

HALLAZGOS BRONCOSCÓPICOS E HISTOLÓGICOS EN PACIENTES CON ASMA GRAVE NO CONTROLADA: SERIE DE CASOS RETROSPECTIVA

S. García Morales¹, S. Rivera Gómez¹, M.P. Lobato de la Sierra², M. Utrero Rico¹, J.G. Soto Campos¹, F. Pérez Grimaldi¹.

¹UGC. Neumología. Hospital Universitario de Jerez de la Frontera.

²UGC. Neumología. Hospital Universitario de Puerto Real.

Premio mejor comunicación 52º Congreso Neumotur 2026

RESUMEN

Introducción: El asma grave no controlada (AGNC) representa un reto clínico por su heterogeneidad y la variabilidad en la respuesta a los tratamientos biológicos. Un porcentaje relevante de pacientes presenta una respuesta subóptima. La fibrobroncoscopia, mediante la obtención de muestras y biopsias bronquiales, podría aportar información complementaria, permitiendo conocer causas de mala respuesta y pudiendo contribuir a la caracterización fenotípica en determinados pacientes.

Material y método: Se realizó un estudio multicéntrico, observacional, retrospectivo y descriptivo de 9 pacientes con AGNC. Se realizó fibrobroncoscopia con toma de biopsias endobronquiales y muestras microbiológicas mediante broncoaspirado (BAS) y lavado broncoalveolar (BAL). Se analizaron el patrón inflamatorio tisular y los aislamientos microbiológicos. Se realizó una correlación de carácter exploratorio entre el recuento de eosinófilos periféricos y eosinófilos por campo/submucosa en la biopsia.

Resultados: El 33,3% presentó aislamientos microbiológicos significativos en BAS/BAL. En el análisis histológico, los eosinófilos en submucosa se distribuyeron en grados variables y se detectaron alteraciones estructurales como hiperplasia de células caliciformes, engrosamiento de membrana basal o metaplasia escamosa. Se observó correlación positiva entre eosinófilos periféricos y eosinófilos en submucosa ($\rho = 0,474$) y por campo ($\rho = 0,536$), sin alcanzar significación estadística. Tras la broncoscopia, el 33,3% recibió tratamiento antibiótico y en el 44,4% se modificó la terapia biológica en función de los hallazgos tisulares.

Conclusión: La fibrobroncoscopia con obtención de biopsias y BAS/BAL podría aportar información clínica complementaria en pacientes con AGNC con respuesta insuficiente a terapias biológicas. Permite detectar infecciones no evidenciadas previamente, caracterizar la inflamación tisular y podría orientar cambios terapéuticos pudiendo contribuir a la caracterización fenotípica del asma. Su incorporación en casos seleccionados podría contribuir a una medicina más personalizada en el manejo del AGNC.

*Se recomienda una interpretación prudente de los resultados y conclusiones debido a las limitaciones inherentes al tamaño muestral reducido y al diseño retrospectivo descriptivo.

Palabras clave: asma, biopsias bronquiales, biológico, fibrobroncoscopia.

BRONCHOSCOPIC AND HISTOLOGICAL FINDINGS IN PATIENTS WITH SEVERE, UNCONTROLLED ASTHMA: A RETROSPECTIVE CASE SERIES

ABSTRACT

Background: Severe uncontrolled asthma (SUA) represents a major clinical challenge due to its heterogeneity and the variability in response to biological therapies. A significant proportion of patients exhibit suboptimal therapeutic outcomes. Bronchoscopy, through direct sampling and endobronchial biopsy, may provide additional information to identify factors associated with poor response and to optimize biological therapy selection.

Methods: A multicenter, observational, retrospective study was conducted in 9 patients with SUA. All patients underwent flexible bronchoscopy with endobronchial biopsy and microbiological sampling by bronchoalveolar aspirate (BAS) and bronchoalveolar lavage (BAL). Tissue inflammatory patterns, microbiological isolates, and the correlation between peripheral blood eosinophils and eosinophils per high-power field /submucosa in biopsy specimens were evaluated.

Results: Microbiological isolates of clinical significance were identified in 33.3% of BAS/BAL samples. Histopathological analysis revealed variable degrees of submucosal eosinophilia and structural abnormalities, including goblet cell hyperplasia, basement membrane thickening, and squamous metaplasia. Positive correlation was found between peripheral eosinophil counts and tissue eosinophils ($\rho = 0.474$ and $\rho = 0.536$) although statistical significance was not reached. Following bronchoscopy, 33.3% of patients required antibiotic therapy, and 44.4% underwent adjustments in their biological treatment based on histological findings.

Conclusion: Bronchoscopy with endobronchial biopsy and BAS/BAL can provide clinically meaningful information in patients with SUA who exhibit insufficient response to biological therapies. This approach enables the detection of previously unrecognized infections, characterization of airway inflammatory patterns, and identification of structural changes that may guide therapeutic adjustments. Its selective use may contribute to a more personalized and effective management strategy for SUA.

*A cautious interpretation of the results and conclusions is recommended due to the inherent limitations associated with the small sample size and the retrospective descriptive study design.

Keywords: asthma, bronchial biopsy, biological therapy, bronchoscopy.

INTRODUCCIÓN

El asma grave no controlada (AGNC) es una enfermedad heterogénea con impacto significativo en la calidad de vida de los pacientes y altos costos asociados al sis-

tema sanitario, donde la selección de la terapia biológica más adecuada representa un desafío complejo. Este proceso requiere la integración de múltiples parámetros clínicos, como biomarcadores inflamatorios (recuento de eosinófilos en sangre periférica, niveles de IgE y FeNO), características funcionales como el FEV₁, y aspectos clínicos como la presencia de rinosinusitis crónica con

pólipos nasales y el número de exacerbaciones que presenta el paciente¹. Si bien a pesar de tener en cuenta estos biomarcadores, se hace necesario profundizar en las características de estos pacientes a nivel bronquial con vistas a optimizar la elección de la terapia biológica.

Actualmente, los fármacos biológicos se han integrado en la práctica clínica, entendiendo su impacto en la inflamación y remodelación de las vías respiratorias. Sin embargo, existe una necesidad insatisfecha en el asma grave, sobre todo en aquellos pacientes que, presentando un perfil específico basado en biomarcadores, muestran una respuesta subóptima a pesar de la terapia biológica elegida.

El uso de fibrobroncoscopia en asma bronquial ha sido valorado en estudios previos publicados a finales de la década de los noventa². Actualmente, la GINA (2025) indica su uso en casos de asma grave con biomarcadores Th2 bajos con vistas a descartar otros diagnósticos alternativos como presencia de traqueobroncomalacia u obstrucción laríngea inducible (OLI)³.

El empleo de la fibrobroncoscopia en asma bronquial, con la toma de muestras microbiológicas y biopsias de tejido endobronquial podría ser la clave para optimizar y personalizar el tratamiento biológico⁴.

El presente estudio tiene como objetivo describir los hallazgos histológicos de biopsias endobronquiales y analizar los factores condicionantes de una respuesta subóptima a las terapias biológicas para pacientes *naive* con AGNC o que estén en tratamiento con ellas. Se centra en evaluar los aislamientos microbiológicos como el análisis de las biopsias bronquiales (mediante Score de anatomía patológica⁵) que podrían contribuir a una mejor caracterización de fenotipo de AGNC, en un esfuerzo por conocer y entender la respuesta subóptima en algunos pacientes tras el inicio del tratamiento biológico.

Este análisis pretende contribuir al debate sobre la integración de la fibrobroncoscopia en la práctica clínica habitual, explorando su potencial para aportar información complementaria a la hora de contribuir a la caracterización fenotípica de los pacientes con AGNC en casos seleccionados y descartar otras etiologías que pueden agravar el estado clínico del paciente a pesar de la terapia biológica.

MATERIAL Y MÉTODO

Se realizó un estudio observacional descriptivo retrospectivo sobre factores que pueden condicionar la respuesta a la terapia biológica en pacientes con diagnóstico de AGNC. La muestra, formada por un total

de 9 pacientes atendidos en la consulta especializada de asma grave del Hospital de Jerez de la Frontera y del Hospital de Puerto Real a los que se realizó una fibrobroncoscopia con toma de biopsias, fue recogida desde Mayo de 2025 hasta Diciembre de 2025.

Se incluyeron 9 pacientes con diagnóstico de asma grave según los criterios de la GEMA 5.5, que presentaban asma no controlada pese al tratamiento inhalado y terapia biológica. Como criterios de inclusión, fueron pacientes de más de 18 años de edad, con un cumplimiento adecuado de triple terapia con corticoides inhalados a dosis altas (ICS), beta agonistas de acción prolongada (LABA) y antimuscarínicos de acción prolongada (LAMA) o con triple terapia y que habían recibido tratamiento biológico durante al menos 16 semanas y que no se evidenciara una respuesta adecuada al mismo.

Como criterios de exclusión, no se realizó fibrobroncoscopia en aquellos pacientes a los que se les había pautado tratamiento antibiótico en las últimas 4 semanas, empleo de azitromicina a días alternos o antibióticos nebulizados, ni en aquellos que presentaran contraindicación para realización de broncoscopia como insuficiencia respiratoria.

En el grupo de pacientes con AGNC, se realizó fibrobroncoscopia, previa firma de consentimientos informados de la misma y sedación consciente, con toma de biopsia endobronquial y aspirado y lavado broncoalveolar, con el objetivo de caracterizar el patrón inflamatorio y estructural de la vía aérea así como los aislamientos microbiológicos. Previo a la realización de la broncoscopia, se administraba tratamiento broncodilatador nebulizado con bromuro de ipratropio y salbutamol.

Se obtuvieron 4 muestras de biopsias, realizadas en la carina de división de un bronquio subsegmentario de uno de los lóbulos inferiores con pinza de biopsia estándar tipo *Boston Scientific Radial Jaw*⁴.

Las muestras de biopsia bronquial se analizaron por parte del servicio de Anatomía patológica teniendo en cuenta el score validado de *Cosío et al.*³ (**Tabla 1**) sobre biopsias bronquiales en asma grave no controlada.

El objetivo principal del estudio fue describir los hallazgos broncoscópicos e histológicos en pacientes con AGNC y explorar su posible impacto clínico en casos seleccionados con el fin de identificar posibles factores asociados al mal control clínico del asma grave.

TABLA 1. Score de anatomía patológica para la toma de biopsias en AGNC⁵.

BIOPSIA	Tinción hematoxilina y eosina. 3 campos-Aumento x40			
Eosinófilos submucosa	1: raro (1-2 céls)	2: leve (3-10)	3: moderado (11-20)	4: grave > 40
Eosinófilos mucosa (Bx)	Número de células contadas por campo (media de 3 campos)			
Denudación	0: ausente	1: focal (1 sola pieza afectada)	2: extensa (>1 pieza)	
Hiperplasia células caliciformes	0: ausente	1: presente en un foco	2: presente >1 foco	
Neutrófilos submucosa	0: ausente	1: raro (1-2céls)	2: leve (3-10)	3: moderado (11-20)
Células plasmáticas submucosa	0: ausente	1: raro (1-2céls)	2: leve (3-10)	3: moderado (11-20)
Metaplasia escamosa	0: ausente	1: presente		
Displasia epitelial	0: ausente	1: presente		
Membrana basal	0: no engrosada	1: engrosada		
Músculo liso	0: no prominente	1: prominente		
Glándulas mucosas	0: no prominente	1: prominente		

El análisis estadístico fue realizado mediante el paquete estadístico IBM SPSS Statistics v. 25.0. Se realizó inicialmente un análisis descriptivo de las características clínicas de los pacientes que integraron la muestra. Las variables categóricas se expresaron como frecuencia y porcentaje y las cuantitativas fueron expresadas en media.

Ante los datos histológicos obtenidos se realizó un análisis de correlación exploratorio empleando el coeficiente de correlación de Spearman, previa comprobación mediante estudio de la distribución de la muestra, con el fin de evaluar la correlación entre el recuento de eosinófilos en sangre periférica y el número de eosinófilos por campo en la biopsia endobronquial.

Los resultados de este estudio deben interpretarse con cautela debido al limitado tamaño de la muestra y al carácter retrospectivo y descriptivo del estudio.

El estudio se ha realizado siguiendo las recomendaciones éticas internacionales contenidas en la Declaración de Helsinki (Helsinki, 2024) y las normativas nacionales e internacionales aplicables en investigación clínica.

Durante todo el proceso se ha respetado la confidencialidad, integridad y custodia de los datos personales de los participantes, en cumplimiento con lo dispuesto a la Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales (LOPDGDD), así como con el Reglamento (UE) 2016/679 del Parlamento Europeo y del Consejo (Reglamento General de Protección de Datos, RGPD). Los datos del estudio se han recogido y analizado por un único

investigador. Todos los datos han sido tratados de forma anonimizada, garantizando la privacidad y protección de la información en todo momento.

RESULTADOS

Se registraron un total de 9 pacientes con diagnóstico de asma grave no controlada en tratamiento con biológicos y *naive*.

Las características de la muestra se describen en la **tabla 2**. Previo a la realización de fibrobroncoscopia y biopsia endobronquial, un paciente se trató con Omalizumab (11,1%), 1 paciente con Mepolizumab (11,1%), 1 paciente con Dupilumab (11%) y 3 pacientes con Tezepelumab (33,3%). 3 de los pacientes fueron pacientes *naive* (33,3%).

Debido al mal control de clínica respiratoria de estos pacientes, se decidió realizar fibrobroncoscopia con toma de biopsias endobronquiales y microbiológicas. Del 100% de los pacientes de la muestra el 33,3% de los pacientes presentaron aislamientos microbiológicos en el lavado/aspirado broncoalveolar: *Acinetobacter baumannii* (11,11%), *H. influenzae* (11,11%) y *Bordetella bronchiseptica* (11,11%), no habiéndose encontrado aislamientos previos en cultivos de esputo.

Las características de las muestras de biopsias endobronquiales se muestran en la **tabla 3 y figura 1**. Teniendo en cuenta dichos resultados se analizó la existencia de correlación entre el recuento periférico de eosinófilos y el número de eosinófilos por campo observados bajo microscopio; se objetivó una correlación positiva moderada con valor de coeficiente de correlación ($\rho = 0,536$) sin alcanzar la significación estadística (p de 0,068).

Se realizó una nueva correlación entre el número de eosinófilos en sangre periférica y el número de eosinófilos observados en la submucosa endobronquial, observando una correlación positiva moderada entre ambas variables ρ ($\rho = 0,474$); sin embargo, al igual que el anterior análisis, la significación no alcanza el umbral estadístico con un valor de p de 0,099.

Las correlaciones observadas (positivas y moderadas) deben interpretarse con cautela, ya que estos análisis fueron de carácter exploratorio, por tanto, los hallazgos deben considerarse como generadores de hipótesis.

En cuanto a la actuación en la práctica clínica, tras los hallazgos obtenidos tras la realización de la fibrobroncoscopia, en aquellos pacientes en los que se aisló algún microorganismo (33,3%) fue pautado

tratamiento antibiótico previamente. En el 44,4% de los pacientes se planteó un cambio de terapia biológica teniendo en cuenta las características de las muestras endobronquiales obtenidas (ausencia de eosinófilos, presencia de hiperplasia de células caliciformes...), por cambio de fenotipo en algunos de los casos (**fig. 2**) e incluso en uno de ellos, se consensuó realizar secuenciación de fármacos biológicos.

TABLA 2. Características de la muestra. Datos expresados en media o número de pacientes (%)

CARACTERÍSTICAS DE LA MUESTRA (n=9)				
Sexo	♂ 3 (33,3%)	Alergia		3 (33,3%)
	♀ 6 (66,7%)			
Edad	53 (36-73)	Bronquiectasias		4 (44,4%)
IMC (kg/m ²)	27.1 (21,97-38.54)			
Tabaquismo	Nunca fumador	Biomarcadores	Eosinófilos (µl)	611,1
	(55,6%)		Ig E (UI/mL)	138,4
	Fumador activo		FeNO (ppb)	24,44
	(11,1%)			
	Exfumador		FEV1(%)	75,97
	(33,3%)			
Rinosinusitis crónica con poliposis nasal (RSCcPN)	2 (22,2%)			

TABLA 3. Características de biopsias endobronquiales. Datos expresados (%)

CARACTERÍSTICAS DE BIOPSIAS (n=9)		
Eosinófilos en submucosa	Raro	5 (55,6%)
	Leve	1 (11,1%)
	Moderado	1 (11,1%)
	Grave	2 (22,2%)
Eosinófilos por campo		11,66 (0-52)
Denudación epitelial bronquial	Ausente	5 (55,6%)
	Focal	4 (44,4%)
	Extensa	0 (0%)
Hiperplasia de células caliciformes	Ausente	5 (55,6%)
	Presente en 1 foco	3 (33,3%)
	Presente > 1 foco	1 (11,1%)
Metaplasia escamosa	Ausente	6 (66,7%)
	Presente	3 (33,3%)
Displasia epitelial	Ausente	9 (100%)
	Presente	0 (0%)
Membrana basal	No engrosada	2 (22,2%)
	Engrosada	7 (77,8%)
Músculo liso	No prominente	2 (22,2%)
	Prominente	7 (77,8%)
Glándulas mucosas	No prominente	5 (55,6%)
	Prominente	4 (44,4%)
Neutrófilos en submucosa	Ausente	4 (44,4%)
	Raro	0 (0%)
	Leve	4 (44,4%)
	Moderado	1 (11,1%)
	Grave	0 (0%)
Células plasmáticas en submucosa	Ausente	4 (44,4%)
	Raro	1 (11,1%)
	Leve	3 (33,3%)
	Moderado	1 (11,1%)
	Grave	0 (0%)

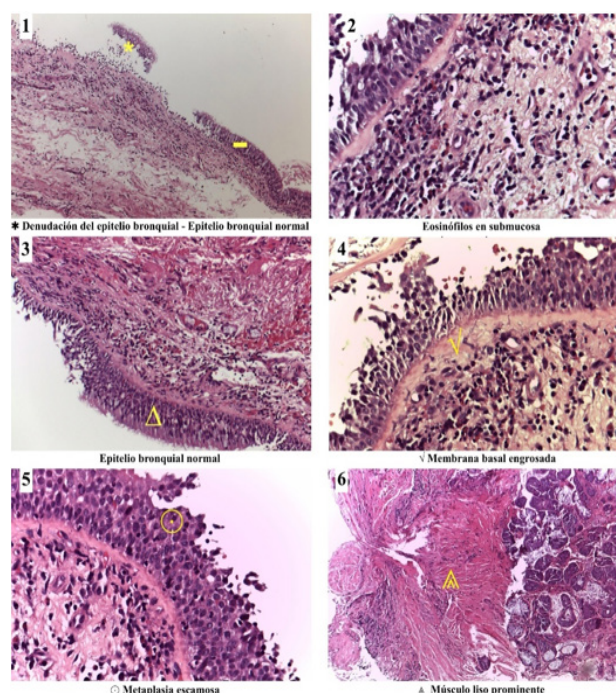


FIGURA 1. Muestra histológica. Fragmento de mucosa bronquial procedente de LID. Se observa presencia de material eosinófilo. Eosinófilos en submucosa(>20 céls); presencia de metaplasia escamosa con membrana basal engrosada y glándulas mucosas prominentes e inflamación crónica en el tejido conectivo subepitelial.

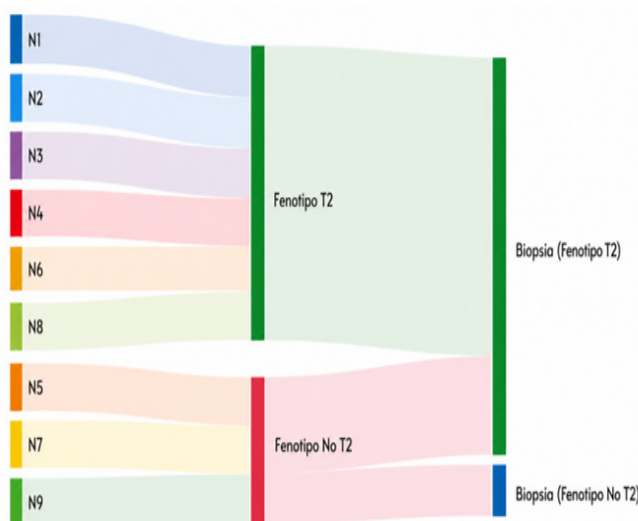


FIGURA 2. Diagrama de Sankey. Se describe el cambio de fenotipo de asma bronquial según características de biopsia endobronquial. Muestra total (n=9) donde "N" representa cada paciente que integró el estudio.

DISCUSIÓN

Los resultados de este estudio, debiéndose interpretar de forma prudente, dadas las restricciones derivadas del tamaño muestral y del diseño del mismo, proporcionan una perspectiva novedosa sobre el potencial de la fibrobroncoscopia y la realización de biopsias

endobronquiales en la toma de decisiones clínicas, en este caso de forma específica en pacientes con AGNC a la hora de conocer factores que pueden condicionar su evolución o elegir una terapia biológica determinada^{4,6}.

En esta serie, un tercio de los pacientes presentaron aislamientos de microorganismos patógenos en BAS/BAL realizado, ninguno de ellos previamente identificado en esputo. Este hallazgo es clínicamente relevante, pues la colonización o infección bronquial puede contribuir al mal control, la inflamación persistente y a la falta de respuesta de la terapia biológica. Estudios previos han demostrado la asociación entre infecciones crónicas, especialmente por *H. influenzae*, *Moraxella catarrhalis* o *Pseudomonas aeruginosa*, y un fenotipo inflamatorio neutrofílico o mixto, menos dependiente de la vía Th2 y peor respondedor a terapias como anti-IL-5 o anti-IgE. La identificación de estas bacterias, en este estudio de *Acinetobacter baumannii*, *H. influenzae* y *Bordetella bronchiseptica*, permitió ajustar el tratamiento antibiótico en estos pacientes, destacando el valor añadido de la fibrobroncoscopia frente a los cultivos convencionales de esputo en casos determinados.

Los biomarcadores empleados, hasta el momento, no pueden predecir de forma rigurosa la respuesta a una terapia biológica o la remisión del asma bronquial. El empleo de la fibrobroncoscopia con toma de biopsias podría utilizarse en la elección de una terapia biológica concreta dependiendo de los resultados histológicos de la misma y permitiendo conocer en casos seleccionados, causas de respuestas subóptimas al tratamiento en algunos pacientes con asma grave mal controlada.

La histología recogida mediante biopsia endobronquial permitió identificar fenotipos estructurales (hiperplasia de células caliciformes, remodelación, infiltrado inflamatorio escaso o ausente) que podrían orientar la elección o reajuste terapéutico. En casi la mitad de los pacientes se modificó la terapia biológica tras estos hallazgos, lo que sugiere que la información tisular puede tener utilidad real en la toma de decisiones clínicas. Tal como señalan Bakakos *et al.*⁶, la biopsia bronquial debe entenderse como un biomarcador más, complementario a IgE, FeNO y eosinófilos, especialmente para identificar fenotipos con remodelación prominente o inflamación predominantemente no eosinofílica⁷.

Recientes estudios (Cosio *et al.*) describieron la utilidad de la realización de fibrobroncoscopia en el fenotipado del asma grave, considerándose la biopsia bronquial como un biomarcador al igual que la cuantificación de IgE, FeNO o la presencia de eosinofilia en sangre.

En este estudio, se analizó de forma adicional la correlación entre el recuento de eosinófilos en sangre periférica y el número de eosinófilos en la submucosa (siendo de carácter moderadamente positiva aunque sin significación estadística) y de igual forma, la correlación entre los niveles de eosinófilos en sangre y el recuento de eosinófilos por campo en las muestras de biopsias bronquiales (positiva pero no estadísticamente significativa). En conjunto, estos resultados podrían sugerir que la eosinofilia tisular se asociaría de manera parcial con la eosinofilia sanguínea.

Las correlaciones identificadas en este estudio deben considerarse exploratorias y generadoras de hipótesis, no siendo el objetivo principal del estudio. El tamaño limitado de la muestra puede haber impedido alcanzar significación estadística. Estos hallazgos requieren confirmación en estudios futuros específicamente diseñados para evaluar dichas asociaciones.

En cuanto a las limitaciones del estudio, el presente estudio presenta varias limitaciones que deben ser consideradas al interpretar los resultados. El tamaño reducido de la muestra podría limitar la potencia estadística y restringe la capacidad para detectar asociaciones. El diseño retrospectivo del estudio conlleva limitaciones inherentes. En conjunto, estos factores condicionan la generalización de los resultados y subrayan la necesidad de estudios prospectivos, con mayor tamaño muestral.

Aun así, los resultados obtenidos en este estudio preliminar, procedentes de la práctica clínica de la unidad de asma grave del Hospital de Jerez de la Frontera y del Hospital de Puerto Real, coinciden con la literatura reciente, lo que sugiere que incluso en muestras pequeñas, los hallazgos de infección bronquial no detectada previamente y la posibilidad de caracterizar de forma específica el fenotipo de AGNC son consistentes con estudios más amplios.

Con este estudio comparativo se concluye que el empleo de la fibrobroncoscopia con tomas de biopsias en la era de las terapias biológicas podría convertirse en una herramienta complementaria a la hora de tomar decisiones médicas en relación a la elección de la terapia biológica (elección de fármaco anti IL-5 o IL13, IL-4) dependiendo de las características histológicas de la muestra (eosinofilia, presencia de glándulas caliciformes, metaplasia...). Resultaría útil para la fenotipificación, incorporada a la práctica clínica para guiar terapias biológicas dirigidas a las vías inflamatorias que contribuyen a la patogénesis del asma⁸.

La presencia de tapones mucosos visibles en la broncoscopia y en otras pruebas complementarias, como el TC de tórax, también podría orientar en la elección del fármaco. De igual forma, permite conocer causas del fracaso del mismo, gracias al empleo de lavado broncoalveolar que ofrece la posibilidad de descartar la etiología infecciosa de las agudizaciones.

Los hallazgos de este estudio sugieren que la toma de biopsias podría complementar las decisiones médicas en la elección de terapias biológicas en AGNC. Su implementación en la práctica clínica debe considerarse como un apoyo en aquellos pacientes con respuesta nula o subóptima al tratamiento biológico. La integración de la fibrobroncoscopia en la era de las terapias biológicas podría representar un camino prometedor para mejorar la personalización y eficiencia en el manejo del AGNC⁹.

BIBLIOGRAFÍA

1. Plaza V, Blanco M, García G et al. Guía Española para el Manejo del Asma (GEMA), versión 5.4. Editorial Respira. Madrid. 2023.
2. Jarjour NN, Peters SP, Djukanović R et al. Investigative use of bronchoscopy in asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998; 157(3 Pt 1):692-7.
3. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2025 update [Internet]. Fontana (WI): Global Initiative for Asthma; 2025 [cited 2026 Apr 30]. Available from: <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2025/04/GINA-2025-Full-Report.pdf>
4. G Cosío B, Shafiek H, Mosteiro M et al. Redefining the Role of Bronchoscopy in the Workup of Severe Uncontrolled Asthma in the Era of Biologics. A prospective study. *Chest*. 2023; 164(4): 837-845.
5. G. Cosio B, Shafiek H, Iglesias A et al. Validation of Pathological Score for the Assessment of Bronchial Biopsies in Severe Uncontrolled Asthma: Beyond blood Eosinophils. *Arch Bronconeumol*. 2023; 59: 502-509.
6. Bakakos A, Ampazis D, Papaioannou AI et al. The Role of Endobronchial Biopsies in Evaluating Biologic Therapy Response in Severe Asthma. *Int J Mol Sci*. 2025 Aug 8; 26(16): 7692.
7. Domvri, K., Tsiouprou I., Bakakos P et al. Effect of mepolizumab in airway remodeling in patients with late-onset severe asthma with an eosinophilic phenotype. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2025;155(2):425-435.
8. Schoettler, N. Strek, M.E. Recent Advances in Severe Asthma: From Phenotypes to Personalized Medicine. *Chest*. 2020 Mar, 157(3), 516–528.
9. Kuo, CW, Liao, XM, Huang YC et al. Bronchoscopy-guided bronchial epithelium sampling as a tool for selecting the optimal biologic treatment in a patient with severe asthma: A case report. *Allergy Asthma Clin. Immunol. Off. J. Can. Soc. Allergy Clin. Immunol*. 2019; 15:76.