

Folleto #11: “PRODUCTOS BIOLÓGICOS” PARA TRATAR EL ASMA

Durante más de medio siglo, los corticosteroides (“esteroides”) han sido el pilar de nuestra terapia antiinflamatoria para el asma (y para muchas otras afecciones inflamatorias en otras partes del cuerpo, como las articulaciones (p. ej., artritis reumatoide), la piel (psoriasis), ojos (uveítis), intestinos (colitis ulcerosa) y muchas otras. Los esteroides tratan la inflamación con "brocha gorda", ya que tienen efectos sobre muchos grupos de sustancias químicas de todo el organismo, algunas de las cuales comprendemos y otras desconocemos. El resultado es la supresión exitosa de muchos tipos de inflamación, pero también, cuando se transporta por todo el cuerpo a través del torrente sanguíneo, muchos efectos secundarios indeseables y perjudiciales. Quienes han necesitado tomar comprimidos de esteroides durante algún tiempo saben que son un "arma de doble filo", que corta tanto para bien como para mal (consulte [el folleto# 6: "Esteroides en forma de comprimidos"](#) de Mass General Brigham Asthma Center).

Como ocurre con muchos medicamentos, el uso de esteroides surgió como resultado de la observación empírica. Se observó que el extracto de las glándulas suprarrenales de las vacas tenía efectos beneficiosos; a continuación se purificó y sintetizó químicamente la sustancia activa, y este derivado purificado pasó a formar parte de nuestro arsenal médico. Con el tiempo, a medida que avanzó la ciencia, se han ido identificando algunas de las vías químicas por las que los esteroides ejercen sus efectos.

Pero ¿qué pasaría si se pudiera abordar el tratamiento del asma de otra manera? ¿Qué pasaría si con nuestras técnicas modernas de biología celular y molecular pudiéramos comenzar por identificar las sustancias químicas que son importantes en el asma, en particular aquellas que son importantes para causar la inflamación característica del asma, y luego desarrollar medicamentos para bloquear la actividad de esas sustancias químicas? Probablemente, cuanto más específicos sean nuestros medicamentos, menos efectos secundarios indeseables ("fuera del objetivo") tendrán. Ahí radica la notable revolución en muchos campos de la medicina moderna, incluido el tratamiento del asma grave y persistente, con el uso generalizado de anticuerpos monoclonales específicos.

Anticuerpos monoclonales

Una forma de crear un medicamento que sea muy específico para su objetivo y no ampliamente activo (como los esteroides) es producir una proteína – en particular, un anticuerpo -- con la forma específica de la molécula importante que se intenta bloquear. Es posible que ya sepa, por lo que ha leído sobre el asma alérgica, que el organismo fabrica de

forma natural estos anticuerpos dirigidos contra los alérgenos de nuestro entorno. Estos anticuerpos son muy específicos: los que están diseñados para adherirse al alérgeno de la caspa de gato no se unirán al alérgeno de los ácaros del polvo, y viceversa. Un gran avance en la terapéutica médica ha sido la capacidad de sintetizar en el laboratorio anticuerpos específicos de forma similar. Todos estos anticuerpos fabricados comparten exactamente el mismo tamaño y forma; se elaboran en el laboratorio a partir de un solo grupo de células productoras de anticuerpos. Por lo tanto, son "monoclonales". Cuando los anticuerpos monoclonales se administran y distribuyen por todo el cuerpo, "buscan" y se adhieren a las moléculas concretas para las que han sido diseñados, impidiéndoles reaccionar con otras sustancias químicas del organismo e inhibiendo así los procesos biológicos (en este caso, la inflamación asmática) que de otro modo provocarían. Como estos medicamentos son secretados por células en cultivo en lugar de ensamblarse a partir de átomos mediante la química, se denominan "biológicos".

¿Cuáles son los objetivos de los anticuerpos monoclonales en el asma?

El asma es una enfermedad compleja causada por mecanismos que difieren de una persona a otra. No se ha identificado ni es probable que exista ninguna “molécula clave del asma”. Sin embargo, para algunas personas con asma, en particular las que padecen algún tipo de asma alérgica, se han identificado objetivos moleculares clave para los anticuerpos monoclonales. Hasta la fecha, estos son los objetivos más importantes en personas con asma alérgica: asma caracterizada por un exceso de proteína alérgica (inmunoglobulina E, “IgE”) o por un exceso de células alérgicas (los glóbulos blancos llamados eosinófilos [pronunciado ee-oh-SIN -o-fills]), o ambos. En particular, ahora existen anticuerpos monoclonales que se unen a la proteína inmunoglobulina E (independientemente del alérgeno para cuyo reconocimiento se haya diseñado), a las proteínas que envían señales de una célula a otra, denominadas interleucinas (pronunciada in-ter-LEW-kins); y a la proteína activadora del sistema inmunológico producida por las células de revestimiento de las vías respiratorias, la linfopoyetina estromal tímica (pronunciada LIM-foe-po-EE-it-tin), conocida como TSLP - en inglés). Entre las interleucinas, los anticuerpos monoclonales eficaces en el tratamiento del asma tienen como objetivo la interleucina-5 (denominada IL-5), la interleucina-4 (IL-4) y la interleucina-13 (IL-13). Las interleucinas 4, 5 y 13 y la TSLP desempeñan un papel importante en la activación y atracción hacia las vías respiratorias de los eosinófilos, que son la clave de la inflamación asmática en muchas personas.

Estos son los anticuerpos monoclonales que se utilizan actualmente para tratar el asma alérgica/eosinofílica:

Nombre genérico	Nombre comercial	Objetivo
Omalizumab	<i>Xolair</i> ®	Immunoglobulin E
Benralizumab	<i>Fasenra</i> ®	Interleukin 5
Mepolizumab	<i>Nucala</i> ®	Interleukin 5
Reslizumab	<i>Cinqair</i> ®	Interleukin 5
Dupilumab	<i>Dupixent</i> ®	Interleucinas 4 y 13
Tezepelumab	<i>Tezspire</i> ®	TSLP

Puede ver la convención de nomenclatura de los anticuerpos monoclonales: todos terminan en *-mab*. Es muy probable que a medida que se identifiquen más proteínas clave involucradas en la inflamación asmática y se produzcan más anticuerpos monoclonales para inhibir su acción, esta lista de nuevos “productos biológicos” para el tratamiento del asma crecerá. Ya existen anticuerpos monoclonales para tratar otras enfermedades inflamatorias, en las que diferentes moléculas impulsan los procesos inflamatorios, incluidos los ejemplos de inflamación citados anteriormente: artritis reumatoide, psoriasis, uveítis, colitis ulcerosa y muchas otras.

¿Quién podría beneficiarse de estos productos biológicos?

No todas las personas con asma se beneficiarían -- o considerarían necesario -- el tratamiento con un producto biológico. El mayor impacto de estos medicamentos se ha producido entre las personas con asma muy grave caracterizada por ataques graves recurrentes que requieren comprimidos de corticoides. Para la mayoría de estos medicamentos, el tratamiento se limita a las personas que presentan un número excesivo de eosinófilos en la sangre o pruebas de alergias junto con niveles elevados de inmunoglobulina E. En estos casos, los biológicos han demostrado ser un "cambio radical". En la mayoría de los casos han logrado reducir satisfactoriamente los síntomas, la frecuencia de las crisis asmáticas y disminuir la necesidad de esteroides orales o inhalados en dosis muy altas. Para quienes han dependido de comprimidos de esteroides frecuentes o incluso diarios para controlar su asma, liberarse de estos esteroides orales puede parecer milagroso.

¿Cómo se administran los productos biológicos?

Todos excepto uno de los biológicos utilizados para tratar el asma se administran mediante inyección subcutánea. La excepción, reslizumab (*Cinqair*®) se administra directamente en las venas (por vía intravenosa). Algunos se administran cada 2 semanas, otros cada 4 semanas (y uno, el benralizumab [*Fasenra*®] se administra cada 8 semanas tras los 3 meses iniciales de tratamiento). A menudo, por motivos de seguridad, la primera dosis de medicamento se administra en la oficina del médico, y se le pide que espere bajo observación médica durante 30-60 minutos para asegurarse de que no experimenta ninguna reacción adversa inmediata. Sin embargo, todos los productos biológicos utilizados en el asma han sido aprobados para su autoadministración en casa. Todos los que se administran por inyección están disponibles en

"auto-inyectores" fáciles de usar, que facilitan la autoadministración en la piel del abdomen o el muslo... o puede pedir ayuda a familiares o amigos para que le pongan la inyección.

Efectos secundarios

Los efectos secundarios desagradables han sido relativamente pocos. Dependiendo del producto biológico que elija su médico, los efectos secundarios pueden incluir dolor generalizado, leve aumento del riesgo de infección por varicela zóster (herpes zóster), conjuntivitis inflamatoria y reacciones de tipo anafiláctico muy poco frecuentes (con omalizumab, *Xolair*[®]). Se desconoce en su mayor parte la seguridad de estos nuevos medicamentos durante el embarazo y la lactancia (por el momento, la mayor evidencia de seguridad durante el embarazo se ha obtenido con omalizumab, *Xolair*[®]).

El costo de los productos biológicos es muy elevado, varias veces superior al del inhalador más caro para el asma.

En el lado positivo, varios de estos productos biológicos diseñados para tratar el asma han demostrado tener efectos beneficiosos en otras afecciones inflamatorias, como se indica a continuación. Las moléculas específicas que están diseñadas para bloquear son activas no sólo en el asma, sino también en estos otros trastornos inflamatorios relacionados. Al elegir un producto biológico para tratar el asma, su médico probablemente considerará si usted se beneficiaría de alguna de estas otras acciones favorables del medicamento.

Nombre genérico	Nombre comercial	También aprobado para uso en:
Omalizumab	<i>Xolair</i> [®]	Alergias a los alimentos; urticaria crónica; sinusitis con pólipos nasales
Mepolizumab	<i>Nucala</i> [®]	Asma con vasculitis alérgica; sinusitis con pólipos nasales
Dupilumab	<i>Dupixent</i> [®]	Esofagitis eosinofílica; eczema; sinusitis con pólipos nasales