

**UNIVERSIDAD SAN CARLOS DE GUATEMALA.
CENTRO UNIVERSITARIO DE SAN MARCOS.
CARRERA MÉDICO Y CIRUJANO.
COMISIÓN DE TRABAJOS DE GRADUACIÓN.**



**FÁRMACOS BIOLÓGICOS PARA EL TRATAMIENTO INMUNOMODULADOR DE
ASMA EOSINOFÍLICA GRAVE EN PACIENTES PEDIÁTRICOS**

TESIS

**PRESENTADA A LAS AUTORIDADES DEL CENTRO UNIVERSITARIO DE
SAN MARCOS**

POR:

ESTÉFANY BEATRÍZ FUENTES BRAVO

**PREVIO A CONFERIRSELE EL TÍTULO DE MÉDICO Y CIRUJANO EN EL
GRADO DE LICENCIATURA**

ASESORA:

DRA. MIRIAM AZUCENA GUZMÁN BARRIOS.

M. PEDIATRÍA.

COLEGIADO: 21,184

REVISOR

MsC. JUAN JOSÉ AGUILAR SÁNCHEZ

EXPERTO EN INVESTIGACIÓN Y EDUCACIÓN

NÚMERO DE COLEGIADO: 2,343

SAN MARCOS, JULIO DE 2025.

“ID Y ENSEÑAD A TODOS”

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
CENTRO UNIVERSITARIO DE SAN MARCOS
CARRERA MÉDICO Y CIRUJANO

AUTORIDADES UNIVERSITARIAS
MIEMBROS DEL CONSEJO DIRECTIVO

Director:	PhD. Edgar Ronaldo de León Cáceres.
Secretaria del Consejo Directivo:	Licda. Astrid Fabiola Fuentes M.
Representante Docente:	Ing. Agr. Roy Walter Villacinda M.
Representante Estudiantil	Lic. Oscar Alberto Ramírez Monzón.
Representante Estudiantil	Br. Luis David Corzo Rodríguez.

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA

CENTRO UNIVERSITARIO DE SAN MARCOS

CARRERA MÉDICO Y CIRUJANO

MIEMBROS DE LA COORDINACIÓN ACADÉMICA

Coordinador académico. Ing. Agr. Rodolfo R. Carredano Romero.

Coordinador carrera de Técnico en Producción Agrícola e Ingeniero Agrónomo con orientación en Agricultura Sostenible. Ing. Agr. Jorge Robelio Juárez González.

Coordinador carrera de Pedagogía y Ciencias de la Educación. Lic. Ramiro Augusto Ponce de León.

Coordinadora carrera de Trabajo Social, Técnico y Licenciatura. Licda. Virginia de Jesús Cifuentes Rodríguez.

Coordinador carrera Administración de Empresas, Técnico y Licenciatura. Lic. Byron Lionel Orozco García.

Coordinador carrera de Abogado y Notario y Licenciatura en Ciencias Políticas y Sociales. Lic. Aramis Fredy González López.

Coordinadora carrera Médico y Cirujano Dra. Jenny Vanessa Orozco Míncez.

Coordinador Pedagogía Extensión
San Marcos.

Lic. Selvyn Aramis Sánchez Velásquez.

Coordinador extensión Malacatán.

Lic. Bainor Jeovany Pérez Ramos.

Coordinadora extensión Tejutla.

Licda. Karina Nineth Reyes Maldonado.

Coordinador extensión Tacaná.

Lic. Julio Augusto González Roblero.

Coordinador Instituto de Investigación
CUSAM.

Ing. Rubén Francisco Ruíz Mazariegos.

Coordinadora área de Extensión.

Licda. Olga Amparo Urrutia Bartolón.

Coordinador carrera de Ingeniería
Civil.

Ing. Mario Rolando Luis López.

Coordinadora carrera Contaduría
Pública y Auditoría.

Licda. Silvia Yanet Reyes Najarro.

Coordinador carrera de Profesorado
en Primaria Bilingüe Intercultural.

Lic. Clemente Raúl Matías Gabriel.

Coordinador carrera de Sociología,
Ciencias Políticas y Relaciones
Internacionales.

Lic. Sergio Enrique Cal Quiñonez.

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA

CENTRO UNIVERSITARIO DE SAN MARCOS

CARRERA MÉDICO Y CIRUJANO

COORDINACIÓN DE LA CARRERA DE MEDICO Y CIRUJANO

Coordinadora de la Carrera

Dra. Jenny Vanessa Orozco Míncez

Coordinación de Ciencias Básicas

MsC. Luis Fernando Velásquez Tiney.

Coordinación de Ciencias Sociales y
Salud Pública

Dr. Leonel José Alfredo Almengor
Gutiérrez.

Coordinación de Investigación

Dra. María Rebeca Bautista Orozco.

Coordinación de Ciencias Clínicas

Dra. María Elena Solórzano de León.

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA

CENTRO UNIVERSITARIO DE SAN MARCOS

CARRERA MÉDICO Y CIRUJANO

MIEMBROS DE LA COMISIÓN DE TRABAJOS DE GRADUACIÓN

Presidenta	Dra. María Rebeca Bautista Orozco.
Secretario	Ing. Agr. Milton Roderico Navarro Meza.
Secretaria	Ing. Rosangela María Juárez Escobar.
Secretario	MsC. Luis Fernando Velásquez Tiney.
Vocales	Dr. Hans Gary Jui Baechli. Dr. José Manuel Consuegra López. Dr. José Roberto Sandoval Rosales. Dr. Leonel José Alfredo Almengor Gutiérrez Dr. Miguel Ángel Velásquez Orozco. Dra. Damaris Hilda Juárez Rodríguez. Dra. Lourdes Karina Orozco Godínez. Dra. María de los Ángeles Navarro Almengor. Dra. María Elena Solórzano de León. Dra. Migdalia Azucena Gramajo Pérez. Dra. Yenifer Lucrecia Velásquez Orozco. MsC. Genner Alexander Orozco González. MsC. Juan José Aguilar Sánchez. Ing. Agr. Roy Walter Villacinda Maldonado. Licda. María Elisa Escobar Maldonado. Licda. Lucrecia Yolanda Del Cid Granados.

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
CENTRO UNIVERSITARIO DE SAN MARCOS
CARRERA MÉDICO Y CIRUJANO

TRIBUNAL EXAMINADOR

Director	PhD. Edgar Ronaldo de León Cáceres.
Coordinador Académico	Ing. Agr. Rodolfo R. Carredano Romero.
Coordinador de la Carrera Médico y Cirujano	Dra. Jenny Vanessa Orozco Míncuez.
Asesor	Dra. Miriam Azucena Guzmán Barrios.
Revisor	PhD. Dr. Juan José Aguilar Sánchez.



USAC
TRICENTENARIA
Universidad de San Carlos de Guatemala

San Marcos, 28 de marzo de 2025

A señores:
Integrantes de la Comisión de Trabajos de Graduación.
Carrera de Médico y Cirujano.
Centro Universitario de San Marcos.
San Marcos.

De manera atenta y cordial me dirijo a ustedes, deseándoles éxitos en sus labores diarias.

Por medio de la presente, me permito informarles que he tenido bajo mi cargo la revisión del trabajo de graduación titulado "**FÁRMACOS BIOLÓGICOS PARA EL TRATAMIENTO INMUNOMODULADOR DE ASMA EOSINOFÍLICA GRAVE EN PACIENTES PEDIÁTRICOS**" del estudiante: Estéfany Beatriz Fuentes Bravo con carne No. 201541613

Esta investigación cumple con los requisitos establecidos en el normativo de graduación de tesis, de la carrera de Médico y Cirujano del Centro Universitario de San Marcos, de la Universidad de San Carlos de Guatemala, por lo que emito **DICTAMEN FAVORABLE** y remito el mismo para su trámite correspondiente y demás procesos de graduación en esta prestigiosa carrera del Centro Universitario de San Marcos, de la Universidad San Carlos de Guatemala.

Al agradecer su fina atención y buena consideración a la misma, sin más sobre el particular, como su atento servidor.

F.  *Miriam Azucena Guzmán Barrios*
Médica y Cirujana
Col. 21,184

Dra. Miriam Azucena Guzmán Barrios
Asesora de trabajo de Graduación
Colegiado No. 21,184
M. Pediatría.
San Marcos



USAC
TRICENTENARIA
Universidad de San Carlos de Guatemala

San Marcos, 01 de mayo de 2025

A señores:
Integrantes de la Comisión de Trabajos de Graduación.
Carrera de Médico y Cirujano.
Centro Universitario de San Marcos.
San Marcos.

De manera atenta y cordial me dirijo a ustedes, deseándoles éxitos en sus labores diarias.

Por medio de la presente, me permito informarles que he tenido bajo mi cargo la revisión del trabajo de graduación titulado **“FÁRMACOS BIOLÓGICOS PARA EL TRATAMIENTO INMUNOMODULADOR DE ASMA EOSINOFÍLICA GRAVE EN PACIENTES PEDIÁTRICOS”** de la estudiante: Estéfany Beatriz Fuentes Bravo con carne No. 201541613

Esta investigación cumple con los requisitos establecidos en el normativo de graduación de tesis, de la carrera de Médico y Cirujano del Centro Universitario de San Marcos, de la Universidad de San Carlos de Guatemala, por lo que emito **DICTAMEN FAVORABLE** y remito el mismo para su trámite correspondiente y demás procesos de graduación en esta prestigiosa carrera del Centro Universitario de San Marcos, de la Universidad San Carlos de Guatemala.

Al agradecer su fina atención y buena consideración a la misma, sin más sobre el particular, como su atento servidor.

F. _____

PhD.Dr. Juan José Aguilar Sánchez
Revisor de trabajo de graduación
Colegiado No. 2,343
Experto en investigación y educación





LA INFRASCRITA SECRETARIA DE LA COMISIÓN DE TRABAJOS DE GRADUACIÓN, DE LA CARRERA DE MÉDICO Y CIRUJANO, DEL CENTRO UNIVERSITARIO DE SAN MARCOS, DE LA UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA, CERTIFICA: LOS PUNTOS: PRIMERO, SEGUNDO, TERCERO, CUARTO, QUINTO, SEXTO Y SÉPTIMO DEL ACTA No. 052-2025, LOS QUE LITERALMENTE DICEN:

ACTA No. 052-2025

En la ciudad de San Marcos, siendo las diecisiete horas, del día viernes veintitrés de mayo del año dos mil veinticinco, reunidos en el salón Pérgolas del Restaurante Cotzic de la Ciudad de San Marcos, para llevar a cabo la actividad académica de Presentación de Seminario 2 convocada por la Comisión de Trabajos de Graduación -COTRAG- de la Carrera de Médico y Cirujano, del Centro Universitario de San Marcos, de la Universidad de San Carlos de Guatemala, integrados de la siguiente manera: Ing. Agr. Juan José Aguilar Sánchez, PRESIDENTE e integrante de la terna de evaluación y quién suscribe Licda. María Elisa Escobar Maldonado, SECRETARIA, que de ahora en adelante se le denominará COTRAG; además, integrantes de la terna evaluadora: Dr. Milgen Herminio Tul Velásquez, Dra. María de los Ángeles Navarro Almengor, Dr. Leonel José Alfredo Almengor Gutiérrez, Dra. Marilyn Guisela Velásquez Velásquez, Dr. Luis Haroldo Ordoñez Castillo; la estudiante **ESTÉFANY BEATRÍZ FUENTES BRAVO**, quien se identifica con el número de carnet dos mil quince, cuarenta un mil, seiscientos trece (201541613), para motivos de la presente se le denominará SUSTENTANTE; Dra. Miriam Azucena Guzmán Barrios, quien actúa como ASESORA e Ing. Juan José Aguilar Sánchez, quien actúa como REVISOR del Trabajo de Graduación, respectivamente. Con el objeto de dejar constancia de lo siguiente: **PRIMERO:** Establecido el quórum y la presencia de las partes involucradas en el proceso de la presentación del Seminario 2 de la estudiante **ESTÉFANY BEATRÍZ FUENTES BRAVO**, previo a autorizar el Seminario 2 del Informe Final del Trabajo de Graduación denominado: "**FÁRMACOS BIOLÓGICOS PARA EL TRATAMIENTO INMUNOMODULADOR DE ASMA EOSINOFÍLICA GRAVE EN PACIENTES PEDIÁTRICOS**". **SEGUNDO:** El presidente de la COTRAG procedió a dar la bienvenida a los presentes y a explicar los motivos de la reunión y los lineamientos generales del Seminario 2 a la SUSTENTANTE y entrega a los miembros de la terna evaluadora la guía de calificación. **TERCERO:** La SUSTENTANTE presenta el título del Trabajo de Graduación: "**FÁRMACOS BIOLÓGICOS PARA EL TRATAMIENTO INMUNOMODULADOR DE ASMA EOSINOFÍLICA GRAVE EN PACIENTES PEDIÁTRICOS**"; presenta la hoja de vida de su asesora y revisor y explica las razones de cómo elaboró el título de su investigación, el vídeo de aproximación al problema, árbol del problema, objetivo general y específicos, cuerpo de la monografía en el cual se explican los ocho capítulos contenidos, conclusiones, recomendaciones, cronograma, referencias bibliográficas. Cada uno de los aspectos fue presentado de manera ordenada y coherente. **CUARTO:** Luego de escuchar a la SUSTENTANTE, El PRESIDENTE de la COTRAG, sugiere a los integrantes de la terna evaluadora someter a interrogatorio a la SUSTENTANTE, Dr. Luis Haroldo Ordoñez, felicita a la SUSTENTANTE por su magistral exposición, y hace las observaciones sobre mejorar las referencias bibliográficas; Dr. Leonel José Almengor, considera que el tema es muy innovador, pero hace las siguientes aclaraciones: cuando se cita un artículo en el análisis, no se cita textualmente, ya que se necesita más interpretación personal, las conclusiones deben de ser más concretas y revisar las normas Vancouver; Dra. Marilyn Guisela Velásquez, felicita a la SUSTENTANTE por su exposición y menciona que es un tema de mucha importancia y actual. La ASESORA felicita a la SUSTENTANTE porque considera que es un tema muy interesante debido a que los abordajes actuales han mejorado mucho los resultados de recuperación del paciente; el REVISOR considera que las observaciones de la TERNA serán tomadas en cuenta

para mejorar la investigación. El PRESIDENTE, manifiesta que deben de hacerse correcciones sugeridas por la terna COTRAG y otras que fueron anotadas en los ejemplares de los informes finales. **QUINTO:** El PRESIDENTE de la COTRAG, solicita a los miembros de la terna evaluadora la boleta de evaluación para verificar la calificación obtenida en el Seminario 2 de la SUSTENTANTE para trasladar la nota final y así poder deliberar sobre la APROBACIÓN O REPROBACIÓN del Seminario 2 de Graduación de la SUSTENTANTE. En ese momento, los miembros de la TERNA DE EVALUACIÓN anotan las correcciones sugeridas en cada uno de los ejemplares de los informes finales y se les entregan a la SUSTENTANTE para que proceda a hacer los cambios. **SEXTO:** Se informa a la SUSTENTANTE, ASESORA y REVISOR del Trabajo de Graduación que la calificación asignada es de Setenta y siete (77 PUNTOS) por lo tanto, se da por APROBADO el SEMINARIO 2. Sin embargo, se les comunica a las partes que previo a la impresión de la certificación del acta de Seminario 2, deberá hacer los cambios en el Informe Final del Trabajo de Graduación las cuales deben ser discutidos, revisados, presentados y autorizados por la ASESORA y REVISOR del Trabajo de Graduación, y comunicárselo inmediatamente a la COTRAG, para que se pueda entregar a la SUSTENTANTE la certificación correspondiente. La ASESORA y REVISOR hacen las anotaciones correspondientes y agradecen por los aportes realizados al estudio por parte de la TERNA EVALUADORA y felicitan a la SUSTENTANTE por el resultado obtenido. **SÉPTIMO:** En base al artículo 56 del Normativo para la Elaboración de Trabajo de Graduación de la Carrera de Médico y Cirujano del Centro Universitario de San Marcos, el PRESIDENTE de la COTRAG le indica al estudiante que fue APROBADO EL SEMINARIO 2 de **ESTÉFANY BEATRÍZ FUENTES BRAVO**, titulado **“FÁRMACOS BIOLÓGICOS PARA EL TRATAMIENTO INMUNOMODULADOR DE ASMA EOSINOFÍLICA GRAVE EN PACIENTES PEDIÁTRICOS”**. por lo cual, se le AUTORIZA su impresión luego de realizados y presentados los cambios sugeridos. Concluyó la reunión en el mismo lugar y fecha, una hora después de su inicio, previa lectura que se hizo a lo escrito y enterados de su contenido y efectos legales, aceptamos, ratificamos y firmamos. DAMOS FE.

(FS) ilegibles Estéfany Beatriz Fuentes Bravo, Dra. Miriam Azucena Guzmán Barrios, Dr. Milgen Herminio Tul Velásquez, Dra. María de los Ángeles Navarro Almengor, Dr. Leonel José Alfredo Almengor Gutiérrez, Dra. Márylyn Guisela Velásquez Velásquez, Dr. Luis Haroldo Ordoñez Castillo, Ing. Juan José Aguilar Sánchez y Licda. María Elisa Escobar Maldonado.

A SOLICITUD DE LA INTERESADA SE EXTIENDE, FIRMA Y SELLA LA PRESENTE CERTIFICACIÓN DE ACTA, EN UNA HOJA DE PAPEL MEMBRETADO DEL CENTRO UNIVERSITARIO, EN LA CIUDAD DE SAN MARCOS, A CUATRO DÍAS DEL MES DE JUNIO DEL AÑO DOS MIL VEINTICINCO.

“ID Y ENSEÑAD A TODOS”


Licda. María Elisa Escobar Maldonado
Secretaría Comisión de Trabajos de Graduación



CC. archivo

ESTUDIANTE: ESTÉFANY BEATRÍZ FUENTES BRAVO
CARRERA: MÉDICO Y CIRUJANO.
CUSAM, Edificio.

Atentamente transcribo a usted el Punto **QUINTO: ASUNTOS ACADÉMICOS, inciso a) subinciso a.12) del Acta No. 014-2025**, de sesión ordinaria celebrada por la Coordinación Académica, el 06 de agosto de 2025, que dice:

“QUINTO: ASUNTOS ACADÉMICOS: a) ORDENES DE IMPRESIÓN. CARRERA: MÉDICO Y CIRUJANO. a.12) La Coordinación Académica conoció Providencia No. CMCUSAM-89-2025, de fecha 24 julio de 2025, suscrita por la Dra. Jenny Vanessa Orozco Míncuez, Coordinadora Carrera Médico Cirujano, a la que adjunta solicitud de la estudiante: ESTÉFANY BEATRÍZ FUENTES BRAVO, Carné No. 201541613, en el sentido se le **AUTORICE IMPRESIÓN DE LA TESIS FÁRMACOS BIOLÓGICOS PARA EL TRATAMIENTO INMUNOMODULADOR DE ASMA EOSINOFÍLICA GRAVE EN PACIENTES PEDIÁTRICOS**, previo a conferírsele el Título de MÉDICO Y CIRUJANO. La Coordinación Académica en base a la opinión favorable del Asesor, Comisión de Revisión y Coordinadora de Carrera Médico Cirujano, **ACORDÓ: AUTORIZAR IMPRESIÓN DE LA TESIS FÁRMACOS BIOLÓGICOS PARA EL TRATAMIENTO INMUNOMODULADOR DE ASMA EOSINOFÍLICA GRAVE EN PACIENTES PEDIÁTRICOS**, la estudiante: ESTÉFANY BEATRÍZ FUENTES BRAVO, Carné No. 201541613, previo a conferírsele el Título de MÉDICO Y CIRUJANO.”

Atentamente,

ID Y ENSEÑAD A TODOS



Ing. Agr. Rodolfo R. Carredano Romero
Coordinador Académico

c.c. Archivo
RRCR/ejl

DEDICATORIA

En este momento trascendental, donde culmina un esfuerzo sembrado con dedicación y regado con perseverancia, mi corazón se desborda de gratitud, y mis palabras buscan abrazar a aquellos que hicieron posible este sueño.

A DIOS.

Faro eterno que guía mis pasos en la oscuridad, fuente inagotable de fortaleza en la adversidad y manantial de esperanza en cada nuevo amanecer. A ti, Señor, elevo mi alma agradecida por la luz que siempre has derramado sobre mi camino, por la fe que me sostuvo y por la certeza de tu presencia constante en cada instante de esta travesía.

A MI AMADA MADRE.

Brenda Bravo, el pilar inquebrantable de mi existencia, la guerrera incansable cuyo amor incondicional ha sido el escudo protector contra toda dificultad, mamá tus sacrificios silenciosos, tus palabras de aliento oportunas y tu fe inquebrantable en mí fueron el motor que impulsó cada uno de mis pasos, cada logro alcanzado lleva grabado tu nombre, madre. Este título es tuyo, forjado con tus oraciones, lágrimas, desvelos y alegrías compartidas. ¡Sí se pudo mami!

A MI PADRE.

William Godínez, un regalo inesperado que la vida me brindó, un hombre que eligió amarme y apoyarme sin la obligación de la sangre, pero con la nobleza del corazón. Su presencia constante, su mano amiga en los momentos de duda y su apoyo incondicional han dejado una huella imborrable en mi camino. Gracias por asumir un rol tan importante con tanto amor y dedicación.

A MIS HERMANOS

Alison y Yamila, mis compañeras de vida, confidentes y cómplices, gracias por ser ese refugio seguro en los momentos de tormenta, por soportar mis cambios de

humor con una paciencia infinita y por celebrar cada pequeño avance como si fuera propio. Su aliento constante fue un alivio para mi alma, y su presencia, un recordatorio de que nunca estuve sola en esta ardua tarea.

Julián y Willi, la chispa de alegría en mi día a día. Ustedes, que, con su visión pura y despreocupada de la vida, me recordaron que incluso en los momentos más desafiantes siempre hay espacio para una sonrisa, su alegría contagiosa fue un destello en los momentos de oscuridad.

A MIS AMIGOS

Evelin Barrios, mi compañera, mi confidente, mi hermana del alma, gracias por ser mi refugio en medio del caos, por entender mis silencios, por quedarte cuando no sabía cómo hablar de lo que sentía, por escucharme sin juicios y por abrazar mis emociones como si fueran tuyas, esta dedicatoria también va para ti, porque esta carrera no la habría terminado igual sin tu risa, tu apoyo y tu lealtad incondicional.

David, Jennifer, Andrea esos hermanos que elegí en el trayecto, o quienes me eligieron a mí. Gracias por caminar a mi lado en esta travesía académica, y por hacerlo fuera de ella. Ustedes son mucho más que amigos; son familia, un tesoro invaluable que la vida me regaló.

A MI ASESORA Y REVISOR DE TESIS,

Dra. Miriam Guzmán y PhD. Dr. Juan José Aguilar, cuyo conocimiento experto y guía constante fueron fundamentales para dar forma a este trabajo, su paciencia, sus valiosas correcciones y su apoyo incondicional durante todo el proceso investigativo fueron la luz que iluminó el camino hacia la culminación de este proyecto.

A MI QUERIDA CASA DE ESTUDIOS

Universidad San Carlos de Guatemala, alma mater que abrió sus puertas y me brindó el invaluable tesoro del conocimiento. Gracias por los maestros que sembraron sabiduría en mi mente, por los espacios que fomentaron mi crecimiento y por la oportunidad de conectarme con un mundo de aprendizaje y oportunidades que transformaron mi vida.

INDICE GENERAL

Contenido	Número de página.
Índice	i
1. Título de la monografía	1
2. Resumen	2
3. Introducción	4
4. Nombre del problema investigable	5
5. Árbol de problemas.....	6
6. Objetivos.....	7
6.1 General:	7
6.2 Específicos:.....	7
7. Cuerpo de la monografía.....	8
7.1 Capítulo 1: Aspectos generales de asma.....	8
7.1.1 Definición:.....	8
7.1.2 Clasificación.....	9
7.1.3 Epidemiología.....	15
7.1.4 Fisiopatología.....	16
7.1.5 Manifestaciones clínicas.....	24
7.2 Capítulo 2: Abordaje diagnóstico del asma.....	27
7.2.1 Evaluación integral del paciente.....	27
7.2.2 Pruebas diagnósticas.....	29
7.2.3 Función pulmonar en pacientes pediátricos.....	33
7.2.4 Pruebas complementarias.....	37
7.3 Capítulo 3: Abordaje terapéutico de asma en base a Iniciativa Global para el Asma (GINA).....	40
7.3.1 Principios generales.....	40
7.3.2 Tratamiento inicial del asma en niños de 6 a 11 años.....	42
7.3.3 Tratamiento de asma paso por paso para niños de 6 a 11 años.....	45

7.3.4	Revisión de la respuesta terapéutica y ajuste del tratamiento.	53
7.3.5	Técnica correcta del uso de inhalador	57
7.3.6	Tratamiento de factores de riesgo modificables.	59
7.3.7	Estrategias e intervenciones no farmacológicas.....	61
7.4	Capítulo 4: Asma eosinofílica.....	63
7.4.1	Definición de asma eosinofílica.	63
7.4.2	Rol de la Interleucina-5.....	63
7.4.3	Mecanismos inmunológicos involucrados.....	65
7.4.4	Criterios diagnósticos.	69
7.4.5	Pruebas complementarias.	72
7.4.6	Relación de asma eosinofílica con otras alergias.....	74
7.5	Capítulo 5: Fármacos biológicos.	76
7.5.1	Antecedentes históricos de los fármacos biológicos.....	76
7.5.2	Definición.....	79
7.5.3	Principales fármacos biológicos.....	81
7.6	Capítulo 6: Papel de los fármacos biológicos en abordaje terapéutico de asma eosinofílico.	97
7.6.1	Ventajas y desventajas.....	97
7.6.2	Criterios de selección de pacientes.	99
7.6.3	Fármacos biológicos frente a terapia convencional de asma.	100
7.7	Capítulo 7: Otros tratamientos no convencionales.....	101
7.7.1	Terapéutica con inmunoglobulinas.	101
7.7.2	Inmunoterapia alérgica específica.	102
7.7.3	Suplementación dietética.....	103
7.8	Capítulo 8: Análisis, discusión de la monografía médica.	104
8.	Conclusiones	110
9.	Recomendaciones	111

10.	Cronograma de actividades.....	112
11.	Referencias bibliográficas.....	114
12.	Anexos	123

INDICE DE FIGURAS

Contenido	Número de página.
Figura 1. Árbol de problemas de la monografía médica	6
Figura 2. Papel central de los linfocitos Th2 e innato en el control de características clave de asma tipo 2 alta	10
Figura 3. Papel propuesto de los neutrófilos en el asma no tipo 2	22
Figura 4. Algoritmo de diagnóstico de asma en niños	35
Figura 5. Prick test.	39
Figura 6. El ciclo de manejo del asma para la toma de decisiones	41
Figura 7. Tratamiento de asma paso por paso para niños de 6 a 11 años	45
Figura 8. Toma de decisiones compartida sobre la elección del inhalador	59

INDICE DE TABLAS

Contenido	Número de página.
Tabla 1 Tratamiento inicial en niños de 6 a 11 años con diagnóstico de asma.....	43
Tabla 2. Dosis bajas, intermedias y altas de corticosteroides inhalados	46
Tabla 3. Dosis de omalizumab (miligramos por dosis) administrada por inyección subcutánea casa 4 semanas.....	90
Tabla 4. Dosis de omalizumab (miligramos por dosis) administrada por inyección subcutánea casa 2 semanas.....	91

1. Título de la monografía

FÁRMACOS BIOLÓGICOS PARA EL TRATAMIENTO INMUNOMODULADOR DE
ASMA EOSINOFÍLICA GRAVE EN PACIENTES PEDIÁTRICOS.

2. Resumen

La presente monografía, de tipo compilativo, se enfoca en la recopilación, análisis crítico y síntesis de información procedente de fuentes biomédicas certificadas. La metodología incluyó una búsqueda sistemática en motores como PubMed, Medscape y repositorios académicos especializados.

Su objetivo es examinar el papel de los fármacos biológicos en el tratamiento del asma eosinofílica grave en pacientes pediátricos. En primer lugar, se establece una diferenciación fisiopatológica entre los fenotipos de asma tipo 2 (T2) alta y T2 baja, destacando la relevancia de biomarcadores específicos que funcionan como dianas terapéuticas clave para el diseño de estrategias farmacológicas dirigidas.

Dentro del arsenal terapéutico analizado, se describen los mecanismos de acción de los principales fármacos biológicos utilizados: Mepolizumab, Dupilumab y Omalizumab. Estos agentes actúan sobre vías inmunológicas específicas, reduciendo la inflamación tipo 2 y la carga eosinofílica, lo que se traduce en un mejor control de los síntomas y disminución de exacerbaciones.

Representan una innovación terapéutica importante en medicina pediátrica y han permitido la adopción de un enfoque personalizado, basado en la identificación de fenotipos y endotipos específicos mediante biomarcadores, optimizando así las decisiones clínicas y mejora la calidad de vida de los pacientes pediátricos afectados.

Palabras clave: Asma eosinofílica grave, pediatría, inmunomodulación, fármacos biológicos, biomarcadores, terapia personalizada, medicina de precisión.

Abstract

This compilative monograph focuses on the collection, critical analysis, and synthesis of information obtained from certified biomedical sources. The methodology included a systematic search in databases such as PubMed, Medscape, and specialized academic repositories.

Its objective is to examine the role of biologic drugs in the treatment of severe eosinophilic asthma in pediatric patients. First, a pathophysiological differentiation is established between high and low type 2 (T2) asthma phenotypes, highlighting the relevance of specific biomarkers that serve as key therapeutic targets for the design of targeted pharmacological strategies.

Within the therapeutic arsenal analyzed, the mechanisms of action of the main biologic drugs used—Mepolizumab, Dupilumab, and Omalizumab—are described. These agents act on specific immune pathways, reducing type 2 inflammation and eosinophilic burden, which translates into better symptom control and decreased exacerbations.

They represent a significant therapeutic innovation in pediatric medicine and have enabled the adoption of a personalized approach based on the identification of specific phenotypes and endotypes through biomarkers, thereby optimizing clinical decisions and improving the quality of life of affected pediatric patients.

Keywords: Severe eosinophilic asthma, pediatrics, immunomodulation, biologic drugs, biomarkers, personalized therapy, precision medicine.

3. Introducción

El asma es una enfermedad inflamatoria crónica de las vías respiratorias que representa un desafío significativo en la salud de la población pediátrica, siendo de las principales causas de hospitalización entre enfermedades crónicas. Afecta la calidad de vida de los pacientes y su entorno familiar, así como al sistema de salud y a la sociedad, debido a los costos directos e indirectos que genera, por lo que el diagnóstico oportuno y estrategias terapéuticas efectivas son vitales para mejorar la calidad de vida.

El asma eosinofílica grave constituye una forma compleja de la enfermedad, en la que la inflamación persistente de las vías respiratorias involucra un aumento significativo de eosinófilos en el tejido pulmonar y periférico, causando resistencia a tratamientos convencionales y provocando exacerbaciones más frecuentes, hospitalizaciones y limitación en las actividades diarias.

Los fármacos biológicos, como mepolizumab, omalizumab y dupilumab, ofrecen una nueva perspectiva para pacientes pediátricos con complicaciones severas de esta forma de asma. Estos agentes se dirigen a vías inmunológicas específicas, proporcionando un tratamiento efectivo mediante inmunomodulación, útil cuando los tratamientos convencionales no controlan los síntomas o generan efectos secundarios graves, representando un avance en medicina personalizada al adaptar los tratamientos a cada paciente.

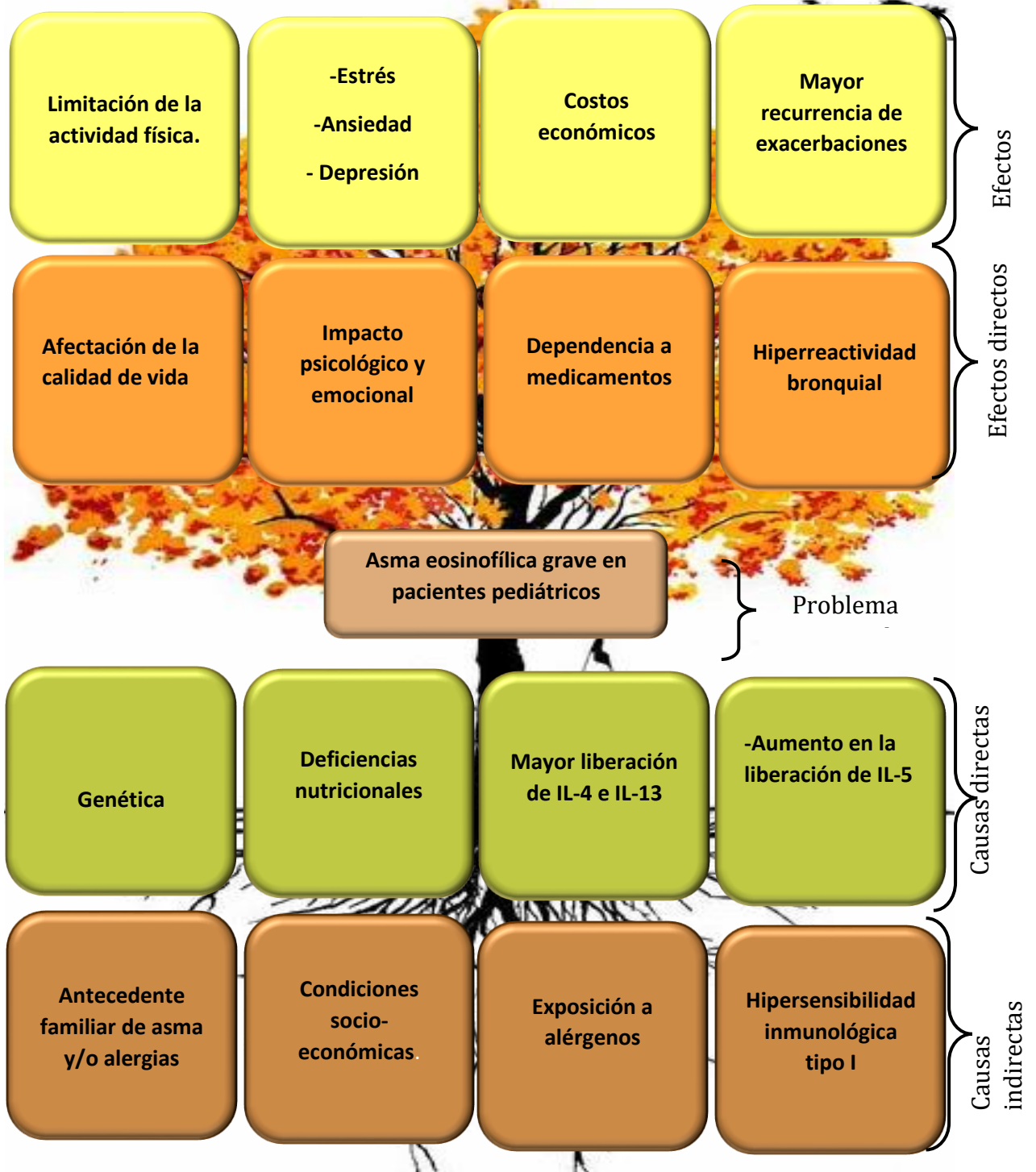
La finalidad de esta monografía es revisar la evidencia científica mediante la recolección y análisis de estudios y artículos de revistas biomédicas certificadas. La metodología incluyó búsqueda sistemática en motores como PubMed, Medscape y otros repositorios especializados, empleando términos relacionados con “asma eosinofílica grave”, “pediatría”, “fármacos biológicos”, “mepolizumab”, “omalizumab” y “dupilumab”. Se seleccionaron estudios relevantes sobre eficacia, seguridad y criterios de selección de pacientes para ofrecer un panorama integral sobre su aplicación clínica en población pediátrica.

4. Nombre del problema investigable

Asma eosinofílica grave en pacientes pediátricos.

5. Árbol de problemas.

Figura 1. Árbol de problema de la monografía médica.



Fuente: Elaboración propia, 2025.

6. Objetivos

6.1 General:

6.1.1 Describir los fármacos biológicos para el tratamiento inmunomodulador de asma eosinofílica grave en pacientes pediátricos.

6.2 Específicos:

6.2.1 Analizar los mecanismos inmunológicos subyacentes a la inmunomodulación con fármacos biológicos y su contribución a la reducción de la respuesta eosinofílica.

6.2.2 Listar los criterios de selección en los pacientes pediátricos para el uso de la terapéutica con fármacos biológicos.

6.2.3 Detallar los efectos adversos asociadas con el uso de fármacos biológicos en pacientes pediátricos.

7. Cuerpo de la monografía.

7.1 Capítulo 1: Aspectos generales de asma

7.1.1 Definición:

El asma definida como una patología heterogénea, la cual habitualmente es caracterizada por una inflamación crónica de las vías respiratorias, la misma, caracterizada por episodios recurrentes de síntomas respiratorios, como sibilancias, opresión torácica, disnea y tos, que varían con el tiempo y en intensidad, junto con una limitación variable del flujo aéreo espiratorio¹. El asma normalmente se asocia con hipersensibilidad de las vías respiratorias e inflamación de las mismas, estos no suelen ser necesarios ni suficientes para determinar el diagnóstico.

Los síntomas del asma se originan a partir de la inflamación de las vías respiratorias, la cual desencadena procesos como el aumento en la producción de moco, remodelación bronquial y una respuesta exagerada del músculo liso bronquial a estímulos no específicos, fenómeno conocido como hiperreactividad bronquial². Esta enfermedad suele comenzar en la infancia, denominada asma de inicio temprano, aunque también puede manifestarse en la edad adulta, de inicio tardío; ambas formas presentan diferencias significativas, entre las cuales cabe destacar que, el asma de inicio tardío tiende a ser más severa y tiene una menor asociación con alergias en comparación con el asma infantil.

En los pacientes pediátricos, factores como la predisposición atópica, una función pulmonar reducida desde etapas tempranas y las infecciones respiratorias a repetición, desempeñan un papel esencial en la persistencia del asma a lo largo del tiempo². Sin embargo, aún no está completamente dilucidado si la inflamación crónica en niños asmáticos potencia la acción patogénica de los virus respiratorios, o si son las infecciones virales recurrentes en la infancia las que contribuyen al desarrollo del asma.

Debido a que la inflamación desempeña un papel primordial en el desarrollo del asma, el principal enfoque terapéutico ha sido controlar tanto los síntomas como la inflamación subyacente, con el objetivo de reducir el riesgo de futuras crisis o

exacerbaciones; se reconocen agrupaciones de características demográficas y clínicas, denominadas, fenotipos clínicos del asma, estas no se correlacionan de manera fuerte con respuestas al tratamiento o procesos patológicos específicos; sin embargo, los biomarcadores que reflejan mecanismos fisiopatológicos son útiles para la evaluación del asma difícil de tratar y para el tratamiento del asma grave. ¹

7.1.2 Clasificación.

Tradicionalmente, el asma se ha clasificado en dos grandes categorías: alérgica y no alérgica; sin embargo, esta división ha demostrado ser una simplificación excesiva, La significancia de caracterizar las variantes asmáticas comienza desde la infancia, especialmente en niños menores de 5 años, donde es preferible usar el término “sibilancia preescolar” en lugar de asma, según la Sociedad Respiratoria Europea³.

Esta se divide en dos formas principales: una es la sibilancia episódica, que aparece solo durante infecciones respiratorias agudas; y la otra es la sibilancia con múltiples desencadenantes, que se manifiesta de forma continua, incluso entre infecciones. La sibilancia episódica suele estar relacionada con una inflamación rica en neutrófilos, mientras que la sibilancia con múltiples desencadenantes se vincula a alergias respiratorias y un aumento de eosinófilos en sangre².

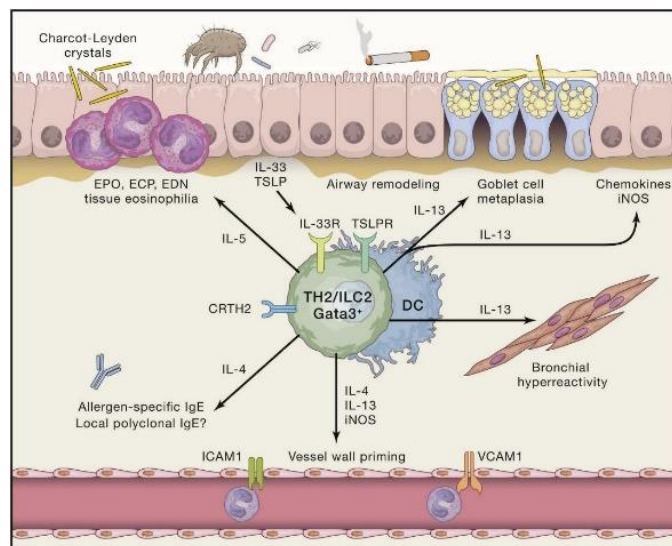
Factores como la atopia, la sibilancia persistente y las infecciones respiratorias frecuentes aumentan tendencia a desarrollar esta enfermedad respiratoria en etapas posteriores, en la infancia, el asma también se clasifica según sus fenotipos (manifestaciones clínicas) y endotipos (mecanismos biológicos). Principalmente, se agrupa en dos tipos de inflamación: el asma T2 alta, asociada con eosinófilos, y el asma T2 baja, asociada a inflamación neutrofílica ó paucigranulocítica, sin embargo, estas categorías no siempre explican del todo la enfermedad, ya que distintos mecanismos pueden causar síntomas similares³. Además, los tipos de asma pueden cambiar a lo largo del tiempo, como lo han demostrado estudios de seguimiento prolongado.

- **Asma tipo 2 alta: el fenotipo alérgico.**

El fenotipo asmático más prevalente corresponde al asma tipo 2 alta, caracterizado inmunológicamente por la hipersensibilidad a alérgenos y la activación del eje inflamatorio mediado por linfocitos T cooperadores tipo 2 (Th2), esta entidad clínica presenta una inflamación eosinofílica de las vías respiratorias, inducida por la acción de citocinas epiteliales innatas como IL-25, IL-33 y TSLP (linfopoyetina estromal tímica), las cuales son secretadas por el epitelio bronquial en respuesta a diversos estímulos exógenos como alérgenos ambientales, humo de tabaco, contaminantes atmosféricos y agentes infecciosos³.

Estas señales epiteliales iniciales promueven la liberación de citocinas tipo 2 clásicas (IL-4, IL-5, IL-13), producidas tanto por el sistema inmune innato, especialmente por células linfoides innatas tipo 2 (ILC2) como por el adaptativo, específicamente linfocitos TCD4+, eosinófilos y basófilos³. Dichas citocinas son responsables de la diferenciación, activación y supervivencia de eosinófilos y mastocitos, así como de la inducción de la síntesis de inmunoglobulina E (IgE) por células B.

Figura 2. Papel central de los linfocitos Th2 en el control de características clave de asma tipo 2 alta.



Fuente: Hammad H, et al. 2021

Se estima que el fenotipo alérgico está presente en aproximadamente el 85% de los casos de asma en pacientes pediátricos, el cual se asocia frecuentemente con sensibilización a aero-alérgenos², infiltrado eosinofílico en las vías aéreas y signos de remodelado bronquial, la sospecha clínica de este fenotipo puede sustentarse en antecedentes familiares de atopía, así como antecedentes propios de dermatitis atópica, rinitis alérgica o alergia alimentaria.

En casos de sospecha de fenotipo alérgico, el estudio endoscópico de la vía aérea inferior mediante broncoscopia flexible con lavado broncoalveolar, biopsia endobronquial o cepillado bronquial puede evidenciar infiltración eosinofílica y aportar información relevante para la caracterización del endotipo inflamatorio, alternativamente se pueden emplear biomarcadores no invasivos, como la fracción exhalada de óxido nítrico (FeNO), el recuento absoluto de eosinófilos en sangre periférica y los niveles séricos de IgE total²⁶.

Cuando se detectan simultáneamente FeNO elevado, eosinofilia periférica e IgE total aumentada, es altamente sugestivo de un endotipo de asma eosinofílica tipo 2 alta. Asimismo, la persistencia de niveles elevados de eosinófilos en esputo o de FeNO puede reflejar falta de cumplimiento terapéutico, un endotipo esteroide-resistente o una exposición ambiental continua a alérgenos, cabe destacar que la presencia o sospecha de eosinofilia bronquial no siempre se correlaciona con una inflamación tipo 2 activa en curso³.

Por ejemplo, en una cohorte pediátrica del Royal Brompton Hospital con asma grave resistente al tratamiento (STRA), a pesar de hallazgos de eosinofilia en vías aéreas y administración de dosis elevadas de esteroides, se observaron bajos niveles de citocinas Th2 en la broncoscopia flexible con lavado broncoalveolar y en biopsias endobronquiales, este hallazgo puede explicarse por el uso regular de corticosteroides sistémicos, lo que habría permitido un adecuado control de la inflamación tipo 2.

El asma caracterizada por un fenotipo tipo 2 elevado se identifica por la presencia de eosinofilia en las vías respiratorias y la expresión aumentada de óxido nítrico inducible (iNOS) en el aire exhalado³. Este fenotipo suele asociarse con la metaplasia de las células epiteliales de las vías aéreas y una producción excesiva de

mucina MUC5AC. En este contexto, los linfocitos T de memoria Th2 son reactivados por células dendríticas (DC) tras el reconocimiento de antígenos alérgicos, promoviendo la secreción de citoquinas características como IL-4, IL-5 e IL-13, un fenómeno que predomina en pacientes asmáticos con atopia².

En ciertos individuos con asma tipo 2-alto, las células linfoides innatas tipo 2 (ILC2) son estimuladas directamente por citocinas derivadas del epitelio, como TSLP e IL-33, induciendo también la producción de IL-5 e IL-13². Tanto los linfocitos Th2 como las ILC2 comparten múltiples características fenotípicas, incluyendo la expresión de receptores de citoquinas específicas, el factor de transcripción GATA3 y el receptor quimiosensible CRTH2.

La interleucina 5 (IL-5) desempeña un papel esencial en la diferenciación, maduración y activación de eosinófilos en las vías respiratorias. Estos eosinófilos son una fuente principal de galectina-10, una proteína que contribuye a la formación de los cristales de Charcot-Leyden en el tejido bronquial. Además, su activación conduce a la degranulación eosinofílica, liberando mediadores citotóxicos como la peroxidasa eosinofílica (EPO) y la proteína catiónica eosinofílica (ECP), que pueden atravesar la mucosa e interactuar con moléculas de adhesión celular como ICAM-1, modulando señales a través del receptor de IL-4 (IL-4R). Cabe destacar que la inhibición de la señalización mediada por IL-4R puede conducir a un incremento de la eosinofilia circulante, acompañado de una disminución de la infiltración eosinofílica tisular².

- **Fenotipo STRA (asma grave resistente al tratamiento).**

Los pacientes en edad pediátrica con asma grave resistente al tratamiento (STRA, por sus siglas en inglés) representan un fenotipo clínico específico dentro del espectro del asma, el término general “asma grave problemática” se emplea para describir a todos aquellos niños que, pese a recibir tratamiento farmacológico de alta intensidad, incluidos corticosteroides inhalados en dosis máximas y otros medicamentos de mantenimiento, continúan presentando mal control clínico de la enfermedad, dentro de este grupo, se distinguen dos subcategorías:

- Asma difícil: en la que el mal control es atribuible a factores modificables o errores diagnósticos, como una técnica inhalatoria inadecuada, falta de adherencia terapéutica, o exposición persistente a alérgenos ambientales o humo de tabaco.
- Asma grave resistente al tratamiento (STRA), definida como aquella condición en la cual el mal control persiste a pesar de haber corregido todos los factores modificables posibles³.

En términos clínicos, los pacientes pediátricos con STRA suelen ser varones, con un claro perfil atópico, múltiples sensibilizaciones alérgicas y presentan inflamación eosinofílica de las vías respiratorias, acompañada de obstrucción bronquial persistente. A nivel histopatológico, estos pacientes muestran remodelado estructural de la vía aérea, incluyendo engrosamiento de la membrana basal reticular subepitelial, hipertrofia del músculo liso bronquial y alteraciones en la arquitectura de la pared bronquial.

La inflamación tipo 2 en STRA no solo está mediada por linfocitos T CD4+, sino también por las células linfoides innatas tipo 2 (ILC2), pertenecientes al sistema inmune innato, en biopsias endobronquiales de niños con STRA se ha evidenciado un incremento de células que expresan IL-33, una citocina epitelial que activa y recluta ILC2, lo que refuerza su papel en la patogénesis inflamatoria⁹. Estudios preclínicos en modelos murinos han demostrado que la IL-33 es relativamente resistente a la acción de corticosteroides, y está estrechamente asociada al proceso de remodelado de la vía aérea, asimismo, en niños con STRA se ha observado un aumento de ILC2 en el lavado broncoalveolar, esputo inducido y sangre periférica, lo cual sugiere su participación en la persistencia de la inflamación tipo 2 y en la resistencia a los esteroides⁶⁰.

Un subfenotipo clínicamente más severo y con mayor grado de resistencia a corticosteroides dentro del STRA es el asma grave con sensibilización a hongos (SAFS), este subtipo parece estar también predominantemente mediado por IL-33, los niños que presentan STRA asociado a sensibilización fúngica tienden a mostrar una

atopia más pronunciada, niveles significativamente elevados de IgE sérica y requieren con frecuencia terapia de mantenimiento con corticosteroides orales.

Sin embargo, incluso en este subgrupo, se observa una importante heterogeneidad fisiopatológica, cada paciente puede exhibir distintos grados de inflamación de la vía aérea, que pueden incluir: presencia o ausencia de citocinas tipo 2 (IL-4, IL-5, IL-13), elevados niveles de ILC2, sensibilización a hongos ambientales, diferentes patrones de remodelado bronquial y variabilidad en la respuesta a corticosteroides³.

- **Asma tipo 2 baja.**

El asma tipo 2 baja se distingue generalmente por la inflamación neutrofílica de las vías respiratorias, aunque hay casos menos frecuentes donde puede presentarse como una inflamación paucigranulocítica, en la que los niveles de eosinófilos y neutrófilos son bajos o simultáneamente presentes en proporciones limitadas, las principales citocinas inflamatorias implicadas en este endotipo son IL-8, IL-22 e IL-17, en adultos, el fenotipo neutrofílico está bien establecido y se asocia frecuentemente con niveles elevados de IL-17A, formas graves de asma resistente a corticosteroides y una menor presencia de atopia³.

En contraste, en pacientes pediátricos con asma grave resistente al tratamiento, la presencia de neutrófilos en el epitelio de la vía aérea y una mayor expresión del receptor de IL-17 en la submucosa y epitelio bronquial se ha vinculado paradójicamente con mejor control del asma, menores requerimientos de corticosteroides inhalados y mejor función pulmonar. De forma interesante, en niños en edad preescolar con sibilancias graves, los lavados broncoalveolares han evidenciado inflamación neutrofílica de las vías respiratorias, especialmente en aquellos con infección por *Moraxella*, la asociación entre inflamación neutrofílica y colonización o infección bacteriana de las vías aéreas fue sugerida inicialmente en la década de 1940⁴.

Estudios posteriores en adultos confirmaron esta relación, demostrando que la presencia de bacterias como *Moraxella catarrhalis*, *Haemophilus influenzae* y *Streptococcus pneumoniae* está vinculada a asma persistente y respuesta inflamatoria

neutrofílica. En adultos con este fenotipo, el tratamiento con macrólidos ha mostrado mejoría en el estado general y una disminución en los niveles de IL-8 en esputo. Sin embargo, en niños, este fenotipo neutrofílico es infrecuente, por lo que extrapolar datos de estudios en adultos no se considera adecuado, el asma neutrofílica también se ha descrito como un subfenotipo asociado con la obesidad y el envejecimiento, en particular, el asma asociada a la obesidad predomina en mujeres, lo que indica un posible rol hormonal, respaldado por la mayor incidencia de asma en niñas a partir de la pubertad.

La obesidad se relaciona con un incremento de neutrófilos circulantes y de leptina, una adipocina con propiedades proinflamatorias relacionada con la familia de citocinas IL-6. Se ha documentado que concentraciones plasmáticas elevadas de IL-6 se correlacionan con índices de masa corporal elevados y disminución de la función pulmonar⁴. En pacientes con obesidad, un síntoma común es la disnea con el esfuerzo, que frecuentemente se debe al desacondicionamiento físico, aunque en algunos casos puede atribuirse al asma, este fenotipo puede mostrar cierta resistencia a corticosteroides inhalados y, en ocasiones, estar asociado con crecimiento disínáptico de la vía aérea.

Esta condición descrita como un volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV₁) normal, con una capacidad vital forzada (FVC) superior a la esperada, lo que resulta en una relación FEV₁/FVC reducida⁴. El crecimiento disínáptico implica vías respiratorias de calibre normal, pero de longitud aumentada, determinada por el tamaño pulmonar. En un estudio que evaluó seis cohortes de adultos, la disinapsis fue más prevalente en pacientes obesos y se asoció con exacerbaciones asmáticas graves y uso frecuente de prednisona oral.

7.1.3 Epidemiología.

El asma es una patología respiratoria crónica que incluye a personas de todos los grupos etarios y constituye la afección crónica más habitual en la infancia. Según estimaciones de la Organización Mundial de la Salud (OMS), en el año 2019 aproximadamente de 262 millones de personas alrededor del mundo padecían asma, con aproximadamente 455,000 muertes atribuibles a esta enfermedad⁵. Según un

análisis de estudio internacional publicado en la Journal of global health, han señalado que la prevalencia global del asma en personas de entre 5 y 69 años es del 5.4%, mientras que, en niños dentro de ese mismo rango de edad, asciende al 11.5%⁶.

Esta enfermedad tiene una mayor carga en países de ingresos medios a bajos, donde la disponibilidad al diagnóstico y terapéutica es limitada; en estos contextos, menos del 50% de los centros de salud primarios cuentan con broncodilatadores y apenas un tercio dispone de corticosteroides inhalados, que son fundamentales para el control efectivo del asma⁶. Según un metaanálisis realizado con la participación de 1,547,404 niños de 164 estudios, la prevalencia global de asma en la infancia se estimó en 10.2%. Esta cifra varía según la región, con tasas de prevalencia que incluyen 10% en Asia, 9% en Europa, 14% en América Latina, 13% en América del Norte, 23% en Oceanía, 11% en África y 8% en Eurasia⁷.

Estos datos destacan la alta prevalencia del asma en Guatemala, especialmente en la población pediátrica, y subrayan la necesidad urgente de mejorar el diagnóstico temprano, el acceso a tratamientos adecuados y la educación sobre el manejo del asma para reducir la carga de esta enfermedad en el país. La susceptibilidad genética figura entre los factores de riesgo más relevantes, acompañado de las condiciones alérgicas, la obesidad, las infecciones respiratorias virales tempranas y la exposición a contaminantes ambientales como la polución y tabaco⁵. Ante este panorama, la OMS continúa promoviendo estrategias para optimizar la disponibilidad de tratamientos esenciales y fortalecer la atención primaria, con el objetivo de reducir la carga mundial del asma y avanzar hacia una cobertura sanitaria universal.

7.1.4 Fisiopatología.

El asma tiene una fisiopatología compleja y multifacética, resultado de la interacción dinámica entre factores genéticos, ambientales e inmunológicos. Esta enfermedad respiratoria crónica se caracteriza por una inflamación prolongada de los conductos respiratorios que causa obstrucción intermitente del paso del aire, broncoconstricción y una respuesta bronquial excesiva. La comprensión detallada de estos mecanismos es esencial para el diagnóstico, tratamiento y manejo efectivo del

asma. Individuos susceptibles, con exposición a diversos alérgenos o irritantes ambientales desencadenan una respuesta inmunológica mediada principalmente por linfocitos T CD4+ de tipo 2 (Th2)⁸.

- **Inicio de la cascada inmunológica.**

En condiciones fisiológicas, las células dendríticas (CD) cumplen un rol esencial en la vigilancia inmunológica. Estas células presentan una vida media corta, lo que limita la magnitud de la respuesta inmunitaria frente a exposiciones alérgicas. Cuando un alérgeno es detectado, las CD capturan y procesan el antígeno, presentándolo a los linfocitos T⁹. Esta interacción induce una memoria inmunológica, de modo que, en exposiciones subsiguientes, se generan mecanismos de defensa adecuados sin una respuesta inflamatoria desmesurada.

Sin embargo, en el contexto del asma, las CD exhiben una vida media prolongada, fenómeno facilitado por el factor de crecimiento granulocito-macrófago (GM-CSF) presente en el sobrenadante epitelial respiratorio. Esta prolongación en la supervivencia de las CD conduce a una activación sostenida del sistema inmunitario, resultando en una respuesta inflamatoria exacerbada en la lámina propia y la mucosa respiratoria.

La inflamación en el asma afecta a todo el tracto respiratorio, incluyendo la mucosa nasal, y persiste incluso en períodos sin síntomas evidentes, sin embargo, la relación entre la inflamación y la gravedad del asma no siempre es directa, el epitelio respiratorio responde a la inhalación de sustancias mediante la secreción de citocinas como la linfopoyetina estromal tímica (TSLP), IL-33 e IL-25, fundamentales al activar el sistema inmunitario innato tipo 2⁹.

Estas señales encienden las células linfoides innatas tipo 2 (ILC2), que a su vez producen IL-5 e IL-13, y linfocitos T CD4+ que se diferencian en células Th2, liberando IL-4, IL-5 e IL-13; estas interacciones promueven la producción de IgE por las células B, activación de mastocitos más eosinófilos, y contracción del músculo liso bronquial, contribuyendo a inflamación y obstrucción de las vías respiratorias. La IL-33, una de

las alarminas liberadas, se une a su receptor en las células linfoides innatas tipo 2 (ILC2), activándolas para producir IL-5 e IL-13¹².

Estas citoquinas, junto con IL-4, secretada por las células Th2, son fundamentales para la inflamación alérgica pulmonar. La IL-5 crucial durante el proceso de maduración y activación de eosinófilos, células principales en la respuesta inflamatoria asmática. Por otro lado, IL-13 contribuye al remodelado de las vías respiratorias, promoviendo la hiperplasia del músculo liso y la secreción de moco, lo que resulta en la obstrucción del flujo aéreo⁹. En resumen, la cascada inmunológica en el asma se inicia con la activación prolongada de las CD, facilitada por GM-CSF, que, al liberar alarminas y citoquinas, desencadena una respuesta inflamatoria tipo 2 mediada por ILC2 y células Th2. Este proceso contribuye a la inflamación crónica, el remodelado de las vías respiratorias y la manifestación clínica del asma.

En algunos pacientes, la inflamación asmática no sigue el patrón típico Th2; en su lugar, se observa una respuesta mediada por IL-17 e interferón gamma (IFN- γ), asociada con un fenotipo conocido como asma T2 bajo¹⁰. Este tipo de asma presenta características clínicas y fisiopatológicas distintas, incluyendo una menor respuesta a los tratamientos convencionales.

En el asma, los cambios estructurales en las vías respiratorias, conocidos como remodelación, constituyen una de sus características más notables. Este proceso incluye el aumento del grosor de la membrana basal, la formación de tejido fibroso debajo del epitelio, el crecimiento y la multiplicación del músculo liso bronquial, así como una mayor cantidad y tamaño de los vasos sanguíneos. También se observa un agrandamiento de las glándulas productoras de moco, acompañado de una secreción excesiva. Estas alteraciones pueden provocar un deterioro progresivo de la función pulmonar y contribuir a una obstrucción del flujo aéreo que, en algunos casos, se vuelve permanente¹⁰. La remodelación puede ser una reacción del tejido a la inflamación prolongada, aunque también es posible que se desarrolle de manera independiente.

El estrechamiento en vías respiratorias es resultado común de los procesos fisiopatológicos mencionados y es la causa principal de los síntomas asmáticos, esta

obstrucción puede resolverse de forma espontánea o con el uso de medicación, mostrando variabilidad en su presentación clínica. Los mecanismos específicos que contribuyen a la obstrucción incluyen la contracción del músculo liso bronquial, la inflamación de la mucosa y la producción excesiva de moco.

Varios estímulos pueden provocar un estrechamiento marcado de las vías respiratorias, dando lugar a una crisis asmática. Las exacerbaciones más severas suelen estar asociadas a infecciones respiratorias virales, especialmente por rinovirus o virus respiratorio sincitial, así como a la exposición a alérgenos en personas sensibilizadas⁹. Otros elementos que pueden desencadenar estos episodios incluyen el uso de antiinflamatorios no esteroideos en individuos con intolerancia, la actividad física, el aire frío y diversos irritantes ambientales. La severidad del episodio asmático está estrechamente relacionada con el nivel de inflamación presente en las vías aéreas.

- **Respuesta linfocitaria (Activación TH2)**

La activación de la respuesta inmune tipo Th2 tiene un rol fundamental en el desarrollo del asma alérgica, particularmente en su forma eosinofílica. Este proceso comienza cuando las células dendríticas capturan y presentan antígenos a los linfocitos T vírgenes, promoviendo su transformación en células Th2. Estas, a su vez, liberan una serie de citoquinas como IL-4, IL-5, IL-9 e IL-13, que dirigen y mantienen la inflamación en las vías respiratorias. La interleucina 4 (IL-4) cumple una función clave al inducir que los linfocitos B se conviertan en células plasmáticas productoras de IgE, inmunoglobulina central en las reacciones alérgicas¹¹.

La inmunoglobulina E (IgE), una vez producida, se fija a los mastocitos mediante su receptor de alta afinidad (FcεRI), lo que los deja en estado de sensibilización ante futuros contactos con el alérgeno. Cuando ocurre una nueva exposición, los mastocitos activados liberan diversos mediadores como histamina, prostaglandina D2 (PGD2), leucotrienos y quimasa¹¹. Estos compuestos inducen la contracción del músculo liso de los bronquios, aumentan la permeabilidad de los vasos sanguíneos y favorecen la formación de edema en la mucosa bronquial, generando así las manifestaciones típicas del asma.

La PGD2, liberada por los mastocitos, no solo amplifica la respuesta inflamatoria al activar directamente a las células Th2 y eosinófilos, sino que también reduce la apoptosis de estas células, perpetuando así la inflamación crónica y contribuyendo al remodelado de las vías respiratorias, en resumen, la activación de la respuesta Th2 en el asma alérgica implica una compleja interacción entre células del sistema inmunológico y estructuras de las vías respiratorias, donde la IL-4 y la IL-13 juegan roles fundamentales en la sensibilización, inflamación y remodelado bronquial¹².

7.1.4.3 Respuesta eosinofílica.

La interleucina-5 (IL-5) desempeña un papel fundamental en la fisiopatología del asma alérgica, especialmente en su variante eosinofílica. Esta citoquina, predominantemente secretada por células T helper tipo 2 (Th2), células linfoides innatas tipo 2 (ILC2), mastocitos y eosinófilos, potente factor de crecimiento y activación en los eosinófilos, células clave en la inflamación crónica de las vías respiratorias¹². IL-5 ejerce su efecto biológico al unirse al receptor específico de IL-5 (IL-5R α) en la superficie de los eosinófilos.

Este receptor, compuesto por una subunidad α específica y una subunidad β común (β c), activa una cascada de señalización intracelular que incluye las quinasas JAK2, STAT1, STAT3 y STAT5, así como las vías de MAPK y NF- κ B¹¹. La activación de estas rutas promueve la proliferación, diferenciación, activación y supervivencia de los eosinófilos, además de inhibir su apoptosis, lo que contribuye a la persistencia de la inflamación en las vías respiratorias, en respuesta a la estimulación por IL-5, la médula ósea incrementa la producción de eosinófilos, que luego son liberados al torrente sanguíneo, estos eosinófilos circulantes son atraídos hacia las vías respiratorias por quimioquinas como las eotaxinas, que se unen a sus receptores específicos, facilitando su migración hacia el sitio de inflamación.

Una vez en las vías respiratorias, los eosinófilos se adhieren al endotelio vascular mediante moléculas de adhesión como ICAM-1 y VCAM-1, y atraviesan la barrera epitelial para infiltrarse en la mucosa bronquial, donde liberan una variedad de mediadores proinflamatorios. Los eosinófilos activados liberan una serie de sustancias que amplifican la inflamación y contribuyen al daño tisular. Entre estos mediadores se

incluyen la proteína básica mayor (MBP), la proteína catiónica eosinofílica (ECP), leucotrienos y citoquinas como IL-4 e IL-6¹².

La MBP y la ECP son citotóxicas para las células del epitelio respiratorio y el músculo liso bronquial, mientras que los leucotrienos inducen broncoconstricción y aumentan la permeabilidad vascular. La IL-4 y la IL-6 perpetúan la respuesta inflamatoria al estimular la producción de IgE por parte de los linfocitos B y al aumentar la reactividad del músculo liso bronquial, respectivamente, la persistente activación de la vía IL-5-eosinófilo en el asma alérgica contribuye a la remodelación de las vías respiratorias, caracterizada por engrosamiento de la membrana basal, fibrosis subepitelial y aumento de la masa muscular lisa bronquial¹³.

Estos cambios estructurales pueden llevar a una obstrucción crónica de las vías respiratorias y a una disminución progresiva de la función pulmonar. Por lo tanto, la vía IL-5 representa un objetivo terapéutico clave, y los anticuerpos monoclonales anti-IL-5, como mepolizumab, han demostrado eficacia en la reducción de la exacerbación asmática y en la mejora del control de la enfermedad en pacientes con asma eosinofílica grave, por tanto, la IL-5 es una citoquina central en la patogenia del asma alérgica, mediando la activación, reclutamiento y persistencia de los eosinófilos en las vías respiratorias¹³. Su intervención en múltiples etapas del proceso inflamatorio la convierte en un objetivo terapéutico estratégico para el tratamiento de formas graves y difíciles de controlar de la enfermedad.

- **Respuesta inmune no Th2 en el asma severa**

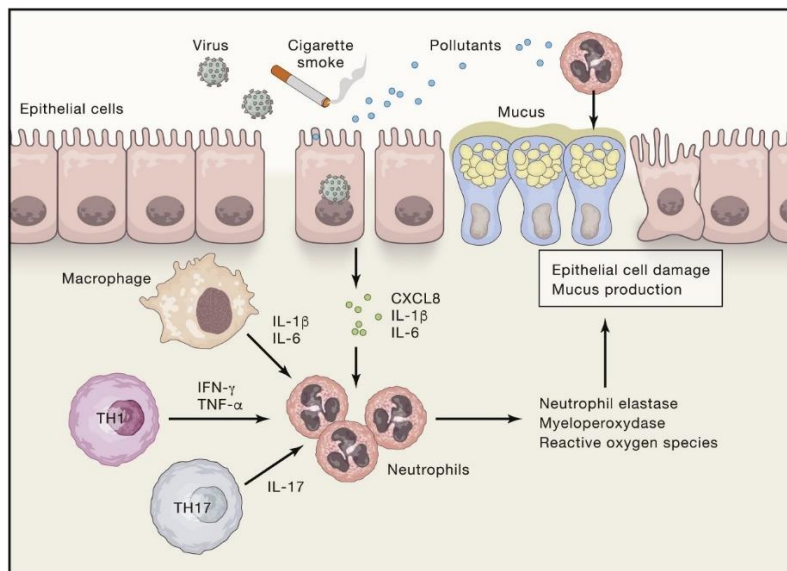
En este subtipo de asma, la activación de las células Th17 desempeña un papel central. Estas células producen citoquinas proinflamatorias como IL-17A, IL-17F e IL-22, que contribuyen a la inflamación de las vías respiratorias, remodelación de la vía aérea y resistencia a los corticosteroides. La IL-17A, en particular, ha sido asociada con la activación de neutrófilos y la producción de mediadores inflamatorios como IL-6 e IL-8, que exacerban la hiperreactividad bronquial y la obstrucción de las vías respiratorias, estudios recientes han demostrado que la IL-17A está presente en niveles elevados en el esputo inducido y en el lavado broncoalveolar de pacientes con

asma severa, correlacionándose con la gravedad de la enfermedad y la frecuencia de exacerbaciones¹⁴.

Además, se ha observado que la presencia de células Th17 y la producción de IL-17A en las vías respiratorias están asociadas con una menor respuesta a los corticosteroides, lo que sugiere un mecanismo de resistencia terapéutica¹². La identificación de la vía Th17 en el asma severa ha abierto nuevas perspectivas para el tratamiento de este subtipo de la enfermedad. Actualmente, se están investigando terapias dirigidas a la inhibición de IL-17A y sus receptores como posibles opciones para pacientes con asma resistente a los tratamientos convencionales.

Sin embargo, se requiere más investigación para comprender completamente el papel de la IL-17A en la patogénesis del asma y para desarrollar estrategias terapéuticas efectivas que puedan mejorar el control de la enfermedad en estos pacientes¹⁴. El asma severa no Th2 representa un desafío significativo en la práctica clínica debido a su complejidad patológica y resistencia a los tratamientos estándar. La comprensión de la activación de la vía Th17 y su implicación en la inflamación de las vías respiratorias y la resistencia a los corticosteroides es fundamental para el desarrollo de terapias más efectivas y personalizadas para estos pacientes.

Figura 3. Papel propuesto de los neutrófilos en el asma no tipo 2



Fuente: Hammad H, en al. 2021

Los macrófagos epiteliales y alveolares pueden ser activados por estímulos ambientales, incluidos agentes microbianos y contaminantes. Ante dicha activación, estas células inmunitarias secretan citocinas proinflamatorias como la interleucina 1 (IL-1) y la interleucina 6 (IL-6). Simultáneamente, las células epiteliales respiratorias producen el quimioatrayente CXCL8 (también conocido como IL-8), el cual desempeña un papel crucial en la atracción de neutrófilos hacia el sitio de inflamación².

La exposición persistente a un microambiente rico en citocinas favorece la polarización de linfocitos T hacia los subtipos Th1 y Th17, que a su vez amplifican el reclutamiento y la activación de neutrófilos². Una vez activados, los neutrófilos liberan diversos mediadores efectoros, entre ellos la elastasa de neutrófilos, la mieloperoxidasa y especies reactivas de oxígeno (ROS), que provocan daño en las células epiteliales y promueven una mayor producción de moco, contribuyendo a la disfunción de la barrera mucosa.

7.1.4.5 Remodelación de la vía aérea en asma

La remodelación de las vías respiratorias en el asma es un proceso patológico complejo que implica alteraciones estructurales en la pared bronquial, contribuyendo a la obstrucción del flujo aéreo y a la hiperreactividad bronquial. Estas modificaciones incluyen engrosamiento del músculo liso bronquial, depósito de colágeno subepitelial, hiperplasia de las glándulas submucosas, alteraciones en el epitelio respiratorio y neoformación de vasos sanguíneos¹⁵.

Estos cambios resultan en una mayor rigidez de las vías aéreas, contribuyendo a la obstrucción del flujo aéreo y a la hiperreactividad bronquial. La remodelación de las vías respiratorias se asocia con una disminución de la función pulmonar y con una respuesta reducida a los tratamientos convencionales, como los broncodilatadores y los corticosteroides inhalados¹⁵. En pacientes con asma grave, la remodelación de las vías respiratorias puede llevar a una obstrucción del flujo aéreo irreversible, incluso en ausencia de exacerbaciones clínicas.

Este fenómeno se debe a la acumulación de cambios estructurales en la pared bronquial que no responden adecuadamente a la terapia farmacológica estándar, la

identificación de estos cambios estructurales es fundamental para diferenciar entre una obstrucción reversible y una irreversible, lo que tiene implicaciones importantes para el manejo clínico del asma, la remodelación de las vías respiratorias es mediada por una interacción compleja entre células epiteliales, células musculares lisas, fibroblastos y células inmunitarias. Las células epiteliales activadas liberan citoquinas y quimioquinas que reclutan células inmunitarias, como linfocitos T y eosinófilos, que a su vez liberan factores proinflamatorios que perpetúan el daño tisular y la remodelación¹¹.

Además, los fibroblastos y miofibroblastos juegan un papel crucial en la deposición de la matriz extracelular, contribuyendo al engrosamiento de la pared bronquial y a la fibrosis subepitelial, la identificación temprana de la remodelación de las vías respiratorias es esencial para prevenir la progresión hacia una obstrucción irreversible del flujo aéreo¹⁵. Las técnicas diagnósticas actuales incluyen la biopsia bronquial, la espirometría y la tomografía computarizada de alta resolución. El tratamiento de la remodelación de las vías respiratorias se centra en reducir la inflamación crónica y en prevenir la progresión de los cambios estructurales.

Las terapias biológicas dirigidas contra citoquinas específicas, como IL-5, IL-4/IL-13 y TSLP, han mostrado eficacia en la reducción de la inflamación y en la mejora de la función pulmonar en pacientes con asma grave¹⁵. Sin embargo, se necesita más investigación para desarrollar estrategias terapéuticas que puedan revertir los cambios estructurales ya establecidos en la remodelación de las vías respiratorias, la remodelación de las vías respiratorias es un componente clave en la patogénesis del asma, especialmente en formas graves y no controladas de la enfermedad.¹⁴ Comprender los mecanismos subyacentes y desarrollar enfoques terapéuticos dirigidos a modificar o revertir estos cambios estructurales es esencial para mejorar los resultados clínicos en pacientes con asma.

7.1.5 Manifestaciones clínicas.

El asma es una enfermedad respiratoria crónica caracterizada por la inflamación y obstrucción reversible de las vías respiratorias. Sus manifestaciones clínicas varían en intensidad y frecuencia, dependiendo de factores como la edad, la exposición a

alérgenos y la adherencia al tratamiento. A continuación, se detallan las principales manifestaciones clínicas del asma.

- **Tos:** La tos asmática suele ser seca, persistente y nocturna, empeorando durante la noche o al despertar, puede presentarse como el único síntoma o acompañada de otros signos clínicos, la tos en el asma es el resultado de la irritación de las vías respiratorias debido a la inflamación crónica, la hipersecreción de moco y la hiperreactividad bronquial, el contacto del aire irritado y la presencia de moco en las vías respiratorias desencadenan la contracción refleja de los músculos respiratorios, una respuesta natural del cuerpo para eliminar el irritante y mantener las vías respiratorias despejadas¹⁶. Con el tiempo, la inflamación crónica puede causar cambios en la estructura de las vías respiratorias, como la remodelación, lo que puede aumentar la sensibilidad a los irritantes y la frecuencia de la tos.

- **Sibilancias:** En el contexto del asma, las sibilancias se originan como consecuencia de una obstrucción significativa en las vías aéreas, particularmente a nivel de los bronquios, provocada por una combinación de procesos fisiopatológicos complejos. La enfermedad se caracteriza por una inflamación crónica de las vías respiratorias, en la que intervienen células inflamatorias como eosinófilos, mastocitos y linfocitos T, junto con mediadores químicos como histamina y leucotrienos¹⁷. Esta respuesta inflamatoria genera edema y engrosamiento de la pared bronquial. A ello se suma el broncoespasmo, es decir, la contracción del músculo liso bronquial, que acentúa la disminución del calibre bronquial.

Paralelamente, las glándulas mucosas presentan una hipertrofia funcional que incrementa la producción de moco espeso y viscoso, lo cual contribuye aún más a la obstrucción de la luz bronquial. Como resultado de este estrechamiento progresivo, el paso del aire a través de las vías aéreas se torna turbulento, generando vibraciones en las paredes bronquiales¹⁶. Estas vibraciones son las responsables del sonido agudo y silbante característico conocido como sibilancia, que es audible durante la espiración y, en casos más severos, también durante la inspiración. En conjunto, las sibilancias representan un signo clínico audible que refleja el grado de obstrucción bronquial

asociado al asma y son indicativas de la severidad del proceso inflamatorio subyacente.

- **Disnea:** La disnea en el asma se origina por una interacción compleja de factores fisiopatológicos que afectan la mecánica respiratoria y la percepción sensorial del esfuerzo ventilatorio, la inflamación crónica de las vías respiratorias, mediada por células como eosinófilos, mastocitos y linfocitos T, provoca un estrechamiento de las vías aéreas y un aumento de la producción de moco, lo que incrementa la resistencia al flujo aéreo y dificulta la exhalación, además, el broncoespasmo, caracterizado por la contracción del músculo liso bronquial, contribuye al aumento de la obstrucción, estos cambios mecánicos generan una mayor carga ventilatoria y una sensación subjetiva de dificultad para respirar¹⁸.

La percepción de la disnea también está influenciada por factores emocionales, como la ansiedad y la alexitimia, que pueden amplificar la sensación de falta de aire y afectar el control del asma y la calidad de vida del paciente⁷. Por lo tanto, la disnea en el asma resulta de una combinación de alteraciones físicas y psicológicas que afectan tanto la función respiratoria como la percepción del esfuerzo ventilatorio.

- **Opresión torácica:** La opresión torácica en el asma se origina por una interacción compleja de procesos fisiopatológicos que afectan la mecánica respiratoria y la percepción sensorial del esfuerzo ventilatorio, la inflamación crónica de las vías respiratorias, mediada por células como eosinófilos, mastocitos y linfocitos T, provoca un estrechamiento de las vías aéreas y un aumento de la producción de moco, lo que incrementa la resistencia al flujo aéreo y dificulta la exhalación. Además, el broncoespasmo, caracterizado por la contracción del músculo liso bronquial, contribuye al aumento de la obstrucción, estos cambios mecánicos generan una mayor carga ventilatoria y una sensación subjetiva de dificultad para respirar¹⁹.

La percepción de la disnea también está influenciada por factores emocionales, como la ansiedad y la alexitimia, que pueden amplificar la sensación de falta de aire y afectar el control del asma y la calidad de vida del paciente. Por lo tanto, la disnea en el asma resulta de una combinación de alteraciones físicas y psicológicas que afectan tanto la función respiratoria como la percepción del esfuerzo ventilatorio.

- **Fatiga y dificultad para dormir:** La fatiga y la dificultad para dormir en pacientes asmáticos son consecuencias directas de la inflamación crónica y la obstrucción de las vías respiratorias, que dificultan la respiración y alteran los patrones de sueño, la inflamación de las vías respiratorias, mediada por células como eosinófilos y mastocitos, provoca un estrechamiento de las mismas, mientras que la broncoconstricción y la producción excesiva de moco contribuyen a la obstrucción del flujo aéreo, estos factores aumentan el esfuerzo respiratorio y pueden reducir los niveles de oxígeno en sangre, lo que genera fatiga y debilidad muscular²⁰.

Además, la dificultad para respirar y la tos nocturna interrumpen el sueño, causando insomnio y somnolencia diurna, la relación entre asma y trastornos del sueño es bidireccional: un mal control del asma puede empeorar la calidad del sueño, y la falta de sueño puede agravar los síntomas asmáticos. Comorbilidades asociadas, como la apnea obstructiva del sueño y el reflujo gastroesofágico, son comunes en pacientes asmáticos y pueden contribuir a la mala calidad del sueño.

La apnea obstructiva del sueño, por ejemplo, se ha encontrado en hasta el 95% de los pacientes con asma grave, y su presencia puede empeorar el control del asma²¹. Por lo tanto, un adecuado control del asma, junto con la identificación y tratamiento de las comorbilidades asociadas, son fundamentales para mejorar la calidad del sueño y reducir la fatiga en estos pacientes.

7.2 Capítulo 2: Abordaje diagnóstico del asma.

El diagnóstico del asma requiere un enfoque integral que combine la evaluación clínica detallada con pruebas funcionales respiratorias y cuando sea necesario, pruebas complementarias adicionales, este enfoque permite confirmar la presencia de la enfermedad, determinar su gravedad y establecer un plan de tratamiento adecuado.¹

7.2.1 Evaluación integral del paciente.

La evaluación integral del paciente asmático es un proceso multidimensional que requiere una aproximación clínica y funcional exhaustiva, respaldada por la evidencia científica más reciente, este enfoque permite no solo confirmar el diagnóstico

de asma, sino también caracterizar su fenotipo, evaluar el control de la enfermedad y planificar un tratamiento personalizado⁹.

- **Historia clínica:**

La anamnesis es fundamental para identificar síntomas típicos del asma, como sibilancias, tos, disnea y opresión torácica, especialmente aquellos que empeoran por la noche o temprano en la mañana, y que responden a desencadenantes como ejercicio, infecciones virales o exposición a irritantes ambientales⁹. Además, se debe indagar sobre antecedentes familiares de asma o enfermedades alérgicas, así como la presencia de comorbilidades que puedan influir en el diagnóstico y manejo del asma, la evaluación de factores de riesgo, como el tabaquismo, la obesidad y la exposición a alérgenos, es esencial para comprender la gravedad y el pronóstico de la enfermedad.

- **Exploración física:**

El examen físico debe centrarse en la detección de signos respiratorios, como sibilancias audibles, uso de músculos accesorios para la respiración y signos de rinitis alérgica, es importante realizar una auscultación pulmonar completa, ya que la ausencia de sibilancias no descarta el asma, especialmente en etapas tempranas o durante exacerbaciones²². Además, se debe evaluar la presencia de signos de otras condiciones asociadas, como la apnea del sueño o la rinitis alérgica, que pueden influir en el control del asma, la valoración clínica de un paciente pediátrico con sospecha de asma puede no revelar alteraciones evidentes al examen físico, debido a la naturaleza intermitente y fluctuante de los síntomas característicos de esta patología.

No obstante, el signo auscultatorio más frecuentemente documentado es la presencia de sibilancias, resultado de la obstrucción bronquial parcial y del flujo turbulento a través de vías aéreas estrechadas⁹. Es importante señalar que una exploración pulmonar sin hallazgos no excluye el diagnóstico de asma, ya que algunos pacientes pueden cursar asintomáticos fuera de los episodios de exacerbación. Durante las crisis asmáticas de mayor severidad, puede presentarse el fenómeno clínico conocido como “tórax silente”, caracterizado por la ausencia de sibilancias

audibles debido a una obstrucción crítica del flujo aéreo, lo cual constituye un hallazgo de mal pronóstico.

En estos casos, suelen observarse otros signos clínicos relevantes como taquipnea, taquicardia, uso de músculos respiratorios accesorios evidenciado por tiraje intercostal y/o subcostal, cianosis central o periférica como manifestación de hipoxemia, dificultad para articular palabras debido a la disnea y alteraciones del nivel de conciencia, como somnolencia, en contextos de hipoxia severa o fatiga respiratoria. Adicionalmente, pueden coexistir manifestaciones clínicas propias de condiciones atópicas asociadas, como edema persistente de la mucosa nasal, rinorrea acuosa, "saludo alérgico" frotamiento nasal repetitivo, pliegue nasal transversal, xerosis cutánea, ojeras alérgicas ("shiners"), e hiperemia conjuntival, las cuales sugieren comorbilidades tales como la rinitis alérgica, conjuntivitis alérgica o dermatitis atópica²².

Por otro lado, la presencia de hallazgos físicos atípicos para el asma, como un retraso en el crecimiento ponderal, la detección de soplos cardíacos en la auscultación o la aparición de acropaquías, hipocratismo digital, debe hacer sospechar patologías de etiología distinta, incluyendo enfermedades cardíacas congénitas, fibrosis quística o displasias pulmonares, las cuales requieren evaluación diagnóstica diferencial exhaustiva.

7.2.2 Pruebas diagnósticas.

La utilización de pruebas diagnósticas objetivas es fundamental en el diagnóstico y manejo del asma, dado que se trata de una enfermedad crónica e inflamatoria de las vías aéreas, caracterizada por la obstrucción variable del flujo aéreo, reversibilidad parcial o completa y la presencia de hiperreactividad bronquial, estas manifestaciones clínicas, como disnea, sibilancias, opresión torácica y tos, son frecuentemente inespecíficas y pueden solaparse con otros cuadros respiratorios en la infancia y adultez, como infecciones respiratorias recurrentes, disfunción de cuerdas vocales o enfermedad pulmonar obstructiva crónica, lo que subraya la necesidad de utilizar herramientas diagnósticas objetivas y estandarizadas¹.

Actualmente, no se dispone de una prueba diagnóstica única que sea considerada como el “gold-standard” definitivo para confirmar con certeza el diagnóstico de asma. En el contexto clínico, el diagnóstico debe sustentarse en la identificación de un patrón sintomático característico, acompañado de evidencia objetiva de variabilidad en la obstrucción del flujo aéreo asociada a inflamación de las vías respiratorias, la exclusión razonable de diagnósticos diferenciales y la observación de una respuesta favorable al tratamiento, establecer un diagnóstico certero resulta esencial para garantizar una adecuada estrategia terapéutica en pacientes pediátricos con sospecha de asma²³.

- **La espirometría basal con prueba broncodilatadora:**

La espirometría basal con prueba broncodilatadora constituye una herramienta diagnóstica esencial en la evaluación del asma en la población pediátrica. Este procedimiento permite la cuantificación objetiva de la función pulmonar mediante la medición de parámetros como el volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV₁), la capacidad vital forzada (FVC) y la relación FEV₁/FVC, tanto en condiciones basales como tras la administración de un broncodilatador de acción corta, como el salbutamol²³. La espirometría basal se realiza inicialmente para obtener valores de referencia de los parámetros mencionados.

Posteriormente, se administra un broncodilatador inhalado (por ejemplo, 400 µg de salbutamol) y, transcurridos 10 a 15 minutos, se repite la medición espirométrica. Una respuesta positiva al broncodilatador se define como un incremento del FEV₁ ≥12% y ≥200 mL respecto al valor basal, lo que indica reversibilidad del flujo aéreo y es característico del asma²³. En niños, la realización de la espirometría puede verse limitada por la capacidad del paciente para seguir instrucciones y realizar maniobras respiratorias adecuadas. La edad mínima recomendada para intentar la espirometría es a partir de los 4 a 5 años; sin embargo, la fiabilidad de los resultados aumenta significativamente a partir de los 6 años.

Es importante destacar que una respuesta negativa al broncodilatador no descarta el diagnóstico de asma, dado que esta es una enfermedad con variabilidad en su expresión clínica y funcional. Por lo tanto, la interpretación de los resultados debe

considerar el contexto clínico del paciente y, en caso de duda, realizar mediciones espirométricas seriadas.

- **Flujo espiratorio máximo.**

La medición del Flujo Espiratorio Máximo (FEM) es una herramienta fundamental, especialmente cuando no se dispone de espirometría, ya que permite evaluar objetivamente la limitación del flujo aéreo en pacientes asmáticos²⁴. Su uso adecuado facilita el control del asma, orienta decisiones terapéuticas y permite una intervención temprana ante exacerbaciones. Para obtener mediciones precisas, es esencial una técnica correcta, lo cual exige educación continua del paciente.

El FEM es particularmente útil en adolescentes y adultos durante exacerbaciones agudas, aunque su aplicación en niños menores de 12 años es limitada debido a la dificultad técnica⁹. Aun así, es un componente importante del seguimiento habitual del asma. La implementación de planes de acción personalizados basados en el valor máximo personal del FEM mejora el control de la enfermedad y permite ajustar tratamientos de forma oportuna.

El dispositivo estándar para medir FEM es un tubo portátil con boquilla e indicador, aunque también existen versiones electrónicas que permiten registrar y enviar datos al profesional de salud. Para una medición correcta, el paciente debe realizar una inspiración profunda seguida de una espiración forzada y breve a través del dispositivo, repitiendo la maniobra tres veces y reportando el valor más alto, es crucial establecer el “mejor valor personal” del paciente durante un periodo de estabilidad clínica, este valor sirve de referencia para interpretar futuras mediciones mediante un sistema de zonas:

- Zona verde (80–100%): control adecuado, continuar tratamiento actual.
- Zona amarilla (50–80%): posible empeoramiento, iniciar plan de acción en casa.
- Zona roja (<50%): urgencia médica, requiere tratamiento inmediato y evaluación médica. (24)

El uso sistemático del FEM también contribuye a evaluar la respuesta al tratamiento, reducir visitas a urgencias y mejorar la calidad de vida. Sin embargo, no

debe ser la única guía, ya que estudios muestran que el monitoreo basado solo en síntomas puede ser igualmente efectivo, se recomienda un enfoque combinado que incluya tanto datos subjetivos como objetivos, en el entorno hospitalario, cuando no se conoce el mejor valor personal, se pueden utilizar tablas de referencia según edad, estatura y peso. Un valor inferior a 200 l/min en adultos menores de 65 años generalmente indica obstrucción grave²⁴.

En pediatría, el FEM puede usarse desde los 5 años si el niño coopera, aunque las mediciones en episodios agudos deben interpretarse con precaución²⁴. Se recomienda tener un segundo medidor disponible en la escuela para facilitar el autocontrol en ese entorno.

- **La medición de FeNO**

La medición de la fracción exhalada de óxido nítrico (FeNO) se ha consolidado como una herramienta diagnóstica y de seguimiento en el manejo del asma pediátrico, especialmente en niños mayores de 5 años, biomarcador que refleja la inflamación de tipo 2 (T2) en las vías respiratorias, mediada por células como eosinófilos y linfocitos T helper tipo 2 (Th2), y es particularmente útil en fenotipos de asma eosinofílica. En el contexto asmático, la producción de óxido nítrico (NO) se incrementa debido a la actividad de la enzima NO sintetasa inducible (iNOS), expresada en células epiteliales, eosinófilos, neutrófilos y mastocitos, este aumento en la producción de NO y sus metabolitos, como el peroxinitrito, contribuye a la hiperreactividad bronquial, daño epitelial e inhibición del surfactante, exacerbando la inflamación asmática²⁵.

La medición de FeNO se realiza utilizando analizadores que emplean el principio de quimioluminiscencia, donde la reacción del NO con el ozono genera NO₂ en una cámara refrigerada, emitiendo luz en el rango infrarrojo detectada por un tubo fotomultiplicador. Existen dos métodos principales:

- On-line (en línea): Requiere la colaboración activa del niño, consiste en que el paciente exhale directamente dentro del dispositivo de medición, realizando una espiración sostenida durante 6 segundos.

- Off-line (fuera de línea): Adecuado para niños no colaboradores, implica que la exhalación se recoja en una bolsa impermeable para gases, la cual se analiza posteriormente para determinar la concentración de óxido nítrico. Esta modalidad es especialmente útil para realizar mediciones en lugares alejados del equipo analizador, como hospitales, clínicas, escuelas o laboratorios remotos²⁶.

La medición de FeNO es útil en el diagnóstico del asma pediátrico, especialmente en casos donde la espirometría y otras pruebas funcionales son difíciles de realizar. Valores elevados de FeNO en niños con síntomas compatibles con asma aumentan la probabilidad de un diagnóstico positivo.

- Un valor de FeNO ≥ 25 ppb en un niño con síntomas de asma debe considerarse como apoyo para el diagnóstico de asma.
- Un valor de FeNO < 25 ppb no excluye el diagnóstico de asma²⁷.

Sin embargo, es importante considerar que valores normales o bajos de FeNO no descartan el diagnóstico, ya que pueden estar presentes en fenotipos de asma no eosinofílica. La medición de FeNO permite monitorizar la respuesta al tratamiento con corticosteroides inhalados. Una disminución en los niveles de FeNO indica una reducción de la inflamación de tipo 2, sugiriendo una respuesta positiva al tratamiento. Por el contrario, niveles elevados persistentes pueden indicar una inflamación no controlada, requiriendo ajustes en la terapia²⁷.

7.2.3 Función pulmonar en pacientes pediátricos.

A pesar de que la mayoría de los pacientes pediátricos con asma presentan un volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV1) dentro de los rangos de referencia establecidos, las pruebas de función pulmonar constituyen una herramienta esencial para el diagnóstico del asma, estas pruebas tienen un valor diagnóstico significativo, aunque resultados dentro de la normalidad no permiten excluir la enfermedad, lo que justifica la necesidad de su realización periódica⁹. No obstante, estas pruebas no permiten una adecuada estratificación del grado de severidad de la

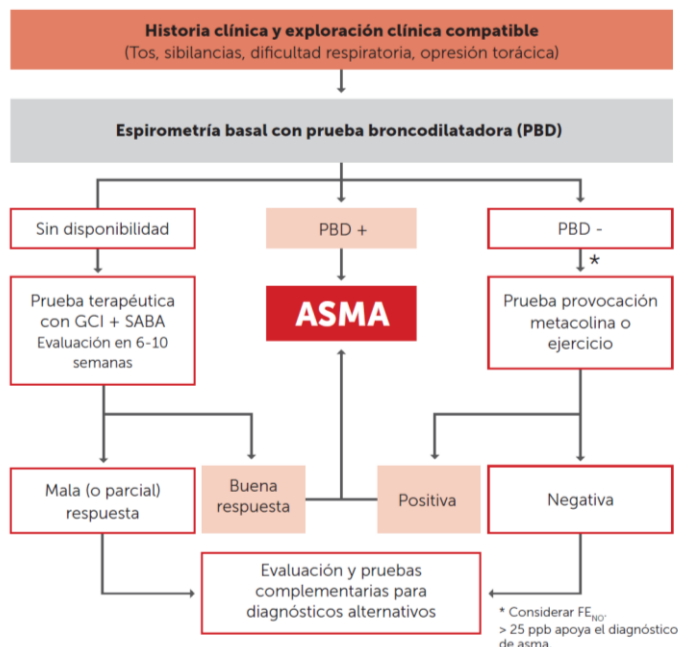
enfermedad mediante la aplicación de técnicas apropiadas, es posible obtener espirometrías forzadas confiables en niños a partir de los tres años de edad.

En pacientes mayores de 5-6 años, la evaluación funcional del asma presenta características similares a las del adulto, en el contexto pediátrico, el cociente FEV1/FVC presenta una correlación más sólida con la gravedad del asma que el FEV1 aislado, la disponibilidad de valores de referencia internacionales, como las all ages equations, permite expresar los resultados en forma de puntuaciones z, considerando como límite inferior de la normalidad (LIN) un valor de $-1,64^9$.

En este grupo etario, se define obstrucción bronquial cuando el cociente FEV1/FVC se encuentra por debajo del LIN. Una prueba broncodilatadora se considera positiva cuando el incremento del FEV1 post-broncodilatador es igual o superior al 12 % respecto al valor basal, o mayor o igual al 9 % respecto al valor teórico, por su parte, las guías conjuntas de la European Respiratory Society (ERS) y la American Thoracic Society (ATS) recomiendan considerar como respuesta significativa un aumento del FEV1 superior al 10 % en relación con el valor teórico⁹. En niños, una espiración de 2 a 3 segundos puede considerarse válida, dado que son capaces de exhalar completamente en ese tiempo, siempre que la calidad de la maniobra sea verificada visualmente por un profesional capacitado, además, se aceptan criterios de reproducibilidad menos estrictos¹:

Una diferencia absoluta de 100 ml o el 10 % del FEV1 entre las mejores maniobras, el flujo espiratorio forzado entre el 25 % y el 75 % de la capacidad vital forzada (FEF₂₅₋₇₅ %) no aporta información clínicamente relevante adicional, por lo que no influye en la toma de decisiones clínicas, ante sospechas diagnósticas, las pruebas de provocación con metacolina y ejercicio son particularmente útiles en la población pediátrica, en especial, la prueba de ejercicio destaca por su relativa facilidad de ejecución, buena reproducibilidad y alta especificidad diagnóstica para el asma, aunque presenta una sensibilidad limitada⁹.

Figura 4. Algoritmo de diagnóstico de asma en niños.



Fuente: Guía española para el manejo del asma, 2024.

En el rango etario comprendido entre los 3 y 5 años, resulta indispensable emplear técnicas metodológicas específicas y valores de referencia apropiados para esta población, evitando extrapolar los parámetros correspondientes a niños de mayor edad, en estos pacientes, el tiempo espiratorio puede ser inferior a un segundo, lo que limita la utilidad diagnóstica del FEV₁. En su lugar, se recomienda utilizar parámetros como el FEV_{0.5} o el FEV_{0.75}, que reflejan con mayor precisión la función pulmonar en este grupo, en esta etapa del desarrollo, un valor de FEV₁/FVC considerado normal suele situarse por encima del 90%⁹.

Respecto a la prueba de broncodilatación en preescolares, aún no se han establecido con claridad los puntos de corte específicos ni para el FEV₁ ni para los parámetros alternativos (FEV_{0.5} y FEV_{0.75}), lo cual limita su aplicabilidad diagnóstica. En este contexto, otras técnicas pueden ser útiles para la evaluación funcional respiratoria en niños preescolares con sospecha de asma, tales como la oscilometría de impulsos (Impulse Oscillometry System, IOS), la medición de resistencias por oclusión (Rint), el análisis de la curva flujo-volumen durante respiración corriente y la

pletismografía corporal para la determinación de resistencias pulmonares, todas estas técnicas deben aplicarse de acuerdo con los estándares establecidos por la ATS/ERS para la evaluación de la función pulmonar en edades tempranas.

En lactantes menores de dos años, la técnica más utilizada para evaluar la función pulmonar es la compresión toracoabdominal rápida, que permite obtener información sobre el comportamiento de las vías aéreas durante la espiración forzada inducida. Para garantizar la fiabilidad de las pruebas de función respiratoria, especialmente en niños menores de 5 a 6 años, es esencial contar con personal con formación específica en técnicas de función pulmonar pediátrica y con laboratorios adaptados a las necesidades de esta población⁹. Por otro lado, la determinación de la fracción exhalada de óxido nítrico (FeNO) constituye una herramienta válida para evaluar el grado de inflamación bronquial eosinofílica en niños.

Sin embargo, su utilidad para predecir el diagnóstico de asma en edad escolar a partir de mediciones realizadas en niños pequeños es limitada. Esta limitación se debe a la amplitud de los intervalos de confianza y al solapamiento de valores entre niños asmáticos y aquellos con dermatitis atópica sin asma. Aunque algunos estudios han propuesto como valor de corte para considerar positividad una concentración de FeNO superior a 35 partes por billón (ppb), niveles mayores de 25 ppb en niños con síntomas compatibles con asma deben considerarse como indicio de inflamación eosinofílica activa y pueden apoyar el diagnóstico¹.

En cuanto al seguimiento clínico y la adecuación terapéutica basada en los valores de FeNO, no se han demostrado beneficios consistentes para su uso de forma rutinaria. Es importante establecer un valor basal individual para cada paciente y guiar las decisiones terapéuticas según las variaciones respecto a dicho valor óptimo, más que mediante mediciones aisladas⁹. El tratamiento con glucocorticoides inhalados (GCI) disminuye los niveles de FeNO, por lo que este parámetro puede funcionar como predictor de respuesta terapéutica y ser útil para estimar la eficacia del tratamiento.

En pacientes con asma grave, un incremento de los niveles de FeNO respecto al valor basal podría estar asociado a un mayor riesgo de exacerbaciones futuras. No obstante, a pesar de su potencial utilidad, la evidencia actual no respalda el uso del

FeNO como indicador confiable de adherencia al tratamiento con GCI. En niños pequeños, la medición de FeNO puede realizarse mediante la técnica de respiración múltiple, y existen valores de referencia definidos para edades entre 1 y 5 años⁹. Aunque ciertos estudios han sugerido una posible asociación entre valores elevados de FeNO en estas edades y un mayor riesgo de desarrollar asma, dicha correlación aún no ha sido confirmada de manera concluyente.

En términos generales, no se dispone de evidencia sólida que justifique el uso sistemático del FeNO en el seguimiento de pacientes pediátricos con asma, por lo que su utilización debe limitarse al contexto de la consulta especializada. Su empleo para ajustar el tratamiento debe siempre ser complementario a la evaluación clínica y funcional integral, y no debe interpretarse de forma aislada.

7.2.4 Pruebas complementarias

- **Prueba terapéutica**

La prueba terapéutica es una herramienta diagnóstica útil en el manejo del asma pediátrico, especialmente en niños menores de 5 años, donde la confirmación del diagnóstico puede ser compleja debido a la variabilidad de los síntomas y la dificultad para realizar pruebas funcionales. Esta estrategia consiste en administrar un tratamiento con un agonista beta2 de acción corta (SABA) según necesidad y un corticosteroide inhalado (ICS) en dosis bajas de forma regular durante un período de 2 a 3 meses⁹.

La evaluación de la respuesta clínica se centra en la mejora de los síntomas diurnos y nocturnos, la frecuencia de los episodios de sibilancias y las exacerbaciones, una mejoría clínica evidente durante el tratamiento, seguida de un empeoramiento al suspenderlo, respalda la posibilidad de asma. La Guía Española para el Manejo del Asma (GEMA) 5.4, actualizada en 2024, y la Global Initiative for Asthma (GINA) 2023, recomiendan este enfoque como parte del proceso diagnóstico en niños con sospecha de asma. GEMA enfatiza que, en niños menores de 5 años con síntomas respiratorios recurrentes, la respuesta positiva al tratamiento con SABA y ICS puede ser indicativa de asma, aunque se debe considerar la posibilidad de otras condiciones^{1,9}.

Por su parte, la GINA destaca que la respuesta clínica a la terapia es un componente esencial en la evaluación diagnóstica, especialmente cuando las pruebas funcionales son difíciles de realizar o no están disponibles. Es importante considerar que, debido a la naturaleza variable del asma en niños pequeños, puede ser necesario repetir la prueba terapéutica para confirmar el diagnóstico. Además, este enfoque debe ser parte de una evaluación clínica integral que incluya la historia clínica, la valoración de los síntomas y, cuando sea posible, pruebas de función pulmonar¹.

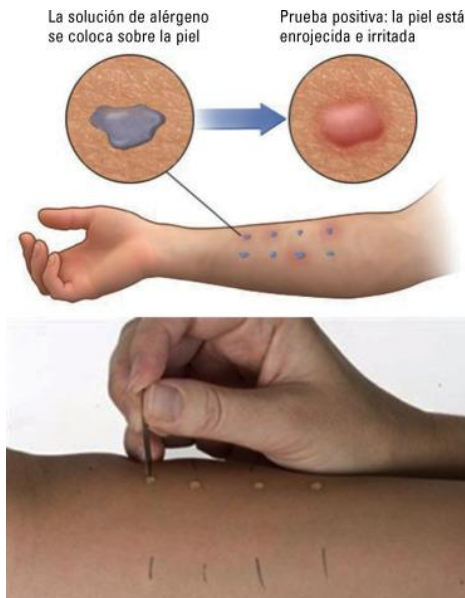
- **Pruebas de sensibilización alérgica**

Las pruebas de sensibilización alérgica desempeñan un papel esencial en el diagnóstico del asma en la población pediátrica, al facilitar la identificación de reacciones frente a alérgenos ambientales frecuentes, como los ácaros del polvo, pólenes, epitelios de animales y esporas de hongos⁷. Estas evaluaciones permiten establecer si los síntomas respiratorios están vinculados a procesos inmunológicos tipo 2 (T2), los cuales se distinguen por la producción de inmunoglobulina E (IgE) específica contra dichos alérgenos.

El prick test, también conocido como prueba cutánea por punción, es una herramienta diagnóstica fundamental para detectar sensibilización alérgica mediada por IgE²⁸. Este procedimiento se realiza aplicando pequeñas gotas de extractos alérgicos estandarizados sobre la piel, generalmente en la cara anterior del antebrazo o en la espalda, posteriormente, se utiliza una lanceta estéril de un solo uso para realizar una punción superficial a través de cada gota, permitiendo que el alérgeno entre en contacto con las células inmunitarias de la epidermis.

Además de los alérgenos específicos, se aplican controles positivos (histamina) y negativos (solución salina o glicerina) para validar la respuesta cutánea del paciente, tras un período de espera de aproximadamente 15 a 20 minutos, se evalúa la presencia de reacciones locales, como la formación de una pápula eritematosa y pruriginosa, una respuesta positiva se define por una pápula con un diámetro al menos 3 mm mayor que el control negativo, indicando sensibilización al alérgeno probado²⁸.

Figura 5. Prick test.



Fuente: Pérez T. 2024

- **Radiografía de tórax**

En el contexto del asma pediátrico, la radiografía de tórax no se considera una herramienta diagnóstica de uso rutinario. Su indicación se reserva para situaciones clínicas específicas donde se plantea la sospecha de complicaciones o diagnósticos alternativos⁹. Aunque su utilización no es frecuente, una radiografía torácica puede resultar de gran valor en aquellos casos donde existe incertidumbre diagnóstica ante manifestaciones como sibilancias o tos persistente.

Este estudio de imagen permite excluir anomalías estructurales del aparato respiratorio, tales como el enfisema lobar congénito o anillos vasculares, así como identificar infecciones crónicas como la tuberculosis, la posible aspiración de cuerpos extraños, u otras etiologías que simulen síntomas asmáticos²². Dependiendo del diagnóstico diferencial sospechado, podría ser necesario complementar la evaluación con otras técnicas de imagen.

En cuanto a los hallazgos radiológicos asociados al asma en la población pediátrica, se describen con frecuencia signos de hiperinsuflación pulmonar, evidenciados por un incremento en el diámetro anteroposterior del tórax y

aplanamiento del diafragma, engrosamiento de las paredes bronquiales, infiltrados peribronquiales y atelectasias de tipo segmentario o subsegmentario¹⁹. Si bien estos hallazgos no son patognomónicos de asma, su identificación resulta útil para detectar complicaciones asociadas o patologías coexistentes que podrían modificar el enfoque terapéutico.

Es fundamental considerar que la radiografía de tórax implica exposición a radiación ionizante, un factor de especial relevancia en pacientes pediátricos debido a su mayor vulnerabilidad a los efectos nocivos de la radiación⁹. Por este motivo, la indicación de este examen debe sustentarse en un análisis cuidadoso de los beneficios clínicos frente a los riesgos potenciales. Siempre que sea factible, se deben priorizar métodos diagnósticos alternativos que no utilicen radiación, como la ecografía pulmonar, para garantizar una atención segura y efectiva en esta población.

7.3 Capítulo 3: Abordaje terapéutico de asma en base a Iniciativa Global para el Asma (GINA)

7.3.1 Principios generales

Los objetivos terapéuticos a largo plazo en el manejo del asma se centran en lograr un control óptimo de los síntomas y en minimizar los riesgos asociados a la enfermedad, el propósito principal es disminuir la carga clínica y funcional que el asma impone sobre el paciente, así como reducir la probabilidad de desenlaces adversos graves, incluyendo la mortalidad relacionada con el asma, la aparición de exacerbaciones agudas, el desarrollo de daño estructural en las vías respiratorias y los efectos colaterales derivados del uso de fármacos, adicionalmente, es fundamental considerar e integrar las metas individuales del paciente en relación con su enfermedad y su tratamiento, para optimizar la adherencia terapéutica y los resultados clínicos¹.

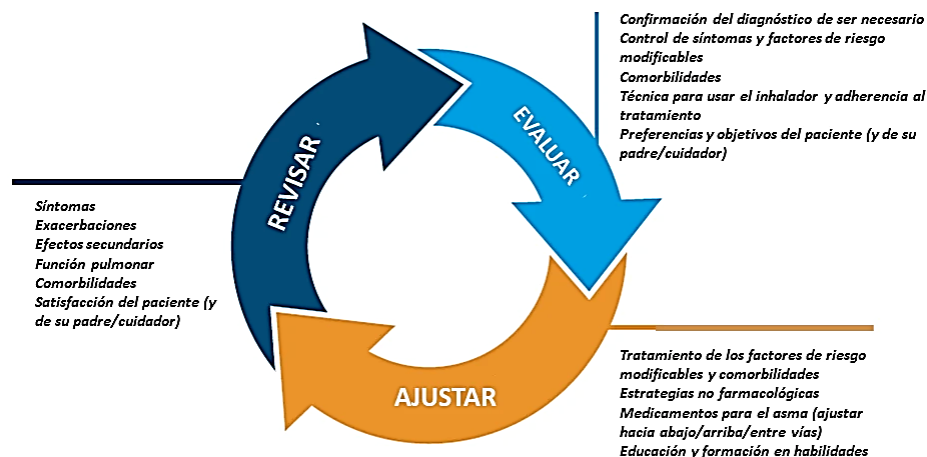
La gestión eficaz del asma requiere una colaboración activa entre el paciente y los profesionales de la salud. La capacitación de los profesionales en competencias comunicativas avanzadas puede favorecer un incremento en la satisfacción del paciente, mejorar los resultados clínicos y optimizar el uso de los recursos sanitarios⁵. Dentro de este enfoque, resulta esencial considerar el nivel de alfabetización en salud

del paciente, entendida como la capacidad para adquirir, procesar y comprender información básica de salud necesaria para tomar decisiones informadas y adecuadas en torno a su cuidado. La integración de esta dimensión es fundamental tanto en la educación dirigida al paciente asmático como en las estrategias globales de manejo de la enfermedad.

Las recomendaciones terapéuticas a nivel poblacional para el manejo del asma, conocidas como tratamientos preferidos, representan las estrategias óptimas que, basadas en la evidencia, ofrecen el mayor beneficio para la mayoría de los pacientes dentro de un grupo demográfico específico, estas guías diferenciadas contemplan esquemas de tratamiento adaptados a adultos y adolescentes, niños de 6 a 11 años, y niños menores de 5 años. Asimismo, en casos de asma grave, las recomendaciones poblacionales varían en función del fenotipo inflamatorio predominante, distinguiéndose entre asma tipo 2 y no tipo 2¹.

No obstante, la elección terapéutica a nivel individual debe fundamentarse en una evaluación personalizada que considere las características clínicas particulares, los factores de riesgo identificados, las comorbilidades coexistentes y el fenotipo inflamatorio que pueda predecir la respuesta al tratamiento, así como los objetivos personales del paciente.

Figura 6. El ciclo de manejo del asma para la toma de decisiones.



Fuente: Global Initiative for Asthma, 2024

Además, resulta esencial considerar diversos aspectos prácticos en la selección del tratamiento, tales como la correcta ejecución de la técnica de inhalación, el nivel de adherencia terapéutica previsible y la accesibilidad económica de las opciones farmacológicas disponibles, estos elementos deben ser evaluados de manera rigurosa, dado que impactan directamente en la efectividad del manejo clínico¹. El objetivo fundamental de la terapia para el asma radica en la prevención de exacerbaciones agudas y de mortalidad asociada a la enfermedad, así como en el alivio sostenido y el control efectivo de los síntomas respiratorios, garantizando así una mejor calidad de vida y un pronóstico más favorable para los pacientes.

7.3.2 Tratamiento inicial del asma en niños de 6 a 11 años.

La educación terapéutica dirigida al niño con asma y a su núcleo familiar constituye un pilar esencial en el abordaje integral de la enfermedad, dado su impacto positivo en la mejora de la calidad de vida, la reducción de la frecuencia de exacerbaciones y la disminución de los costes asociados al sistema sanitario⁹. Su principal finalidad es permitir que el paciente pediátrico alcance un desarrollo vital pleno y acorde a su edad, incluyendo la participación activa en actividades físicas y deportivas.

El fortalecimiento de la educación en asma se reconoce como un elemento crítico para optimizar la adherencia terapéutica y alcanzar un control clínico efectivo de la enfermedad. Esta intervención educativa debe implementarse de manera sistemática en todos los niveles de atención sanitaria en los que el niño reciba asistencia, garantizando su presencia tanto en el primer contacto asistencial como en niveles especializados.

Durante la primera infancia, las estrategias educativas deben centrarse primordialmente en la familia, dado su rol crucial en el manejo diario de la enfermedad. No obstante, a partir de los 8 a 9 años de edad, es prioritario enfocar la educación directamente hacia el niño, con el propósito de promover su autonomía progresiva y desarrollar competencias de autocuidado que le permitan gestionar adecuadamente su condición de salud¹⁰.

La implementación de programas educativos domiciliarios ha demostrado ser particularmente beneficiosa en niños con asma de difícil control, mostrando también un potencial significativo en términos de rentabilidad y optimización de recursos⁹. Para que las intervenciones educativas sean verdaderamente efectivas, resulta indispensable realizar una evaluación detallada de las necesidades educativas individuales y de los factores psicosociales y conductuales que influyen en el manejo del asma por parte del paciente y su familia. La identificación y abordaje de estas variables son determinantes para personalizar las estrategias educativas y maximizar sus beneficios clínicos.

Tabla 1. Tratamiento inicial en niños de 6 a 11 años con diagnóstico de asma.

Presencia de síntomas	Tratamiento inicial preferido
Síntomas de asma poco frecuentes, 1-2 días/semana o menos	ICS de dosis bajas cada vez que se toma SABA. En combinación o en inhaladores separados.
Síntomas de asma 2-5 días a la semana	ICS en dosis baja más SABA según sea necesario. Otras opciones incluyen tomar ICS siempre que tome SABA en combinación o inhaladores separados, o antagonista del receptor de leucotrieno (LTRA) diario. Considerar la probable adherencia con tratamiento si el alivio es SABA.
Síntomas de asma la mayoría de días a la semana 4-5 días, o despertar por síntomas de asma una o más veces a la semana.	Dosis bajas de ICS-LABA más SABA según sea necesario. O Dosis media de ICS más SABA según sea necesario.

	<p>O dosis muy baja de ICS-formoterol de mantenimiento y alivio.</p> <p>Otras opciones incluyen una dosis baja de ICS y LTRA diaria, además de SABA según sea necesario.</p>
Síntomas diarios de asma, despertar por síntomas de asma una o más veces a la semana y una baja función pulmonar.	<p>Dosis media de ICS-LABA más SABA.</p> <p>O dosis bajas ICS-formoterol de rescate y mantenimiento (MART)</p>
La presentación inicial de asma es durante una exacerbación aguda	<p>Iniciar con tratamiento para exacerbación.</p> <p>Sí la exacerbación es grave comenzar el tratamiento en los pasos 3 o 4 y organizar el seguimiento.</p>

Fuente: Global Initiative for Asthma, 2024

- Antes de iniciar el tratamiento de control inicial es importante:
- Registrar evidencia para el diagnóstico de asma, de ser posible.
- Registrar el nivel de control de los síntomas y los factores de riesgo del niño incluida la función pulmonar.
- Considerar los factores que influyen en la elección entre las opciones de tratamiento disponibles.
- Elegir el inhalador adecuado y asegurar que el niño pueda usarlo correctamente
- Programar una cita para seguimiento.
- Después de iniciar el tratamiento de control inicial tomar en cuenta:
- Revisar la respuesta del niño después de 2-3 meses, o antes dependiendo de la urgencia clínica.
- Dar recomendaciones sobre el tratamiento continuo.
- Reducir el tratamiento una vez que se haya mantenido un buen control durante 3 meses.¹

7.3.3 Tratamiento de asma paso por paso para niños de 6 a 11 años.

Figura 7. Tratamiento de asma paso por paso para niños de 6 a 11 años.

Paso 1 Tome ICS a dosis bajas siempre que tome SABA	Paso 2 Dosis diaria de ICS a dosis baja diarias, (ver tabla 2 rangos de dosis de ICS para niños)	Paso 3 ICS-LABA a dosis bajas o ICS a dosis intermedias, o ICS <u>formoterol</u> de mantenimiento y rescate a dosis bajas.	Paso 4 Referir a especialista. O dosis media de ICS-LABA o dosis bajas de ICS- <u>formoterol</u> rescate y mantenimiento.	Paso 5 Refiera para evaluación fenotípica +/- ICS- LABA a dosis más altas o terapia complementaria , por ejemplo, anti-IgE, anti-ILRα, anti-IL5
	Antagonista del receptor de leucotrienos diario (<u>LTRA</u>) o ICS a dosis bajas tomadas siempre que se tome SABA*	ICS a dosis bajas + LTRA	Complemento con <u>tiotropio</u> o complemento con LTRA	Como último recurso, considere complemento con OCS a dosis bajas, pero considere efectos secundarios.
SABA según sea necesario (o rescate de ICS- <u>formoterol</u> * en MART en los pasos 3 y 4)				

Fuente: Global Initiative for Asthma, 2024

A continuación, se describen las dosis bajas, intermedias y altas de corticosteroides inhalados:

Tabla 2. Dosis bajas, intermedias y altas de corticosteroides inhalados.

Niños de 6-11 años Corticoide inhalado	Dosis diaria total de ICS (mcg)		
	Baja	Media	Alta
BDP (pMDI*, HFA)	100-200	>200-400	>400
BDP (pMDI, partículas extrafinas, HFA)	50-100	>100-200	>200
Budesonida (DPI)	100-200	>200-400	>400
Budesonida (nébulas)	250-500	>500-1000	>1000
Ciclesonida (pMDI, partículas extrafinas, HFA)	80	>80-160	>160
Furoato de fluticasona (DPI)	50		
Propionato de fluticasona (DPI)	50-100	>100-200	>200
Propionato de fluticasona (pMDI*, HFA)	50-100	>100-200	>200
Furoato de mometasona (pMDI*, HFA)	100		200
La tabla muestra las dosis medidas. *partícula estándar (no fina). El ICS del pMDI debe utilizarse preferiblemente con un espaciador.			

Fuente: Global Initiative for Asthma, 2024

Es crucial enfatizar que la información presentada no constituye una tabla de equivalencias directas, sino una propuesta de rangos de dosis diarias totales de corticosteroides inhalados (ICS) correspondientes a las categorías "baja", "intermedia" y "alta". Esta sugerencia se fundamenta en la evidencia derivada de estudios clínicos disponibles y en la información farmacológica de los productos¹. Es importante reconocer que las dosis específicas pueden variar a nivel nacional, influenciadas por la disponibilidad local de los fármacos, las indicaciones regulatorias aprobadas, las directrices clínicas vigentes y, en el caso de la mometasona, considerando la adición de un antagonista muscarínico de acción prolongada (LAMA) a la combinación ICS-LABA (agonista β_2 de acción prolongada)⁹.

La administración de dosis bajas de ICS confiere el beneficio clínico principal para la mayoría de los pacientes con asma. No obstante, la variabilidad interindividual en la respuesta a los ICS implica que un subgrupo de pacientes podría requerir dosis intermedias para alcanzar un control óptimo de la enfermedad, particularmente en escenarios de adherencia terapéutica adecuada y técnica inhalatoria correcta con dosis bajas de ICS. El uso de dosis altas de ICS se reserva para una minoría reducida de pacientes, dada su asociación con un incremento en el riesgo de efectos adversos tanto locales como sistémicos en el contexto de una terapia a largo plazo.

- **Tratamiento preferido en el Paso 1 para niños de 6 a 11 años: administración de ICS cada vez que se utilice SABA.**

Tratamiento preferido en el Paso 1 para niños de 6 a 11 años: administración de ICS cada vez que se utilice SABA. En niños de 6 a 11 años con asma cuyos síntomas se encuentran adecuadamente controlados mediante el uso de corticosteroides inhalados (ICS) en dosis bajas, o en aquellos que utilizan exclusivamente agonistas beta-2 de acción corta (SABA) con una frecuencia de síntomas inferior a dos episodios semanales, la estrategia terapéutica recomendada consiste en administrar una dosis de ICS cada vez que se utilice SABA, el estudio TREXA incluyó a pacientes pediátricos de 5 a 18 años diagnosticados con asma persistente leve, cuyo control se logró durante un periodo de inducción de cuatro semanas mediante ICS en dosis bajas junto con SABA a demanda¹.

Paralelamente, el estudio ASIST 2 examinó a niños afroamericanos de 6 a 17 años con asma bien controlada bajo el mismo esquema terapéutico durante 2 a 4 semanas. Es relevante señalar que en ambos estudios los resultados específicos para la cohorte de 6 a 11 años no fueron reportados de manera independiente. Ambas investigaciones emplearon dispositivos de inhalación separados para la administración de albuterol y dipropionato de beclometasona (BDP) a una dosis de 50 mcg (equivalente a 40 mcg de dosis efectiva), aplicando dos inhalaciones de BDP por cada dos inhalaciones de albuterol. En el protocolo del estudio TREXA, ambos inhaladores fueron físicamente acoplados¹.

Las comparaciones incluyeron tratamientos basados en SABA exclusivamente, así como combinaciones de ICS + SABA bajo demanda, con o sin administración regular de ICS. Los hallazgos revelaron que los pacientes tratados únicamente con SABA presentaron las tasas más elevadas de exacerbaciones⁹. En contraste, se observó una reducción significativa de los fracasos terapéuticos en los grupos que utilizaron ICS de manera concomitante al uso de SABA, así como en aquellos tratados con esquemas que incluían ICS de mantenimiento.

De manera análoga, en el estudio ASIST, el ajuste de la dosis de ICS basado en los síntomas mostró resultados comparables al ajuste convencional dirigido por el médico, logrando además una menor dosis promedio acumulada de ICS (Evidencia B). La frecuencia de exacerbaciones y la carga sintomática fueron similares en los grupos de intervención sintomática frente al tratamiento de mantenimiento con ICS diario.

Es importante destacar que ninguno de los estudios contó con el tamaño muestral suficiente para evaluar diferencias en la incidencia de exacerbaciones graves. En el estudio TREXA, no se observaron diferencias significativas en el control de síntomas ni en la hiperreactividad bronquial entre los distintos regímenes terapéuticos. Sin embargo, se evidenció un crecimiento lineal inferior en los niños que recibieron ICS de mantenimiento diario en comparación con aquellos tratados con SABA o ICS + SABA bajo demanda⁵⁰.

Asimismo, en el estudio ASIST, entrevistas a padres y cuidadores revelaron una mayor percepción de control del asma en los casos en que los niños fueron asignados al esquema de ICS + SABA bajo demanda, en comparación con aquellos sometidos a ajustes terapéuticos convencionales basados en decisión médica. Persisten las preocupaciones relacionadas con el tratamiento exclusivo con SABA en la población pediátrica, las cuales deben ser consideradas rigurosamente al iniciar terapias de Paso 1.

El tratamiento exclusivo con SABA no es recomendado para niños de 6 a 11 años, al igual que para adolescentes y adultos¹. Aunque los inhaladores de SABA son altamente eficaces para el alivio inmediato de los síntomas asmáticos, su uso como

monoterapia se asocia con un riesgo incrementado de mortalidad relacionada con asma (Evidencia A) y con mayor frecuencia de consultas de urgencia (Evidencia A), incluso en casos de asma sintomáticamente bien controlada.

Además, la dispensación de tres o más inhaladores de SABA en un periodo de 12 meses se asocia con el doble de riesgo de consultas en servicios de emergencia. El uso de SABA en presentación oral, así como de teofilina, no es recomendado debido a su perfil de efectos secundarios adversos y a su eficacia clínica inferior. Para contextos donde no se dispone de terapias inhaladas, existen directrices específicas para minimizar tanto la frecuencia como la dosis de estos tratamientos orales; sin embargo, no existen estudios a largo plazo que evalúen la seguridad del uso oral de SABA o teofilina en niños sin tratamiento concomitante con ICS¹.

En cuanto al formoterol, un agonista beta-2 de acción rápida y prolongada (LABA), este ha demostrado ser tan efectivo como los SABA para el alivio sintomático en niños y adultos, con una reducción del riesgo de exacerbaciones graves del 15-45% en comparación con SABA utilizados bajo demanda¹. No obstante, se contraindica el uso regular o frecuente de LABA sin ICS asociado, dado el incremento significativo en el riesgo de exacerbaciones severas.

- **Tratamiento preferido del paso 2 para niños de 6 a 11 años: dosis bajas regulares de ICS más SABA según sea necesario**

La estrategia terapéutica preferida en el Paso 2 para niños de 6 a 11 años consiste en la administración regular de corticosteroides inhalados (ICS) en dosis bajas, complementada con un agonista beta-2 de acción corta (SABA) según necesidad. Esta combinación ha demostrado reducir significativamente el riesgo de exacerbaciones graves en comparación con la terapia basada únicamente en SABA. El respaldo a esta recomendación proviene, entre otros, del estudio START, un ensayo longitudinal de gran escala que incluyó pacientes de 6 a 66 años con diagnóstico reciente de asma. En dicho estudio, los participantes fueron asignados a recibir budesonida en dosis bajas (200 mcg diarios en niños menores de 11 años) o placebo durante un período de tres años¹.

Los resultados mostraron que el tratamiento con ICS redujo en un 40% el riesgo de exacerbaciones graves, mejoró la función pulmonar, aumentó el número de días sin síntomas y disminuyó la cantidad de días escolares perdidos. Una alternativa válida en este paso consiste en la administración de ICS en dosis bajas únicamente en cada ocasión que se utilice SABA. El uso diario de antagonistas de los receptores de leucotrienos (LTRA) constituye otra posibilidad, aunque su efectividad es generalmente inferior a la de los ICS, además de estar asociada a preocupaciones respecto a posibles efectos adversos neuropsiquiátricos.

El empleo de teofilina de liberación sostenida no se recomienda debido a su eficacia limitada y a la frecuencia de efectos secundarios potencialmente graves. Asimismo, las cromonas (nedocromilo sódico y cromoglicato de sodio), aunque poseían un perfil de seguridad favorable, han sido descontinuadas globalmente debido a su baja eficacia y a la necesidad de un mantenimiento riguroso de los dispositivos de administración.

- **Tratamiento preferido del paso 3 para niños de 6 a 11 años: dosis medias regulares de ICS o dosis bajas de ICS-LABA más alivio de SABA, o MART con dosis muy bajas de ICS-formoterol**

Una vez verificados la técnica de inhalación, la adherencia terapéutica y tratados los factores de riesgo modificables, se contemplan tres estrategias preferentes:

- Incrementar la dosis de ICS a un nivel medio, manteniendo SABA como medicación de alivio según necesidad (Evidencia A), o
- Cambiar a una combinación de dosis bajas de ICS-LABA con SABA de rescate (Evidencia A), o
- Implementar terapia de mantenimiento y alivio (MART) utilizando una dosis muy baja de ICS-formoterol (Evidencia B) ¹.

Un estudio de gran escala en niños de 4 a 11 años, con antecedentes de exacerbaciones en el año previo, demostró que la combinación ICS-LABA no fue inferior al tratamiento con ICS solo en cuanto a la prevención de exacerbaciones

graves, sin diferencias significativas en el control sintomático ni en el uso del medicamento de rescate. Adicionalmente, un ensayo clínico sobre MART utilizando budesonida-formoterol en dosis muy bajas (dosis medida de 100/6 mcg, dosis administrada de 80/4,5 mcg) evidenció una reducción considerable en las exacerbaciones en comparación tanto con el régimen tradicional de budesonida-formoterol más SABA como con dosis más elevadas de ICS⁹.

Dado que la respuesta terapéutica puede variar entre pacientes pediátricos, se recomienda explorar estas alternativas antes de progresar hacia intervenciones de Paso 4. Una revisión sistemática y metanálisis publicados en 2014 no respaldan la adición de LTRA a ICS en dosis bajas como estrategia efectiva en niños¹. Además, persisten preocupaciones acerca de la posibilidad de efectos adversos neuropsiquiátricos asociados al uso de LTRA.

- **Tratamiento preferido del Paso 4 para niños de 6 a 11 años: Referir a especialista o aumente el tratamiento a dosis medias de ICS-LABA más SABA según sea necesario, o MART con dosis bajas de ICS-formoterol.**

En el manejo de niños cuya asma persiste sin un control adecuado a pesar del tratamiento de mantenimiento con una combinación de corticosteroide inhalado (ICS) en dosis bajas y un β 2-agonista de acción prolongada (LABA) más un β 2-agonista de acción corta (SABA) según necesidad, se recomienda considerar la derivación a un especialista para la evaluación y el asesoramiento experto. Como alternativa, puede contemplarse la intensificación terapéutica mediante el incremento a una dosis media de ICS-LABA¹.

Para los pacientes bajo un esquema de terapia de mantenimiento y alivio (MART) con budesonida-formoterol, se sugiere aumentar la dosis de mantenimiento a 100/6 mcg dos veces al día (dosis medida; equivalente a una dosis administrada de 80/4.5 mcg), permaneciendo aún dentro de un rango de dosis baja. En aquellos casos en los que el asma no alcanza un control satisfactorio pese al uso de ICS en dosis medias se debe referir al niño para una evaluación exhaustiva y orientación especializada. Posteriormente, dentro de las opciones terapéuticas del Paso 4 que podrían considerarse tras dicha derivación, se incluyen: Escalada de dosis de ICS-

LABA: Se puede contemplar aumentar a una dosis alta de ICS pediátrico aunque debe valorarse cuidadosamente el perfil de efectos adversos asociados a la terapia de alta intensidad¹.

- **Tiotropio:** El tiotropio, un antagonista muscarínico de acción prolongada administrado mediante inhalador de niebla fina, constituye una opción como terapia adyuvante en niños mayores de 6 años. Este agente ha demostrado mejorar de forma modesta la función pulmonar y disminuir la frecuencia de exacerbaciones, con efectos relativamente independientes de los niveles basales de IgE o de eosinófilos en sangre (Evidencia A).

Antagonistas de leucotrienos (LTRA): Si no se ha empleado previamente, podría considerarse la adición de un LTRA al régimen terapéutico, aunque se deben ponderar los riesgos potenciales de eventos adversos neuropsiquiátricos asociados particularmente con montelukast¹.

Finalmente, cabe señalar que no se recomienda la adición de teofilina en población pediátrica, dada la insuficiencia de datos que respalden su eficacia y seguridad en este grupo etario.

- **Tratamiento preferido en el paso 5 en niños de 6 a 11 años: consulte para la evaluación de expertos, el fenotipado y la terapia complementaria**

Los pacientes pediátricos que continúan presentando síntomas persistentes de asma o exacerbaciones recurrentes, pese a demostrar una técnica adecuada en el uso del inhalador y adherencia óptima al tratamiento correspondiente al Paso 4, y en quienes ya se han explorado alternativas terapéuticas de control, deben ser referidos a un especialista con experiencia en la investigación y manejo del asma grave, siempre que dicha disponibilidad exista (Evidencia D)¹. Es importante destacar que, al igual que en los casos de asma leve a moderada, los participantes incluidos en ensayos clínicos controlados pueden no reflejar plenamente las características de los pacientes observados en la práctica clínica real.

De hecho, registros recientes han revelado que más del 80% de los pacientes con asma grave no habrían cumplido los criterios de inclusión de los principales

estudios regulatorios de terapias biológicas. El tiotropio, un LAMA administrado mediante inhalador independiente, constituye una opción terapéutica complementaria en niños mayores de 6 años cuyo asma permanece mal controlada a pesar de recibir tratamiento con combinaciones de ICS-LABA en dosis medias o altas⁹. La Global Initiative for Asthma (GINA) recomienda diversas opciones de tratamiento biológico para niños de 6 a 11 años con asma grave no controlada, a pesar de una terapia máxima optimizada (ver capítulo 3.5 para mayor detalle). Estas incluyen:

Anti-inmunoglobulina E (omalizumab): Indicado para pacientes pediátricos con asma alérgica grave (Evidencia A).

Anti-interleucina-5/anti-IL-5R α (mepolizumab, vía subcutánea): Dirigido a niños con asma eosinofílica grave (Evidencia A).

Anti-interleucina-4R α (dupilumab, vía subcutánea): Recomendado para pacientes pediátricos con asma grave asociada a inflamación tipo 2 o eosinofílica.

Terapia de mantenimiento y rescate (MART) con ICS-formoterol: Actualmente, no existe evidencia directa que respalde el inicio de un esquema de MART en niños que ya están recibiendo tratamientos complementarios como LAMA o terapias biológicas¹. Asimismo, se advierte que cambiar de un régimen de MART a un esquema convencional de ICS-LABA más SABA de rescate podría incrementar el riesgo de exacerbaciones.

7.3.4 Revisión de la respuesta terapéutica y ajuste del tratamiento.

- **Frecuencia recomendada para la revisión del asma**

El estado del asma en cada paciente debe ser evaluado de manera periódica para monitorear el control sintomático, identificar factores de riesgo y documentar la aparición de exacerbaciones, así como para valorar la eficacia de cualquier modificación terapéutica realizada¹². Aunque la mejoría clínica y en la función pulmonar suele evidenciarse a los pocos días del inicio del tratamiento controlador, la obtención del beneficio terapéutico máximo puede requerir entre 3 y 4 meses, o incluso más en casos de asma grave con control insuficiente previo.

Es fundamental que todos los profesionales de salud realicen evaluaciones sistemáticas del control del asma, la adherencia al tratamiento y la técnica inhalatoria en cada consulta, y no exclusivamente en situaciones de descompensación. La periodicidad de las visitas de seguimiento debe adaptarse al nivel basal de control del paciente, su respuesta terapéutica y su capacidad de participar en estrategias de autocuidado. En términos ideales, se recomienda una consulta de seguimiento a los 1–3 meses de iniciado el tratamiento y posteriormente cada 3–12 meses. Tras una exacerbación, debe organizarse una revisión clínica dentro de la primera semana¹³.

- **Intensificación del tratamiento en asma**

Dada la naturaleza dinámica del asma, es posible que se requieran ajustes periódicos en el esquema terapéutico, tanto por decisión médica como mediante acciones de autogestión por parte del paciente.

- Ajuste diario mediante estrategia de alivio antiinflamatorio (AIR): En pacientes cuyo broncodilatador de rescate es una combinación de budesonida-formoterol o beclometasona-formoterol (con o sin terapia de mantenimiento con ICS-formoterol), se permite la modificación diaria de las dosis de ICS-formoterol en función de la sintomatología¹. Esta estrategia ha demostrado reducir significativamente el riesgo de exacerbaciones severas que podrían requerir corticoterapia sistémica en un horizonte de 3 a 4 semanas. Además, la combinación budesonida-salbutamol se ha validado como una opción eficaz de alivio antiinflamatorio en los pasos 3 a 5 del tratamiento.
- Aumento de dosis a corto plazo (1–2 semanas): Durante periodos de infecciones virales respiratorias o exposición estacional a alérgenos, puede ser necesario incrementar temporalmente la dosis de corticosteroides inhalados (ICS) de mantenimiento. Dicho ajuste puede ser autogestionado por el paciente conforme a su plan escrito de acción para el asma, o bien indicado por el equipo de salud.

- Aumento sostenido de dosis (2–3 meses o más): Aunque a nivel poblacional los máximos beneficios de ICS se alcanzan a dosis bajas, la respuesta individual puede requerir escalamiento terapéutico. En pacientes que, a pesar de una técnica inhalatoria adecuada y buena adherencia, no logran control con dosis bajas de ICS-LABA, puede recomendarse un incremento a dosis medias, siempre tras confirmar que los síntomas son atribuibles al asma y se han corregido otros factores de riesgo, como el tabaquismo¹. Este ajuste debe considerarse como un ensayo terapéutico; si no se observa mejoría después de 2–3 meses, se deberá regresar a la dosis previa y valorar tratamientos alternativos o remitir al paciente a un centro especializado.
- **Reducción del tratamiento tras lograr control del asma**

Una vez que se ha alcanzado y mantenido un control óptimo del asma durante un periodo de 2–3 meses y la función pulmonar se ha estabilizado, es factible proceder con la disminución gradual de la terapia. Los objetivos de la reducción incluyen:

- Identificar la dosis mínima efectiva que permita mantener el control de síntomas y prevenir exacerbaciones, optimizando así la relación riesgo-beneficio y los costos asociados al tratamiento.
- Favorecer la continuidad del uso de ICS en el esquema terapéutico, considerando que muchos pacientes tienden a interrumpir o espaciar la administración de la medicación por temor a los efectos secundarios o por razones económicas.
- Para pacientes tratados bajo el esquema MART conforme a la vía de tratamiento GINA Track 1, el uso de ICS-formoterol como medicamento de rescate proporciona una capa adicional de protección durante el proceso de reducción del tratamiento, así como en situaciones de adherencia subóptima a la dosis de mantenimiento.¹

En el manejo del asma, la estrategia de reducción terapéutica en pacientes controlados con un régimen que incluye un agonista β_2 de acción corta (SABA) como medicación de rescate (alineado con GINA Track 2, Pasos 2-5) requiere una

evaluación meticulosa. La adherencia subóptima a las terapias de control sitúa a estos individuos en una posición de vulnerabilidad ante los riesgos asociados al uso exclusivo de SABA. La decisión de disminuir la intensidad del tratamiento debe fundamentarse en una valoración individualizada, considerando el esquema terapéutico actual, el perfil de riesgo específico del paciente y sus preferencias clínicas. La evidencia concerniente al momento óptimo, la secuencia y la magnitud de las reducciones terapéuticas en el asma aún es limitada⁸.

Se han identificado factores clínicos asociados a un incremento en el riesgo de exacerbaciones tras la disminución del tratamiento, incluyendo un historial de exacerbaciones y/o visitas a servicios de urgencias por asma en los 12 meses precedentes, así como un valor basal del volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV₁) disminuido. Adicionalmente, se han postulado la hiperreactividad bronquial y la eosinofilia en esputo como predictores de pérdida de control durante la reducción de la dosis, aunque la accesibilidad de estas pruebas en la atención primaria es restringida.

Toda disminución en la terapia debe concebirse como un ensayo terapéutico, con una monitorización exhaustiva de la respuesta clínica, tanto en términos de control sintomático como de la frecuencia de exacerbaciones. Previo a cualquier intento de reducción, es imperativo proporcionar al paciente un plan de acción por escrito para el asma, junto con instrucciones precisas sobre cómo y cuándo reinstaurar su tratamiento previo ante cualquier deterioro sintomático.

La implementación de estrategias de reducción terapéutica en el asma debe basarse en una evaluación clínica exhaustiva y adaptada a las particularidades de cada paciente. Un estudio en individuos con asma bien controlada bajo dosis intermedias de corticosteroides inhalados (ICS) combinados con un agonista β_2 de acción prolongada (LABA) reveló efectos equiparables en un criterio de fracaso terapéutico compuesto al reducir la dosis de ICS o al suspender el LABA¹¹. No obstante, la interrupción del LABA se correlacionó con una función pulmonar disminuida y una mayor tasa de hospitalizaciones, mientras que la disminución de la

dosis de ICS demostró ser inferior al mantenimiento de una dosis estable de ICS-LABA.

Una reducción terapéutica excesivamente rápida o de magnitud inapropiada puede incrementar el riesgo de exacerbaciones, incluso en presencia de un control sintomático aparentemente adecuado (Nivel de Evidencia B). No se ha demostrado que valores basales elevados de la fracción exhalada de óxido nítrico (FeNO) predigan exacerbaciones tras la reducción de la dosis de ICS⁵². Un metaanálisis sugirió que una mayor reducción en la dosis de ICS podría ser factible en pacientes con valores basales de FeNO < 50 ppb, aunque estos hallazgos subrayan la necesidad de investigaciones adicionales.

La suspensión completa de los ICS se asocia a un riesgo significativamente mayor de exacerbaciones (Nivel de Evidencia A). La transición de una dosis baja diaria de ICS más SABA a un régimen de ICS-formoterol a demanda proporciona una protección similar o superior contra exacerbaciones graves y la necesidad de atención médica urgente, manteniendo un control sintomático y una función pulmonar comparables, con una dosis diaria acumulativa de ICS considerablemente menor en comparación con el tratamiento diario con dosis baja de ICS más SABA⁴⁷. Las estrategias de reducción para diversos esquemas de tratamiento de control se fundamentan en la evidencia actual, aunque se reconoce la necesidad de una investigación continua en este ámbito. Es importante destacar la escasez de estudios de reducción terapéutica en la población pediátrica.

7.3.5 Técnica correcta del uso de inhalador

La correcta administración de medicamentos por vía inhalatoria constituye un componente esencial en la estrategia terapéutica para el control del asma. Sin embargo, estudios han evidenciado que hasta el 80% de los pacientes presentan deficiencias en la técnica inhalatoria, lo que se asocia de manera directa con un control clínico inadecuado de la enfermedad, una mayor frecuencia de exacerbaciones y un incremento en la aparición de efectos adversos locales¹. Para optimizar el uso de los dispositivos de inhalación, se recomienda la adopción de las siguientes intervenciones clínicas:

Selección Personalizada del Dispositivo y del Tratamiento Farmacológico: Antes de emitir una prescripción, se debe realizar una evaluación exhaustiva de las condiciones individuales del paciente, considerando factores como comorbilidades físicas limitantes (por ejemplo, artritis), capacidades funcionales respiratorias, aspectos socioeconómicos y accesibilidad⁴⁸. Cuando se prescriban corticosteroides inhalados (ICS) administrados mediante inhaladores de dosis medida presurizados (pMDI), se debe recomendar el uso complementario de cámaras espaciadoras. Asimismo, la evaluación de la huella medioambiental de cada dispositivo debe integrarse como criterio adicional en la toma de decisiones terapéuticas.

Monitoreo Continuo y Sistemático de la Técnica Inhalatoria: En cada encuentro clínico, debe realizarse una valoración minuciosa de la técnica de uso del dispositivo. Se solicitará al paciente que ejecute una demostración práctica, la cual será analizada y contrastada con una lista de verificación estandarizada específica para el tipo de inhalador utilizado.

Corrección Inmediata y Reforzamiento Educativo: Ante la identificación de errores en la técnica, el profesional de la salud debe proceder a una corrección activa mediante demostración directa, enfocándose de manera precisa en los aspectos incorrectamente realizados. Se recomienda reiterar el proceso de enseñanza y evaluación en múltiples ocasiones (idealmente dos a tres veces) hasta alcanzar una técnica óptima y reproducible por parte del paciente¹⁸.

Formación Especializada del Personal Sanitario en Técnicas Inhalatorias: Es imperativo que los profesionales responsables de la educación terapéutica dispongan de herramientas validadas, como listas de verificación específicas para cada dispositivo, y cuenten con competencias clínicas sólidas para instruir y demostrar adecuadamente el correcto uso de todos los tipos de inhaladores prescritos.

Figura 8. Toma de decisiones compartida sobre la elección del inhalador.



Fuente: Global Initiative for Asthma, 2024

7.3.6 Tratamiento de factores de riesgo modificables.

La reducción de la probabilidad de exacerbaciones en el asma puede lograrse mediante la optimización de la farmacoterapia específica para la enfermedad y la identificación y tratamiento proactivo de factores de riesgo modificables. Entre los modificadores de riesgo con evidencia consistente de alta calidad, se destacan los siguientes abordajes clínicos:

Implementación de Estrategias de Autogestión Estructurada: Esto implica la automonitoreo regular de la sintomatología y/o el flujo espiratorio máximo (PEF), la elaboración e implementación de un plan de acción por escrito para el asma, y la programación de revisiones médicas periódicas para la evaluación y ajuste del manejo¹.

Adopción de Regímenes Farmacológicos Preventivos: La prescripción de terapias que incluyan corticosteroides inhalados (ICS) constituye una estrategia fundamental para minimizar el riesgo de exacerbaciones. Esto puede implementarse mediante una administración diaria o, en el contexto del asma leve, a través del uso de la combinación ICS-formoterol a demanda, siguiendo la Vía 1 de la Guía GINA¹. En particular, la utilización de ICS-formoterol como medicación de rescate (ya sea con mantenimiento de ICS-formoterol en la terapia MART [Mantenimiento y Rescate con un solo inhalador], o como único tratamiento en el asma leve) ha demostrado una reducción significativa en el riesgo de exacerbaciones graves en comparación con el uso de agonistas β_2 de acción corta (SABA) como medicación de rescate.

Implementación de Estrategias de Evitación de Exposición al Humo de Tabaco: Se debe aconsejar enfáticamente a los pacientes con asma y a sus convivientes la cesación completa de la exposición al humo de tabaco, tanto activo como pasivo, dada su bien establecida asociación con un control deficiente del asma y un aumento en la frecuencia y severidad de las exacerbaciones³².

Manejo Proactivo de la Alergia Alimentaria Confirmada: En pacientes con alergia alimentaria diagnosticada, es crucial implementar estrategias de evitación estricta de los alérgenos relevantes. Adicionalmente, se debe asegurar la disponibilidad de epinefrina autoinyectable y capacitar al paciente y a sus cuidadores sobre su correcta administración en caso de anafilaxia.

Integración de Programas Educativos de Autogestión en el Ámbito Escolar: La implementación de programas escolares dirigidos al desarrollo de habilidades de automanejo del asma en niños y adolescentes puede contribuir significativamente a mejorar el control de la enfermedad y reducir la incidencia de exacerbaciones en este grupo etario.

Referencia a Centros Especializados para Asma Grave: Se recomienda la derivación a centros de atención especializada, cuando sea factible, para pacientes con asma grave. Esto permite una evaluación exhaustiva, la consideración de terapias biológicas complementarias dirigidas a fenotipos específicos de asma grave, y/o el tratamiento guiado por el análisis de esputo para optimizar el control de la enfermedad y minimizar el riesgo de exacerbaciones¹⁴.

7.3.7 Estrategias e intervenciones no farmacológicas

En el contexto del manejo integral del asma, la incorporación de estrategias terapéuticas adicionales, adaptadas a las necesidades clínicas individuales, desempeña un papel fundamental en la mejora del control sintomático y en la reducción de la incidencia de eventos adversos asociados.

Promoción Intensiva de la Cesación Tabáquica: Durante cada interacción clínica, debe priorizarse de forma sistemática y proactiva la intervención para la interrupción del hábito tabáquico en pacientes fumadores. Esta estrategia debe incluir el acceso facilitado a programas de consejería especializada, farmacoterapia de apoyo y otros recursos basados en la evidencia para la cesación¹. De igual manera, se debe educar a los padres y cuidadores de niños asmáticos sobre la necesidad imperativa de mantener ambientes completamente libres de humo de tabaco en todos los espacios interiores y en los vehículos.

Estimulación de la Actividad Física Regular: Se debe fomentar de manera activa la práctica habitual de ejercicio físico en personas con asma, en virtud de los beneficios ampliamente documentados para la salud sistémica. Además, existe evidencia que sugiere que la actividad física puede contribuir de forma modesta pero significativa al mejoramiento del control del asma y de la función pulmonar¹². Es crucial que los profesionales de la salud proporcionen pautas claras y estrategias específicas para la prevención y el manejo de la broncoconstricción inducida por el ejercicio, facilitando así una participación segura y sostenida en actividades físicas.

Detección y Manejo del Asma Ocupacional: En la evaluación de todo paciente adulto con diagnóstico reciente de asma, se debe realizar una anamnesis laboral

detallada, orientada a la identificación de exposiciones ocupacionales relevantes. La detección temprana y la eliminación de agentes sensibilizantes en el entorno de trabajo son esenciales para mejorar el pronóstico. En casos sospechosos, se debe considerar la derivación a unidades especializadas en asma ocupacional para una evaluación exhaustiva y la implementación de medidas terapéuticas adecuadas.

Reconocimiento Precoz de la Enfermedad Respiratoria Exacerbada por Aspirina (EREA): Es indispensable investigar antecedentes de reacciones adversas a antiinflamatorios no esteroideos (AINE), incluida la aspirina, antes de prescribir estos agentes a pacientes asmáticos²². La identificación de pacientes con EREA permite implementar estrategias de precaución específicas, fundamentales para prevenir exacerbaciones graves y potencialmente mortales.

Consideraciones sobre la Evitación de Alérgenos y Otros Desencadenantes: Aunque en individuos sensibilizados los alérgenos pueden exacerbar los síntomas asmáticos, no se recomienda la evitación generalizada de alérgenos como estrategia de manejo de rutina, debido a la complejidad, los costos asociados y la falta de herramientas validadas para identificar a quienes realmente se beneficiarían de tales intervenciones¹. Asimismo, se debe destacar que algunos factores desencadenantes comunes, como el ejercicio físico y la risa, no deben ser evitados, dado su impacto positivo en la calidad de vida.

En contraste, otros desencadenantes, como las infecciones respiratorias virales y el estrés emocional, son inevitables en muchos casos y requieren estrategias específicas de control cuando se presentan¹. La experiencia adquirida durante la pandemia de COVID-19 evidenció una disminución notable en la incidencia de exacerbaciones de asma y enfermedades respiratorias virales, lo cual se ha atribuido a la implementación de medidas de salud pública como el lavado riguroso de manos, el uso de mascarillas y el distanciamiento social, estrategias que también resultaron efectivas en la reducción de la transmisión de infecciones respiratorias concomitantes como la influenza.

7.4 Capítulo 4: Asma eosinofílica.

7.4.1 Definición de asma eosinofílica.

El asma eosinofílica constituye un fenotipo específico dentro del espectro de enfermedades asmáticas inflamatorias, definido por la presencia de una inflamación crónica de las vías respiratorias, dominada por una infiltración significativa de eosinófilos en el esputo, el tejido bronquial y/o la circulación sistémica. Esta respuesta inflamatoria es mediada principalmente por mecanismos de inmunidad tipo 2 (T2), orquestados a través de citocinas clave como la interleucina-5 (IL-5), la interleucina-4 (IL-4) y la interleucina-13 (IL-13) ²⁹. Estas moléculas efectoras son secretadas por linfocitos T colaboradores tipo 2 (Th2), células linfoides innatas de tipo 2 (ILC2) y otras poblaciones inmunocelulares relevantes.

En contraste con las variantes no eosinofílicas del asma, este subtipo se distingue por una serie de características clínicas y fisiopatológicas particulares, entre las que se incluyen una mayor severidad de la enfermedad, una respuesta variable y, en ocasiones, limitada al tratamiento convencional basado en corticosteroides inhalados (ICS), una elevada susceptibilidad a la ocurrencia de exacerbaciones asmáticas, así como la asociación frecuente con comorbilidades de tipo inflamatorio como la rinosinusitis crónica con pólipos nasales (CRSwNP) y la dermatitis atópica²⁹.

7.4.2 Rol de la Interleucina-5.

La interleucina-5 (IL-5) desempeña un papel fundamental en la fisiopatología del asma eosinofílica, mediando la producción, activación y supervivencia de eosinófilos. Su producción en las vías respiratorias involucra diversas células inmunológicas, incluyendo células T helper tipo 2 (Th2), células linfoides innatas tipo 2 (ILC2), mastocitos, células T natural killer (NKT) y eosinófilos mismos³⁰. En sujetos asmáticos alérgicos, la exposición al alérgeno induce una respuesta en la médula ósea que incrementa la producción de eosinófilos, fenómeno asociado con niveles elevados de ARNm de IL-5 en comparación con individuos que solo presentan respuestas bronquiales inmediatas.

Además de sus efectos en la médula ósea, la IL-5 también promueve la maduración local de eosinófilos en las vías respiratorias. Esto se evidencia por la presencia aumentada de IL-5, progenitores eosinofílicos y eosinófilos maduros en el esputo inducido de pacientes alérgicos que experimentan tanto respuestas asmáticas tempranas como tardías. En cuanto a la inducción de infiltración eosinofílica bronquial y la hiperreactividad de las vías respiratorias, la IL-5 ejerce acciones sinérgicas con potentes quimiotácticos eosinofílicos como las eotaxinas 1, 2 y 3³⁰. Se han detectado concentraciones significativamente más altas de IL-5 y eotaxinas en el esputo inducido de individuos que manifiestan exacerbaciones asmáticas agudas en comparación con sujetos control y pacientes con asma persistente leve.

La IL-5 ejerce sus acciones biológicas mediante la estimulación del receptor de IL-5 expresado por eosinófilos y, en menor medida, por basófilos. Este receptor consta de una subunidad α específica para IL-5 (IL-5R α) y una cadena β c no específica que también interactúa con IL-3 y GM-CSF²⁹. En ausencia de IL-5, IL-5R α se asocia con la tirosina quinasa intracelular Janus quinasa 2 (JAK2), mientras que la subunidad β c se compleja con JAK1.

Cuando la IL-5 se une a IL-5R α , esta interacción desencadena la formación de una unidad funcional del receptor IL-5R α - β c que activa una compleja red de transducción de señales, incluyendo componentes como JAK2, que a su vez estimula las funciones transcripcionales de los transductores y activadores de la transcripción (STAT) 1, 3 y 5, incrementando la expresión de genes implicados en la proliferación de eosinófilos como pim-1 y ciclinas D3³¹.

Además, JAK2 coopera con las quinasas Lyn y Raf-1 en la mediación del efecto antiapoptótico inducido por IL-5 en eosinófilos, resultando en una prolongación significativa de su supervivencia. Raf-1 también contribuye a promover la activación y degranulación de eosinófilos¹. En pacientes con asma eosinofílica no alérgica de inicio tardío, las ILC2, en lugar de las células Th2, son la principal fuente celular de IL-5.

En resumen, la IL-5 desempeña un papel crucial en la patogenia del asma eosinofílica al regular la producción, activación y supervivencia de eosinófilos, y sus interacciones con otras células inmunológicas y mediadores químicos contribuyen a la

inflamación crónica y la hiperreactividad de las vías respiratorias características de esta enfermedad³¹.

La identificación del asma eosinofílica como un fenotipo clínico diferenciado posee profundas repercusiones en el ámbito terapéutico, particularmente respecto a la predicción de la respuesta farmacológica². Aunque los corticosteroides inhalados (ICS) continúan siendo la piedra angular en el tratamiento del asma en general, los pacientes que presentan formas graves de asma eosinofílica suelen requerir intervenciones biológicas específicas, dirigidas a modular de manera selectiva las rutas inflamatorias mediadas por el perfil inmunológico tipo 2 (T2).

En síntesis, el asma eosinofílica se configura como un subtipo inflamatorio caracterizado por la infiltración eosinofílica del aparato respiratorio y una respuesta inmunitaria de tipo 2 predominante. Su adecuada identificación resulta esencial para reconocer la heterogeneidad intrínseca del asma, optimizar la predicción de la eficacia de las terapias convencionales y, de manera crítica, guiar la selección de tratamientos biológicos dirigidos que mejoren de forma sustancial los desenlaces clínicos en pacientes con enfermedad severa³⁰. La investigación translacional y clínica continúa ampliando el conocimiento de los mecanismos moleculares que sustentan esta variante patológica, abriendo el camino hacia estrategias terapéuticas cada vez más individualizadas y de mayor eficacia en el futuro cercano.

7.4.3 Mecanismos inmunológicos involucrados.

El asma eosinofílica constituye un subfenotipo clínicamente complejo y heterogéneo de asma severa, definido por una inflamación crónica persistente de las vías aéreas mediada de manera predominante por eosinófilos. La dilucidación profunda de los mecanismos inmunopatológicos que subyacen al asma eosinofílica es esencial para el diseño y optimización de estrategias terapéuticas específicas y personalizadas.

- **Vía de daño epitelial.**

El daño epitelial en el asma eosinofílica grave es una consecuencia directa de la inflamación crónica mediada por células inmunitarias tipo 2, en especial los eosinófilos.

Estos leucocitos, reclutados en grandes cantidades al tejido bronquial por la acción de IL-5 y quimiocinas como la eotaxina, migran desde la circulación hasta el epitelio respiratorio, donde se activan y desgranulan. En este proceso, liberan proteínas citotóxicas altamente dañinas como la proteína catiónica eosinofílica (ECP), la proteína básica mayor (MBP), la neurotoxina derivada de eosinófilos (EDN) y la peroxidasa eosinofílica (EPO)⁴⁹.

Estas proteínas alteran la integridad de la barrera epitelial al inducir necrosis y apoptosis de las células epiteliales, aumentar la permeabilidad de la mucosa y estimular la liberación secundaria de más citocinas inflamatorias. Ante este daño, las células epiteliales responden liberando alarminas epiteliales como la linfopoyetina estromal tímica (TSLP), la interleucina 25 (IL-25) y la interleucina 33 (IL-33), que amplifican la inflamación tipo 2 al activar células linfoides innatas tipo 2 (ILC2) y células dendríticas, perpetuando así la respuesta inmune desregulada³².

Además, el epitelio dañado pierde su capacidad de defensa frente a otros estímulos ambientales, facilitando la penetración de nuevos, irritantes o patógenos. Esto perpetúa un ciclo de inflamación persistente, reclutamiento celular y lesión tisular continua. Las células cebadas (mastocitos), sensibilizadas por IgE específica liberan mediadores inflamatorios como la histamina, prostaglandinas y leucotrienos, que contribuyen a la broncoconstricción aguda, el edema y el aumento de la secreción mucosa⁴⁹.

El daño epitelial también estimula la hiperplasia de células caliciformes y la metaplasia mucosa, lo que incrementa la producción de moco. Asimismo, activa fibroblastos subepiteliales que generan depósito excesivo de colágeno, contribuyendo a la fibrosis de la membrana basal y al engrosamiento de la vía aérea. Todo esto favorece la hiperreactividad bronquial y la obstrucción crónica del flujo aéreo, que caracterizan las formas graves y mal controladas del asma eosinofílica³³. Esta remodelación estructural, sumada a la inflamación persistente, constituye la base del deterioro progresivo de la función pulmonar en estos pacientes.

- **Vía de activación alérgica**

La patogénesis de la AEG se fundamenta en una respuesta inmunitaria de tipo 2 (T2) intensificada, resultado de una interacción dinámica entre células inmunitarias innatas, adaptativas, factores ambientales y predisposiciones genéticas.

Células T Helper Tipo 2 (Th2): La captación de antígenos por células dendríticas en la mucosa respiratoria conduce a su activación y migración hacia los ganglios linfáticos regionales, donde inducen la diferenciación de células T naïve hacia un fenotipo Th2 bajo la influencia de IL-4 y TSLP. Posteriormente, las células Th2 migran de regreso a las vías aéreas, liberando IL-5, IL-4 e IL-13, contribuyendo respectivamente a la eosinofilia, al cambio de isotipo a IgE en linfocitos B y a la hiperreactividad bronquial³². Las células Th2 de memoria residentes en tejido (T_hm) amplifican las respuestas inflamatorias tras nuevas exposiciones antigénicas.

Linfocitos B e Inmunoglobulina E (IgE): La estimulación de linfocitos B por IL-4 e IL-13 favorece la síntesis de IgE específica contra alérgenos¹². Esta IgE se fija a receptores FcεRI en mastocitos y basófilos, cuya posterior activación por alérgenos induce la liberación de mediadores inflamatorios como histamina, triptasa, leucotrienos y prostaglandinas, promoviendo broncoconstricción, incremento de la permeabilidad vascular y reclutamiento de eosinófilos.

- **Reclutamiento y activación eosinofílica.**

La acumulación masiva de eosinófilos en las vías aéreas constituye un rasgo patognomónico, resultado de una regulación coordinada por quimiocinas específicas y moléculas de adhesión.

Quimiocinas eosinofilotácticas: Las eotaxinas (CCL11, CCL24, CCL26) secretadas por células epiteliales, del músculo liso y fibroblastos, bajo estímulos de IL-13, dirigen el reclutamiento de eosinófilos mediante la interacción con el receptor CCR3. Avances recientes han detallado los mecanismos transcripcionales que regulan la expresión de estas quimiocinas

Moléculas de adhesión: La extravasación de eosinófilos implica un proceso secuencial de adhesión mediado por interacciones entre selectinas endoteliales (E y P) e integrinas $\beta 1/\beta 2$ (VLA-4, LFA-1) con sus respectivos ligandos (VCAM-1, ICAM-1). La expresión de VCAM-1 es amplificada por IL-4 e IL-13, exacerbando el reclutamiento celular. Factores de supervivencia eosinofílica: La IL-5 actúa como principal regulador de la supervivencia eosinofílica al activar vías intracelulares JAK/STAT y PI3K/Akt que inhiben la apoptosis, permitiendo la persistencia de eosinófilos en el tejido inflamado¹¹.

- **Mecanismos efectores eosinofílicos.**

Una vez activados en el microambiente inflamatorio, los eosinófilos despliegan una batería de mediadores que promueven daño tisular y disfunción de las vías aéreas.

Proteínas granulares tóxicas: La liberación de proteínas como MBP, ECP, EPO y EDN, mediante degranulación, induce citotoxicidad epitelial, disfunción nerviosa y exacerbación de la hiperreactividad bronquial. Estudios recientes han identificado mecanismos reguladores específicos de esta liberación selectiva.

Mediadores lipídicos: La producción de leucotrienos (LTC₄, LTD₄, LTE₄) y prostaglandinas (PGD₂) por eosinófilos favorece broncoconstricción, edema e hipersecreción mucosa, siendo modulada por citocinas T₂ y factores ambientales⁴⁹.

Citocinas y Quimiocinas: Eosinófilos activados secretan IL-4, IL-5, IL-13, TGF- β y CCL5, promoviendo la amplificación de la inflamación y el reclutamiento de otras células inmunitarias. La producción de TGF- β contribuye de manera significativa al remodelado estructural de las vías respiratorias³¹.

- **Resolución deficiente de la Inflamación**

En el AEG, los procesos de resolución de la inflamación se encuentran notablemente alterados, perpetuando la cronicidad del proceso inflamatorio.

- Mediadores Pro-Resolutivos: La síntesis de lipoxinas y resolvinas, esenciales para la resolución activa de la inflamación, se encuentra disminuida. Estas moléculas facilitan la apoptosis de células inflamatorias y la restauración tisular.

- Función de las Células Reguladoras: La disfunción de células T reguladoras (Tregs) y otros mecanismos inmunorreguladores favorece un desequilibrio hacia respuestas efectoras T2 exacerbadas, perpetuando la inflamación persistente¹¹.

- **Heterogeneidad molecular y endotipos.**

La AEG exhibe una diversidad molecular significativa, lo que ha permitido la caracterización de distintos endotipos basados en biomarcadores, mecanismos patogénicos y respuesta terapéutica.

- Endotipos Moleculares: El análisis ómico de muestras respiratorias y sanguíneas ha identificado subgrupos de pacientes con firmas específicas de citocinas, como una inflamación dominada por IL-5 o por IL-4/IL-13, proporcionando bases para la selección de terapias biológicas personalizadas.
- Interacciones con otras vías inflamatorias: En algunos individuos, la inflamación T2 coexiste con componentes neutrofilicos o con activación de la vía IL-17, modulando la gravedad clínica y la respuesta terapéutica¹¹.

7.4.4 Criterios diagnósticos.

El diagnóstico exacto del asma eosinofílica grave (AEG) constituye un pilar esencial para la adecuada estratificación de los pacientes, la predicción de la respuesta a terapias biológicas específicas y la optimización del abordaje clínico integral. Aunque los criterios clínicos tradicionales continúan siendo de suma importancia, la profundización en los mecanismos moleculares subyacentes ha permitido una evolución significativa en las estrategias diagnósticas, incorporando biomarcadores precisos que reflejan la patobiología de la enfermedad¹.

- **Criterios clínicos fundamentales:**

El proceso diagnóstico de la AEG inicia con la identificación de individuos que presentan asma severa no controlada, a pesar de la implementación de terapias

convencionales optimizadas, consistentes en corticosteroides inhalados (ICS) a dosis altas combinados con un segundo agente controlador, usualmente un agonista β_2 de acción prolongada (LABA) ⁹. Los parámetros clínicos característicos del asma grave incluyen:

- Síntomas persistentes y recurrentes: Presencia diaria o casi diaria de sibilancias, disnea, opresión torácica y tos.
- Limitación funcional significativa: Reducción notable de la capacidad para realizar actividades cotidianas debido a la sintomatología asmática.
- Deterioro de la función respiratoria: Volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV₁) consistentemente inferior al 80% del valor predicho y disminución de la relación FEV₁/FVC por debajo de 0,7.
- Uso frecuente de medicación de rescate: Dependencia de agonistas β_2 de acción corta (SABA) en más de dos ocasiones semanales.
- Antecedentes de exacerbaciones graves: Dos o más exacerbaciones que hayan requerido corticoterapia oral en el último año o al menos un episodio que haya precisado hospitalización o manejo en cuidados intensivos¹⁵.

- **Evidencia de inflamación eosinofílica, el marcador biológico central:**

La inflamación eosinofílica crónica en las vías aéreas constituye el sello distintivo de la AEG. La identificación de dicha inflamación se realiza mediante la evaluación de biomarcadores específicos que capturan distintas facetas de la activación molecular:

Eosinófilos en Esputo Inducido: La cuantificación del porcentaje de eosinófilos en el esputo inducido permanece como el método estándar para la detección directa de inflamación eosinofílica bronquial, considerando un umbral de $\geq 3\%$ como criterio diagnóstico relevante. Molecularmente, esta elevada presencia de eosinófilos refleja un reclutamiento promovido por quimiocinas como la eotaxina (CCL11), cuya expresión es inducida por citocinas tipo 2 (IL-4, IL-13) secretadas por células ILC2 y linfocitos Th2. La prolongación de la supervivencia eosinofílica en el esputo es

atribuida a la acción de IL-5, que inhibe la apoptosis mediante la activación de las vías de señalización JAK/STAT y PI3K/Akt³³.

Eosinófilos en Sangre Periférica: El recuento de eosinófilos circulantes constituye una herramienta accesible y de amplia aplicación clínica. Aunque no refleja directamente la inflamación bronquial, niveles elevados de eosinófilos sugieren la presencia de inflamación sistémica de tipo 2, correlacionándose con la eosinofilia en vías aéreas. Generalmente, un recuento $\geq 150-300$ células/ μL es considerado indicativo. A nivel molecular, la producción de IL-5 tanto local como sistémica estimula la eosinopoyesis medular y la liberación subsecuente de eosinófilos al torrente sanguíneo³³.

Fracción Exhalada de Óxido Nítrico (FeNO): La medición de FeNO constituye un biomarcador no invasivo que refleja el estado inflamatorio de tipo 2 en las vías aéreas. La IL-13, molécula central en la patogénesis del asma eosinofílica, induce la expresión de la óxido nítrico sintasa inducible (iNOS) en células epiteliales bronquiales, incrementando la producción de NO exhalado. Valores de FeNO superiores a 40-50 partes por billón (ppb) son altamente sugestivos de inflamación eosinofílica activa y son incorporados en diversas guías diagnósticas de AEG²⁹.

Biopsia Bronquial: El análisis histológico de muestras obtenidas por broncoscopia permite visualizar infiltrados eosinofílicos significativos en la mucosa de las vías respiratorias. Un número elevado de eosinófilos en tejido bronquial proporciona evidencia directa de inflamación eosinofílica. A nivel molecular, la sobreexpresión de moléculas de adhesión endotelial como VCAM-1, inducida por IL-4 e IL-13, facilita el tránsito de eosinófilos desde la circulación hacia el tejido bronquial²⁷.

- **Exclusión de Otros Diagnósticos**

Resulta indispensable descartar patologías que puedan imitar las manifestaciones clínicas del asma severa o que se asocien a eosinofilia, tales como la aspergilosis broncopulmonar alérgica (ABPA), la granulomatosis eosinofílica con poliangeítis (EGPA) y otras entidades de afectación pulmonar eosinofílica. La precisión diagnóstica requiere de una evaluación clínica minuciosa, análisis serológicos

específicos (determinación de IgE total y específica, anticuerpos anti-PR3 y anti-MPO) y estudios de imagen como radiografía o tomografía computarizada de tórax; en algunos casos, la obtención de biopsias de tejidos extrapulmonares resulta necesaria para confirmar el diagnóstico diferencial¹.

7.4.5 Pruebas complementarias.

La identificación y caracterización precisa del asma eosinofílica grave (AEG) se ha visto profundamente enriquecida mediante el empleo de pruebas complementarias avanzadas que, más allá de los parámetros clínicos básicos y de la cuantificación de la eosinofilia, aportan una comprensión profunda de los procesos inmunológicos subyacentes y de la compleja heterogeneidad de esta entidad patológica¹. Estas metodologías, sustentadas en el análisis de biomarcadores moleculares específicos, permiten una estratificación más precisa de los pacientes, optimizan la predicción de la respuesta a terapias biológicas dirigidas y favorecen un enfoque terapéutico personalizado.

- **Niveles de Inmunoglobulina E.**

La inmunoglobulina E (IgE) constituye un mediador central en la fisiopatología del asma alérgica, fenotipo que puede coexistir o solaparse con el asma eosinofílica grave. La cuantificación de los niveles séricos de IgE total, así como la detección de IgE específica contra aeroalérgenos relevantes (como ácaros del polvo, pólenes, epitelios de animales y hongos), representa una herramienta complementaria esencial en la caracterización inmunológica de la AEG²⁸.

IgE Total: Valores elevados de IgE total en plasma pueden indicar una predisposición atópica significativa, lo que sugiere una potencial respuesta favorable a agentes terapéuticos anti-IgE, como el omalizumab, en individuos con AEG asociada a sensibilización alérgica. Desde una perspectiva molecular, la sobreproducción de IgE es consecuencia de la activación de la respuesta inmunitaria tipo 2 (T2), mediada predominantemente por las citocinas IL-4 e IL-13, que inducen el cambio de isotipo en los linfocitos B hacia la síntesis de IgE específica³.

IgE Específica: La confirmación de sensibilización a alérgenos específicos mediante pruebas cutáneas de hipersensibilidad inmediata o ensayos serológicos (como el método CAP-RAST) corrobora el diagnóstico de atopia concomitante. A nivel molecular, la interacción entre el alérgeno y la IgE ligada al receptor de alta afinidad FcεRI en mastocitos y basófilos desencadena la liberación masiva de mediadores inflamatorios, contribuyendo a la exacerbación de la inflamación de las vías aéreas³.

- **Periostina como biomarcador de remodelación e inflamación tipo 2**

La periostina, proteína matricelular inducida en respuesta a estímulos de IL-13, ha emergido como un biomarcador relevante de inflamación tipo 2 y remodelación de las vías respiratorias en el asma severo, particularmente en su fenotipo eosinofílico.³⁴

Bases Moleculares: La unión de IL-13 a su receptor específico en células epiteliales y fibroblastos desencadena cascadas de señalización intracelular que culminan en la transcripción y secreción de periostina. Esta molécula actúa mediante su interacción con integrinas $\alpha\beta3$ y $\alpha\beta5$, promoviendo procesos de fibrosis, hipertrofia del músculo liso bronquial, hiperreactividad y aumento de la producción de moco³⁴.

Aplicabilidad Clínica: Concentraciones séricas elevadas de periostina podrían identificar subgrupos de pacientes con AEG con alta probabilidad de responder a terapias dirigidas contra la vía IL-13, tales como lebrikizumab o tralokinumab³². No obstante, su papel definitivo como biomarcador predictivo de respuesta terapéutica permanece en evaluación en estudios clínicos actuales.

7.4.5.3 Medición de la fracción exhalada de óxido nítrico (FeNO)

La cuantificación de la fracción exhalada de óxido nítrico (FeNO) se consolida como un método no invasivo para inferir la intensidad de la inflamación tipo 2 en las vías aéreas, constituyendo un indicador útil en la evaluación de la AEG.

Las citocinas IL-4 e IL-13 inducen la expresión de la isoforma inducible de la óxido nítrico sintasa (iNOS) en las células epiteliales bronquiales, elevando la producción local de óxido nítrico (NO). La concentración elevada de NO en el aire exhalado refleja una activación inflamatoria de tipo 2 en las vías respiratorias, asociada

a eosinofilia subyacente y disfunción epitelial. Valores elevados de FeNO sugieren inflamación eosinofílica activa y pueden orientar la indicación de terapias biológicas que bloquean las vías de IL-4/IL-13, facilitando así una selección terapéutica más dirigida²⁶.

- **Biomarcadores emergentes y análisis ómicos**

La investigación traslacional reciente ha identificado varios biomarcadores emergentes, cuyo análisis puede ofrecer nuevas perspectivas para la caracterización molecular del asma eosinofílica grave.

ST2 Soluble (sST2): ST2, receptor de IL-33, actúa como un regulador clave de la activación de células linfoides innatas tipo 2 (ILC2). El incremento de sST2 sérico refleja la activación de la vía de IL-33 y sugiere una inflamación T2 intensificada, correlacionándose con la severidad clínica del asma³⁵.

CCL17 (TARC) y CCL26 (Eotaxina-3): Estas quimiocinas, inducidas por citocinas tipo 2, participan en el reclutamiento de células T y eosinófilos hacia el entorno inflamatorio bronquial. Niveles elevados de CCL17 y CCL26 en suero o esputo se han relacionado con la gravedad del asma y la carga inflamatoria eosinofílica²⁸.

Aplicaciones de Análisis Ómicos: Las aproximaciones basadas en transcriptómica, proteómica y metabolómica de muestras biológicas han comenzado a revelar firmas moleculares complejas asociadas a distintos endotipos de AEG³⁵. Estos hallazgos podrían permitir la identificación de nuevos biomarcadores de diagnóstico y de predicción de respuesta terapéutica, allanando el camino hacia estrategias de medicina de precisión.

7.4.6 Relación de asma eosinofílica con otras alergias.

El asma eosinofílica comparte una base inmunológica común con diversas enfermedades alérgicas, fundamentalmente la inflamación de tipo 2 mediada por citocinas como la IL-4, IL-5 y IL-13, y la infiltración eosinofílica en los tejidos diana. La coexistencia de AE con rinitis alérgica, dermatitis atópica y esofagitis eosinofílica resalta la importancia de una evaluación integral del paciente alérgico. Comprender los mecanismos moleculares compartidos y específicos de cada enfermedad es crucial

para un manejo clínico optimizado y el desarrollo de terapias dirigidas que puedan abordar múltiples manifestaciones alérgicas en un mismo individuo³⁵. La investigación continua busca identificar biomarcadores que permitan predecir la progresión de la marcha atópica y desarrollar estrategias preventivas tempranas Asma eosinofílica y rinitis alérgica.

- **Asma eosinofílica y rinitis alérgica.**

La rinitis alérgica (RA) y la AE comparten mecanismos inmunológicos similares, respaldando el concepto de "una vía aérea, una enfermedad". La exposición a alérgenos inhalados activa células dendríticas que inducen la diferenciación de células Th2, las cuales migran a las mucosas respiratorias y liberan citocinas T2. La IL-4 estimula el cambio de isotipo a IgE en linfocitos B, mientras que la IL-5 es esencial para el reclutamiento y supervivencia de eosinófilos. La IL-13 contribuye a la hipersecreción de moco y la hiperreactividad de las vías aéreas. La presencia de eosinófilos activados libera mediadores inflamatorios como la proteína básica principal (MBP) y la proteína catiónica del eosinófilo (ECP), que dañan el epitelio y exacerbaban los síntomas³². Estudios recientes indican una inflamación sistémica de eosinófilos compartida en pacientes con AE y RA, aunque las manifestaciones clínicas dependen del sitio predominante de la inflamación.

- **Asma eosinofílica y dermatitis atópica**

La dermatitis atópica (DA) es una enfermedad inflamatoria crónica de la piel caracterizada por una respuesta inmunitaria de tipo 2. La asociación entre AE y DA es común y se considera parte de la "marcha atópica", que describe la progresión de enfermedades alérgicas desde la infancia. En la DA, la activación aberrante de células Th2 conduce a una sobreproducción de IL-4, IL-13 y, en fases crónicas, IL-5 e IL-22. Estas citocinas contribuyen a la disfunción de la barrera cutánea, la producción de IgE y la infiltración de células inflamatorias, incluidos eosinófilos. Además, alarminas epiteliales como la IL-33 y el TSLP, liberadas por la piel dañada, pueden entrar en la circulación y promover la inflamación de tipo 2 en las vías aéreas, facilitando el desarrollo de AE en individuos susceptibles³⁶.

- **Asma eosinofílica y esofagitis eosinofílica**

La esofagitis eosinofílica (EoE) es una enfermedad inflamatoria crónica del esófago caracterizada por una infiltración densa de eosinófilos en la mucosa esofágica, impulsada por una respuesta inmunitaria de tipo 2 a alérgenos alimentarios y/o ambientales. La comorbilidad de AE y EoE es cada vez más reconocida. Ambas enfermedades comparten la implicación central de la inflamación de tipo 2 y la infiltración eosinofílica. Las citocinas T2, particularmente la IL-5, juegan un papel crucial en el reclutamiento y supervivencia de eosinófilos tanto en el esófago como en las vías aéreas. Además, la IL-13 se ha implicado en la remodelación tisular observada en ambas enfermedades¹⁹. La sensibilización alérgica mediada por IgE también puede contribuir a la patogénesis de ambas entidades en algunos pacientes. La presencia de eosinofilia en múltiples órganos sugiere una disregulación sistémica de la respuesta inmunitaria de tipo 2.

- **Asma eosinofílica y otras enfermedades alérgicas.**

Además de las asociaciones mencionadas, la AE puede coexistir con otras enfermedades alérgicas como la urticaria crónica espontánea (UCE) y la poliposis nasosinusal (PNS). En la UCE, aunque los mastocitos son las células efectoras primarias, un subgrupo de pacientes presenta una inflamación de tipo 2 con eosinofilia y niveles elevados de IgE. La PNS, especialmente la de inicio tardío, a menudo se asocia con asma severa y eosinofilia, compartiendo mecanismos inflamatorios de tipo 2³².

7.5 Capítulo 5: Fármacos biológicos.

7.5.1 Antecedentes históricos de los fármacos biológicos.

La trayectoria histórica de los agentes terapéuticos biológicos representa una evolución fundamental en la medicina moderna, abarcando desde las primeras observaciones empíricas de la inmunización en el siglo XVIII hasta el advenimiento de terapias avanzadas basadas en ingeniería genética y celular en el siglo XXI³⁷. Este proceso ha estado delineado por hitos científicos cruciales y progresos tecnológicos

de carácter disruptivo, que han transformado el abordaje terapéutico de múltiples patologías, especialmente aquellas refractarias a tratamientos convencionales.

Los inicios de la terapia biológica se sitúan a finales del siglo XVIII con los trabajos pioneros de Edward Jenner, quien, mediante la inoculación de material proveniente del virus de la vaccinia, estableció el principio de inmunización profiláctica frente a la viruela. Posteriormente, a finales del siglo XIX, el desarrollo de antitoxinas para difteria y tétanos demostró la capacidad de los anticuerpos generados en organismos inmunizados para neutralizar toxinas específicas, introduciendo el concepto de inmunoterapia pasiva.

El aislamiento de la insulina en las primeras décadas del siglo XX para el manejo de la diabetes mellitus tipo 1 constituyó un avance paradigmático, evidenciando el potencial terapéutico de proteínas endógenas y estableciendo las bases para la terapia de reemplazo hormonal. A mediados del siglo XX, la purificación y síntesis de otras hormonas peptídicas y factores de crecimiento expandieron el espectro de indicaciones de las proteínas terapéuticas a diversas condiciones endocrinas y de deficiencia molecular³⁷.

La auténtica revolución de los fármacos biológicos emergió en la década de 1970 con el desarrollo de la tecnología de ADN recombinante. Este avance permitió la producción controlada de proteínas humanas recombinantes en sistemas celulares genéticamente modificados, eliminando las restricciones impuestas por las fuentes naturales. Paralelamente, Köhler y Milstein desarrollaron la tecnología de hibridomas, dando origen a los anticuerpos monoclonales (mAbs), una innovación que transformó el paradigma terapéutico al permitir la producción de inmunoglobulinas específicas contra antígenos definidos, abriendo nuevas posibilidades en oncología, enfermedades autoinmunes e infecciosas³⁸.

Asimismo, las terapias basadas en citoquinas, como el interferón alfa y la interleucina-2, se incorporaron a la práctica clínica en las décadas de 1980 y 1990, aunque su utilidad fue limitada por su perfil de toxicidad relacionado con su actividad biológica pleiotrópica. En el periodo post-2020, el desarrollo de agentes biológicos ha experimentado una aceleración exponencial, impulsada por avances en ingeniería

molecular³⁸. La generación de anticuerpos monoclonales biespecíficos y multiespecíficos ha optimizado la capacidad de direccionamiento terapéutico hacia múltiples dianas moleculares, incrementando la eficacia y reduciendo la probabilidad de resistencia terapéutica.

Además, la modificación de la estructura de los anticuerpos para optimizar sus propiedades farmacocinéticas ha mejorado su duración de acción y su distribución tisular. Las terapias celulares y génicas han emergido como un pilar fundamental en el tratamiento de enfermedades complejas³⁸. Las terapias con células T modificadas con receptores de antígenos quiméricos (CAR-T) han demostrado una eficacia clínica sobresaliente en neoplasias hematológicas refractarias, con investigación activa dirigida a expandir su uso en tumores sólidos y patologías no oncológicas.

La terapia génica in vivo, mediante la inserción de material genético terapéutico directamente en el organismo, ha alcanzado hitos relevantes en enfermedades huérfanas y se proyecta como una alternativa viable para enfermedades de mayor prevalencia³⁷. La edición génica, particularmente a través de tecnologías basadas en CRISPR-Cas9, abre la posibilidad de corregir de forma precisa alteraciones genéticas subyacentes. Paralelamente, el desarrollo de oligonucleótidos terapéuticos, incluyendo los antisentido (ASO) y los ARN de interferencia (ARNi), ha avanzado mediante innovaciones químicas que mejoran su estabilidad, especificidad de acción y eficiencia de entrega, ampliando su aplicabilidad clínica en patologías de base genética y otras enfermedades crónicas.

El surgimiento de biosimilares, versiones altamente comparables de agentes biológicos originales, ha favorecido la expansión del acceso a terapias biológicas avanzadas, promoviendo la sostenibilidad de los sistemas de salud mediante la reducción de los costos terapéuticos.

Actualmente, los agentes biológicos han ampliado su espectro de aplicación hacia patologías inflamatorias crónicas como el asma, en especial en sus variantes moderadas a severas refractarias al tratamiento convencional. Terapias dirigidas contra moléculas clave de la inflamación de tipo 2, como los anticuerpos monoclonales anti-IL-5 (mepolizumab, reslizumab), anti-IL-4/IL-13 (dupilumab), y anti-IgE

(omalizumab), han revolucionado el manejo del asma eosinofílica y otras variantes alérgicas, mejorando significativamente los desenlaces clínicos, reduciendo las exacerbaciones, disminuyendo la necesidad de corticosteroides sistémicos y mejorando la calidad de vida de los pacientes³⁸.

La implementación de biomarcadores específicos ha permitido una selección más precisa de los pacientes candidatos a estas terapias, optimizando la personalización del tratamiento. Finalmente, el descubrimiento y la innovación en el desarrollo de agentes biológicos se están beneficiando enormemente de la integración de nuevas herramientas tecnológicas como la inteligencia artificial, el aprendizaje automático y las plataformas de cribado de alto rendimiento, que aceleran la identificación de dianas moleculares, el diseño de moléculas terapéuticas y la optimización de candidatos⁶⁰.

7.5.2 Definición.

Los fármacos biológicos, también denominados productos bioterapéuticos o biofármacos, representan una clase farmacológica de creciente protagonismo, caracterizada por su elevada complejidad estructural, origen biológico y métodos de producción inherentemente distintos a los de los medicamentos de molécula pequeña. Conceptualmente, se definen como moléculas o sistemas terapéuticos obtenidos a partir de organismos vivos, ya sean microorganismos, células animales o humanas, o de derivados de estos, mediante la aplicación de biotecnologías avanzadas que incluyen ingeniería genética, cultivo celular controlado y tecnologías recombinantes de ADN³⁹.

A diferencia de las entidades químicas clásicas, cuya síntesis obedece a procesos reproducibles de química orgánica y cuyas estructuras son fácilmente caracterizables mediante técnicas convencionales, los biofármacos presentan arquitecturas macromoleculares de alta heterogeneidad, usualmente superiores al rango de 10^3 a 10^6 Daltons⁴². Esta complejidad no solo afecta su conformación tridimensional, determinante crítica de su actividad biológica, sino también introduce desafíos intrínsecos en su manufactura, control de calidad, inmunogenicidad y regulación.

Su producción exige procedimientos altamente controlados que integran fases de ingeniería genética, fermentación o cultivo celular, purificación multi-etapa, y validaciones exhaustivas mediante tecnologías analíticas de alto rendimiento, como espectrometría de masas de alta resolución, resonancia magnética nuclear y métodos biofísicos avanzados para la evaluación de agregados y variantes estructurales. La categoría terapéutica de los fármacos biológicos abarca un espectro extenso de agentes, incluyendo proteínas recombinantes tales como anticuerpos monoclonales, hormonas humanas recombinantes (insulina, hormona de crecimiento), factores de coagulación, citoquinas (interferones, interleucinas) ³⁹.

Además de terapias génicas basadas en vectores virales o no virales, oligonucleótidos de interferencia (ARNi) y terapias celulares avanzadas como las células T receptoras de antígeno quimérico (CAR-T). De manera adicional, los productos derivados de plasma humano, como inmunoglobulinas y factores antihemofílicos, se integran en este grupo, aunque su producción depende de la recolección y procesamiento de fuentes humanas.

Clínicamente, los fármacos biológicos han redefinido el abordaje terapéutico de patologías altamente complejas y de manejo históricamente limitado, como las enfermedades autoinmunitarias (artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico), las enfermedades inflamatorias crónicas (enfermedad de Crohn, psoriasis), múltiples tipos de neoplasias sólidas y hematológicas, así como enfermedades metabólicas y genéticas raras³⁹.

En años recientes, su papel en el tratamiento de enfermedades respiratorias ha cobrado especial relevancia, destacándose el uso de anticuerpos monoclonales dirigidos contra dianas inflamatorias específicas (como IL-5, IL-4/IL-13, IgE) en el tratamiento del asma grave no controlado, configurando un nuevo paradigma de terapias personalizadas basadas en endofenotipos biológicos. No obstante, la implementación clínica de los biofármacos también plantea desafíos significativos. La inmunogenicidad, entendida como la capacidad de inducir respuestas inmunes no deseadas, constituye una preocupación central que puede comprometer la eficacia terapéutica y desencadenar efectos adversos graves³⁷.

Además, las complejidades del proceso de manufactura y la sensibilidad de estos productos a condiciones de almacenamiento y manipulación introducen riesgos adicionales que requieren estrategias de farmacovigilancia intensiva y programas de manejo de riesgo postcomercialización³⁹. El advenimiento de biosimilares ha promovido un acceso más amplio a terapias biológicas, estimulando la competencia de mercado y la reducción de costos, aunque ha generado debates regulatorios sobre la intercambiabilidad, extrapolación de indicaciones y equivalencia clínica.

Paralelamente, la convergencia de tecnologías emergentes, como la inteligencia artificial, el modelado molecular predictivo y las plataformas de alto rendimiento para el diseño racional de proteínas, está acelerando la identificación y optimización de nuevos candidatos biológicos, impulsando la evolución hacia biofármacos de próxima generación con farmacocinética optimizada, menores perfiles inmunogénicos y mecanismos de acción multiespecíficos⁴⁰.

En síntesis, los fármacos biológicos constituyen un eje transformador de la medicina moderna, reflejo del avance convergente entre biología molecular, biotecnología industrial y ciencias clínicas. Si bien ofrecen oportunidades terapéuticas sin precedentes para enfermedades previamente intratables, su éxito clínico depende de una comprensión profunda de su biología, de una producción altamente controlada y de una vigilancia permanente de su comportamiento en el entorno real³⁹. La próxima década será testigo de una expansión aún mayor de este campo, impulsada por innovaciones en edición génica, terapias celulares avanzadas y medicina de precisión, que redefinirán los límites del tratamiento personalizado y de la intervención molecular dirigida.

7.5.3 Principales fármacos biológicos.

- **Mepolizumab**

Mepolizumab, conocido comercialmente como Nucala y desarrollado por GlaxoSmithKline, es un anticuerpo monoclonal humanizado que actúa bloqueando la interleucina-5 (IL-5), una proteína clave en la activación de los eosinófilos, células responsables de diversas enfermedades inflamatorias. Su desarrollo comenzó en la década de 1990, y tras varios ensayos clínicos, destacando el estudio DREAM entre

2009 y 2011, demostró su eficacia en el tratamiento del asma eosinofílica severa⁵⁰. Fue aprobado por la FDA en noviembre de 2015 como tratamiento complementario para esta enfermedad, y un mes después recibió la autorización de la Agencia Europea de Medicamentos, posteriormente, su uso fue ampliado para tratar otras patologías como la granulomatosis eosinofílica con poliangéitís en 2017, fue aprobado por la FDA el 12 de septiembre de 2019 para su uso en niños de 6 a 11 años con asma eosinofílica severa. Esta aprobación lo convirtió en el primer biológico autorizado en EE. UU. para tratar esta condición en ese grupo etario el síndrome hipereosinofílico en 2020 y la rinosinusitis crónica con pólipos nasales en 2021⁴⁷.

Mepolizumab representa un avance significativo en la medicina personalizada, ofreciendo una alternativa efectiva para pacientes con enfermedades mediadas por eosinófilos, mejorando notablemente su calidad de vida, es un fármaco biológico que pertenece a la clase de los anticuerpos monoclonales humanizados de isotipo IgG1 kappa. Su producción se realiza mediante tecnología de ADN recombinante en líneas celulares de ovario de hámster chino (Chinese Hamster Ovary, CHO), un sistema ampliamente utilizado por su capacidad de realizar modificaciones postraduccionales humanas esenciales para la funcionalidad biológica del anticuerpo⁴⁰.

Este agente terapéutico ha sido específicamente diseñado para reconocer y unirse con alta afinidad a la interleucina-5 (IL-5) humana, una citocina crucial en la regulación del crecimiento, diferenciación, reclutamiento, activación y supervivencia de los eosinófilos, células efectoras implicadas en la fisiopatología de diversas enfermedades eosinofílicas, incluida el asma eosinofílica grave⁴².

- **Mecanismo de acción.**

Mepolizumab ejerce su actividad biológica bloqueando de forma específica la bioactividad de la IL-5. Se une selectivamente a la forma soluble de esta citocina, impidiendo su interacción con la subunidad alfa (IL-5R α) del receptor de IL-5 localizado en la superficie de los eosinófilos y sus precursores hematopoyéticos. Este bloqueo inhibe la activación de las vías de señalización intracelular mediadas por la IL-5, lo que conlleva una disminución significativa en la producción, migración tisular, activación funcional y prolongación de la supervivencia de los eosinófilos tanto en sangre

periférica como en las vías respiratorias. Como resultado, mepolizumab contribuye a reducir la inflamación eosinofílica característica de determinadas variantes de asma grave, mejorando el control clínico y reduciendo la frecuencia de exacerbaciones⁴⁰.

- **Farmacocinética.**

Tras su administración por vía subcutánea, mepolizumab exhibe una absorción lenta, alcanzándose las concentraciones plasmáticas máximas (C_{max}) aproximadamente entre 5 y 6 días post-inyección. La farmacocinética del fármaco muestra un comportamiento aproximadamente lineal dentro del rango de dosis evaluado (12,5 mg a 250 mg), indicando proporcionalidad dosis-concentración. La administración repetida en intervalos de cuatro semanas conduce a una acumulación moderada, aproximadamente el doble de las concentraciones tras una única dosis, al alcanzar el estado estacionario⁴⁰. Su volumen aparente de distribución oscila entre 55 y 85 mL/kg, lo que sugiere una distribución predominante en los compartimentos vasculares y extravasculares con intercambio limitado.

El metabolismo de mepolizumab se produce por catabolismo proteolítico inespecífico, similar al de las inmunoglobulinas endógenas, y no implica la participación de las enzimas del sistema del citocromo P450, minimizando el riesgo de interacciones farmacológicas. Su semivida terminal promedio es de aproximadamente 20 días, permitiendo una posología de administración mensual⁴⁹. Estudios preclínicos en modelos animales han documentado la capacidad del anticuerpo para cruzar la barrera placentaria, aunque los efectos en el desarrollo fetal humano aún requieren investigación adicional.

- **Indicaciones**

Mepolizumab está aprobado como tratamiento complementario de mantenimiento en pacientes pediátricos a partir de los 6 años de edad, así como en adolescentes y adultos, con diagnóstico confirmado de asma eosinofílica grave que no logran un control adecuado con terapias convencionales, como corticosteroides inhalados de alta dosis combinados con agonistas β 2 de acción prolongada. Su uso

permite una reducción significativa de las exacerbaciones asmáticas y, en ciertos casos, una disminución de la necesidad de corticosteroides sistémicos⁴⁰.

- **Criterios clínicos y biológicos de selección.**

- Edad: Aprobado para niños a partir de los 6 años en muchos países, incluyendo EE.UU. y Europa.
- Diagnóstico confirmado de asma eosinofílica grave: Persistente, mal controlada a pesar del uso de corticosteroides inhalados de alta dosis y otro controlador (ej. LABA).
- Conteo elevado de eosinófilos: ≥ 150 células/ μL en sangre periférica al momento de iniciar o ≥ 300 células/ μL en el año anterior.
- Historial de exacerbaciones: Dos o más exacerbaciones graves en el último año, a pesar del tratamiento estándar.
- Necesidad de corticosteroides orales: Dependencia frecuente o continua de corticoides sistémicos.
- Exclusión de otras causas de mal control: Evaluación de adherencia, técnica inhalatoria, comorbilidades (como rinitis, reflujo, obesidad) ^{1, 51}.

- **Posología.**

La dosificación de mepolizumab varía en función del peso corporal y la edad del paciente:

Niños de 6 a 11 años:

- ≥ 40 kg: 200 mg administrados por vía subcutánea cada 4 semanas.
- < 40 kg: 100 mg administrados por vía subcutánea cada 4 semanas.

Adolescentes y adultos (≥ 12 años):

- 100 mg por vía subcutánea cada 4 semanas⁹.

Mepolizumab está indicado para administración prolongada y continua, debiendo ser administrado inicialmente por un profesional sanitario. Tras entrenamiento adecuado, la autoadministración por el paciente o su cuidador puede ser considerada.

No debe utilizarse como terapia de rescate en situaciones de exacerbación aguda del asma. Además, cualquier reducción en el uso concomitante de corticosteroides debe realizarse de forma paulatina y bajo estrecha supervisión médica, a fin de evitar insuficiencia suprarrenal.

- **Efectos adversos.**

En los ensayos clínicos controlados, los eventos adversos más frecuentemente reportados en pacientes tratados con mepolizumab incluyen:

- Cefalea
- Reacciones locales en el sitio de inyección (eritema, induración, prurito, dolor)
- Pirexia

Otras reacciones adversas menos frecuentes comprenden infecciones del tracto respiratorio superior, infecciones del tracto urinario, faringitis, y episodios de infección por herpes zóster. Asimismo, se han documentado, aunque de forma rara, reacciones de hipersensibilidad sistémica, incluyendo anafilaxia, que requieren la interrupción inmediata del tratamiento y el manejo de urgencia apropiado⁹.

- **Interacciones farmacológicas:**

Mepolizumab presenta un perfil de interacciones clínicas bastante limitado debido a su mecanismo de acción inmunológico y su metabolismo proteico, que no involucra las vías del citocromo P450 hepático, a diferencia de muchos fármacos convencionales⁹. Esto significa que el riesgo de interacciones farmacológicas directas con medicamentos de uso común en pacientes pediátricos es bajo, sin embargo, existen algunas consideraciones importantes a tener en cuenta.

Uso concomitante con corticosteroides: Aunque no existe una interacción farmacológica directa, en muchos casos mepolizumab permite reducir gradualmente la dosis de corticosteroides sistémicos⁵¹. Esta reducción debe hacerse con precaución para evitar recaídas o insuficiencia suprarrenal, especialmente si el paciente ha estado en tratamiento prolongado con esteroides.

Vacunas: Aunque los estudios no han demostrado que mepolizumab interfiera con la respuesta a vacunas inactivadas, se recomienda precaución con las vacunas vivas, ya que, aunque el riesgo es bajo, la inmunomodulación podría alterar la respuesta inmunitaria. En general, se sugiere administrar vacunas antes de iniciar el tratamiento cuando sea posible.

Inmunosupresores o terapias biológicas concomitantes: Aunque no es habitual, si un paciente está en tratamiento con otros inmunomoduladores o biológicos, se debe valorar el riesgo de inmunosupresión combinada y aumentar la vigilancia frente a infecciones oportunistas o efectos inmunológicos no deseados.

Alergias a componentes del producto: Como con cualquier terapia biológica, deben considerarse reacciones de hipersensibilidad a excipientes o al propio anticuerpo, aunque son poco frecuentes⁵¹.

- **Contraindicaciones.**

El uso de mepolizumab está contraindicado en pacientes con antecedentes documentados de hipersensibilidad grave al principio activo o a cualquiera de los excipientes incluidos en la formulación farmacéutica. La evaluación previa de reacciones alérgicas y la monitorización clínica durante las primeras administraciones es fundamental para mitigar riesgos potenciales⁹.

• **Omalizumab**

Omalizumab, comercializado como Xolair y desarrollado por Genentech y Novartis, es un anticuerpo monoclonal humanizado que actúa bloqueando la inmunoglobulina E (IgE), lo que reduce las respuestas alérgicas en enfermedades como el asma y la urticaria. Su desarrollo comenzó en la década de 1990, y fue aprobado por la FDA en junio de 2003 para el tratamiento del asma alérgica persistente moderada a severa en pacientes de 12 años en adelante⁴¹.

En 2014, se amplió su uso para tratar la urticaria crónica espontánea en mayores de 12 años, y en 2016 se autorizó su uso en niños de 6 a 11 años con asma alérgica no controlada. Posteriormente, en 2020 fue aprobado para el tratamiento de la rinosinusitis crónica con pólipos nasales, y en febrero de 2024 se convirtió en el primer

medicamento aprobado para reducir reacciones alérgicas graves a alimentos como cacahuets, leche y huevos en pacientes desde un año de edad. Gracias a estas aprobaciones, omalizumab se ha consolidado como una herramienta terapéutica clave en el manejo de enfermedades alérgicas severas, especialmente en población pediátrica y adultos con necesidades médicas no cubiertas⁴¹.

Es un anticuerpo monoclonal humanizado de clase IgG1 kappa, desarrollado mediante ingeniería genética avanzada. Su producción se lleva a cabo en sistemas celulares derivados de ovario de hámster chino (CHO) utilizando tecnología de ADN recombinante, que permite obtener proteínas de estructura compleja con modificaciones postraduccionales humanas esenciales para su funcionalidad terapéutica⁴¹. La arquitectura molecular de omalizumab ha sido diseñada específicamente para unirse de forma altamente selectiva a la inmunoglobulina E (IgE) libre circulante en el suero humano, interfiriendo de manera crítica en la cascada inflamatoria mediada por IgE, que es característica de diversas patologías alérgicas, incluido el asma alérgico persistente.

- **Mecanismo de acción.**

El efecto farmacológico de omalizumab se fundamenta en su capacidad para unirse al dominio Cε3 de la molécula de IgE, sitio funcional clave para la interacción de esta inmunoglobulina con su receptor de alta afinidad FcεRI, expresado en mastocitos y basófilos, y con el receptor de baja afinidad CD23, localizado en otras células inmunes como las células dendríticas y linfocitos B. Al bloquear esta interacción, omalizumab disminuye significativamente los niveles séricos de IgE libre, lo cual resulta en la reducción de la activación celular mediada por alérgenos y en la atenuación de la liberación de mediadores proinflamatorios como histamina, leucotrienos y prostaglandinas⁴¹.

Asimismo, la disminución sostenida de IgE libre induce una regulación negativa de la expresión de FcεRI en la superficie celular, disminuyendo la sensibilidad del sistema inmunitario frente a estímulos alérgicos y contribuyendo a la estabilización de la respuesta inmunológica.

- **Farmacocinética.**

Tras su administración subcutánea, omalizumab presenta una absorción lenta, alcanzando su concentración máxima plasmática entre los 7 y 8 días posteriores a la inyección. En la población pediátrica de entre 6 y menos de 12 años con asma alérgico, los parámetros farmacocinéticos son comparables a los observados en adultos y adolescentes, indicando una consistencia en su perfil de absorción, distribución y eliminación entre distintos grupos etarios⁴².

La biodisponibilidad absoluta del fármaco tras su administración subcutánea es de aproximadamente el 62%, y su farmacocinética se comporta de manera lineal dentro del rango de dosis terapéuticas recomendadas. Omalizumab es eliminado del organismo a través de la captación por el sistema reticuloendotelial, además de ser catabolizado mediante mecanismos de aclaramiento típicos de la inmunoglobulina G, que incluyen su degradación tras formar complejos inmunes con IgE⁴¹. Su semivida de eliminación sérica promedio es de aproximadamente 26 días, lo que respalda un régimen de administración quincenal o mensual según la necesidad clínica.

- **Indicaciones.**

Omalizumab está indicado como terapia complementaria de mantenimiento en pacientes pediátricos a partir de los 6 años de edad que padecen asma alérgico persistente de moderada a grave. Su indicación es específica para aquellos individuos que presentan una prueba cutánea positiva o una reactividad in vitro demostrable a uno o varios aeroalérgenos perennes, y cuyos síntomas asmáticos no se encuentran adecuadamente controlados mediante corticosteroides inhalados de alta dosis. Adicionalmente, aunque omalizumab ha sido aprobado en adolescentes y adultos para el manejo de otras patologías como urticaria crónica espontánea y rinosinusitis crónica con pólipos nasales, el presente enfoque se limita exclusivamente a su aplicación en el asma alérgico pediátrico⁴¹.

- **Criterios de selección.**

El omalizumab presenta los siguientes criterios clínicos y funcionales:

- Edad: Aprobado para su uso en pacientes pediátricos a partir de los 6 años.

- Diagnóstico de asma alérgica persistente moderada a grave no controlada, a pesar del uso adecuado de corticosteroides inhalados en dosis altas y beta2 agonistas de acción prolongada.
- Exacerbaciones frecuentes (dos o más hospitalizaciones o crisis graves en el último año).
- Sintomatología persistente: dificultad respiratoria, tos nocturna, uso frecuente de medicación de rescate, disminución en la calidad de vida¹.

También se conocen criterios inmunológicos:

- Sensibilización alérgica comprobada mediante pruebas cutáneas o IgE específica positiva frente a aeroalérgenos comunes (como ácaros del polvo, pólenes, epitelio de animales).
- Niveles de IgE total en suero elevados: entre 30 y 1500 UI/mL (los rangos pueden variar levemente según el peso).
- Evidencia de inflamación eosinofílica, aunque omalizumab actúa contra IgE y no directamente sobre IL-5, muchos pacientes con asma alérgica también presentan eosinofilia periférica (>300 eosinófilos/ μ L)^{1,9}.

- **Posología.**

La dosificación de omalizumab en niños de 6 a menos de 12 años se individualiza con base en el peso corporal del paciente (expresado en kilogramos) y en los niveles basales de IgE (expresados en unidades internacionales por mililitro) determinados antes del inicio del tratamiento. La administración puede realizarse cada dos o cada cuatro semanas, conforme a las pautas establecidas en una tabla de dosificación específica provista por el fabricante. Es imperativo realizar un cálculo preciso utilizando dichas guías oficiales para determinar la dosis óptima y la frecuencia de administración en cada caso particular⁹.

Es importante destacar que los niveles séricos de IgE medidos durante el tratamiento con omalizumab no deben ser utilizados para ajustar la dosis, debido a que la presencia del fármaco induce un incremento artificial de los niveles totales de

IgE circulante, producto de la formación de complejos inmunes estables. Además, la dosis debe ajustarse en caso de cambios significativos en el peso corporal del paciente a lo largo del tratamiento. Ver tablas para la determinación de dosis en adolescentes y niños (de 6 a <12 años) ⁴⁸.

Tabla 3. Dosis de omalizumab (miligramos por dosis) administrada por inyección subcutánea cada 4 semanas.

	Peso corporal (kg)									
IgE basal (UI/ml)	>20-	>25-	>30-	>40-	>50-	>60-	>70-	>80-	>90-	>125-
25	25	30	40	50	60	70	80	90	125	150
30-100	75	75	75	150	150	150	150	150	300	300
>100-200	150	150	150	300	300	300	300	300	450	600
>200-300	150	150	225	300	300	450	450	600	600	
>300-400	225	225	300	450	450	450	600	600		
>400-500	225	300	450	450	600	600				
>500-600	300	300	450	600	600					
>600-700	300		450	600						
>700-800										
>800-900					Ver tabla de administración cada 2 semanas.					
>900-1000										

>1000- 1100										
----------------	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

Fuente: Asociación Española de Pediatría, 2020.

Tabla 3. Dosis de omalizumab (miligramos por dosis) administrada por inyección subcutánea cada 2 semanas.

IgE basal (UI/ml)	Peso corporal (kg)									
	>20- 25	>25- 30	>30- 40	>40- 50	>50- 60	>60- 70	>70- 80	>80- 90	>90- 125	>125- 150
30-100	Ver tabla de administración cada 4									
>100- 200	semanas.									
>200- 300										375
>300- 400									450	525
>400- 500							375	375	525	600
>500- 600						375	450	450	600	
>600- 700		225			375	450	450	525		
>700- 800	225	225	300	375	450	450	525	600		
>800- 900	225	225	300	375	450	525	600			
>900- 1000	225	300	375	450	525	600				
>1000- 1100	225	300	375	450	600					

>1100-1200	300	300	450	525	600	NO ADMINISTRAR. No se dispone de datos para la administración de dosis.				
>1200-1300	300	375	450	525						
>1300-1500	300	375	525	600						

Fuente: Asociación Española de Pediatría, 2020.

- Efectos adversos.

Durante los ensayos clínicos en población pediátrica con asma alérgico, los eventos adversos más frecuentemente observados incluyen nasofaringitis, cefalea, pirexia, dolor abdominal superior, faringitis estreptocócica, otitis media, gastroenteritis viral, epistaxis y picaduras de artrópodos. Estos efectos secundarios generalmente fueron de naturaleza leve a moderada, y su incidencia fue comparable a la observada en poblaciones adolescentes y adultas. No obstante, se han reportado reacciones de hipersensibilidad graves, incluyendo anafilaxia, asociadas al uso de omalizumab, aunque su frecuencia es baja⁴¹. Por esta razón, la primera administración, así como las subsiguientes inyecciones, deben ser realizadas bajo estricta supervisión médica en un entorno que permita el manejo inmediato de posibles reacciones adversas de gravedad.

- Interacciones farmacológicas.

Las interacciones clínicas de omalizumab son relativamente limitadas debido a su mecanismo específico como anticuerpo monoclonal dirigido contra la IgE, lo que reduce la probabilidad de interacciones farmacocinéticas clásicas (como con medicamentos metabolizados por el hígado)⁹. Sin embargo, es importante considerar lo siguiente:

Baja probabilidad de interacciones medicamentosas: Omalizumab no afecta ni es afectado significativamente por enzimas hepáticas del citocromo P450, por lo que no suele modificar la concentración de otros fármacos ni viceversa.

Precaución con inmunosupresores: En pacientes que reciben otros inmunomoduladores o inmunosupresores (por ejemplo, corticosteroides sistémicos o fármacos biológicos combinados), el efecto inmunológico puede potenciarse o modificarse, por lo que se requiere monitoreo clínico cercano²⁸.

Vacunas: Se recomienda precaución con vacunas vivas atenuadas durante el tratamiento con omalizumab, debido a posibles alteraciones en la respuesta inmune.

Reacciones alérgicas: Aunque no es una interacción clásica, se debe estar alerta a la posibilidad de anafilaxia o reacciones alérgicas graves tras la administración, especialmente en pacientes con antecedentes de alergias múltiples.

En resumen, omalizumab presenta un perfil bajo de interacciones clínicas directas, pero es fundamental el monitoreo cuando se combina con otros agentes inmunomoduladores y durante la administración de vacunas⁴⁵.

- **Contraindicaciones.**

Omalizumab está formalmente contraindicado en pacientes que presentan antecedentes de hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes presentes en la formulación farmacéutica. Antes de iniciar el tratamiento, es esencial realizar una evaluación exhaustiva de antecedentes alérgicos y sensibilidades conocidas para mitigar el riesgo de eventos adversos graves⁴¹.

• **Dupilumab**

Dupilumab es un anticuerpo monoclonal completamente humano de clase IgG4 que se dirige de manera específica contra la subunidad alfa del receptor de interleucina-4 (IL-4R α). Su producción se realiza a través de tecnología de ADN recombinante en líneas celulares derivadas de ovario de hámster chino (CHO), lo que permite obtener un producto biológico de alta pureza y afinidad funcional. La interacción selectiva de dupilumab con IL-4R α bloquea simultáneamente la señalización mediada por IL-4 y por interleucina-13 (IL-13), dos citocinas fundamentales en la amplificación de la respuesta inflamatoria de tipo 2, la cual se encuentra implicada de forma crucial en la fisiopatología del asma eosinofílica, la dermatitis atópica y otras enfermedades alérgicas⁴².

- **Mecanismo de acción**

El mecanismo de acción de dupilumab se basa en su capacidad para inhibir la vía de señalización conjunta de IL-4 e IL-13 mediante su unión al dominio compartido de IL-4R α , presente en los receptores tipo I (IL-4R α / γ c) y tipo II (IL-4R α /IL-13R α 1). Esta inhibición evita la activación de las cascadas de señalización intracelular que inducen la producción de citocinas proinflamatorias, quimiocinas, inmunoglobulinas E (IgE), y diversas moléculas efectoras que median la inflamación de tipo 2⁴². Como resultado, dupilumab atenúa de manera significativa los procesos inflamatorios que afectan las vías respiratorias, reduciendo la hiperreactividad bronquial, el remodelamiento tisular y la frecuencia de exacerbaciones asmáticas.

- **Farmacocinética.**

La farmacocinética de dupilumab en pacientes pediátricos con diagnóstico de asma moderada a grave, específicamente en el rango etario de 6 a 11 años, ha sido evaluada en el ensayo clínico LIBERTY ASTHMA VOYAGE⁴¹. En este estudio, se implementaron esquemas de dosificación ajustados al peso corporal, administrando 100 mg cada dos semanas en pacientes de hasta 30 kg y 200 mg cada dos semanas en aquellos que superaban dicho umbral.

Las concentraciones séricas de dupilumab alcanzaron el estado estacionario alrededor de la semana 12 de tratamiento, manteniéndose dentro de los intervalos terapéuticos previamente documentados en adultos y adolescentes. La biodisponibilidad tras administración subcutánea se sitúa entre el 61% y 64%, lo que refleja una absorción eficiente para un anticuerpo monoclonal⁴². Dupilumab sigue una vía de catabolismo proteolítico que culmina en la degradación a péptidos pequeños y aminoácidos, similar al metabolismo de las inmunoglobulinas endógenas, y presenta una semivida de eliminación terminal de aproximadamente dos semanas, permitiendo así una dosificación de mantenimiento razonablemente espaciada.

- **Indicaciones**

Dupilumab está aprobado como tratamiento complementario de mantenimiento en pacientes pediátricos a partir de los 6 años de edad que presentan asma de

moderada a grave, particularmente aquellos caracterizados por un fenotipo eosinofílico o que dependen de la administración de corticosteroides sistémicos para el control de sus síntomas. El objetivo principal de su uso es mejorar el control del asma, reducir la frecuencia de exacerbaciones graves y minimizar la necesidad de corticosteroides orales, los cuales están asociados a efectos secundarios importantes en el contexto pediátrico⁹.

- **Criterios de selección.**

Los criterios de selección para el uso de dupilumab en pacientes pediátricos con asma eosinofílica grave generalmente incluyen:

- Edad: Aprobado para niños a partir de 6 años con asma eosinofílica grave o asma con fenotipo tipo 2.
- Asma grave no controlada: Pacientes con síntomas persistentes a pesar de tratamiento con corticosteroides inhalados de dosis altas y otros controladores.
- Elevación de biomarcadores tipo 2: Niveles elevados de eosinófilos en sangre periférica (por ejemplo, >150 células/ μ L) y/o altos niveles de FeNO (fracción exhalada de óxido nítrico).
- Historial de exacerbaciones frecuentes: Al menos una o dos exacerbaciones asmáticas graves en el último año que requirieron tratamiento sistémico o hospitalización.
- Sensibilidad a alérgenos: Puede estar indicado en pacientes con asma tipo 2, incluyendo aquellos con comorbilidades atópicas como dermatitis atópica.
- Respuesta insuficiente a otros tratamientos: Cuando el control no se logra con terapias convencionales, incluidos otros fármacos biológicos⁴⁶.

- **Posología.**

La dosificación de dupilumab en pacientes pediátricos de 6 a 11 años se ajusta en función del peso corporal:

- En pacientes con un peso entre 15 y menos de 30 kilogramos, se recomienda una dosis de 300 mg administrada por vía subcutánea cada cuatro semanas.

- Para pacientes con un peso corporal igual o superior a 30 kilogramos, la pauta consiste en la administración de 200 mg por vía subcutánea cada dos semanas.

En este grupo etario, no se requiere una dosis de carga inicial. El tratamiento está diseñado para ser de larga duración y puede ser administrado tanto por profesionales de la salud como, tras la formación adecuada, por el propio paciente o su cuidador, favoreciendo la continuidad terapéutica en entornos extrahospitalarios⁹.

- **Efectos adversos.**

En los ensayos clínicos desarrollados en población pediátrica de 6 a 11 años con asma, los efectos adversos más frecuentemente reportados asociados a la administración de dupilumab incluyen reacciones locales en el sitio de inyección (eritema, edema, dolor), dolor orofaríngeo, eosinofilia transitoria e infecciones parasitarias por helmintos. Estos eventos fueron generalmente de intensidad leve a moderada y no determinaron la discontinuación del tratamiento en la mayoría de los casos.

El perfil de seguridad observado en la cohorte pediátrica fue consistente con el documentado en adolescentes y adultos, no evidenciándose nuevos riesgos de seguridad⁴². No obstante, se han registrado, aunque de manera infrecuente, reacciones de hipersensibilidad severa, incluyendo anafilaxia, por lo cual se recomienda la monitorización clínica durante las primeras administraciones y la disponibilidad inmediata de medidas terapéuticas de emergencia.

- **Interacciones farmacológicas.**

Corticosteroides: Aunque dupilumab permite reducir gradualmente el uso de corticosteroides, esta retirada debe hacerse de forma cuidadosa. No se han reportado interacciones directas, pero la suspensión rápida de esteroides podría descompensar al paciente si no hay un buen control del asma⁴².

Vacunas vivas atenuadas: No se recomienda administrar vacunas vivas durante el tratamiento con dupilumab, ya que su efecto inmunomodulador podría interferir con la respuesta inmune adecuada.

Otros inmunomoduladores: No hay estudios clínicos suficientes sobre la seguridad del uso concomitante de dupilumab con otros agentes inmunosupresores o biológicos. En general, no se recomienda su combinación⁴¹.

- **Contraindicaciones.**

El uso de dupilumab está contraindicado en individuos con antecedentes conocidos de hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes presentes en la formulación. Una evaluación clínica exhaustiva previa al inicio de la terapia es esencial para identificar posibles factores de riesgo que puedan predisponer a reacciones adversas de naturaleza inmunológica⁴².

7.6 Capítulo 6: Papel de los fármacos biológicos en abordaje terapéutico de asma eosinofílico.

Los fármacos biológicos han transformado el tratamiento del asma eosinofílica grave (AEG), ofreciendo una estrategia terapéutica que modula de manera específica las vías inmunológicas involucradas en la patogénesis de esta enfermedad. La AEG se caracteriza por una inflamación crónica de las vías respiratorias, con un aumento significativo de eosinófilos, lo que provoca exacerbaciones frecuentes, limitación del flujo aéreo y un considerable impacto en la calidad de vida de los pacientes⁴³. En este contexto, los fármacos biológicos, principalmente anticuerpos monoclonales, permiten una modulación precisa de citoquinas y mediadores claves responsables de la inflamación, lo que facilita un control más efectivo de la enfermedad.

7.6.1 Ventajas y desventajas

7.6.1.1 Ventajas: Entre las principales ventajas del empleo de fármacos biológicos podemos mencionar.

- **Reducción de Exacerbaciones:** Los fármacos biológicos han demostrado ser eficaces en la reducción significativa de la frecuencia y gravedad de las exacerbaciones asmáticas en pacientes con AEG, contribuyendo a una mejor estabilidad clínica.

- Mejora del Control Sintomático: Muchos pacientes experimentan una notable mejora en los síntomas diurnos y nocturnos, con una disminución en la dependencia de medicamentos de rescate.
- Mejora en la Función Pulmonar: Si bien los efectos sobre la función pulmonar son modestos, se observa una mejora en parámetros como el Volumen Espiratorio Forzado en el primer segundo (VEF1) en algunos pacientes tratados con fármacos biológicos⁴³.
- Reducción de Corticosteroides Sistémicos: Estos tratamientos permiten en algunos casos reducir o incluso suspender el uso de corticosteroides orales, disminuyendo así los efectos secundarios relacionados con su uso prolongado.
- Mejora de la Calidad de Vida: La mejora de los síntomas y la reducción de exacerbaciones se traduce en una significativa mejora de la calidad de vida de los pacientes.
- Administración Espaciada: La mayoría de los fármacos biológicos requieren administración subcutánea cada 2 a 4 semanas, lo que favorece la adherencia al tratamiento en comparación con regímenes diarios más complejos⁴².

7.6.1.2 Desventajas:

- Costo Elevado: Los fármacos biológicos implican un alto costo, lo que puede representar una carga económica significativa tanto para los sistemas de salud como para los pacientes⁴⁴.
- Reacciones en el Lugar de Inyección: Las reacciones locales en el sitio de inyección, como eritema, hinchazón y dolor, son efectos secundarios comunes de estos tratamientos.
- Posibles Reacciones de Hipersensibilidad: Aunque poco frecuentes, algunos pacientes pueden experimentar reacciones de hipersensibilidad graves, incluyendo anafilaxia, en respuesta a ciertos fármacos biológicos.
- Efectos Adversos Específicos: Los fármacos biológicos presentan perfiles específicos de efectos adversos, que incluyen cefalea, faringitis, fiebre, dolor

abdominal, dermatitis y, en algunos casos, el desarrollo de anticuerpos contra el medicamento⁴³.

- **Requiere Administración Parenteral:** La necesidad de administración subcutánea o intravenosa requiere la participación de profesionales de salud o un adecuado entrenamiento del paciente, lo que puede ser una barrera para algunos.
- **Respuesta Variable:** No todos los pacientes responden igual de bien a los fármacos biológicos, y la identificación de los pacientes que más se beneficiarán sigue siendo un área activa de investigación⁴⁴.

7.6.2 Criterios de selección de pacientes.

La selección adecuada de pacientes para tratamiento con fármacos biológicos es fundamental para maximizar la eficacia de la terapia. Los principales criterios incluyen:

- **Diagnóstico Confirmado de Asma Grave No Controlada:** Pacientes con asma grave no controlada, a pesar del uso adecuado de corticosteroides inhalados y otros controladores, pueden ser candidatos para tratamiento biológico.
- **Fenotipo Eosinofílico:** La presencia de eosinofilia elevada en sangre o esputo es uno de los criterios clave para la selección de pacientes que podrían beneficiarse de fármacos biológicos, especialmente aquellos dirigidos a la vía T2⁹.
- **Historia de Exacerbaciones Frecuentes:** Pacientes con antecedentes de exacerbaciones graves, que requirieron corticosteroides orales o hospitalizaciones, son elegibles para este tratamiento.
- **Biomarcadores de Inflamación Tipo 2 (T2):** Además de la eosinofilia, biomarcadores como la fracción exhalada de óxido nítrico (FeNO) y la sensibilización a alérgenos pueden ser utilizados para identificar a los pacientes adecuados para ciertos fármacos biológicos, como omalizumab y dupilumab.

- Edad del Paciente: La edad mínima para el uso de los fármacos biológicos varía según el medicamento. Algunos como omalizumab y mepolizumab están aprobados para pacientes mayores de 6 años, mientras que otros, como reslizumab, están indicados solo para adultos.
- Niveles de IgE para Omalizumab: Para omalizumab, se requieren niveles específicos de IgE en suero y evidencia de sensibilización a aeroalérgenos para que sea considerado como tratamiento adecuado.⁹

7.6.3 Fármacos biológicos frente a terapia convencional de asma.

La terapia convencional del asma se fundamenta principalmente en el uso de corticosteroides inhalados como antiinflamatorios de mantenimiento y broncodilatadores de acción corta para el alivio sintomático. No obstante, los fármacos biológicos han emergido como una alternativa terapéutica diferenciada, especialmente en el contexto del asma eosinofílica grave. En cuanto al mecanismo de acción, mientras la terapia convencional ejerce un efecto amplio sobre la inflamación y el control de los síntomas, los agentes biológicos actúan de manera específica sobre citoquinas y mediadores inmunológicos que participan en la inflamación de tipo 2, ofreciendo así una modulación más precisa del proceso patológico subyacente².

La vía de administración constituye otra diferencia significativa, dado que los tratamientos convencionales se administran por vía inhalatoria, logrando un efecto local en las vías respiratorias, en tanto que los fármacos biológicos requieren administración subcutánea o intravenosa, lo cual conlleva una acción sistémica⁸. En relación con los efectos adversos, los medicamentos convencionales suelen presentar un perfil de seguridad más favorable, con reacciones adversas generalmente leves; en cambio, los biológicos, aunque bien tolerados en términos generales, pueden provocar efectos secundarios como reacciones locales en el sitio de inyección o, en casos menos frecuentes, reacciones de hipersensibilidad.

Respecto al impacto sobre la patogénesis, los tratamientos convencionales controlan eficazmente la inflamación sin modificar los mecanismos inmunológicos subyacentes, mientras que los biológicos tienen el potencial de alterar la evolución

natural de la enfermedad en aquellos pacientes que responden adecuadamente. El aspecto económico también diferencia notablemente ambas estrategias, ya que los fármacos biológicos suponen un costo considerablemente superior, lo que plantea importantes desafíos para su implementación a gran escala en los sistemas de salud.

Finalmente, en cuanto a sus indicaciones, los fármacos biológicos están reservados para pacientes con asma grave no controlada a pesar de la terapia óptima convencional, mientras que los tratamientos tradicionales se utilizan de manera escalonada en todos los niveles de gravedad del asma²⁶. En conclusión, los fármacos biológicos representan un avance terapéutico crucial en el manejo del asma eosinofílica grave, con la capacidad de mejorar el control de la enfermedad, reducir las exacerbaciones y optimizar la calidad de vida de los pacientes seleccionados, aunque su elevado costo y la necesidad de un seguimiento estricto obligan a una cuidadosa evaluación individualizada para su uso apropiado.

7.7 Capítulo 7: Otros tratamientos no convencionales.

Además de las opciones convencionales y los fármacos biológicos, en los últimos años se han investigado diversas alternativas no convencionales para el tratamiento del asma. Estas opciones varían considerablemente en cuanto a su fundamento científico y al nivel de evidencia que respalda su efectividad. Es importante abordar estos tratamientos con prudencia y siempre bajo supervisión médica, ya que algunos carecen de suficiente respaldo científico o podrían incluso representar riesgos para la salud⁴⁵.

7.7.1 Terapéutica con inmunoglobulinas.

Uno de estos enfoques es la terapia con inmunoglobulinas intravenosas (IGIV), que consiste en la administración de inmunoglobulinas policlonales derivadas de donantes sanos. Esta terapia ha sido explorada principalmente en pacientes asmáticos que presentan deficiencias inmunológicas documentadas o infecciones respiratorias recurrentes, factores que pueden agravar la enfermedad⁴⁵. Se ha planteado la hipótesis de que la IGIV podría mejorar la respuesta inmunitaria, reducir la frecuencia

de infecciones respiratorias y, en consecuencia, disminuir las exacerbaciones del asma.

Algunos estudios preliminares han sugerido beneficios en subgrupos específicos, como mejoras en la calidad de vida y reducción en la necesidad de hospitalizaciones y uso de antibióticos. Sin embargo, los ensayos clínicos más rigurosos no han logrado confirmar de manera consistente estos efectos en la población asmática en general⁴⁶. Actualmente, la terapia con inmunoglobulinas no se considera parte del tratamiento estándar del asma y su utilización queda restringida a casos muy seleccionados de asma grave asociada a inmunodeficiencias, siempre bajo una estricta evaluación clínica

7.7.2 Inmunoterapia alérgica específica.

Otra alternativa investigada es la inmunoterapia alérgica específica (IAE), también conocida como desensibilización. Esta técnica consiste en la administración progresiva de dosis crecientes de alérgenos a los cuales el paciente es sensible, con el objetivo de inducir una tolerancia inmunológica y reducir los síntomas alérgicos, incluidos los del asma. La inmunoterapia puede aplicarse por vía subcutánea, mediante inyecciones, o por vía sublingual, a través de gotas o tabletas⁴⁵. La evidencia científica ha demostrado que la inmunoterapia subcutánea es eficaz no solo para la rinitis alérgica, sino también para ciertos tipos de asma alérgica, mostrando beneficios que pueden mantenerse incluso después de concluir el tratamiento.

En el caso de la inmunoterapia sublingual, aunque también se ha observado eficacia, la evidencia es menos robusta en el asma comparado con la rinitis⁴⁵. En pacientes con sensibilización a alérgenos específicos, como los ácaros del polvo doméstico, la IAE ha mostrado resultados prometedores, incluyendo una disminución de los síntomas asmáticos, reducción de la hiperreactividad bronquial y menor necesidad de medicación.

Además, se ha propuesto que este tratamiento podría modificar la evolución natural de la enfermedad, previniendo nuevas sensibilizaciones y disminuyendo la progresión de la rinitis alérgica hacia asma en niños⁴⁷. Sin embargo, la inmunoterapia

solo está indicada en pacientes con asma leve a moderada que se encuentre bien controlada, y está contraindicada en casos de asma grave no controlada o en pacientes con deterioro significativo de la función pulmonar.

7.7.3 Suplementación dietética.

La suplementación dietética representa otra área de interés en el manejo complementario del asma, aunque la evidencia que respalda su uso es aún limitada y variable. En este contexto, la vitamina D ha captado especial atención, dado que niveles bajos de esta vitamina se han asociado con un mayor riesgo de exacerbaciones asmáticas. Algunos estudios sugieren que su suplementación podría ser beneficiosa en pacientes con deficiencia de vitamina D, especialmente aquellos con asma difícil de tratar¹.

Asimismo, los ácidos grasos omega-3, presentes en pescados y algunas fuentes vegetales, han mostrado potencial para reducir la inflamación relacionada con la exposición a contaminantes del aire interior y disminuir la producción de IgE, aunque su beneficio en pacientes con asma grave tratados con corticosteroides sigue siendo incierto¹⁵. El magnesio, administrado intravenosamente en casos de exacerbaciones severas, también ha sido investigado como suplemento oral debido a sus posibles efectos antiinflamatorios y de mejora de la función pulmonar, pero hasta la fecha los resultados no permiten establecer recomendaciones firmes.

Otros suplementos, como antioxidantes (vitaminas C y E, beta-caroteno, selenio), probióticos, colina y ciertas plantas medicinales como la cúrcuma, el jengibre y la regaliz, han sido objeto de estudio; sin embargo, la evidencia de su efectividad en el tratamiento del asma es escasa, inconsistente o basada en investigaciones preliminares. Además, algunos de estos suplementos podrían causar efectos secundarios o interactuar negativamente con medicamentos convencionales¹⁸.

Por lo tanto, aunque las alternativas no convencionales para el tratamiento del asma ofrecen posibilidades interesantes, su aplicación debe ser cuidadosamente evaluada y no deben reemplazar las terapias convencionales validadas. Es esencial

que cualquier decisión sobre su uso se tome en consulta con profesionales de la salud, asegurando que el manejo del asma siga basado en la mejor evidencia disponible¹.

7.8 Capítulo 8: Análisis, discusión de la monografía médica.

En los últimos años, el tratamiento del asma eosinofílica grave ha experimentado un giro significativo gracias al desarrollo de terapias biológicas dirigidas. Este cambio es especialmente relevante en el contexto pediátrico, donde el control de la enfermedad ha representado históricamente un desafío, debido a la heterogeneidad de la respuesta inflamatoria y las limitaciones terapéuticas en niños. Diversos estudios clínicos han aportado evidencia clave sobre la eficacia y seguridad de fármacos inmunomoduladores como mepolizumab, omalizumab y dupilumab, con resultados prometedores que respaldan su aplicación en la práctica pediátrica.

El estudio DREAM (2012) un ensayo multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo que evaluó el efecto de mepolizumab en pacientes con asma eosinofílica grave no controlada⁵⁰. El estudio concluyó que mepolizumab redujo significativamente las exacerbaciones, sentando las bases del enfoque inmunológico actual. En el estudio NCT02377427, se trasladó esta línea de investigación al ámbito pediátrico evaluó la seguridad, farmacocinética y eficacia de mepolizumab en niños de 6 a 11 años con asma eosinofílica grave⁵¹. Los resultados indicaron una reducción clínica importante de las exacerbaciones y una buena tolerabilidad del fármaco, validando así su uso en pacientes pediátricos con características similares a las del estudio DREAM.

Por su parte, el estudio ICATA (Inner-City Anti-IgE Therapy for Asthma) abordó la efectividad de omalizumab en niños y adolescentes de 6 a 20 años con asma alérgica mal controlada, demostró que la terapia anti-IgE redujo notablemente las exacerbaciones y mejoró el control del asma, incluso en condiciones de alta exposición a alérgenos, lo que sugiere su gran aplicabilidad en contextos clínicos complejos⁵². El ensayo VOYAGE (NCT02948959) exploró el uso de dupilumab en niños de 6 a 11 años con asma moderada a grave, este mostró un beneficio clínico claro en pacientes pediátricos con inflamación tipo 2, ampliando las opciones terapéuticas en esta población⁵³.

La autora indica que estos cuatro estudios reflejan un cambio paradigmático en el manejo del asma eosinofílica grave. Si bien el DREAM proporcionó el marco teórico y clínico para el uso de anti-IL-5, el NCT02377427 lo adaptó exitosamente a la pediatría. ICATA y VOYAGE, por su parte, validaron el rol de los anticuerpos monoclonales dirigidos a IgE e IL-4/13, respectivamente, ampliando las posibilidades terapéuticas. Estos avances han permitido describir el uso de fármacos biológicos de forma eficaz, proporcionando una terapéutica personalizada, basada en biomarcadores y fenotipos, que optimiza los resultados clínicos y mejora la calidad de vida de los niños con formas graves de asma.

El manejo del asma eosinofílica grave en pacientes pediátricos ha sido transformado por la introducción de estos fármacos biológicos los cuales intervienen directamente en las vías inmunológicas responsables de la inflamación eosinofílica. Estos tratamientos inmunomoduladores han permitido modificar patrones inmunológicos subyacentes, reduciendo significativamente la carga eosinofílica en el tejido pulmonar. El estudio NCT03562195 evaluó el efecto de mepolizumab en 35 niños de entre 6 y 11 años con asma eosinofílica grave, el estudio documentó una reducción sostenida de los niveles de eosinófilos en sangre periférica, la inmunomodulación directa de IL-5 resultó en una disminución significativa de la inflamación eosinofílica sin comprometer la función inmunológica general⁵⁴.

El estudio ICATA demostró que el tratamiento redujo significativamente los niveles de IgE funcionales y disminuyó la activación de células efectoras, traduciéndose en menor liberación de citocinas como IL-4 e IL-13, que perpetúan la respuesta eosinofílica. Los pacientes tratados tuvieron menos hospitalizaciones y visitas a emergencias, y una mejoría clínica mantenida⁵².

La autora documenta mediante estos estudios que los fármacos biológicos actúan profundamente sobre los mecanismos inmunológicos que sustentan la inflamación eosinofílica. Mepolizumab ataca el eje IL-5-eosinófilo de manera directa, mientras que dupilumab interrumpe un nodo más amplio de citoquinas tipo 2 (IL-4/IL-13), y omalizumab modula la sensibilización alérgica mediante neutralización de IgE. Cada uno ofrece una vía diferente para controlar una misma fisiopatología, permitiendo la

personalización del tratamiento según el perfil inmunológico del niño. Esta precisión terapéutica representa un avance fundamental en el abordaje del asma grave pediátrica, al transformar la terapéutica en una intervención inmunológica estratégica con beneficios sostenidos.

En los últimos años, diversos estudios han evaluado el uso de fármacos biológicos en población pediátrica con asma eosinofílica grave, estableciendo criterios específicos de selección basados en biomarcadores inflamatorios y características clínicas. Entre ellos, el estudio MUPPITS-2, los criterios de inclusión requerían al menos dos exacerbaciones en el año anterior y un recuento de eosinófilos en sangre ≥ 150 células/ μL . Los resultados mostraron una reducción del 27% en las exacerbaciones, aunque no se observaron mejoras significativas en la función pulmonar⁵⁵.

En un estudio complementario que incluyó adolescentes (MENSA), los criterios fueron similares, pero con un umbral de eosinofilia más amplio (≥ 150 células/ μL en el momento del cribado o ≥ 300 en los últimos 12 meses), observándose una reducción del 47–53% en las exacerbaciones y una mejora en la calidad de vida, consolidando el papel de mepolizumab como un tratamiento efectivo en casos seleccionados⁵⁴.

En cuanto a omalizumab, un meta-análisis de ensayos clínicos aleatorizados en población pediátrica y adolescente con asma alérgica moderada a grave identificó como criterios clave la edad (menores de 18 años), niveles séricos de IgE entre 30 y 1300 UI/mL y sensibilización comprobada a alérgenos perennes. En estos estudios, omalizumab redujo significativamente las exacerbaciones, el uso de corticosteroides y mejoró el control clínico del asma⁵⁶.

Para el caso de dupilumab, el estudio VOYAGE fue fundamental para establecer su uso en niños de 6 a 11 años con asma moderada a grave no controlada, con presencia de inflamación tipo 2 (eosinófilos ≥ 150 células/ μL o FeNO ≥ 20 ppb). Este estudio demostró una reducción del 59.3% en la tasa anualizada de exacerbaciones, junto con mejoras notables en la función pulmonar⁵³. Un estudio complementario realizado en población pediátrica china (6 a 14 años) incluyó criterios similares, pero con un umbral más elevado para eosinofilia (≥ 300 células/ μL) y también reportó

resultados positivos en la reducción de exacerbaciones y mejora de biomarcadores de inflamación¹⁴.

Según la autora en conjunto, estos estudios subrayan la importancia de una selección individualizada del tratamiento biológico en pediatría. Mientras que mepolizumab requiere recuentos elevados de eosinófilos y antecedentes de exacerbaciones frecuentes, teniendo mejores resultados al aumentar el umbral de eosinofilia, omalizumab se dirige a pacientes con perfil alérgico bien definido y niveles elevados de IgE. Por su parte, dupilumab parece ser útil en un espectro más amplio de inflamación tipo 2, incluso en ausencia de sensibilización alérgica evidente. En términos comparativos, dupilumab ha mostrado el mayor impacto en la reducción de exacerbaciones en niños con biomarcadores altos de inflamación tipo 2, mientras que omalizumab ha sido especialmente eficaz en casos de asma alérgica persistente. Estos hallazgos refuerzan la necesidad de una evaluación detallada de biomarcadores y antecedentes clínicos para optimizar el uso de terapias biológicas en niños con asma eosinofílica grave.

La implementación de los fármacos biológicos ha requerido una evaluación cuidadosa no solo de su eficacia, sino también de su perfil de seguridad, especialmente en poblaciones vulnerables como la pediátrica. En este contexto, resulta fundamental analizar los efectos adversos reportados en ensayos clínicos reales, así como las interacciones farmacológicas y las consideraciones particulares que deben tenerse en cuenta al utilizar mepolizumab, omalizumab y dupilumab en niños.

Omalizumab ha sido evaluado en múltiples estudios clínicos en niños con asma alérgica moderada a grave. Un análisis combinado de dos estudios controlados con placebo en niños de 6 a <12 años mostró que los eventos adversos más comunes fueron nasofaringitis, infecciones del tracto respiratorio superior y dolor de cabeza. La incidencia de eventos adversos graves fue menor en el grupo de omalizumab (3.4%) en comparación con el grupo placebo (6.6%)⁵⁶. No se reportaron muertes relacionadas con el tratamiento.

En el estudio ICATA, se reportaron siete casos de anafilaxia: seis en el grupo placebo y uno en el grupo de omalizumab. No se identificaron casos de malignidad relacionados con el tratamiento⁵². En cuanto a las interacciones farmacológicas, omalizumab no presenta interacciones significativas con otros medicamentos. Sin embargo, se recomienda monitorear a los pacientes por posibles reacciones alérgicas y ajustar el tratamiento según sea necesario.

Un ensayo clínico de fase III realizado en China evaluó la eficacia y seguridad de mepolizumab en pacientes con asma grave. Los resultados mostraron que los eventos adversos más frecuentes en el grupo tratado con mepolizumab fueron infecciones del tracto respiratorio superior (40.9%), nasofaringitis (16.8%) y dolor de cabeza (5.4%). Los eventos adversos graves fueron menos comunes en el grupo de mepolizumab (12.1%) en comparación con el grupo placebo (16.6%). No se reportaron casos de anafilaxia ni reacciones sistémicas graves relacionadas con el tratamiento⁵⁸. En cuanto a las interacciones farmacológicas, no se identificaron interacciones significativas en este estudio.

El estudio VOYAGE evaluó la eficacia y seguridad de dupilumab en niños de 6 a 11 años. Los eventos adversos más comunes en el grupo de dupilumab incluyeron eritema en el sitio de inyección (13%), infecciones virales del tracto respiratorio superior (12%) y eosinofilia (6%). Se reportaron infecciones por helmintos en el 2.2%⁵³ de los pacientes tratados con dupilumab, siendo la mayoría casos de enterobiasis. Estas infecciones fueron leves y se resolvieron con tratamiento antiparasitario sin necesidad de discontinuar dupilumab.

En cuanto a las interacciones farmacológicas, dupilumab puede afectar la actividad de las enzimas del citocromo P450, lo que podría alterar el metabolismo de ciertos medicamentos. Se ha observado un aumento del 29% en el área bajo la curva (AUC) de metoprolol cuando se administra concomitantemente con dupilumab⁵⁹. Además, no se recomienda la administración de vacunas vivas durante el tratamiento con dupilumab.

La autora indica en base a los estudios analizados a lo largo de la presente monografía, que los fármacos biológicos mepolizumab, omalizumab y dupilumab han

demostrado perfiles de seguridad aceptables en pacientes pediátricos con asma eosinofílica grave. Los eventos adversos más comunes son leves a moderados y similares a los observados en adultos. Sin embargo, es esencial considerar las posibles interacciones farmacológicas y monitorear a los pacientes por reacciones adversas, en este sentido, dupilumab ha mostrado ser generalmente bien tolerado, pero puede aumentar la incidencia de conjuntivitis en algunos pacientes. Por su parte, mepolizumab y omalizumab, aunque seguros, requieren una evaluación previa de antecedentes alérgicos y un seguimiento de marcadores inmunológicos.

Por tanto, la decisión de iniciar terapia biológica debe ser personalizada, considerando no solo la eficacia clínica, sino también los factores individuales de riesgo, historia médica, y la posibilidad de interacciones con otros medicamentos. La implementación de protocolos de seguimiento regular y educación familiar resulta clave para optimizar la seguridad terapéutica y minimizar complicaciones en el tratamiento a largo plazo.

8. Conclusiones

- 8.1** Los fármacos biológicos mepolizumab, omalizumab y dupilumab representan una opción terapéutica efectiva y segura para el tratamiento inmunomodulador del asma eosinofílica grave en pacientes pediátricos. Estos agentes actúan sobre vías inmunológicas específicas, reduciendo la inflamación tipo 2 y la carga eosinofílica, mejorando el control de los síntomas y disminuyendo las exacerbaciones.
- 8.2** La inmunomodulación con fármacos biológicos en el asma eosinofílica grave pediátrica actúa bloqueando de manera específica rutas clave de la inflamación tipo 2. Mepolizumab inhibe la señalización de IL-5, reduciendo la maduración y supervivencia de eosinófilos; omalizumab neutraliza la IgE, previniendo la activación de mastocitos y basófilos; mientras que dupilumab bloquea la vía compartida de IL-4/IL-13, disminuyendo la respuesta inflamatoria general. Estos mecanismos permiten una disminución sostenida de eosinófilos en sangre y tejido, con la consecuente mejora clínica.
- 8.3** Entre los criterios de selección funcionales e inmunológicos destacan: niveles elevados de eosinófilos en sangre periférica, exacerbaciones frecuentes pese al uso de corticosteroides inhalados a dosis altas, dependencia de corticoides sistémicos, y presencia de comorbilidades alérgicas como rinitis o dermatitis atópica.
- 8.4** Los fármacos biológicos en pediatría han mostrado efectos adversos como reacciones locales en el sitio de inyección, infecciones respiratorias leves y, en casos raros, reacciones de hipersensibilidad, lo que respalda su uso continuo en la práctica clínica.

9. Recomendaciones

- 9.1** A la comunidad médica y los lectores profesionales, se recomienda fomentar la actualización continua en el conocimiento de los mecanismos inmunológicos implicados en la inflamación tipo 2, así como en el perfil de acción de los fármacos biológicos. El entendimiento preciso de la inmunopatogenia del asma eosinofílica grave permitirá una selección más adecuada de tratamientos, optimizando el control de la enfermedad y reduciendo el uso indiscriminado de corticosteroides sistémicos.
- 9.2** A los investigadores y comunidad científica, es esencial promover estudios clínicos de mayor escala y duración enfocados en la población pediátrica, para evaluar a largo plazo la eficacia, seguridad y el impacto de los fármacos biológicos en la modificación del curso natural del asma grave. Asimismo, se insta a investigar nuevos biomarcadores predictivos que permitan una personalización aún más precisa de las terapias inmunomoduladoras.
- 9.3** Para las autoridades sanitarias se recomienda establecer políticas de acceso equitativo y criterios claros para la prescripción de fármacos biológicos en asma pediátrica, basados en evidencia científica sólida. Además, es crucial desarrollar registros nacionales de pacientes en tratamiento biológico para monitorear la efectividad terapéutica, el perfil de seguridad en vida real y para detectar tempranamente eventos adversos poco frecuentes.
- 9.4** A los grupos de investigación traslacional en inmunología y farmacología se alienta a profundizar en el estudio de los mecanismos de resistencia o falta de respuesta a los fármacos biológicos en algunos pacientes, así como en el diseño de nuevas estrategias terapéuticas combinadas que puedan actuar sobre múltiples vías inflamatorias simultáneamente, optimizando la modulación inmunológica en asma severa.

10. Cronograma de actividades

Cuadro 1: cronograma de actividades de la monografía médica

Actividades	AÑO 2,024												AÑO 2,025					
	Feb	Mar	Abr	May	Jun	Jul	Ago	Sep	Oct	Nov	Dic	Ene	Feb	Mar	Abr	May	Jun	
Elección del tema.																		
Elaboración de punto de tesis en modalidad monografía médica.																		
Revisión por parte de asesor de monografía médica																		
Solicitud de aprobación de punto de tesis a COTRAG																		
Presentación de punto de tesis monografía médica.																		
Asignación de Revisor de monografía médica.																		
Elaboración de Plan de Monografía.																		

Revisión de plan de monografía por asesor y revisor.																	
Solicitud de Seminario I																	
Seminario I																	
Elaboración de cuerpo de monografía																	
Revisión de monografía informe final.																	
Solicitud de seminario II																	
Seminario II																	
Entrega de informe final de monografía.																	
Examen público																	

Fuente: Elaboración propia 2025

11. Referencias bibliográficas.

1. Iniciativa Global de Asma. Estrategia mundial para el manejo y la prevención del asma. 2024 [en línea]. [citado 2025 jun 4]. Disponible en: https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2024/05/GINA-2024-Strategy-Report-24_05_22_WMS.pdf.
2. Hammad H, Lambrecht BN. Inmunología básica del asma. 2021 [en línea]. [citado 2024 abr 9]. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0092867421001665>.
3. Fainardi V, Esposito S, Ciprandi G. Fenotipos y endotipos del asma en la infancia. 2022 [en línea]. [citado 2025 abr 14]. Disponible en: <https://www.minervamedica.it/en/getfreepdf/TzFGQkhWtk1WSWhodSt6dFo2eVYrYVd5Q3dOcjJ5N0JuNThuY2V5RkpqU3BpTINuZkx2c01weFY1aDFIbVV3dQ%253D%253D/R10Y2022N01A0094.pdf>.
4. Carr TF, Zeki AA, Kraft M. Mecanismos celulares y moleculares del asma alérgica. *Mol Aspects Med*. 2021 [en línea]. [citado 2025 abr 17]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34364680/>
5. Organización Mundial de la Salud (OMS). Asma. 2024 [en línea]. [citado 2025 ene 17]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/asthma>.
6. Xie C, et al. Aspectos inmunológicos del asma: desde lo molecular hasta lo clínico. *Front Immunol*. 2024 [en línea]. [citado 2025 ago 15]. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2024.1478624/full>
7. Zhou W, Tian J. Prevalencia y factores de riesgo del asma infantil: revisión sistemática y metaanálisis. 2025 [en línea]. [citado 2025 abr 16]. Disponible en: <https://bmcpediatr.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12887-025-05409-x>.
8. Domínguez-Ortega J, Sastre J, Martínez-González O, Fernández-Nieto M, González-Barcala FJ, Soto Campos JG, et al. El manejo del asma como

enfermedad inflamatoria crónica y problema sanitario global. 2020 [en línea]. [citado 2025 abr 1]. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1138359319301042>.

9. Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica. GEMA 5.4: Guía Española para el Manejo del Asma. [en línea]. 2024 [citado 2025 abr 18]. Disponible en: https://www.semg.es/images/2024/documentos/GEMA_54.pdf.
10. Rahmawati SF, van't Veer H, van der Krieken DA, Goletti D, Martens RG. Fundamento farmacológico para el uso de terapias dirigidas a IL-17 en asma. 2021 [en línea]. [citado 2024 dic 10]. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8974835/pdf/falgy-02-694514.pdf>.
11. Ogulur I, Mitamura Y, Yazici D, Pat Y, Ardicli S, Li M, et al. Inmunidad tipo 2 en enfermedades alérgicas. *Cell Mol Immunol*. 2025 [en línea]. [citado 2025 ago 15]. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41423-025-01261-2>
12. Dighriri IM, et al. Eficacia y seguridad de mepolizumab en el manejo del asma eosinofílica grave: una revisión sistemática. 2023 [en línea]. [citado 2025 ago 15]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38161547/>
13. AbuJabal R, Rafeq R, Khalil B, Hamdan Q. Función de la IL-5 en el asma y el remodelado de las vías respiratorias. *Clinical & Experimental Allergy*. 2024 [en línea]. [citado 2025 abr 18]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38938056/>.
14. Xie Y, Abel PW, Casale TB, Tu Y. Células TH17 e insensibilidad a corticosteroides en asma grave. *J Allergy Clin Immunol*. 2022 [en línea]. [citado 2025 ago 15]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34953791/>
15. Varricchi G, Ferrara AL, Pecoraro A, Spadaro G, Marone G, Granata F, et al. Biológicos y remodelado de las vías respiratorias en asma grave. 2022 [en línea]. [citado 2025 mar 18]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35950646/>.

16. Pavord ID, Galbraith P. Hipersensibilidad del reflejo de la tos: un rasgo tratable común e importante. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2025 [en línea]. [citado 2025 abr 20]. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S2213219825000571>.
17. Molina García B, Oña Navarro I, Rivas Pérez Y, Jiménez Martín R, Gómez Moreno M. Asma bronquial. 2022 [en línea]. [citado 2025 ene 23]. Disponible en: <https://www.medicineonline.es/index.php/es-asma-bronquial-articulo-S0304541222002542-pdf>.
18. Hernández DG. La disnea del asmático. *Revista de la Facultad de Medicina*. 2022 [en línea]. [citado 2025 abr 20]. Disponible en: <https://revistas.unam.mx/index.php/rfm/article/view/72983>.
19. Rubin BK. Hipersecreción de moco en las vías respiratorias en el asma: una patología subvalorada. *Current Opinion in Pharmacology*. 2020 [en línea]. [citado 2024 nov 2]. Disponible en: www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1471489204000608?via%3Dihub.
20. Izquierdo A. Trastornos del sueño y asma. *Revista de Asma*. 2023 [en línea]. [citado 2025 abr 17]. Disponible en: <https://separcontenidos.es/revista3/index.php/revista/article/view/199/318>.
21. Serranos CC, Méndez CM. Relación entre el asma y la apnea obstructiva del sueño. *Revista de Asma*. 2021 [en línea]. [citado 2025 feb 10]. Disponible en: <https://separcontenidos.es/revista3/index.php/revista/article/view/181/293>.
22. Bercedo Sanz A, Úbeda Sansano I, Juliá Benito JC, Praena Crespo M; Grupo de Vías Respiratorias de la AEPap. Diagnóstico funcional del asma. ¿Sabemos cómo realizar y cómo interpretar una espirometría? 2023 [en línea]. [citado 2025 ago 15]. Disponible en: https://www.aepap.org/sites/default/files/pag_309_324_espirometria.pdf

23. Kurland GJ. Espirometría en niños. *Prim Care Respir J*. 2023 [en línea]. [citado 2025 ago 15]. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.pcrj.2023.100021>
24. DeVrieze BW, Gosselink JV, Graham JA. Medición del flujo espiratorio máximo. 2024 [en línea]. [citado 2025 abr 25]. Disponible en: www.ncbi.nlm.nih.gov.translate.google/books/NBK459325/?_x_tr_sl=en&_x_tr_tl=es&_x_tr_hl=es&_x_tr_pto=tc.
25. Khatri SB, Israel E, Bleecker AB, Akinbami LJ, Seibold MA, Woodruff PG, et al. Uso del óxido nítrico exhalado fraccional para guiar el tratamiento del asma: guía oficial de práctica clínica de la American Thoracic Society. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2021 [en línea]. [citado 2025 abr 19]. Disponible en: <https://doi.org/10.1164/rccm.202109-2093ST>.
26. Simón Gutiérrez R. Fracción exhalada de óxido nítrico monitorizado en asma en atención primaria: estudio FENOMENA-AP. 2024 [en línea]. [citado 2025 ago 15]. Disponible en: <https://www.livemed.in/canales/respiratorio-en-la-red/respiratorio-atencion-primaria/numero-6/pdfs/reir-n6-fraccion-exhalada-de-oxido-nitrico-monitorizado-en-asma-en-atencion-primaria-estudio-fenomena-ap.pdf>
27. Gaillard E, Kuehni CE, Turner S, Stick SM, Grigg J, Murray C, et al. Informe del grupo de trabajo Early View. Guías de práctica clínica de la Sociedad Europea de Respiratorio para el diagnóstico del asma en niños de 5 a 16 años. 2021 [en línea]. [citado 2025 ene 17]. Disponible en: https://panafricanthoracic.org/wp-content/uploads/2024/04/ERS_asthma_diagnosis_guideline_2021.pdf.
28. Jackson DJ, Bacharier LB, Gergen PJ, Gagalis L, Calatroni A, Wellford S, et al. Mepolizumab para niños urbanos con asma eosinofílica propensa a exacerbaciones en EE.UU. (MUPPITS-2): ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo. *The Lancet* 2022 [en línea]. [citado 2022 Aug 16];400(10351):502–11. Disponible en: [https://www.thelancet.com/pdfs/journals/lancet/PIIS0140-6736\(22\)01198-9.pdf](https://www.thelancet.com/pdfs/journals/lancet/PIIS0140-6736(22)01198-9.pdf).

29. Fenu G, La Tessa A, Calogero C, Lombardi E. Terapia para asma pediátrica severa: omalizumab—Revisión sistemática y metaanálisis de eficacia y perfil de seguridad. *Frontiers in Pediatrics* 2022 [Internet]. [citado 2023 Aug 1];10:1033511. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36937051/>.
30. Grupo de Vías Respiratorias AEPap. Diagnóstico del asma. 2021 [en línea]. [citado 2025 ago 15]. Disponible en: https://algoritmos.aepap.org/adjuntos/Diagnostico_de_asma.pdf
31. Chen R, Wei L, Dai Y, Wang Z, Yang D, Jin M, et al. Eficacia y seguridad de mepolizumab en población china con asma severa: ensayo fase III, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo. *ERJ Open Research* 2024 [Internet]. [citado 2025 May 23];10(3):00750-2023. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11103715/>.
32. Xiao Y, et al. Plasticidad de las células linfoides innatas de grupo 2 en la inflamación alérgica. *J Allergy Clin Immunol*. 2021 [En línea]. [citado 2025 Abr 13]. Disponible en: [https://www.jacionline.org/article/S0091-6749\(21\)00421-8/fulltext](https://www.jacionline.org/article/S0091-6749(21)00421-8/fulltext).
33. AB K. Alergia y enfermedades alérgicas. *New England Journal of Medicine*. 2021 [En línea].; [citado 12 mar 2025]. Disponible en: https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJM200101113440206?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed..
34. Paller AS, Flohr C, Cork M, Bewley A, Blauvelt A, Hong HC, Imafuku S, Schuttelaar ML, Simpson EL, Soong W, et al. Eficacia y seguridad de tralokinumab en adolescentes con dermatitis atópica moderada a severa: ensayo clínico aleatorizado de fase 3 ECZTRA 6. *JAMA Dermatol*. 2023 [en línea]. [citado 2025 ago 15]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37074705/>
35. Garcia-Río F, ANBCVDCCGOALFV et al. Biomarcadores biológicos en las enfermedades respiratorias. *Archivos de Bronconeumología*. 2022 [En línea].;

- [citado 10 diciembre 2024]. Disponible en: <https://www.archbronconeumol.org/en-biomarcadores-biologicos-enfermedades-respiratorias-articulo-S0300289622000151>.
36. Uttman-Yassky E, RYYBP. Dermatitis atópica. *The Lancet*. 2025 [En línea]. [citado 20 abril 2025]. Disponible en: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(24\)02519-4/abstract](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(24)02519-4/abstract).
37. Wang W, QTLFRS. Estado actual y perspectivas futuras de los anticuerpos bispecíficos en el tratamiento del cáncer de pulmón. *Chinese Medical Journal*. 2023 [En línea].; [citado 5 febrero 2025]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36848213/>.
38. Sterner RC, SR. Terapia con células CAR-T: limitaciones actuales y estrategias potenciales. *Blood Cancer Journal*. 2021 [En línea]. [citado 20 marzo 2025]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33824268/>.
39. Agencia EMA. Medicamentos biosimilares: Resumen | Agencia Europea de Medicamentos. 2025 [En línea]. [citado 20 abril 2025]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/biosimilar-medicines-overview>.
40. Agencia EMA. Nucala. 2020 [En línea]. [citado 21 enero 2025]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/nucala>.
41. Asociación Española de Pediatría. Omalizumab. 2020 [En línea]. [citado 26 enero 2025]. Disponible en: <https://www.aeped.es/comite-medicamentos/pediamecum/omalizumab>.
42. Agencia Europea de Medicamentos (EMA). Dupixent (dupilumab). Información del producto. 2024 [En línea]. [citado 4 junio 2025]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/es/medicines/human/EPAR/dupixent>

43. TRIMJCJ. Terapias biológicas en asma. 2020 [En línea]. [citado 12 enero 2025]. Disponible en: <https://www.socesfar.es/wp-content/uploads/2021/09/Terapias-biologicas-en-asma.pdf>.
44. Scelo G, TTLTMFDDBJ, et al. Explorando definiciones y predictores de respuesta a biológicos para asma severa. *Journal of Allergy and Clinical Immunology In Practice*. 2024 [En línea]. [citado 5 enero 2025]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38768896/>.
45. National Center for Complementary and Integrative Health. Asthma and complementary health approaches: What you need to know. 2022 [En línea]. [cited 2025 04 18. Available from: <https://www.nccih.nih.gov/health/asthma-and-complementary-health-approaches-what-you-need-to-know>.
46. Lee SH, Ban GY, Kim SC, Chung CG, Lee HY, Lee JH, et al. Asociación entre inmunodeficiencia primaria y exacerbaciones asmáticas en adultos asmáticos. *Korean J Intern Med*. 2020 [en línea]. [citado 2025 ago 15]. Disponible en: <https://www.kjim.org/journal/view.php?number=170204>
47. Administración de Alimentos y Medicamentos de EE.UU. FDA aprueba el primer medicamento para tratar un grupo de trastornos sanguíneos raros en casi 14 años 2020 [Internet]. [citado 16 mayo 2025]. Disponible en: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-drug-treat-group-rare-blood-disorders-nearly-14-years>.
48. Asociación Española de Pediatría. Omalizumab. *Reactions Weekly*. 2020 [en línea]. [citado 16 mayo 2025]. Disponible en: <https://www.aeped.es/pediamecum/generatepdf/api?n=83637>
49. Stanbery AG, Smita S, von Moltke J, Wojno ED, Ziegler SF. TSLP, IL-33 e IL-25: no solo para alergia e infección por helmintos. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2022 [en línea]. [citado 16 feb 2025]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35863509/>

50. Pavord ID, Bel EH, Bourdin A, Chan R, Han JK, Keene ON, et al. De DREAM a REALITI-A y más allá: Mepolizumab para el tratamiento de enfermedades impulsadas por eosinófilos. *Allergy* 2021 [en línea]. [citado 16 feb 2025]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9293125/#all15056-bib-0003>
51. Korta Murua J, Valverde Molina J. Biológicos en el tratamiento del asma grave en pediatría. *Rev Asma*. 2021 [en línea]. [citado 2025 ago 15]. Disponible en: <https://separcontenidos.es/revista3/index.php/revista/article/view/178/279>
52. Chipps BE, García MF, Murphy KR, Haselkorn T. Revisión actualizada del uso de omalizumab para el tratamiento del asma alérgica pediátrica no controlada. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2024 [en línea]. [citado 2025 Feb 20]. Disponible en: [https://www.jacionline.org/article/S0091-6749\(24\)01228-4/abstract](https://www.jacionline.org/article/S0091-6749(24)01228-4/abstract)
53. Bacharier LB, Maspero JF, Katelaris CH, Fiocchi AG, Gagnon R, de Mir I, et al. Dupilumab en niños con asma moderada a grave no controlada. *N Engl J Med*. 2021 [en línea]. [citado 2025 may 15]. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2106567>
54. Maglione M, Borrelli M, Dorato A, Cimbalo C, Antonio L, Santamaria F. Mepolizumab en asma pediátrica grave: certezas y dudas a través de una experiencia en un solo centro y revisión de la literatura. *Children* 2024 [en línea]. [citado 2025 May 23];11(8):895. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11487421/>
55. Jackson DJ, Bacharier LB, Gergen PJ, Gagalis L, Calatroni A, Wellford S, et al. Mepolizumab para niños urbanos con asma eosinofílica propensa a exacerbaciones en EE. UU. (MUPPITS-2): ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo y de grupos paralelos. 2024 [en línea]. [citado 2025 ago 15]. Disponible en: [https://www.thelancet.com/pdfs/journals/lancet/PIIS0140-6736\(22\)01198-9.pdf](https://www.thelancet.com/pdfs/journals/lancet/PIIS0140-6736(22)01198-9.pdf)

56. Fenu G, La Tessa A, Calogero C, Lombardi E. Terapia para asma pediátrico grave: Omalizumab—Revisión sistemática y metaanálisis del perfil de eficacia y seguridad. *Frontiers in Pediatrics* 2022 [Internet]. [citado 2024 diciembre 15] Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36937051/>
57. Lim YT, Williams TC, Langley RJ, Weir E. Mepolizumab en niños y adolescentes con asma eosinofílica grave no elegibles para omalizumab: experiencia en un solo centro. *J Asthma*. 2024 [en línea]. [citado 2025 ene 15]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38240489/>
58. Chen R, Wei L, Dai Y, Wang Z, Yang D, Jin M, et al. Eficacia y seguridad de mepolizumab en una población china con asma grave: ensayo clínico fase III, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo. *ERJ Open Res*. 2024 [en línea]. [citado 2025 may 23]; Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11103715/>
59. Maspero JF, Ford LB, Pavord ID, Papi A, Bourdin A, Watz H, et al. Seguridad a largo plazo de dupilumab en pacientes con asma moderada a severa: estudio de extensión abierto TRAVERSE. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2024 [en línea]. [citado 2025 ago 15]; Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38163585/>
60. Allinne J, Scott G, Lim WK, Birchard D, Erjefält JS, Sandén C, et al. El bloqueo de IL-33 afecta mediadores de persistencia y exacerbación en un modelo de inflamación crónica de las vías respiratorias. *J Allergy Clin Immunol*. 2020 [en línea]. [citado 2024 ago 15];144(6):1624–37. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2019.08.039>

12. Anexos

Tabla 1. Manejo personalizado de asma para niños de 6 a 11 años.

Paso 1 Tome ICS a dosis bajas siempre que tome SABA	Paso 2 Dosis diaria de ICS a dosis baja diarias, (ver tabla 2 rangos de dosis de ICS para niños)	Paso 3 ICS-LABA a dosis bajas o ICS a dosis intermedias, o ICS <u>formoterol</u> de mantenimiento y rescate a dosis bajas.	Paso 4 Referir a especialista. O dosis media de ICS-LABA o dosis bajas de ICS- <u>formoterol</u> rescate y mantenimiento.	Paso 5 Refiera para evaluación fenotípica +/- ICS- LABA a dosis más altas o terapia complementaria , por ejemplo, anti-IgE, anti-ILRα, anti-IL5
	Antagonista del receptor de leucotrienos diario (<u>LTRA</u>) o ICS a dosis bajas tomadas siempre que se tome SABA*	ICS a dosis bajas + LTRA	Complemento con <u>tiotropio</u> o complemento con LTRA	Como último recurso, considere complemento con OCS a dosis bajas, pero considere efectos secundarios.
SABA según sea necesario (o rescate de ICS- <u>formoterol</u> * en MART en los pasos 3 y 4)				

Fuente: GINA 2024.

Tabla 2. Clasificación en la gravedad de asma.

	Episódica ocasional.	Episódica frecuente.	Persistente moderada.	Persistente grave.
Episodios	De pocas horas o días de duración <1/10-12 semanas. Máximo 4-5 crisis anuales.	<1/5-6 semanas. Máximo 6-8 crisis/año.	>1/4-5 semanas.	Frecuentes.
Síntomas intercrisis	Asintomático , con buena tolerancia al ejercicio.	Asintomático	Leves	Frecuentes.
Sibilancias	-	Con esfuerzos intensos	Con esfuerzos moderados	Con esfuerzos mínimos
Síntomas nocturnos.	-	-	<2 noches/semana	>2 noches/semana
SABA	-	-	<3 días/semana	3 días/semana
FEVI	>80%	>80%	>70-<80%	<70%
Variabilidad PEF	<20%	<20%	>20-<30%	>30%

Fuente: Álvarez, Caro, et al. 2021

Fármacos biológicos para el tratamiento inmunomodulador de asma eosinofílica grave en pacientes pediátricos.

Biological agents for the immunomodulatory treatment of severe eosinophilic asthma in pediatric patients

Estéfany Beatriz Fuentes Bravo
201541613@cusam.edu.gt
ORCID 0000 – 0000

Médico y Cirujano, Centro Universitario de San Marcos, USAC.
San Marcos, Guatemala.

RESUMEN

La incorporación de terapias biológicas ha supuesto un avance importante en el tratamiento del asma eosinofílica grave en niños, una condición caracterizada por inflamación persistente del tracto respiratorio debido a la presencia elevada de eosinófilos, la cual, a pesar de los tratamientos tradicionales, continúa siendo una causa significativa de morbimortalidad pediátrica. Este trabajo se basa en la revisión de literatura científica extraída de fuentes confiables como Scielo, PubMed, The New England Journal of Medicine y UpToDate con el objetivo de analizar el uso actual de fármacos biológicos en este contexto clínico.

Los agentes biológicos, como mepolizumab, benralizumab, dupilumab, omalizumab y reslizumab, han demostrado eficacia en la reducción de síntomas respiratorios y en la mejora de la calidad de vida en pacientes pediátricos, al modular de forma específica la inflamación eosinofílica

Palabras clave: Asma; Fármacos Biológicos; Mepolizumab; Omalizumab; Dupilumab.

ABSTRACT

The introduction of biological therapies has represented a significant advancement in the treatment of severe eosinophilic asthma in children—a condition characterized by persistent inflammation of the respiratory tract due to elevated eosinophil levels, which, despite conventional treatments, remains a major cause of pediatric morbidity and mortality. This study is based on a review of scientific literature sourced from reputable databases such as Scielo, PubMed, The New England Journal of Medicine, and UpToDate, with the aim of analyzing the current use of biologic drugs in this clinical context.

Biologic agents such as mepolizumab, benralizumab, dupilumab, omalizumab, and reslizumab have shown efficacy in reducing respiratory symptoms and improving quality of life in pediatric patients by specifically modulating eosinophilic inflammation.

Keywords: Asthma; Biologic Drugs; Mepolizumab; Omalizumab; Dupilumab.

El autor declara que no tiene ningún conflicto de interés. El estudio fue financiado con recursos del autor.

Recibido: | Aceptado: | Publicado:

INTRODUCCIÓN

El asma es una enfermedad inflamatoria crónica de las vías respiratorias que representa un desafío considerable en la salud infantil, siendo una de las principales causas de hospitalización dentro de las enfermedades crónicas en este grupo etario. Esta patología impacta negativamente tanto en la calidad de vida de los pacientes como en la de sus familiares, así como en el sistema de salud y en la sociedad en general, debido a los elevados costos directos e indirectos que genera. En este contexto, el diagnóstico temprano del asma en pacientes

pediátricos y el desarrollo de estrategias terapéuticas eficaces son cruciales para mejorar la calidad de vida de los afectados.

El asma eosinofílica grave constituye una forma particularmente compleja de la enfermedad, caracterizada por una inflamación persistente de las vías respiratorias, con un aumento significativo de los eosinófilos en los tejidos pulmonares y periféricos, lo que dificulta la respuesta a los tratamientos convencionales. Esto puede dar lugar a exacerbaciones más frecuentes, hospitalizaciones y una mayor limitación en las actividades cotidianas.

El tratamiento del asma eosinofílica grave en niños ha experimentado avances importantes con el desarrollo de terapias biológicas. Estos medicamentos ofrecen nuevas esperanzas para los pacientes que sufren complicaciones severas debido a esta forma de asma, ya que están diseñados para dirigirse a las vías inmunológicas específicas involucradas en su patogénesis. La inmunomodulación proporcionada por estos fármacos representa una opción terapéutica eficaz, especialmente en casos donde los tratamientos tradicionales no controlan adecuadamente los síntomas o causan efectos adversos importantes. Este enfoque marca un avance significativo hacia la medicina personalizada, adaptando los tratamientos a las características individuales de cada paciente.

El objetivo de este artículo es revisar la evidencia científica disponible a través de estudios sobre el uso de medicamentos biológicos, como mepolizumab, omalizumab y dupilumab, en el tratamiento del asma eosinofílica grave en pacientes pediátricos, así como los beneficios que esta terapia aporta en la mejora de la calidad de vida de los afectados

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó una revisión sistemática de diversas fuentes de información con el propósito de describir los fármacos biológicos para el tratamiento inmunomodulador del asma eosinofílica grave en pacientes pediátricos. Para ello, se examinaron artículos científicos, casos clínicos y otros documentos pertinentes, obtenidos mediante un análisis detallado y una comprensión crítica de los mismos. La información fue extraída de bases de datos internacionales de reconocido prestigio, como Scielo, PubMed, UptoDate, así como de asociaciones especializadas en pediatría, inmunología, alergología y neumología. Los artículos seleccionados cumplieron con los criterios de haber sido publicados entre 2019 y 2025, y enfocados en el uso de fármacos biológicos para el tratamiento inmunomodulador del asma eosinofílica grave en la población pediátrica. Se excluyeron los estudios previos a 2020 y aquellos provenientes de fuentes no confiables.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

El asma es una enfermedad respiratoria heterogénea definida por síntomas variables y recurrentes como disnea, tos, sibilancias y opresión torácica, asociados a una limitación variable del flujo aéreo espiratorio. Aunque frecuentemente está vinculada a inflamación e hiperreactividad bronquial, estos elementos no son indispensables para el diagnóstico. La inflamación bronquial, al inducir producción excesiva de moco, remodelado de la vía aérea y contracción exagerada del músculo liso, desempeña un papel central en su fisiopatología.

En función de la edad de inicio, el asma puede clasificarse en formas de aparición temprana —más relacionadas con la atopia y fenómenos alérgicos— y de inicio tardío, que tienden a ser más severas y menos asociadas a alergias, durante la infancia, factores como infecciones respiratorias frecuentes y predisposición atópica influyen en su persistencia y evolución. A nivel pediátrico, la inflamación puede estar mediada por diferentes mecanismos inmunológicos, lo cual ha llevado a identificar diversos fenotipos clínicos y endotipos biológicos.

En menores de 5 años, se utiliza el término “sibilancia preescolar”, dividido en dos patrones: sibilancia episódica (durante infecciones virales) y sibilancia con múltiples desencadenantes (persistente y asociada a alergias). La distinción entre estos patrones permite anticipar el riesgo de evolución hacia asma persistente, desde una perspectiva inmunológica, el asma se clasifica en dos grandes endogrupos según el tipo de inflamación:

- **Asma tipo 2 alta (T2-high):** Asociada con inflamación eosinofílica, mediada por citocinas tipo 2 (IL-4, IL-5, IL-13) y activación de células Th2 e ILC2. Es el fenotipo predominante en la infancia, vinculado con alergias, IgE elevada y buena respuesta a corticosteroides.
- **Asma tipo 2 baja (T2-low):** Caracterizada por inflamación neutrofílica o paucigranulocítica, con participación de citocinas como IL-17 e IL-8. Su prevalencia es menor en pediatría y suele mostrar resistencia a tratamientos convencionales, especialmente en contextos como la obesidad infantil o infecciones bacterianas crónicas.

Además, se reconoce el fenotipo de asma grave resistente al tratamiento (STRA), en el cual la enfermedad permanece mal controlada a pesar del abordaje terapéutico óptimo y corrección de factores modificables. Este fenotipo se asocia con remodelado bronquial extenso, eosinofilia persistente y, en algunos casos, sensibilización fúngica (SAFS), lo que refleja una notable complejidad fisiopatológica y necesidad de intervenciones personalizadas.

Fisiopatología del asma eosinofílica.

En el asma eosinofílica grave, especialmente en niños, se desarrollan procesos inflamatorios complejos mediados por células inmunitarias y por una serie de señales bioquímicas intracelulares que perpetúan el daño tisular y la obstrucción bronquial. Aunque esta forma de asma puede estar asociada tanto a mecanismos alérgicos como no alérgicos, en ambos casos se observa una inflamación crónica de tipo 2, sostenida principalmente por eosinófilos y citoquinas específicas como IL-5 e IL-13.

- **Vía alérgica:**

En la variante alérgica del asma, la exposición a un alérgeno lleva a la activación de células dendríticas que presentan los antígenos a los linfocitos T naive, induciendo su diferenciación hacia células Th2. Estas células secretan citoquinas como IL-4, IL-5 y IL-13, esenciales para la respuesta alérgica, IL-4, por ejemplo, estimula a los linfocitos B para que produzcan inmunoglobulina E (IgE), la cual se une a los mastocitos y los sensibiliza, en una reexposición al alérgeno, estos mastocitos liberan mediadores como histamina, prostaglandinas y leucotrienos, responsables de la contracción del músculo liso, aumento de la permeabilidad vascular, edema e hipersecreción mucosa.

IL-5 tiene un papel fundamental en la activación y supervivencia de los eosinófilos, esta citoquina se une a un receptor específico (IL-5R), compuesto por una subunidad alfa (IL-5R α) y una beta común (β c), lo que desencadena la activación de vías intracelulares como JAK2-STAT1/3/5, MAPK y NF- κ B. La activación de estas rutas favorece la proliferación de eosinófilos, inhibe su apoptosis y estimula la liberación de mediadores inflamatorios que dañan el epitelio bronquial, como la proteína básica mayor (MBP) y la proteína catiónica eosinofílica (ECP).

Por otro lado, IL-13 actúa principalmente sobre células estructurales de la vía aérea, como las epiteliales y del músculo liso. Al unirse a su receptor funcional (formado por IL-13R α 1 e IL-4R α), activa una cascada de señalización a través de JAK1 y TYK2, que culmina en la fosforilación del factor de transcripción STAT6, este, al translocarse al núcleo, induce la expresión de genes responsables de la producción de moco (como MUC5AC), el engrosamiento del músculo liso bronquial, y la síntesis de colágeno y otros componentes de la matriz extracelular, favoreciendo el remodelado de las vías respiratorias.

- **Vía del daño epitelial (No alérgica).**

En la vía no alérgica del asma eosinofílica, los mecanismos iniciales no dependen de la IgE ni de una sensibilización previa, aquí, el daño epitelial causado por virus, contaminantes o irritantes inhalados estimula la liberación de alarminas, como TSLP, IL-25 e IL-33. Estas moléculas activan directamente las células linfoides innatas tipo 2 (ILC2), que secretan IL-5 e

IL-13 de manera independiente de los linfocitos T, esta activación resulta en una respuesta inflamatoria similar a la del asma alérgica, con migración de eosinófilos, daño epitelial y remodelado bronquial, pero sin la mediación clásica de IgE ni participación inicial de mastocitos.

Tabla 1

Diferencias entre la vía alérgica y la vía del daño epitelial.

Característica	Vía alérgica (IgE-Th2)	Vía del daño epitelial (alarminas-ILC2)
Estimulo inicial	Alérgenos	Virus, contaminaciones irritantes.
Célula efectora inicial	Mastocitos, Th2	ILC2
Mediadores clave	Histamina, IL-4, IL-5, IL-13	IL-5, IL-13, IL-33, TSLP
IgE involucrada	Sí	No
Tiempo respuesta	Rápida tras exposición.	Lenta o progresiva.
Tipo de inflamación	Eosinofílica, alérgica	Eosinofílica, no alérgica.

Elaboración propia, 2025. Se distinguen dos mecanismos inmunológicos del asma eosinofílica: la vía alérgica, dependiente de IgE y células Th2, y la no alérgica, activada por alarminas y células ILC2. La primera se desencadena rápidamente por alérgenos que estimulan mastocitos y promueven la liberación de histamina y citoquinas típicas como IL-4, IL-5 e IL-13. La segunda responde más lentamente a estímulos inespecíficos como virus o contaminantes, iniciando con la liberación de alarminas como TSLP e IL-33, sin involucrar IgE. Aunque ambas inducen inflamación eosinofílica, se diferencian por su origen, células implicadas y velocidad de activación.

Las alarminas también influyen sobre otras células inmunitarias, IL-33 se une a su receptor ST2 presente en ILC2 y mastocitos, lo que activa la vía de NF- κ B, un factor clave en la perpetuación de la inflamación. Este proceso no solo amplifica la producción de IL-5 e IL-13, sino que también favorece la liberación de mediadores proinflamatorios que agravan la hiperreactividad bronquial.

Fármacos biológicos:

En el tratamiento del asma pediátrico, especialmente en casos severos y eosinofílicos, los fármacos biológicos han emergido como una opción terapéutica crucial, estos medicamentos actúan sobre diferentes aspectos del sistema inmunológico para reducir la inflamación y las exacerbaciones asmáticas. A continuación, se presentan varios de estos fármacos, su mecanismo de acción, indicaciones, posología, efectos adversos y contraindicaciones.

- **Omalizumab:**

Este fármaco es un anticuerpo monoclonal dirigido contra la inmunoglobulina E (IgE). Su mecanismo de acción consiste en unirse a la IgE circulante, impidiendo su interacción con

los receptores en mastocitos y basófilos, lo que bloquea la liberación de mediadores inflamatorios. Está indicado en niños a partir de 6 años con asma alérgica moderada a severa, especialmente cuando no responden a los tratamientos estándar, se administra por vía subcutánea cada 2 a 4 semanas. Los efectos adversos más comunes incluyen reacciones en el sitio de inyección, dolor de cabeza, y un riesgo aumentado de infecciones.

- **Mepolizumab:**

Este anticuerpo monoclonal inhibe la interleucina-5 (IL-5), una citoquina crucial para la activación, proliferación y supervivencia de los eosinófilos, al bloquear la IL-5, mepolizumab reduce la cantidad de eosinófilos en las vías respiratorias, disminuyendo la inflamación asmática. Está aprobado para niños mayores de 6 años con asma eosinofílica severa. Se administra por vía subcutánea cada 4 semanas, entre sus efectos adversos destacan reacciones alérgicas, dolor de cabeza, fiebre y síntomas respiratorios.

- **Benralizumab:**

Este fármaco monoclonal se une al receptor α de la IL-5, lo que induce la apoptosis de eosinófilos y basófilos, reduciendo la inflamación de las vías respiratorias. Está indicado para adolescentes a partir de los 12 años con asma eosinofílica severa. Se administra por vía subcutánea, inicialmente cada 4 semanas durante los primeros tres meses, y luego cada 8 semanas. Los efectos adversos comunes incluyen reacciones en el lugar de inyección, dolor de cabeza, y posibles infecciones del tracto respiratorio superior.

- **Dupilumab:**

Dupilumab actúa bloqueando el receptor α de la IL-4, inhibiendo la señalización de las citoquinas IL-4 e IL-13, que son claves en la inflamación tipo 2 asociada al asma, esta acción reduce significativamente la inflamación y la hiperresponsividad bronquial. Está aprobado para niños mayores de 6 años con asma eosinofílica moderada a severa, se administra por vía subcutánea cada 2 semanas. Los efectos adversos más frecuentes incluyen conjuntivitis, infecciones de las vías respiratorias superiores y reacciones en el sitio de inyección.

- **Tezepelumab:**

Este anticuerpo monoclonal se une a la TSLP (proteína secretada por las células epiteliales), inhibiendo la activación de células inmunitarias como los eosinófilos, y reduciendo la inflamación en las vías respiratorias. Está indicado para adolescentes a partir de los 12 años con asma severa, sin importar el fenotipo. Se administra por vía subcutánea cada 4 semanas. Los efectos adversos más comunes incluyen reacciones en el lugar de inyección, dolor de cabeza y faringitis.

En general, estos fármacos biológicos son efectivos para reducir las exacerbaciones y mejorar la función pulmonar en pacientes pediátricos con asma severa, pero su uso debe ser cuidadosamente evaluado por un especialista. Esto incluye la consideración de la edad del

paciente, el fenotipo del asma y la presencia de biomarcadores relevantes, como los eosinófilos en sangre o en esputo, además, es fundamental monitorear posibles efectos secundarios durante el tratamiento y ajustar la medicación según la respuesta clínica del paciente.

CONCLUSIONES

El asma eosinofílica en población pediátrica se manifiesta a través de distintas vías inmunológicas, siendo la alérgica (IgE-Th2) y la no alérgica (alarminas-ILC2) las más relevantes, ambas culminan en una inflamación tipo 2 con participación de eosinófilos, pero difieren en los desencadenantes, las células efectoras iniciales y la participación o no de IgE. Los procesos bioquímicos implicados en el asma pediátrica eosinofílica revelan una interacción compleja entre citoquinas proinflamatorias, células inmunitarias y mediadores como la histamina y las alarminas epiteliales, que perpetúan la inflamación bronquial y favorecen fenómenos como la broncoconstricción, la producción de moco y el remodelado de la vía aérea.

Los tratamientos biológicos han transformado el manejo del asma severa en niños, al permitir una intervención específica sobre dianas inmunológicas como IgE, IL-5, IL-4/IL-13 y TSLP. Estos fármacos, como omalizumab, mepolizumab, benralizumab, dupilumab y tezepelumab, han demostrado eficacia en la reducción de exacerbaciones y mejoría del control de la enfermedad.

El enfoque terapéutico del asma pediátrica debe ser personalizado y basado en el fenotipo y endotipo de la enfermedad, considerando factores como la edad, el tipo de inflamación, la respuesta clínica y la presencia de biomarcadores. Esta estrategia permite optimizar la eficacia del tratamiento y minimizar los riesgos asociados al uso de terapias inmunomoduladoras.

REFERENCIAS

- Global Initiative for Asthma. (2024). Global strategy for asthma management and prevention(pp.171–263). https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2024/05/GINA-2024-Strategy-Report-24_05_22_WMS.pdf
- Guía española para el manejo del asma. (2024). Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica. (pp. 31 – 181) https://www.semng.es/images/2024/documentos/GEMA_54.pdf
- Hammad, H., & Lambrecht, B. N. (2021). The basic immunology of asthma. *Cell*, 184(6), 1469–1485. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2021.02.016>
- Medica, M., Fainardi, V., Esposito, S., Chetta, A., & Pisi, G. (2022). Review bronchial asthma : an update asthma phenotypes and endotypes in childhood. *Minerva Medica*, 113(1), 94–105. <https://www.minervamedica.it/en/getfreepdf/azZmS2NiQkhLanpRZlQzRIBOWS9aaENwUE>

[NXbEZBWmlNK1dkbGJJc0FQdmxzZ0d2b1Z5UGxIek1GSGtNMm9hdw%253D%253D/R10Y2022N01A0094.pdf](https://doi.org/10.3389/fped.2019.00068)

Bush, A. (2019). Pathophysiological Mechanisms of Asthma. *Frontiers in Pediatrics*, 7(68). <https://doi.org/10.3389/fped.2019.00068>

Cómo citar este artículo:

Fuentes Bravo, E.B. (2025). Fármacos biológicos para el tratamiento inmunomodulador de asma eosinofílica grave en pacientes pediátricos. *Revista de Investigación Proyección Científica*, 5(1), páginas. Doi:



Copyright © 2025 Estéfany Beatriz Fuentes Bravo. Todos los derechos son de los autores de los manuscritos. Este texto está protegido por una licencia Creative Commons 4.0. Usted es libre para compartir y adaptar el documento para cualquier propósito, incluso para fines comerciales, siempre que cumpla la condición de dar crédito a la obra original de manera adecuada, proporcionar un enlace a la licencia, e indicar si se han realizado cambios.

Resumen de licencia - Texto completo de la licencia