de células dendríticas; La señalización a través del receptor TSLP es necesaria para el inicio de la inflamación de las vías respiratorias alérgicas(35).

Zhou y cols encontraron en ratones con expresión elevada de TSLP a nivel de vía aérea, infiltración elevada de eosinófilos, células Th2, macrófagos multinucleados, células dendríticas maduras, niveles elevados de IgE en suero y remodelación de las vías respiratorias con hiperplasia de las células caliciformes y fibrosis subepitelial. Estos ratones también tuvieron mayor hiperreactividad de la vía aérea(36).

Shi L y cols estimularon ratones con OVA cuantificando niveles elevados de TSLP, IL-5, eosinófilos y células Th2 en lavados bronco-alveolares, luego fueron tratados con un anticuerpo monoclonal para TSLPR con posterior disminución de eosinófilos y células Th2 comparados con los controles. Se redujeron también los niveles de IL-4 e IL-5 y aumentaron los de citoquina Th1 e IFN- γ , hubo disminución en la expresión de marcadores de membrana de células dendríticas como CD40, CD80, CD86 y MHC clase II(37).

Chen y cols usaron moléculas de polvo casero (HDM sus siglas en ingles) para realizar la sensibilización de los ratones. Inicialmente los expusieron a HDM y luego

los trataron con un anticuerpo monoclonal de TSLP. Los ratones crónicamente expuestos a HDM tuvieron una elevación marcada de macrófagos, eosinófilos, linfocitos y neutrófilos en las vías respiratorias, así como remodelación de las vías respiratorias e hiperplasia de las células caliciformes. También las citoquinas IL-4 e IL-13 estaban muy elevadas. Una vez tratados con el anticuerpo se evidenció una reducción del número células inflamatorias y citoquinas Th2 y un aumento en la producción de IFN γ (38).

Chen y cols usaron modelos de mono, el alérgeno fue *Ascaris suum* administrado por 6 semanas y luego fueron tratados con un anticuerpo monoclonal contra TSLPR por otras 6 semanas. Se midió la función pulmonar e inflamación de la vía aérea a través de lavado bronco-alveolar a las 2, 4 y 6 semanas. Los monos que recibieron el anticuerpo contra TSLPR redujeron significativamente el número de eosinófilos BALF inducidos por alérgenos, los niveles de IL-13 y la resistencia de las vías respiratorias en comparación con los controles(39).

Seshsayee y cols utilizaron un anticuerpo contra el ligando de OX40L que participa en la vía de polarización de las células dendríticas a un fenotipo de células Th2 en un modelo murino, cuando los ratones fueron retados con TSLP y OVA indujo en estos una infiltración significativa de linfocitos y eosinófilos en las vías respiratorias, células de memoria y efectoras Th2 con elevación de los niveles de IgE, IL-4, IL-5 e IL-13 en lavado bronco alveolar; El tratamiento con el anticuerpo redujo los niveles de citoquinas y la infiltración celular, con la conclusión de que OX40L es un mediador clave de la inflamación alérgica(40).

En humanos el uso de un anticuerpo monoclonal tipo IgG2 en contra TSLP denominado Tezepelumab viene siendo investigado. En el estudio PATHWAY, un ensayo aleatorizado, controlado con placebo y de dosificación de este anticuerpo, evidenció que existe una menor tasa de exacerbaciones en el grupo que recibe Tezepelumab, mejoría en la función pulmonar y menor conteo de eosinófilos, IgE y valores más bajos de FeNo comparados con los controles, lo que indica que

clínicamente el anticuerpo Tezepelumab puede ser una alternativa importante para el manejo del asma alérgica(41).

- **Definición de control de asma**

El control del asma se define como el grado en que el tratamiento ha reducido o eliminado las diversas manifestaciones de la enfermedad. Eso incluye dos componentes: el control clínico y el riesgo de eventos adversos donde se encuentran la pérdida de control, exacerbaciones, disminución acelerada de la función pulmonar y efectos secundarios del tratamiento(42).

Para poder definir control del asma se circunscriben aspectos de la enfermedad como la sintomatología, los hallazgos al examen físico, función pulmonar e inflamación que sugiere hiperreactividad de la vía aérea. Para fines de esta revisión se define control del asma según los cuestionarios compuestos aproximados a la sintomatología y la clínica del paciente, la variabilidad de pico espiratorio forzado (PEF), la relación volumen espiratorio forzado en el primer segundo / capacidad vital funcional (VEF1/CVF) y la respuesta al β_2 adrenergico en VEF1 y CVF1 según recomendaciones de ATS(42).

Se han creado herramientas para realizar una aproximación clínica a la evaluación del control del asma. Entre estas herramientas, existen una serie de cuestionarios que indagan sobre los síntomas diurnos y nocturnos, así como la actividad diaria y la limitación al hacer algún ejercicio como el ACT y la guía GINA (43).

La espirometría es la prueba de función pulmonar más validada en la población asmática y permite determinar si existe obstrucción del flujo aéreo teniendo en cuenta la relación VEF1/CVF (relación del volumen espiratorio forzado en el primer segundo sobre la capacidad vital forzada), la cual si se encuentra por debajo del límite inferior a la normalidad indica obstrucción. Si el VEF1 está por debajo de 80%

del valor predicho y el PEF (pico espiratorio forzado) está por debajo del 80% del predicho indica obstrucción(42).

- **Mecanismo del TSLP en el control del asma**

TSLP es una citoquina involucrada en la fisiopatología del asma, y en modelos animales se ha evidenciado la importancia en la respuesta alérgica de la vía aérea. Yan li y cols condujeron un estudio en humanos con asma, los cuales tuvieron importante sintomatología y compromiso de la función pulmonar. Determinaron una correlación inversamente proporcional del control del asma y la función pulmonar y niveles elevados de TSLP y IL33(44).

Justificación de esta investigación

Ha pesar de la amplia evidencia científica sobre el papel del TSLP en la fisiopatología del asma, no se había realizado un trabajo que pudiese correlacionar esta citoquina con el asma en humanos, ni que tampoco pudieran determinar si hay diferencias en esta citoquina en los diferentes estado de severidad del asma, todo esto en búsqueda de medicina mas precisa para el manejo y enfoque de pacientes asmáticos.

Objetivos

Primario: Evaluar las diferencias de los niveles de TSLP entre pacientes con diferentes grados de severidad de asma y controles sanos.

Secundario:

- Evaluar los niveles de TSLP en pacientes con asma moderada-severa y asma leve.
- Evaluar los niveles de TSLP en pacientes antes y después de la estimulación con un alérgeno respiratorio
- Caracterizar la correlación entre los niveles de TSLP y el VEF₁.

Métodos

1. Criterio de inclusión de los estudios

1. Tipo de estudios

Se incluyeron estudios observacionales analíticos de tipo casos y controles, prospectivos y retrospectivos, y ensayos clínicos controlados aleatorizados, cuasi experimentales y cohorte. Los estudios debían evaluar los niveles de TSLP en pacientes con asma y controles, o entre pacientes según la severidad del asma GINA, ATS, o espirometría (45).

2. Tipo de participantes

Se incluyeron pacientes entre 5 y 75 años con diagnóstico de asma en quienes se haya evaluado los niveles de TSLP. Se excluyeron estudios con pacientes con patología que impliquen deficiencias inmunológicas celulares y humorales o que requiera medicamentos inmunosupresores.

3. Tipo de intervenciones

Se incluyeron todas las intervenciones para obtener niveles de TSLP en pacientes asmáticos y controles, tales como lavado bronco alveolar (BAL), biopsia bronquial, biopsia pulmonar, aire condensado exhalado, esputo, biopsia de mucosa nasal y plasma.

4. Comparación

- Personas sanas
- Nivel de severidad leve según GINA, ATS o VEF₁
- Control antes de la estimulación con algún alérgeno

5. Tipo de resultados

- **Resultados primarios**

Niveles de TSLP en pacientes con asma y controles sanos

- **TSLP:** La medición de esta citoquina según las técnicas en las diferentes muestras: ELISA, inmunohistoquímica, reacción en cadena de la polimerasa. Hibridación (Ver tabla Anexo técnicas y unidades utilizadas en los estudios).
- **VEF 1** se considero control del asma cuando el valor de este se encuentra por encima del 80% del predicho de la edad

- **Resultados secundarios**

Niveles de TSLP en pacientes con asma antes y después de la estimulación con alérgeno

Las intervenciones consisten en un experimento en donde los pacientes con asma son estimulados con un alérgeno respiratorio para inducir exacerbación.

Correlación entre los niveles de TSLP y VEF1

- La medida de correlación será el coeficiente de correlación de *Pearson* o *Spearman*, se obtuvo el valor p y se calcularon las desviaciones estándar para realizar el diagrama de *Albatross*.

2. Métodos de búsqueda para la identificación de los estudios

Se realizó una búsqueda sensible de la literatura. La estrategia no estuvo limitada por año de publicación, lenguaje o tipo de publicación, (**Anexo A1**).

- Búsquedas electrónicas:** Se realizaron búsquedas en las bases de datos MEDLINE/Pubmed, EMBASE, CENTRAL, LILACS y *clinical trials.gov*.
- Búsqueda de otros recursos:** Se incluirá en la búsqueda la base de datos de literatura gris *Open Gray*.

3. Recolección de datos y análisis

- **Selección de los estudios:** Dos autores independientes evaluaron los títulos y resúmenes de los estudios identificados a través de las búsqueda y

seleccionaron aquellos que cumplieron los criterios de inclusión. Para este efecto se ingresaron los artículos a un gestor de referencia (Zotero v.5.0.89) (46) y esta información fue transferida a la plataforma electrónica *Rayyan* (47). Se identificaron y excluyeron duplicados y recolectaron reportes múltiples del mismo estudio. Se generó un diagrama del proceso de selección en suficiente detalle y se completó un diagrama de flujo PRISMA. Se obtuvieron los estudios en texto completo para una evaluación exhaustiva en un formato definido. En caso de discrepancias, se consultó un tercer autor para su resolución.

- **Extracción de los datos y manejo:** Para los estudios incluidos dos autores de manera independiente extrajeron los datos utilizando un formato estandarizado que contenía los siguientes ítems (Tabla 1).

Tabla 1. Variables incluidas en el formato de extracción

Información general	Intervención	Participantes	Resultados
• Título	• Definición de la enfermedad	• Número de casos	• Medición
• Autor principal	• Definición del comparador	• Número de controles	• Unidad de medida
• Año de publicación	• Grupo excluido	• Sexo (% masculino)	• Estadístico
• Correo electrónico principal	• Estadio de la enfermedad	• Edad casos	• Medida de dispersión
• Tipo de publicación	• Tipo de muestra	• Edad controles	• Resultado en casos
• Diseño del estudio	• Técnica utilizada	• VEF1 de los casos	• Resultado en controles
• Objetivo		• VEF1 de los controles	• Valor de p
			• Correlación
			• Valor de p

En caso de discrepancias en la extracción de los datos, se resolvió a través de las discusiones, análisis del artículo original o consulta a un tercer autor.

- **Evaluación del riesgo de sesgo en los estudios incluidos:** Dos autores evaluaron la calidad de los estudios a través de la herramienta de Riesgo de sesgo para estudios de casos y controles y cohorte *New Castle Ottawa* (48). La herramienta consideró tres dominios que consistían en la selección,

comparabilidad y exposición/desenlace. En el caso de los estudios cuasi experimentales tipo antes y después se utilizó la herramienta ROBINS I(49). Se presentaron los resultados en tablas de riesgo de sesgo en su forma resumida y graficas (Figuras 2,3,4).

- **Medidas de los efectos:** Dado que los resultados son continuos se utilizó la diferencia de medias o medias estandarizadas con un intervalo de confianza del 95% para cada comparación.
- **Manejo de los datos perdidos:** Durante la revisión se intentó contactar a los autores de los estudios para clarificar situaciones que comprometan el riesgo de sesgo, la extracción de los datos y los datos perdidos. Se obtuvieron datos de las gráficas de los estudios a través de la digitalización de imagen con la versión gratuita del programa *Digitizelt 2.4* (50).
- **Evaluación de la heterogeneidad:** Se evaluó la heterogeneidad a través de la inspección visual de los *forest plot* y los análisis estadísticos formales de heterogeneidad con la prueba de I^2 . Dado que en los análisis por subgrupos se encontró heterogeneidad con un I^2 mayor del 50%, se realizó un análisis de estimación del modelo a través de efectos aleatorios.
- **Evaluación de los sesgos de reporte:** Se evaluó el sesgo de reporte a través de un *funnel plot*.
- **Síntesis de los datos:** la síntesis de datos se realizará a través del programa *Review Manager 5.3*(51), *Stata v14*(52) y *R v4.0*(53). Se aplico el modelo de efectos aleatorios por defecto. Para evaluar los resultados de los hallazgos, ser realizó un análisis de sensibilidad utilizando el modelo de efectos fijos. Dado que no se presentaron inconsistencias se presentaron los resultados de los modelos planeados. Para los resultados que no puedan ser presentados en el análisis cuantitativo, se realizo una síntesis narrativa de

los mismos. En el caso de la correlación entre los niveles de TSLP y VEF₁, los datos fueron presentados en un gráfico de albatros (Figura 9).

- **Análisis de subgrupos e investigación de heterogeneidad:** Para los resultados primarios se realizó un análisis de subgrupos que incluyó la severidad de la enfermedad y el tipo de muestra analizada.

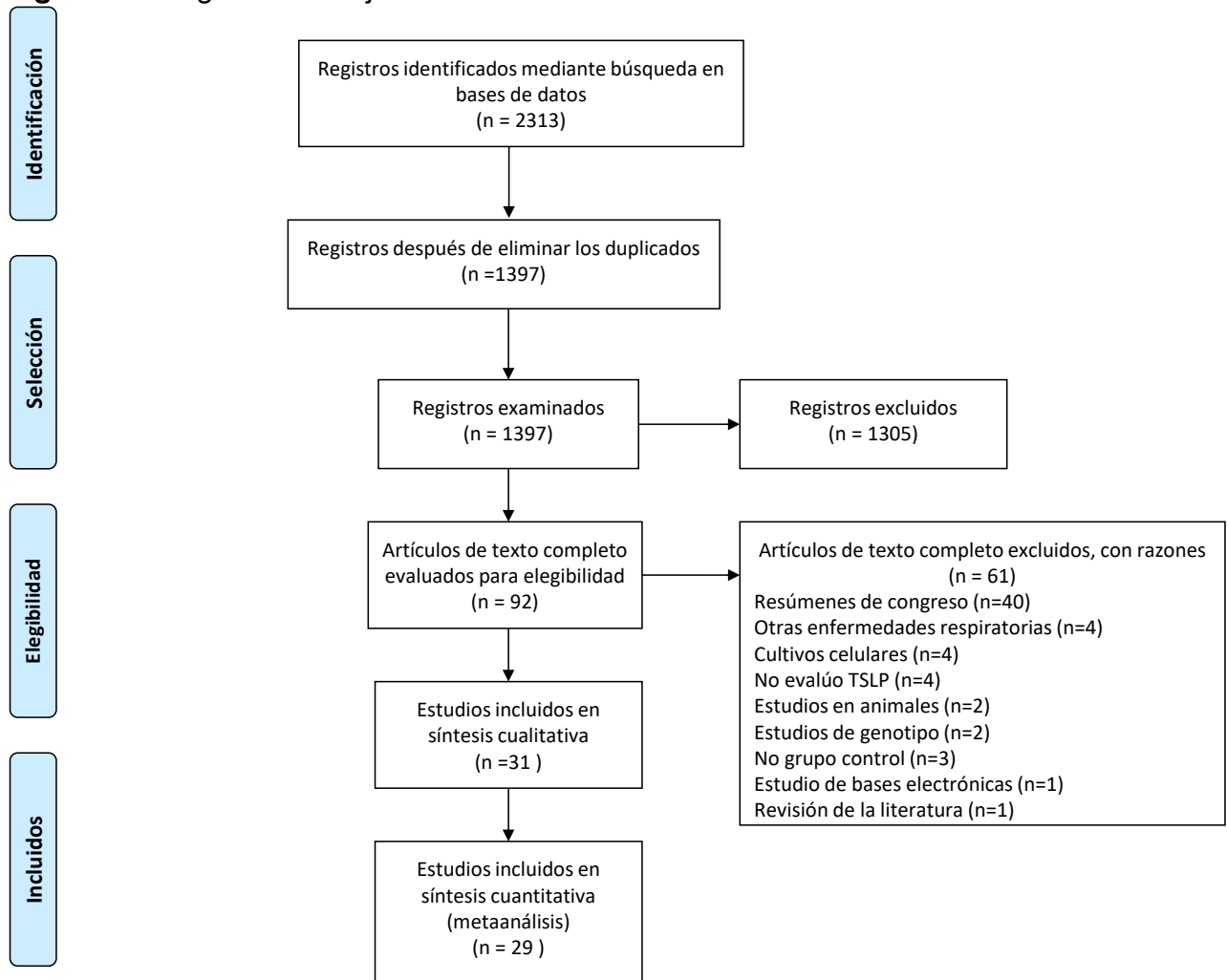
Análisis de sensibilidad: Se realizó un análisis de sensibilidad excluyendo los estudios con alto riesgo de sesgo.

Resultados

Descripción de los estudios: Se realizó un resumen de las características de los participantes, intervenciones y resultados la cual se presenta en la **Tabla 1**.

Resultados de la búsqueda: La estrategia identificó 2313 artículos hasta el 6 de julio de 2020. La distribución de los artículos correspondió a PUBMED/Medline 1057, Embase 1217, CENTRAL 36 y LILACS 3 (**Anexo A1**). En la **Figura 1** se observa que después de la remoción de duplicados, se obtuvieron 1397 artículos. Dos autores de la revisión de manera independiente revisaron los criterios de inclusión en el título y el resumen. Se incluyeron 92 artículos de texto completo. Se incluyeron 31 artículos para el análisis cualitativo.

Figura 1. Diagrama de flujo PRISMA



Estudios incluidos

- **Fecha de publicación:** Estudios publicados entre 2005 a 2020
- **Diseño:** 25 estudios de tipo casos y controles, 1 estudio de cohorte y 5 estudios tipo Antes y después. Se incluyeron 29 estudios para metaanálisis.
- **Participantes:** Se incluyeron 2709 participantes. El 49,45% fueron hombres. La edad promedio de los casos fue de 37,82 años y de los controles y 33,46 de los controles. 7 estudios fueron realizados en niños y 25 en adultos. Todos los estudios tipo antes y después se realizaron en adultos.
- **Intervenciones y controles:** De los 25 estudios de casos y controles se encontró la medición de TSLP en plasma 35%, en BAL en 14%, biopsia

bronquial en el 17%, biopsia pulmonar en el 10%, esputo en el 17%, aire exhalado condensado en el 7%, mucosa nasal 10%. En el caso de los 5 estudios antes y después, el 40% realizó medición de TSLP en esputo, 40% en biopsia bronquial y 20% en plasma. El único estudio de cohorte prospectivo midió TSLP en plasma. Las técnicas utilizadas fueron: ELISA 59%, PCR en el 25%, Inmunohistoquímica (IHQ) en el 21% e Hibridación (IHS) en el 6%. El VEF1 promedio de los casos de asma fue de 78,33% y el de los controles 99,88%. En los estudios de antes y después, el VEF basal fue de 92,16% y la disminución posterior al alérgeno fue de -35,8%. En el caso del estudio de cohorte el VEF1 promedio fue de 89,25% (Tabla 2).

- **Resultados:** Se encontró la medición de los niveles de TSLP en casos de asma leve, moderada, severa, controlada y no controlada, alérgica y no alérgica, y asma fatal.

Estudios excluidos

Se excluyeron 61 artículos en texto completo con sus razones (**Figura 1 y Anexo A2 Tabla de artículos excluidos**).

Tabla 2. Características de los estudios incluidos

Autor	Año de publicación	Métodos: casos y controles											Participantes		Intervención			
		Caso						Control					Grupo poblacional	Grupo excluido	Muestra	Técnica utilizada		
		Estadio	n	% sexo masculino	Criterio de severidad	%VE F1	DS o RIC	Definición	n	% sexo masculino	%VEF1	DS o RIC						
Chai (54)	2017	Asma	64	ND	ND	ND	ND	Sanos	32	ND	ND	ND	Adultos 30-40 años	EA, ES, EI, CS	P	ELISA		
		IgE+	32															
		IgE-	32															
		Asma +rinitis	64															
		IgE+	32															
IgE-	32																	
Gankovskaya (55)	2019	Severa	42	ND	GINA	ND	ND	Sanos	67	ND	ND	ND	Niños 3-12 años	EI, EIA	MN	PCR		
Bleck (56)	2015	Leve	13	33	VEF1	91	12	Sanos	11	18	96,9	9	Adultos 30-40 años	CS, F	E	PCR		
Górska (57)	2016	Leve	24	45	GINA	89	77-96	Sanos	12	50	99	91-106	Adultos 30-60 años	EI, EIA	P	ELISA		
															E			
															EBC			
Chauhan (58)	2015	De novo	37	80	GINA	56	41	Sanos	15	73	95	16	Niños 3-9 años	ND	P	ELISA		
		Asma +rinitis	28															
Li (59)	2018	Asma	70	61	VEF1	81,29	31,54-131,0	Sanos	30	63	110,6	80-131,2	Adultos 20-70 años	F, CS, EI	BAL	ELISA		
		Solo B2 de larga acción	29			102	82,6-131											
		CI 400-2000mcg/d	21			70	61,3-78,9											
		Asma con ICS y CS	20			50	31,54-59,1											
Ma (60)	2019	Asma + ICS	192	50	GINA	71	9,3	Sanos	130	67	99,2	3,5	Niños 5-8 años	CS, EI	P	ELISA		
		SSA	110														67,6	9,5
		SRA	82														51,2	
Cheng (61)	2014	Asma	43	40	VEF1	85	72,3-91,2	Sanos	21	43	94	90,1-101,9	Adultos 25-35 años	CS, CI, F	BAL	PCR		

Tabla 2. Características de los estudios incluidos, cont...

Autor	Año de publicación	Métodos: casos y controles										Participantes		Intervención				
		Caso					Control					Grupo poblacional	Grupo excluido	Muestra	Técnica utilizada			
		Estadio	n	% sexo masculino	Criterio de severidad	%VE F1	DS o RIC	Definición	n	% sexo masculino	%VE F1					DS o RIC		
Ying (62)	2008	Moderada-Severa	76	13	VEF1	50	31,5-79,9	sanos	30	53	104,4	91,92-131	Adultos 30-70 años	ND	BB	ISH		
								No fumadores	10									
								Fumadores	10								96,8	86,8-127,5
								Exfumadores	10								100	86,2-123,7
Paplińska-Goryca (63)	2018	Asma	20	20	GINA	75	60,5-89,5	Sanos	23	43	95,5	91-103	Adultos 40-50 años	EI, EIA	Espuito	IHQ		
		Intermitente	3															
		Leve-moderada	12															
		Severa	5															
Lee (64)	2017	Severa	16	62	GINA	50,1	4,3	ND	ND	ND	ND	ND	Adultos 20-80 años	Cx, EI	MN	PCR		
		No severa	12	62		78,1	4,3											
Shikotra (65)	2011	Asma	36	41	ATS	98,3	3,5	Sanos	12 (11)	25	99,8	3,2	Adultos 30-40 años	ND	BB	IHQ		
		Leve	8 (4)															
		Moderada	12 (8)															
		Severa	16 (14)															
Berraies (66)	2016	Asma	40	45	GINA	75,52	50-96	Sanos	22	54	108,3	100-120	Niños 4 a 16 años	F	E	PCR		
		Leve	20															
		Moderada	20															
Glück (67)	2016	Asma	44	18	GINA	86	72-96	sanos	19	47			Adultos 30-50 años	EI, EIA	EBC	ELISA		
		Controlada	30															
		No controlada	14															
Lai (68)	2016	Asma	44		GINA			Sanos	22				Adultos 35-45 años	CS, EI, ES, E, F	P	ELISA		

Tabla 2. Características de los estudios incluidos, cont...

Autor	Año de publicación	Métodos: casos y controles											Participantes		Intervención	
		Caso						Control					Grupo poblacional	Grupo excluido	Muestra	Técnica utilizada
		Estadio	n	% sexo masculino	Criterio de severidad	%VE F1	DS o RIC	Definición	n	% sexo masculino	%VE F1	DS o RIC				
Kaur (69)	2012	leve-moderada	18	47	GINA	82	7	Sanos	9	27	94	3	Adultos 30-70 años	ND	BB	ELISA
		Severa	12			77	7									
Wang (70)	2018	Asma	124	44	GINA	73,67	5,53	sanos no fumadores	50	56	95,4	7,65	Adultos 35-60	IP, ES	P	ELISA
Koussih (71)	2012	Alergia -	13	ND	Guías canadienses	85,2	12,3	Sanos	49	ND	89,6	12,9	Niños 10-11 años	ND	P	ELISA
		Alergia +	35			89,6	11									
Liu (72)	2018	Asma	20	52	ATS	71,4	4	Sanos	20	54	89,4	4	Adultos 50-60 años	ND	BAL	ELISA
Han (73)	2016	Asma	160	60	GINA	ND	ND	Sanos	20	60	ND	ND	Niños 12-16 años	ND	P	ELISA
		(grupo A)	20													
		(Grupo B)	20													
Ying (74)	2005	Asma	20	ND	VEF1	88,5	82-108	Sanos	15	ND	123	118-134	Adultos 25 a 65 años	F, ER, CS	BP	ISH
		Leve	6													
		Moderado	7													
		Severo	7													
Semlali (75)	2010	Sin CS	10	50	ND	95,8	20,95	Sanos	10	60	98,7	9,05	Adultos 20-30 años	EI, CS	BP	ELISA
		Con CS				98	16,5									
Ferreira (76)	2012	Fatal	24	45	ND	ND	ND	muertos	9	44	ND	ND	Adultos 25 a 50 años	ND	PB	IHQ
Lin (77)	2016	Asma	31	54	GINA	ND	ND	sanos	53	41	ND	ND	Niños 7 a 9 años	IP, ES	P	ELISA
		Alergia -	10					No alérgico	36							
		Alergia +	21					Alérgico	17							
Salter (78)	2017	Leve	9	ND	ND	69	1,8	Sanos	8	ND	102	7,4	Adultos entre 20 a 60 años	ND	BB	IHQ
		Severa	5			99	0,9									

EA: Enfermedad autoinmune. ES: Enfermedad sistémica. EI: Enfermedad infecciosa. EIA: Enfermedad inflamatoria aguda, CS: corticoides sistémicos. CI: corticoides inhalados. F: fumador, E: Embarazo, IP: infección parasitaria, P: Plasma, BB: Biopsia bronquial, BP: Biopsia pulmonar, MN: Mucosa nasal, BAL: Lavado broncopulmonar, IHQ: inmunohistoquímica, hibridación (IHS),PCR: reacción en cadena de la polimerasa, AL: alergia al polen, EOP: Enfermedades eosinofílicas pulmonares ND: No dato

Tabla 2. Características de los estudios incluidos, cont...

Autor	Año de publicación	Participantes						Intervención			Tiempo de evaluación	Resultado primario		Resultado Secundario			
		Estado	n	% sexo masculino	Criterio de severidad	Grupo poblacional	Grupo excluido	Exposición	Muestra	Técnica utilizada		Medición de TSLP		Antes		Después	
												Antes	Después	%VE F1	DS o RIC	%VE F1	DS o RIC
Wang (79)	2018	Leve	16	50	VEF1	Adultos 20-57 años	F, EI, AL	Alergeno	BB	IHQ	24 horas	Si	Si	99,7	80,3-107,1	-37,15	13,6 a -58,2
Bjerregaard (80)	2017	Ex	88	ND	ERS/ATS	Adultos 18-45 años	E, ES	Seguimiento	E	PCR	4 semanas	Si	Si	ND	ND	ND	ND
		Virus +	44/31	32										80	16,7	ND	ND
		Virus -	44/36	39										77,9	21,9	ND	ND
Al-Sajee (81)	2018	Leve	8	62	ND	Adultos 19-52 años	ND	Alergeno	BB	IHQ	24 horas	Si	Si	92,4	7,7	-29,45	9,92
Kalinauskaitė-Zukauske (82)	2019	Asma	9	55	ND	Adultos 20-30 años	Ex, EI, F	Alergeno	P	ELISA	24 horas	Si	Si	96	6,7	-44,4	-70,0 a -23,5
		Sanos	9	11										108,8	2,8	-4,2	-9,6 a 0,0
Kentaro (83)	2020	As	10	ND	ND	Adultos 25-35 años	ND	Alergeno	E	ELISA	7 horas	Si	Si	90,3	2,6	40,8	3,1
Tsurikisawa (84)	2017	Asma	233		ATS/GINA	Adultos 40-70 años	ES, EOP	Bajar CI	P	ELISA	36 meses	Si	No				
		Control	127	42										94,1	45,4	ND	ND
		No control	86	31										84,4	18,8		

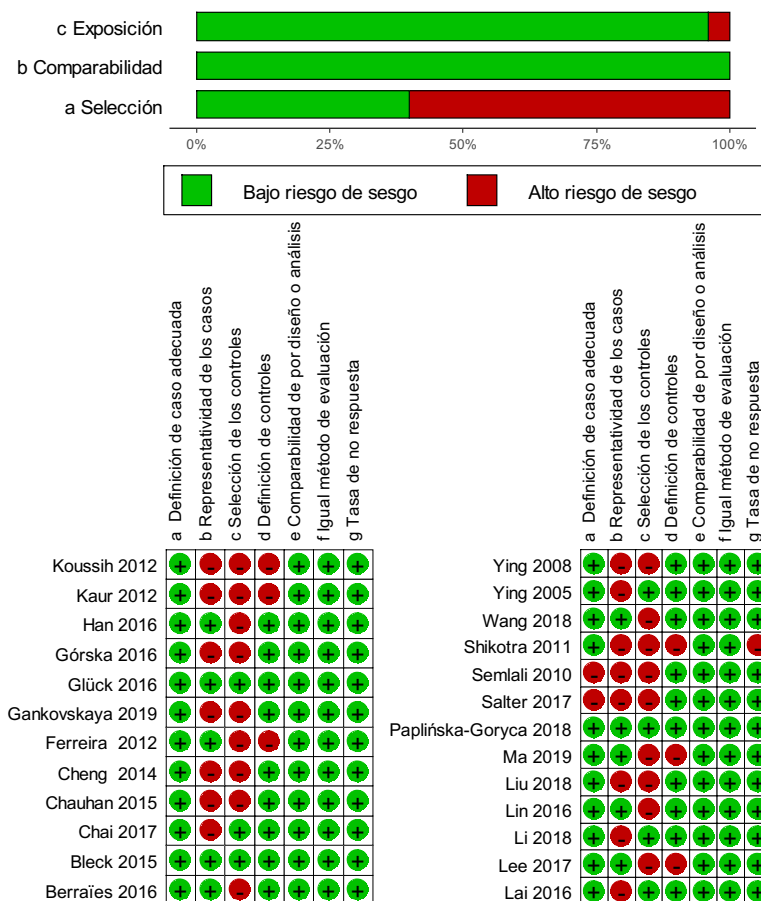
ES: Enfermedad sistémica. EI: Enfermedad infecciosa. Ex: Exacerbación, EIA: Enfermedad inflamatoria aguda, CS: corticoides sistémicos. CI: corticoides inhalados. F: fumador, E: Embarazo, IP: infección parasitaria, P: Plasma, BB: Biopsia bronquial, BP: Biopsia pulmonar, MN: Mucosa nasal, BAL: Lavado broncopulmonar, IHQ: inmunohistoquímica, hibridación (IHS) PCR: reacción en cadena de la polimerasa, AL: alergia al polen, EOP: Enfermedades eosinofílicas pulmonares ND: No dato

Riesgo de sesgo

Estudios de casos y controles: El riesgo de sesgo para este grupo de estudios se realizó con la herramienta *New Castle Ottawa* para casos y controles (Figura 2).

- **Selección:** El mayor problema se encontró en este dominio en donde más del 50% de los estudios no describieron la forma de selección de los casos y no se definió su representatividad. La definición de los controles no fue establecida en 6 estudios.
- **Comparabilidad:** Todos los estudios tuvieron controles sanos o enfermedad en estado leve comparables en sus características de edad y sexo.
- **Exposición:** Todos los pacientes tuvieron la medición de TSLP en sus diferentes modalidades de muestra y técnica utilizada. Dado que las muestras eran pequeñas, en el 90% de lo casos no se observaron perdidas de datos. Solo el estudio de *Shikotra 2019(65)* tuvo este inconveniente.

Figura 2. Riesgo de sesgo en los estudios de casos y controles



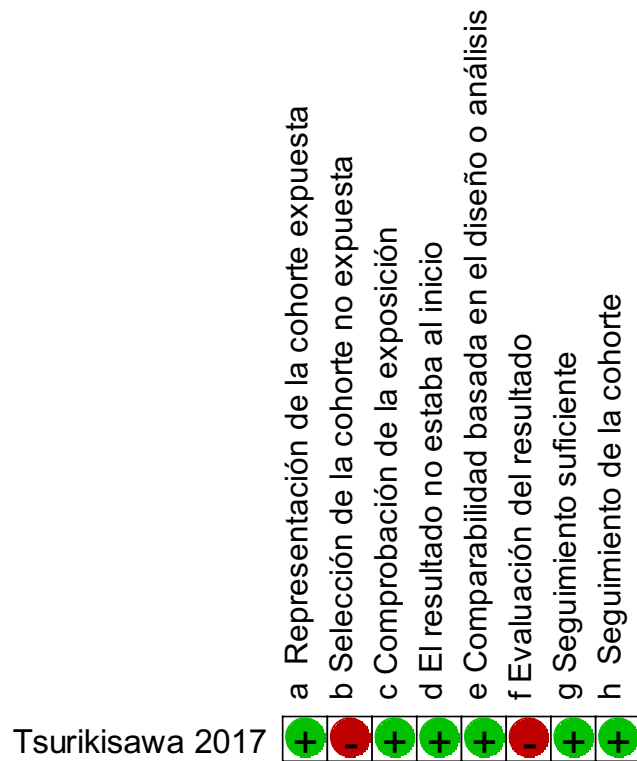
Estudios cuasiexperimentales antes y después: El riesgo de sesgo para este tipo de estudio se evaluó a través de la herramienta ROBINS-I. No se encontraron riesgos en sus 7 dominios (Figura 3).

Figura 3. Riesgo de sesgo en los estudio cuasiexperimental antes y después

	a	b	c	d	e	f	g
	Confusión	Selección de los participantes	Medida de la intervención	Desviaciones de las intervenciones	Datos perdidos	Medidas de los resultados	Selección del reporte
Wang 2018*	+	+	+	+	+	+	+
Machida, 2020	+	+	+	+	+	+	+
Kalinauskaite-Zukauske 2019	+	+	+	+	+	+	+
Bjerregaard 2016	+	+	+	+	+	+	+
Al-Sajee 2018	+	+	+	+	+	+	+

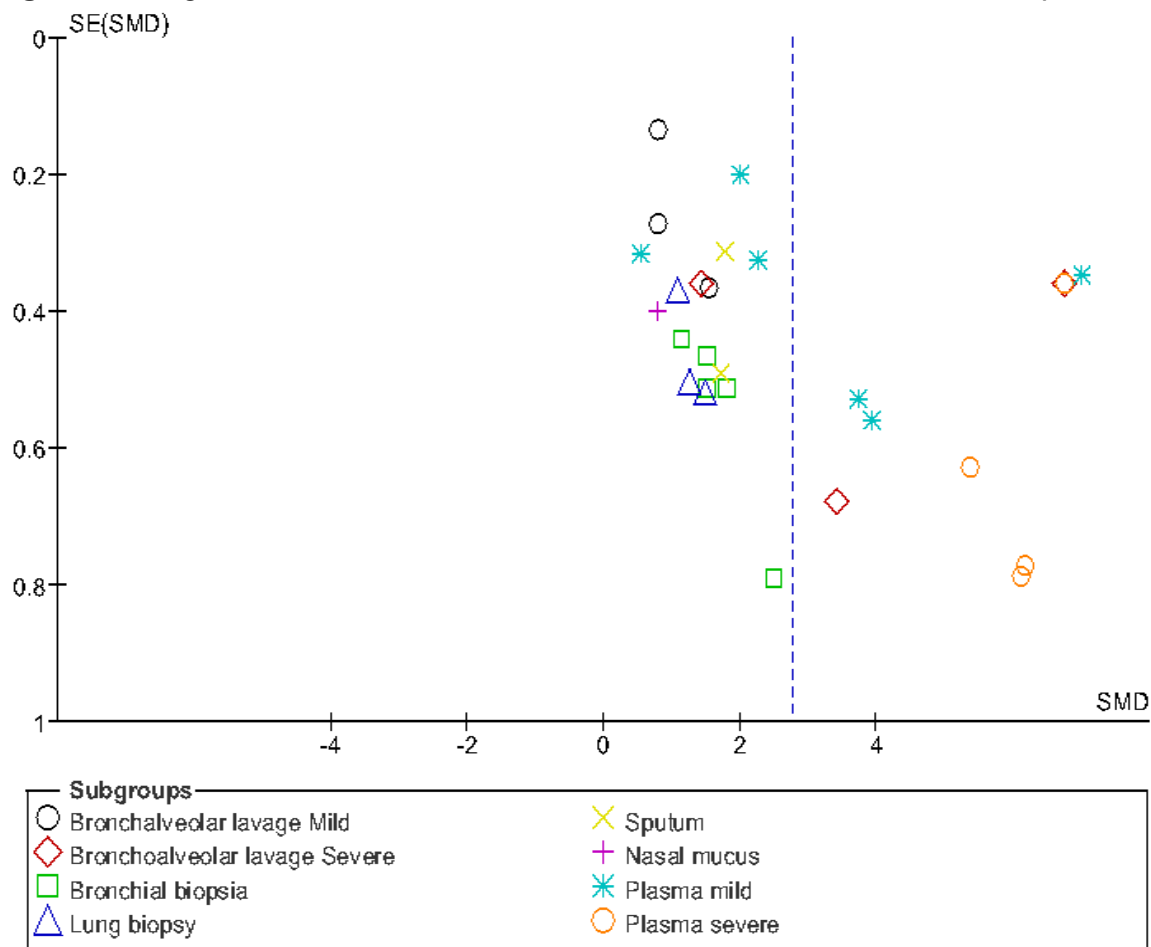
Estudios observacionales tipo cohorte prospectiva: Este tipo de estudio se evaluó con la herramienta *New Castle Ottawa* para cohorte prospectiva para el estudio de *Tsurikisawa 2017* (84). Se encontró que el problema más importante fue en la selección dado que no fueron explícitos los criterios de selección de la cohorte. En el desenlace la evaluación del resultado se realizó a través de un registro de síntomas realizada por el paciente. Sin embargo se considera bajo riesgo de sesgo en la selección, comparación y desenlace (Figura 4).

Figura 4. Riesgo de sesgo en el estudio de cohorte



Sesgo de publicación

Se realizó un diagrama de embudo con los estudios analizados en el resultado primario. Se encontró que los estudios se distribuyeron en ambos lados del punto de corte, sin embargo hay una tendencia de asimetría hacia la izquierda como se observa en la **Figura 5**.

Figura 5. Diagrama de embudo de los estudios incluidos en el resultados primario**Comparaciones: resultados primarios****Niveles de TSLP**

En la **Figura 6**, se analizaron los niveles de TSLP según la fuente de medición en pacientes con asma y personas sanas. Se incluyeron 20 estudios y 1891 participantes. El efecto global fue de 2.76 SMD (IC 95% 1.99-3.53) de TSLP mayor en el grupo de asma en comparación con personas sanas.

Debido a que se encontró alta heterogeneidad, se realizó un análisis por subgrupos según el tipo de muestra utilizada y el grado de severidad de la enfermedad. En todos los subgrupos se encontró la misma tendencia global. La heterogeneidad fue mayor del 70% en los niveles de severidad elevada en lavado bronco alveolar y nivel de severidad bajo en plasma.

Figura 6. Metaanálisis de los niveles de TSLP según la muestra estudiada

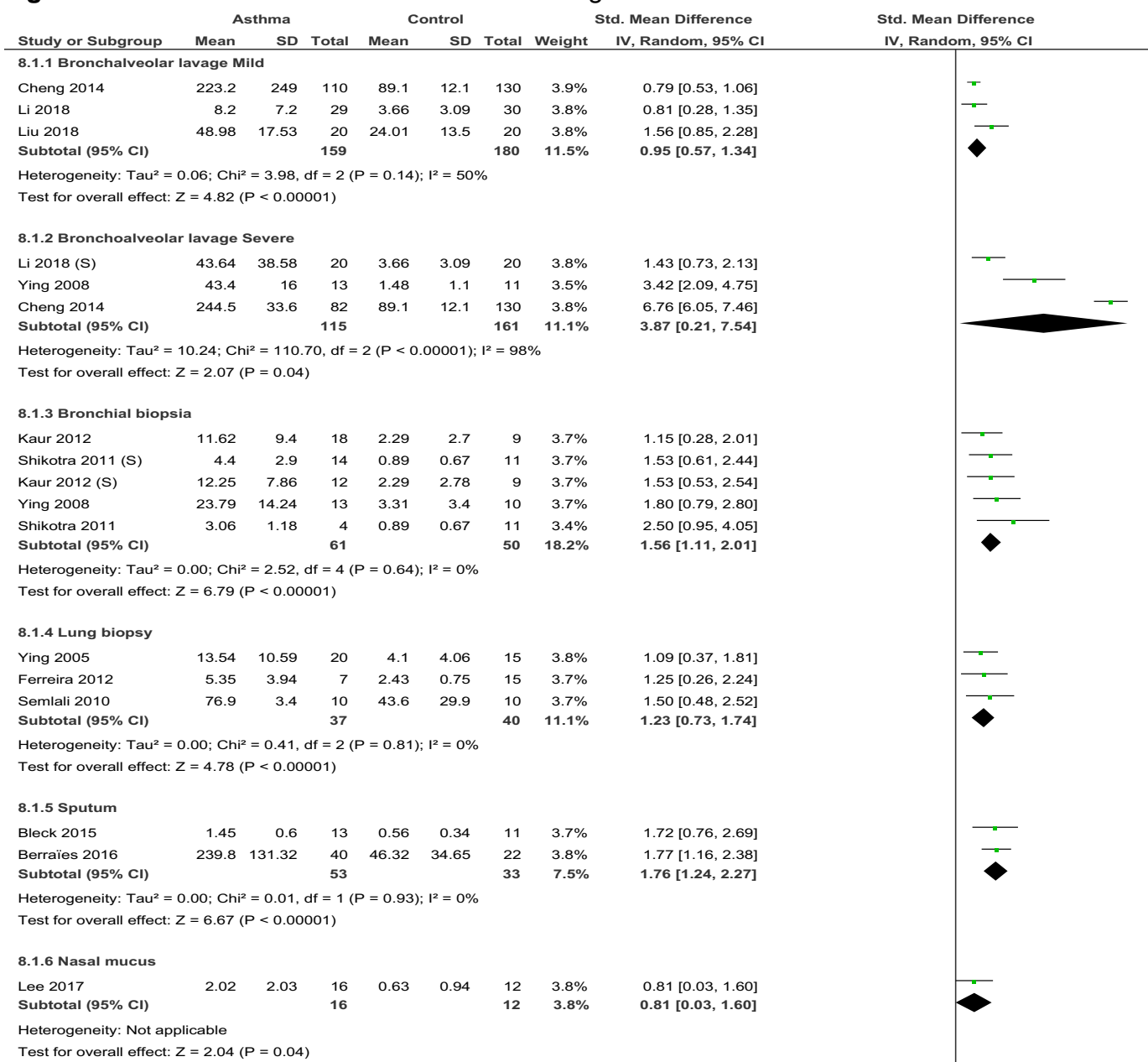


Figura 6. cont...

8.1.7 Plasma mild

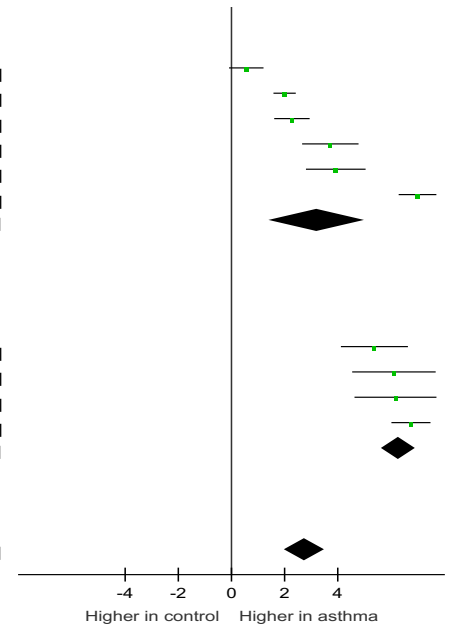
Koussih 2012	366.6	508.53	13	198.98	213.13	49	3.8%	0.56 [-0.06, 1.18]
Wang 2018	4.49	0.71	124	3.04	0.75	50	3.9%	2.00 [1.61, 2.39]
Chai 2017	41.1	1.1	32	37.8	1.7	32	3.8%	2.28 [1.64, 2.91]
Berraies 2016	61.85	16.95	20	8.4	10.87	22	3.7%	3.72 [2.69, 4.75]
Lin 2016	157	50	10	53.1	14.4	36	3.6%	3.93 [2.83, 5.02]
Ma 2019	223	24.9	110	89.1	12.1	130	3.8%	7.00 [6.32, 7.68]
Subtotal (95% CI)			309			319	22.6%	3.24 [1.44, 5.03]

Heterogeneity: $\text{Tau}^2 = 4.89$; $\text{Chi}^2 = 221.91$, $\text{df} = 5$ ($P < 0.00001$); $I^2 = 98\%$ Test for overall effect: $Z = 3.53$ ($P = 0.0004$)**8.1.8 Plasma severe**

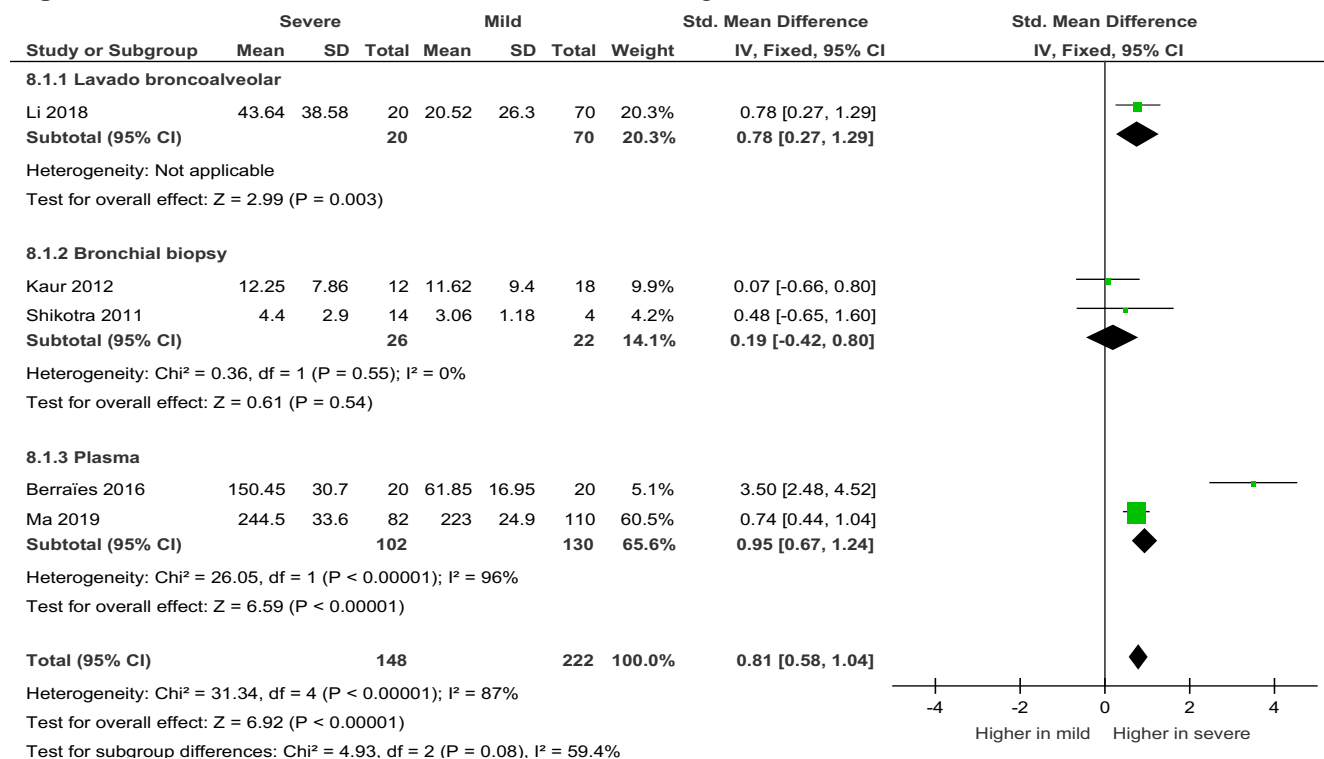
Chauhan 2015	592	68	37	251	45	15	3.6%	5.38 [4.15, 6.61]
Han 2016	387.9	53.5	20	115.6	30.8	20	3.4%	6.11 [4.57, 7.66]
Berraies 2016	150.45	30.7	20	8.4	10.87	22	3.4%	6.17 [4.66, 7.69]
Ma 2019	244.5	33.6	82	89.1	12.1	130	3.8%	6.76 [6.05, 7.46]
Subtotal (95% CI)			159			187	14.1%	6.27 [5.63, 6.91]

Heterogeneity: $\text{Tau}^2 = 0.10$; $\text{Chi}^2 = 3.79$, $\text{df} = 3$ ($P = 0.28$); $I^2 = 21\%$ Test for overall effect: $Z = 19.14$ ($P < 0.00001$)

Total (95% CI)			909			982	100.0%	2.76 [1.99, 3.53]
-----------------------	--	--	------------	--	--	------------	---------------	--------------------------

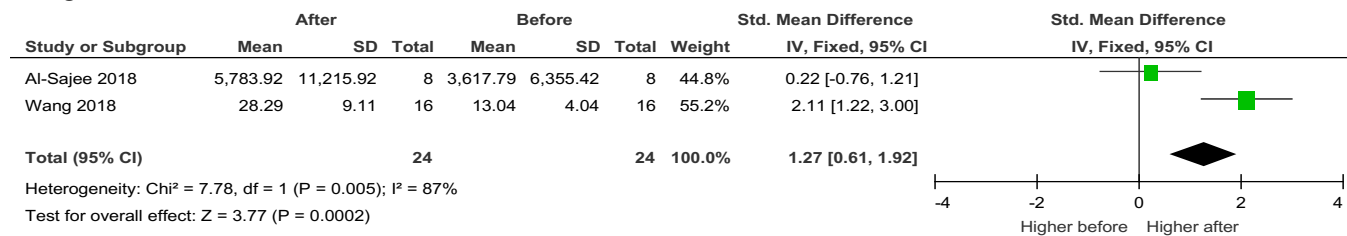
Heterogeneity: $\text{Tau}^2 = 3.95$; $\text{Chi}^2 = 817.50$, $\text{df} = 26$ ($P < 0.00001$); $I^2 = 97\%$ Test for overall effect: $Z = 7.01$ ($P < 0.00001$)Test for subaroud differences: $\text{Chi}^2 = 220.08$, $\text{df} = 7$ ($P < 0.00001$), $I^2 = 96.8\%$ **Niveles de TSLP según severidad**

En la **Figura 7** se observa la comparación de los niveles de TSLP según la severidad y los tipos de muestras estudiadas. Se incluyeron 5 estudios con 370 participantes. Se encontraron diferencias entre los niveles de TSLP mayores en los pacientes con asma severa en comparación con los pacientes con asma leve (0.81 SMD IC 95% 0.58-1.04). Se observó alta heterogeneidad en los hallazgos de las muestras en plasma.

Figura 7. Metaanálisis de los niveles de TSLP según la severidad de la enfermedad

Niveles de TSLP Antes y después de exposición a alérgenos

En la **Figura 8** se observa que los niveles de TSLP fueron mayores en los pacientes posterior a la exposición a alérgenos. Se observa heterogeneidad elevada por la técnica de medición.

Figura 8. Metaanálisis de los niveles de TSLP antes y después de la exposición a alérgenos

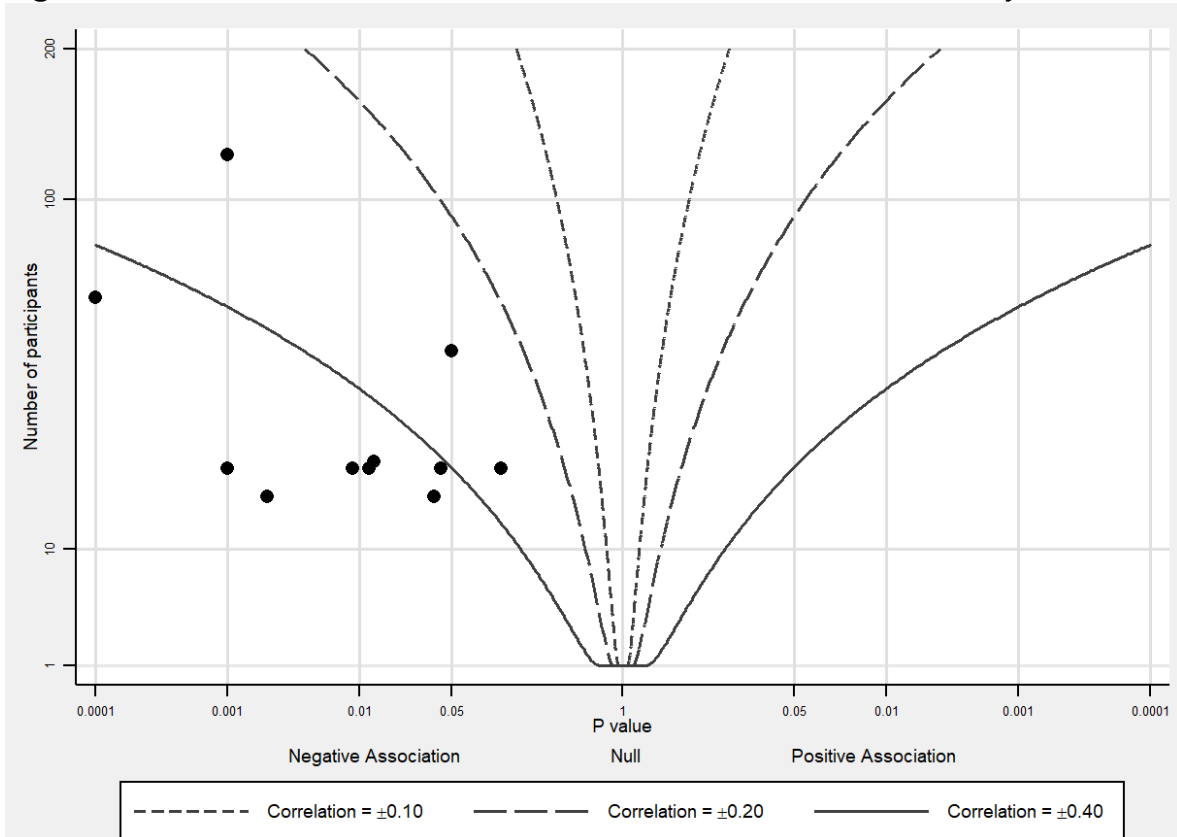
Resultados secundarios

Correlación VEF1 con TSLP

Se incluyeron los estudios de *Li 2018*, *Ying 2005*, *Paplińska-Goryca 2018*, *Shikotra 2011*, *Gluck 2016*, *Wang 2018*. Se encontró correlación negativa mayor a 0.40 en

10/13 registros de correlación entre los niveles de TSLP en diferentes muestras y el nivel de VEF1, lo que indica que a mayor nivel de TSLP menor es el VEF 1, **Figura 9.**

Figura 9. Grafico de albatros de la correlación de los niveles de TSLP y el VEF1



Discusión

Resumen de los hallazgos principales

Nuestro estudio tenía como objetivo determinar si los niveles de la citoquina TSLP se correlacionan con el control del asma y la severidad de la misma, analizamos 29 estudios con un total de 2709 participantes, la metodología de 25 estudios fueron casos y controles 5 estudios de antes y después y 1 estudio de cohorte.

En cuanto los niveles de TSLP encontramos que esta citoquina se encuentra elevada en pacientes asmáticos comparados con pacientes sanos, realizamos un análisis por subgrupos según la muestra para la obtención de la citoquina y en cada uno de los subgrupos encontramos que hay una elevación de esta citoquina en pacientes asmáticos con respecto a pacientes sanos, sin embargo en algunos métodos de recolección de muestra encontramos alta heterogeneidad como en lavado bronco alveolar de pacientes asmáticos severos y el plasma de pacientes con asma leve.

En cuanto a los niveles de TSLP y severidad del asma encontramos en los 5 estudios analizados que contaban con 370 pacientes, los niveles mas elevados de esta citoquina son estadísticamente significativos en pacientes con asma severa comparados con asma leve, sin embargo encontramos alta heterogeneidad en las muestras de plasma de estos pacientes.

También encontramos que posterior a la exposición a alérgenos los niveles de TSLP se elevaban frente a los controles y por último que la relación TSLP con la función pulmonar es inversa, lo que se significa que a niveles mas elevados de TLSP, menor es el porcentaje de VEF1.

Aplicabilidad de la evidencia

Dada la evidencia actual frente a los niveles de TSLP y el control de la enfermedad en pacientes con diagnostico de asma, nosotros logramos realizar una revisión sistémica y un meta análisis, con el objetivo de determinar si esta citoquina se encuentra elevada en pacientes con asma comparados con controles sanos, si hay diferencias entre los niveles de la citoquinas entre los diferentes grados de

severidad de la enfermedad, si con un estímulo tipo alérgeno se eleva esta citoquina y si habría una relación frente a la función pulmonar; esta revisión permitió alcanzar el objetivo y logro demostrar que la citoquina TSLP que actúa como una alarmina, no solo es importante en la fisiopatología del asma, sino que además nos permite a los clínicos objetivar el control de esta enfermedad y darnos nuevas luces para los manejos terapéuticos de la misma, ya que en el momento existe un anticuerpo monoclonal frente a esta citoquina pero no se había desarrollado esta revisión para denotar la importancia de bloquear al TSLP para lograr el control de la enfermedad. Uno de los inconvenientes que tuvimos durante el desarrollo de esta revisión sistémica y meta análisis fue la gran heterogeneidad que existe para la toma de la muestra del TSLP, además no pudimos determinar puntos de corte frente a los otros niveles de severidad del asma (leve-moderado, moderado-severo).

Calidad de la evidencia

La calidad de la evidencia de este estudio se encuentra entre alta y moderada, en total 25 estudios fueron casos y controles lo que permitió un abordaje experimental muy minucioso, sin embargo, al no existir un protocolo internacional para la toma y tipo de muestra para medir TSLP, produjo que se obtuviera una gran heterogeneidad en los valores y resultados del valor del TSLP, sin embargo, y teniendo en cuenta los objetivos propuesto en la presente se logro evidenciar que la calidad de los estudios era adecuada y cumplía los criterios que requería el presente estudio.

Potenciales sesgos en el proceso de revisión

Los potenciales de sesgo mas importantes del presente estudio fueron excluir estudios experimentales *in vitro*, esto debido a que se midió la capacidad del TSLP para estimular los eosinófilos y ha pesar que en estos estudios fueron evidentes la respuesta exacerbada de ciertos grupos celulares y de la cascada de inflamación tipo Th2, no podíamos adquirir datos para poder introducirlos en el presente estudio, otro potencial sesgo es la imposibilidad de categorizar la severidad de asma según varias guías como leve, moderada y severa y poder correlacionarlo con los niveles de TSLP.

Sin embargo, y gracias al presente estudio sabemos que entre mas severo es el asma mayores son los niveles de TSLP.

Por ultimo y en cuanto a la función pulmonar que evaluó la relación VEF1 y niveles de TSLP encontramos una relación inversa de VEF1 y TSLP, sin embargo, no pudimos encontrar los niveles de cohorte del TSLP para cada uno de los niveles de obstrucción del VEF1 categorizado como leve, moderado y severo.

Acuerdos y desacuerdos con otros estudios o críticas

El presente estudio es el primero en buscar una relación directa entre la citoquina TSLP y el asma, teniendo en cuenta los niveles de severidad, la exposición a alérgenos y la función pulmonar, sin embargo hay varios estudios que concuerdan con el papel importante que juega esta citoquina en la patología del asma.

Ruonan Chai y col. encontraron en su estudio de 64 pacientes con asma tenían una elevación importante de TSLP entre otras citoquinas y que puede ser un objetivo para el tratamiento de estos pacientes.

Salter y col. describieron in situ como la TSLP es la alarmina clave en la respuesta Th2, que es importante eosinofilopectico, célula clave en el asma y enfermedad alérgicas.

Whang y col, determinaron que las alarminas entre estas el TSLP juega un papel importante en la fisiopatología de la respuesta Th2, una vez se presenta un estimulo alergénico, estas alarminas se elevan y se relaciona también con una fase tardía de la hiperreactividad bronquial.

Gankovskaya L.V. y col realizaron un estudio en 109 pacientes (42 asmáticos severos y 67 sanos) encontraron que las citoquinas epiteliales incluyendo TSLP se encuentra elevadas de forma significativa en paciente asmáticos.

Bertram y col. realizaron un estudio en 13 pacientes asmáticos comparados con 11 pacientes sanos, encontraron un aumento de la citoquina TSLP en los pacientes asmáticos, de igual forma describieron las interacciones inmunológicas célula a células, que se dan para que se produzca esta respuesta tipo Th2.

Otros estudios en búsqueda de la inflamación producida por TSLP como en el estudio del Dr. Asger Bjerregaard y col. el cual describió como en las exacerbaciones virales agudas, existe un aumento de la secreción de TSLP, pero

una disminución de eosinófilos en el esputo de los pacientes con crisis asmática, lo que hace suponer que la inflamación en las exacerbaciones por infecciones virales es dada por un mecanismo diferente que la vía de inflamación tipo 2.

Un estudio muy interesante que controvierte nuestro estudio, es el realizado por el Dr. Shadmehr Demehri, se encontró en una cohorte de 3 años midiendo el TSLP en plasma de 236 pacientes, una disminución del eczema y sibilancias de pacientes que tenían elevada esta citoquina, lo que sugiere que el mecanismo de activación de las células epiteliales para la producción de las alarminas incluyendo TLSP juega un papel importante en el desarrollo de la patología alérgica como el asma.

Conclusión

Implicaciones para la práctica

Con gran certeza podemos concluir que el TSLP está elevado en pacientes asmáticos, entre más severo es el asma, mayor cantidad de TSLP en las diferentes muestras biológicas de estos pacientes, y existe una relación inversa frente a la función pulmonar: a mayores niveles de TSLP hay mayor obstrucción en las vías aéreas medidas por espirometría.

Implicaciones para la investigación

A pesar de la clara relación entre los niveles elevados de la citoquina TSLP y el asma, se debe ampliar estudios en cuanto a la activación de esta citoquina en otros ambientes inflamatorios y su función en la inflamación tipo 1 y 17 entre otras.

También es importante ampliar la investigación de la isoforma corta del TSLP, ya que esta isoforma se secreta de forma habitual en los epitelios y puede ser un camino para nuevas estrategias terapéuticas frente a patologías de inflamación tipo 2.

Consideramos que una de las mayores debilidades del presente estudio fue la falta de estandarización de los métodos de recolección y procesamiento de las muestras para la medición de TSLP, por lo cual consideramos que un campo de investigación debe enfocarse en buscar el mejor método para recolección de TSLP, para obtener valores mas estandarizados.

Anexos

A1. Ecuaciones de búsqueda

Pubmed

- #1 Asthma
- #2 Bronchial Asthma
- #3 Asthma, Bronchial
- #4 Dyspneas, Paroxysmal
- #5 Paroxymal Dyspnea
- #6 Ige Response Underlying Allergic Asthma and Rhinitis
- #7 (#1OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6)
- #8 TSLP
- #9 TSLP cytokine
- #10 thymic stromal lymphopoietin
- #11 TSLP protein, human
- #12 (#8OR #9 OR #10 OR #11)

- #13 (#7 AND #12)

Medline

S3	(TSLP OR TSLP cytokine OR thymic stromal lymphopoietin OR TSLP protein, human) AND (S1 AND S2)	Amplidores - Aplicar materias equivalentes Modos de búsqueda - Booleano/Frase	Interfaz - EBSCOhost Research Databases Pantalla de búsqueda - Búsqueda avanzada Base de datos - MEDLINE Complete
S2	TSLP OR TSLP cytokine OR thymic stromal lymphopoietin OR TSLP protein, human	Limitadores - Humano Amplidores - Aplicar materias equivalentes Modos de búsqueda - Booleano/Frase	Interfaz - EBSCOhost Research Databases Pantalla de búsqueda - Búsqueda avanzada Base de datos - MEDLINE Complete
S1	asthma OR bronchial asthma OR asthma bronchial OR Dyspneas, Paroxysmal OR Paroxymal Dyspnea OR (Ige Response Underlying Allergic Asthma and Rhinitis)	Limitadores - Humano Amplidores - Aplicar materias equivalentes Modos de búsqueda - Booleano/Frase	Interfaz - EBSCOhost Research Databases Pantalla de búsqueda - Búsqueda avanzada Base de datos - MEDLINE Complete

[http://search.ebscohost.com.ezproxy.unal.edu.co/login.aspx?direct=true&db=mdc&bquery=\(TSLP+OR+TSLP+cytokine+OR+thymic+stromal+lymphopoietin+OR+TSLP+protein%2c+human\)+AND+\(S7+AND+S8\)&lang=es&type=1&searchMode=Standard&site=ehost-live](http://search.ebscohost.com.ezproxy.unal.edu.co/login.aspx?direct=true&db=mdc&bquery=(TSLP+OR+TSLP+cytokine+OR+thymic+stromal+lymphopoietin+OR+TSLP+protein%2c+human)+AND+(S7+AND+S8)&lang=es&type=1&searchMode=Standard&site=ehost-live)

CENTRAL

(TSLP OR TSLP cytokine OR thymic stromal lymphopoietin OR TSLP protein, human):ti,ab,kw AND (asthma OR bronchial asthma OR asthma bronchial OR Dyspneas, Paroxysmal OR Paroxymal Dyspnea OR (Ige Response Underlying Allergic Asthma and Rhinitis)):ti,ab,kw

LILACS

tw:((tw:((tw:(asthma)) OR (tw:(bronchial asthma)) OR (tw:(asthma, bronchial)) OR (tw:(ige response underlying allergic asthma AND rhinitis)))) AND (tw:((tw:(tslp)) OR (tw:(tslp cytokine)) OR (tw:(thymic stromal lymphopoietin)) OR (tw:(tslp protein, human)))) AND (db:("LILACS"))

EMBASE

No.	Query
#4	#1 AND #2 AND [humans]/lim
#3	#1 AND #2
#2	'thymic stromal lymphopoietin'/exp OR 'thymic stromal lymphopoietin' OR 'tslp'/exp OR tslp
#1	'asthma'/exp OR asthma OR 'allergic asthma':jt

Tabla A2. Tabla de artículos excluidos

Autor principal	Año de publicación	Razón de exclusión
Debley(85)	2010	Resúmenes de congreso
Reese (86)	2011	Resúmenes de congreso
Kazeros (87)	2012	Resúmenes de congreso
Bell (88)	2012	Resúmenes de congreso
Elliot (89)	2012	Resúmenes de congreso
Iijima (90)	2013	Estudios en genotipo
Bleck (91)	2013	Resúmenes de congreso
Kabata(92)	2013	Estudios en animales
Froidure (93)	2013	Resúmenes de congreso
Demehri (94)	2013	Otras enfermedades respiratorias
Bleck (95)	2014	Resúmenes de congreso
Manthei (96)	2014	No evaluó TSLP
Nejman-Gryz (97)	2014	Resúmenes de congreso
Mate'j (98)	2014	No grupo control
Donaldson (99)	2015	Resúmenes de congreso
Bellocchia (100)	2015	Resúmenes de congreso
Nejman (101)	2015	Resúmenes de congreso
Paplinska-Goryca (102)	2015	Resúmenes de congreso
Skrgat (103)	2015	Resúmenes de congreso
Sverriid (104)	2016	Estudios en genotipo
Tworek (105)	2016	Resúmenes de congreso
El-Gammal (106)	2016	Cultivos celulares
Baos (107)	2016	No evaluó TSLP
Carsin (108)	2016	Resúmenes de congreso
Wang (109)	2016	Resúmenes de congreso
Tworek (110)	2016	Resúmenes de congreso
Honda (111)	2016	Cultivos celulares
Wang (112)	2016	Resúmenes de congreso
Bjerregård (113)	2016	Resúmenes de congreso
Nejman-Gryz (114)	2016	Resúmenes de congreso
Paplińska-Goryca (115)	2016	No grupo control
Seys (116)	2017	No evaluó TSLP
Chibana (117)	2017	Resúmenes de congreso
Al-Sajee (118)	2017	Resúmenes de congreso
Nicolau (119)	2017	Resúmenes de congreso
Liu (120)	2017	Resúmenes de congreso
Turi (121)	2017	Resúmenes de congreso
Wang (122)	2017	Resúmenes de congreso
Garcia (123)	2017	Otras enfermedades respiratorias
Katoh (124)	2017	No evaluó TSLP
Garcia (125)	2018	Resúmenes de congreso
Boita (126)	2018	Cultivos celulares
Sastre (127)	2018	Resúmenes de congreso
Gorska (128)	2018	No grupo control
Pecak (129)	2018	Datos de bases electrónicas
Bahmer (130)	2018	Resúmenes de congreso
Kim (131)	2018	Resúmenes de congreso
Wei (132)	2018	Otras enfermedades respiratorias
Glaser (133)	2019	Revisión de la literatura
Chorvinsky (134)	2019	Resúmenes de congreso
Tuyet (135)	2019	Resúmenes de congreso
Moermans (136)	2019	Resúmenes de congreso
Paplinska-Goryca (137)	2019	Resúmenes de congreso
Paplinska-Goryca (138)	2019	Resúmenes de congreso

Kalinauskaite-Zukauske (139)	2019	Resúmenes de congreso
Gordon (140)	2020	Resúmenes de congreso
Choi (141)	2020	Estudios en animales
Paplinska-Goryca (142)	2020	Cultivos celulares
Chorvinsky (143)	2020	Resúmenes de congreso
Bingham (144)	2020	Resúmenes de congreso
Kobayashi (145)	2020	Otras enfermedades respiratorias

Referencias bibliográficas

1. Global Initiative for Asthma - GINA. Global Initiative for Asthma [Internet]. 2019 [citado 6 de noviembre de 2019]. Disponible en: <https://ginasthma.org/>
2. Dennis RJ, Caraballo L, García E, Rojas MX, Rondon MA, Pérez A, et al. Prevalence of asthma and other allergic conditions in Colombia 2009–2010: a cross-sectional study. *BMC Pulmonary Medicine*. 2 de mayo de 2012;12(1):17.
3. Wenzel SE. Asthma phenotypes: the evolution from clinical to molecular approaches. *Nat Med*. mayo de 2012;18(5):716-25.
4. Braido F, Tiotiu A, Kowal K, Mihaicuta S, Novakova P, Oguzulgen I. Phenotypes/endotypes-driven treatment in asthma. *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology*. junio de 2018;18(3):184-9.
5. Chung KF, Adcock IM. Clinical phenotypes of asthma should link up with disease mechanisms. [Miscellaneous Article]. *Current Opinion in Allergy & Clinical Immunology*. febrero de 2015;15(1):56-62.
6. Bel EH. Clinical phenotypes of asthma. *Current Opinion in Pulmonary Medicine*. enero de 2004;10(1):44-50.
7. The immunology of asthma | *Nature Immunology* [Internet]. [citado 12 de noviembre de 2019]. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/ni.3049>
8. Moore WC, Meyers DA, Wenzel SE, Teague WG, Li H, Li X, et al. Identification of Asthma Phenotypes Using Cluster Analysis in the Severe Asthma Research Program. *Am J Respir Crit Care Med*. 15 de febrero de 2010;181(4):315-23.
9. Boonpiyathad T, Sözener ZC, Satitsuksanoa P, Akdis CA. Immunologic mechanisms in asthma. *Semin Immunol*. diciembre de 2019;46:101333.
10. Brusselle GG, Maes T, Bracke KR. Eosinophils in the Spotlight: Eosinophilic airway inflammation in nonallergic asthma. *Nature Medicine*. 6 de agosto de 2013;19:977-9.
11. Nakagome K, Nagata M. Involvement and Possible Role of Eosinophils in Asthma Exacerbation. *Front Immunol*. 28 de septiembre de 2018;9:2220.
12. Amin K. The role of mast cells in allergic inflammation. *Respiratory Medicine*. 1 de enero de 2012;106(1):9-14.
13. Muto T., Fukuoka A., Matsushita K., Yoshimoto T. The role of basophils and pro-allergic cytokines, TSLP and IL-33, in cutaneously-sensitized food allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;135(2):AB201.
14. Lambrecht BN, Hammad H. The airway epithelium in asthma. *Nat Med*. mayo de 2012;18(5):684-92.
15. Hammad H, Chieppa M, Perros F, Willart MA, Germain RN, Lambrecht BN. House dust mite allergen induces asthma via Toll-like receptor 4 triggering of airway structural cells. *Nat Med*. abril de 2009;15(4):410-6.
16. McKenzie ANJ. Type-2 Innate Lymphoid Cells in Asthma and Allergy. *Annals ATS*. 1 de diciembre de 2014;11(Supplement 5):S263-70.
17. Leonard WJ. TSLP: finally in the limelight. *Nature Immunology*. julio de 2002;3(7):605-7.
18. Corren J., Ziegler S.F. TSLP: from allergy to cancer. *Nat Immunol*. 2019;20(12):1603-9.
19. Watson B, Gauvreau GM. Thymic stromal lymphopoietin: a central regulator

- of allergic asthma. *Expert Opinion on Therapeutic Targets*. 1 de julio de 2014;18(7):771-85.
20. Ziegler SF. The role of thymic stromal lymphopoietin (TSLP) in allergic disorders. *Current Opinion in Immunology*. 1 de diciembre de 2010;22(6):795-9.
 21. West EE, Kashyap M, Leonard WJ. TSLP: A Key Regulator of Asthma Pathogenesis. *Drug Discov Today Dis Mech*. 1 de diciembre de 2012;9(3-4).
 22. Matera MG, Rogliani P, Calzetta L, Cazzola M. TSLP Inhibitors for Asthma: Current Status and Future Prospects. *Drugs*. abril de 2020;80(5):449-58.
 23. Soumelis V, Reche PA, Kanzler H, Yuan W, Edward G, Homey B, et al. Human epithelial cells trigger dendritic cell-mediated allergic inflammation by producing TSLP. *Nature Immunology*. julio de 2002;3(7):673-80.
 24. Medoff BD, Landry AL, Wittbold KA, Sandall BP, Derby MC, Cao Z, et al. CARMA3 Mediates Lysophosphatidic Acid-Stimulated Cytokine Secretion by Bronchial Epithelial Cells. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 1 de marzo de 2009;40(3):286-94.
 25. Lee H-C, Ziegler SF. Inducible expression of the proallergic cytokine thymic stromal lymphopoietin in airway epithelial cells is controlled by NFκB. *PNAS*. 16 de enero de 2007;104(3):914-9.
 26. Park LS, Martin U, Garka K, Gliniak B, Santo JPD, Muller W, et al. Cloning of the Murine Thymic Stromal Lymphopoietin (Tslp) Receptor: Formation of a Functional Heteromeric Complex Requires Interleukin 7 Receptor. *Journal of Experimental Medicine*. 5 de septiembre de 2000;192(5):659-70.
 27. Nagata Y, Kamijuku H, Taniguchi M, Ziegler S, Seino K. Differential Role of Thymic Stromal Lymphopoietin in the Induction of Airway Hyperreactivity and Th2 Immune Response in Antigen-Induced Asthma with Respect to Natural Killer T Cell Function. *IAA*. 2007;144(4):305-14.
 28. Noti M, Tait Wojno ED, Kim BS, Siracusa MC, Giacomini PR, Nair MG, et al. TSLP-elicited basophil responses can mediate the pathogenesis of eosinophilic esophagitis. *Nat Med*. agosto de 2013;19(8):1005-13.
 29. Allakhverdi Z, Comeau MR, Jessup HK, Yoon B-RP, Brewer A, Chartier S, et al. Thymic stromal lymphopoietin is released by human epithelial cells in response to microbes, trauma, or inflammation and potently activates mast cells. *Journal of Experimental Medicine*. 19 de febrero de 2007;204(2):253-8.
 30. Siracusa MC, Saenz SA, Hill DA, Kim BS, Headley MB, Doering TA, et al. TSLP promotes IL-3-independent basophil hematopoiesis and type 2 inflammation. *Nature*. 14 de agosto de 2011;477(7363):229-33.
 31. Camelo A, Rosignoli G, Ohne Y, Stewart RA, Overed-Sayer C, Sleeman MA, et al. IL-33, IL-25, and TSLP induce a distinct phenotypic and activation profile in human type 2 innate lymphoid cells. *Blood Adv*. 30 de marzo de 2017;1(10):577-89.
 32. Kitajima M, Lee H-C, Nakayama T, Ziegler SF. TSLP enhances the function of helper type 2 cells. *European Journal of Immunology*. 2011;41(7):1862-71.
 33. Nguyen KD, Vanichsarn C, Nadeau KC. TSLP directly impairs pulmonary Treg function: association with aberrant tolerogenic immunity in asthmatic airway. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 15 de marzo de 2010;6(1):4.
 34. Levin SD, Koelling RM, Friend SL, Isaksen DE, Ziegler SF, Perlmutter RM, et al. Thymic Stromal Lymphopoietin: A Cytokine That Promotes the Development

- of IgM+ B Cells In Vitro and Signals Via a Novel Mechanism. *The Journal of Immunology*. 15 de enero de 1999;162(2):677-83.
35. Al-Shami A, Spolski R, Kelly J, Keane-Myers A, Leonard WJ. A role for TSLP in the development of inflammation in an asthma model. *J Exp Med*. 19 de septiembre de 2005;202(6):829-39.
 36. Zhou B, Comeau MR, Smedt TD, Liggitt HD, Dahl ME, Lewis DB, et al. Thymic stromal lymphopoietin as a key initiator of allergic airway inflammation in mice. *Nature Immunology*. octubre de 2005;6(10):1047-53.
 37. Shi L, Leu S-W, Xu F, Zhou X, Yin H, Cai L, et al. Local blockade of TSLP receptor alleviated allergic disease by regulating airway dendritic cells. *Clinical Immunology*. 1 de noviembre de 2008;129(2):202-10.
 38. Chen Z-G, Zhang T-T, Li H-T, Chen F-H, Zou X-L, Ji J-Z, et al. Neutralization of TSLP Inhibits Airway Remodeling in a Murine Model of Allergic Asthma Induced by Chronic Exposure to House Dust Mite. *PLoS One [Internet]*. 2 de enero de 2013 [citado 25 de noviembre de 2019];8(1). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3534685/>
 39. Cheng DT, Ma C, Niewoehner J, Dahl M, Tsai A, Zhang J, et al. Thymic stromal lymphopoietin receptor blockade reduces allergic inflammation in a cynomolgus monkey model of asthma. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 1 de agosto de 2013;132(2):455-62.
 40. Seshasayee D, Lee WP, Zhou M, Shu J, Suto E, Zhang J, et al. In vivo blockade of OX40 ligand inhibits thymic stromal lymphopoietin driven atopic inflammation. *J Clin Invest*. 3 de diciembre de 2007;117(12):3868-78.
 41. Corren J, Parnes JR, Wang L, Mo M, Roseti SL, Griffiths JM, et al. Tezepelumab in Adults with Uncontrolled Asthma. *New England Journal of Medicine*. 7 de septiembre de 2017;377(10):936-46.
 42. Reddel HK, Taylor DR, Bateman ED, Boulet L-P, Boushey HA, Busse WW, et al. An Official American Thoracic Society/European Respiratory Society Statement: Asthma Control and Exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med*. 1 de julio de 2009;180(1):59-99.
 43. Schatz M, Sorkness CA, Li JT, Marcus P, Murray JJ, Nathan RA, et al. Asthma Control Test: Reliability, validity, and responsiveness in patients not previously followed by asthma specialists. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 1 de marzo de 2006;117(3):549-56.
 44. Paplińska-Goryca M, Nejman-Gryz P, Proboszcz M, Kwiecień I, Hermanowicz-Salamon J, Grabczak EM, et al. Expression of TSLP and IL-33 receptors on sputum macrophages of asthma patients and healthy subjects. *J Asthma*. 27 de diciembre de 2018;1-10.
 45. Bousquet J, Clark TJH, Hurd S, Khaltaev N, Lenfant C, O'byrne P, et al. GINA guidelines on asthma and beyond. *Allergy*. febrero de 2007;62(2):102-12.
 46. Zotero | Your personal research assistant [Internet]. [citado 17 de agosto de 2020]. Disponible en: <https://www.zotero.org/>
 47. Rayyan QCRI, the Systematic Reviews web app [Internet]. [citado 17 de agosto de 2020]. Disponible en: <https://rayyan.qcri.org/welcome>
 48. Ottawa Hospital Research Institute [Internet]. [citado 17 de agosto de 2020]. Disponible en: http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp
 49. Sterne JA, Hernán MA, Reeves BC, Savović J, Berkman ND, Viswanathan

- M, et al. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *BMJ* [Internet]. 12 de octubre de 2016 [citado 14 de noviembre de 2019];355. Disponible en: <https://www.bmj.com/content/355/bmj.i4919>
50. Digitizeit - Plot Digitizer Software. Digitize graphs, charts and math data. [Internet]. [citado 17 de agosto de 2020]. Disponible en: <https://www.digitizeit.de/>
51. Cochrane Collaboration. Review manager (RevMan)[computer program]. 2014;
52. Stata: Software for Statistics and Data Science [Internet]. [citado 17 de agosto de 2020]. Disponible en: <https://www.stata.com/>
53. R: The R Project for Statistical Computing [Internet]. [citado 9 de octubre de 2019]. Disponible en: <https://www.r-project.org/>
54. Chai R, Liu B, Qi F. The significance of the levels of IL-4, IL-31 and TSLP in patients with asthma and/or rhinitis. *Immunotherapy*. marzo de 2017;9(4):331-7.
55. Gankovskaya L.V., Namazova-Baranova L.S., Poriadin G.V., Grechenko V.V., Gankovsky V.A., Alekseeva A.A., et al. Changes of innate immunity indexes in severe asthma in children. *Med Immunol*. 2019;21(1):99-106.
56. Bleck B, Kazeros A, Bakal K, Garcia-Medina L, Adams A, Liu M, et al. Coexpression of type 2 immune targets in sputum-derived epithelial and dendritic cells from asthmatic subjects. *J Allergy Clin Immunol*. septiembre de 2015;136(3):619-627.e5.
57. Górska K, Nejman-Gryz P, Paplińska-Goryca M, Proboszcz M, Krenke R. Comparison of Thymic Stromal Lymphopoietin Concentration in Various Human Biospecimens from Asthma and COPD Patients Measured with Two Different ELISA Kits. *Adv Exp Med Biol*. 2017;955:19-27.
58. Chauhan A, Singh M, Agarwal A, Paul N. Correlation of TSLP, IL-33, and CD4 + CD25 + FOXP3 + T regulatory (Treg) in pediatric asthma. *J Asthma*. 2015;52(9):868-72.
59. Li Y, Wang W, Lv Z, Li Y, Chen Y, Huang K, et al. Elevated Expression of IL-33 and TSLP in the Airways of Human Asthmatics In Vivo: A Potential Biomarker of Severe Refractory Disease. *J Immunol*. 1 de abril de 2018;200(7):2253-62.
60. Ma S-L, Zhang L. Elevated serum OX40L is a biomarker for identifying corticosteroid resistance in pediatric asthmatic patients. *BMC Pulm Med*. 19 de marzo de 2019;19(1):66.
61. Cheng D, Xue Z, Yi L, Shi H, Zhang K, Huo X, et al. Epithelial interleukin-25 is a key mediator in Th2-high, corticosteroid-responsive asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 15 de septiembre de 2014;190(6):639-48.
62. Ying S, O'Connor B, Ratoff J, Meng Q, Fang C, Cousins D, et al. Expression and cellular provenance of thymic stromal lymphopoietin and chemokines in patients with severe asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *J Immunol*. 15 de agosto de 2008;181:2790-8.
63. Paplińska-Goryca M, Nejman-Gryz P, Proboszcz M, Kwiecień I, Hermanowicz-Salamon J, Grabczak EM, et al. Expression of TSLP and IL-33 receptors on sputum macrophages of asthma patients and healthy subjects. *J Asthma*. enero de 2020;57(1):1-10.
64. Lee T-J, Fu C-H, Wang C-H, Huang C-C, Huang C-C, Chang P-H, et al. Impact of chronic rhinosinusitis on severe asthma patients. *PLoS One*.

2017;12(2):e0171047.

65. Shikotra A, Choy DF, Ohri CM, Doran E, Butler C, Hargadon B, et al. Increased expression of immunoreactive thymic stromal lymphopoietin in patients with severe asthma. *J Allergy Clin Immunol.* enero de 2012;129(1):104-111.e1-9.
66. Berraïes A, Hamdi B, Ammar J, Hamzaoui K, Hamzaoui A. Increased expression of thymic stromal lymphopoietin in induced sputum from asthmatic children. *Immunol Lett.* octubre de 2016;178:85-91.
67. Glück J, Rymarczyk B, Kasprzak M, Rogala B. Increased Levels of Interleukin-33 and Thymic Stromal Lymphopoietin in Exhaled Breath Condensate in Chronic Bronchial Asthma. *Int Arch Allergy Immunol.* 2016;169(1):51-6.
68. Lai T, Wu D, Li W, Chen M, Yi Z, Huang D, et al. Interleukin-31 expression and relation to disease severity in human asthma. *Sci Rep.* 9 de marzo de 2016;6:22835.
69. Kaur D, Doe C, Woodman L, Heidi Wan W-Y, Sutcliffe A, Hollins F, et al. Mast cell-airway smooth muscle crosstalk: the role of thymic stromal lymphopoietin. *Chest.* julio de 2012;142(1):76-85.
70. Wang J, Lv H, Luo Z, Mou S, Liu J, Liu C, et al. Plasma YKL-40 and NGAL are useful in distinguishing ACO from asthma and COPD. *Respir Res.* 27 de marzo de 2018;19(1):47.
71. Koussih L, Ali A, Shan L, Becker A, Gounni AS. Serum level of thymic stromal lymphopoietin in allergic asthmatic children. *Clin Immunol.* noviembre de 2012;145(2):92-3.
72. Liu S, Verma M, Michalec L, Liu W, Sripada A, Rollins D, et al. Steroid resistance of airway type 2 innate lymphoid cells from patients with severe asthma: The role of thymic stromal lymphopoietin. *J Allergy Clin Immunol.* enero de 2018;141(1):257-268.e6.
73. Han X-M, Cheng Y-Y, Gong Y-F, Jiang M-M. The correlation between children's status asthmatics and interstitial lung disease. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* noviembre de 2016;20(22):4761-5.
74. Ying S, O'Connor B, Ratoff J, Meng Q, Mallett K, Cousins D, et al. Thymic stromal lymphopoietin expression is increased in asthmatic airways and correlates with expression of Th2-attracting chemokines and disease severity. *J Immunol.* 2005;174(10):8183-90.
75. Semlali A, Jacques E, Koussih L, Gounni AS, Chakir J. Thymic stromal lymphopoietin-induced human asthmatic airway epithelial cell proliferation through an IL-13-dependent pathway. *J Allergy Clin Immunol.* abril de 2010;125(4):844-50.
76. Ferreira DS, Annoni R, Silva LFF, Buttignol M, Santos ABG, Medeiros MCR, et al. Toll-like receptors 2, 3 and 4 and thymic stromal lymphopoietin expression in fatal asthma. *Clin Exp Allergy.* octubre de 2012;42(10):1459-71.
77. Lin S-C, Huang J-J, Wang J-Y, Chuang H-C, Chiang B-L, Ye Y-L. Upregulated thymic stromal lymphopoietin receptor expression in children with asthma. *Eur J Clin Invest.* junio de 2016;46(6):511-9.
78. Salter BMA, Smith SG, Mukherjee M, Plante S, Krisna S, Nusca G, et al. Human Bronchial Epithelial Cell-derived Factors from Severe Asthmatic Subjects Stimulate Eosinophil Differentiation. *Am J Respir Cell Mol Biol.* enero de 2018;58(1):99-106.
79. Wang W., Li Y., Lv Z., Chen Y., Li Y., Ying S. Bronchial allergen challenge

- of patients with atopic asthma triggers an alarmin (IL-33, TSLP, and IL-25) response in the airways epithelium and submucosa. *J Immunol.* 2018;201(8):2221-31.
80. Bjerregaard A, Laing IA, Poulsen N, Backer V, Sverrild A, Fally M, et al. Characteristics associated with clinical severity and inflammatory phenotype of naturally occurring virus-induced exacerbations of asthma in adults. *Respir Med.* febrero de 2017;123:34-41.
81. Al-Sajee D., Price E., Yin H., Howie K.J., O'Byrne P.M., Lima H., et al. Expression profile of IL-33/ST2 and TSLP/TSLP-R in the skin of atopic dermatitis post-allergen exposure. *J Allergy Clin Immunol.* 2018;141(2):AB187.
82. Kalinauskaite-Zukauske V, Janulaityte I, Januskevicius A, Malakauskas K. Serum levels of epithelial-derived mediators and interleukin-4/interleukin-13 signaling after bronchial challenge with *Dermatophagoides pteronyssinus* in patients with allergic asthma. *Scand J Immunol.* noviembre de 2019;90(5):e12820.
83. Machida K, Aw M, Salter BM, Ju X, Mukherjee M, Gauvreau GM, et al. Role of TL1A/DR3 Axis in the Activation of ILC2s in Eosinophilic Asthmatics. *Am J Respir Crit Care Med.* 25 de junio de 2020;
84. Tsurikisawa N, Oshikata C, Sato T, Kimura G, Mizuki M, Tsuburai T, et al. Low Variability in Peak Expiratory Flow Predicts Successful Inhaled Corticosteroid Step-Down in Adults with Asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract.* junio de 2018;6(3):972-9.
85. Debley J.S., Cochrane E.S., Ohanian A., Ziegler S.F., Redding G.J. Pro-remodeling and immunoregulatory-associated cytokine production by airway epithelial cells from asthmatic children. *Am J Respir Crit Care Med* [Internet]. 2010;181(1). Disponible en: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L70838542>
86. Reese A., Favoreto S., Quraishi J., Biyasheva A., Shen J., Greiman A., et al. Higher rhinovirus-induced production of TSLP in nasal epithelial cells from asthmatic than healthy subjects. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;127(2):AB22.
87. Kazeros A., Bleck B., Lee R.A., Tse D.B., Chung S., Chiu A., et al. In situ upregulation of thymic stromal lymphopoietin in sputum epithelial cells in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* [Internet]. 2012;185((Kazeros A.; Bleck B.; Lee R.A.; Tse D.B.; Reibman J.) NYU School of Medicine/Bellevue Hospital, New York, NY, United States). Disponible en: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L71987371>
88. Bell M.C., Grindle K.A., Tisler C.J., Lemanske R.F., Gern J.E. Serum TSLP and IL-33 levels are lower in young children raised on farms. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;129(2):AB198.
89. Elliott M., Iwanaga K., Hauri M., Aye T., Ziegler S., Debley J. TSLP and IL-33 expression by bronchial epithelial cells from asthmatic children in response to RSV infection. *Am J Respir Crit Care Med* [Internet]. 2012;185((Elliott M.) Seattle Children's Hospital, Seattle, WA, United States). Disponible en: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L71988516>
90. Iijima H., Kaneko Y., Yamada H., Yatagai Y., Masuko H., Sakamoto T., et al.

A distinct sensitization pattern associated with asthma and the thymic stromal lymphopoietin (TSLP) genotype. *Allergol Int.* 2013;62(1):123-30.

91. Bleck B., Kazeros A., Lymaris G.-M., Adams A., Grunig G., Reibman J. In situ expression of human OX40L/TNFSF4 is up-regulated in sputum-derived myeloid dendritic cells from asthma cases compared to controls. *Am J Respir Crit Care Med [Internet]*. 2013;187((Bleck B., bertram.bleck@nyumc.org; Lymaris G.-M.; Adams A.) New York University, School of Medicine, New York, NY, United States). Disponible en:

<http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L71983648>

92. Kabata H, Moro K, Fukunaga K, Suzuki Y, Miyata J, Masaki K, et al. Thymic stromal lymphopoietin induces corticosteroid resistance in natural helper cells during airway inflammation. *Nat Commun.* 2013;4:2675.

93. Froidure A., Shen C., Pilette C. Up-regulation of thymic stromal lymphopoietin receptor on myeloid dendritic cells from atopic asthmatics. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol.* 2013;68((Froidure A.; Shen C.; Pilette C.) Institut de Recherche Expérimentale et Clinique, Pôle de Pneumologie, Université Catholique de Louvain, Brussels, Belgium):77.

94. Demehri S., Yockey L.J., Visness C.M., Jaffee K.F., Turkoz A., Wood R.A., et al. Circulating TSLP associates with decreased wheezing in non-atopic children. *J Invest Dermatol.* 2013;133((Demehri S.; Yockey L.J.; Turkoz A.; Kopan R.) Medicine, Division of Dermatology, Washington University, School of Medicine, St. Louis, MO, United States):S173.

95. Bleck B., Kazeros A., Bakal K., Reibman J. In situ upregulation of TSLP and TSLP-target genes in simultaneously enriched sputum-derived human bronchial epithelial and dendritic cells in asthma. *Am J Respir Crit Care Med [Internet]*. 2014;189((Bleck B.; Kazeros A.; Bakal K.; Reibman J.) New York University, Langone Medical Center, New York, NY, United States). Disponible en: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L72043204>

96. Manthei DM, Schwantes EA, Mathur SK, Guadarrama AG, Kelly EA, Gern JE, et al. Nasal lavage VEGF and TNF- α levels during a natural cold predict asthma exacerbations. *Clin Exp Allergy.* diciembre de 2014;44(12):1484-93.

97. Nejman-Gryz P., Hermanowicz-Salamon J., Proboszcz M., Paplinska-Goryca M., Rubinsztajn R., Chazan R. Usefulness of exhaled breath condensate as non-invasive method of evaluating of biomarkers in severe asthma patients. *Eur Respir J [Internet]*. 2014;44((Nejman-Gryz P.; Hermanowicz-Salamon J.; Proboszcz M.; Paplinska-Goryca M.; Rubinsztajn R.; Chazan R.) Department of Internal Diseases, Pneumology and Allergology, Medical University of Warsaw, Warsaw, Poland). Disponible en:

<http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L71850364>

98. Matěj R, Vašáková M, Kukal J, Sterclová M, Olejár T. Higher TGF- β with lower CD124 and TSLP, but no difference in PAR-2 expression in bronchial biopsy of bronchial asthma patients in comparison with COPD patients. *Appl Immunohistochem Mol Morphol.* agosto de 2014;22(7):543-9.

99. Donaldson J.E., Shamji B., Swindle E.J., Edwards M., Davies D.E.

- Characterization of the thymic stromal lymphopoietin response in co-cultures of human bronchial fibroblasts and epithelial cells. *Am J Respir Crit Care Med* [Internet]. 2014;189((Donaldson J.E.; Swindle E.J.; Davies D.E.) University of Southampton, Southampton, United Kingdom). Disponible en: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L72047669>
100. Bellocchia M., Boita M., Solidoro P., Coni F., Bardessono M., Mercante L., et al. IL-25 receptor expression on basophil membrane is related to phenotype and severity of asthma. *Eur Respir J* [Internet]. 2015;46((Bellocchia M.; Boita M.; Solidoro P.; Coni F.; Bardessono M.; Mercante L.; Rolla G.; Bucca C.)). Disponible en: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L72107196>
101. Nejman-Gryz P., Górska K., Paplinska-Goryca M., Proboszcz M. Periostin and TSLP: New markers useful in diagnosis of obstructive lung disease. *Eur Respir J* [Internet]. 2015;46((Nejman-Gryz P.; Górska K.; Paplinska-Goryca M.; Proboszcz M.)). Disponible en: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L72107255>
102. Paplinska-Goryca M., Nejman-Gryz P., Górska K., Bialek-Gosk K., Hermanowicz-Salamon J. The correlation between expression of selected inflammatory mediators in induced sputum and respiratory tests in asthma and COPD. *Eur Respir J* [Internet]. 2015;46((Paplinska-Goryca M.; Nejman-Gryz P.; Górska K.; Bialek-Gosk K.; Hermanowicz-Salamon J.)). Disponible en: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L72106155>
103. Skrgat S., Malovrh M.M., Sarc I., Silar M., Dimitric V., Korosec P. TSLP as biomarker in asthma patients. *Eur Respir J* [Internet]. 2015;46((Skrgat S.; Malovrh M.M.; Sarc I.; Silar M.; Dimitric V.; Korosec P.)). Disponible en: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L72106136>
104. Sverrild A, Bergqvist A, Baines KJ, Porsbjerg C, Andersson CK, Thomsen SF, et al. Airway responsiveness to mannitol in asthma is associated with chymase-positive mast cells and eosinophilic airway inflammation. *Clin Exp Allergy*. febrero de 2016;46(2):288-97.
105. Tworek D., Heroux D., O'Byrne S.N., O'Byrne P.M., Denburg J.A. Allergen inhalation enhances toll-like receptor-induced thymic stromal lymphopoietin receptor expression by hematopoietic progenitor cells in mild asthmatics. *Allergy Asthma Clin Immunol* [Internet]. 2016;12((Tworek D., damian.tworek@gmail.com; Heroux D.; O'Byrne S.N.; O'Byrne P.M.; Denburg J.A.) Department of Medicine, McMaster University, Hamilton, ON, Canada). Disponible en: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L620924890>
106. El-Gammal A, Oliveria J-P, Howie K, Watson R, Mitchell P, Chen R, et al. Allergen-induced Changes in Bone Marrow and Airway Dendritic Cells in Subjects with Asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 15 de julio de 2016;194(2):169-77.
107. Baos S., Calzada D., Cremades L., Sastre J., Quiralte J., Florido F., et al.

Biomarkers associated with disease severity in allergic and nonallergic asthma. *Mol Immunol.* 2017;82((Baos S.; Calzada D.; Cremades L.; Lahoz C.; Cardaba B., bcardaba@fjd.es) Immunology Department, IIS-Jiménez Díaz Foundation, UAM, Madrid, Spain):34-45.

108. Carsin A., Dubus J.-C., Mazenq J., Garulli C., De Blic J., De Lagausie P., et al. Differential effect of fluticasone on Poly(I:C) induced TSLP secretion by bronchial epithelial cells from asthmatic children. *Eur Respir J [Internet].* 2016;48((Carsin A.; Dubus J.-C.; Mazenq J.; Garulli C.; De Blic J.; De Lagausie P.; Chanez P.; Gras D.)). Disponible en:

<http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L614779315>

109. Wang W., Li Y., Lv Z., Li Y., Chen Y., Edwards M., et al. Expression of IL-33, IL-25 and TSLP in the airways of human asthmatics in vivo and its relationship to airways inflammation and lung function. *Eur J Immunol.* 2016;46((Wang W.; Lv Z.; Li Y.; Chen Y.; Ying S.) Capital Medical University, Department of Immunology, School of Basic Medical Sciences, Beijing, China):597.

110. Tworek D., Heroux D., O'Byrne S.N., O'Byrne P.M., Denburg J.A. Human hemopoietic progenitor cell toll-like and thymic stromal lymphopoietin receptor expression and function in allergic asthmatic subjects. *J Allergy Clin Immunol.* 2016;137(2):AB73.

111. Honda K., Wada H., Nakamura M., Nakamoto K., Sada M., Inui T., et al. IL-17a and TNF- α synergistically stimulate IL-8 production in human airway epithelial cells. *Am J Respir Crit Care Med [Internet].* 2014;189((Honda K., h-kojiro@beach.ocn.ne.jp; Wada H.; Nakamura M.; Nakamoto K.; Sada M.; Inui T.; Tanaka Y.; Takata S.; Watanabe M.; Yokoyama T.; Kurai D.; Saraya T.; Ishii H.; Goto H.; Takizawa H.) Kyorin University, School of Medicine, Mitaka, Japan).

Disponible en:

<http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L72046180>

112. Wang W., Li Y., Lv Z., Li Y., Chen Y., Edwards M., et al. The TH2 cell-promoting cytokines IL-33 and TSLP, but not IL-25, are potential biomarkers for endotypes of asthma. *Chest.* 2016;149(4):A34.

113. Bjerregard A., Baltic S., Barrett L., Thompson P., Backer V., Fally M., et al. Thymic stromal lymphopoietin (TSLP) in naturally occurring asthma exacerbations in adults. *Eur Respir J [Internet].* 2016;48((Bjerregard A.; Baltic S.; Barrett L.; Thompson P.; Backer V.; Fally M.; Laing I.; Khoo S.-K.; Souef P.L.; Porsbjerg C.)).

Disponible en:

<http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L614778902>

114. Nejman-Gryz P., Górska K., Paplinska-Goryca M., Proboszcz M., Krenke R. TSLP as a potent activator of Th2 response in obstructive lung diseases. *Eur Respir J [Internet].* 2016;48((Nejman-Gryz P.; Górska K.; Paplinska-Goryca M.; Proboszcz M.; Krenke R.)). Disponible en:

<http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L614777915>

115. Papinska-Goryca M, Nejman-Gryz P, Górska K, Biaek-Gosk K, Hermanowicz-Salamon J, Krenke R. Expression of Inflammatory Mediators in

- Induced Sputum: Comparative Study in Asthma and COPD. *Adv Exp Med Biol*. 2018;1040:101-12.
116. Seys SF, Scheers H, Van den Brande P, Marijsse G, Dilissen E, Van Den Bergh A, et al. Cluster analysis of sputum cytokine-high profiles reveals diversity in T(h)2-high asthma patients. *Respiratory Research*. 23 de febrero de 2017;18(1):39.
117. Chibana K., Watanabe T., Shiobara T., Horigane Y., Arai R., Shimizu Y., et al. Exploring of correlation factors with epithelial cytokines, IL-33, IL-25 and TSLP expressions in asthmatic bronchial epithelial cells. *Am J Respir Crit Care Med [Internet]*. 2017;195((Chibana K., kchibana@dokkyomed.ac.jp; Watanabe T.; Shiobara T.; Horigane Y.; Arai R.; Shimizu Y.; Takemasa A.; Ishii Y.) Dokkyo University, School of Medicine, Mibu Tochigi, Japan). Disponible en: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L617706360>
118. Al-Sajee D., Sehmi R., Hawke T.J., El-Gammal A., Howie K., Watson R.M., et al. Expression profile of interleukin-33 (IL-33), interleukin-1 receptor family member (IL1RL1, ST2) and thymic stromal lymphopoietin (TSLP) in airway epithelium from asthmatic subjects after allergen challenge. *Am J Respir Crit Care Med [Internet]*. 2017;195((Al-Sajee D., alsajedm@mcmaster.ca; Sehmi R.; Hawke T.J.; Howie K.; Watson R.M.; Gauvreau G.M.; O'Byrne P.M.) McMaster University, Hamilton, ON, Canada). Disponible en: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L617708597>
119. Nicolaou G., Parker J., Cookson W., Moffatt M. Functional investigations of the role of thymic stromal lymphopoietin in asthma. *Am J Respir Crit Care Med [Internet]*. 2017;195((Nicolaou G., g.nicolaou@imperial.ac.uk; Parker J.; Cookson W.; Moffatt M.) National Heart and Lung Institute, London, United Kingdom). Disponible en: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L617713036>
120. Liu S., Verma M., Michalec L., Rollins D., Good J., Gorska M.M., et al. Glucocorticoids act both antagonistically and protagonistically on type 2 innate lymphoid cells (ILC2s) depending upon the stage of development and the cytokine milieu. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;139(2):AB194.
121. Turi K.N., Shankar J., Anderson L.J., Gaston K., Rajan D., Gebretsadik T., et al. Identification of two novel acute respiratory illness cytokine-response subgroups associated with wheezing phenotype. *Am J Respir Crit Care Med [Internet]*. 2017;195((Turi K.N., kedir.turi.1@vanderbilt.edu; Gebretsadik T.; Das S.R.; Stone C.; Larkin E.K.; Rosas-Salazar C.; Hartert T.V.) Vanderbilt University, School of Medicine, Nashville, TN, United States). Disponible en: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L617706907>
122. Wang C.H., Fu C.H., Lee T.J., Sheng T.F., Kuo H.P. Impact of ILC2 cells and Th2 cytokines in chronic rhinosinusitis on patients with severe asthma. *Respirology*. 2016;21((Wang C.H.; Sheng T.F.; Kuo H.P.) Chang Gung Memorial Hospital, Department of Thoracic Medicine, Taipei, Taiwan):47.
123. García-García ML, Calvo C, Moreira A, Cañas JA, Pozo F, Sastre B, et al.

Thymic stromal lymphopoietin, IL-33, and periostin in hospitalized infants with viral bronchiolitis. *Medicine (Baltimore)*. mayo de 2017;96(18):e6787.

124. Katoh S., Ikeda M., Shirai R., Abe M., Ohue Y., Kobashi Y., et al. Biomarkers for differentiation of patients with asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *J Asthma*. 2018;55(10):1052-8.

125. Garcia M.L.G., Calvo-Rey C., Quevedo-Teruel S., Sastre-Turrion B., Bellon-Alonso S., Alonso-Lopez P., et al. Differences between innate response in children with bronchiolitis versus recurrent wheezing. *Eur Respir J [Internet]*. 2018;52((Garcia M.L.G.; Bellon-Alonso S.; Alonso-Lopez P.; Marques-Cabrero A.; Remedios-Mateo L.; Tellez-Manso A.) Pediatrics Department, University Hospital Severo Ochoa, Leganes, Spain). Disponible en:

<http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L626626291>

126. Boita M, Heffler E, Omedè P, Bellocchia M, Bussolino C, Solidoro P, et al. Basophil Membrane Expression of Epithelial Cytokine Receptors in Patients with Severe Asthma. *Int Arch Allergy Immunol*. 2018;175(3):171-6.

127. Sastre B., Rodrigo-Muñoz J.M., Mora I., Cañas J.A., García-Sánchez D.A., García-García M.L., et al. Are there differences in the innate response between bronchiolitis and pediatric recurrent wheeze? *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol*. 2018;73((Sastre B.; Rodrigo-Muñoz J.M.; Cañas J.A.; Del Pozo V.) Immunology Department, IIS-Fundación Jiménez Díaz, CIBERES, Madrid, Spain):132-3.

128. Gorska K, Nejman-Gryz P, Paplinska-Goryca M, Korczynski P, Prochorec-Sobieszek M, Krenke R. Comparative Study of IL-33 and IL-6 Levels in Different Respiratory Samples in Mild-to-Moderate Asthma and COPD. *COPD*. 2018;15(1):36-45.

129. Pecak M., Korošec P., Kunej T. Multiomics Data Triangulation for Asthma Candidate Biomarkers and Precision Medicine. *OMICS J Integr Biol*. 2018;22(6):392-409.

130. Bahmer T., Watz H., Pedersen F., Kirsten A., Waschki B., Von Mutius E., et al. Nasal cytokine patterns in patients with asthma. *Am J Respir Crit Care Med [Internet]*. 2018;197(MeetingAbstracts). Disponible en:

<http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L622966089>

131. Kim J.-H., Lee J.-S., Jang Y.-S., Park J.Y., Hwang Y.I., Park S., et al. The expression of TRPV1 and innate Th2-cytokines in patients with chronic rhinosinusitis and asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;141(2):AB115.

132. Wei Y, Ma R, Zhang J, Wu X, Yu G, Hu X, et al. Excessive periostin expression and Th2 response in patients with nasal polyps: association with asthma. *J Thorac Dis*. diciembre de 2018;10(12):6585-97.

133. Glaser L, Coulter PJ, Shields M, Touzelet O, Power UF, Broadbent L. Airway Epithelial Derived Cytokines and Chemokines and Their Role in the Immune Response to Respiratory Syncytial Virus Infection. *Pathogens [Internet]*. 19 de julio de 2019 [citado 14 de agosto de 2020];8(3). Disponible en:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6789711/>

134. Chorvinsky E., Salka K., Barnawi Z., Alyami A., Naime S., Jackson J.H., et al. Combined immune response based on BAL cytokine profiling in children with severe asthma. *Am J Respir Crit Care Med [Internet]*. 2019;199(9). Disponible en:

<http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L630352376>

135. Pham T.-H., Kearley J., Parnes J., Leung D., Goleva E., Griffiths J. Development of a Highly Sensitive Assay to Quantitate Circulating Thymic Stromal Lymphopoietin (TSLP) Levels in Blood. *J Allergy Clin Immunol.* 2020;145(2):AB30.

136. Moermans C., Damas K., Guiot J., Schleich F., Corhay J.-L., Henket M., et al. Investigation of alarmins, interleukin (IL-)23 and IL-36 sputum levels in chronic airway obstructive diseases. *Eur Respir J [Internet].* 2019;54((Moermans C., c.moermans@chuliege.be; Guiot J.; Schleich F.; Corhay J.-L.; Henket M.; Louis R.) CHU-Ullege, Liege, Belgium). Disponible en:

<http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L630916773>

137. Paplinska-Goryca M., Misiukiewicz P., Proboszcz M., Górska K., Krenke R. The expression of TSLP in monocyte derived dendritic cells in the interactions between respiratory epithelium and macrophages in asthma, COPD and healthy controls. *Eur Respir J [Internet].* 2019;54((Paplinska-Goryca M., mpaplinska@wum.edu.pl; Proboszcz M.; Górska K.; Krenke R.) Medical University of Warsaw, Warsaw, Poland). Disponible en:

<http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L630918807>

138. Paplinska-Goryca M., Misiukiewicz-Stepien P., Proboszcz M., Górska K., Krenke R. The impact of the interactions between airway epithelium, dendritic cells and macrophages on TSLP and IL-33 epithelial expression in asthma and healthy controls. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol.* 2019;74((Paplinska-Goryca M.; Misiukiewicz-Stepien P.; Proboszcz M.; Górska K.; Krenke R.) Medical University of Warsaw, Warsaw, Poland):136.

139. Kalinauskaite-Zukauske V., Januskevicius A., Janulaityte I., Malakauskas K. Thymic stromal lymphopoietin, but not ezrin, could be an early biomarker of airway epithelial dysfunction in acute allergic asthma. *Eur Respir J [Internet].* 2019;54((Kalinauskaite-Zukauske V., Virginija.Kalinauskaite@lsmuni.lt) Lithuanian University of Health Sciences, Department of Pulmonology, Kaunas, Lithuania).

Disponible en:

<http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L630917834>

140. Gordon E.D., Urbanek C., Woodruff P.G., Seibold M.A., Fahy J.V. Characterization of epithelial cytokines IL33, TLSP, IL25 in human asthma. *Am J Respir Crit Care Med [Internet].* 2015;191((Gordon E.D., Erin.Gordon@ucsf.edu; Woodruff P.G.; Fahy J.V.) University of California, San Francisco, CA, United States). Disponible en:

<http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L72050332>

141. Choi Y, Kim Y-M, Lee H-R, Mun J, Sim S, Lee D-H, et al. Eosinophil extracellular traps activate type 2 innate lymphoid cells through stimulating airway epithelium in severe asthma. *Allergy.* enero de 2020;75(1):95-103.

142. Paplinska-Goryca M, Misiukiewicz-Stepien P, Nejman-Gryz P, Proboszcz M, Mlacki M, Gorska K, et al. Epithelial-macrophage-dendritic cell interactions impact alarmins expression in asthma and COPD. *Clin Immunol.* junio de

2020;215:108421.

143. Chorvinsky E., Nino G., Villamil-Osorio M., Restrepo-Gualteros S.M., ZakZuk J., Ramirez-Camacho O., et al. High thymic stromal lymphopietin bronchoalveolar lavage levels are linked to disease severity in a subset of children with severe asthma (3368300). *J Invest Med*. 2020;68(4):925.

144. Bingham K., Portelli M., Stewart I., Billington C., Henry A., Hall I., et al. Type 2 cytokines and biomarkers in asthma patient sera show coordinated expression and identify patient subsets. *Eur Respir J [Internet]*. 2019;54((Bingham K., msxkb9@nottingham.ac.uk; Portelli M.; Stewart I.; Billington C.; Henry A.; Hall I.; Shaw D.; Sayers I.) Division of Respiratory Medicine, National Institute for Health Research, University of Nottingham, Nottingham, United Kingdom). Disponible en: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L630918918>

145. Kobayashi Y, Kanda A, Yun Y, Dan Van B, Suzuki K, Sawada S, et al. Reduced Local Response to Corticosteroids in Eosinophilic Chronic Rhinosinusitis with Asthma. *Biomolecules*. 18 de febrero de 2020;10(2).