



FACULTAD DE FARMACIA

Grado en Farmacia

REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA SOBRE FÁRMACOS BIOLÓGICOS EN EL TRATAMIENTO DEL ASMA

Memoria de Trabajo Fin de Grado

Sant Joan d'Alacant

Junio 2025

Autor: Arantxa Giner López

Modalidad: Revisión bibliográfica

Tutor/es: María Salud García Gutiérrez

RESUMEN:

El tratamiento de los pacientes infantiles con asma sigue siendo un problema en el ámbito sanitario de gran relevancia. Si bien los tratamientos convencionales han demostrado ser muy eficaces, en una gran cantidad de pacientes el asma continúa estando mal controlado, causando morbilidad considerable y disminuyendo la calidad de vida. En los últimos años, se han introducido nuevos medicamentos biológicos, junto con nuevas alternativas de dosificación de fármacos inhalados combinados, que se incorporan al arsenal de tratamiento para fenotipos particulares del asma¹.

El objetivo principal de esta revisión bibliográfica es determinar los medicamentos biológicos actualmente utilizados en el tratamiento del asma infantil, así como describir su mecanismo de acción y características principales: indicación, farmacodinamia, posología, forma farmacéutica y perfil de seguridad.

Para ello, se han llevado a cabo búsquedas de información a través de páginas web, artículos científicos obtenidos a través del buscador PubMed y de la base de datos multidisciplinar, Scopus.

Los medicamentos biológicos han demostrado ser eficaces en los pacientes con asma de manejo complicado. En este trabajo se expondrán los siguientes fármacos biológicos: Omalizumab, Mepolizumab, Dupilumab y Tezepelumab.

El omalizumab, un anticuerpo anti-inmunoglobulina E (anti-IgE), autorizado para uso en niños, ha estado a disposición desde el año 2003. Un nuevo producto, como el mepolizumab dirigido frente a la interleucina IL-5, está recomendado para niños entre 6 y 12 años. El dupilumab, que actúa contra las interleuquinas IL-4 e IL-13, también ha sido investigado en el asma eosinofílico, obteniendo resultados favorables.

En su conjunto, los resultados recopilados indican que el asma es una enfermedad crónica inflamatoria de las vías respiratorias. Los tratamientos habituales no resultan eficaces para todos los pacientes pediátricos, por lo que los medicamentos

biológicos han surgido como una alternativa para aquellos con asma grave no controlado.

Palabras clave: asma, medicamentos biológicos, infancia, tratamiento.

ABSTRACT:

The treatment of pediatric asthma patients remains a major healthcare challenge. Although conventional treatments have proven highly effective, asthma remains poorly controlled in a large number of patients, causing considerable morbidity and decreasing quality of life. In recent years, new biologic medications, along with new alternatives for combined inhaled drug dosing, have been introduced into the treatment arsenal for specific asthma phenotypes¹.

The main objective of this literature review is to identify the biological medications currently used in the treatment of childhood asthma, as well as to describe their mechanism of action and main characteristics: indication, pharmacodynamics, dosage, pharmaceutical form, and safety profile.

To this end, information was searched through websites and scientific articles obtained through the PubMed search engine and the multidisciplinary database Scopus.

Biologic medications have proven effective in patients with difficult-to-manage asthma. This paper will discuss the following biologics: omalizumab, mepolizumab, dupilumab, and tezepelumab.

Omalizumab, an anti-immunoglobulin E (anti-IgE) antibody approved for use in children, has been available since 2003. A newer product, mepolizumab, targeting interleukin IL-5, is recommended for children between 6 and 12 years of age. Dupilumab, which targets interleukins IL-4 and IL-13, has also been investigated in eosinophilic asthma with favorable results.

Overall, the collected results indicate that asthma is a chronic inflammatory disease of the airways. Conventional treatments are not effective for all pediatric patients, so biologic medications have emerged as an alternative for those with severe, uncontrolled asthma.

Keywords: asthma, biological products, childhood, treatment.



ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN

1.1 ASMA, DEFINICIÓN, CAUSAS, SÍNTOMAS

1.2 ABORDAJE FARMACOLÓGICO

1.3 TIPOS DE ASMA

1.4 ASMA EN LA INFANCIA

1.5 INMUNOPATOLOGÍA DEL ASMA Y ENDOTIPOS

2. OBJETIVOS

3. METODOLOGÍA

4. RESULTADOS

4.1 OMALIZUMAB

4.2 MEPOLIZUMAB

4.3 DUPILUMAB

4.4 TEZEPELUMAB

4.5 CUANDO SE CONSIDERA USO DE BIOLÓGICOS

4.6 ELECCIÓN DEL FÁRMACO BIOLÓGICO

4.7 EVALUACIÓN DE LA RESPUESTA

4.7 ADMINISTRACIÓN DOMICILIARIA Y AVANCES PARA MEJORAR LA

ADHERENCIA

5. DISCUSIÓN / CONCLUSIONES

6. REFERENCIAS

1. Introducción

1.1. Asma: definición, causas y síntomas.

El asma es una enfermedad crónica mayoritariamente de inicio pediátrico, pero que afecta tanto a niños como a adultos. En esta enfermedad se produce inflamación de la pared de los bronquios, que se hace más gruesa y da lugar a una mayor producción de moco. Además, el músculo que recubre las paredes de los bronquios se contrae y provoca dificultad para respirar al reducirse la cantidad de aire que puede pasar por los bronquios². Esta obstrucción del flujo del aire debido a la inflamación de los bronquios puede producirse por varios estímulos, como el humo, el polen y el ejercicio físico, entre otros³.

Como factores de riesgo destaca la predisposición genética que presente el paciente, la predisposición alérgica, la obesidad, la atopia, la composición del microbioma intestinal y pulmonar, la rinitis y la exposición a factores ambientales como son los alérgenos (animales, ácaros del polvo, polen, cambios en el clima, tabaco, emociones como el estrés y actividad física), las bacterias y el humo de tabaco. Estos factores pueden conducir a la heterogeneidad observada en el asma pediátrico⁴.

Los síntomas del asma varían en cada individuo, tanto en términos de frecuencia como de severidad. El paciente transita por períodos asintomáticos y por periodos en los que presenta crisis asmáticas graves. Por ello, es importante diferenciar entre síntomas de diagnóstico y aquellos que se producen en fases agudas. Los síntomas característicos del asma son las sibilancias, tos, dificultad respiratoria y rigidez en el pecho.

El asma comprende dos fases: la aguda y la crónica. El componente agudo comprende los síntomas que refiere el paciente como por ejemplo la falta de respiración. Sin embargo, el componente crónico del asma permanece, aunque no haya síntomas, responsable de la degeneración irreversible y aumento de mortalidad. Ambos componentes están estrechamente interrelacionados.

1.2. Abordaje farmacológico

Hay que diferenciar entre los fármacos utilizados en la fase aguda y los utilizados en la fase inflamatoria:

Los fármacos utilizados en la fase aguda son los agonistas de los receptores beta 2 adrenérgicos de acción corta y los anticolinérgicos. En primer lugar, los agonistas β_2 producen relajación de la musculatura lisa bronquial. Al unirse al receptor se produce un aumento de los niveles intracelulares de AMPc, activando la adenilato ciclasa y reduciendo el Ca^{2+} citosólico. Además, esta estimulación del receptor β_2 provoca una disminución de la liberación de mediadores por parte de eosinófilos y mastocitos e incrementa el aclaramiento mucociliar. En resumen, producen broncodilatación directa, inhibición de la liberación de mediadores y aumento del aclaramiento mucociliar, siendo eficaces en controlar la respuesta inflamatoria aguda que se produce en esta patología, pero no la crónica. Los fármacos agonistas β_2 de acción corta son el salbutamol y la terbutalina, estos se utilizan como rescate. El problema de estos fármacos es que producen tolerancia, por disminución de la sensibilidad de los receptores β_2 adrenérgicos (debido a su activación constante), siendo necesario aumentar la dosis de fármaco para observar el efecto. La vía inhalatoria suele ser la de elección ya que el fármaco actúa a nivel pulmonar y por tanto disminuye las reacciones adversas.

En cuanto a los anticolinérgicos destaca el bromuro de ipratropio que se utiliza en la fase aguda como terapia de rescate y generalmente asociado a un agonista β_2 . Su efecto es la disminución de la secreción bronquial favoreciendo el aclaramiento mucociliar. El bromuro de tiotropio se utiliza en la fase crónica, ya que presenta acción prolongada, previene exacerbaciones y mejora el control a largo plazo en pacientes asmáticos. Ambos fármacos anticolinérgicos presentan un inicio de acción lento, por lo que se utilizan siempre en combinación con agonistas β_2 y corticosteroides.

Los fármacos utilizados en la fase inflamatoria son los corticosteroides, los agonistas β_2 de acción larga, los antagonistas de los receptores de leucotrienos y los anticuerpos monoclonales. En primer lugar, los corticoides se utilizan para disminuir la reacción inmunitaria, se encargan de reducir el proceso inflamatorio, la

hiperreactividad bronquial y aumentan la sensibilidad de los receptores β_2 a los agonistas de este receptor. Se utilizan como primera línea en el tratamiento crónico. Los fármacos son la beclometasonadipropionato y fluticasonapropionato entre otros. Existen corticosteroides de uso pediátrico como son la budesonida, la ciclesonida y la fluticasonafuroato.

En segundo lugar, los agonistas β_2 de acción larga como el formoterol, salmeterol y vilanterol. El formoterol tiene la peculiaridad de que presenta un inicio de acción rápido, por lo que se puede usar también como terapia de rescate. Además, facilita no tener dos inhaladores y tener uno solo que es el que se usa tanto de terapia crónica como terapia de rescate.

En tercer lugar, los antagonistas de receptores de leucotrienos (Montelukast y Zafirlukast) se administran por vía oral y están indicados en pediatría, rinitis alérgica, cuando hay una mala adherencia a inhaladores y en la resistencia a corticoides inhalados.

Por último, los anticuerpos monoclonales como Omalizumab (asma grave alérgico), Mepolizumab, Reslizumab, Benralizumab (asma eosinofílico grave), sobre los que se centra este TFG.

A continuación, se señalan los escalones terapéuticos de niños mayores de 3 años (Figura 1). En cuanto a la medicación de control, en el escalón 1 no es necesario medicación de control, en el escalón 2 glucocorticoides inhalados (GCI) a dosis bajas o antileucotrienos (ARLT), en el escalón 3 GCI a dosis medias o GCI a dosis bajas junto con agonistas β_2 -adrenérgico de acción larga (LABA) o GCI a dosis bajas junto con ARLT, en el escalón 4 GCI a dosis medias junto con LABA o GCI a dosis medias junto con ARLT, en el escalón 5 GCI a dosis altas en combinación con LABA, y en caso de no haber control añadir ARLT, teofilina o tiotropio y por último en el escalón 6 glucocorticoides por vía oral u omalizumab. La medicación de rescate consiste en administrar un broncodilatador de acción rápida a demanda.

		Tratamiento escalonado	Medicación de control	Medicación de rescate	
 - Grado de control + + Grado de control -	Evaluación del cumplimiento y técnica inhalatoria.	1	Sin medicación de control	Broncodilatador acción rápida a demanda	
		Considerar Inmunoterapia	2		GCI dosis baja o ARLT
			3		GCI dosis medias o GCI dosis baja + LABA o GCI dosis baja + ARLT
	4		GCI dosis medias + LABA o GCI dosis media + ARLT		
	Control ambiental.	5	GCI dosis altas + ARLT Si no control añadir: ARLT, teofilina		
		6	GC oral Omalizumab		

GCI: glucocorticoides inhalados; ARLT: antileucotrienos; LABA: agonista β_2 -adrenérgico de larga duración; GC: glucocorticoide

Figura 1: Tratamiento escalonado del asma en función del nivel de control en niños mayores de 3 años. (Semg.es. [citado el 13 de mayo de 2025]. Disponible en: https://www.semg.es/images/stories/recursos/2015/documentos/GEMA_4.0_2015.pdf)

Los biomarcadores inflamatorios son particularmente importantes ya que se han aprobado nuevos tratamientos dirigidos para tratar el asma grave. Por ejemplo, los medicamentos biológicos como el mepolizumab y el omalizumab se dirigen específicamente a las vías inflamatorias mediadas por el tipo 2, que pueden activarse de forma diferencial entre diferentes pacientes. No obstante, en el asma en niños, identificar el estado inflamatorio subyacente puede resultar complicado, dado que recolectar muestras de esputo puede resultar difícil y efectuar venopunciones para obtener sangre puede provocar angustia. Adicionalmente, los fenotipos inflamatorios evidenciados en muestras de esputo parecen ser menos estables en niños en comparación con los adultos.

La presencia de heterogeneidad en esta enfermedad apoya la noción de que la fenotipificación y la terapia personalizada podrían resultar beneficiosas en el diagnóstico, tratamiento y pronóstico de la enfermedad⁵.

1.3. Tipos de asma

Existen diferentes tipos de asma. En primer lugar, el asma alérgico, se produce por la exposición a sustancias alérgicas que están en el ambiente como son el polen, los ácaros del polvo y el pelo de los animales. Seguimos con el asma no alérgico, se produce por cambios bruscos de temperatura, infecciones respiratorias tanto de virus como de bacterias y la exposición a sustancias irritantes como las que produce el humo del tabaco. También existe el asma inducido por el ejercicio, se caracteriza por la aparición de los síntomas durante la realización de actividad física o poco tiempo después de finalizar. Y por último tenemos el asma ocupacional, en el que los síntomas se producen por la exposición a sustancias propias del lugar donde trabaja el paciente como puede ser el polvo de la madera, harinas o metales².

El asma alérgico se origina por una respuesta inflamatoria del sistema inmunológico de tipo 2, también denominada respuesta inmunitaria humoral. Esta respuesta del sistema inmunológico se encuentra mediada por la activación de linfocitos, células efectoras y células de epitelio¹. Numerosos mediadores inflamatorios juegan un rol activo en la enfermedad del asma, y algunos han sido reconocidos como biomarcadores y objetivos terapéuticos. Añadir un agente biológico a la terapia estándar puede contribuir a ofrecer un control óptimo del asma para algunos de nuestros pacientes pediátricos que sufren de asma moderado a grave no controlado, asma alérgica y asma eosinofílica.

En cuanto al asma alérgico grave, se trata de uno de los fenotipos de asma más frecuente en niños. Puede debutar al inicio de la infancia y como consecuencia de antecedentes familiares, haber pasado enfermedades alérgicas (asma, rinitis alérgica, dermatitis atópica, eczema), alergia a alimentos o medicamentos. Los biomarcadores que indican que un niño presenta asma alérgico son niveles aumentados de IgE sérica o recuento de eosinófilos mayor de 300 células/ μ L. Los niños que se incluyen dentro de este fenotipo responden de manera correcta al tratamiento con corticosteroides inhalados.

Por otro lado, el asma eosinofílico grave se presenta en el 46% de los pacientes infantiles. Se manifiesta por niveles altos de eosinófilos en la sangre que superan las 400 células/ μ L, medidos al menos 2 veces seguidas, y se asocia con los síntomas del asma y una mayor frecuencia de episodios agravados¹.

1.4. Asma en la infancia

El asma es una de las afecciones crónicas más comunes en la niñez, causando una considerable reducción en la calidad de vida de los pacientes y sus familias, así como un alto gasto económico tanto para las personas como para la sociedad. Se puede identificar el asma desde los primeros años de vida. A pesar de que es una enfermedad crónica, numerosos niños con asma pueden mejorar de forma natural y sus síntomas parecen desaparecer con el crecimiento, pero es complicado predecir su progreso en cada situación⁶.

Las guías aconsejan el tratamiento de acuerdo con un modelo escalonado, donde los medicamentos utilizados y las dosis de los GCI se incrementan o reducen dependiendo de la severidad de la enfermedad y de la respuesta al tratamiento, verificando constantemente el cumplimiento adecuado. Cuando los síntomas del asma se mantengan controlados durante un mínimo de 2-3 meses, es posible descender de escalón terapéutico con la finalidad de hallar el tratamiento más eficaz. Si no se obtiene una respuesta correcta o se pierde el control previo, es necesario una evaluación del paciente antes de ascender de escalón. En este último caso, se debe comprobar el diagnóstico, revisar la técnica de administración de fármaco por vía inhalatoria, comprobar la adhesión al tratamiento, supervisar la existencia de factores de riesgo⁶.

La mayoría de los pacientes se mantienen correctamente controlados mediante los tratamientos convencionales. El principal motivo del mal manejo del asma es la falta de cumplimiento terapéutico, ya sea debido a una mala adhesión al tratamiento o al uso incorrecto de los medicamentos inhalados. En otras situaciones, el control del asma puede ser complicado a pesar de un cumplimiento adecuado, y entonces nos referimos al asma grave, que puede impactar hasta un 5-10% de los niños con asma. Se considera asma grave cuando afecta a la calidad de vida a pesar de

seguir de manera adecuada el tratamiento o cuando se requiere un tratamiento para obtener el control que pueda causar efectos secundarios⁶.

En cuanto al tratamiento del paciente con asma grave, la mayor parte de los pacientes pueden mejorar tras una evaluación escalonada. En caso de que no sea así, el paciente necesita ser tratado en centros especializados, donde se evaluará la utilización de medicamentos biológicos⁶.

Al elegir medicamentos biológicos para el asma grave, es importante tener en cuenta las restricciones de la evidencia pediátrica en la actualidad. Es crucial que tengamos especial conciencia sobre los riesgos de extrapolar información de adultos a niños, ya que la fisiopatología y el rol de los biomarcadores pueden variar considerablemente de los de adultos con asma. Considerando el nivel de conocimiento actual, incluso tras el inicio del tratamiento, es necesario que los niños sean evaluados de manera regular. Además, se ha demostrado que los niños con asma leve o moderado pueden presentar una fisiopatología distinta a la de los que padecen asma grave.

1.5. Inmunopatología del asma

La inflamación en la pared de las vías respiratorias es un mecanismo fisiopatológico esencial y se pueden hallar células inmunes activadas y sus mediadores en las vías respiratorias de los pacientes con asma, a pesar de que se han identificado varios patrones de inflamación⁵.

El asma se puede subdividir en endotipos Th-2 alto o Th-2 bajo. El asma pediátrica tiene predominantemente un endotipo Th-2 alto, que implica un aumento de los niveles de eosinófilos en sangre y vías respiratorias y sensibilización a alérgenos, mientras que la variante Th-2 baja es más común en adultos y se caracteriza por ausencia de eosinófilos.

El asma con alto Th-2 es impulsado (entre otros estímulos) por la inhalación de alérgenos a los que el individuo está sensibilizado. Esto provoca la unión de las células presentadoras de antígenos (APC) al complejo de histocompatibilidad mayor II (MHC II). Los linfocitos T CD4+ reconocen el complejo MHCII-antígeno y se activan. Esta activación produce una cascada molecular inmunitaria de tipo Th2

(Figura 2) que conduce a la secreción de las citocinas IL-4, IL-5 e IL-13. La IL-4 transforma las células B que producen anticuerpos en IgE, lo que a su vez lleva a la activación de los mastocitos y basófilos a través de la unión de IgE a sus receptores FCεRI. La IL-5 es importante en el crecimiento, reclutamiento, activación y supervivencia de los eosinófilos, los cuales contribuyen a los episodios agudos de asma, además de activar la vía que conduce a la producción de IgE. La IL-13 provoca un incremento en la generación de moco y un aumento del óxido nítrico exhalado fraccional (FeNO), un biomarcador de la inflamación Th-2.

Además, existen elementos inmunitarios innatos que participan en la respuesta Th-2, que son citocinas (alarminas) producidas y liberadas por las células epiteliales bronquiales (como la IL-33, IL-25 y linfopoyetina del estroma tímico [TSLP]). El uso de citocinas para reclutar células linfoides innatas de tipo 2 (células ILC2) provoca un aumento en la generación del factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF), IL-5 e IL-13⁷.

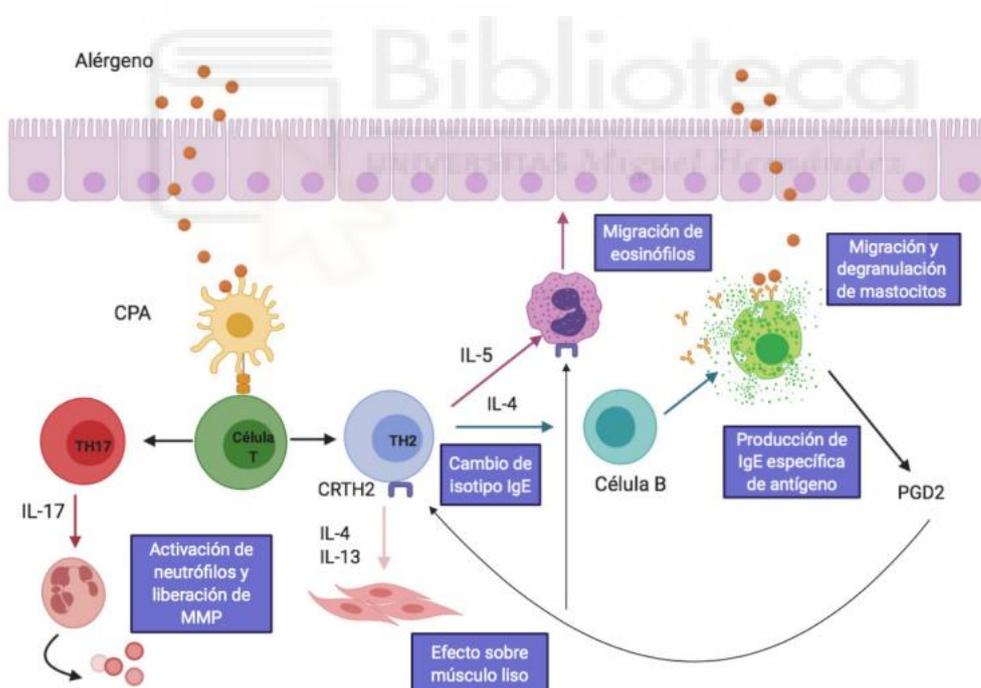


Figura 2: Procesos inmunológicos en las vías respiratorias de personas con asma. (Socesfar.es. [citado el 15 de mayo de 2025]. Disponible en: <https://www.socesfar.es/wp-content/uploads/2021/09/Terapias-biologicas-en-asma.pdf>)

Los progresos en la comprensión de los mecanismos inmunológicos del asma han facilitado la creación de terapias dirigidas, en particular los medicamentos biológicos, que actúan sobre dianas moleculares específicas implicadas en la inflamación de tipo 2. Esto ha provocado un cambio en la terapia del asma grave, particularmente en los pacientes con fenotipos alérgicos o eosinofílicos.

En esta revisión se han analizado los principales medicamentos biológicos aprobados para el tratamiento del asma en niños: omalizumab, mepolizumab, dupilumab y tezepelumab. Cada uno de ellos tiene un mecanismo de acción distinto y está indicado según el perfil del paciente y las características de la enfermedad.



2. Objetivos

El presente trabajo fin de grado es una revisión bibliográfica sobre los fármacos biológicos empleados en el tratamiento del asma con los siguientes objetivos:

- Determinar los medicamentos biológicos que se utilizan en el asma infantil
- Describir el mecanismo de acción de estos fármacos, así como sus características principales: indicación, farmacodinamia, posología, forma de administración y perfil de seguridad.



3. Metodología

En este trabajo se han realizado búsquedas de información a través de páginas web, de artículos a partir del buscador PubMed y la base de datos multidisciplinar, Scopus.

Las palabras clave empleadas fueron *biologicalproducts*, *asthma*, *pediatrics*. Se limitó la búsqueda de artículos a “abstract” y “full text”.

Como criterios de inclusión se emplearon:

- Idiomas: castellano e inglés.
- Año de publicación de artículos: últimos 5 años.

En **Scopus** se obtiene la siguiente ecuación de búsqueda:

Con esta ecuación de búsqueda hay 52 resultados (TITLE-ABS-KEY ("biological products") AND TITLE-ABS-KEY (asthma) AND TITLE-ABS-KEY (pediatrics)) AND PUBYEAR > 2019 AND PUBYEAR < 2025

Se han filtrado artículos de los últimos 6 años y por abstract.

En **PubMed** se obtienen las siguientes ecuaciones de búsqueda:

Con esta ecuación de búsqueda hay 15 resultados (se ha filtrado por el último año de publicación) → ("Asthma"[MeSHTerms] AND "BiologicalProducts"[MeSHTerms] AND "Child"[MeSHTerms]) AND (y_1[Filter])

Con esta otra ecuación hay 90 resultados (se ha filtrado por los últimos 5 años de publicación) → ("Asthma"[MeSHTerms] AND "BiologicalProducts"[MeSHTerms] AND "Child"[MeSHTerms]) AND (y_5[Filter])

Con esta ecuación se obtienen 75 resultados (se ha filtrado por los últimos 5 años de publicación , por abstract y por full text) → ("Asthma"[MeSHTerms] AND

"BiologicalProducts"[MeSHTerms] AND "Child"[MeSHTerms]) AND ((y_5[Filter])
AND (fha[Filter]) AND (fft[Filter]))

Con esta ecuación se obtienen 14 resultados (se ha filtrado por el último año de
publicación, por abstract y por full text) → ("Asthma"[MeSHTerms] AND
"BiologicalProducts"[MeSHTerms] AND "Child"[MeSHTerms]) AND ((y_1[Filter])
AND (fha[Filter]) AND (fft[Filter]))

Filtros usados PubMed	Resultados
Publicados en el último año	15
Publicados en los últimos 5 años	90
Publicados en el último año + abstract + full text	14
Publicados en los últimos 5 años + abstract + full text	75

Se excluyeron artículos publicados antes del año 2020 ya que el trabajo trata sobre fármacos biológicos y por lo tanto la información que se plasma debe estar actualizada. También, al ser el asma una enfermedad inflamatoria inmunomediada (IMID) en algunos títulos de los artículos se habla de otras enfermedades inmunomediadas como la dermatitis atópica, por lo que se omitieron estudios que incluían esta patología. Además, se descartaron artículos cuyo enfoque principal fue la población adulta, ya que esta revisión está centrada en pacientes pediátricos.

4. Resultados

4.1 Omalizumab

Omalizumab (Xolair®) es un anticuerpo monoclonal humanizado recombinante anti-IgE, que forma complejos con IgE sérica libre, disminuyendo la cantidad de IgE libre que se encuentra disponible para unirse a los mastocitos y basófilos mediante sus receptores FC-RI (receptor IgE de alta afinidad), reduciendo la respuesta inflamatoria a la exposición al alérgeno⁸. Por otro lado, este efecto también provoca una regulación negativa de la expresión superficial de FC-RI en mastocitos y basófilos (Figura 3). La disminución de estos receptores superficiales reduce los síntomas y en particular los episodios de asma en niños con asma mediado por IgE alérgica. Además, existe evidencia que omalizumab posee propiedades antivirales. Se ha propuesto la hipótesis de que los niños con asma alérgica son más propensos a contraer infecciones virales, a causa de la elevada expresión de FcεR1α en las células dendríticas. Además, la reticulación de IgE controla de manera reducida las respuestas antivirales de IFN-α. Este fármaco tiene la capacidad de disminuir la expresión de FcεR1α y, en consecuencia, potenciar las respuestas antivirales en esta población⁷.

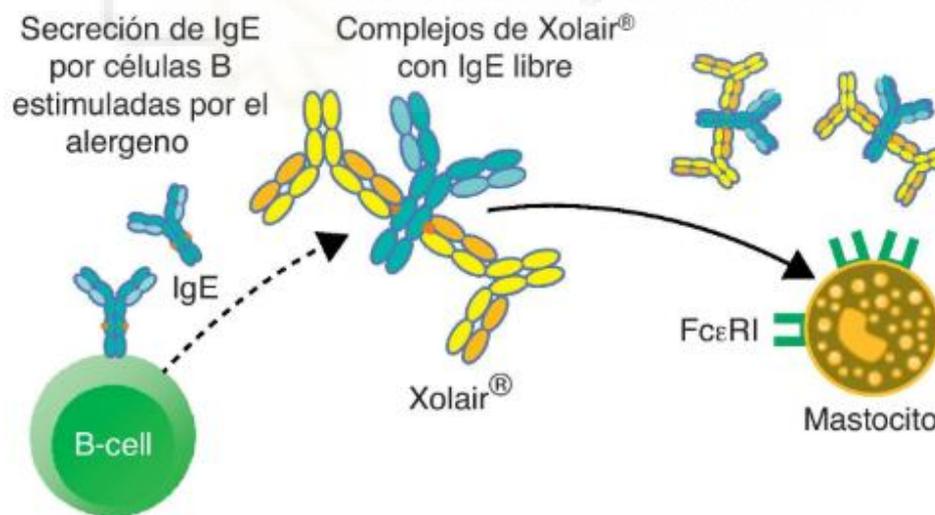


Figura 3: Mecanismo de acción de Omalizumab. (Vennera M del C, Picado C. Patologías mediadas por la inmunoglobulina E: de la inmunoglobulina E al omalizumab. *Inmunología* [Internet]. 2012;31(4):119–26. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.inmuno.2012.08.001>) FcεRI: receptor IgE de alta afinidad; IgE: inmunoglobulina E

Este fármaco está indicado en asma alérgica para adultos, adolescentes y niños (6-12 años). En adultos y adolescentes, se utiliza como tratamiento adicional para potenciar el control del asma en pacientes con asma alérgica grave y persistente, que muestran resultados positivos en pruebas cutáneas o reactividad *in vitro* a aeroalergenos perennes⁹, presentan función pulmonar disminuida (FEV1 <80%), experimentan manifestaciones clínicas habituales a lo largo del día o despertares nocturnos y han tenido numerosas crisis asmáticas graves registradas, a pesar de la administración a diario de corticosteroides inhalados a dosis altas junto con LABA. Por otro lado, en niños está indicado para mejorar el control del asma cuando se aplica como terapia adicional en pacientes con asma alérgica grave persistente que muestran test cutáneos positivos o reactividad *in vitro* a aeroalergenos perennes y síntomas habituales durante el día o despertares por la noche, y que han experimentado múltiples episodios de exacerbaciones asmáticas graves documentados, a pesar de usar corticosteroides inhalados diariamente a dosis elevadas, junto con LABA¹. Es importante señalar que la seguridad y eficacia del fármaco en niños menores de 6 años con asma alérgica no se ha determinado, debido a la falta de información disponible.

Omalizumab se recomienda para un tratamiento prolongado. Los estudios clínicos han evidenciado que se requieren al menos 12-16 semanas para observar su efectividad. Tras este periodo, su médico deberá evaluar a los pacientes respecto a la eficacia del tratamiento previo a la administración de las próximas inyecciones. La elección de proseguir administrando el fármaco, debe fundamentarse en si se nota un progreso significativo en el control general del asma.

En cuanto a los efectos farmacodinámicos en el asma alérgico, la producción de histamina *in vitro* por los basófilos obtenidos de pacientes que recibieron tratamiento con este fármaco disminuyó alrededor del 90% tras ser expuestos a un alérgeno, en comparación con los anteriores a la terapia. En los ensayos clínicos realizados en pacientes que padecen asma alérgica, los niveles de IgE libre en el plasma disminuían de forma dependiente de dosis después de la administración inicial, y siguieron reduciéndose en las siguientes tomas. Tras la interrupción del tratamiento durante un año, los valores de IgE regresaron a las cifras anteriores al tratamiento,

sin que se detectara un aumento repentino en las concentraciones plasmáticas de esta inmunoglobulina tras el periodo de interrupción del fármaco¹².

La dosis adecuada y el intervalo de administración de omalizumab se establece basándose en el valor de referencia de IgE (UI/ml), calculada antes de comenzar con el fármaco, y en el peso corporal (kg)^{1,10}. Para la dosificación, es necesario identificar la concentración de IgE en los pacientes antes de administrar la dosis inicial a través de cualquier método comercial que examine la IgE plasmática total. Según estas determinaciones, podrán ser requeridos en cada administración de 75 a 600 mg de omalizumab en 1 a 4 inyecciones. La forma de administración es por vía subcutánea, a través de una jeringa precargada.

En relación con el perfil de seguridad, las reacciones adversas más comunes reportadas en los ensayos clínicos de asma alérgica en adultos y adolescentes de 12 años en adelante incluyeron cefalea y reacciones en el lugar de la administración, que comprendían dolor, hinchazón, enrojecimiento y picazón. Las reacciones adversas más comunes notificadas en estudios clínicos en niños de 6 a 12 años incluyeron dolor de cabeza, fiebre y molestias en la parte alta del abdomen^{7,12}.

4.2 Mepolizumab

Mepolizumab (Nucala®) es un anticuerpo monoclonal humanizado que se une directamente a la interleucina 5 (IL-5) con alta afinidad y especificidad. La IL-5 es la citocina que tiene la mayor responsabilidad en el crecimiento, diferenciación, captación, activación y supervivencia de los eosinófilos. Este fármaco detiene la bioactividad de la IL-5⁸, al impedir la unión de la IL-5 con la cadena alfa del complejo receptor de IL-5 presente en la superficie celular del eosinófilo. De esta manera, se inhibe la señal de IL-5 y se disminuye la producción y la supervivencia de los eosinófilos(Figura 4).

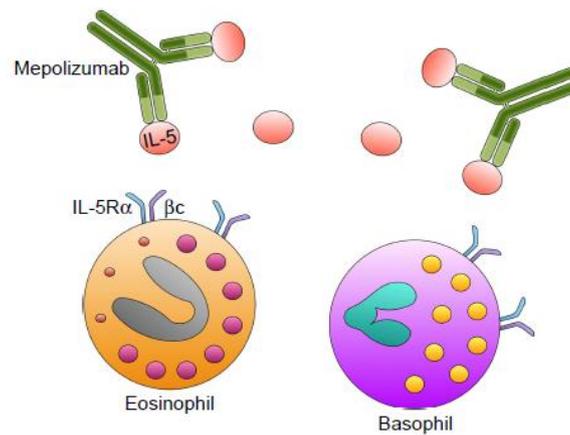


Figura 4: Mecanismo de acción de Mepolizumab. (Pelaia C, Vatrella A, Busceti MT, Gallelli L, Terracciano R, Savino R, et al. Severe eosinophilic asthma: from the pathogenic role of interleukin-5 to the therapeutic action of mepolizumab. Drug Des DevelTher [Internet]. 2017 [citado el 15 de mayo de 2025];11:3137–44. Disponible en: <https://www.dovepress.com/severe-eosinophilic-asthma-from-the-pathogenic-role-of-interleukin-5-t-peer-reviewed-fulltext-article-DDDT>) IL-5: interleucina 5; IL-5Rα: cadena alfa del complejo receptor de IL-5

Este fármaco está indicado en asma eosinofílica grave, como terapia complementaria en adultos, adolescentes y niños de 6 años en adelante que tengan asma eosinofílica grave refractaria. Nucala® se recomienda como tratamiento prolongado. El médico debe tener en cuenta la necesidad de mantener el tratamiento al menos una vez al año, evaluando la severidad de la patología en el sujeto y el grado de control de las crisis. Cabe destacar que, en asma eosinofílica grave, la seguridad y eficacia en niños menores de 6 años no se ha determinado, debido a la falta de información disponible.

Respecto a los efectos farmacodinámicos, después de administrar una dosis de 100 mg por vía subcutánea a lo largo 32 semanas en sujetos adultos y adolescentes con asma eosinofílica refractaria grave, la cantidad de eosinófilos en la sangre disminuyó de un promedio geométrica de 290 cél/μl al comienzo del tratamiento a 40 cél/μl en la semana 32 (n=182), lo que representó una disminución del 84% en relación con el placebo. Esta reducción en la cantidad de eosinófilos en la sangre se mantuvo en los pacientes con asma eosinofílico-refractaria grave (n=998) que fueron tratados durante un periodo mediano de 2,8 años (intervalo de 4 semanas a 4,5 años) en investigaciones de extensión abiertas.

Tras la administración subcutánea del fármaco cada 4 semanas durante 52 semanas a niños de 6 a 11 años con asma eosinofílica refractaria grave, el número de eosinófilos en la sangre disminuyó desde el comienzo del tratamiento hasta la semana 52, de 306 (n=16) a 48 (n=15) en los individuos que fueron tratados con 40 mg (peso <40 kg) y de 331 a 44 células/μl (n=10) en aquellos que recibieron 100mg (peso ≥ 40 kg), esto representó disminución del 85% y 87% desde el comienzo del tratamiento, en ese orden. En toda la población apta para este tratamiento, se registró este volumen de disminución durante las primeras cuatro semanas de tratamiento¹³.

La posología en adultos y adolescentes es de 100 mg administrados mediante administración subcutánea, una vez cada cuatro semanas. En cambio, la dosis en niños de 40mg administrados de manera subcutánea, una vez cada cuatro semanas. La forma de administración es por vía subcutánea, a través de una jeringa precargada⁷.

Con relación a la evaluación de seguridad, las reacciones adversas más comunes reportadas incluyeron cefalea (20%), reacciones en el área de la administración (8%) y molestias en la espalda (6%)^{1,11}.

4.3 Dupilumab

Dupilumab (Dupixent®) es un anticuerpo monoclonal recombinante de la IgG4 humana que bloquea la señal de la interleucina-4 (IL-4) y la interleucina-13 (IL-13). Este fármaco frena la comunicación de IL-4 a través del receptor de tipo I (IL-4Rα/γc), al igual que la transmisión de IL-4 e IL-13 mediante el receptor de Tipo II (IL-4Rα/IL-13Rα)^{8,9}. La IL-4 y la IL-13 son los factores principales que desencadenan la inflamación de tipo 2 en esta patología (Figura 5). Al detener la ruta de ambas interleucinas, se reduce en gran cantidad los mediadores de la inflamación de tipo 2^{5,14}.

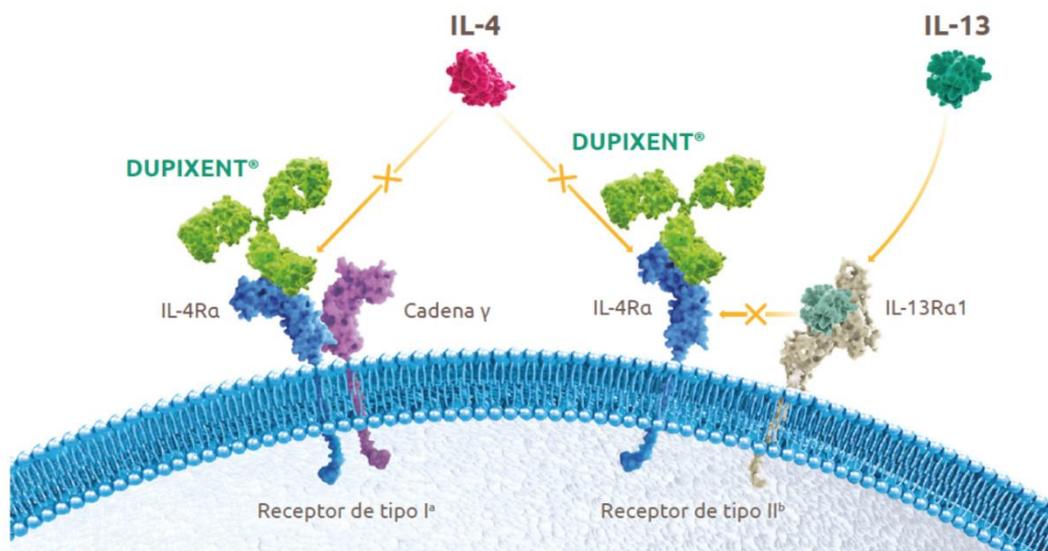


Figura 5: Mecanismo de acción de Dupilumab. (DUPIXENT® Tratamiento para el Asma Grave [Internet]. Campus.sanofi. [citado el 15 de mayo de 2025]. Disponible en: https://pro.campus.sanofi/es/productos/dupilumab-asma?utm_source=chatgpt.com) IL-4: interleucina 4; IL-13: interleucina 13; IL-4Ra/IL-13Ra: receptor tipo II; IL-4Ra/γc: receptor tipo I

Este fármaco está indicado en asma para adultos y adolescentes de 12 años como tratamiento adicional de mantenimiento para el asma grave con inflamación de tipo 2 caracterizada por altos niveles de eosinófilos en sangre y/o alta fracción de óxido nítrico exhalado (FeNO) que no se controlan correctamente con corticosteroides inhalados (CEI) en dosis elevadas en combinación con otro fármaco para el tratamiento de mantenimiento. También está indicado en niños de 6 a 11 años como tratamiento adicional de mantenimiento para el asma grave con inflamación de tipo 2 caracterizada por altos niveles de eosinófilos en sangre y/o alta fracción de óxido nítrico exhalado (FeNO) que no se controlan correctamente con corticosteroides inhalados (CEI) en dosis medias a elevadas en combinación con otro fármaco para el tratamiento de mantenimiento. Es importante señalar que la seguridad y eficacia del fármaco en niños menores de 6 años con asma alérgica no se ha determinado, debido a la falta de información disponible⁷.

Dupilumab se recomienda para el tratamiento prolongado. Es necesario tener en cuenta la necesidad de un tratamiento continuo a lo largo de un año, de acuerdo con la evaluación del médico respecto al grado de control del asma del paciente.

En cuanto a los efectos farmacodinámicos, adolescentes y adultos con asma, la terapia con el biológico en comparación con placebo redujo significativamente “la FeNO y los niveles circulantes de eotaxina-3, la IgE total, la IgE específica de alérgenos, la TARC y la periostina, los biomarcadores de tipo 2 evaluados en los ensayos clínicos”. Estas reducciones en los biomarcadores inflamatorios de tipo 2 se equipararon a las recomendaciones posológicas de 200 mg cada dos semanas y 300 mg cada dos semanas. En niños con esta patología, la combinación del fármaco con placebo redujo significativamente la FeNO y los niveles en sangre de “IgE total, IgE específica de alérgenos y TARC, los biomarcadores de tipo 2 evaluados en los ensayos clínicos”. Tales indicadores se aproximaron a la supresión máxima tras 2 semanas con el fármaco, excepto para la IgE que experimentó una disminución más pausada. Estos efectos persisten durante el tratamiento.

En relación con la posología de adultos y jóvenes se recomienda la dosis dependiendo de la situación patológica en la que se encuentre el paciente. Pacientes que tengan asma grave y que además toman corticosteroides orales, o para aquellos con asma grave y dermatitis atópica de moderada a grave se administra una dosis inicial de 600mg, luego se administran 300mg cada dos semanas a través de inyección por vía subcutánea. Para los demás pacientes, se administra una dosis inicial de 400mg, luego 200mg cada dos semanas. En el caso de niños, la dosis va a depender del peso del paciente. Niños que pesen entre 15-30 Kg se administra 300mg cada cuatro semanas, niños que su peso esté entre 30-60Kg se administra 200mg cada dos semanas o 300mg cada cuatro semanas y los que pesen 60 o más Kg se administra 200mg cada dos semanas. La forma de administración es por vía subcutánea, a través de una jeringa precargada^{7,15}.

Con relación a la evaluación de seguridad, las reacciones adversas más comunes son reacciones en el área de la administración (hinchazón, dolor, prurito), conjuntivitis, dolor en las articulaciones (artralgia), herpes oral y eosinofilia. Se han

reportado incidentes poco comunes de “enfermedad del suero, reacción tipo enfermedad del suero, reacción anafiláctica y queratitis ulcerosa”^{11,15}.

4.4 Tezepelumab

Tezepelumab (Tezspire®) es un anticuerpo monoclonal (IgG2λ) que va a actuar contra la linfopoyetinaestromaltímica (TSLP), evitando su interacción con el receptor heterodimérico de la TSLP. En el asma, tanto los factores alérgicos como los desencadenantes no alérgicos provocan la generación de TSLP¹⁴. El bloqueo de TSLP con este fármaco disminuye una variedad de biomarcadores y citoquinas vinculados a la inflamación de las vías respiratorias (como, por ejemplo, eosinófilos sanguíneos, eosinófilos submucosos de las vías respiratorias, IgE, FeNO, IL-5 e IL-13); no obstante, el mecanismo de acción de tezepelumab en el asma no ha sido definitivamente determinado (Figura 6).

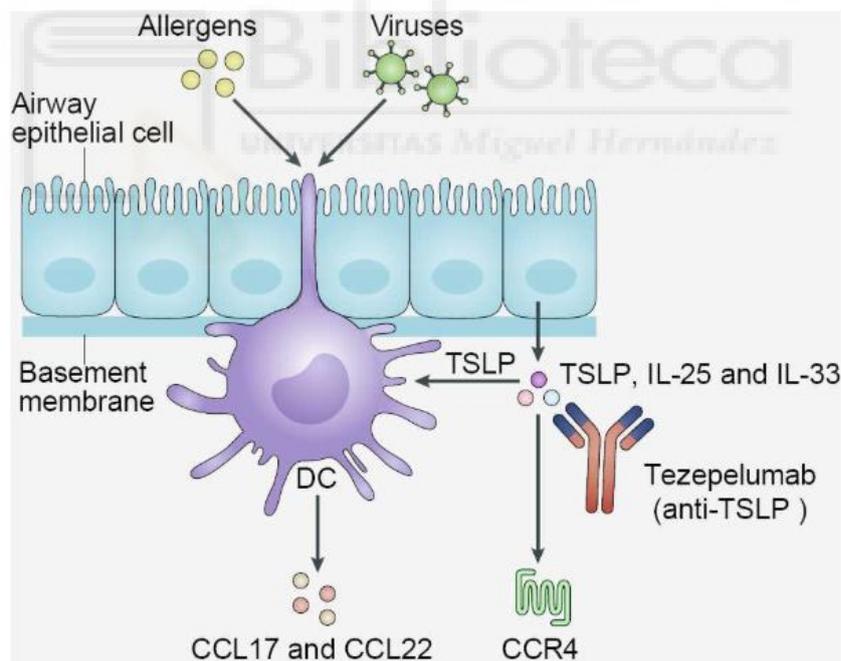


Figura 6: Mecanismo de acción de Tezepelumab. (Tezepelumaboverview [Internet]. Creativebiolabs.net. 2020 [citado el 15 de mayo de 2025]. Disponible en: <https://www.creativebiolabs.net/tezepelumab-overview.htm>) TSLP: linfopoyetinaestromaltímica; IL-25: interleucina 25; IL-33: interleucina 33; DC: célula dendrítica; CCL17: ligando quimiocina 17; CCL22: ligando quimiocina 22; CCR4: receptor quimiocina CC tipo 4.

Este fármaco está indicado para pacientes mayores de 12 años como tratamiento adicional de mantenimiento para el asma grave que no se controla correctamente con corticosteroides inhalados en dosis elevadas en combinación con otro fármaco para el tratamiento de mantenimiento⁵. Cabe destacar que no se ha determinado la seguridad y eficacia del fármaco en pacientes menores de 12 años, ya que no se dispone de información⁷.

Tezspire se recomienda como terapia a largo plazo. Es necesario tomar la decisión de seguir con el tratamiento al menos una vez al año, dependiendo del nivel de control del asma del paciente.

En cuanto a los efectos farmacodinámicos, se distinguen dos efectos. Por un lado, los efectos en los eosinófilos en sangre, biomarcadores inflamatorios y citoquinas, se ha visto que en ensayos clínicos al administrar 210mg de este fármaco (vía subcutánea) cada 4 semanas se produjo una reducción de eosinófilos en sangre, FeNO, IL-5, IL-13 y IgE sérica desde el momento basal en comparación con placebo. Estos indicadores se aproximaron a la supresión máxima tras 2 semanas de terapia, a excepción de la IgE, que experimentó una disminución más pausada. Dichos impactos persistieron a lo largo de toda la terapia. Por otro lado, los efectos en los eosinófilos de la submucosa de las vías respiratorias, se ha observado que en un ensayo clínico al administrar 210mg del fármaco (vía subcutánea) cada 4 semanas se disminuyó el número de eosinófilos en la submucosa en un 89%, en contraste con una disminución del 25% con placebo. La disminución se mantuvo estable independientemente de los biomarcadores inflamatorios iniciales.

En relación con la posología, la dosis que se recomienda en adultos y jóvenes a partir de 12 años es de 210mg administrado cada 4 semanas. La forma de administración es por vía subcutánea, a través de una jeringa precargada.

Con relación a la evaluación de seguridad, las reacciones no deseadas más recurrentes son dolor en las articulaciones (3,8%), faringitis (4,1%), y reacción en el lugar de la administración^{7,16}.

4.5 Cuándo se considera el uso de biológicos

¿Cuándo considerar un medicamento biológico?

El asma no controlada a pesar de estar en tratamiento con corticosteroides inhalados (ICS) a dosis moderadas-altas, con o sin medicamentos no biológicos adicionales, debería impulsar a realizar una evaluación de los factores que podrían ser indicadores de un asma difícil de tratar, en vez de asumir que se trata de un asma grave. Es crucial que, antes de iniciar un tratamiento biológico, se lleve a cabo una evaluación completa para tratar el diagnóstico, los factores de confusión y los que imitan el asma, las condiciones médicas y psicosociales existentes, la presencia de exposiciones que son modificables, los obstáculos a la atención, las convicciones de salud y el cumplimiento del tratamiento, incluyendo las técnicas de administración de inhaladores. Bajo esta perspectiva, numerosos pacientes con asma aparentemente grave pueden describirse como difíciles de tratar y pueden mejorar considerablemente cuando se tratan estos factores. Cuando se han tratado estos aspectos de forma óptima, pero el paciente sigue mostrando un asma grave no controlado, frecuentemente manifestado por exacerbaciones graves recurrentes, síntomas crónicos constantes o una disminución en la función pulmonar, se hace imprescindible considerar un biológico¹⁷.

¿Cuándo empezar con tratamientos biológicos?

Los niños que presentan asma infantil grave se caracterizan por permanecer sin control a pesar de cumplir el tratamiento de dosis altas de corticosteroides y beta-agonistas de acción prolongada (ICS+LABA), aún con manejo de los factores desencadenantes y comorbilidades, o asma que se agrava al reducir dosis altas de tratamiento. No obstante, la determinación de la severidad del asma en niños es tema de discusión. Además, las herramientas utilizadas para determinar la gravedad en niños son una extrapolación de las de adultos, que no tienen en cuenta el efecto en factores esenciales de la infancia (rendimiento académico, vida familiar, socialización, etc.) y probablemente estas herramientas pueden no valorar correctamente la influencia de ciertos aspectos. Por ejemplo, el impacto del asma en el rendimiento deportivo es significativamente superior en niños, mientras que la función pulmonar posee un peso inferior, dado que existen evidencias que indican que niños con asma grave pueden mantener la función pulmonar dentro de los parámetros normales.

Hasta ahora, los medicamentos biológicos aprobados para asma infantil grave están indicados para pacientes con un perfil T2 alto. La implementación de determinados resultados clínicos (inicio [temprano/tardío], atopia [+SPT/-SPT], afectación nasal [rinitis/pólipos]) y biomarcadores (IgE, eosinófilos, neutrófilos, periostina, óxido nítrico exhalado fraccional [FeNO], IL-17) puede contribuir a delinear el perfil T2 y definir la indicación de uso, además de elegir el medicamento biológico adecuado.

Existe una amplia necesidad no atendida respecto al uso correcto de los medicamentos biológicos en niños, dado que gran parte de las recomendaciones se fundamentan en la extrapolación de información de adultos. Otro elemento crucial en la toma de decisiones es el elevado precio vinculado a los medicamentos biológicos. No obstante, a pesar de que no se ha demostrado de manera clara, no se puede descartar que un retraso en el comienzo del tratamiento con medicamentos biológicos pueda provocar un daño prolongado/persistente en las vías respiratorias¹⁸.

4.6 Elección del fármaco biológico

Elección de un fármaco biológico para niños con asma grave:

Un modelo de decisión conjunta generalmente resulta beneficioso para seleccionar un medicamento biológico para un paciente individual. Cada paciente y su familia contribuyen con su propio conjunto de convicciones, metas y preferencias a la discusión. A pesar de que todos los medicamentos biológicos necesitan inyecciones subcutáneas, el número y la frecuencia de estas inyecciones pueden variar significativamente entre distintos agentes¹⁹. Estos elementos pueden afectar la elección del paciente y, finalmente, afectar en la adherencia al tratamiento. Numerosos están disponibles para administrarse en el domicilio, y varios cuentan con alternativas en cuanto a dispositivos de administración. Los efectos adversos varían entre los productos biológicos y pueden tener un impacto en la preferencia del paciente. Algunas familias podrían optar por biológicos más antiguos con registros de seguimiento más extensos en comparación con agentes que han sido aprobados recientemente. Así pues, una conversación completa y abierta acerca de cada uno de estos elementos y características del medicamento facilita a las

familias la toma de decisiones, lo cual, idealmente, lleva a la máxima adherencia al tratamiento y a los resultados óptimos¹⁷.

4.7 Evaluación de la respuesta a estos fármacos

Cuando se inicia un tratamiento con un fármaco biológico, es necesario realizar un seguimiento clínico para determinar la respuesta clínica. Algunos marcadores de la patología, como la función pulmonar y la FeNO, pueden mejorar en un periodo de 2 a 4 semanas después de comenzar el tratamiento con dupilumab, mientras que establecer el impacto en las exacerbaciones requiere un periodo de observación más extendido. Se aconseja un ensayo inicial de 4 a 6 meses con un biológico para analizar el impacto en las exacerbaciones, la función pulmonar, el control de asma, la carga de síntomas y el bienestar. La aparición de una exacerbación después del comienzo de un biológico no debe interpretarse necesariamente como una ausencia de respuesta, dado que los biológicos no suelen erradicar completamente las crisis. No obstante, a pesar de una meticulosa elección fundamentada en el fenotipo, algunos pacientes pueden no presentar respuestas ideales al tratamiento con un agente biológico específico durante un periodo de 4 a 6 meses. En estos pacientes cuya respuesta es parcial durante los primeros 4 a 6 meses, extender el ensayo por 6 a 8 meses más podría facilitar una evaluación más exhaustiva de la eficacia, aunque cambiar a otro biológico es otra opción. A pesar de que no se ha realizado un estudio meticuloso en niños, los documentos en adultos indican que en pacientes que no consiguen el control con un producto biológico específico, el cambio a un producto biológico distinto, generalmente con un objetivo distinto, puede conducir a una respuesta clínica superior^{17,19}.

Los requisitos para valorar la respuesta a la terapia biológica en niños no se encuentran claramente establecidos. Por supuesto, se deben tener en cuenta las exacerbaciones, el control, la función pulmonar, los efectos adversos, la administración de corticosteroides sistémicos y la satisfacción del paciente. Se han propuesto biomarcadores como posibles herramientas para monitorizar el tratamiento, sin embargo, no se han obtenido conclusiones definitivas.

En general, se debe evaluar la respuesta al tratamiento justo después de los primeros cuatro meses. El grado de respuesta puede fluctuar significativamente

entre los pacientes. De acuerdo con el nivel de respuesta, los pacientes pueden ser categorizados en tres grupos:

-Superrespondedores: pacientes que muestran una buena respuesta al tratamiento o logran un control completo del asma. Esta definición es una extrapolación de información de adultos, ya que la definición precisa para niños todavía no ha sido identificada.

-Respondedores parciales: pacientes que muestran cierto avance, pero presentan síntomas residuales de la enfermedad.

-No respondedores: aquellos que muestran escasa o nula mejoría o empeoran con el tratamiento.

Si no hay una respuesta clara, el tratamiento podría prolongarse durante 6 y 12 meses, dado que se han reportado casos de pacientes con respuesta tardía. No obstante, con un incremento en la disponibilidad de fármacos biológicos, optar por uno distinto podría ser una alternativa¹⁸.

4.8 Administración domiciliaria y avances para mejorar la adherencia

El hecho de que los productos biológicos se administran mediante una inyección subcutánea y que existen posibles reacciones adversas derivados de estos como son la hipersensibilidad y la anafilaxia hace que se limite la administración de estos medicamentos a los hospitales con un correcto control de la seguridad y eficacia. Una vez los pacientes hayan sido tratados con éxito durante un periodo largo, existe la posibilidad de que el paciente se administre de manera autónoma el fármaco en casa¹⁴. Esto ofrece ventajas como son: reducción de los costes de atención médica, disminución de las visitas al hospital por parte de los pacientes y mejora la comodidad del paciente/cuidador. Un estudio que se encargó de evaluar la seguridad de la administración domiciliaria en niños asmáticos (de 6 a 18 años) mostró que la autoadministración del fármaco, supervisada a distancia, a través de un espirómetro y un dispositivo electrónico, es segura y bien aceptada por los niños y sus cuidadores⁵.

Las tecnologías de salud digital han experimentado una rápida expansión en los últimos años y podrían contribuir a ajustar de manera más efectiva el tratamiento del asma a las demandas del paciente. Una de las principales razones del asma sin control, particularmente en niños, es la mala adherencia y el método incorrecto de inhalación durante el tratamiento. Diversos métodos que se pueden emplear en la salud digital para el tratamiento del asma en niños incluyen el seguimiento de los síntomas y el tratamiento en el domicilio, el recordatorio de la hora de la medicación, el control de la adherencia y el método de inhalación a través de aparatos electrónicos específicos, la provisión de recursos educativos como juegos de carácter serio, aplicaciones de salud móviles, páginas web interactivas, y rutas de soporte al médico (como telemedicina y mensajes de texto), y el estudio de la información recolectada para optimizar los tratamientos y descubrir posibles biomarcadores potenciales.

Para los niños, los juegos de carácter serio pueden ser particularmente apropiados para potenciar su autocontrol. 'Control del asma' es uno de los primeros juegos de gran envergadura donde los jugadores tratan de ayudar al superhéroe con los tratamientos para sus síntomas, mientras reciben consejo médico. Este juego se aplicó a un estudio clínico aleatorio de casos y controles entre 137 niños de 3 a 12 años con diagnóstico de asma evidenciando que todos los participantes disfrutaron jugando y adquirieron más conocimientos sobre el tratamiento del asma que el grupo control. Tras este juego, se crearon otros juegos para educar a los pacientes asmáticos, ya sean niños o adolescentes.

Los aparatos electrónicos para el control de fármacos pueden ser beneficiosos para regular y potenciar la adherencia. Estos aparatos recolectan información que puede ser empleada para valorar el cumplimiento de la medicación y los síntomas del asma eliminando los sesgos en los informes de los pacientes. Los inhaladores inteligentes son los dispositivos líderes en el mercado actual para regular la fecha y el momento de las inhalaciones efectuadas con el objetivo de medir la adherencia. El seguimiento de la adherencia y la retroalimentación positiva llevan a un uso mayor de la medicación preventiva. Una revisión sistemática (que abarcó a 1123 niños de 10 ensayos aleatorios controlados) evidenció que la utilización de aparatos electrónicos de seguimiento de adherencia podría potenciar la adherencia al

inhalador, aunque no se observó un impacto relevante en las exacerbaciones, los síntomas y la función pulmonar.

Últimamente, también se ha centrado más en el monitoreo domiciliario de los síntomas y los biomarcadores con el fin de entender de manera más profunda la dinámica de la patología. Especialmente en los niños, puede ser complicado medir el control del asma durante las visitas médicas programadas. A los niños les suele ser complicado manifestar la carga de la enfermedad y pueden ajustar su conducta a sus síntomas. Esto puede afectar cómo sienten sus síntomas y puede provocar una subnotificación de estos. El seguimiento longitudinal durante el tiempo que se permanece en casa conducirá a una mejora en la toma de decisiones en el ámbito clínico. Una investigación de prueba de concepto realizada entre 60 asmáticos diagnosticados por pediatras y 30 no asmáticos de 4 a 14 años en Países Bajos evidenció que el seguimiento intensivo a corto plazo en el hogar era viable y estaba relacionado con el control del asma establecido por un médico pediatra. Se llevó a cabo seguimiento de los participantes durante 14 días en sus viviendas mediante dispositivos portátiles, monitores de actividad física, espirómetros portátiles, inhaladores inteligentes y aparatos de electrocardiografía ambulatoria para supervisar la frecuencia cardíaca y respiratoria y valorar el control del asma. Para un seguimiento a largo plazo, un enfoque de seguimiento tan intenso podría no ser apropiado. Así pues, resulta crucial desarrollar una herramienta de seguimiento del domicilio en la que participen los usuarios finales para asegurar su usabilidad.

5. Discusión y Conclusiones

El asma es una enfermedad inflamatoria crónica de las vías respiratorias que impacta notablemente en la calidad de vida de los individuos que la presentan, particularmente en los niños. Aunque la mayoría de los niños con asma responden correctamente a los tratamientos convencionales —como los ICS y los broncodilatadores—, hay un subgrupo que padece de asma grave no controlado, a pesar de la adherencia a los tratamientos y el correcto manejo de los factores desencadenantes. En estas situaciones, los fármacos biológicos se han presentado como una alternativa terapéutica novedosa y con gran potencial.

En los últimos diez años, los progresos en la comprensión de los mecanismos inmunológicos del asma han facilitado la creación de terapias dirigidas, en particular los medicamentos biológicos, que actúan sobre dianas moleculares específicas implicadas en la inflamación de tipo 2. Esto ha provocado un cambio en la terapia del asma grave, particularmente en los pacientes con fenotipos alérgicos o eosinofílicos.

En esta revisión se han analizado los principales medicamentos biológicos aprobados para el tratamiento del asma en niños: omalizumab, mepolizumab, dupilumab y tezepelumab. Cada uno de ellos tiene un mecanismo de acción distinto y está indicado según el perfil del paciente y las características de la enfermedad.

Omalizumab, forma complejos con IgE libre, disminuyendo la cantidad de IgE que se une a los mastocitos y basófilos y por lo tanto, reduce la respuesta inflamatoria. Está indicado en asma alérgica en niños mayores de 6 años.

Mepolizumab, se une a IL-5, impidiendo la unión de ésta a sus receptores localizados en los eosinófilos y lo que se consigue es disminuir la producción y supervivencia de eosinófilos. Está indicado en asma eosinofílica grave en niños mayores de 6 años.

Dupilumab, impide la unión de IL-4 e IL-13 a sus receptores, reduciendo los mediadores de inflamación de tipo 2. Está indicado en asma grave con inflamación tipo 2 en niños mayores de 6 años.

Tezepelumab, impide la unión de TSLP a su receptor y por lo tanto se reducen los biomarcadores y citoquinas. Está aprobado en asma grave en adolescentes mayores de 12 años.

Estos fármacos se pueden iniciar en niños en los que a pesar de un buen cumplimiento con el tratamiento a dosis altas de GCI junto con LABA siguen sin estar controlados. Antes de iniciar con estos fármacos, es necesario realizar una evaluación que incluya la confirmación diagnóstica, la revisión de la adherencia al tratamiento, la técnica de inhalación y la identificación de factores modificables como pueden ser las exposiciones ambientales. Cabe comentar, que los biológicos aprobados en asma infantil grave están dirigidos a pacientes con perfil T2 alto.

La administración domiciliar de fármacos biológicos en pacientes asmáticos, después de un período inicial de supervisión en el hospital, ofrece beneficios como la disminución de costos sanitarios y la mejora en la comodidad del paciente. Además, como se ha mencionado, la adherencia al tratamiento en pacientes con asma es imprescindible para que la enfermedad esté controlada. Por ello, es crucial garantizar la seguridad a través de tecnologías de salud digital, que incluyen aparatos de seguimiento, aplicaciones para móviles y juegos educativos que fomenten la adherencia a la terapia, en particular en niños. Investigaciones recientes demuestran que la administración supervisada mediante aparatos electrónicos es segura y aceptada, y que el seguimiento intensivo en el domicilio puede favorecer un control más efectivo del asma. Sin embargo, para el seguimiento a largo plazo es necesario desarrollar herramientas accesibles y enfocadas en el usuario.

En conclusión, el asma es una de las enfermedades crónicas más comunes en la infancia. Los medicamentos biológicos representan un avance en el tratamiento de esta enfermedad. Además, la selección del biológico debe basarse en una serie de biomarcadores específicos, permitiendo una terapia específica. Es fundamental, realizar una evaluación de la respuesta al tratamiento biológico para optimizar el

manejo del asma pediátrica. También resultará crucial seguir generando evidencia clínica específica en la población pediátrica y asegurar un acceso equitativo y sostenible a estos tratamientos. Solo así, podremos ofrecer a los niños con asma grave las mejores oportunidades para una mejor calidad de vida.



6. Referencias

1. Morris TS, Autry EB, Kuhn RJ. The role of biologics in the management of asthma in the pediatric patient. *J PediatrPharmacolTher* [Internet]. 2021;26(5):427–36. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.5863/1551-6776-26.5.427>
2. Asma [Internet]. Clínic Barcelona. [citado el 15 de enero de 2025]. Disponible en: <https://www.clinicbarcelona.org/asistencia/enfermedades/asma>
3. Asma [Internet]. Medlineplus.gov. [citado el 15 de enero de 2025]. Disponible en: <https://medlineplus.gov/spanish/ency/article/000141.htm>
4. Asma [Internet]. Tufarmaceuticodeguardia.org. [citado el 13 de enero de 2025]. Disponible en: <https://tufarmaceuticodeguardia.org/enfermedades/enfermedades-respiratorias/asma>
5. AlizadehBahmani AH, Abdel-Aziz MI, Maitland-van derZee AH, Vijverberg SJH. Recent advances in the treatment of childhood asthma: a clinical pharmacology perspective. *ExpertRevClinPharmacol* [Internet]. 2022;15(10):1165–76. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1080/17512433.2022.2131537>
6. Moral L, AsensiMonzó M, Juliá Benito JC, Ortega Casanueva C, Paniagua Calzón NM, Pérez García MI, et al. Asma en pediatría: consenso REGAP. *AnPediatr (Barc)* [Internet]. 2021;95(2):125.e1-125.e11. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.anpedi.2021.02.009>
7. K, Saglani S, Bush A. The new biologic drugs: Which children with asthma should get what? *PediatrPulmonol* [Internet]. 2024;59(12):3057–74. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/ppul.27218>
8. Lanz MJ, Gilbert I, Szeffler SJ, Murphy KR. Can early intervention in pediatric asthma improve long-term outcomes? A question that needs an answer. *PediatrPulmonol* [Internet]. 2019;54(3):348–57. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/ppul.24224>

9. Maglione M, Poeta M, Santamaria F. New drugs for pediatric asthma. *Front Pediatr* [Internet]. 2018;6:432. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3389/fped.2018.00432>

10. Papadopoulos NG, Čustović A, Cabana MD, Dell SD, Deschildre A, Hedlin G, et al. Pediatric asthma: An unmet need for more effective, focused treatments. *PediatrAllergyImmunol* [Internet]. 2019;30(1):7–16. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/pai.12990>

11. Schepel IRM, Banzon TM, Phipatanakul W. Future of biologics in pediatric asthma: Optimizing response, early introduction, and equitable access to treatment. *Ann AllergyAsthmaImmunol* [Internet]. 2024;132(1):13–20. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.anai.2023.08.597>

12. de Medicamentos y Productos Sanitarios AE. :: CIMA :: FICHA TECNICA XOLAIR 150 MG SOLUCION INYECTABLE [Internet]. Aemps.es. [citado el 12 de febrero de 2025]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/05319008/FT_05319008.ht

13. de Medicamentos y Productos Sanitarios AE. :: CIMA :: FICHA TECNICA NUCALA 100 MG SOLUCION INYECTABLE EN PLUMA PRECARGADA [Internet]. Aemps.es. [citado el 12 de febrero de 2025]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1151043003/FT_1151043003.html

14. van Dijk YE, Rutjes NW, Golebski K, Şahin H, Hashimoto S, Maitland-van der Zee A-H, et al. Developments in the management of severe asthma in children and adolescents: Focus on dupilumab and tezepelumab. *PaediatrDrugs* [Internet]. 2023;25(6):677–93. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s40272-023-00589-4>

15. de Medicamentos y Productos Sanitarios AE. :: CIMA :: FICHA TECNICA DUPIXENT 300 MG SOLUCION INYECTABLE EN JERINGA PRECARGADA [Internet]. Aemps.es. [citado el 12 de febrero de 2025]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1171229006/ft_1171229006.html

16. de Medicamentos y Productos Sanitarios AE. :: CIMA :: FICHA TECNICA TEZSPIRE 210 MG SOLUCION INYECTABLE EN JERINGA PRECARGADA [Internet]. Aemps.es. [citado el 14 de febrero de 2025]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1221677001/FT_1221677001.html

17. Bacharier LB, Jackson DJ. Biologics in the treatment of asthma in children and adolescents. *J AllergyClinImmunol* [Internet]. 2023;151(3):581–9. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2023.01.002>

18. Nieto A, El-Sayed ZA, Gómez RM, Hossny E, Jiu-Yao W, Kalayci Ö, et al. Unanswered questions on the use of biologics in pediatric asthma.

WorldAllergyOrgan J [Internet]. 2023;16(11):100837. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.waojou.2023.100837>

19. Rogers L, Jesenak M, Bjermer L, Hanania NA, Seys SF, Diamant Z. Biologics in severe asthma: A pragmatic approach for choosing the right treatment for the right patient. RespirMed [Internet]. 2023;218(107414):107414. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmed.2023.107414>

