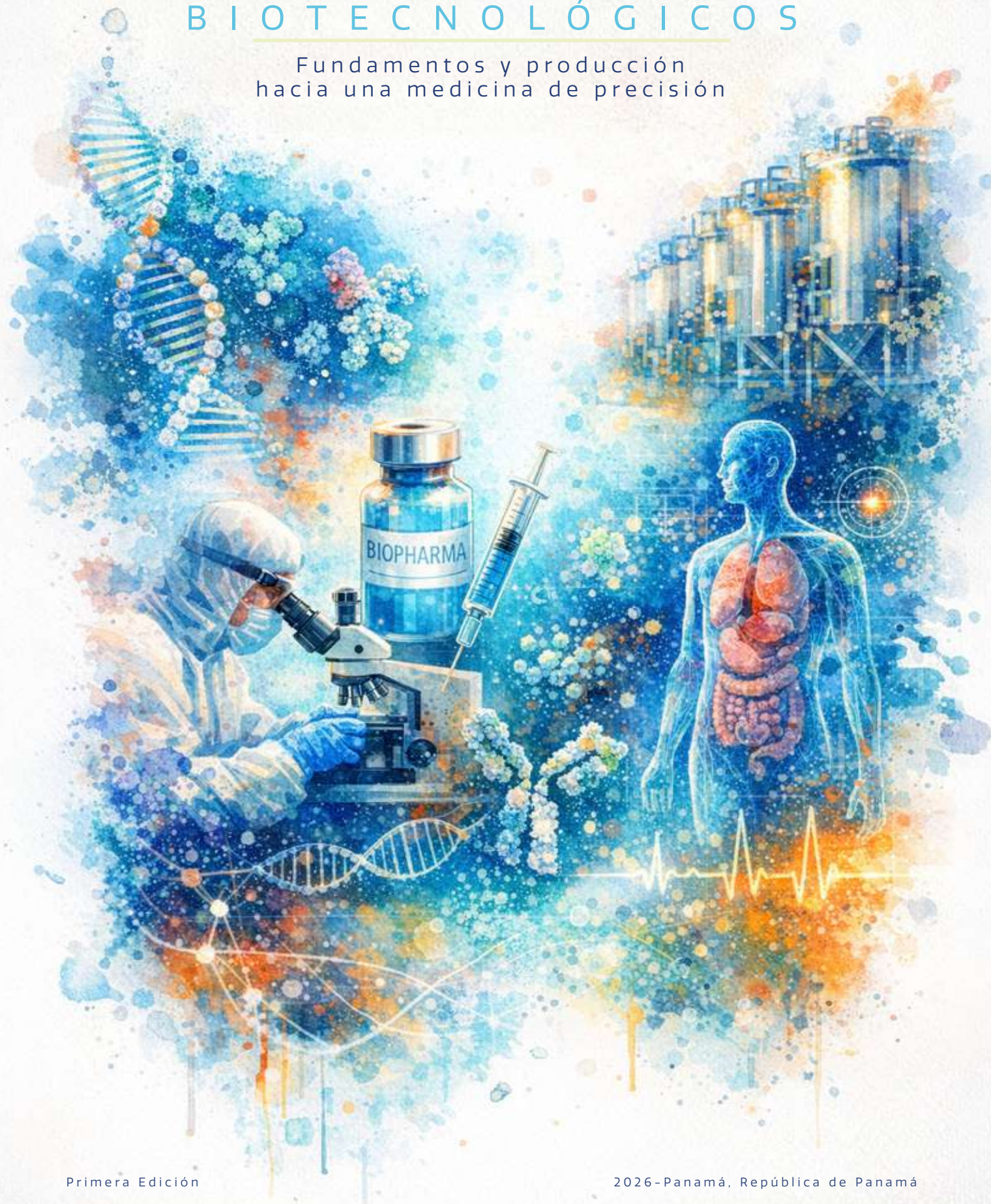


Ivonne Torres-Atencio | Aldahir Mero | Américo Lombardo

MEDICAMENTOS

BIOTECNOLÓGICOS

Fundamentos y producción
hacia una medicina de precisión



Copyright © 2026

Esta edición de 2026 es publicada por Ivonne Torres-Atencio, Aldahir Mero y Américo Lombardo en colaboración con Trellat.
Panamá, República de Panamá

Todos los derechos reservados. Ninguna parte de esta obra puede ser reproducida en ninguna forma sin permiso expreso y escrito de los autores.

ISBN: 978-9962-28-099-6

Cubierta creada con la inteligencia artificial de NotebookLM

Producción editorial por Trellat.

Ivonne Torres-Atencio | Aldahir Mero | Américo Lombardo

MEDICAMENTOS

BIOTECNOLÓGICOS

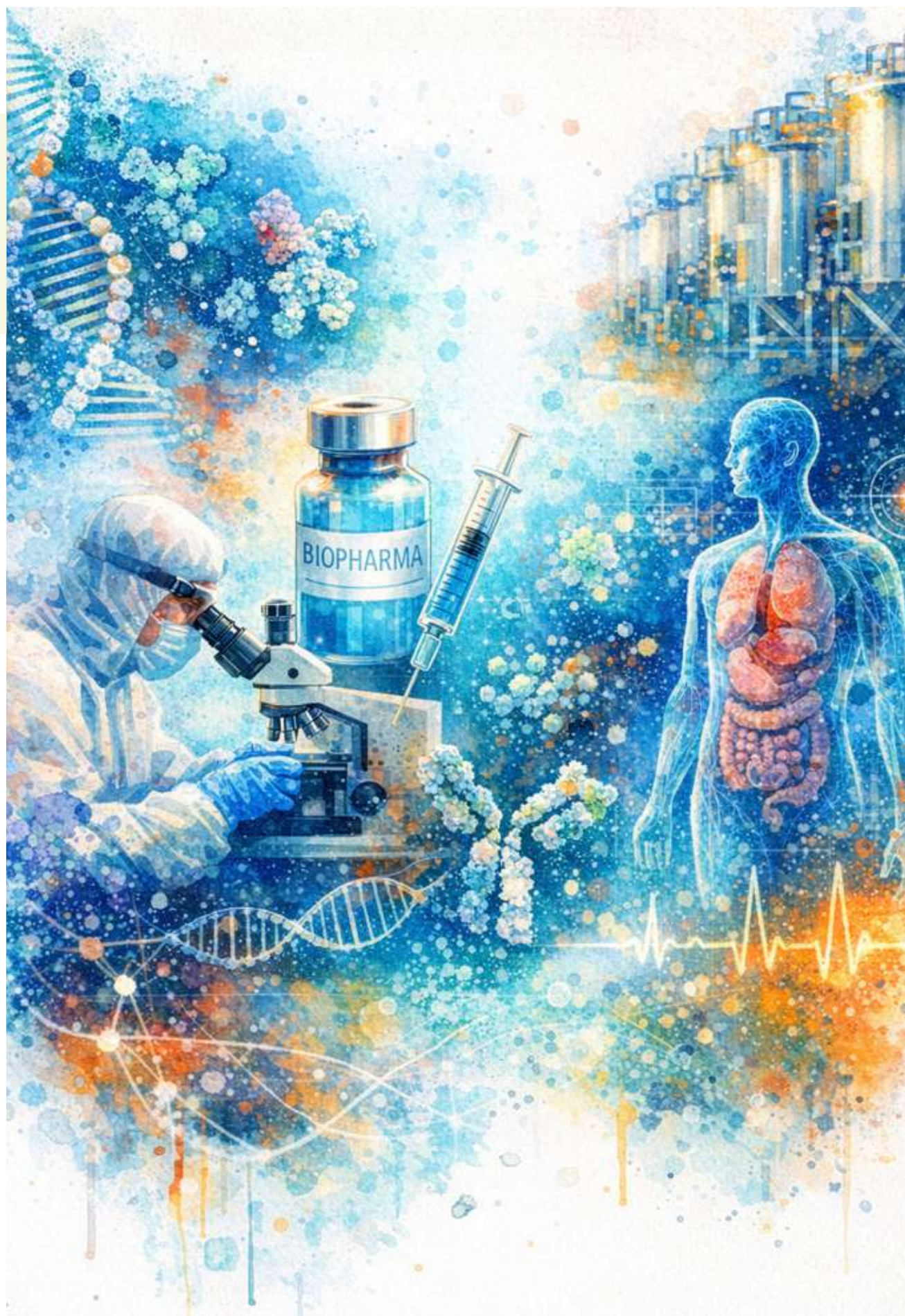
Fundamentos y producción
hacia una medicina de precisión

Primera Edición

2026-Panamá, República de Panamá

CONTENIDO

01	Hitos Históricos y Desarrollo de la Industria Farmacéutica para Biotecnológicos	P.06
02	Avances Tecnológicos en la Producción de Proteínas Recombinantes y Anticuerpos Monoclonales	P.26
03	Productos Biológicos Biosimilares	P.52
04	Aplicación del Uso de Medicamentos Biotecnológicos En Asma Bronquial y EPOC	P.64



RESEÑA

El libro **Medicamentos Biotecnológicos: Fundamentos y Producción hacia una medicina de precisión** es una obra muy completa y cuidadosamente elaborada que analiza la historia, producción y aplicación clínica de los medicamentos biotecnológicos en la medicina moderna.

Desde los hitos históricos hasta las aplicaciones clínicas más recientes, el recorrido que propone el libro está planteado con coherencia y facilita que el lector entienda no solo el "qué", sino también el "por qué" de la evolución de los medicamentos biotecnológicos.

Desde las primeras páginas, los autores demuestran un profundo conocimiento sobre la temática, así como la capacidad para ordenar y explicar conceptos complejos de manera accesible. En este sentido, destaca el uso de gráficos e ilustraciones, que aportan claridad y amenizan la lectura.

Uno de los grandes aciertos de la obra es su equilibrio entre el rigor científico y la vocación didáctica. Temas como la producción

de proteínas recombinantes, el desarrollo de anticuerpos monoclonales o las terapias génicas y celulares se presentan de manera llana y con un nivel de detalle muy adecuado. También resulta especialmente valiosa la atención que se dedica a aspectos clave como los biosimilares y los marcos regulatorios internacionales, así como la incorporación de ejemplos aplicados que ayudan a conectar la teoría con la práctica clínica.

Más allá de su valor como texto académico, se trata de un libro que transmite una visión global del impacto de la biotecnología en la salud, destacando su potencial para mejorar la calidad de vida de los pacientes y transformar la práctica médica.

En conjunto, estamos ante una obra sólida y bien construida. Sin duda, es un recurso de gran utilidad tanto para estudiantes, que busquen adentrarse en el mundo de los medicamentos biotecnológicos, como para profesionales que quieran actualizar conocimientos.



Marta Pulido-Salgado, es Doctora y Magistra en Biomedicina por la Universidad de Barcelona, España. Magistra en Comunicación Científica, Médica y Ambiental por la Universidad Pompeu Fabra – Barcelona School of Management y Licenciada en Química por la Universidad de Barcelona, España. Investigadora, docente, comunicadora científica y gestora de investigación con más de 15 años de experiencia. Ha trabajado en distintas universidades y centros de investigación de España e Inglaterra, así como en medios de comunicación como la revista Investigación y Ciencia, edición española de Scientific American. Asimismo, se ha formado y ha colaborado como asesora en

materias de diplomacia y política científica. Actualmente, ejerce como presidenta de la Asociación Catalana de Comunicación Científica, donde fomenta la comunicación científica como herramienta para conectar ciencia y sociedad e incrementar el impacto social del conocimiento.

MARTA PULIDO-SALGADO

DNI 46993012X

AUTORES

IVONNE TORRES-ATENCIO

Universidad de Panamá

Facultad de Medicina

Departamento de Farmacología

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5171-3439>

ALDAHIR MERO

Universidad de Panamá

Facultad de Medicina

Departamento de Farmacología

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4546-6096>

AMÉRICO LOMBARDO

Universidad de Panamá

Facultad de Medicina

Departamento de Medicina

ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-7797-3058>

IVONNE TORRES-ATENCIO

Es Doctora en Farmacología por la Universidad Autónoma de Barcelona, España; Magistra en Ciencias Biomédicas con especialización en Farmacología y Licenciada en Farmacia por la Universidad de Panamá. Investigadora Nacional del Sistema de Investigación (SNI), catedrática de Farmacología con más de 25 años de docencia e investigación. Ha gestionado el financiamiento de diversos proyectos enfocados en procesos inflamatorios usando modelos celulares, además de otras colaboraciones nacionales e internacionales en investigaciones biomédicas. Conferencista en temas relacionados a

medicamentos biotecnológicos en actividades nacionales e internacionales, así como la coordinación de cursos especiales de postgrado en medicamentos biotecnológicos. Es miembro de varias asociaciones científicas como la American Association for the Advance of Science (AAAS), la American Thoracic Society (ATS), Fundación Ciencia en Panamá (presidenta), Comité Consultivo de la Fundación Ciudad del Saber, Red de Diplomacia Científica de Latinoamérica (DiploCientífica), Red Iberoamericana de investigación en Mentoría y Desarrollo Competencial (RIMEDEC) y la Asociación de directoras de Panamá (ADP).



AGRADECIMIENTOS

Deseo dedicar estas palabras de gratitud a quienes hicieron posible este camino. A mi familia —mi madre, hermanas e hijos— por ser mi roca durante todos estos años, especialmente cuando la distancia me llevó a estudiar a Barcelona. A mi pareja, por una década de complicidad e incentivo para soñar en grande. Un agradecimiento especial a mis amigos y mentores del núcleo básico, y a mis tutores de tesis en Panamá y España. Gracias al respaldo de SENACYT, logré completar mi formación académica y regresar a mi tierra con el firme compromiso de aportar a nuestra sociedad. A mis compañeros autores, gracias por creer en esta visión, y a mis amigas de la Fundación Ciencia en Panamá, por el camino recorrido juntas. Todo lo puedo en Aquel que me fortalece, quien ha sido mi guía y sustento en cada paso, dándole un propósito claro a mi vida.



ALDAHIR MERO

Es Magister en Ciencias Biomédicas y Licenciado en Tecnología Médica por la Universidad de Panamá. Con una sólida trayectoria en la investigación y la docencia, se desempeña actualmente como Profesor de Farmacología en la Facultad de Medicina de la Universidad de Panamá, donde ha destacado por la estandarización de modelos avanzados de investigación cardiovascular, como el de corazón aislado perfundido.

En el ámbito clínico, cuenta con experiencia como Laboratorista Clínico en la Caja de Seguro Social. Es un activo colaborador científico, autor de múltiples artículos en revistas especializadas indexadas. Sus investigaciones se centran en las propiedades antioxidantes y los efectos cardiovasculares de diversos compuestos químicos y extractos naturales.

AGRADECIMIENTOS

Doy gracias a Dios por concederme la sabiduría necesaria para alcanzar esta meta y ver culminado este proyecto. A mis padres, les dedico este logro con profundo amor y gratitud, pues su sacrificio constante y su ejemplo de vida han sido el motor que me ha impulsado en cada etapa de mi formación. A mi hermana, le agradezco su compañía constante y su apoyo fundamental en mis momentos de mayor reto y que ella tome este logro como inspiración para lograr los suyos. Finalmente, expreso mi más sincero reconocimiento a mis colegas autores, cuyo esfuerzo y compromiso han sido piezas clave en la construcción de este libro. A todos ellos, gracias por ser parte de este camino y por contribuir, cada uno desde su esencia, a la realización de esta meta.

AMÉRICO LOMBARDO

Es especialista en Neumología y Medicina Interna por la Caja de Seguro Social. Doctor en Medicina por la Universidad de Panamá. Profesor Titular II de Medicina Interna y Neumología, profesor Invitado de las Cátedras de Terapéutica Médica y Fisiología Humana. Director Asociado del Instituto de Neumología y Alergias, Clínica Hospital San Fernando. Especialista en Docencia Superior. Universidad de Panamá. Vicedecano de la Facultad de Medicina, Universidad de Panamá. Ex director de la Escuela de Medicina de la Facultad de Medicina. Exdirector Ejecutivo Nacional de Servicios y Prestaciones Médicas de la Caja

de Seguro Social de Panamá. Vocal Titular Internacional del Consejo Mexicano para la Acreditación de la Educación Médica, A.C. (COMAEM). Miembro del Comité Editorial de la Revista Médica de la Caja de Seguro Social. Panamá. Miembro del Consejo Editorial de la Revista Mexicana de Educación Médica. Miembro de la Asociación Latinoamericana del Tórax (ALAT), Miembro de la Sociedad Europea de Enfermedades Respiratorias (ERS). Fellow American College of Chest Physicians (FCCP). Fellow American College of Physicians (FACP). Miembro American Thoracic Society (ATS).



AGRADECIMIENTOS

A mis nietos, que son la sal y la pimienta de mi vida.

A mis estudiantes, razón e inspiración de estas páginas.

A Ivonne, Aldahir y Oris, por su tiempo, conocimiento, apoyo y estímulo para hacer posible este proyecto, mi más sincero agradecimiento.

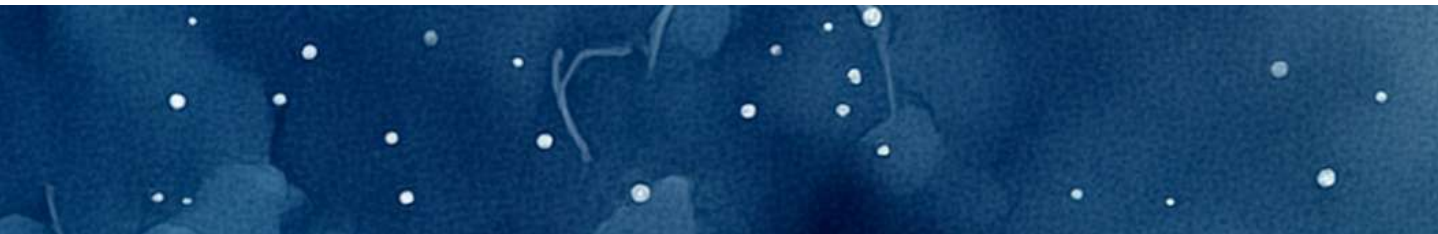


RESUMEN

La obra presenta una síntesis clara sobre los medicamentos biotecnológicos, desde su origen histórico hasta su aplicación clínica actual. Explica cómo, a diferencia de los fármacos tradicionales, estos se producen a partir de organismos vivos mediante biología molecular avanzada, lo que permite terapias específicas como proteínas recombinantes y anticuerpos monoclonales. Se destacan hitos como la insulina recombinante, los sistemas de producción de proteínas, el papel de los biosimilares y su regulación estricta de agencias como la EMA y FDA, así como su impacto en enfermedades respiratorias como asma y EPOC en la llamada medicina de precisión. Pese a retos de costo y complejidad, los medicamentos biotecnológicos han llegado a consolidarse como pilares de la farmacología moderna, mejorando significativamente la vida de los pacientes.

SUMMARY

The book offers a concise overview of biotechnological medicines, tracing their historical roots and current clinical applications. Unlike traditional drugs, these therapies are derived from living organisms through advanced molecular biology, enabling targeted treatments such as recombinant proteins and monoclonal antibodies. Key milestones include recombinant insulin, diverse protein production systems, and the rise of biosimilars under strict EMA and FDA regulations. Their role in respiratory diseases like asthma and COPD is emphasized, particularly in precision medicine. Despite challenges of cost and complexity, biopharmaceuticals have become essential pillars of modern pharmacology, significantly improving patient outcomes.



INTRODUCCIÓN

El propósito de esta obra es ofrecer una visión integral de la evolución, producción y aplicación clínica de los medicamentos biotecnológicos. Cada capítulo resalta su rol transformador en la medicina moderna, desde sus orígenes históricos hasta su uso en enfermedades respiratorias graves y el surgimiento de los biosimilares.

Esta transición marca un paradigma fundamental: a diferencia de los fármacos tradicionales, basados en la síntesis química de moléculas pequeñas, los biotecnológicos se producen a partir de organismos vivos mediante técnicas avanzadas de biología molecular. Esto ha habilitado terapias altamente específicas, como proteínas recombinantes y anticuerpos monoclonales (mAbs), que modulan selectivamente mecanismos inmunológicos patogénicos. El Capítulo 1 traza la evolución desde la era de la quimiosíntesis (siglo XIX) y la “Edad de Oro” de los antibióticos, hasta el nacimiento de la biotecnología farmacéutica en la década de 1970, con hitos como la insulina humana recombinante.

El Capítulo 2 analiza los sistemas de

producción de proteínas recombinantes. Aquí se desarrollan la tecnología del hibridoma, la ingeniería de anticuerpos, los sistemas celulares de expresión de proteínas hasta los novedosos sistemas de síntesis de proteínas libres de células. Y para cada una de estas tecnologías se describen sus principales ventajas y desventajas.

El Capítulo 3 aborda los biosimilares, cruciales ante el vencimiento de patentes de biológicos innovadores. Estos productos, similares en calidad, seguridad y eficacia, siguen procesos regulatorios estrictos de la EMA y FDA, incluyendo extrapolación de indicaciones, intercambiabilidad y switching clínico, impulsados por su creciente producción.

El Capítulo 4 examina su impacto en asma y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), integrando fenotipos y endotipos (e.g., T2-alto) y anticuerpos monoclonales aprobados. Estos agentes impulsan la medicina de precisión, reduciendo exacerbaciones y dependencia de corticoides sistémicos.

A pesar de desafíos como altos costos, complejidad productiva y regulación rigurosa, los medicamentos biotecnológicos mejoran sustancialmente la calidad de vida y el pronóstico en patologías complejas, consolidándose como pilares de la farmacología contemporánea.

01

HITOS HISTÓRICOS Y DESARROLLO DE LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA PARA BIOTECNOLÓGICOS

INTRODUCCIÓN

La transición de medicamentos tradicionales a biotecnológicos representa un cambio fundamental en la forma de desarrollar y producir tratamientos médicos. Los medicamentos tradicionales se basan en compuestos químicos con estructura conocida y sintética, mientras que los biotecnológicos se obtienen a partir de organismos vivos usando técnicas avanzadas de biología molecular, principalmente ADN recombinante. Esta tecnología permite producir proteínas y otras biomoléculas terapéuticas altamente puras y específicas, lo que mejora la eficacia y reduce efectos secundarios.¹

Históricamente, la biotecnología comenzó a transformar la farmacología en la década de 1970 con el desarrollo de la insulina humana recombinante, aprobada por la FDA en 1982, marcando el inicio de la era de los medicamentos biotecnológicos². Estos fármacos utilizan microorganismos o células

modificadas para producir proteínas humanas o modificadas, lo que no era posible con los métodos tradicionales. Como resultado, los medicamentos biotecnológicos tienen un perfil de seguridad mejorado y permiten tratamientos precisos en áreas como el cáncer, la diabetes y enfermedades autoinmunes, abriendo la puerta a la medicina personalizada.³

Además, la biotecnología ha introducido una nueva generación de fármacos, incluyendo anticuerpos monoclonales y proteínas modificadas para mejorar su estabilidad y vida media en el organismo. La producción a escala es más eficiente y segura, y se prevé un crecimiento exponencial en su mercado a nivel global debido a su amplia aplicabilidad y beneficios terapéuticos⁴.

1. Ecker, D. M., Jones, S. D., & Levine, H. L. (2015). The therapeutic monoclonal antibody market. *mAbs*, 7(1), 9–14. <https://doi.org/10.4161/19420862.2015.989042>

2. Walsh G. (2003). Biopharmaceutical benchmarks--2003. *Nature biotechnology*, 21(8), 865–870. <https://doi.org/10.1038/nbt0803-865>

3. Ashley, E. Towards precision medicine. *Nat Rev Genet* 17, 507–522 (2016). <https://doi.org/10.1038/nrg.2016.86>

4. Ruiz, S.; Sulleiro, E.; Calvo, G. (2011). Medicamentos Biotecnológicos; from the dream to reality. *Farmacéuticos de Atención Primaria*, 9(3), 85–88. <http://www.elsevier.es/fap>

PRIMEROS AVANCES

Desde la antigüedad, los preparados farmacéuticos se obtenían a partir de recursos naturales, tanto de origen animal como vegetal, mediante un proceso de ensayo y error, así como la observación empírica de los fenómenos. Con el tiempo, este conocimiento se fue estructurando mediante el método científico. Inicialmente, las técnicas para obtener dichos preparados eran muy rudimentarias, pero con los avances en las ciencias, especialmente en química, se lograron sintetizar los primeros compuestos orgánicos. Uno de los hitos importantes fue el trabajo de **Friedrich Wöhler (1828)**, quien logró obtener urea a partir de sustancias inorgánicas, lo que permitió refutar la doctrina del vitalismo. Esta teoría sostenía que las funciones vitales de los organismos estaban impulsadas por un principio especial, conocido como "*vis vitalis*" o "alma", distinto de las fuerzas fisicoquímicas que rigen el mundo inanimado⁵.

Es el impacto histórico de la



FIG. 1 FRIEDRICH WÖHLER

(Nacido el 31 de julio de 1800 en Eschersheim; fallece el 23 de septiembre de 1882 en Göttingen). En 1828 sintetiza la urea a partir de componentes inorgánicos⁶.

5. Kinne-Saffran, E., & Kinne, R. K. (1999). Vitalism and synthesis of urea. From Friedrich Wöhler to Hans A. Krebs. American journal of nephrology, 19(2), 290–294. <https://doi.org/10.1159/000013463>

6. <http://www.sil.si.edu/DigitalCollections/hst/scientific-identity/fullsize/SIL14-W005-02a.jpg>

mauveína⁷, el primer colorante orgánico sintético, descubierto accidentalmente por **William Perkin en 1856** cuya importancia radica en que marcó el surgimiento de la industria química basada en la síntesis orgánica, reemplazando colorantes naturales y abriendo el camino para el desarrollo de la industria farmacéutica moderna. El trabajo describe cómo la combinación en proporción molar 1:2:1 de anilina, p-toluidina y o-toluidina reproduce la composición del producto original de Perkin, tras comparar distintos productos sintetizados con muestras históricas y utilizar análisis químico y quimiométrico. La metodología precisa para obtener la mezcla compleja de cromóforos de mauveína es relevante no solo para la recreación de pigmentos históricos, sino como referencia fundacional para entender la síntesis y control de moléculas orgánicas complejas. Este avance es crucial para la industria farmacéutica, especialmente en la

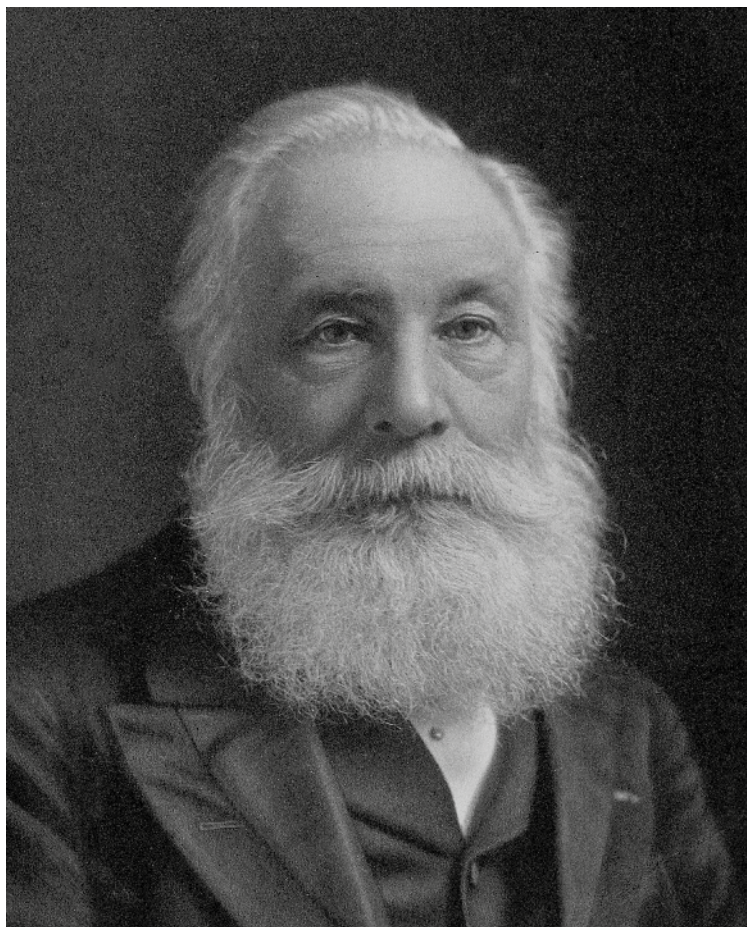


Fig. 2 WILLIAM HENRY PERKIN

(Nacido el 12 de marzo de 1838 en East End, Londres; fallece el 14 de julio de 1907 en Sudbury). En 1856 sintetiza el primer colorante orgánico (mauveína)⁸.

producción de medicamentos biotecnológicos, ya que la síntesis orgánica permitió desarrollar nuevas rutas de obtención de fármacos, optimizar su pureza y eficacia, y controlar sus propiedades a nivel molecular. El descubrimiento de la mauveína demostró el valor de aplicar métodos científicos y análisis sistemático en la síntesis química, estableciendo principios que actualmente guían la obtención de medicamentos complejos y biotecnológicos.

7. Cova, TFGG, Pais, AACC y Seixas de Melo, JS. Reconstrucción de la síntesis histórica de la mauveína de Perkin y Caro: procedimiento y detalles. Sci Rep 7, 6806 (2017). <https://doi.org/10.1038/s41598-017-07239-z>

8. English Wikipedia. Scanned photograph from F. J. Moore's book, A History of Chemistry (1918). – Popular Science Monthly Volume 69

ERA DE LA QUIMIOSÍNTESIS Y LA EDAD DE ORO (1940-1960)

El avance desde el uso de productos naturales hacia medicamentos sintéticos como la fenacetina (1885) y el ácido acetilsalicílico (1899) marcó un hito en la historia de la medicina, permitiendo el aislamiento y síntesis de principios activos de forma controlada y efectiva. Este salto facilitó el desarrollo de fármacos con mayor calidad farmacéutica, control sobre la dosificación y garantía de eficacia y seguridad. Además, sentó las bases para la investigación y fabricación de medicamentos biotecnológicos, donde el rigor científico y la tecnología avanzada permiten crear tratamientos más específicos y efectivos para enfermedades complejas. Así, la transición refleja la evolución hacia una medicina basada en la evidencia y la innovación constante⁹.

La "Edad de Oro" marcada por descubrimientos como la penicilina (**Alexander Fleming, 1928**) que marcó un hito crucial en la medicina, al brindar por primera vez un tratamiento efectivo contra las infecciones bacterianas. Este avance no solo redujo radicalmente la mortalidad infantil y salvó millones de vidas, sino que también impulsó el desarrollo de medicamentos biotecnológicos modernos. La penicilina demostró el potencial de la biotecnología para transformar la salud humana, abriendo camino a nuevos antibióticos y terapias que continúan revolucionando la medicina y mejorando la calidad de vida en todo el mundo. En su momento su producción masiva en la Segunda Guerra Mundial salvó millones de vidas¹⁰.



FIG. 3
ALEXANDER FLEMING

(Nacido el 6 de agosto de 1881, Darvel, Escocia, fallecido el 11 de marzo de 1955, Londres). En 1928 descubre la penicilina¹¹.

9. Lifshitz Guinzberg, Alberto. (2011). Las alternativas farmacéuticas: Medicamentos innovadores, de patente, genéricos, similares y otros. Revista de la Facultad de Medicina (México), 54(5), 46-49.

10. Chhabra, S., Taksande, A. B., & Munjewar, P. (2024). The Penicillin Pioneer: Alexander Fleming's Journey to a Medical Breakthrough. Cureus, 16(7), e65179. <https://doi.org/10.7759/cureus.65179>

11. <http://media.iwm.org.uk/iwm/mediaLib/32/media-32192/large.jpg>

En 1932 las investigaciones realizadas por **Gerhard Domagk** en los laboratorios Bayer, parte del consorcio llamado I.G. Farbenindustrie¹², en Alemania, trajeron consigo la patente del prontasil y varios otros azocolorantes que contienen un grupo de sulfonamidas constituyéndose como los primeros agentes antibacterianos eficaces de origen sintético. Su mecanismo consiste en inhibir la síntesis de ácido fólico de las bacterias, lo que resulta en la detención de su crecimiento y reproducción, siendo especialmente útiles para infecciones bacterianas sistémicas en una época anterior a la penicilina¹³.

Ambos descubrimientos contribuyeron a disminuir significativamente la mortalidad por infecciones bacterianas, extendiendo la esperanza de vida y posibilitando intervenciones médicas antes impensables. Sin embargo, la aparición de resistencias y de efectos secundarios llevó a desarrollar nuevos compuestos y a limitar sus usos a indicaciones específicas en la actualidad.

NACIMIENTO Y CONSOLIDACIÓN DE LA BIOTECNOLOGÍA FARMACÉUTICA

El aislamiento de la insulina, realizado por **Frederick Banting y Charles Best** (Nobel Medicina, 1923) en 1921 en la Universidad de Toronto, marcó un antes y un después en el manejo de la diabetes. Utilizando extractos pancreáticos en perros a los que se les había inducido diabetes, lograron reducir

de manera significativa los niveles de glucosa en sangre, demostrando el poder terapéutico de la insulina. El primer uso clínico en humanos fue en 1922, salvando la vida de Leonard Thompson, un adolescente con diabetes severa¹⁴. Este descubrimiento transformó completamente el pronóstico de los pacientes diabéticos, incrementando drásticamente su esperanza y calidad de vida.

Durante varias décadas, la insulina utilizada era extraída de páncreas de animales, lo que presentaba desafíos de pureza y reacciones inmunológicas en algunos pacientes. En la década de 1970, el avance de la ingeniería genética revolucionó su producción. Científicos lograron clonar el gen humano de la insulina e insertarlo en bacterias *Escherichia coli*, que, al multiplicarse, producían insulina idéntica a la humana. La primera insulina recombinante fue aprobada en 1982¹⁵, lo que mejoró significativamente la disponibilidad, seguridad y eficacia del tratamiento para la diabetes y eliminó la dependencia de fuentes animales.

Los anticuerpos monoclonales, descubiertos en 1975 por **César Milstein y Georges Köhler** (Nobel Medicina, 1984), revolucionaron el diagnóstico y tratamiento de enfermedades complejas al permitir obtener anticuerpos altamente específicos a partir de la fusión de linfocitos B inmunizados con células de mieloma, la llamada técnica del hibridoma. Esta tecnología posibilitó la producción masiva y estable de anticuerpos capaces de reconocer con

12. https://es.wikipedia.org/wiki/IG_Farben

13. Goodman & Gilman's. (2018) The Pharmacological Basis of Therapeutics by Brunton, Laurence L., Hilal-Dandan, Randa and Knollmann, Björn C., editors. Capítulo 56: Sulfonamidas, trimetoprim-sulfametoxazol, quinolonas y fármacos para las infecciones de vías urinarias. McGraw-Hill Global Education Holdings, LLC. All Rights Reserved ISBN: 978-1-25-958473-2

14. de Leiva, A., Brugués, E., & de Leiva-Pérez, A. (2011). El descubrimiento de la insulina: continúan las controversias después de noventa años. Endocrinología y nutrición : órgano de la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición, 58(9), 449–456. <https://doi.org/10.1016/j.endonu.2011.10.001>

15. López Munguía, A. (2023) La insulina: una molécula milagrosa. Biotecnología en Movimiento 9(35) pp1-10. www.biotecmov.ibt.unam.mx/

precisión un único antígeno, lo que ha redundado en terapias dirigidas para patologías como cáncer, artritis reumatoide y enfermedades autoinmunes¹⁶. Su especificidad ha mejorado la eficacia y reducido los efectos adversos en comparación con tratamientos previos, transformando el manejo de enfermedades antes consideradas intratables.

Por otro lado, la obtención de eritropoyetina recombinante (rhEPO) por métodos biotecnológicos permitió el tratamiento efectivo de la anemia asociada a insuficiencia renal crónica y anemia inducida por quimioterapia. Esta hormona, esencial para estimular la formación de glóbulos rojos, fue la primera proteína terapéutica producida mediante ingeniería genética en la década de 1980, donde la transmisión del VIH por sangre

y derivados del plasma eran un riesgo inherente cuando la rhEPO pasó a estar disponible clínicamente¹⁷. Su uso ha disminuido la necesidad de transfusiones sanguíneas y mejorado significativamente la calidad de vida de los pacientes, marcando un antes y un después en el tratamiento de enfermedades hematológicas y renales.

LA INSULINA MARCÓ UN ANTES Y UN DESPUÉS ”

16. Liu J. K. (2014). The history of monoclonal antibody development – Progress, remaining challenges and future innovations. *Annals of medicine and surgery* (2012), 3(4), 113–116. <https://doi.org/10.1016/j.amsu.2014.09.001>

17. Jelkmann W. (2013). Physiology and pharmacology of erythropoietin. *Transfusion medicine and hemotherapy: offizielles Organ der Deutschen Gesellschaft für Transfusionsmedizin und Immunhamatologie*, 40(5), 302–309. <https://doi.org/10.1159/000356193>



FIG. 4

Portada de la Revista Nature Volume 409 Issue 6822, 15 February 2001. The Human Genome Project.

DESARROLLOS MODERNOS: LA ERA GENÓMICA Y LA BIOINFORMÁTICA¹⁸

La secuenciación del **genoma humano**¹⁹, publicada en 2001, marcó un hito fundamental en la medicina y la biología molecular, transformando radicalmente la identificación de dianas terapéuticas. Este proyecto permitió obtener el mapa completo de aproximadamente 20,000–25,000 genes humanos²⁰, lo cual facilitó el estudio sistemático de las bases genéticas de las enfermedades, permitiendo distinguir variantes genéticas asociadas a patologías específicas y responder con mayor precisión a tratamientos dirigidos.

La principal contribución fue la posibilidad de detectar y caracterizar genes implicados en enfermedades, lo que condujo al desarrollo de terapias génicas que buscan corregir directamente genes defectuosos al insertar copias funcionales, evitando

características sintomáticas o progresión de la enfermedad. Además, la secuenciación impulsó la medicina personalizada, donde se diseñan fármacos o se ajustan dosis basándose en el perfil genético individual, optimizando la eficacia y reduciendo efectos secundarios indeseables.

Este enfoque se ha traducido en la identificación de nuevas dianas moleculares, es decir, proteínas o genes clave para la enfermedad, lo que abre la puerta a terapias dirigidas más específicas y menos invasivas²¹. También ha permitido abordar enfermedades hereditarias, cánceres con mutaciones particulares y otras patologías de difícil tratamiento. Así, el Proyecto Genoma Humano ha sido la base para una revolución en la terapéutica biomédica, abriendo caminos para terapias más efectivas y precisas.

18. <https://www.genome.gov/human-genome-project/timeline>

19. <https://www.genome.gov/human-genome-project>

20. International Human Genome Sequencing Consortium. Initial sequencing and analysis of the human genome. *Nature* 409, 860–921 (2001). <https://doi.org/10.1038/35057062>

21. Martínez López, E., Eito, C., Sola, A., Rico, M., Vila, M.T., & Chicata, V. (2009). Interacción de la radioterapia con los nuevos agentes con dianas moleculares. *Anales del Sistema Sanitario de Navarra*, 32(Supl. 2), 97–107.

Las herramientas modernas como **CRISPR**, la química combinatoria y el screening masivo están revolucionando el desarrollo de fármacos biotecnológicos al acelerar la identificación, validación y diseño de nuevas terapias. **CRISPR-Cas9** permite una edición genética precisa y rápida, facilitando la generación de modelos celulares y animales para estudiar enfermedades y validar dianas terapéuticas, lo que antes era costoso y lento. Esta técnica también se utiliza para modificar genes directamente en tejidos humanos y desarrollar tratamientos personalizados, gracias a su capacidad para dirigir múltiples sitios genómicos simultáneamente²².

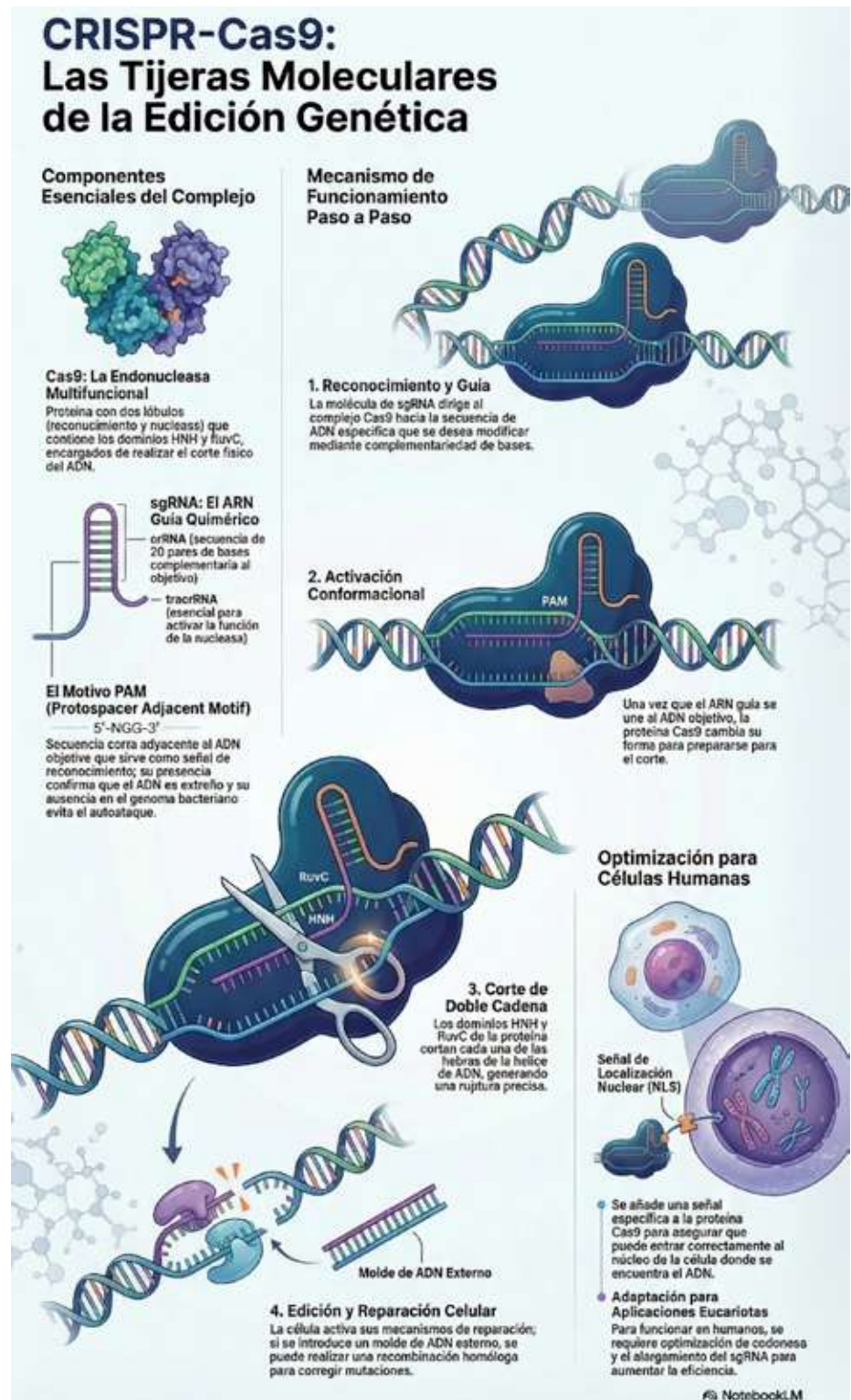


FIG. 5

*Mecanismo CRISPR/Cas9 en células
(adaptado de Irina Gostimskaya, 2022)²³.*

22. Gostimskaya I. (2022). CRISPR-Cas9: A History of Its Discovery and Ethical Considerations of Its Use in Genome Editing. *Biochemistry. Biokhimiia*, 87(8), 777-788. <https://doi.org/10.1134/S0006297922080090>

23. Gostimskaya I. (2022). CRISPR-Cas9: A History of Its Discovery and Ethical Considerations of Its Use in Genome Editing. *Biochemistry. Biokhimiia*, 87(8), 777-788. <https://doi.org/10.1134/S0006297922080090>

La **química combinatoria**, concepto que se desarrolló a mediados de la década de 1980, entre otras aplicaciones que contribuyeron a esto estaban la *tecnología multipin de Geysen et al. (1984)* y la *tecnología de bolsitas de té de Houghten (1985)* para sintetizar cientos de miles de péptidos en soporte sólido en paralelo, entre otras técnicas que han cimentado la era moderna del desarrollo de fármacos. La química combinatoria consiste en la generación de una gran variedad de compuestos estructuralmente diversos, denominados biblioteca química, mediante la unión sistemática, repetitiva y covalente de diversos “bloques de construcción”. Una vez preparados, los compuestos de la biblioteca química pueden ser seleccionados, de forma simultánea, para determinar sus interacciones individuales con los objetivos biológicos de interés de forma que se pueden evaluar rápidamente diversas moléculas con potencial terapéutico²⁴. Este enfoque, combinado con la técnica de cribado masivo de genes, también conocida como secuenciación masiva o **Next-Generation Sequencing (NGS)**²⁵, permite analizar grandes cantidades de ADN

Innovación en Medicina de Precisión: Arquitectura del Desarrollo Farmacéutico Moderno

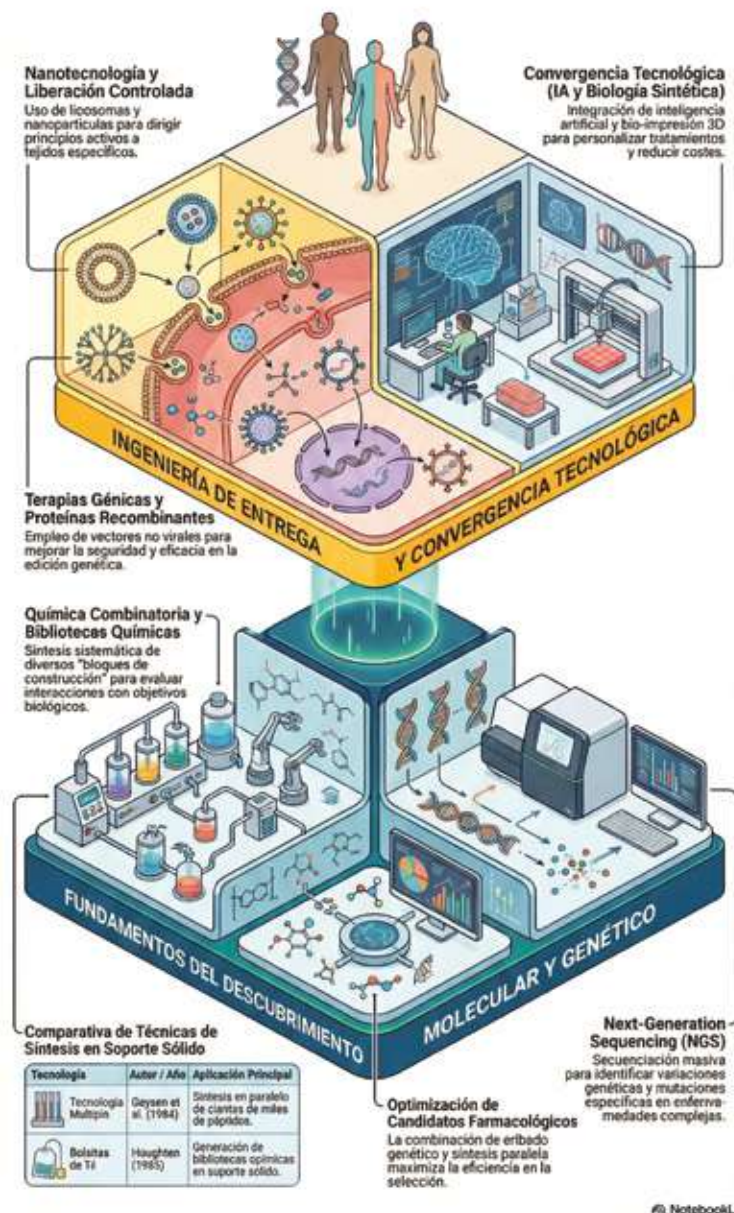


FIG. 6

*Innovación en Medicina de Precisión
compendio de técnicas de desarrollo de
fármacos. Generada con IA NotebookLM.*

24. Liu, R., Li, X., & Lam, K. S. (2017). Combinatorial chemistry in drug discovery. Current opinion in chemical biology, 38, 117–126. <https://doi.org/10.1016/j.cbpa.2017.03.017>

25. Behjati, S., & Tarpey, P. S. (2013). What is next generation sequencing? Archives of disease in childhood. Education and practice edition, 98(6), 236–238. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2013-304340>

26. Kim, M., Hwang, Y., Lim, S., Jang, H. K., & Kim, H. O. (2024). Advances in Nanoparticles as Non-Viral Vectors for Efficient Delivery of CRISPR/Cas9. Pharmaceutics, 16(9), 1197. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics16091197>

de forma simultánea para identificar variaciones genéticas, mutaciones en enfermedades como el cáncer, o evaluar la compatibilidad en trasplantes, de esta manera se optimiza también la selección de candidatos farmacológicos viables con mayor eficiencia.

Además, innovaciones en sistemas de entrega, como nanopartículas y vectores no virales, mejoran la eficacia y seguridad de las terapias basadas en edición genética, ampliando sus aplicaciones clínicas (Ver Fig. 6)²⁶. La combinación de estas tecnologías impulsa la biotecnología avanzada, facilitando la síntesis de proteínas recombinantes terapéuticas y ofreciendo nuevas estrategias para tratar enfermedades complejas y personalizar los tratamientos. Así, estas herramientas modernas aceleran significativamente el ciclo tradicional de desarrollo farmacéutico, llevando terapias innovadoras al mercado con mayor rapidez y precisión.

La incorporación de la nanotecnología y la convergencia tecnológica en la biotecnología farmacéutica actual representa una revolución en el diseño, desarrollo y administración de medicamentos. La nanotecnología permite manipular materiales a escala nanométrica, facilitando la creación de sistemas de liberación de fármacos mucho más precisos y seguros, mejorando la biodisponibilidad y reduciendo efectos secundarios, gracias a la capacidad de dirigir los principios activos a tejidos

específicos del organismo²⁷. Por ejemplo, se utilizan nanopartículas y liposomas para el transporte de fármacos, logrando una liberación controlada y sostenida, como ya ocurre en terapias oncológicas con antitumorales liposomales que minimizan el daño a tejidos sanos y aumentan la eficacia terapéutica.

La **convergencia tecnológica**²⁸, por su parte, implica la integración de la nanotecnología con otras disciplinas como la inteligencia artificial, la impresión 3D o la biología sintética, lo que ha permitido acelerar el descubrimiento de fármacos y personalizar tratamientos. Estas sinergias han posibilitado el desarrollo de formulaciones avanzadas capaces de responder a estímulos fisiológicos, mejorar la adherencia terapéutica y reducir los costes asociados a la producción y ensayo de nuevos fármacos. Así, la biotecnología farmacéutica actual se orienta hacia soluciones más inteligentes y sostenibles, ampliando sus aplicaciones a enfermedades crónicas, neurodegenerativas y cáncer, anticipando una medicina más precisa, efectiva y adaptada a cada paciente.

27. Malik, S., Muhammad, K., & Waheed, Y. (2023). Nanotechnology: A Revolution in Modern Industry. *Molecules* (Basel, Switzerland), 28(2), 661. <https://doi.org/10.3390/molecules28020661>

28. <https://es.weforum.org/stories/2025/01/como-la-convergencia-de-la-tecnologia-abre-el-paso-a-la-quinta-revolucion-industrial/>

Hitos de la Biotecnología Farmacéutica: Un Viaje en el Tiempo

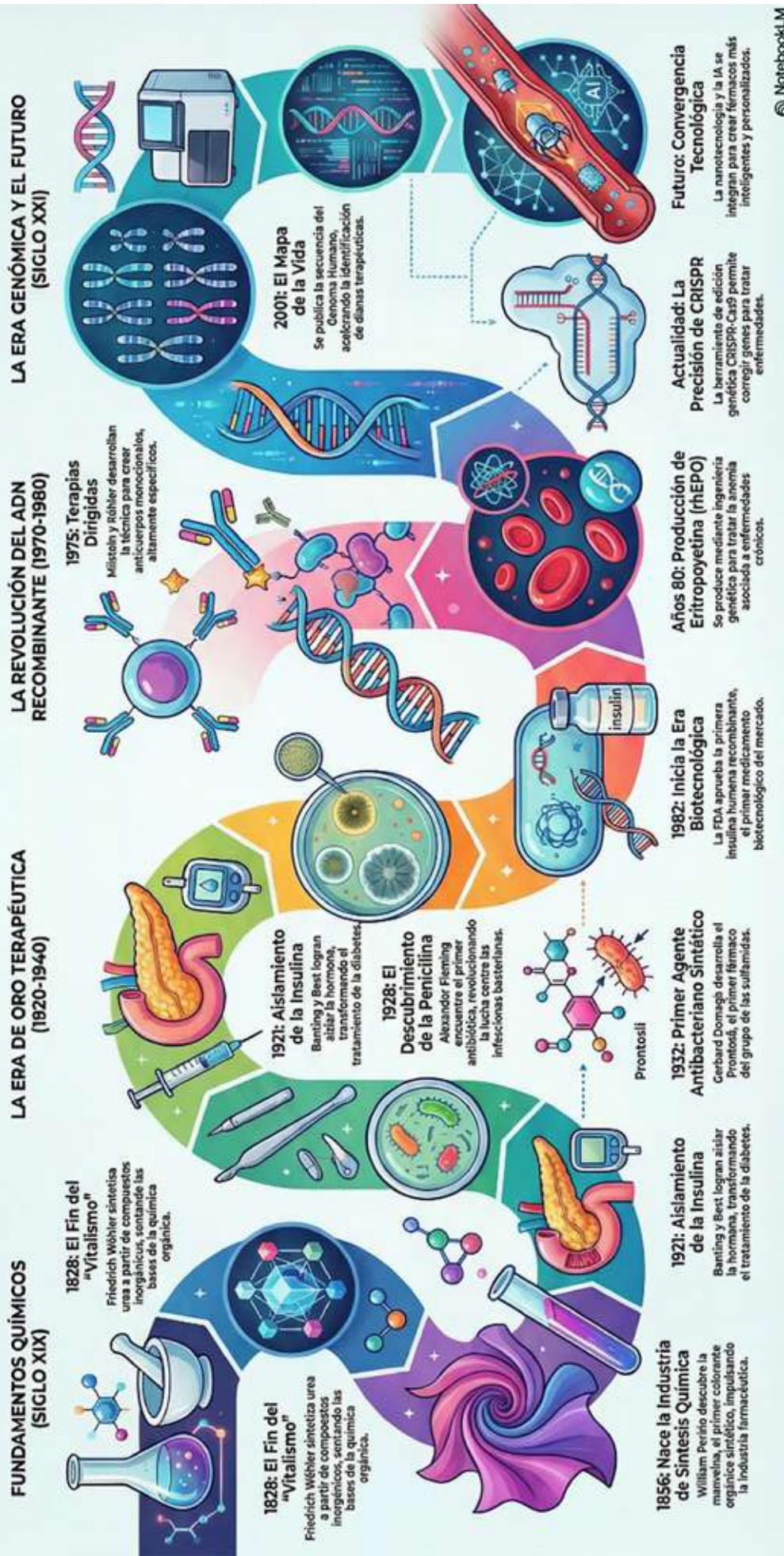


FIG. 7

Resumen de los principales hitos en la industria de medicamentos biotecnológicos.
Generado por IA de NotebookLM®

DESAFÍOS Y CONSIDERACIONES ACTUALES

Aspectos regulatorios, de I+D y éticos.

Los medicamentos biotecnológicos se caracterizan por su complejidad y el uso de técnicas de ingeniería genética, lo que plantea desafíos únicos en términos regulatorios, inversión en I+D y ética. Desde el **punto de vista regulatorio**, estos medicamentos requieren procedimientos rigurosos que incluyen la evaluación de su identidad, pureza, potencia e inmunogenicidad mediante estudios clínicos específicos²⁹. La regulación sigue guías estrictas establecidas por organismos internacionales como la OMS, FDA y la EMA, así como normativas nacionales que exigen programas de farmacovigilancia y manejo de riesgos para garantizar la seguridad y eficacia del producto^{30,31}.

En cuanto a la inversión en **investigación y desarrollo (I+D)**, la industria farmacéutica mundial dedica alrededor del 30% de sus ingresos anuales, equivalente a cerca de 270,000 millones de euros, a esta área, con un aumento significativo en el campo de la biotecnología, que representó aproximadamente un tercio de la inversión total en 2021. Este auge financiero impulsa la innovación en medicamentos biotecnológicos, particularmente en áreas como oncología, hematología e inmunología. La inversión sustancial en ensayos clínicos, especialmente en fases tempranas, es crucial para el desarrollo de terapias efectivas y seguras^{32,33}.

Desde la **perspectiva ética**, el desarrollo de estos medicamentos debe estar guiado por principios fundamentales como la beneficencia, la no maleficencia, la justicia y el respeto a la autonomía de los pacientes. La ética en biotecnología insiste en la transparencia, la responsabilidad social y el respeto a la dignidad humana, estableciendo límites claros contra prácticas controversiales como la clonación humana o la comercialización de embriones. Además, se enfatiza la importancia del debate ético constante y la regulación para garantizar que la innovación no comprometa los derechos humanos ni la seguridad ambiental³⁴. Así, el panorama actual científico en medicamentos biotecnológicos refleja un equilibrio entre regulación estricta, fuerte inversión en I+D y un profundo compromiso ético para garantizar la innovación segura y responsable en beneficio de la salud pública.

Control de calidad en la producción a escala industrial y accesibilidad global

El control de calidad en la producción a escala industrial de medicamentos biotecnológicos es un proceso crítico que asegura la consistencia, seguridad y eficacia de estos productos. Debido a la naturaleza biológica y compleja de estos medicamentos, su producción requiere de la estandarización rigurosa de procedimientos, el monitoreo constante de condiciones ambientales

29. Kabir, E. R., Moreino, S. S., & Sharif Siam, M. K. (2019). The Breakthrough of Biosimilars: A Twist in the Narrative of Biological Therapy. *Biomolecules*, 9(9), 410. <https://doi.org/10.3390/biom9090410>

30. <https://www.fda.gov/media/174873/download>

31. https://www.ema.europa.eu/es/documents/leaflet/biosimilars-eu-information-guide-healthcare-professionals_es.pdf

32. <https://www.auladelfarmacia.com/que-hay-detras-del-30-de-inversion-en-id-de-la-industria-farmaceutica/>

33. <https://www.farmaindustria.com/noticias/la-industria-farmaceutica-mundial-invierte-casi-el-30-de-sus-ingresos-en-id-YWK11>

34. <https://unesdoc.unesco.org/ark:/48223/pf0000381858>

y la validación periódica de equipos para asegurar que cada lote cumpla con altos estándares³⁵.

Los procesos biotecnológicos son particularmente sensibles a factores como temperatura y contaminación, por lo que mantener condiciones ambientales controladas es fundamental para evitar variabilidades que puedan afectar la calidad del producto final. Además, se aplican técnicas avanzadas como la espectrometría de masas y la cromatografía líquida para detectar impurezas y garantizar la pureza y potencia del medicamento³⁶. Otro desafío importante es la variabilidad intrínseca de los productos biológicos, dado que derivan de fuentes naturales y procesos biológicos que pueden introducir cambios difíciles de controlar. Para manejarlo, se emplea el control estadístico y la validación de puntos críticos en el proceso productivo, además de implementar sistemas modernos de gestión de calidad que armonizan las Buenas Prácticas de Manufactura (BPF) con normativas internacionales como ICH Q10³⁷.

En cuanto a la accesibilidad global, los medicamentos biotecnológicos enfrentan retos significativos como su alto costo, infraestructura especializada para su producción y administración, y barreras regulatorias. La financiación y sostenibilidad en los sistemas de salud dificultan garantizar un acceso equitativo a estos tratamientos, que suelen ser innovadores y personalizados, especialmente en terapias génicas y celulares³⁸. Se reconoce la

necesidad de políticas que agilicen procesos regulatorios sin comprometer la seguridad y eficacia, así como modelos de pago basados en resultados que faciliten el acceso³⁹. Además, existe una brecha significativa entre la oferta y la necesidad real de medicamentos, particularmente para enfermedades raras y crónicas, donde aún pocos tratamientos están disponibles. La producción industrial de medicamentos biotecnológicos demanda un control de calidad muy estricto y adaptado a su naturaleza biológica para asegurar productos seguros y efectivos. Al mismo tiempo, la accesibilidad global a estos medicamentos es un desafío complejo que requiere la colaboración entre reguladores, sistemas de salud y la industria para superar barreras económicas, técnicas y regulatorias, garantizando así que los avances biotecnológicos beneficien a una población global más amplia y diversa.

MEDICAMENTOS BIOTECNOLÓGICOS:

La definición consensuada de qué es un medicamento biotecnológico (anticuerpos monoclonales, vectores, vacunas, etc.) es aquella sustancia obtenida a partir de técnicas de biotecnología⁴⁰, y que se diferencia de medicamento biológico (hormonas, factores de crecimiento, etc.) cuyo principio activo es obtenido directamente de material biológico (fluidos, tejidos o microorganismos)⁴¹.

35. Bellinva, S., & Edwards, C. J. (2020). Explaining biosimilars and how reverse engineering plays a critical role in their development. *Expert opinion on drug discovery*, 15(11), 1283–1289. <https://doi.org/10.1080/17460441.2020.1796627>

36. McGonigle P. (2025). How Biologics Have Changed the Drug Discovery Landscape. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, 65(1), 29–46. <https://doi.org/10.1146/annurev-pharmtox-061724-080811>

37. <https://database.ich.org/sites/default/files/Q10%20Guideline.pdf>

38. Brian Canter, Sabine Sussman, Stephen Colvill, Nitzan Arad, Elizabeth Staton, Arti Rai, Introducing biosimilar competition for cell and gene therapy products, *Journal of Law and the Biosciences*, Volume 11, Issue 2, July–December 2024, Isae015, <https://doi.org/10.1093/jlb/Isae015>

39. <https://repositorio.cepal.org/server/api/core/bitstreams/78824669-cf45-4e27-a161-291ba645aee4/content>

40. <https://www.sefh.es/bibliotecavirtual/biotecnologia/10farmacocinetica.pdf>

41. Rodríguez Cumplido, D., & Asensio Ostos, C. (2018). Fármacos biológicos y biosimilares: aclarando conceptos [Biological and biosimilar drugs: Clarifying concepts]. *Atención primaria*, 50(6), 323–324. <https://doi.org/10.1016/j.aprim.2018.01.002>

Tipos de medicamentos biotecnológicos⁴²

Se clasifican principalmente en proteínas recombinantes, anticuerpos monoclonales, vacunas biotecnológicas, terapias génicas y celulares.

Anticuerpos monoclonales y fragmentos: Se utilizan ampliamente en el tratamiento de enfermedades oncológicas e inflamatorias crónicas. Se producen mediante tecnología de ADN recombinante y son conocidos por su especificidad en la selección de antígenos.

Ejemplos:

- Anticuerpos desnudos: Rituximab, trastuzumab, adalimumab
- Anticuerpos conjugados: Conjugados con fármacos citotóxicos o radioisótopos
- Fragmentos de anticuerpos: Fab, scFv para aplicaciones específicas
- Anticuerpos inespecíficos: Dirigidos contra múltiples antígenos

Proteínas recombinantes⁴³: Las proteínas recombinantes son polipéptidos producidos a partir de genes clonados mediante técnicas de ADN recombinante, generalmente en un sistema de expresión heterólogo. Los fragmentos de ADN que contienen el gen de interés al ser identificado se aíslan y caracterizan para luego insertarlo en un vector mediante ADN recombinante.

Ejemplos:

- Hormonas: Insulina humana, hormona de crecimiento (somatotropina)
- Enzimas: Alteplasa (activador del plasminógeno), factor VIII de coagulación
- Citoquinas: Interferones (α , β , γ), interleucinas, factores de crecimiento
- Factores de coagulación: Para hemofilia A y B

Proteínas de fusión: Son proteínas modificadas genéticamente que combinan las propiedades de dos o más proteínas diferentes, a menudo utilizadas para potenciar los efectos terapéuticos o mejorar la farmacocinética.

Péptidos y nanocuerpos (nanobodies): Son más pequeños que los anticuerpos, estas moléculas ofrecen ventajas en términos de penetración en los tejidos y se utilizan cada vez más en aplicaciones clínicas.

Productos de terapia génica y celular: incluyen productos derivados de células modificadas con ADN recombinante y animales transgénicos, que ofrecen opciones terapéuticas innovadoras para diversas enfermedades.

Ejemplos

- Terapias de reemplazo génico: Para enfermedades monogénicas
- Terapias de edición génica: CRISPR/Cas9, ZFN, TALEN

42. Wohlrab, J., & Eichner, A. (2024). Varianten biotechnologischer Arzneistoffe in der Dermatologie : Stand und Ausblick [Variants of biotechnological drugs in dermatology: Status quo and future]. *Dermatologie (Heidelberg, Germany)*, 75(10), 775–780. <https://doi.org/10.1007/s00105-024-05403-x>

43. Morbioli, G. G., Mazzu-Nascimento, T., Aquino, A., Cervantes, C., & Carrilho, E. (2016). Recombinant drugs-on-a-chip: The usage of capillary electrophoresis and trends in miniaturized systems – A review. *Analytica chimica acta*, 935, 44–57. <https://doi.org/10.1016/j.aca.2016.06.019>

- Terapias de silenciamiento génico: siRNA, anti-sense oligonucleótidos
- Vectores virales: Adenovirus, lentivirus, virus adenoasociados (AAV)
- CAR-T células: Células T modificadas genéticamente
- Células madre: Mesenquimales, hematopoyéticas, pluripotentes inducidas
- Células dendríticas: Para inmunoterapia contra el cáncer
- Organoides: Modelos 3D de tejidos para medicina personalizada

Vacunas Biotecnológicas: Primero por definición las vacunas son una preparación biológica antigénica de uno o varios agentes causantes de una enfermedad, obtenida por extracción, modificación, síntesis o sin modificaciones, y utilizada para inducir protección al estimular el sistema inmunitario para que genere una respuesta de memoria adquirida en forma de inmunidad protectora duradera. En el contexto de la biotecnología, tenemos por un lado las vacunas a base de ADN recombinante, pero también la generación de vacunas de ADN y de ARNm. Las vacunas de ADN han tenido hasta ahora menos éxito en humanos que en ratones, pero se cree que tiene un gran potencial para la protección eventual contra la malaria, la gripe y las infecciones por VIH⁴⁴. Por su parte las vacunas de ARNm que codifican antígenos virales específicos, lo que permite a las células huéspedes generar estas proteínas virales y desencadenar respuestas inmunitarias⁴⁵, han sido muy efectivas y su éxito más

reciente en la pandemia por COVID-19 es muestra fehaciente de esto.

Ejemplos:

- Vacunas de subunidades: Hepatitis B, VPH
- Vacunas de vectores virales: COVID-19 (AstraZeneca, Johnson & Johnson)
- Vacunas de mRNA: COVID-19 (Pfizer-BioNTech, Moderna)
- Vacunas de DNA: En desarrollo para diversas indicaciones

Definiciones importantes en el ámbito de los medicamentos biotecnológicos.

El término «medicamento biológico» o «productos biológicos» puede abarcar una amplia variedad de moléculas, tales como proteínas terapéuticas/complementarias, hormonas, anticuerpos monoclonales, fragmentos de anticuerpos, proteínas pegiladas, anticuerpos del dominio de unión a la albúmina y vacunas de ácido desoxirribonucleico (ADN). En términos de tamaño, estas moléculas suelen ser entre 100 y 1000 veces más grandes que sus homólogas químicas, lo que las hace complejas. Todas las entidades biológicas proteicas están compuestas por una cadena de aminoácidos que a veces están unidos por puentes disulfuro dentro de otras subunidades similares o diferentes, o con ellas, y se doblan en hélices alfa y láminas beta que suelen formar la estructura de primer, segundo, tercer y cuarto orden, dando lugar a cavidades y hendiduras que son fundamentales para su funcionalidad⁴⁶.

44. Baldo, B.A., Pham, N.H. (2021). Vaccines. In: Drug Allergy. Springer, Cham. https://doi.org/10.1007/978-3-030-51740-3_16

45. Abdul-Rahman, T., Faith, O. E., Ajetunmbi, O. A., Thaalibi, H. I., Ikele, C. G., Gautam, G., Omotayo, F. O., Roy, P., Adebayo, A. A., Mojeed, M. A., Kareem, T. T., Ali, H. I., Atieno, R. G., Ademeta, E. O., Garg, N., Ashinze, P., & Scott, G. Y. (2025). Potential of mRNA vaccines for mpox prevention: current evidence and future directions. *Annals of medicine and surgery* (2012), 87(9), 5650–5660. <https://doi.org/10.1097/MS9.0000000000003558>

46. Krishnan, A., Mody, R., & Malhotra, H. (2015). Global regulatory landscape of biosimilars: emerging and established market perspectives. *Biosimilars*, 5, 19–32. <https://doi.org/10.2147/BS.S44052>

PROPIEDAD	MOLÉCULA PEQUEÑA	ANTICUERPO MONOCLONAL
COMPOSICIÓN	Compuesto orgánico sintético o producto natural	Proteína
PESO MOLECULAR	<700 Dalton	~146 000 Dalton
PRODUCCIÓN	Síntesis química	Células de mamíferos (ejemplo: CHO, HEK293)
HOMOGENEIDAD	Muy homogénea (>99%)	Heterogénea, especialmente glicanos
AFINIDAD EN LA DIANA	Moderada	Alta
SELECTIVIDAD EN LA DIANA	Moderada a alta	Muy alta
SITIO DE ACCIÓN	Se une al núcleo, blanco intracelular o extracelular en el sitio donde se distribuye.	Blanco extracelular donde se distribuye con muy limitado acceso al SNC.
MODO DE ACCIÓN	Activador o inhibidor de enzimas, agonista receptor (parcial o completo); antagonista y modulador alostérico.	Inhibe o agotamiento del blanco soluble y células (ejemplo: Fc-mediado ADCC); interacción proteína-proteína, agonista (completo, alostérico, parcial) o antagoniza el blanco unido a membrana.
DIANA MÚLTIPLE	Afinidad moderada al blanco; afinidad baja en polifarmacia	Afinidad alta bivalente, multivalente incluyendo el receptor FC por ingeniería.
VÍA DE ADMINISTRACIÓN	Oral, también presentaciones IV, SC, intranasal o inhalada.	IV o SC, extremadamente baja biodisponibilidad oral.
ABSORCIÓN Y DISTRIBUCIÓN	Sistema enterohepática portal; capilares del sistema circulatorio.	Linfático y capilar de la circulación sanguínea.
VIDA MEDIA	4-24 horas	Semanas
ACLARAMIENTO	Hepática, biliar o renal	Degradación intracelular lisosomal
ASPECTOS DE SEGURIDAD	Normalmente fuera del blanco, relacionado con la química del compuesto	Anticuerpo antidroga; efectos adversos relacionados con el blanco, reacción en el sitio de la inyección.

TABLA 1

*Comparación de medicamentos biotecnológico vs químico.
Traducida y adecuada de Castelli et al (2019)⁴⁷.*

47. Castelli, M. S., McGonigle, P., & Hornby, P. J. (2019). The pharmacology and therapeutic applications of monoclonal antibodies. *Pharmacology research & perspectives*, 7(6), e00535. <https://doi.org/10.1002/prp2.535>

Generalidades del Marco Regulatorio

La regulación de los medicamentos biológicos, debido a su complejidad y modo de producción mediante organismos vivos, requiere un enfoque específico diferente al de los medicamentos químicos pequeños. Aunque los biológicos, como proteínas terapéuticas y anticuerpos monoclonales, son moléculas mucho más grandes y complejas, su producción involucra variaciones inherentes de lote a lote que deben ser estrictamente monitoreadas para garantizar seguridad y eficacia. Es fundamental

una caracterización detallada de sus modificaciones postraduccionales y control de impurezas relacionadas con el proceso, lo que representa un desafío científico y regulatorio.

Por ello, la aprobación regulatoria de biológicos no puede seguir el paradigma “talla única” de los medicamentos químicos. Las agencias reguladoras principales como la EMA, la FDA y la OMS han establecido lineamientos específicos que exigen estudios analíticos, preclínicos y clínicos



FIG. 8

Generalidades del marco regulatorio de medicamentos biotecnológicos.
Generado por IA NotebookLM®

que comparen rigurosamente las características del biológico con el producto de referencia. En el caso de los biosimilares, que son versiones reproducibles, pero no idénticas de los originales, la

regulación demanda demostrar la biosimilitud para obtener reducción en los requerimientos clínicos, asegurando al mismo tiempo calidad, seguridad y eficacia mediante estudios comparativos⁴⁸.

NOMENCLATURA	AGENCIA	Definición
Producto medicinal biológico similar	EMA (2006)	Se necesitan estudios de comparabilidad para generar pruebas que demuestren la similitud, en términos de calidad, seguridad y eficacia, entre el nuevo medicamento biológico similar y el medicamento de referencia elegido, autorizado sobre la base de un expediente completo en la comunidad.
Producto bioterapéutico similar	OMS (2009)	Un producto bioterapéutico similar en términos de calidad, seguridad y eficacia a un producto bioterapéutico de referencia ya autorizado.
Biosimilar	Corea (2009)	Un producto biológico que ha demostrado su equivalencia con un producto de referencia ya aprobado en cuanto a calidad, seguridad y eficacia.
Biológico con entrada subsecuente	Canadá (2010)	Medicamento biológico que se comercializa después de una versión previamente autorizada en Canadá y cuya similitud con un medicamento biológico de referencia ha sido demostrada. Un medicamento biológico de entrada posterior se basa en parte en información previa sobre seguridad y eficacia que se considera relevante debido a la demostración de similitud con el medicamento biológico de referencia y que influye en la cantidad y el tipo de datos originales necesarios.
Biológico Similar	India (2012)	Los productos biológicos similares contienen proteínas bien caracterizadas como sustancia activa. La demostración de la similitud depende de una caracterización detallada y exhaustiva del producto y de estudios preclínicos y clínicos realizados en comparación con un producto biológico de referencia.
Producto biológico/ biosimilar	FDA EEUU (2012)	«El producto biológico es muy similar al producto de referencia, salvo por pequeñas diferencias en componentes clínicamente inactivos», y «no existen diferencias clínicamente significativas entre el producto biológico y el producto de referencia en términos de seguridad, pureza y potencia del producto».

TABLA 2

Comparación de medicamentos biotecnológico vs químico. EMA: Agencia Europea de Medicamentos; OMS: Organización Mundial de la Salud; FDA: Agencia de Drogas y Alimentos. Traducido y adaptado de Krishnan et al. (2015)⁴⁷.

48. Krishnan, A., Mody, R., & Malhotra, H. (2015). Global regulatory landscape of biosimilars: emerging and established market perspectives. *Biosimilars*, 5, 19–32. <https://doi.org/10.2147/BS.S44052>

Hay que recalcar que la regulación de los medicamentos biológicos se caracteriza por normas estrictas que contemplan la complejidad de su producción, la variabilidad inherente y la necesidad de comparabilidad con productos de referencia para garantizar la seguridad y eficacia en el paciente, diferenciándose claramente del enfoque aplicado a los medicamentos genéricos químicos.

El marco regulatorio de la Agencia Europea del Medicamento (EMA) y la Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos (FDA) para medicamentos biotecnológicos, especialmente factores de crecimiento y anticuerpos monoclonales, se basa en principios rigurosos que garantizan la calidad, seguridad y eficacia de estos fármacos.

La EMA fue pionera en establecer directrices específicas para el desarrollo y autorización de biosimilares, que son productos biológicos muy similares a un medicamento biotecnológico original ya autorizado. Este marco regulatorio europeo enfatiza un exhaustivo estudio comparativo de los biosimilares con su referente, incluyendo caracterización fisicoquímica, actividad biológica, seguridad y eficacia. La EMA define biosimilares como medicamentos derivados por biotecnología que contienen una versión del principio activo del medicamento de referencia, y exige programas detallados de farmacovigilancia y gestión de riesgos.

Respecto a factores de crecimiento y anticuerpos monoclonales, la EMA ha desarrollado guías específicas para diversos tipos de biosimilares, incluidas

eritropoyetinas, factores estimulantes de colonias granulocíticas, hormona de crecimiento (somatotropina) y anticuerpos monoclonales. Estas guías detallan los ensayos clínicos y no clínicos necesarios para demostrar la biosimilaridad, es decir, que no existan diferencias clínicamente relevantes con el producto original. Los anticuerpos monoclonales biosimilares, al ser moléculas complejas con múltiples dominios funcionales, requieren una caracterización profunda tanto a nivel fisicoquímico como funcional⁴⁹.

La EMA, mediante su procedimiento centralizado, ha autorizado varios biosimilares en Europa, siendo pioneros los anticuerpos monoclonales biosimilares del infliximab (Remsima® e Inflectra®), que comparten indicaciones con el medicamento original Remicade®. La regulación europea se basa en un balance riguroso entre la innovación tecnológica y la garantía de que el biosimilar se comporta clínicamente igual que el medicamento original⁵⁰.

Por su parte, la FDA ha desarrollado también un marco regulatorio sólido para la autorización de medicamentos biotecnológicos, tomando elementos del modelo europeo, pero con particularidades propias. La regulación estadounidense implica la demostración de "altamente similar" o "intercambiabilidad" en comparación con el producto original, con énfasis en estudios analíticos, preclínicos y clínicos. Aunque la FDA no dispone de guías específicas tan detalladas como la EMA para cada tipo de biosimilar, establece requisitos estrictos para los factores de crecimiento y anticuerpos

49. https://www.ema.europa.eu/es/documents/leaflet/biosimilars-eu-information-guide-healthcare-professionals_es.pdf

50. Abad Hernández, M. Á., Andreu, J. L., Caracul Ruiz, M. Á., Belmonte Serrano, M. Á., Díaz-González, F., & Moreno Muelas, J. V. (2015). Position paper from the Spanish Society of Rheumatology on biosimilar drugs. *Reumatología clínica*, 11(5), 269–278. <https://doi.org/10.1016/j.reuma.2015.03.009>

monoclonales, siendo estos últimos un foco importante por su complejidad y relevancia terapéutica⁵¹.

Ambas agencias requieren que los biosimilares mantengan la calidad, seguridad y eficacia demostradas por el original a través de estudios de comparabilidad. La EMA destaca que el concepto de biosimilaridad es aplicable a cualquier medicamento biológico, pero su desarrollo exitoso depende de la capacidad de producir un medicamento altamente similar basado en una caracterización exhaustiva y comparación con el medicamento de referencia. Además, ambos marcos incluyen la fase de farmacovigilancia post-comercialización para monitorizar la seguridad a largo plazo.

El marco regulatorio de la EMA y FDA para medicamentos biotecnológicos, incluidos factores de crecimiento y anticuerpos monoclonales, está centrado en una evaluación rigurosa y comparativa que asegura la equivalencia clínica entre biosimilares y productos innovadores, respaldado por regulaciones detalladas y programas continuos de seguridad y gestión de riesgos. La EMA establece directrices específicas para diferentes familias de biosimilares, lo que la convierte en una referencia internacional en regulación de medicamentos biotecnológicos.



FIG. 9

Consenso del marco regulatorio. Generado por IA NotebookLM

51. <https://www.fda.gov/drugs/biosimilars/review-and-approval>

AVANCES TECNOLÓGICOS EN LA PRODUCCIÓN DE PROTEÍNAS RECOMBINANTES Y ANTICUERPOS MONOCLONALES

INTRODUCCIÓN

Las proteínas recombinantes son aquellas producidas en el laboratorio mediante técnicas de ingeniería genética o células huésped de un origen diferente al humano¹. Las proteínas recombinantes constituyen uno de los grupos más grandes e importantes de productos biológicos o bioterapéuticos en el mercado farmacéutico². Estos agentes se han utilizado para el diagnóstico y tratamiento de diversas enfermedades, desde trastornos inmunológicos y neoplásicos hasta enfermedades infecciosas. La historia de la síntesis de las proteínas recombinantes no hubiese sido posible sin el desarrollo de la tecnología del ADN recombinante y la ingeniería

genética (Enzimas de restricción, ligasa, plásmidos recombinantes, etc). Estas tecnologías permitieron el desarrollo de la primera proteína humana expresada en una bacteria: la insulina recombinante humana³. A partir de ahí, se ha propiciado la síntesis de diferentes proteínas recombinantes. Una de estas proteínas más producidas en la actualidad son los anticuerpos monoclonales (mAbs), estas moléculas poseen una alta especificidad que les permite abordar dianas muy precisas, y su diseño puede manipularse, particularmente en la región Fc, para facilitar distintos tipos de respuestas efectoras⁴. La tecnología del hibridoma desarrollada en 1975 por

1. Pury, S., Saranz, R. J., Irastorza, M. J., Sasía, L. V., Visconti, P., Alegre, G., Lozano, N. A., Berardi, Y. V., & Lozano, A. (2024). Anticuerpos monoclonales en enfermedades alérgicas: Desarrollo, farmacología y aplicaciones clínicas. *Revista De La Facultad De Ciencias Médicas De Córdoba*, 81(4), 804–823. <https://doi.org/10.31053/1853.0605.v81.n4.44413>

2. Owczarek, B., Gerszberg, A., & Hnatuszko-Konka, K. (2019). A Brief Reminder of Systems of Production and Chromatography-Based Recovery of Recombinant Protein Biopharmaceuticals. *BioMed research international*, 2019, 4216060. <https://doi.org/10.1155/2019/4216060>

3. Chiba, C. H., Knirsch, M. C., Azzoni, A. R., Moreira, A. R., & Stephano, M. A. (2021). Cell-free protein synthesis: advances on production process for biopharmaceuticals and immunobiological products. *BioTechniques*, 70(2), 126–133. <https://doi.org/10.2144/btn-2020-0155>

4. García Merino A. (2011). Monoclonal antibodies. Basic features. *Neurologia (Barcelona, Spain)*, 26(5), 301–306. <https://doi.org/10.1016/j.nrl.2010.10.005>

Georges Köhler y César Milstein que hizo posible disponer por primera vez de cantidades ilimitadas de anticuerpos con especificidad precisa⁵. Desde entonces, la investigación en ingeniería genética ha impulsado el desarrollo de diversos sistemas de expresión heterólogos y sofisticadas técnicas de manipulación molecular para satisfacer la creciente demanda de las proteínas recombinantes terapéuticas. La elección del sistema de expresión es una decisión crucial en el desarrollo de proteínas recombinantes, ya que de ella dependen el éxito

y la eficiencia del proceso. Esta elección debe considerar las propiedades fisicoquímicas de la proteína de interés, la necesidad de modificaciones postraduccionales (MPT), los costos proyectados, la escalabilidad y los aspectos de bioseguridad. Este capítulo describe brevemente las técnicas existentes para la producción de proteínas recombinantes, resaltando las ventajas y desventajas de cada una.

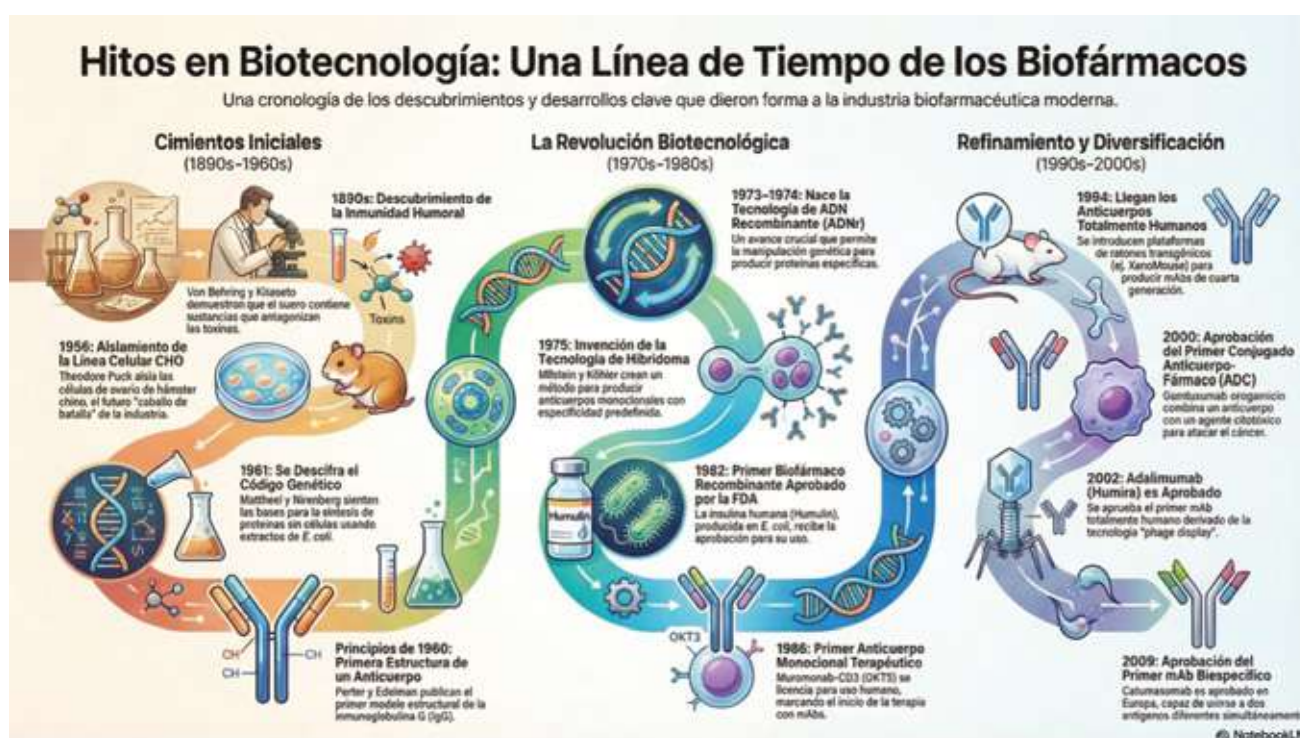


FIG. 1

Hitos en la Producción de proteínas terapéuticas.

Generado por IA de NotebookLM®

TECNOLOGÍA DEL HIBRIDOMA

La Técnica del hibridoma es el método clásico para la producción de anticuerpos monoclonales (mAbs), desarrollada y descrita por Georges Köhler y César Milstein en 1975 en Cambridge, Reino Unido. El

objetivo de esta técnica es generar una línea celular estable e inmortal capaz de producir cantidades ilimitadas de un solo anticuerpo monoclonal con una especificidad predefinida⁵. Para la generación del

5. Posner, J., Barrington, P., Brier, T., Datta-Mannan, A. (2019). Monoclonal Antibodies: Past, Present and Future. In: Barrett, J., Page, C., Michel, M. (eds) Concepts and Principles of Pharmacology. Handbook of Experimental Pharmacology, vol 260. Springer, Cham. https://doi.org/10.1007/164_2019_323

hibridoma se necesita de linfocitos B provenientes del bazo o ganglios linfáticos de ratones que han sido inmunizado previamente con el antígeno de interés. Estos linfocitos son los encargados de proporcionar la memoria inmune, la capacidad productora de anticuerpos específicos y vías de rescate para la síntesis de nucleótidos en presencia de inhibidores. Adicionalmente, se requiere de una célula tumoral inmortal (célula de mieloma); estas células aportan a la capacidad de reproducción infinita o inmortalidad. Un ejemplo de estas células es la línea celular MOPC21 de ratón, una línea celular defectuosa en la enzima hipoxantina-guanina-fosforribosil transferasa (HGPRT)⁶. Se promueve la fusión de las membranas plasmáticas de estas células gracias a la acción de un agente fusionante como el polietilenglicol (PEG). Para seleccionar específicamente a los hibridomas resultantes de la fusión, la mezcla de células se siembra en un medio de cultivo selectivo conocido como medio HAT, cuyos componentes clave son Hipoxantina, Aminopterina y Timidina. El mecanismo de selección funciona de la siguiente manera: la Aminopterina actúa como un agente bloqueante de la síntesis de novo de nucleótidos, forzando a las células a depender de la vía de rescate para su supervivencia⁷.

Bajo estas condiciones, las células de mieloma no fusionadas mueren porque carecen de la enzima HGPRT funcional (Hypoxanthine-Guanine

Phosphoribosyltransferase), necesaria para utilizar la hipoxantina del medio en la vía de rescate. Por otro lado, los linfocitos B no fusionados, a pesar de tener la enzima HGPRT funcional, poseen una vida útil limitada y mueren de forma natural después de unos días en cultivo. Solo las células híbridas, o hibridomas, sobreviven a este doble filtro. Estas heredan la capacidad de división continua (inmortalidad) de la célula de mieloma y al mismo tiempo poseen el gen HGPRT funcional de la célula de linfocito B. Esta combinación les permite utilizar la hipoxantina y la timidina presentes en el medio HAT para sintetizar nucleótidos a través de la vía de rescate, sorteando así el bloqueo impuesto por la aminopterina y proliferando de manera selectiva⁷.

Tras la selección en el medio HAT, los hibridomas resultantes se someten a una fase de cribado en la que se analizan los sobrenadantes de cultivo para identificar aquellos clones que producen el anticuerpo deseado. Una vez identificados, estos hibridomas positivos se clonan, tradicionalmente mediante dilución limitante o con métodos más modernos como clasificación celular activada por fluorescencia (FACS) o dispensación visual de células en placas (VIPs). El objetivo de este paso es asegurar que se obtenga una población celular genéticamente idéntica y monoclonal, que produzca un único tipo de anticuerpo.

5. Posner, J., Barrington, P., Brier, T., Datta-Mannan, A. (2019). Monoclonal Antibodies: Past, Present and Future. In: Barrett, J., Page, C., Michel, M. (eds) *Concepts and Principles of Pharmacology. Handbook of Experimental Pharmacology*, vol 260. Springer, Cham. https://doi.org/10.1007/164_2019_323

6. Bermúdez Carvajal, K., Hidalgo Carrillo, G., Mora Mata, R., Rodríguez Mora, K., Ysmael-Acle Sánchez, B., & Mora Román, J. J. (2019). Anticuerpos monoclonales biespecíficos: desarrollo, producción y uso como terapia anticancerígena. *Revista Médica De La Universidad De Costa Rica*, 13(1), 19. <https://doi.org/10.15517/rmucr.v13i1.37573>

7. Mitra, S., & Tomar, P. C. (2021). Hybridoma technology; advancements, clinical significance, and future aspects. *Journal, genetic engineering & biotechnology*, 19(1), 159. <https://doi.org/10.1186/s43141-021-00264-6>

Los mAbs generados mediante esta técnica poseen características clave: son monospecíficos, ya que todos se unen al mismo epítipo, y son homogéneos. Una de sus principales ventajas es que, una vez establecidas, las líneas celulares de hibridoma ofrecen una fuente de producción ilimitada y rentable de estos anticuerpos homogéneos⁸. Además, al ser una metodología que se lleva a cabo *in vivo*, se asegura el apareamiento nativo de las cadenas pesadas y ligeras del anticuerpo y se aprovecha el proceso natural de maduración de la afinidad, lo que genera anticuerpos con una alta afinidad intrínseca. Este fue el método fundamental que permitió la producción del primer anticuerpo monoclonal licenciado para uso terapéutico en 1986, el Muromonab-CD3 (Orthoclone OKT3), de origen murino⁹. Hoy en día, esta tecnología sigue siendo una metodología importante en la comunidad científica para la investigación.

No obstante, la técnica del hibridoma presenta varias desventajas notables. Se trata de un proceso intrínsecamente lento y costoso, pudiendo requerir entre 6 y 9 meses para completarse. La eficiencia de la fusión celular es muy baja, ya que más del 99% de las células mueren durante el proceso. Asimismo, existe un riesgo constante de contaminación biológica, por ejemplo, con retrovirus, en los cultivos de células de mamífero. Un inconveniente histórico y significativo de los primeros anticuerpos monoclonales derivados de hibridomas murinos fue su inmunogenicidad en humanos. La administración de estos anticuerpos de ratón podía provocar una respuesta inmune en los pacientes, generando Anticuerpos Humanos Anti-Murinos. Esta respuesta no solo reducía la eficacia y la vida media del fármaco, sino que en algunos casos podía desencadenar reacciones anafilácticas graves¹⁰.



FIG. 2

Técnica del Hibridoma.

8. Castelli, M. S., McGonigle, P., & Hornby, P. J. (2019). The pharmacology and therapeutic applications of monoclonal antibodies. *Pharmacology research & perspectives*, 7(6), e00535. <https://doi.org/10.1002/prp2.535>

9. Liu J. K. (2014). The history of monoclonal antibody development - Progress, remaining challenges and future innovations. *Annals of medicine and surgery* (2012), 3(4), 113–116. <https://doi.org/10.1016/j.amsu.2014.09.001>

10. Madej, B., Tomaszewski, F., Szmaida-Krygier, D., Świechowski, R., Jeleś, A., & Mirowski, M. (2025). Monoclonal Antibodies: Historical Perspective and Current Trends in Biological Drug Development. *International Journal of Molecular Sciences*, 26(18), 8794. <https://doi.org/10.3390/ijms26188794>

INGENIERÍA DE ANTICUERPOS

Como parte de la evolución de los anticuerpos monoclonales se desarrolló la ingeniería de anticuerpos, y uno de sus principales objetivos era la reducción de la inmunogenicidad de estas proteínas. Esta reducción de la inmunogenicidad se logra al modificar estructuralmente estas moléculas para conferirles un carácter más humano. Es importante mencionar que estas modificaciones se realizan con el fin de mejorar su perfil de seguridad y tolerabilidad en pacientes. A continuación, se detalla el fundamento de la técnica, así como sus principales ventajas y limitaciones.

La ingeniería de anticuerpos se basa en la modificación genética de la estructura del anticuerpo para minimizar o eliminar las secuencias protéicas de origen no humano. Esto responde a que la primera generación de anticuerpos monoclonales, generados mediante la tecnología de hibridoma, eran de naturaleza completamente murina, lo que desencadenaba frecuentes respuestas inmunológicas en los pacientes. Para superar esta limitación, se han desarrollado sucesivas generaciones de anticuerpos con el objetivo de incrementar progresivamente su similitud estructural con los anticuerpos humanos.

La segunda generación de anticuerpos monoclonales fueron los anticuerpos quiméricos, estos anticuerpos conservan únicamente las regiones variables (VH y VL) de origen murino, mientras que las regiones constantes de las cadenas pesada y ligera son humanas. Esto reduce el componente murino a aproximadamente un 33%. Ejemplos representativos son infliximab y rituximab⁵.

Para el desarrollo de estos anticuerpos monoclonales se utilizó una técnica de ADN recombinante

llamada quimerización. El proceso de quimerización, desarrollado en 1984, implica la fusión génica entre segmentos de genes que codifican inmunoglobulinas de diferentes especies. El resultado de esta fusión es una molécula híbrida en la que las regiones variables (VH y VL) son de origen murino (aproximadamente 33% de la molécula) y las regiones constantes (CH y CL) son de origen humano (aproximadamente 67% de la molécula). Esta configuración molecular permite conservar la especificidad antigénica del anticuerpo murino original mientras se dota a la molécula de las funciones efectoras, mejorando significativamente su perfil de tolerabilidad en aplicaciones clínicas^{4,10}.

El siguiente paso fue la creación de anticuerpos humanizados, diseñados para reducir la componente murina a su mínima expresión. En esta generación, solo se conservan de la secuencia murina las Regiones Determinantes de Complementariedad (RDC), que son las verdaderas responsables de la especificidad y afinidad por el antígeno. Estas RDC se "injertan" en el esqueleto molecular de una inmunoglobulina humana, aumentando el contenido de secuencia humana a más del 90%⁶. Esta mayor humanización contribuyó a una mejora notable en la tolerancia clínica. El Trastuzumab es un ejemplo emblemático, y Daclizumab (Zenapax), aprobado en 1997, fue el pionero de esta clase^{1,5}.

La técnica que permitió el desarrollo de estos anticuerpos se denomina injerto de regiones determinantes de complementariedad. Una región determinante de complementariedad es un segmento corto de aminoácidos ubicado dentro de la porción variable de las cadenas pesada y ligera de un anticuerpo. Dentro de estos dominios, se localizan tres

segmentos hipervariables (RDC1, RDC2 y RDC3), de aproximadamente 10 aminoácidos cada uno, que establecen el contacto directo con el antígeno⁴. Al elaborar estos anticuerpos se deben extraer las secuencias de los RDCs del anticuerpo murino e insertarlas en las regiones variables (VH y VL) de una inmunoglobulina humana. De este modo, se conserva la especificidad antigénica del anticuerpo original mientras se dota a la molécula de un marco estructural humano¹⁰.

Una variante avanzada de esta técnica es el "injerto de bucle" (loop grafting), empleado en la generación de fragmentos de cadena sencilla de anticuerpos (scFv, siglas en inglés). La scFv es la unidad mínima funcional de un anticuerpo, compuesta únicamente por los dominios variables de la cadena pesada (VH) y ligera (VL). Estas dos regiones se unen mediante un enlazador peptídico flexible formando una sola cadena polipeptídica. Su pequeño tamaño (~25 kDa) y su único sitio de unión al antígeno lo convierten en un bloque de construcción versátil para la ingeniería de anticuerpos. La técnica de injerto de bucle permite estabilizar y humanizar el anticuerpo en un solo paso, al insertar los RDCs específicos en andamios humanos^{11,12}.

La meta final de esta evolución fue la obtención de anticuerpos 100% humanos, eliminando así por completo la secuencia murina para minimizar al máximo la antigenicidad. Se han desarrollado dos métodos principales para su producción. El primer método es la Visualización en fagos (*Phage display*), que permite seleccionar anticuerpos humanos a partir de vastas bibliotecas de genes sin necesidad de inmunización animal. El primer anticuerpo completamente humano aprobado obtenido mediante esta metodología fue Adalimumab (Humira) en 2002. El segundo método son los animales transgénicos, como los ratones XenoMouse, que poseen genes de inmunoglobulina humana y, al ser inmunizados, generan anticuerpos completamente humanos. Panitumumab (Vectibix), aprobado en 2006, fue el primer anticuerpo derivado de esta tecnología. Estos métodos se desarrollarán más adelante en este capítulo.

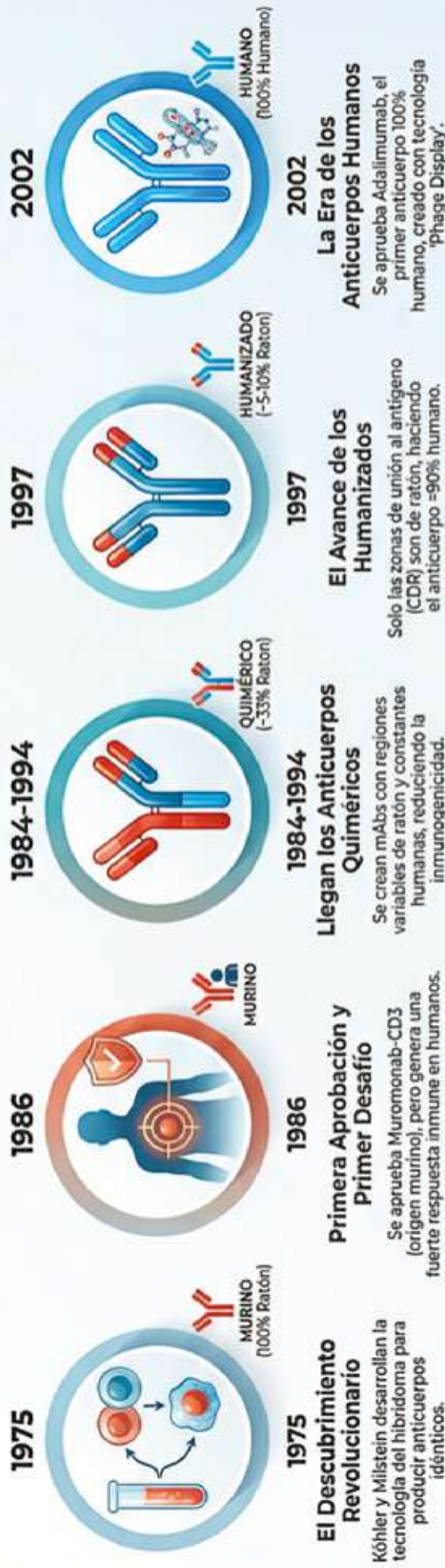
LA scFv ES LA UNIDAD MÍNIMA FUNCIONAL

11. Wang, Q., Chen, Y., Park, J., Liu, X., Hu, Y., Wang, T., McFarland, K., & Betenbaugh, M. J. (2019). Design and Production of Bispecific Antibodies. *Antibodies* (Basel, Switzerland), 8(3), 43. <https://doi.org/10.3390/antib8030043>

12. Sandomenico, A., Sivaccumar, J. P., & Ruvo, M. (2020). Evolution of Escherichia coli Expression System in Producing Antibody Recombinant Fragments. *International journal of molecular sciences*, 21(17), 6324. <https://doi.org/10.3390/ijms21176324>

La Evolución de los Anticuerpos Monoclonales

Los anticuerpos monoclonales (mAbs) han revolucionado la medicina, pasando de un origen animal a humano para mejorar la eficacia y reducir reacciones adversas, atacando dianas específicas con precisión.



Progresión en la Composición y Nomenclatura

GENERACIÓN	COMPOSICIÓN (% RATÓN)	SUFIXO DEL NOMBRE
MURINO	100% Ratón	-omab
QUIMÉRICO	~33% Ratón	-ximab
HUMANIZADO	~5-10% Ratón	-zumab
HUMANO	100% Humano	-umab

NotebookLM

FIG. 3

Evolución de los anticuerpos monoclonales
Generado por IA de NotebookLM®

Ventajas

- **Mejora del Perfil de Seguridad:** La humanización progresiva ha permitido una mejor tolerancia clínica y una reducción significativa en la incidencia de reacciones adversas.
- **Minimización de la Respuesta Inmune no Deseada:** El rediseño estructural busca evitar el reconocimiento inmunológico del anticuerpo como una sustancia extraña.
- **Mantenimiento de la Eficacia Terapéutica:** Al evitar la neutralización del fármaco por parte del sistema inmune del paciente, se preserva su capacidad de unión al antígeno, garantizando así una eficacia sostenida.
- **Optimización de la Farmacocinética:** Los anticuerpos humanizados y completamente humanos presentan una menor antigenicidad, mejor tolerancia y una vida media plasmática más prolongada.

Limitaciones y Desventajas

- **Riesgo Residual de Inmunogenicidad:** Aunque la humanización reduce drásticamente las reacciones inmunogénicas, no las elimina por completo. Incluso los anticuerpos completamente humanos conservan un riesgo potencial, aunque bajo, de desencadenar una respuesta inmune.
- **Generación de Anticuerpos Anti-Fármaco (ADA):** Incluso los mAbs quiméricos, humanizados y humanos pueden inducir la producción de ADAs, lo que puede conducir a una pérdida de eficacia o a alteraciones en la farmacocinética.
- **Factores Estructurales Críticos:** La inmunogenicidad no depende exclusivamente del porcentaje de homología humana. Residuos aminoácidos específicos en posiciones clave, así como patrones de glicosilación atípicos, pueden influir de manera desproporcionada en el potencial inmunogénico.
- **Complejidad del Proceso de Humanización:** La transferencia de las CDRs murinas a un marco humano puede, en algunos casos, alterar la afinidad de unión al antígeno, lo que constituye una anomalía reportada en el proceso de humanización.
- **Inestabilidad de Fragmentos de Anticuerpos:** Si bien los fragmentos como el scFv son menos inmunogénicos, pueden presentar problemas de estabilidad estructural y una mayor tendencia a agregarse bajo condiciones de estrés.

Biofábricas Celulares: Guía de Sistemas de Expresión de Proteínas Recombinantes

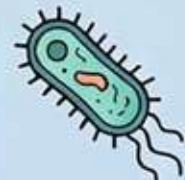
Identificar y comparar el sistema de expresión celular óptimo según el balance entre costo, velocidad y complejidad de la proteína.
La elección depende de si la proteína requiere modificaciones post-traduccionales (PTMs).

SISTEMAS MICROBIANOS: Velocidad y Economía

Bacterias, Levaduras y Microalgas



Ideales para producción masiva y rápida; las bacterias son las más simples (sin PTMs), mientras que microalgas y levaduras ofrecen capacidades eucariotas básicas.



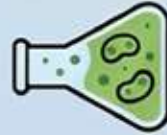
Bacterias (*E. coli*)

- El sistema más rápido y económico.
- Excelente productividad pero carece de modificaciones post-traduccionales, lo que puede causar proteínas inactivas o mal plegadas.



Levaduras (*S. cerevisiae*, *P. pastoris*)

- El equilibrio entre microbio y eucariota.
- Crecimiento rápido con capacidad de secreción y PTMs, aunque con riesgo de patrones de glucosilación no humanos (hiperglucosilación).



Microalgas

- Biofábricas sostenibles, seguras y escalables.
- Organismos GRAS que permiten plegamiento complejo y modificaciones similares a las humanas con bajos costos de cultivo.

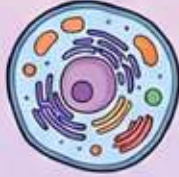


SISTEMAS EUCARIOTAS COMPLEJOS: Alta Fidelidad

Células de Mamíferos, Insectos y Plantas

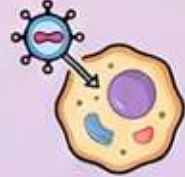
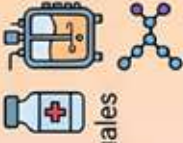


Esenciales para fármacos humanos complejos; garantizan el plegamiento y la glucosilación precisa necesaria para la actividad biológica.



Células de Mamíferos (CHO)

- El estándar de oro biotecnológico.
- Producen el 70-90% de los biofármacos actuales debido a su glucosilación casi idéntica a la humana, pese a su alto costo.



Células de Insecto (BEVS)

- Versatilidad para proteínas y vacunas complejas.
- Utilizan el sistema de baculovirus para expresar proteínas difíciles de producir en otros sistemas con una robustez superior a las células animales.



Células de Plantas (Molecular Farming)

- Escalabilidad masiva y seguridad intrínseca.
- Ofrecen un riesgo nulo de patógenos humanos y permiten una producción de bajo costo en invernaderos o cultivos extensivos.



NotebookLM

FIG. 4

Generado por IA de NotebookLM®

SISTEMAS DE EXPRESIÓN BASADOS EN CÉLULAS PARA LA PRODUCCIÓN DE PROTEÍNAS RECOMBINANTES

La tecnología de ADN recombinante permite la expresión de proteínas de alto valor en una variedad de hospedadores heterólogos. La selección del sistema de expresión óptimo es una decisión crítica que debe considerar factores esenciales como las propiedades fisicoquímicas y estructurales de la proteína de interés, la necesidad de modificaciones postraduccionales (MPT), los costos proyectados, el rendimiento, la bioseguridad y la escalabilidad del proceso.



SISTEMAS DE EXPRESIÓN BASADOS EN SISTEMAS MICROBIANOS

La síntesis de proteínas recombinantes utiliza sistemas celulares como huéspedes para producir moléculas de interés farmacéutico, agrícola o bioenergético. La ingeniería de proteínas recombinantes se consolidó hacia finales del siglo XX, aprovechando los avances en biología molecular. Entre los primeros sistemas de expresión en adoptarse a escala industrial se encuentran los sistemas microbianos, que incluyen bacterias y levaduras, reconocidos por su eficiencia y rentabilidad.

Bacterias

El sistema bacteriano, *Escherichia coli*, ha sido el huésped más empleado históricamente y se considera el «caballo de batalla» de la producción

recombinante desde la década de 1980. *E. coli* es un organismo modelo ampliamente utilizado en ingeniería genética debido a su genética y bioquímica bien caracterizadas. La técnica consiste en introducir un gen de interés (transgén) en la bacteria mediante un vector, generalmente un plásmido. Las manipulaciones genéticas en este sistema son sencillas. Para la síntesis de proteínas recombinantes, el sistema basado en la ARN polimerasa T7 de *E. coli* es el más utilizado y se recomienda como primera opción para expresar proteínas globulares y solubles. Este sistema es especialmente adecuado para la producción de proteínas y polipéptidos pequeños (<30 kDa)^{2,13,14}.

13. Zhang, Z. X., Nong, F. T., Wang, Y. Z., Yan, C. X., Gu, Y., Song, P., & Sun, X. M. (2022). Strategies for efficient production of recombinant proteins in *Escherichia coli*: alleviating the host burden and enhancing protein activity. *Microbial cell factories*, 21(1), 191. <https://doi.org/10.1186/s12934-022-01917-y>

14. Burnett, M. J. B., & Burnett, A. C. (2020). Therapeutic recombinant protein production in plants: Challenges and opportunities. *Plants, People, Planet*, 2(2), 121–132. <https://doi.org/10.1002/ppp3.10073>

· Figura ilustrativa de células de interés farmacéutico. Generado con IA.

Ventajas

- Costo y escalabilidad: Bajo costo de cultivo, procedimientos sencillos y fácil escalado industrial.
- Velocidad y rendimiento: Tasa de crecimiento rápido (duplicación cada 20 minutos) y alta productividad. En biorreactores es posible alcanzar rendimientos de varios gramos por litro, con acumulación de proteína recombinante que puede superar el 20% del contenido proteico total celular.
- Seguridad y conocimiento: Cuenta con una base genética y bioquímica ampliamente estudiada, rutas regulatorias establecidas y bajo riesgo de contaminación con virus que afecten a humanos.

Limitaciones y Desventajas

- Modificaciones postraduccionales (MPTs): Carece de la maquinaria molecular necesaria para realizar MPTs complejas típicas de eucariotas, como la glicosilación, lo que puede dar lugar a proteínas mal plegadas, insolubles o no funcionales. Además, presenta dificultades para el ensamblaje de proteínas multiméricas o de multidominio.
- Cuerpos de inclusión: Es frecuente la formación de agregados proteicos insolubles, lo que complica la recuperación de la proteína activa.
- Toxicidad y pureza: Puede presentar problemas de toxicidad por acumulación de proteínas en el periplasma, presencia de endotoxinas (lipopolisacáridos) y sesgo de codones que deriva en errores traslacionales o baja expresión.

Levaduras

Las levaduras, como *Saccharomyces cerevisiae* —utilizada desde 1982 para producir el antígeno de superficie de la hepatitis B— y, más recientemente, *Pichia pastoris*, constituyen sistemas eucariotas unicelulares que representan una opción intermedia entre las bacterias y las células de mamífero. Estos organismos se eligen por su capacidad para realizar un plegamiento proteico adecuado, secreción al medio de cultivo y procesamiento postraducciona básico, como la formación de puentes disulfuro y glicosilación en sitios específicos, lo que contribuye a la estabilidad de la proteína. *Pichia pastoris*, en particular, es una levadura metilotrófica ampliamente utilizada y considerada un huésped estándar para la producción de proteínas recombinantes^{15, 16, 17, 18}.

15. Tripathi, N. K., & Shrivastava, A. (2019). Recent Developments in Bioprocessing of Recombinant Proteins: Expression Hosts and Process Development. *Frontiers in bioengineering and biotechnology*, 7, 420. <https://doi.org/10.3389/fbioe.2019.00420>

16. Madhavan, A., Arun, K. B., Sindhu, R., Krishnamoorthy, J., Reshmy, R., Sirohi, R., Pugazhendhi, A., Awasthi, M. K., Szakacs, G., & Binod, P. (2021). Customized yeast cell factories for biopharmaceuticals: from cell engineering to process scale up. *Microbial cell factories*, 20(1), 124. <https://doi.org/10.1186/s12934-021-01617-z>

17. Cid, R., & Bolívar, J. (2021). Platforms for Production of Protein-Based Vaccines: From Classical to Next-Generation Strategies. *Biomolecules*, 11(8), 1072. <https://doi.org/10.3390/biom11081072>

18. Karbalaei, M., Rezaee, S. A., & Farsiani, H. (2020). *Pichia pastoris*: A highly successful expression system for optimal synthesis of heterologous proteins. *Journal of cellular physiology*, 235(9), 5867–5881. <https://doi.org/10.1002/jcp.29583>

Ventajas

- Costo y manejo: Crecimiento rápido, manipulación sencilla y bajos costos de producción.
- Rendimiento y secreción: Permiten altos rendimientos proteicos. *P. pastoris*, en particular, puede cultivarse a altas densidades celulares (superiores a 100 g/L de biomasa seca) y es idónea para la secreción de proteínas al medio, lo que facilita los procesos de purificación.
- Carácter eucariota: Realizan algunas PTMs y un plegamiento proteico más similar al de eucariotas superiores, lo que reduce los requerimientos de procesamiento posterior en comparación con sistemas bacterianos.
- Seguridad: No presentan endotoxinas bacterianas y evitan el riesgo de contaminación viral asociado a sistemas de mamífero, lo que las hace adecuadas para la producción de vacunas de subunidades.

Limitaciones y Desventajas

- Glicosilación no humana: El patrón de glicosilación difiere del de células de mamífero y suele resultar en hiperglicosilación, lo que limita su idoneidad para terapéuticos humanos a menos que se empleen estrategias de glicoingeniería.
- Degradación proteolítica: La expresión de proteasas endógenas puede degradar la proteína recombinante, por lo que a menudo es necesario utilizar cepas deficientes en proteasas.
- Toxicidad y Manejo del Metanol (*P. pastoris*): En el caso de *P. pastoris*, la inducción mediante el promotor AOX1 requiere el uso de metanol, el cual es tóxico para las células en concentraciones elevadas (>5%) y representa un riesgo de inflamabilidad y seguridad en procesos industriales a gran escala.
- Limitaciones en PTMs Complejas: Aunque son sistemas eucariotas, carecen de ciertas enzimas necesarias para realizar modificaciones postraduccionales (PTMs) humanas avanzadas, como la sialilación terminal. Humanizar estas vías requiere ingeniería genética compleja y el uso de múltiples transgenes.
- Eficiencia de Transformación: En comparación con *E. coli*, las levaduras requieren concentraciones mucho más altas de ADN para la transformación y presentan una eficiencia significativamente menor en la obtención de transformantes por microgramo de ADN.

EXPRESIÓN EUCARIOTA INNOVADORA

Microalgas

Las microalgas se han posicionado como una plataforma de expresión eucariota innovadora y con gran proyección para la producción de proteínas recombinantes de alto valor. Esta atención creciente se debe a su potencial para fabricar diversos productos biofarmacéuticos, que incluyen desde vacunas y anticuerpos monoclonales hasta hormonas de crecimiento, citocinas y citotoxinas. Como organismos unicelulares fotosintéticos, las microalgas representan una alternativa sustentable frente a los sistemas de producción convencionales basados en células de mamífero o en microorganismos.

Entre las características que definen a este sistema destacan su estatus GRAS (Generalmente Reconocidas como Seguras) otorgado por la FDA, lo que facilita su aplicación en el ámbito biomédico y de consumo humano. Especies modelo como *Chlamydomonas reinhardtii* cuentan con sus tres genomas (nuclear, mitocondrial y cloroplástico) completamente secuenciados, permitiendo realizar modificaciones genéticas dirigidas y precisas. Además de *C. reinhardtii*, otras microalgas como *Phaeodactylum tricornutum*, *Dunaliella salina*, *Chlorella vulgaris* y *Schizochytrium* sp. han sido ampliamente exploradas como huéspedes de expresión^{2, 17, 19, 20}.

19. Muñoz-Solórzano, L., Willis-Ureña, K., Valverde-Rojas, S., Jarquín-Cordero, M., & Barboza-Fallas, L. (2024). Microalgas como sistemas de expresión para la producción de proteínas recombinantes. *Revista Tecnología En Marcha*, 37(9), Pág. 32–47. <https://doi.org/10.18845/tm.v37i9.7608>

20. Barbosa, M. J., Janssen, M., Südfeld, C., D'Adamo, S., & Wijffels, R. H. (2023). Hypes, hopes, and the way forward for microalgal biotechnology. *Trends in biotechnology*, 41(3), 452–471. <https://doi.org/10.1016/j.tibtech.2022.12.017>

Ventajas

- **Sustentabilidad y Rentabilidad:** Su capacidad de crecimiento fotoautotrófico utilizando dióxido de carbono y luz solar las convierte en plataformas económicas y ambientalmente sostenibles, reduciendo significativamente la huella de carbono asociada a los procesos productivos.
- **Escalabilidad Industrial:** Exhiben notables facilidades de cultivo y escalamiento, pudiendo implementarse tanto en biorreactores cerrados como en sistemas de producción a gran escala, lo que las posiciona como una alternativa prometedora para incrementar los rendimientos productivos y disminuir los costos asociados a los biofármacos.
- **Perfil de Seguridad:** Ofrecen un excelente perfil de bioseguridad al eliminar el riesgo de contaminación con patógenos humanos y no producir endotoxinas bacterianas, aspectos críticos en la producción farmacéutica.
- **Capacidades de Procesamiento Eucariota:** Como sistemas eucariotas completos, pueden ejecutar síntesis proteicas complejas, plegamiento tridimensional correcto y modificaciones postraduccionales esenciales como glicosilación y formación de enlaces disulfuro.
- **Compatibilidad en PTMs:** Muchas especies algales producen proteínas con patrones de glicosilación central similares a los humanos, minimizando las modificaciones requeridas para su aplicación terapéutica.
- **Potencial para Administración Oral:** Su pared celular actúa como sistema natural de bioencapsulación, protegiendo los antígenos de la degradación gastrointestinal y convirtiéndolas en candidatas ideales para el desarrollo de vacunas orales.

- **Cinética de Crecimiento:** Presentan tasas de duplicación cortas y mayor resistencia al estrés ambiental comparado con sistemas de mamífero, facilitando su manipulación en condiciones industriales.

Limitaciones y Desventajas

- **Bajos Rendimientos de Expresión:** Los niveles de producción actuales constituyen una limitación relevante, con expresiones en cloroplasto típicamente entre 0.02% y 2% de la proteína soluble total, lo que representa un cuello de botella para su comercialización.
- **Glicosilación No Humana:** Aunque realizan MPTs, los patrones de N-glicosilación difieren de los mamíferos, requiriendo caracterización detallada y ajustes mediante estrategias de glicoingeniería para garantizar la calidad de las glicoproteínas terapéuticas.
- **Barreras Estructurales:** La presencia de paredes celulares gruesas, complejas y altamente recalcitrantes, junto con membranas celulares adicionales, limita significativamente la eficiencia de los procesos de transformación genética.
- **Limitaciones en Expresión Nuclear:** La expresión dirigida al núcleo, aunque permite PTMs más complejas, genera consistentemente menores rendimientos comparado con la acumulación en cloroplastos, probablemente debido a mecanismos de silenciamiento génico propios de estos organismos.
- **Vacíos en Conocimiento Genético:** Persisten importantes lagunas en el entendimiento de la genética de las microalgas que dificultan la optimización racional de estos sistemas de expresión.

SISTEMAS DE EXPRESIÓN BASADOS EN CÉLULAS EUCARIOTAS COMPLEJAS

Células de Mamíferos

Las células de mamífero, con las líneas de Ovario de Hámster Chino (CHO) a la vanguardia, constituyen el sistema de expresión predominante para la fabricación de proteínas terapéuticas complejas, particularmente anticuerpos monoclonales. Esta preferencia industrial se fundamenta en su capacidad única para realizar MPTs esenciales que garantizan la funcionalidad biológica de los productos, aunque conlleva importantes desafíos

en términos de costos y escalabilidad. Las células CHO representan el sistema de expresión en mamíferos más extendido, siendo responsables de aproximadamente el 90% de la producción de anticuerpos monoclonales terapéuticos y proteínas de fusión. Complementariamente, se emplean otras líneas celulares como NSO y Sp2/0, mientras que líneas humanas (HEK293, PER.C6, HeLa, CAP) se investigan activamente para optimizar el perfil de modificaciones postraduccionales^{2,21,22}.

Ventajas

- **Modificaciones Postraduccionales (MPT):** Su principal fortaleza es la capacidad de realizar glicosilaciones complejas y precisas, las cuales son esenciales para la estabilidad, la vida media prolongada en el suero y la actividad biológica (funciones efectoras como ADCC).
- **Plegamiento y Complejidad:** Estos sistemas garantizan el plegamiento tridimensional correcto y el ensamblaje de proteínas grandes y multiméricas, algo que los sistemas procariotas no pueden realizar de forma nativa.
- **Compatibilidad y Tolerancia:** Al generar modificaciones compatibles con las humanas, se reduce significativamente el riesgo de inmunogenicidad y reacciones adversas, mejorando la seguridad clínica del fármaco.
- **Fragmentos de Anticuerpos:** Proporcionan un entorno ideal para producir formatos complejos, como los scFv-Fc o anticuerpos biespecíficos, gracias a sus vías de plegamiento avanzadas.

Limitaciones y Desventajas

- **Costos y Crecimiento:** Estos sistemas enfrentan altos costos de operación y mantenimiento de instalaciones, además de poseer tasas de crecimiento más lentas y ciclos de desarrollo más largos en comparación con bacterias o levaduras.
- **Vulnerabilidad:** Existe un riesgo inherente de contaminación por virus adventicios o priones, lo que exige protocolos de seguridad y purificación sumamente estrictos.
- **Sensibilidad y Variabilidad:** Las células son extremadamente sensibles a las condiciones del medio de cultivo (pH, temperatura, oxígeno). Además, aunque son sistemas avanzados, los patrones de glicosilación pueden variar respecto a los humanos, lo que puede afectar la farmacocinética.

21. Tihanyi, B., & Nyitray, L. (2020). Recent advances in CHO cell line development for recombinant protein production. *Drug discovery today. Technologies*, 38, 25–34. <https://doi.org/10.1016/j.ddtec.2021.02.003>

22. Kunert, R., & Reinhart, D. (2016). Advances in recombinant antibody manufacturing. *Applied microbiology and biotechnology*, 100(8), 3451–3461. <https://doi.org/10.1007/s00253-016-7388-9>

Células de Insectos

Los sistemas de expresión en células de insectos (IC) constituyen una plataforma eucariota fundamental que ocupa una posición estratégica entre los sistemas procariotas simples y los complejos sistemas de células de mamífero. Basado principalmente en el Sistema de Vector de Expresión de Baculovirus (BEVS), este enfoque ofrece capacidades únicas para la producción de proteínas recombinantes que requieren procesamiento postraducciona.

Este sistema utiliza células derivadas de insectos (como Sf9, Sf21 o High Five) infectadas con un Sistema de Vector de Baculovirus. Las líneas de Sf9 y Sf21 se derivan de *Spodoptera frugiperda* (Gusano cogollero del maíz), mientras que High Five proviene de *Trichoplusia ni* (Oruga de la Col).

Estas células son compatibles con cultivos en suspensión y son empleadas en la fabricación de vacunas y otras terapias proteicas. El proceso de producción se fundamenta en la infección controlada de células de insecto con baculovirus recombinantes, patógenos específicos de insectos que no representan riesgo para humanos. La expresión se realiza en dos fases: primero se cultivan las células hasta alcanzar la densidad óptima, seguido de la infección con el baculovirus que porta el gen de interés. El sistema aprovecha promotores virales extremadamente potentes, como el promotor de poliedrina, capaz de dirigir la expresión de proteínas exógenas hasta en un 50% del total proteico celular. Adicionalmente, el sistema BEVS puede extenderse al uso de larvas o pupas de insectos como biofábricas in vivo, ofreciendo una alternativa económicamente viable a los biorreactores convencionales^{2,17,19}.

Ventajas

- Capacidades de Procesamiento Eucariota: Realizan modificaciones postraduccionales esenciales como fosforilación, formación de enlaces disulfuro y ensamblaje de complejos proteicos oligoméricos.
- Perfil de Seguridad Favorable: Mínimo riesgo de contaminación con patógenos humanos y ausencia de peligro asociado a los baculovirus.
- Alto Rendimiento y Crecimiento: Expresión proteica robusta con tasas de crecimiento celular superiores a las de sistemas de mamífero.
- Versatilidad Aplicativa: Plataforma idónea para la producción de fragmentos de anticuerpos biespecíficos (scFv) y proteínas complejas.

Limitaciones y Desventajas

- Glicosilación Limitada: Su patrón de glicosilación es de tipo "paucimánosa" (cadenas cortas de manosa), no pudiendo sintetizar la N-glicosilación compleja característica de los mamíferos.
- Coste Elevado: Los costos de fabricación son comparables a los de los cultivos de células de mamífero.
- Proceso No Continuo: La naturaleza lítica de la infección por baculovirus impide la producción continua.

Células de Plantas

Estos sistemas emergen como una tecnología innovadora que utiliza plantas como biofábricas naturales para la producción de proteínas terapéuticas. Su principio fundamental reside en la introducción de genes foráneos en el genoma vegetal, donde la maquinaria celular de la planta se encarga de la transcripción, traducción y plegamiento de las proteínas recombinantes. Esta plataforma se desarrolla mediante dos enfoques principales: la expresión estable, que genera plantas transgénicas con integración permanente del transgén, y la expresión transitoria, que permite una producción rápida sin integración genómica permanente. En el ámbito de la expresión estable, destacan dos metodologías complementarias. La transformación nuclear, mediante *Agrobacterium tumefaciens* o bombardeo de microprojectiles,

ofrece la ventaja de generar líneas estables que mantienen la capacidad productiva durante sucesivas generaciones, aunque presenta desafíos como posibles bajos niveles de expresión y riesgo de silenciamiento génico. Por otro lado, la transformación de cloroplastos representa una alternativa de alta eficiencia, capaz de alcanzar hasta el 72% de proteína recombinante en el total de proteínas solubles, con la ventaja adicional de una contención biológica natural debido a la herencia materna de los plastidios. La expresión transitoria, particularmente mediante agroinfiltración en *Nicotiana benthamiana*, ha demostrado su valor en situaciones que requieren respuestas rápidas, como lo evidenció la producción del cóctel de anticuerpos ZMapp durante la epidemia de Ébola y el desarrollo acelerado de vacunas contra influenza^{14, 17, 23, 24, 25}.

Ventajas

- **Economía y Escalabilidad:** Costos 10–50 veces inferiores a sistemas microbianos/eucariotas y hasta 0.1% del costo de cultivos de mamíferos
- **Seguridad Intrínseca:** Cero riesgo de contaminación con patógenos humanos y ausencia de endotoxinas bacterianas.
- **Capacidades Eucariotas Complejas:** Síntesis y ensamblaje de proteínas multiespecíficas con PTMs esenciales.
- **Logística Optimizada:** Estabilidad en semillas sin requerimiento de cadena de frío.
- **Flexibilidad Operativa:** Sistemas desde campo abierto hasta biorreactores controlados.

Limitaciones y Desventajas

- **Glicosilación No Humana:** Presencia de azúcares inmunogénicos (α 1–3 fucosa, β 1–2 xilosa) que requieren estrategias de glicoingeniería.
- **Marco Regulatorio:** Ausencia de directrices GMP unificadas para producción en plantas completas.
- **Contención de OGM:** Preocupaciones sobre dispersión de transgenes al ambiente y cadena alimentaria.
- **Purificación Costosa:** Procesos *downstream* que pueden representar 80–90% del costo total.
- **Variabilidad de Expresión:** Inconsistencias entre tejidos y generaciones en sistemas estables.

23. Eidenberger, L., Kogelmann, B., & Steinkellner, H. (2023). Plant-based biopharmaceutical engineering. *Nature reviews bioengineering*, 1(6), 426–439. <https://doi.org/10.1038/s44222-023-00044-6>

24. Moon, K. B., Park, J. S., Park, Y. I., Song, I. J., Lee, H. J., Cho, H. S., Jeon, J. H., & Kim, H. S. (2019). Development of Systems for the Production of Plant-Derived Biopharmaceuticals. *Plants (Basel, Switzerland)*, 9(1), 30. <https://doi.org/10.3390/plants9010030>

25. Shanmugaraj, B., I Bulaon, C. J., & Phoolcharoen, W. (2020). Plant Molecular Farming: A Viable Platform for Recombinant Biopharmaceutical Production. *Plants (Basel, Switzerland)*, 9(7), 842. <https://doi.org/10.3390/plants9070842>

ANIMALES TRANSGÉNICOS

El uso de animales transgénicos constituye una tecnología fundamental en el ámbito de la producción de biofármacos, representando un avance crucial en la evolución de la ingeniería de anticuerpos monoclonales, particularmente para la obtención de moléculas completamente humanas. Los animales transgénicos son organismos genéticamente modificados que funcionan como “biofábricas” biológicas para la producción de proteínas recombinantes de aplicación terapéutica. El objetivo principal de esta estrategia tecnológica, con especial relevancia en el desarrollo de anticuerpos monoclonales, es la generación de anticuerpos completamente humanos que superen las limitaciones de inmunogenicidad de las generaciones anteriores.

El mecanismo de transgénesis se basa en la obtención de animales que portan un transgén codificante para la proteína recombinante de interés, el cual

se integra de manera estable en el genoma de todas sus células y mantiene capacidad de transmisión a la descendencia.

Para la producción específica de anticuerpos monoclonales humanos, se emplean animales transgénicos que albergan genes de inmunoglobulinas humanas en su línea germinal. Estos transgenes pueden incluir fragmentos de las regiones variables que facilitan la capacidad recombinante similar a la observada en el sistema inmune humano^{2,4,6}.

**UN AVANCE
CRUCIAL EN LA
INGENIERÍA DE
ANTICUERPOS
MONOCLONALES**

Un aspecto crítico de esta tecnología consiste en la inactivación específica de los genes endógenos de inmunoglobulinas del animal, garantizando así la expresión dominante de los genes humanos introducidos. Este procedimiento genera cepas animales que expresan exclusivamente inmunoglobulinas de origen humano, estableciendo las bases para la producción de anticuerpos monoclonales completamente humanos^{14,9}.

La tecnología de animales transgénicos marcó un hito histórico en 1994 con el desarrollo de las primeras líneas de ratones diseñados para la producción de anticuerpos monoclonales completamente humanos. Entre las plataformas más significativas se encuentran los sistemas HuMab-Mouse y XenoMouse, desarrollados específicamente para generar anticuerpos completamente humanos con altas afinidades y especificidades de unión al antígeno objetivo. El éxito clínico de esta plataforma se materializó en 2006 con la aprobación de panitumumab (Vectibix), primer anticuerpo monoclonal completamente humano desarrollado mediante la tecnología de XenoMouse^{1,10,26}.

Más allá de los modelos murinos, diversos mamíferos de mayor tamaño (ovejas, cabras, vacas, conejos y cerdos) se emplean para la secreción de proteínas recombinantes. La leche de estos mamíferos transgénicos constituye una fuente principal de producción, aprovechando los

sistemas naturales de secreción láctea. En 2006 se aprobó el primer biofármaco proteico recombinante producido mediante esta estrategia: la antitrombina humana secretada en la leche de cabras transgénicas^{2,17}.

Complementariamente, las aves transgénicas, particularmente las gallinas, ofrecen otra alternativa mediante la producción de proteínas recombinantes en la clara de huevo. Un ejemplo representativo es la sebelipasa alfa (Kanuma®), medicamento huérfano para el tratamiento de la deficiencia de lipasa ácida lisosomal, producido eficientemente en este sistema. Otras fuentes biológicas como sangre, orina o incluso la glándula de seda de larvas de insectos amplían el espectro de posibilidades productivas^{2,17}.

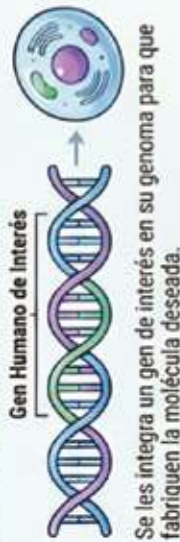
26. Alfaleh, M. A., Alsaab, H. O., Mahmoud, A. B., Alkayyal, A. A., Jones, M. L., Mahler, S. M., & Hashem, A. M. (2020). Phage Display Derived Monoclonal Antibodies: From Bench to Bedside. *Frontiers in immunology*, 11, 1986. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01986>

ANIMALES TRANSGÉNICOS: BIOFÁBRICAS DE MEDICAMENTOS

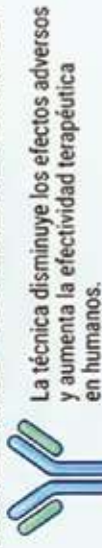
Animales modificados genéticamente como **biorreactores vivos** para producir proteínas humanas de alto valor y fármacos complejos.

¿QUÉ SON Y CÓMO FUNCIONAN?

ANIMALES MODIFICADOS



ANTICUERPOS "TOTALMENTE HUMANOS"



EL PROCESO "XENOMOUSE"



RECOLECCIÓN DE PROTEÍNAS

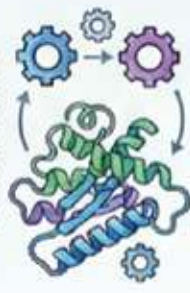
Se usan mamíferos (leche) y gallinas (huevos) para secreción y producción.



VENTAJAS VS. DESAFÍOS

VENTAJAS (PRODUCCIÓN Y EFICIENCIA)

PROTEÍNAS COMPLEJAS Y FUNCIONALES



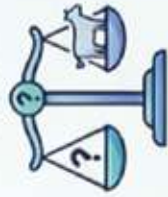
RENDIMIENTO EXTRAORDINARIO



Anualmente produce tanta antitrombina como 90,000 donaciones de sangre.

DESAFÍOS (ÉTICA, COSTO Y SEGURIDAD)

CUESTIONAMIENTOS ÉTICOS



PROCESO LARGO, COMPLEJO Y COSTOSO



RISGOS DE SEGURIDAD BIOLÓGICA



FIG. 5

Generado por IA de NotebookLM®

Ventajas

- **MPTs y Plegamiento Correcto:** Los animales transgénicos proporcionan MPTs correctas y esenciales para la actividad biológica de proteínas complejas.
- **Secreción Natural:** La producción se beneficia de la secreción natural del producto, como en la leche.
- **Alta Producción:** Un solo animal puede generar grandes cantidades de producto; por ejemplo, una sola cabra genéticamente modificada puede producir tanta antitrombina en un año como 90,000 donaciones de sangre.
- **Menor Inmunogenicidad:** Los mAbs humanos producidos en estos animales son ventajosos debido a su menor antigenicidad y mejor tolerancia en humanos.
- **Cinética de Crecimiento:** Presentan tasas de duplicación cortas y mayor resistencia al estrés ambiental comparado con sistemas de mamífero, facilitando su manipulación en condiciones industriales.

Limitaciones y Desventajas

- **Costo y Tiempo:** El desarrollo de las plataformas de animales transgénicos implica alto costo y largos plazos de tiempo.
- **Baja Capacidad de Escalamiento:** Tienen una baja capacidad de escalamiento en comparación con las células CHO.
- **Riesgo de Contaminación:** Existe un riesgo muy alto de contaminación con patógenos zoonóticos, como virus y priones animales o ADN oncogénico.
- **Consideraciones Éticas:** La producción de animales transgénicos es éticamente cuestionable.
- **Efectos en la Salud Animal:** Algunos productos proteicos pueden afectar la salud de los animales, como se observó en el caso de la hormona de crecimiento humana o la eritropoyetina expresada en leche de conejo.
- **Preferencia Industrial:** Debido a la complejidad y la incertidumbre regulatoria y ética, las grandes empresas a menudo prefieren mejorar el uso de células de mamífero ya establecidas en lugar de explorar plataformas de animales transgénicos.

TECNOLOGÍAS DE PRESENTACIÓN DE PROTEÍNAS

Las Tecnologías de presentación de proteínas comprenden un conjunto de herramientas avanzadas de ingeniería genética y biológica que permiten expresar proteínas en la superficie de un organismo huésped o partícula, con el fin de seleccionarlas según su afinidad por un antígeno específico.

Tecnologías de Presentación de Proteínas: El Vínculo de Gen a Función



FIG. 6

Generado por IA de NotebookLM®

PRESENTACIÓN EN FAGOS (PHAGE DISPLAY)

La Presentación de Fagos se ha consolidado como una plataforma esencial para la generación de anticuerpos monoclonales terapéuticos completamente humanos. Su principio de funcionamiento se basa en la capacidad de bacteriófagos filamentosos, como el M13, para exhibir ligandos (péptidos o fragmentos de anticuerpos) en su cápside viral.

El mecanismo implica la manipulación genética del fago mediante técnicas de ADN recombinante, fusionando el gen que codifica el ligando de interés con genes que codifican proteínas de la cápside, como la proteína menor de envoltura (G3P) o la proteína principal (G8P). Estos fagos modificados infectan cepas de *Escherichia coli*,

utilizando la maquinaria bacteriana para replicarse y generar nuevas partículas virales que presentan el fragmento de anticuerpo en su superficie. Es importante destacar que los anticuerpos no se expresan como inmunoglobulinas completas, sino en formatos reducidos como fragmentos Fab o fragmentos variables de cadena sencilla (scFv)^{6,26}.

El proceso de selección, conocido como "panning" o "biopanning", consiste en exponer la biblioteca de fagos a un antígeno inmovilizado sobre una superficie sólida. Solo aquellos fagos que exhiben alta afinidad por el antígeno se retienen, mientras que los no unidos se eliminan mediante lavados. Los fagos específicos se eluyen y se amplifican mediante infección en *E. coli*, enriqueciendo progresivamente la población hacia variantes de alta afinidad. Las bibliotecas de fagos pueden alcanzar diversidades entre 10^6 y 10^{10} clones diferentes¹²⁷.

PRESENTACIÓN EN RIBOSOMAS (RIBOSOME DISPLAY)

La Presentación de Ribosomas representa una evolución tecnológica como sistema de selección in vitro que opera en sistemas de síntesis de proteínas libres de células (SPLC). A diferencia del Phage Display, esta metodología no requiere el uso de células como huéspedes de producción. La principal ventaja de este sistema radica en la capacidad de manipular y optimizar directamente las condiciones del medio ambiente para favorecer

la expresión, el plegamiento y la estabilidad de los miembros de la biblioteca génica. Al tratarse de un sistema completamente abierto, no está sujeto a las limitaciones impuestas por las membranas celulares, lo que permite la generación de bibliotecas de tamaño significativamente mayor, alcanzando teóricamente entre 10^{12} y 10^{15} variantes por mililitro de reacción²⁸.

OTROS SISTEMAS DE PRESENTACIÓN

Adicionalmente, existen plataformas de despliegue en sistemas eucariotas como Presentación en Levadura (Yeast Display) y Presentación en Células de Mamífero, que ofrecen ventajas distintivas al producir anticuerpos glicosilados y permitir el despliegue de anticuerpos de longitud completa o fragmentos Fab/scFv. Estos sistemas actúan como filtros de calidad para evaluar aspectos críticos de "desarrollabilidad" del anticuerpo, como la propensión a la agregación²⁶.

27. Chopda, V., Gyorgypal, A., Yang, O., Singh, R., Ramachandran, R., Zhang, H., Tsilomelekis, G., Chundawat, S. P. S., & Ierapetritou, M. G. (2022). Recent advances in integrated process analytical techniques, modeling, and control strategies to enable continuous biomanufacturing of monoclonal antibodies. *Journal of Chemical Technology & Biotechnology*, 97(9), 2317–2335. <https://doi.org/10.1002/jctb.6765>

28. Dondapati, S. K., Stech, M., Zemella, A., & Kubick, S. (2020). Cell-Free Protein Synthesis: A Promising Option for Future Drug Development. *BioDrugs : clinical immunotherapeutics, biopharmaceuticals and gene therapy*, 34(3), 327–348. <https://doi.org/10.1007/s40259-020-00417-y>

SISTEMAS DE SÍNTESIS DE PROTEÍNAS LIBRES DE CÉLULAS

Los Sistemas de Síntesis de Proteínas Libres de Células, representan una plataforma tecnológica de vanguardia en el campo de la biotecnología moderna. Esta metodología innovadora permite la producción eficiente de proteínas recombinantes sin depender de la utilización de células vivas como sistemas huéspedes convencionales. La base tecnológica de este sistema reside en el empleo de extractos celulares altamente purificados que conservan de manera integral todos los componentes moleculares indispensables para llevar a cabo los procesos de transcripción y traducción genética. Estos extractos contienen elementos esenciales como ribosomas funcionales, ARN polimerasas activas, factores de traducción especializados, aminoácidos esenciales y no esenciales, así como nucleótidos en las concentraciones adecuadas para garantizar la síntesis proteica eficiente^{3,28,29}.

El proceso operativo de los sistemas SPLC se fundamenta en la utilización estratégica de extractos celulares derivados de diversos organismos modelo, cada uno seleccionado por sus características específicas y ventajas particulares. Entre los sistemas más empleados y optimizados se encuentran:

- Sistemas basados en *Escherichia coli*: Destacan por su alto rendimiento en la producción de proteínas y su notable eficiencia en términos de coste-efectividad, constituyendo la plataforma más ampliamente utilizada en aplicaciones industriales y de investigación.
- Sistemas derivados de células de mamífero: Resultan particularmente adecuados para la producción de proteínas que requieren modificaciones postraduccionales complejas y específicas, manteniendo la autenticidad de las modificaciones biológicas necesarias para la funcionalidad proteica.
- Sistemas provenientes de células de insecto: Ofrecen un equilibrio óptimo entre el rendimiento productivo y la capacidad de procesamiento eucariota, representando una solución intermedia para proteínas que necesitan cierto grado de procesamiento postraduccional.
- Sistemas basados en germen de trigo: Demuestran especial utilidad en la expresión de proteínas que presentan características de toxicidad o que inhiben significativamente el crecimiento y la viabilidad celular en sistemas convencionales.

29. Khambhati, K., Bhattacharjee, G., Gohil, N., Braddick, D., Kulkarni, V., & Singh, V. (2019). Exploring the Potential of Cell-Free Protein Synthesis for Extending the Abilities of Biological Systems. *Frontiers in bioengineering and biotechnology*, 7, 248. <https://doi.org/10.3389/fbioe.2019.00248>

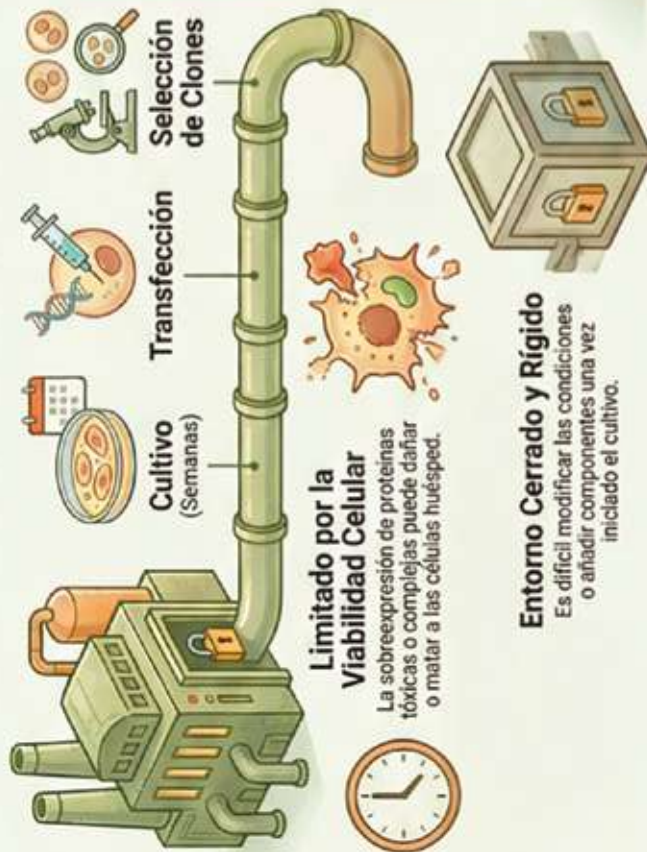
FLEXIBILIDAD DE DISEÑO SIN PRECEDENTE

Ventajas

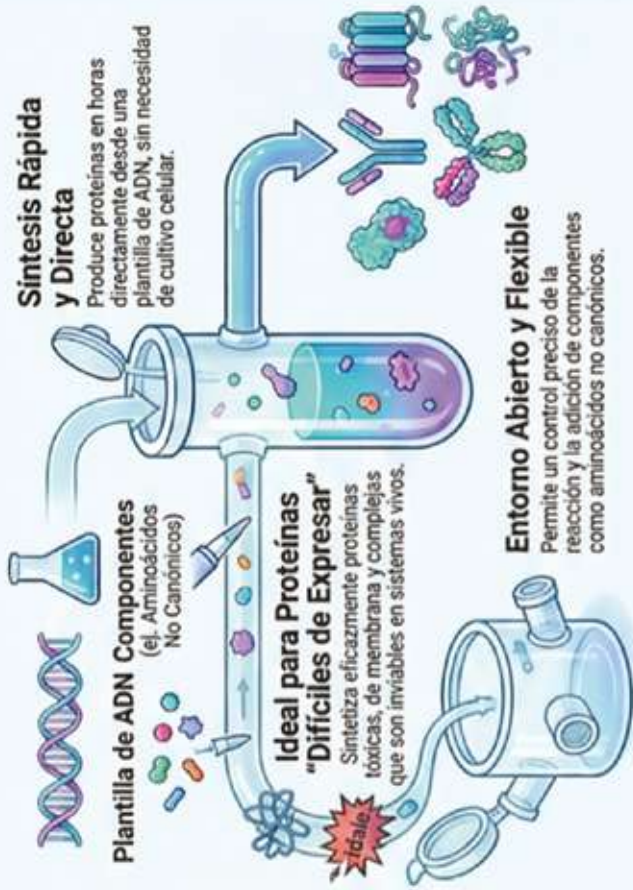
- **Flexibilidad de Diseño sin Precedentes:** Permite la incorporación directa y controlada de aminoácidos no naturales y la implementación de modificaciones químicas específicas que serían inviables en sistemas celulares convencionales.
- **Control Preciso de Parámetros:** Facilita la optimización sistemática de las condiciones de reacción para mejorar críticamente el plegamiento tridimensional y la solubilidad de las proteínas producidas, aspectos cruciales para su funcionalidad biológica.
- **Reducción Significativa de Tiempos:** Disminuye considerablemente el intervalo temporal requerido desde la fase de diseño genético hasta la obtención del producto proteico final, agilizando los procesos de desarrollo y caracterización.
- **Tolerancia a Compuestos Tóxicos:** Hace posible la expresión estable de proteínas que demostrarían ser letales para células vivas, expandiendo así el espectro de moléculas accesibles para estudio y aplicación.
- **Capacidad de Alto Rendimiento:** Soporta eficientemente la producción paralela de múltiples variantes proteicas, permitiendo estrategias de screening y optimización a escalas previamente inalcanzables.

Síntesis de Proteínas Libres de Células: La Fábrica en un Tubo de Ensayo

Sistemas Tradicionales Basados en Células



Sistemas Libres de Células (CFPS)



Aplicaciones Clave del CFPS



NotebookLM

FIG. 6

Generado por IA de NotebookLM®

03

PRODUCTOS BIOLÓGICOS BIOSIMILARES

INTRODUCCIÓN

Los avances tanto en el diagnóstico como en la descripción molecular y celular de patologías como el cáncer han permitido el desarrollo de tratamientos más dirigidos a determinadas estructuras que suponen ser los llamados marcadores o biomarcadores. Por medio de técnicas de inmunohistoquímica esos marcadores sobre todo los expresados o sobre expresados en células neoplásicas han permitido el desarrollo de fármacos dirigidos específicamente a esos receptores lo

que ha supuesto en la introducción de productos desarrollados a partir de material biológico; tal como detallamos en los primeros capítulos sobre medicamentos biotecnológicos. Pero por este mismo avance y el desarrollo amplio de la industria farmacéutica, con el vencimiento de las primeras patentes de productos innovadores está ganando terreno el advenimiento de los biosimilares a partir de esos fármacos de referencia¹.

1. Soares, J. C. S., Cavalcanti, I. D. L., & Vasconcelos, J. L. A. (2021). Can biosimilar products be interchangeable? Pharmaceutical perspective in the implementation of biosimilars in oncology. *Journal of oncology pharmacy practice: official publication of the International Society of Oncology Pharmacy Practitioners*, 27(6), 1491–1502. <https://doi.org/10.1177/10781552211016099>

DEFINICIÓN Y CARACTERÍSTICAS

El término biosimilar denota aquellos productos biológicos que son muy similares y no presentan diferencias clínicamente significativas a pesar de las pequeñas diferencias en los componentes inactivos con respecto a un producto de referencia previamente aprobado, lo que requiere un análisis exhaustivo cuando la estructura y la función farmacológica del producto de referencia y del biosimilar propuesto.

La *Food and Drug Administration* (FDA) de Estados Unidos, basa su enfoque en todas las pruebas para respaldar la biosimilitud con respecto a un producto biológico de referencia, a partir de un enfoque gradual que incluye estudios analíticos, estudios en animales y estudios clínicos para comparar la farmacocinética (FC), la farmacodinámica (FD), la eficacia clínica y la seguridad, incluida la inmunogenicidad, en humanos². (ver Tabla 1).

Los biosimilares son un área de investigación clínica en rápida expansión, pero se enfrentan a importantes obstáculos en los

SIMILITUDES	AGENCIA
Moléculas grandes, con alto peso molecular y estructura compleja. EMA (2006)	La estructura química de los productos biosimilares no es 100% idéntica a la de los productos de referencia.
Producidos en organismos vivos.	Actividad similar, pero no equivalente.
Alta sensibilidad a factores físicos.	Los productos de referencia pueden tener algunas indicaciones terapéuticas diferentes de las del biosimilar, aunque algunas agencias reguladoras permiten la extrapolación de indicaciones.
Toxicidad específica de la diana.	Pueden mostrar ligeras diferencias en el perfil farmacocinético.
Vida media larga.	

TABLA 1

Similitudes y diferencias entre los productos biosimilares y los de referencias¹.

estudios en el mundo real, especialmente en los mercados emergentes. Las normas y definiciones para la investigación de biosimilares varían significativamente de un país a otro. En Europa la Agencia Europea de Medicamentos (EMA), adopta un enfoque gradual que exige estudios comparativos rigurosos con el producto de referencia, centrados en la calidad, la seguridad y la eficacia.

2. Cuellar, S., McBride, A., & Medina, P. (2019). Pharmacist perspectives and considerations for implementation of therapeutic oncology biosimilars in practice. *American journal of health-system pharmacy: AJHP: official journal of the American Society of Health-System Pharmacists*, 76(21), 1725–1738. <https://doi.org/10.1093/ajhp/zxz190>

Desde la aprobación por la EMA del primer biosimilar en 2006, se han aprobado 68 biosimilares hasta enero de 2022³.

Las directrices de la Organización Mundial de la Salud (OMS) sobre la evaluación de productos biosimilares fueron adoptadas por el Comité de Expertos en Normalización Biológica de la OMS en 2009. Desde entonces, la OMS ha realizado un esfuerzo considerable para ayudar a los Estados miembros a aplicar los principios de evaluación de las directrices en sus prácticas normativas. A pesar de este esfuerzo, aún quedan varios retos normativos por resolver⁴.

PROCESO DE APROBACIÓN Y EVALUACIÓN

Los procesos de evaluación y aprobación de medicamentos biosimilares por parte de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) y la Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos (FDA) están bien definidos y comparten principios similares, aunque con algunas diferencias en sus procedimientos específicos.

Todo este desarrollo de los biosimilares, pendiente de aprobación, se traduce en un periodo de tiempo aproximado de 7-8 años. Así, el objetivo principal y último de los biosimilares es la reducción de costes, aumentando así el acceso a esta terapia, manteniendo una actividad biológica y un perfil de seguridad similar al biológico de referencia⁵.

La Agencia Europea de Medicamentos (EMA) es el organismo responsable de la aprobación de biosimilares dentro de la Unión Europea (UE). En 2003 se estableció un marco legal para aprobar biosimilares. La aprobación de los biosimilares se basa en un proceso de registro abreviado, que permite a los fabricantes de biosimilares proporcionar un paquete de información abreviado en comparación con los medicamentos originales, siempre y cuando puedan demostrar su "similitud" con el medicamento original o de referencia⁶.

Todos los medicamentos para uso humano y animal derivados de la biotecnología y otros procesos de alta tecnología (incluidos los biosimilares) deben aprobarse mediante el procedimiento centralizado de la EMA. La EMA tiene directrices generales y específicas de productos que brindan información sobre los requisitos para las solicitudes de biosimilares ingresados a la EMA.

Para demostrar la biosimilitud en la Unión Europea, se deben cumplir con una serie de riguroso de estudios para garantizar la similitud en calidad, seguridad y eficacia entre el biosimilar y su medicamento de referencia⁷.

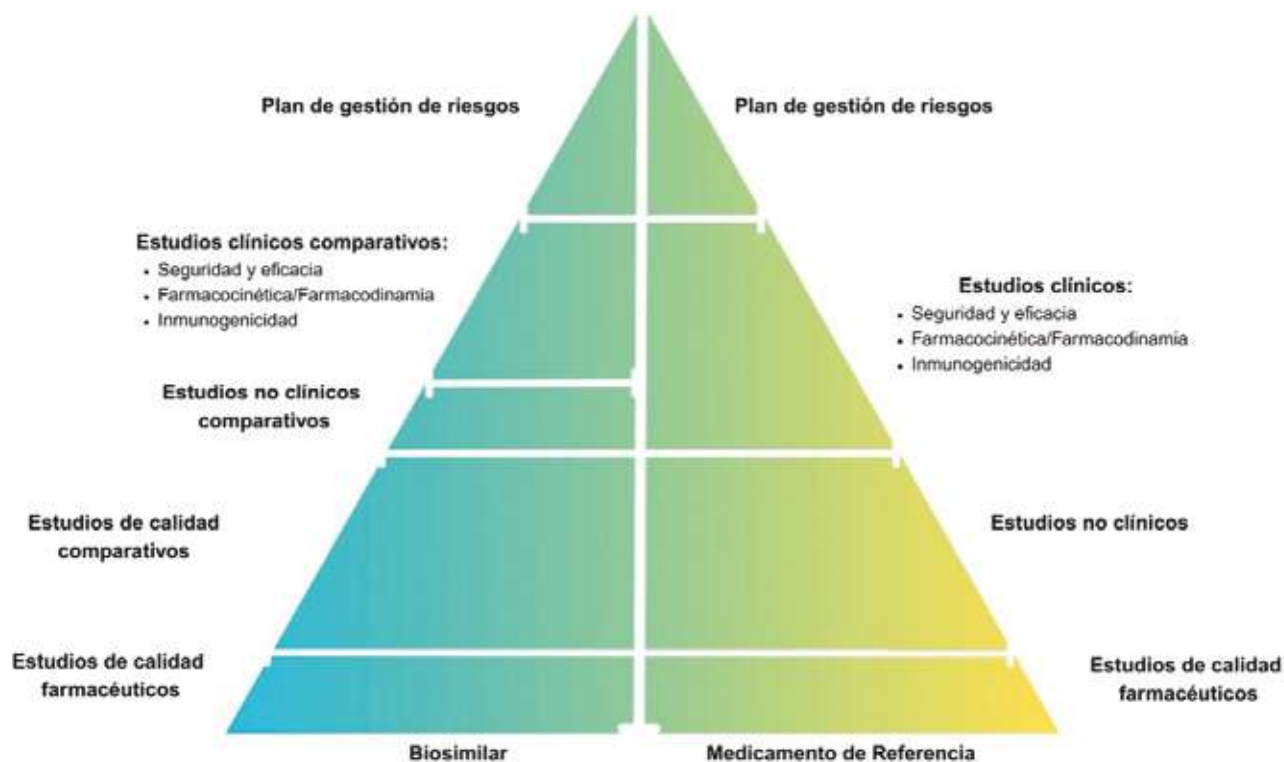
Estos estudios se estructuran en tres pilares como se describe en la figura 1 del esquema de triángulo.

3. Liu, Y., Wang, Y., Wang, M., Zhai, S., Hou, C., Sun, F., & Jian, L. (2025). Evaluating biosimilars: safety, efficacy, and regulatory considerations in clinical studies. *International journal of clinical pharmacy*, 47(1), 232–236. <https://doi.org/10.1007/s11096-024-01825-8>

4. Kang, H. N., Thorpe, R., Knezevic, I., Casas Levano, M., Chilufya, M. B., Chirachanakul, P., Chua, H. M., Dalili, D., Foo, F., Gao, K., Hababbeh, S., Hamel, H., Kim, G. H., Perez Rodriguez, V., Putri, D. E., Rodgers, J., Savkina, M., Semeniuk, O., Srivastava, S., Tavares Neto, J., ... Yamaguchi, T. (2021). Regulatory challenges with biosimilars: an update from 20 countries. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1491(1), 42–59. <https://doi.org/10.1111/nyas.14522>

6. Dos Reis, C., Teixo, R., Mendes, F., & Cruz, R. S. (2016). Biosimilar medicines – Review. *The International journal of risk & safety in medicine*, 28(1), 45–60. <https://doi.org/10.3233/JRS-160672>

7. <https://gabionline.net/es/biosimilares/general/solicitudes-de-biosimilares-bajo-evaluacion-de-la-ema-julio-de-2021>

**FIG 1**

Esquema que describe los requisitos de datos para la aprobación de un biosimilar frente al medicamento de referencia.

1. Estudios analíticos de calidad incluyen una comparación exhaustiva de:

- Estructura molecular: nos da información de la secuencia de aminoácidos, modificaciones postraduccionales y demás características de la proteína.
- Propiedades fisicoquímicas: tales como pureza, estabilidad, formulación.
- Actividad biológica: ensayos para comprobar el mecanismo de acción, afinidad por el receptor que debe ser similar.

Estos análisis utilizan tecnologías avanzadas (como espectrometría de masas o ensayos funcionales in vitro, etc).

2. Estudios preclínicos o no clínicos y clínicos

- Farmacocinética/farmacodinámica (PK/PD): Comparan la absorción, distribución y efecto del biosimilar frente al de referencia en voluntarios sanos o pacientes.
- Inmunogenicidad: Evalúan el riesgo de respuestas inmunitarias no deseadas, clave en productos biológicos.
- Eficacia y seguridad: En algunos casos, se realizan ensayos clínicos en poblaciones específicas (ej. enfermedades autoinmunes) para confirmar que no hay diferencias clínicamente significativas.

3. Extrapolación de indicaciones

Si se demuestra biosimilitud en una indicación, la EMA permite extrapolar las demás indicaciones del medicamento de referencia sin repetir ensayos clínicos para cada una. Esto se basa en:

- Similitud analítica y funcional probada.
- Mecanismo de acción común en todas las indicaciones

En este apartado de extrapolación de indicaciones tal como lo describen Rojas-Chavarro, L. F., & de Mora, F. (2021)⁸ como un principio científico consolidado que permite aprobar cambios en versiones originales de biológicos o biosimilares para indicaciones no estudiadas clínicamente, basándose en una sólida evidencia analítica y comparativa.

Esto se explica porque los medicamentos biológicos sufren modificaciones a lo largo de su ciclo comercial, como cambios en el proceso de manufactura o formulación que no buscan alterar la actividad biológica, pero que pueden generar variabilidad estructural inevitable. Para garantizar la equivalencia clínica entre versiones pre- y post-modificación, las agencias reguladoras requieren estudios comparativos principalmente analíticos, farmacocinéticos y, en algunos casos, clínicos limitados. Moléculas como Darbepoetina alfa, Adalimumab y Trastuzumab, que son ejemplos de cambios importantes en su producción pero que fueron aprobados por comparabilidad y extrapolación a otras indicaciones sin necesidad de ensayos clínicos en todas ellas.

Lo clave en biosimilares en cuanto a la extrapolación es que se fundamenta en el mismo principio: demostrar alta similitud molecular y funcional con el producto de referencia. Las agencias han aceptado la extrapolación a toda la gama de indicaciones aprobadas para el producto original con evidencia sólida, ya que los ensayos clínicos en pacientes tienen baja sensibilidad para detectar pequeñas diferencias relevantes, y la base analítica es más precisa.

REQUISITOS ADICIONALES

- **Plan de gestión de riesgos (PGR):** Obligatorio para monitorizar efectos adversos post-comercialización como referencia a la Farmacovigilancia.
- **Control de calidad continuo:** Inspecciones de fabricación para garantizar consistencia entre los lotes.

La EMA enfatiza que no se repite el programa completo de desarrollo clínico del medicamento de referencia, optimizando así recursos sin comprometer estándares. Este enfoque ha permitido a la UE autorizar más biosimilares que cualquier otra región, con una trayectoria de seguridad avalada por más de una década de farmacovigilancia.

Cuando una empresa solicita autorización de comercialización a la EMA, los comités científicos de medicamentos de uso humano y de seguridad de la EMA (CHMP/PRAC), así como los expertos en medicamentos biológicos de la UE (grupo de trabajo de medicamentos biológicos) y especialistas

8. Rojas-Chavarro, L. F., & de Mora, F. (2021). Extrapolation: Experience gained from original biologics. *Drug discovery today*, 26(8), 2003–2013. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2021.05.006>

en biosimilares (grupo de trabajo de biosimilares) evalúan los estudios aportados. La revisión de la EMA da lugar a un dictamen científico, que se envía a la Comisión Europea, que, en última instancia, concede una autorización de comercialización a nivel de la Unión Europea⁹.

Para Estados Unidos la FDA desde 2009 tiene aprobada la forma abreviada para biosimilares enmarcada en la Ley de Innovación y Competencia de Precios de Productos Biológicos la cual permite un desarrollo más rápido y menos costoso sin comprometer la seguridad y eficacia¹⁰.

Para fomentar la innovación y la competencia en el mercado de productos biológicos y facilitar el desarrollo de biosimilares y biosimilares intercambiables, la FDA ha desarrollado el Plan de Acción de Biosimilares (BAP). El plan resume los compromisos de la Agencia y se centra en los esfuerzos que apoyan estos objetivos¹¹.

El proceso de aprobación requiere una comparación analítica detallada entre el biosimilar y el producto de referencia, incluyendo estudios estructurales y funcionales, que constituyen la base para demostrar la biosimilitud. Además, pueden ser necesarios estudios en animales, farmacológicos y clínicos para evaluar la farmacocinética, farmacodinamia e inmunogenicidad, aunque no siempre se requieren ensayos clínicos extensos. La Agencia evalúa la estrategia del fabricante para controlar la variabilidad inherente a la fabricación biológica y supervisa la seguridad y eficacia post-aprobación mediante inspecciones y reportes de seguridad, todo esto descrito por la FDA¹². En el caso del concepto de intercambiable a diferencia de la EMA, la FDA describe la necesidad de datos adicionales que demuestren que alternar entre el innovador y el biosimilar no incrementa riesgos ni reduce eficacia.

CONTROL DE CALIDAD CONTINUO

9. https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/medBiologicos/biosimilares/biosimilars-eu-information-guide-healthcare-professionals_es.pdf

10. <https://www.fda.gov/drugs/biosimilars/review-and-approval>

11. <https://www.fda.gov/drugs/biosimilars/biosimilars-action-plan>

12. <https://www.fda.gov/drugs/biosimilars/review-and-approval>

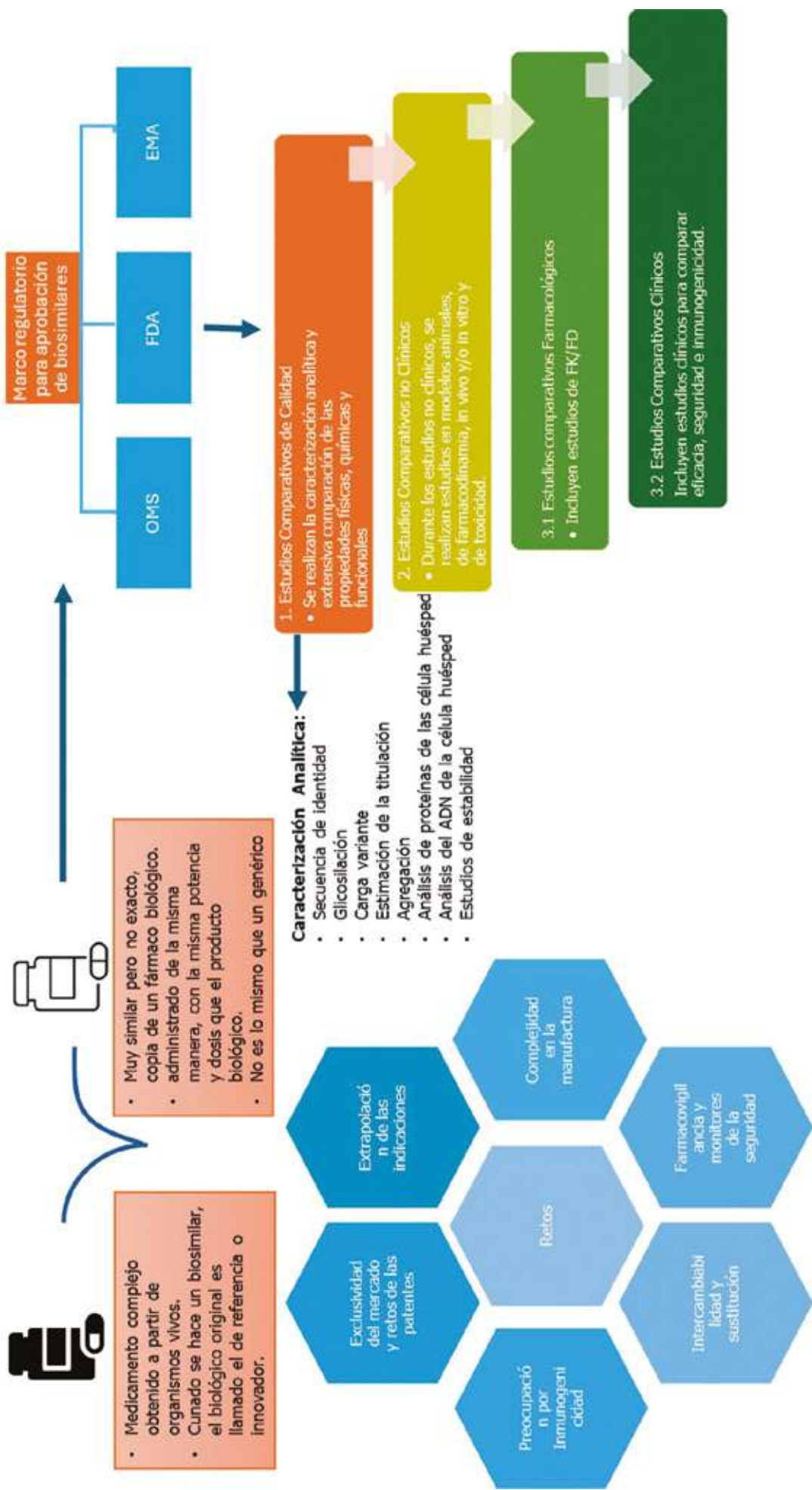


FIG. 2¹³

Adaptada de Monga et al, *Panorama regulatorio de un Innovador y el biosimilar*.

13. Monga, A., Cagan, Jamual, P. et al. Biosimilars: A Critical Review of Development, Regulatory Landscape, and Clinical Implications. AAPS PharmSciTech 26, 46 (2025). <https://doi.org/10.1208/s12249-025-03038-2>

INTERCAMBIABILIDAD DE MEDICAMENTOS BIOTECNOLÓGICOS

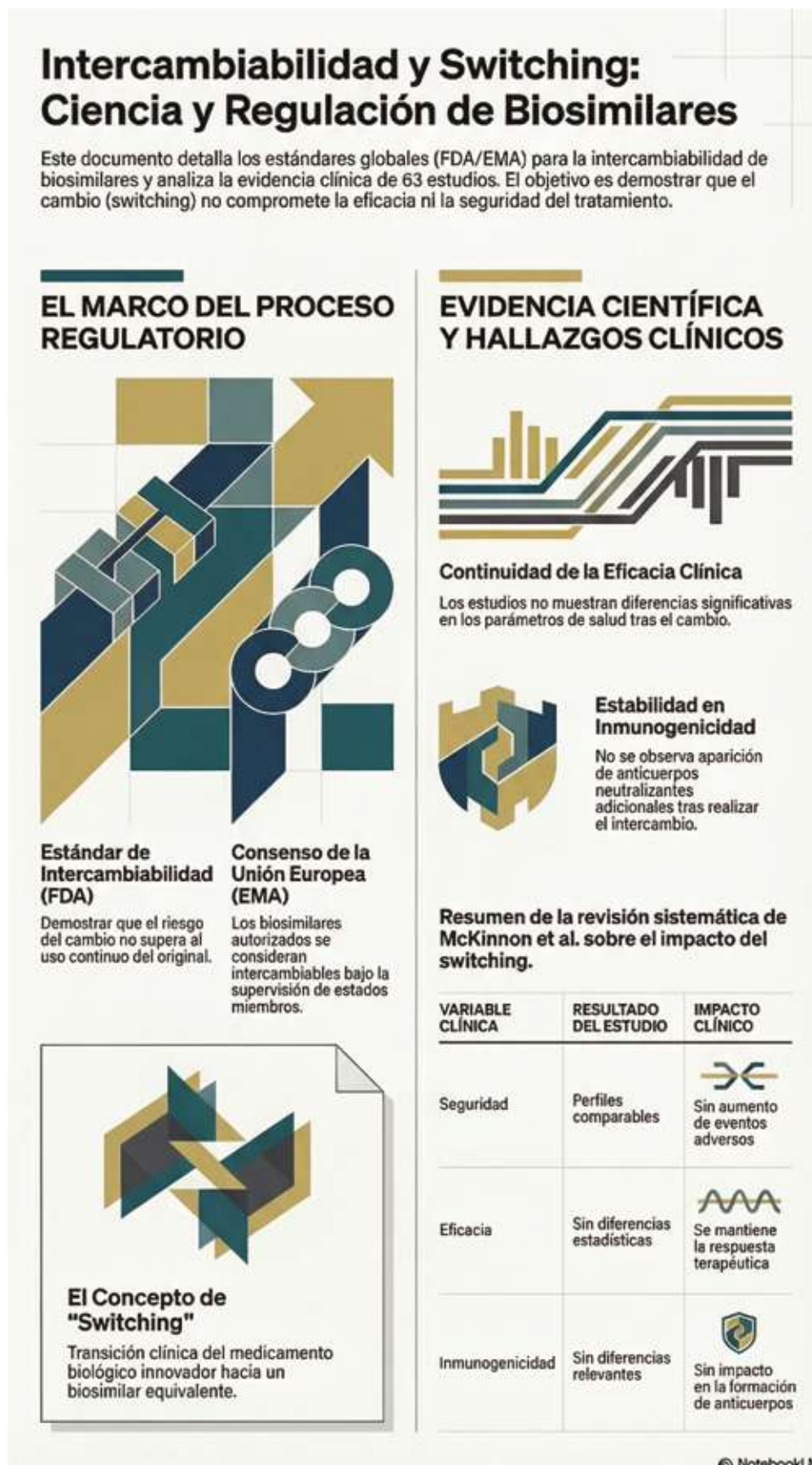


FIG. 3

Conceptos de Intercambiabilidad y Switching de biosimilares.
Generado por IA NotebookLM®

El término intercambiabilidad refiere a la práctica clínica mediante la cual un medicamento puede ser sustituido por otro que se espera tenga el mismo efecto clínico en una situación terapéutica dada, incluyendo la posibilidad de cambiar entre un biosimilar y el medicamento innovador (o viceversa) o entre biosimilares¹⁴.

La sustitución puede realizarse mediante¹⁵:

- **Switching (cambio):** es cuando el prescriptor decide sustituir un medicamento por otro con la misma finalidad terapéutica.
- **Sustitución (automática):** es la práctica de dispensar un medicamento en lugar de otro equivalente e intercambiable en la farmacia sin consultar al prescriptor. (en el contexto de la Unión Europea, no aplica a Panamá).

El concepto de intercambiabilidad difiere del de genéricos (medicamentos genéricos de molécula pequeña), pues en los genéricos se garantiza una equivalencia química estructural exacta mientras que en los biosimilares la similitud debe ser demostrada mediante estudios exhaustivos, y aún pueden existir pequeñas diferencias estructurales y funcionales.

REGULACIÓN INTERNACIONAL Y REQUISITOS PARA LA INTERCAMBIABILIDAD

Las agencias regulatorias internacionales, como la FDA (Estados Unidos), EMA (Unión Europea) y

TGA (Australia), han establecido guías específicas para la aprobación y evaluación de biosimilares. Específicamente, para que un biosimilar sea considerado intercambiable en Estados Unidos, debe demostrarse que los riesgos asociados a cambiar el medicamento (efectos adversos, pérdida de eficacia) no son mayores que los de usar el biológico original continuamente. Esto se acompaña por estudios clínicos adecuados y datos de farmacovigilancia post-comercialización.

En la Unión Europea, la declaración acerca de la intercambiabilidad queda en manos de los países miembros, y aunque la EMA no tiene un proceso separado para declarar que un biosimilar es intercambiable, reguladores de varios países han concluido públicamente que los *biosimilares autorizados* pueden ser *considerados intercambiables*.

EVIDENCIA CLÍNICA SOBRE EL SWITCHING

Según la revisión sistemática de McKinnon et al¹⁶, las 63 publicaciones que se incluyeron, 57 estudios reportaron la experiencia clínica de switching entre medicamentos biológicos innovadores y biosimilares, en la mayoría de estos estudios involucraron cambios no médicos (por ejemplo, por razones de costo o políticas institucionales) y la población estudiada fue variable, frecuentemente con menos de 100 pacientes por estudio y con seguimiento generalmente inferior a un año generaron los siguientes hallazgos en términos de eficacia, seguridad e inmunogenicidad son:

14. McKinnon, R. A., Cook, M., Liauw, W., Marabani, M., Marschner, I. C., Packer, N. H., & Prins, J. B. (2018). Biosimilarity and Interchangeability: Principles and Evidence: A Systematic Review. *BioDrugs : clinical immunotherapeutics, biopharmaceuticals and gene therapy*, 32(1), 27–52. <https://doi.org/10.1007/s40259-017-0256-z>

15. European Medicines Agency and the European Commission. Biosimilars in the EU Information guide for healthcare professionals. 2017. Available from: https://www.ema.europa.eu/documents/leaflet/biosimilars-eu-information-guide-healthcare-professionals_es.pdf.

16. McKinnon, R. A., Cook, M., Liauw, W., Marabani, M., Marschner, I. C., Packer, N. H., & Prins, J. B. (2018). Biosimilarity and Interchangeability: Principles and Evidence: A Systematic Review. *BioDrugs : clinical immunotherapeutics, biopharmaceuticals and gene therapy*, 32(1), 27–52. <https://doi.org/10.1007/s40259-017-0256-z>

- **Eficacia:** La mayoría de los estudios no mostraron diferencias estadísticamente significativas en parámetros clínicos relevantes tras el cambio de innovador a biosimilar, indicando que la eficacia se mantiene tras el switching. En algunos casos se observaron pequeñas fluctuaciones, pero sin un claro impacto clínico.
- **Seguridad:** Los perfiles de seguridad reportados en los estudios incluidos fueron en general comparables entre grupos que continuaron con el biológico innovador y aquellos que hicieron switch al biosimilar, sin aumento significativo de eventos adversos graves o infusiones reacciones.
- **Inmunogenicidad:** La inmunogenicidad es un tema crítico, dado que la formación de anticuerpos contra el fármaco puede influir tanto en su eficacia como en aparición de efectos adversos. En la mayoría de los estudios no se observaron diferencias relevantes en la aparición de anticuerpos neutralizantes o totales después del cambio.

DESAFÍOS Y PREOCUPACIONES SOBRE LA SEGURIDAD

Los medicamentos biológicos son moléculas complejas, usualmente proteínas producidas en cultivos celulares, con estructuras tridimensionales específicas que pueden variar ligeramente entre lotes y procesos de fabricación. En el caso de los biosimilares, aunque deben cumplir estrictos estándares regulatorios para asegurar alta similitud con el producto de referencia, las diferencias menores en la fabricación pueden generar variaciones en

aspectos como la glicosilación, variantes ácido-basa o perfiles de impurezas.

Estas diferencias, aunque consideradas clínicas inactivas, generan la preocupación clínica sobre la inmunogenicidad, es decir, la posibilidad de que el sistema inmunitario del paciente reconozca al biosimilar como una sustancia extraña y desencadene una respuesta inmunitaria adversa. Esto podría incluir efectos secundarios como:

- Reacciones de hipersensibilidad
- Pérdida de eficacia terapéutica por desarrollo de anticuerpos neutralizantes
- Mayor frecuencia o gravedad de eventos adversos

Estas preocupaciones han generado resistencia en algunos médicos para la implementación generalizada del switching, optando muchas veces por limitar la administración de biosimilares a pacientes naïve (sin tratamiento previo) y evitando cambios en pacientes estables¹⁷.

Inmunogenicidad¹⁸:

La inmunogenicidad se refiere a la capacidad de una sustancia, como una proteína terapéutica, de inducir una respuesta inmunitaria en el organismo. Esta respuesta puede incluir la producción de anticuerpos que neutralicen el efecto del medicamento o generen reacciones adversas, lo que puede comprometer su eficacia y seguridad. En el contexto de terapias biológicas, evaluar la inmunogenicidad es esencial para garantizar que el tratamiento no provoque efectos no deseados en los pacientes.

17. Aljahili, S. S., Alshuwairikh, S. S., AlKhaldi, A., Althiban, A., Hafiz, R., Korayem, G. B., & Alkofide, H. (2025). Safety of Switching from a Reference Biologic to Its Biosimilar: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Biologics*, 5(1), 6. <https://doi.org/10.3390/biologics5010006>

18. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-immunogenicity-assessment-therapeutic-proteins-revision-1_en.pdf

La EMA en su guía revisada sobre la evaluación de inmunogenicidad de proteínas terapéuticas, establece lineamientos para identificar, caracterizar y mitigar los riesgos inmunológicos. El documento enfatiza la importancia de una estrategia integral que combine estudios preclínicos, datos clínicos y análisis de factores relacionados con el producto, el paciente y el tratamiento. Se recomienda el uso de métodos validados para detectar anticuerpos anti-fármaco (ADA), así como evaluar su impacto clínico. Además, la EMA sugiere considerar el diseño del producto, la vía de administración y la duración del tratamiento como elementos clave en la evaluación. El objetivo es anticipar y controlar la inmunogenicidad para mejorar la seguridad del paciente y la eficacia terapéutica a lo largo del ciclo de vida del medicamento.

Trazabilidad y Farmacovigilancia

Como parte de los criterios de seguridad para el paciente en el uso de medicamentos biosimilares el proceso de trazabilidad es requerido para vigilar los posibles efectos adversos atribuidos al fármaco, como son las reacciones de inmunogenicidad. Los procesos regulatorios deben ser transparentes y fiables, condiciones que, en el caso de los medicamentos biosimilares, el seguimiento del producto lote por lote, permite coleccionar datos para identificar y asegurar la trazabilidad del producto¹⁹.

La trazabilidad de los biosimilares impone un nuevo reto, ya que la forma de identificación que usa

es el mismo sistema de los genéricos de síntesis química, la identificación o nombre de propiedad internacional (INN, *international nonproprietary name*); pero hay sectores que consideran que de esta forma se dificulta la correcta identificación del biosimilar por lo que proponen adicionar un identificador que permita diferenciar los productos biosimilares. Otros sectores proponen usar además el nombre comercial con el que se han registrado estos productos²⁰.

En la Unión Europea el proceso de trazabilidad y de farmacovigilancia es igual para todos los fármacos biológicos una vez que tengan la autorización de ser comercializados, y esa experiencia se ha trasladado a los medicamentos biosimilares²¹.

En Goncalves, J et al²² indican entre otras cosas que se deben conocer los planes de gestión de riesgos para los medicamentos biológicos originales y biosimilares y que los mismos deben formar parte de la autorización de comercialización de los medicamentos aprobados por la EMA. Además, los proveedores deben dar información completa ya sea sobre cambios en la fabricación o en el proceso de envasado, y esta información debe incluirse en el plan de farmacovigilancia.

Otro aspecto importante expresado por *Goncalves, J et al.* es que debido a la limitada experiencia clínica con biosimilares durante el desarrollo clínico para detectar los efectos adversos de baja frecuencia

19. Aguilar, J., & Lucich, A. C. (2010). El reto de los medicamentos biosimilares. *Diagnóstico*, 49(4), 173-176.

20. Sánchez, M. L. (2020). Biofármacos. *Revista Bioquímica y Patología Clínica*, 84(3), 44-51.

21. Antúnez, S. R. ASPECTOS REGULATORIOS DE LOS MEDICAMENTOS BIOSIMILARES.

22. Goncalves, J., Matos de Brito, P., Batista, A., Feio, J., Machado, F., Aperta, J., Ascensão, I., Pires, V., Oliveira, C., Armandina Pontes, R., Alcobia, A., Paulo Cruz, J., Lampreia Guerreiro, S., Farinha, H., Margarida Freitas, A., Caetano, M., Almeida, P., Costa, B., Oliveira, C., Campos, C., ... other members presented at APFH meeting of biosimilar positioning on behalf of Portuguese Association of Hospital Pharmacists (2017). Position Paper from the Portuguese Association of Hospital Pharmacists for biosimilar therapeutic antibodies. *Journal of clinical pharmacy and therapeutics*, 42(2), 239-243. <https://doi.org/10.1111/jcpt.12477>

y a largo plazo. En el caso de la extrapolación de indicaciones terapéuticas, el plan de farmacovigilancia activa debe centrarse en el farmacéutico hospitalario, que permita un análisis completo de los datos y la detección precoz de problemas de seguridad.

Estamos en el momento de mayores aprobaciones de biosimilares por lo que el proceso regulatorio contempla el seguimiento y la farmacovigilancia como condiciones sine qua non que la industria farmacéutica debe tener en cuenta al desarrollar estos productos.

INDICACIONES Y CONSIDERACIONES

- El switching se suele indicar ante la aparición de efectos adversos, disminución de eficacia, o por la disponibilidad de un nuevo producto con ventajas terapéuticas o económicas²³.
- Estudios clínicos, como el NOR-SWITCH, han demostrado que cambiar de un biológico original a un biosimilar no afecta negativamente la eficacia ni la seguridad del tratamiento²⁴.
- La evidencia acumulada indica que el intercambio entre biosimilar y producto original no implica un riesgo clínico significativo ni un aumento de inmunogenicidad²⁵.
- Sin embargo, si un paciente no responde adecuadamente al biológico original, no está

científicamente justificado cambiar al biosimilar correspondiente, dado que comparten el mismo principio activo y grado de equivalencia²⁶.

- La decisión final sobre el intercambio debe ser tomada por el médico prescriptor, quien evalúa la conveniencia clínica de realizarlo.

RECOMENDACIONES PARA LA PRÁCTICA CLÍNICA

Debido a las insuficiencias en evidencia definitiva para la intercambiabilidad total en todos los escenarios, los autores y las agencias regulatorias recomiendan que el switching sea una decisión médica individualizada, basada en la evaluación de la evidencia disponible y en las características y expectativas individuales del paciente. La participación informada del paciente y un adecuado monitoreo durante y después del cambio son aspectos claves para garantizar la seguridad y eficacia del tratamiento²⁷.

Hay que tener en cuenta que en Europa los medicamentos biológicos, ya sean originales o biosimilares, deben prescribirse por marca o nombre comercial de acuerdo con la Directiva Europea 2012/52/EU punto 4²⁸ además del nombre del principio activo (es decir, denominación común internacional, o DCI, que le asigna la OMS).

23. Cohen, H. P., Blauvelt, A., Rifkin, R. M., Danese, S., Gokhale, S. B., & Woollett, G. (2018). Switching Reference Medicines to Biosimilars: A Systematic Literature Review of Clinical Outcomes. *Drugs*, 78(4), 463–478. <https://doi.org/10.1007/s40265-018-0881-y>

24. Jørgensen, K. K., Olsen, I. C., Goll, G. L., Lorentzen, M., Bolstad, N., Haavardsholm, E. A., Lundin, K. E. A., Mørk, C., Jahnsen, J., Kvien, T. K., & NOR-SWITCH study group (2017). Switching from originator infliximab to biosimilar CT-P13 compared with maintained treatment with originator infliximab (NOR-SWITCH): a 52-week, randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet* (London, England), 389(10086), 2304–2316. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)30068-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30068-5)

25. <https://www.biosim.es/intercambio-entre-biologico-y-biosimilar-existe-un-particular-riesgo-para-el-paciente/>

26. Sociedad Española de Farmacología clínica: POSICIONAMIENTO SOBRE IDENTIFICACIÓN, INTERCAMBIABILIDAD Y SUSTITUCIÓN DE MEDICAMENTOS BIOSIMILARES: <https://se-fc.org/wp-content/uploads/2020/11/intercambiabilidad-biosimilares.pdf>

27. Halimi, V., Daci, A., Ancevska Netkowska, K., Suturkova, L., Babar, Z.-U.-D., & Grozdanova, A. (2020). Clinical and Regulatory Concerns of Biosimilars: A Review of Literature. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 17(16), 5800. <https://doi.org/10.3390/ijerph17165800>

28. <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/ES/TXT/PDF/?uri=CELEX:32012L0052>

04 APLICACIÓN DEL USO DE MEDICAMENTOS BIOTECNOLÓGICOS EN ASMA BRONQUIAL Y EPOC

INTRODUCCIÓN

De acuerdo con la Iniciativa Global para el Asma (GINA 2025)¹ asma bronquial es “una enfermedad heterogénea, usualmente caracterizada por inflamación crónica de las vías respiratorias. Es definida por historia de síntomas respiratorios, tales como sibilancias, dificultad respiratoria, opresión torácica y tos, que varían en el tiempo y en intensidad, junto con un flujo aéreo espiratorio variable”. Por otro lado, la Guía Española para el Manejo del Asma (GEMA 5.5)² la define como “una enfermedad inflamatoria crónica de las vías respiratorias, donde participan distintas células y mediadores de la inflamación, condicionada en parte por factores genéticos, que cursa con hiperrespuesta bronquial y una obstrucción variable al flujo aéreo, total o parcialmente reversible, ya sea por la acción medicamentosa o espontáneamente”. Es importante anotar que en ambas definiciones se incluye como denominador común la **“inflamación crónica”**, además en la GEMA 5.5 se destaca el papel de células y mediadores de la inflamación, cuyo estudio ha permitido el desarrollo y la incorporación, a la

terapéutica del asma, de medicamentos biotecnológicos que ocupan este capítulo.

Si bien es cierto la mayoría de los pacientes con asma bronquial logran un buen control de sus síntomas con combinaciones de corticoesteroides inhalados (CSI) y broncodilatadores inhalados, también es cierto que hay un grupo de pacientes con asma grave que no lo logran, que representan entre 3-10 % de los asmáticos³, según algunas series, que constituyen un verdadero reto para el tratamiento, ya que ocasionan elevados gastos por atención de salud, frecuentes exacerbaciones y hospitalizaciones y para los cuales la introducción de medicamentos biotecnológicos ha representado una alternativa importante para el control de sus síntomas.

Desde el punto de vista epidemiológico, el asma tiene una prevalencia muy variable en diversas partes del mundo. De acuerdo al estudio del Global Burden of Disease 2021⁴ se estimó que había 260

1. Global Initiative for Asthma. (2025). Global Strategy for Asthma Management and Prevention. GINA. <https://ginasthma.org/>

2. Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR). (2025). Guía Española para el Manejo del Asma (GEMA 5.5). SEPAR. <https://www.gemasma.com/>

3. Israel E, Reddel H. (2017). Severe and Difficult-to-Treat Asthma in Adults. N Eng J Med. 377(10). 965-76. <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMra1608969>

4. GBD 2021 Asthma and Allergic Diseases Collaborators. (2025). Global, regional, and national burden of asthma and atopic dermatitis, 1990-2021, and projections to 2050: A systematic analysis of the Global Burden of Disease Study 2021. The Lancet Respiratory Medicine, 13(5), 425-446. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(25\)00003-7](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(25)00003-7)

millones de asmáticos en el mundo en el año 2021, afecta entre el 1% y 29% de la población de muchos países^{5,6}, con una prevalencia global de 9.1% en niños, 11% en adolescentes y 6.6 % en adultos⁷. Es responsable de alrededor de 1,000 muertes por día en el mundo¹ (GINA 2025). En Panamá, se estimó una prevalencia global de asma de 10.1% en población mayor de 18 años⁸, en el año 2019.

CONCEPTOS: ASMA DE DIFÍCIL TRATAMIENTO. ASMA BRONQUIAL GRAVE. ASMA GRAVE NO CONTROLADA. REMISIÓN DEL ASMA.

Antes de describir los medicamentos biotecnológicos disponibles para el manejo del asma grave, es importante tener claro algunos conceptos que están directamente relacionados con el tema que se presenta en este capítulo.

Tomando en cuenta parámetros clínicos y funcionales, el asma se ha clasificado de acuerdo con la gravedad en intermitente y persistente, a su vez el asma persistente se ha categorizado como leve, moderada y grave^{9,10}. La gravedad del asma se clasifica en función de las necesidades de tratamiento de mantenimiento (cantidad de medicamentos) que se requieren para alcanzar el control de los síntomas y reducir el riesgo de exacerbaciones, se relaciona con la intensidad de los síntomas y con la respuesta al tratamiento, por tanto no es un atributo constante ya que puede variar en el tiempo.

Por otro lado, el **control** del asma (ver tabla de control de asma según GEMA) se refiere a la disminución o eliminación de las manifestaciones clínicas producto del tratamiento. Desde este punto de vista el asma se clasifica en asma bien controlada, asma parcialmente controlada y asma no controlada.

Asma no controlada es la que cumple con uno o ambos de los siguientes requisitos: pobre control de los síntomas (síntomas frecuentes, uso frecuente de rescatador, actividad física limitada por asma, despertares nocturnos por asma) y/o exacerbaciones frecuentes (≥ 2 /año requiriendo corticoesteroides orales o exacerbaciones serias ≥ 1 /año requiriendo hospitalización).

Asma difícil de tratar es aquella que no se controla a pesar de recibir tratamientos con dosis medias o altas de CSI con un segundo controlador (usualmente un LABA) o con mantenimiento de corticoesteroides orales (CSO), o que requiere dosis altas para mantener el control de los síntomas y disminuir el riesgo de exacerbaciones. En muchos casos está asociada a factores modificables como: técnica de inhalación incorrecta, pobre adherencia al tratamiento, tabaquismo, comorbilidades y diagnóstico incorrecto.

Asma persistente grave o asma grave es un sub-grupo dentro del asma difícil de tratar, que se caracteriza por la necesidad de múltiples

5. Asher M, García-Marcos L, Pearce N, et al. (2020). Trends in worldwide asthma prevalence. *Eur Respir J*. 56(6). <https://doi.org/10.1183/13993003.02094-2020>

6. Yuan L, Tao J, Wang J, et al. (2025). Global, regional, national burden of asthma from 1990 to 2021, with projections of incidence to 2050: a systematic analysis of the global burden of disease study 2021. *eClinicalMedicine*. 80. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2024.103051>

7. The Global Asthma Report 2022. *Int J Tubercul Lung Dis*. 26. S1-S104. <https://doi.org/10.5588/ijtld.22.1010>

8. Noriega L, Méndez J, Trujillo A, Aguilera A, García Y. (2020). Prevalencia y características del asma en mayores de 18 años en la República de Panamá: estudio de base poblacional PRENFOR. *Open Respir Arch*. 2(3), 113–118. <https://doi.org/10.1016/j.opresp.2020.04.002>

9. Global Initiative for Asthma. (2025). Global Strategy for Asthma Management and Prevention. GINA. <https://ginasthma.org/>

10. Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR). (2025). Guía Española para el Manejo del Asma (GEMA 5.5). SEPAR. <https://www.gemasma.com/>

medicamentos, a altas dosis para su tratamiento, corresponde a los escalones o pasos 5-6 de GEMA y 5 de GINA. Según GINA asma grave "es la que permanece no controlada a pesar del tratamiento optimizado con altas dosis de CSI+LABA, o que requiere altas dosis de CSI+LABA o terapia biológica para prevenir que pase a no controlada". Aquí se incluyen pacientes que pueden estar en los diversos grados de control descritos previamente.

Asma grave no controlada es una subcategoría del asma grave, se refiere a la condición en la que el asma no se controla, habiendo una buena adherencia al tratamiento con dosis máximas optimizadas de CSI+LABA y manejo de otros factores contributarios, o aquella que empeora cuando se disminuye el tratamiento de altas dosis. Según la GEMA "El asma grave no controlada (AGNC) ha recibido múltiples y variados nombres y no existe un acuerdo unánime para su denominación. Se define como AGNC cuando la enfermedad persiste mal controlada pese a recibir tratamiento en el último año con una combinación de glucocorticoides inhalados a dosis elevada/ β 2 agonistas de acción prolongada (CSI+LABA) y anticolinérgicos de acción prolongada (LAMA) o requiera CSO de mantenimiento (tratamiento con duración de 6 meses al año independientemente de la dosis, o dosis acumulada > 1 g de prednisona o equivalente, independientemente de la duración). En estos casos

se determinará la falta de control por cualquiera de las siguientes características: a) aplicación del Test de Control del Asma (ACT) con puntaje menor de 20 o Cuestionario de Control del Asma (ACQ) menor de 1.5, b) ≥ 2 exacerbaciones graves o haber recibido ≥ 2 ciclos de CSO (de ≥ 3 días cada uno) en el año previo, c) ≥ 1 hospitalización por exacerbación grave en el año previo, d) limitación crónica del flujo aéreo (relación FEV1/FVC < 0.7 o FEV1 < 80% del predicho) después del uso de un tratamiento adecuado (siempre y cuando el mejor FEV1 sea > al 80%)".

El Espectro del Asma: Distribución de Gravedad e Impacto Clínico

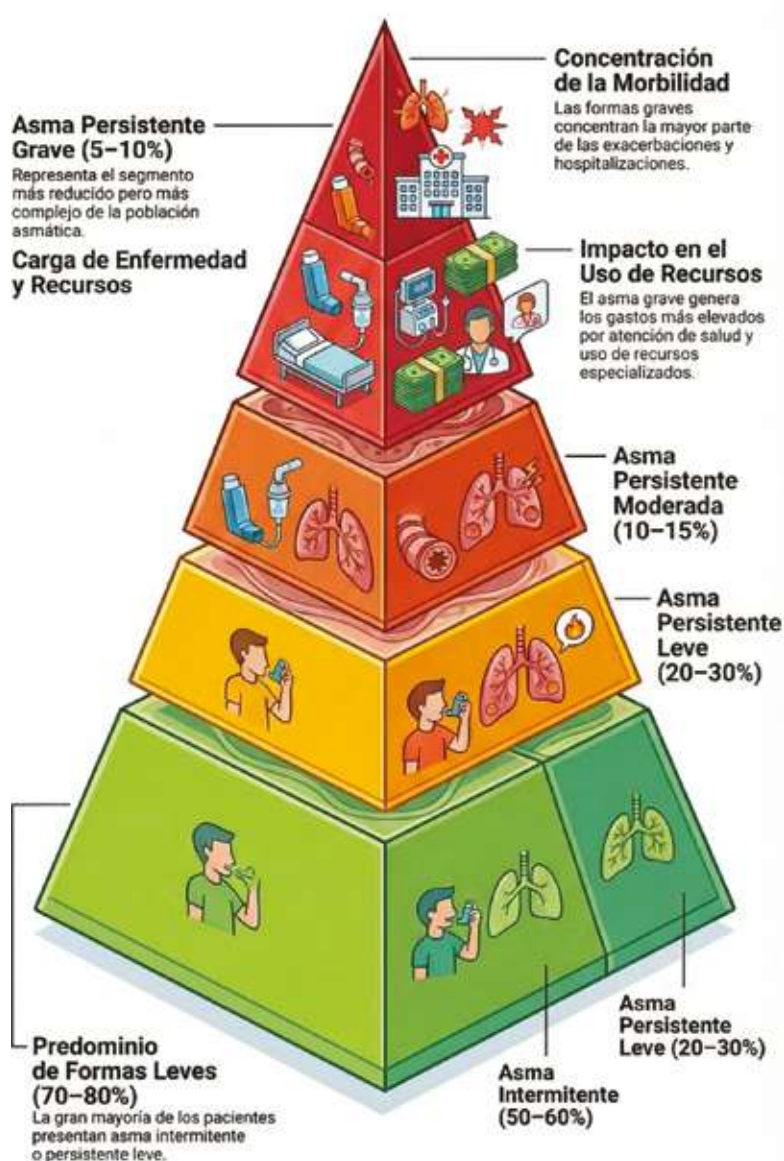


FIG. 1

Gravedad del asma. Generada por IA de NotebookLM.

Remisión del asma. La meta en el manejo del asma es lograr los mejores resultados posibles a largo plazo para el paciente, esto incluye el control de los síntomas y minimizar riesgos futuros, con la incorporación de los medicamentos biotecnológicos al manejo del asma bronquial se ha reabierto la discusión sobre el concepto de remisión del asma¹¹, que actualmente está en estudio y debate, como una estrategia y meta de manejo. Actualmente, no hay un consenso en la definición de remisión del asma^{12,13,14}. Se puede definir como un estado o periodo de ausencia de actividad de la enfermedad, ya sea de forma espontánea o como resultado del tratamiento.

Se reconocen dos tipos de remisión:

- 1. La remisión clínica**, que implica ausencia de síntomas y exacerbaciones durante al menos 12 meses, con función pulmonar optimizada y estable, sin necesidad de esteroides sistémicos.
- 2. La remisión completa o fisiopatológica**, que se define no solo por la ausencia de síntomas y exacerbaciones, sino también por la normalización objetiva de la función pulmonar, ausencia de hiperrespuesta bronquial y de inflamación en las vías respiratorias, que puede o no estar asociada a tratamiento. Es importante aclarar que remisión no necesariamente significa curación del asma.

	Bien controlada (todos los siguientes)	Parcialmente controlada (cualquier medida en cualquier semana)	Mal controlada
Síntomas diurnos	Ninguno o ≤ 2 días al mes	> 2 días al mes	Si ≥ 3 características de asma parcialmente controlada
Limitaciones de actividades	Ninguna	Cualquiera	
Síntomas nocturnos/ despertares	Ninguna	Cualquiera	
Necesidad medicación de alivio (rescate) (agonista β_2 adrenérgico de acción corta)	Ninguno o ≤ 2 días al mes	> 2 días al mes	
Función pulmonar FEV1	$\geq 80\%$ del valor teórico o z-score (-1.64)	$< 80\%$ del valor teórico o z-score (-1.64)	
PEF	$\geq 80\%$ del mejor valor personal	$< 80\%$ del mejor valor personal	
Exacerbaciones	Ninguna	≥ 1 / año	≥ 1 en cualquier semana

FEV1: volumen espiratorio forzado en el primer segundo; PEF: flujo espiratorio máximo

TABLA 1 Control del asma en adultos según la GEMA 5.5²

11. Katial R, Wechsler M, Akuthota P, et al. (2025). Consensus summary on the definition of asthma remission. J ALLERGY CLIN IMMUNOL. 156 (3S). S20–S24. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2025.05.033>

12. Bulkhi A, Elkkari K, Alghamdi B, et al. (2025). Defining Clinical Remission in Severe Asthma: Expert Opinion From the Gulf Region Using the Modified Delphi Method. Respiratory Medicine. 243:108132. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2025.108132>

13. Lommatzsch M, Virchow JC. (2025). Asthma remission: a call for a globally standardised definition. Lancet Respir Med. 13(1). 2–3. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(24\)00304-7](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(24)00304-7)

14. Menzies-Gow A, Price D. (2023). Clinical Remission in Severe Asthma How to Move From Theory to Practice. CHEST. 164(2). 296–298. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2023.03.001>

¿CÓMO SE EVALÚA EL PACIENTE CON ASMA GRAVE PARA INICIAR TERAPIA BIOLÓGICA?

Todos los pacientes con asma grave deberían ser evaluados por un especialista en asma en un centro especializado¹⁵, no solo para establecer el diagnóstico correcto sino también para decidir iniciar la terapia biológica y dar seguimiento al tratamiento¹⁶. La evaluación requiere: (Ver figura 3)

- Historia clínica detallada, que incluya síntomas y signos, factores desencadenantes (ambientales y laborales), comorbilidades, exacerbaciones, uso de corticosteroides orales (CSO), entre otras cosas.
- Pruebas de función pulmonar: que incluyan espirometría pre y post broncodilatador.
- Confirmación del diagnóstico de asma.
- Determinación de biomarcadores: Están relacionados con inflamación T2 y entre estos tenemos IgE sérica total, conteo de eosinófilos en sangre periférica y en esputo, determinación de la fracción exhalada de óxido nítrico FeNO. En la actualidad se realizan estudios para definir biomarcadores específicos para diferentes fenotipos de asma.
- Estudios de sensibilización: pruebas cutáneas de alergia, IgE sérica específica.

Para llegar al diagnóstico de asma grave, además del criterio farmacoterapéutico previamente descrito, deberemos asegurarnos de que el paciente no es fumador, que reciba tratamiento adecuado para comorbilidades que puedan exacerbar el asma, tenga una técnica de inhalación correcta y una buena adherencia al tratamiento.

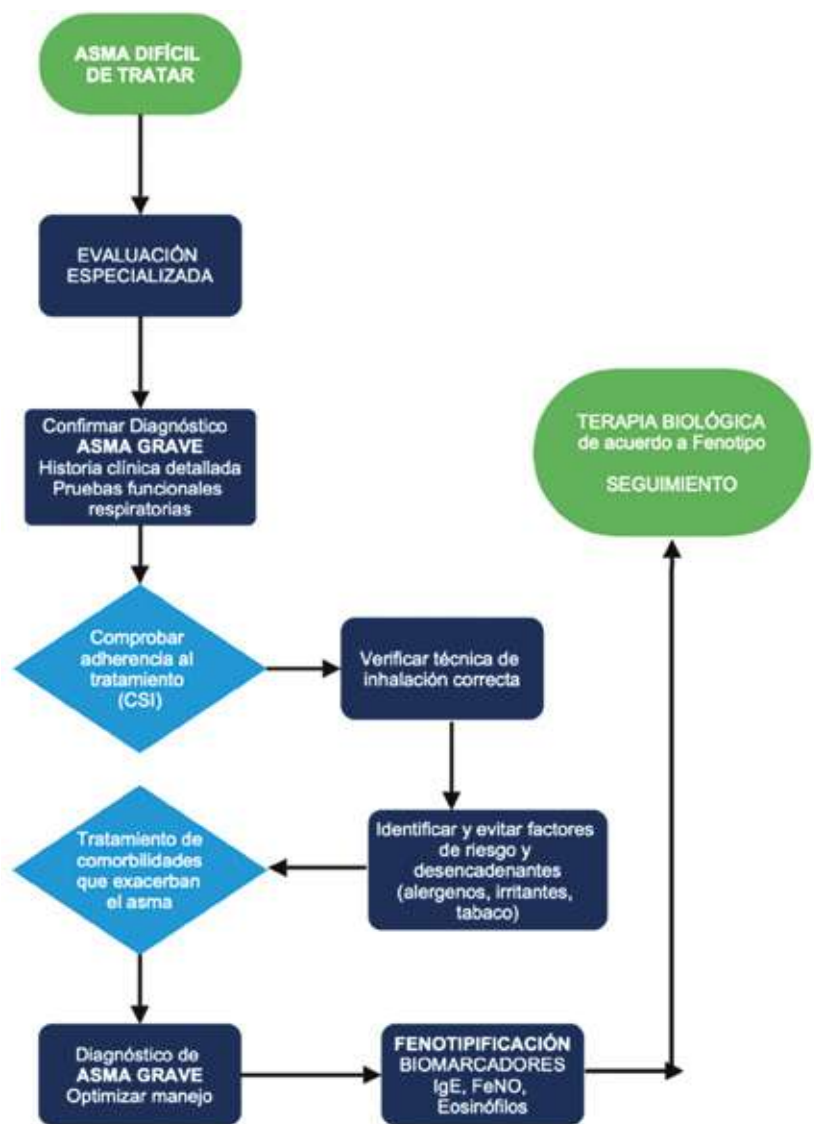


FIG. 2

Evaluación de pacientes con asma grave no controlada.

**CSI (corticoesteroide inhalado), FeNO (fracción exhalada de óxido nítrico).*

15. Zabert I, Stok A, Cano C, et al. (2025). Guía Pocket de Asma Grave. ALAT. www.alatorax.org

16. Global Initiative for Asthma. (2025). Difficult-to-treat & severe asthma. GINA. <https://ginasthma.org/>

FISIOPATOLOGÍA DEL ASMA Y BASES PARA LA TERAPIA BIOLÓGICA

Los mecanismos subyacentes en el asma todavía no han sido completamente esclarecidos, sin embargo, como se ha establecido previamente en la definición de asma, lo que se conoce actualmente es que este es un padecimiento heterogéneo y complejo en el que juega un papel central la inflamación crónica de la vía aérea¹⁷. En este proceso intervienen varios tipos de células inflamatorias (eosinófilos, neutrófilos, linfocitos T, mastocitos) y muchos mediadores químicos (interleucinas, quimiocinas, prostaglandinas, leucotrienos), que interactúan para producir una limitación variable del flujo aéreo, hiperrespuesta bronquial, hipersecreción de moco, inflamación de la vía aérea y remodelación de la pared bronquial. El remodelado bronquial, proceso que ocurre en pacientes con asma grave, implica hipertrofia del músculo liso, engrosamiento de la membrana basal, fibrosis subepitelial y angiogénesis, cambios que perpetúan la obstrucción al flujo aéreo y la hiperrespuesta bronquial, contribuyendo a la gravedad

y refractariedad de la enfermedad.

De los avances que se han producido en el conocimiento de la patogenia del asma, el más importante es, sin ninguna duda, la identificación de su componente inflamatorio, en el que juegan un papel central las células T^{18,19}. Entre las subpoblaciones de linfocitos T CD4+ están los linfocitos Th1 y los Th2. Las células Th1 median la inmunidad tipo 1 caracterizada por una actividad de predominio fagocítico, mientras que las células Th2 median la inmunidad tipo 2, esta segunda subpoblación es la que se ha implicado en los mecanismos inmunopatológicos del asma.

Los linfocitos T2-alérgeno específicos desempeñan un papel fundamental produciendo una serie de interleucinas (IL-4, IL-5, IL-13). La IL-4 participa en la diferenciación de linfocitos Th2, síntesis de IgE y secreción incrementada de moco. La IL-13 se relaciona con la síntesis de IgE, mientras que la IL-5 es fundamental en la diferenciación y supervivencia de eosinófilos, además de su función quimiotáctica.

**EL ASMA ES UN
PADECIMIENTO
HETEROGÉNEO
Y COMPLEJO**

17. Murdoch J, Lloyd M. (2010). Chronic inflammation and asthma. *Mutation Research*. 690 (1-2). 24-39. <https://doi.org/10.1016/j.mrfmmm.2009.09.005>

18. Gereda J, Arruda-Chaves E, Larco J, et al. (2024). Asma grave: fisiopatología, diagnóstico y tratamiento. *Rev Alerg Mex*. 71(2). 114-127. <https://doi.org/10.29262/ram.v71i2.1283>

19. Carrillo T, Martínez J, Cumplido J. (2006). Diferentes tipos de respuesta inflamatoria en asma. *Arch Bronconeumol*. 42 (Supl 1) 13-19.

FENOTIPOS Y ENDOTIPOS DEL ASMA GRAVE

Actualmente se reconoce que el asma no es una entidad homogénea, sino un conjunto de síndromes con bases fisiopatológicas diversas. En su manejo, sobre todo en asma grave, cada vez se da mayor importancia al concepto de fenotipo y endotipo. El **fenotipo**²⁰ se refiere a las manifestaciones clínicas observables de la enfermedad que están asociadas a mecanismos biológicos moleculares y celulares subyacentes, que explican estas manifestaciones y que corresponden al **endotipo**²¹. La identificación de los fenotipos y endotipos ha contribuido a comprender mejor la enfermedad y es fundamental para personalizar el tratamiento, mediante el uso de anticuerpos monoclonales.

En el asma grave, los endotipos mejor caracterizados son: a) Endotipo T2 alto y b) Endotipo T2 bajo²². (Ver figura 3)

Endotipo T2-alto también conocido como T2: constituye uno de los principales mecanismos inmunopatológicos del asma

caracterizado por una respuesta inmunitaria predominantemente mediada por linfocitos T cooperadores tipo 2 (Th2) y por células linfoides innatas tipo 2 (ILC2), desencadenada por mecanismos alérgicos y no alérgicos²³. La vía alérgica adaptativa (dependiente de Th2) se inicia por la exposición a alérgenos inhalados (ácaros del polvo, pólenes, epitelios de animales, mohos, etc.). Las células dendríticas capturan y presentan estos antígenos a linfocitos naïve o vírgenes CD4+, que se diferencian en Th2 bajo la influencia de IL-4. Las células Th2 liberan IL-4, IL-5 e IL-13. La IL-5 juega un papel primordial en la maduración, proliferación y activación de los eosinófilos; mientras que la IL-4 y la IL-13 tienen funciones clave en la síntesis de IgE y en el reclutamiento de eosinófilos en la vía aérea. La vía alérgica adaptativa también puede ser activada por virus, bacterias e irritantes estimulada por la producción de IL-33, IL-25 y la linfopoyetina estromal tímica (TSLP) por las células epiteliales bronquiales. Por otro lado, la vía innata (mediada por ILC2) es activada independientemente de la sensibilización alérgica clásica, previamente descrita. Por

20. Wenzel S. (2012). Asthma phenotypes: the evolution from clinical to molecular approaches. Nat Med. 18. 716-725. <https://doi.org/10.1038/nm.2678>

21. Kuruwilla M, Lee F, Lee G. (2019). Understanding Asthma Phenotypes, Endotypes, and Mechanisms of Disease. Clin Rev Allerg Immunol. 56. 219-233. <https://doi.org/10.1007/s12016-018-8712-1>

22. McDowell P, Heaney L. (2020). Different endotypes and phenotypes drive the heterogeneity in severe asthma. Allergy. 75. 302-310. <https://doi.org/10.1111/all.13966>

23. Pelaia C, Pelaia G, Crimi C. (2022). Novel Biological Therapies for Sever Asthma Endotypes. Biomedicines. 10 (5). 1064. <https://doi.org/10.3390/biomedicines10051064>

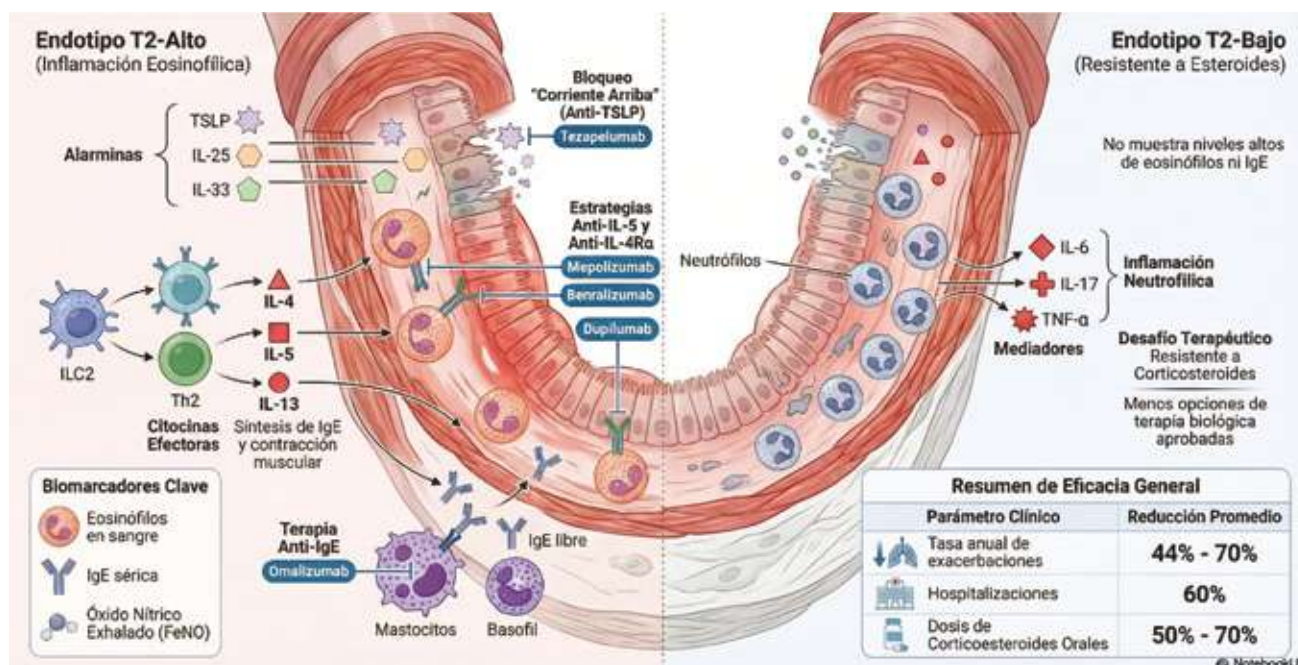


FIG. 3

Inflamación en asma grave: endotipo T2 alto y T2 bajo. Adaptado de Brusselle, G. G., & Koppelman, G. H. (2022). Biologic Therapies for Severe Asthma. The New England journal of medicine, 386(2), 157–171. <https://doi.org/10.1056/NEJMra2032506>.²⁵

este mecanismo, el epitelio bronquial lesionado, expuesto a virus respiratorios, bacterias, humo de cigarrillo, contaminantes ambientales o daño mecánico, libera alarminas como la linfopoyetina estromal tímica (TSLP), IL-25 e IL-33, que a su vez activan las ILC2 que secretan IL-4, IL-5 e IL-13, perpetuando la inflamación eosinofílica²⁴.

El endotipo T2 se caracteriza por eosinofilia en sangre y esputo, IgE elevada y fracción exhalada de óxido nítrico (FeNO) aumentada, son estos precisamente los biomarcadores utilizados en la actualidad para determinar el uso de anticuerpos monoclonales en asma grave. Está asociado a mayor riesgo de exacerbaciones. Es el subtipo de asma grave más común y es el que mejor responde a la terapia biológica.

24. Calvén J, Ax E, Radinger M. (2020). The Airway Epithelium—A Central Player in Asthma Pathogenesis. Int J Mol Sci. 21. 8907. <https://doi.org/10.3390/ijms21238907>

25. Adaptado de Brusselle, G. G., & Koppelman, G. H. (2022). Biologic Therapies for Severe Asthma. The New England journal of medicine, 386(2), 157–171. <https://doi.org/10.1056/NEJMra2032506>.

Endotipo T2-bajo o no T2: su fisiopatología es menos comprendida, agrupa un conjunto heterogéneo de pacientes cuya inflamación de las vías respiratorias no está mediada predominantemente por los mecanismos clásicos de la respuesta tipo 2 (IL-4, IL-5, IL-13, IgE y eosinofilia). Se caracteriza por una ausencia relativa de eosinofilia, suele asociarse a inflamación neutrofílica²⁶. Las citocinas implicadas incluyen interferón gamma (IFN- γ), factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), interleucina 6 (IL-6), IL-8 (CXCL8) e IL-17, todas vinculadas con el reclutamiento y la activación de neutrófilos.

Se han descrito varios patrones inflamatorios relacionados con el Endotipo T2-bajo: a) asma neutrofílica caracterizada por una elevada proporción de neutrófilos en el esputo inducido (>40–60%), con eosinofilia ausente o mínima y cuyos mediadores principales son la IL-8 (CXCL8), IL-17A, IL-6, TNF- α y GM-CSF, y b) el endotipo mixto neutrofílico/eosinofílico en el que juegan un papel importante los

linajes celulares Th2/Th17 y c) asma paucinflamatoria con un patrón sin predominio de eosinófilos ni neutrófilos, con escasa celularidad inflamatoria en esputo.

Una característica definitoria del Endotipo T2-bajo es la resistencia a los corticosteroides. En la actualidad no disponemos de biomarcadores confiables para identificar este endotipo. Su diagnóstico se basa en la ausencia de biomarcadores T2 clásicos y en el perfil clínico refractario a corticoesteroides. A diferencia del T2 alto, el endotipo T2 bajo carece de terapias biológicas aprobadas.

LA FISIOPATOLOGÍA ENDOTIPO T2-BAJO O NO T2 AGRUPA UN CONJUNTO HETEROGÉNEO DE PACIENTES

26. Xie C, Yang J, Gul A, et al. (2024). Immunologic aspects of asthma: from molecular mechanisms to disease pathophysiology and clinical translation. *Frontiers in Immunology*. 15. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1478624>

FENOTIPOS CLÍNICOS DEL ASMA

En su revisión de 2025 GINA establece que los fenotipos son clústeres reconocibles de características demográficas, clínicas y/o fisiopatológicas. Se requiere más investigación para comprender la utilidad de la clasificación fenotípica en asma. Algunos de los fenotipos más comunes según GINA son:

- Asma alérgica: es el más fácil de reconocer, generalmente comienza en la niñez, se asocia a antecedentes personales y/o familiares de alergia como eczema, rinitis alérgica, o alergia a medicamentos o alimentos. Cursa generalmente con inflamación eosinofílica de las vías respiratorias y usualmente responde bien al tratamiento con CSI.
- Asma no alérgica: incluye pacientes asmáticos sin alergia con un perfil celular en esputo que puede ser neutrofílico, eosinofílico o pluricelular.
- Asma variante con tos: en la que la tos es usualmente el único síntoma, puede afectar a niños y adultos. Responde a CSI.
- Asma de inicio tardío o asma del adulto: los síntomas se presentan por primera vez en la edad adulta, es más frecuente en mujeres, generalmente no hay historia de alergia y puede ser refractaria al tratamiento con CSI.
- Asma con limitación del flujo aéreo persistente: algunos pacientes asmáticos desarrollan limitación del flujo aéreo persistente o con respuesta incompleta al tratamiento con prueba postbroncodilatador no reversible, se piensa que estos casos están asociados a remodelamiento bronquial.
- Asma con obesidad: pacientes con este binomio pueden tener síntomas importantes, suele ser no atópica y se asocia a poca inflamación eosinofílica.

La Guía Española para el Manejo del Asma (GEMA) 5.5 considera que "La clasificación en fenotipos tiene como objetivo identificar al paciente específico candidato a recibir un tratamiento concreto. Distingue 3 fenotipos de AGNC en la práctica clínica que tienen implicaciones terapéuticas: a) Asma T2 alérgica, 40-50% de AG, b) Asma T2 eosinofílica, los estudios indican que es el fenotipo predominante en AG con prevalencia de 40-80% y c) Asma no T2.

MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS DISPONIBLES PARA EL MANEJO DEL ASMA BRONQUIAL EN LA ACTUALIDAD

Como ya se ha explicado en capítulos previos, los medicamentos biológicos para el asma bronquial son anticuerpos monoclonales que se dirigen contra moléculas específicas implicadas principalmente en la inflamación tipo 2 (T2) del asma.

La terapia biológica tiene una indicación importante en el manejo del asma grave, en el escalón 5 de GINA y en el escalón 6 de GEMA. Ha tenido repercusiones notables en la práctica clínica permitiendo hacer una transición desde un enfoque clínico-general del asma hacia uno biológico-específico, permitiendo

una medicina personalizada²⁷ debido a que actúan de manera dirigida sobre los mecanismos inmunológicos subyacentes de la enfermedad. Su utilización se ha asociado a una reducción de un 44% en la tasa anualizada de exacerbaciones, y una disminución de un 60% de las hospitalizaciones²⁸.

Actualmente hay 6 medicamentos biológicos aprobados para el manejo del asma grave²⁹, (ver tabla 2) que se pueden clasificar de acuerdo con la diana terapéutica, de la siguiente forma:

27. Schoettler N, Strek M. (2020). Recent Advances in Severe Asthma. From Phenotypes to Personalized Medicine. CHEST. 157 (3). 516–528. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2019.10.009>

28. Cardet JC, Chiarella S, Hernandez M. (2025). Management of Severe Refractory Asthma. JAMA. Published online October 01, 2025. <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2839638>

29. Kyriakopoulos C, Gogali A, Markozannes G, Kostikas K. (2024). Biologic agents licensed for severe asthma: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Eur Respir Rev. 33: 230238 <https://doi.org/10.1183/16000617.0238-2023>

Anti-IgE (omalizumab)

1. Diana terapéutica: Fragmento Fc de la IgE.
2. Mecanismo de acción: Reduce los niveles de IgE libre en suero e inhibe la unión de la IgE libre con receptores de alta afinidad para IgE en los mastocitos y basófilos, impidiendo su degranulación y la liberación de mediadores inflamatorios.
3. Presentación: Polvo liofilizado para reconstitución o jeringa precargada. Viales de 150 mg (para reconstituir con agua estéril). Jeringas precargadas o autoinyectores de 75 mg y 150 mg.
4. Vía de administración, dosis e intervalo de dosis: subcutánea, cada 2 o 4 semanas. La dosis se calcula según peso corporal y niveles de IgE.
5. Edad de uso aprobada: ≥ 6 años.
6. Criterio de elección por biomarcador: indicado en asma alérgica con sensibilización a alérgenos perennes y niveles de IgE sérica elevados (30–1500 UI/mL). FeNO elevado, eosinófilos en sangre elevados y niveles de periostina elevados.
7. Efectos adversos potenciales: Son raros. Los más frecuentemente reportados son reacción local en el sitio de inyección,

eventos cardiovasculares y cerebrovasculares en menos del 1%³⁰, eventos tromboembólicos en menos del 1%, se han descrito casos de anafilaxis en 0.1 a 0.2% de pacientes, también reacción parecida a la enfermedad del suero y granulomatosis eosinofílica con poliangéitis.

Fue el primer medicamento biológico aprobado para tratamiento del asma grave. Candidatos a tratamiento con omalizumab son: pacientes no controlados adecuadamente con dosis altas de CSI y que experimentan frecuentes exacerbaciones, con pruebas cutáneas de alergia positivas y/o RAST positivo para alérgenos perennes, IgE entre 30 a 1,500 UI/ml y FEV1 menor a 80% del valor predicho. Hay una amplia experiencia clínica y múltiples estudios aleatorizados controlados (EAC) que sustentan los beneficios clínicos y la eficacia de omalizumab en disminuir el número de exacerbaciones de asma por año en pacientes alérgicos, de visitas a urgencias y hospitalizaciones, así como la necesidad de usar CSO, mejora los síntomas de asma, la función pulmonar y la calidad de vida, tanto en niños como en adultos^{31,32,33,34}.

30. Iribarren C, Rahmaoui A, Long A, et al. (2017). Cardiovascular and cerebrovascular events among patients receiving omalizumab: Results from EXCELS, a prospective cohort study in moderate to severe asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 139(5). 1489–1495.e5. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2016.07.038>

31. Berghes E, Belgradean M, Pavelescu C, et al. (2021). Clinical Experience with Anti-IgE Monoclonal Antibody (Omalizumab) in Pediatric Severe Allergic Asthma—A Romanian Perspective. *Children.* 8. 141. <https://doi.org/10.3390/children8121141>

32. Humbert M, Bourdin A, Taillé C, et al. (2022). Real-life omalizumab exposure and discontinuation in a large nationwide population-based study of paediatric and adult asthma patients. *Eur Respir J.* 60. 2103130. <https://doi.org/10.1183/13993003.03130-2021>

33. Song Y, Wang Z, Wang N, et al. (2025). A real-world pharmacovigilance study of omalizumab using disproportionality analysis in the FDA adverse drug events reporting system database. *Nature.* 15:8045. <https://doi.org/10.1038/s41598-025-91463-5>

34. Jahan R, Huq Z. (2025). Real-world clinical utility (effectiveness) of omalizumab as add-on therapy in patient with difficult-to-treat severe allergic asthma. *Current Research in Pharmacology and Drug Discovery.* 8:100218. <https://doi.org/10.1016/j.crphar.2025.100218>

Anti-IL-5 (mepolizumab)

1. Diana terapéutica: IL-5
2. Mecanismo de acción: Bloquea la IL-5 y previene la unión al receptor IL-5Ra en los eosinófilos.
3. Presentación: Polvo liofilizado o solución en jeringa precargada. Vial de 100 mg (para reconstitución). Jeringa precargada o autoinyector de 100 mg/mL listo para usar.
4. Vía de administración, dosis, intervalo de dosis: subcutánea, la dosis recomendada es 40 mg (6-11 años) o 100 mg (> 12 años), cada 4 semanas.
5. Edad de uso aprobada: ≥6 años.
6. Criterio de elección por biomarcador: asma grave eosinofílica con recuento de eosinófilos ≥150–300 células/μL.
7. Efectos adversos potenciales: Los eventos adversos más frecuentemente reportados son reacción local en el sitio de inyección, infecciones respiratorias, cefaleas (19%), mialgias y empeoramiento del asma. Reactivación de herpes zoster, adicionalmente se han descrito casos de anafilaxis en menos del 1% de los casos, y el desarrollo de autoanticuerpos.

Los estudios han demostrado su eficacia en disminuir las exacerbaciones, mejora significativamente los síntomas y la calidad de vida. Permite una reducción de la dosis de CSO en un 50%. (Estudios DREAM³⁵, MENSA³⁶, SIRIUS³⁷).

Recientemente se publicó el estudio REALITI-A³⁸, un estudio del mundo real, internacional, prospectivo, en 822 pacientes adultos con asma grave, a los cuales se les inició de novo mepolizumab 100 mg sc. Entre los resultados más relevantes de este estudio se menciona una reducción de 74% en las exacerbaciones de asma clínicamente significativas, 79% en exacerbaciones que requirieron atención en cuarto de urgencia u hospitalización y 73% de hospitalizaciones, la proporción de pacientes que pudo discontinuar los CSO se incrementó progresivamente de 43 % en un año de estudio a 57% en dos años de estudio. La interpretación de los resultados por parte de los autores es que “en pacientes con asma grave, el tratamiento en el mundo real con mepolizumab por 2 años fue bien tolerado y asociado con reducciones sostenidas de exacerbaciones y uso de CSO”.

35. Pavord I, Korn S, Howart P, et al. (2012). Mepolizumab for severe eosinophilic asthma (DREAM): a multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet*. 380(9842). 651-659. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)60988-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)60988-X)

36. Ortega H, Liu M, Pavord I, et al. (2014). Mepolizumab Treatment in Patients with Severe Eosinophilic Asthma. *N Engl J Med*. 371(13). 1198-1207. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1403290>

37. Bel E, Wenzel S, Thompson Ph, et al. (2014). Oral Glucocorticoid-Sparing Effect of Mepolizumab in Eosinophilic Asthma. *N Engl J Med*. 371(13). 1198-1197. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1403291>

38. Caruso C, Canonica GW, Patel M, et al. (2025). Prospective REALITI-A Study. 2-Year Real-World Benefits of Mepolizumab in Severe Asthma. *CHEST Pulmonary*. 3(1) 100-107. <https://doi.org/10.1016/j.chpulm.2024.100107>

Anti-IL-5R (benralizumab)

1. Diana terapéutica: IL-5Ra
2. Mecanismo de acción: se une y bloquea la subunidad α del receptor de la IL-5 (IL-5Ra) en los eosinófilos y basófilos y además promueve la apoptosis de eosinófilos³⁹.
3. Presentación: Solución inyectable en jeringa precargada o autoinyector, 30 mg/ml.
4. Vía de administración, dosis, intervalo de dosis: subcutánea, 30 mg cada 4 semanas durante las primeras tres dosis, luego 30 mg cada 8 semanas.
5. Edad de uso aprobada: ≥ 6 años.
6. Criterio de elección por biomarcador: asma grave eosinofílica con recuento de eosinófilos ≥ 300 células/ μ l, ≥ 150 (si usa GCO)
7. Efectos adversos potenciales: Desarrollo de auto anticuerpos hasta en 13% de los casos, cefaleas (8%), faringitis (4%). Se han reportado casos de reacciones de hipersensibilidad y anafilaxis en menos de 3% de los casos. En un metaanálisis⁴⁰ se encontró que la mayoría de los eventos adversos descritos eran comparables en los pacientes que recibieron benralizumab con grupo placebo.

Se han realizado varios ensayos aleatorizados controlados, fase 3, como el estudio SIROCCO⁴¹ y el estudio CALIMA⁴² en los que se encontró que el benralizumab disminuye significativamente la tasa anual de exacerbaciones de asma, mejora el control de los síntomas y la función pulmonar, comparado con placebo, sobre todo en pacientes con eosinófilos ≥ 300 / μ l. En el estudio SIROCCO el evento adverso más común fue el empeoramiento del asma en 105 de 797 pacientes (13%) tratados con benralizumab vs 78 de 407 pacientes (19%) en el grupo placebo. El estudio ZONDA⁴³ demostró que tiene un efecto beneficioso en disminuir significativamente la dosis de CO comparado con placebo. Juega un papel importante como terapia complementaria en paciente alérgicos y no alérgicos con asma grave eosinofílica. Un estudio de la vida real⁴⁴ con una cohorte de 130 pacientes con asma eosinofílica grave encontró que benralizumab disminuyó en un 72.8% la tasa anualizada de exacerbaciones de asma a las 48 semanas de tratamiento, 51.4% de los pacientes pudieron discontinuar el uso de GCO y 13.8% de los pacientes no respondieron al tratamiento.

39. Pelaia C, Calabrese C, Vatrella A, et al. (2018). Benralizumab: From the Basic Mechanism of Action to the Potential Use in the Biological Therapy of Severe Eosinophilic Asthma. BioMed Research International. Article ID 4839230. <https://doi.org/10.1155/2018/4839230>

40. Liu W, Ma X, Zhou W. (2019). Adverse events of benralizumab in moderate to severe eosinophilic asthma: A meta-analysis. Medicine. 98(22). e15868. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000015868>

41. Bleeker E, FitzGerald J, Chanez P, et al. (2016). Efficacy and safety of benralizumab for patients with severe asthma uncontrolled with high-dosage inhaled corticosteroids and long-acting β_2 -agonists (SIROCCO): a randomised, multicentre, placebo-controlled phase 3 trial. Lancet. 388(10056). 2115–2127. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31324-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31324-1)

42. FitzGerald J, Bleeker E, Nair P, et al. (2016). Benralizumab, an anti-interleukin-5 receptor α monoclonal antibody, as add-on treatment for patients with severe, uncontrolled, eosinophilic asthma (CALIMA): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. Lancet. 388(10056). 2128–2141. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31322-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31322-8)

43. Nair P, Wenzel S, Rabe K, et al. (2017). Oral Glucocorticoid-Sparing Effect of Benralizumab in Severe Asthma. N Engl J Med. 376 (25). 2448–58. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1703501>

44. Kavanagh J, Hearn A, Dhariwal J, et al. (2021). Real-World Effectiveness of Benralizumab in Severe Eosinophilic Asthma. CHEST. 159 (2). 496–506. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2020.08.2083>

Anti-IL-5 (reslizumab)

1. Diana terapéutica: IL-5
2. Mecanismo de acción: Bloquea la IL-5 y previene la unión a IL-5Ra en los eosinófilos.
3. Presentación: Solución concentrada para infusión intravenosa. Viales de 100 mg/10 mL (10 mg/mL).
4. Vía de administración, dosis, intervalo de dosis: intravenosa (infusión de 20–50 minutos), 3 mg/kg de peso corporal, cada 4 semanas.
5. Edad de uso aprobada: ≥18 años.
6. Criterio de elección por biomarcador: asma grave eosinofílica con recuento de eosinófilos ≥ 400 células/μL.
7. Efectos adversos potenciales: En un análisis de seis estudios se reportaron casos de reacción anafiláctica en 3 pacientes^{42,45} (menos de 1% de los casos), siendo los eventos adversos más frecuentes la exacerbación del asma, nasofaringitis e infección del tracto respiratorio superior. También se ha descrito elevación transitoria de CPK en sangre.

el número de exacerbaciones de asma, mejora el control de los síntomas asmáticos y el FEV1. Se ha demostrado un efecto ahorrador de CSO en pacientes corticodependientes⁴⁹. Su vía de administración IV hace que sea necesario su aplicación en una instalación de salud.

Los resultados de un estudio de la vida real⁵⁰ que incluyó 215 pacientes con asma eosinofílica grave tratados con reslizumab, indican que un 58,6% de los pacientes tuvo una respuesta excelente al tratamiento, 16,3% tuvo una respuesta significativa, 21,9% tuvo una respuesta parcial y 3,3% no tuvo respuesta y se consideraron fallas del tratamiento.

Varios ensayos aleatorizados controlados^{46,47,48} han demostrado que reslizumab disminuye el conteo de eosinófilos en esputo y sangre periférica, reduce

45. Virchow JC, Katial R, Brusselle G, et al. (2020). Safety of Reslizumab in Uncontrolled Asthma with Eosinophilia: A Pooled Analysis from 6 Trials. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 8(2): 540 – 548.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2019.07.038>

46. Castro M, Zangrilli J, Wechsler M, et al. (2015). Reslizumab for inadequately controlled asthma with elevated blood eosinophil counts: results from two multicentre, parallel, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trials. *The Lancet Respiratory Medicine.* 3(5): 355 – 366. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(15\)00042-9](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(15)00042-9)

47. Brusselle G, Germinaro M, Weiss S, Zangrilli J. (2017). Reslizumab in patients with inadequately controlled late-onset asthma and elevated blood eosinophils. *Pulm Pharmacol Ther.* 43(2017): 39–45. <https://doi.org/10.1016/j.pupt.2017.01.011>

48. Bjermer L, Lemiére C, Maspero J, et al. (2016). Reslizumab for Inadequately Controlled Asthma With Elevated Blood Eosinophil Levels. *CHEST.* 150(4): 789–798. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2016.03.032>

49. Nair P, Bardin P, Humbert M, Murphy KR, Hickey L, Garin M, et al. (2020) Efficacy of Intravenous Reslizumab in Oral Corticosteroid Dependent Asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 8(2): 555–64. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2019.09.036>

50. Wechsler M, Peters S, Hill T, et al. (2021). Clinical Outcomes and Health-Care Resource Use Associated With Reslizumab Treatment in Adults With Severe Eosinophilic Asthma in Real-World Practice. *CHEST.* 159(5):1734–1746. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2020.11.060>

Anti-IL-4/IL-13 (dupilumab)

1. Diana terapéutica: IL-4Rα
2. Mecanismo de acción: Suprime las acciones biológicas de IL-4 e IL-13 uniéndose selectivamente a la subunidad α del receptor de IL-4 (IL-4Rα) que comparte con IL-13.
3. Presentación: Solución inyectable lista para usar. Jeringas precargadas o plumas autoinyectoras de 200 mg/1.14 mL o 300 mg/2 mL.
4. Vía de administración, dosis, intervalo de dosis: subcutánea. Dosis estándar en adultos y adolescentes (≥12 años): Dosis de carga inicial: 400 mg (dos inyecciones de 200 mg) o 600 mg (dos de 300 mg), luego 200 mg o 300 mg cada 2 semanas, según gravedad y fenotipo (T2 alto, eosinofilia, etc.). Niños (6–11 años): 100 mg o 200 mg cada 2 semanas, dependiendo del peso. Cada 2 semanas (tras dosis de carga).
5. Edad de uso aprobada: ≥6 años.
6. Criterio de elección por biomarcador: asma grave con inflamación T2, definida por eosinofilia ≥ 150 células/μL o niveles elevados de FeNO (≥25 ppb).
7. Efectos adversos potenciales: dermatitis de cabeza y cuello, reacciones locales en el sitio de inyección, hipereosinofilia transitoria⁵¹, granulomatosis eosinofílica con poliangitis⁵²,

neumonía eosinofílica y desarrollo de autoanticuerpos. No se deben administrar vacunas vivas mientras se está en tratamiento con dupilumab.

Los estudios aleatorizados controlados como el LIBERTY ASTHMA VENTURE⁵³ y el LIBERTY ASTHMA QUEST⁵⁴ han demostrado que dupilumab reduce significativamente el número de exacerbaciones de asma por año, mejora el FEV1, la calidad de vida, el control de los síntomas, disminuye los biomarcadores FeNO, IgE, eotaxina-3, periostina y la quimioquina reguladora de la actividad del timo o CCL17 (TARC). También tiene un efecto que permite reducir la dosis de CSO en un 70% comparado con placebo.

Un estudio publicado recientemente⁵⁵ evaluó la eficacia a largo plazo (3 años) de dupilumab en paciente con asma tipo 2 moderada a grave. Los resultados del estudio sugieren que el tratamiento a largo plazo con dupilumab resulta en una disminución clínica significativa y sostenida de las exacerbaciones graves de asma, mejoría en la función pulmonar, control de los síntomas de asma y la calidad de vida en pacientes con asma tipo 2 moderada a grave, caracterizada por eosinófilos en sangre elevados y FeNO elevado.

51. Tang Taylor M, Long C. (2024). Dupilumab-Induced Hyper-Eosinophilia: A Call for Treatment Guideline (abstract). Am J Respir Crit Care Med. 209:A3867. <https://doi.org/10.1164/ajrccm-conference.2024.209.1.MeetingAbstracts.A3867>

52. Eger K, Pet L, Weersink E, Bel E. (2021). Complications of switching from antiIL-5 or antiIL-5R to dupilumab in corticosteroid-dependent severe asthma. J ALLERGY CLIN IMMUNOL PRACT. 9(7). 2913–2915. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2021.02.042>

53. Rabe K, Nair P, Brusselle G, et al. (2018). Efficacy and Safety of Dupilumab in Glucocorticoid-Dependent Severe Asthma. N Engl J Med. 378(26). 2475–2485. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1804093>

54. Castro M, Corren J, Pavord ID, et al. (2018). Dupilumab Efficacy and Safety in Moderate-to-Severe Uncontrolled Asthma. N Engl J Med. 378(26). 2486–2496. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1804092>

55. Wechsler M, Pavord I, Papi A, et al. (2025). Long-Term Efficacy of Dupilumab in Moderate-to-Severe Asthma Phenotyped by Blood Eosinophils and Exhaled Nitric Oxide. CHEST. 3(1). 100072. <https://doi.org/10.1016/j.chpulm.2024.100072>

TSLP (Tezepelumab)

1. Diana terapéutica: TSLP (linfopoyetina estromal tímica)
2. Mecanismo de acción (ver figura 4): bloquea la linfopoyetina estromal tímica (TSLP), una citocina epitelial (alarmina) que activa múltiples vías inflamatorias en fases tempranas de la cascada inmunológica, en la que las células dendríticas inducen la polarización hacia Th2 con la consecuente producción de IL-4, IL-13 e IL-5^{53,56}. Previene la unión de TSLP al receptor TSLP en las células dendríticas, mastocitos, células linfoides innatas tipo 2 (ILC2) y linfocitos T colaboradores 2 (Th2)²¹.
3. Presentación: Solución inyectable, Jeringa precargada o autoinyector de 210 mg/1.91 mL.
4. Vía de administración, dosis, intervalo de dosis: subcutánea, 210 mg, cada 4 semanas. No requiere ajuste por peso ni biomarcador específico.
5. Edad de uso aprobada: ≥12 años.
6. Criterio de elección por biomarcador: puede usarse independientemente del nivel de eosinófilos o IgE, siendo una opción versátil para

asma grave no controlada. Entre mayor sea el conteo absoluto de eosinófilos mejor respuesta al medicamento.

7. Efectos adversos potenciales: faringitis, artralgias, reacciones en el sitio de inyección. No se deben administrar vacunas vivas mientras se está en tratamiento.

Varios estudios aleatorizados controlados^{57,58,59} han demostrado que tezepelumab reduce la tasa anualizada de exacerbaciones de asma hasta en un 60-70%, mejora el FEV1, el control de los síntomas, la calidad de vida disminuye los biomarcadores FeNO, eosinófilos en sangre e IgE sérica y es bien tolerado a largo plazo (2 años). Comparado con placebo reduce la tasa de exacerbaciones y mejora la función pulmonar en pacientes con asma independientemente del fenotipo⁶⁰. En cuanto al efecto del tratamiento con tezepelumab en pacientes corticodependientes el estudio SOURCE⁶¹ no observó mejoría significativa en la reducción de la dosis de CSO con tezepelumab vs placebo, sin embargo, un estudio preliminar presentado más recientemente⁶², que incluyó 273 pacientes adultos con

56. Ebina-Shibuya R, Leonard W. (2023). Role of thymic stromal lymphopoietin in allergy and beyond. *Nat Rev Immunol*. 23. 24-37. <https://doi.org/10.1038/s41577-022-00735-y>

57. Menzies-Gow A, Corren J, Bourdin A, et al. (2021). Tezepelumab in Adults and Adolescents with Severe, Uncontrolled Asthma. *N Engl J Med*. 384(19). 1800-1809. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2034975>

58. Menzies-Gow A, Wechsler M, Brightling C, et al. (2023). Long-term safety and efficacy of tezepelumab in people with severe, uncontrolled asthma (DESTINATION): a randomised, placebo-controlled extension study. *Lancet Respir Med*. 11(5). 425-438. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(22\)00492-1](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(22)00492-1)

59. Corren J, Parnes J, Wang L, et al. (2017). Tezepelumab in Adults with Uncontrolled Asthma. *N Engl J Med*. 377(10). 936-946. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1704064>

60. Bel E. (2017). Moving Upstream — Anti-TSLP in Persistent Uncontrolled Asthma. *N Engl J Med*. 377(10). 989-991. <https://doi.org/10.1056/NEJMe1709519>

61. Wechsler M, Menzies-Gow A, Brightling C, et al. (2022). Evaluation of the oral corticosteroid-sparing effect of tezepelumab in adults with oral corticosteroid-dependent asthma (SOURCE): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet Respir Med*. 10(7). 650-660.

62. Jackson DJ, Lugogo N, Gurnell M, et al. (2025). Tezepelumab Reduces and Eliminates OCS Use in OCS-Dependent Patients With Severe Asthma: Primary Results From the Phase 3b WAYFINDER Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 211:A5231. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.2025.211.Abstracts.A5231>

asma grave que recibían corticoesteroides orales, concluyó que la mayoría de los pacientes (80%) logró una reducción clínicamente significativa en la dosis de CSO manteniendo el control de los síntomas.

Un estudio retrospectivo, multicéntrico para evaluar la efectividad de tezepelumab en la vida real^{60,63} en 103 pacientes adultos con asma grave, concluyó que el tratamiento por una media de 46 semanas se asoció a una mejoría en el control del asma, disminución significativa de la tasa de exacerbaciones, mejoría en la función pulmonar,

reducción de las dosis de CSO y CSI, manteniendo un buen control de los síntomas asmáticos, tanto en pacientes con cuenta de eosinófilos altos o bajos, en pacientes que habían utilizado previamente otros biológicos, como en pacientes que nunca habían usado medicamentos biológicos.

Tezepelumab es el primer agente biológico indicado para el manejo del asma grave independientemente de la presencia de inflamación tipo 2, tal como se mencionó Kyriakopoulos y colaboradores.

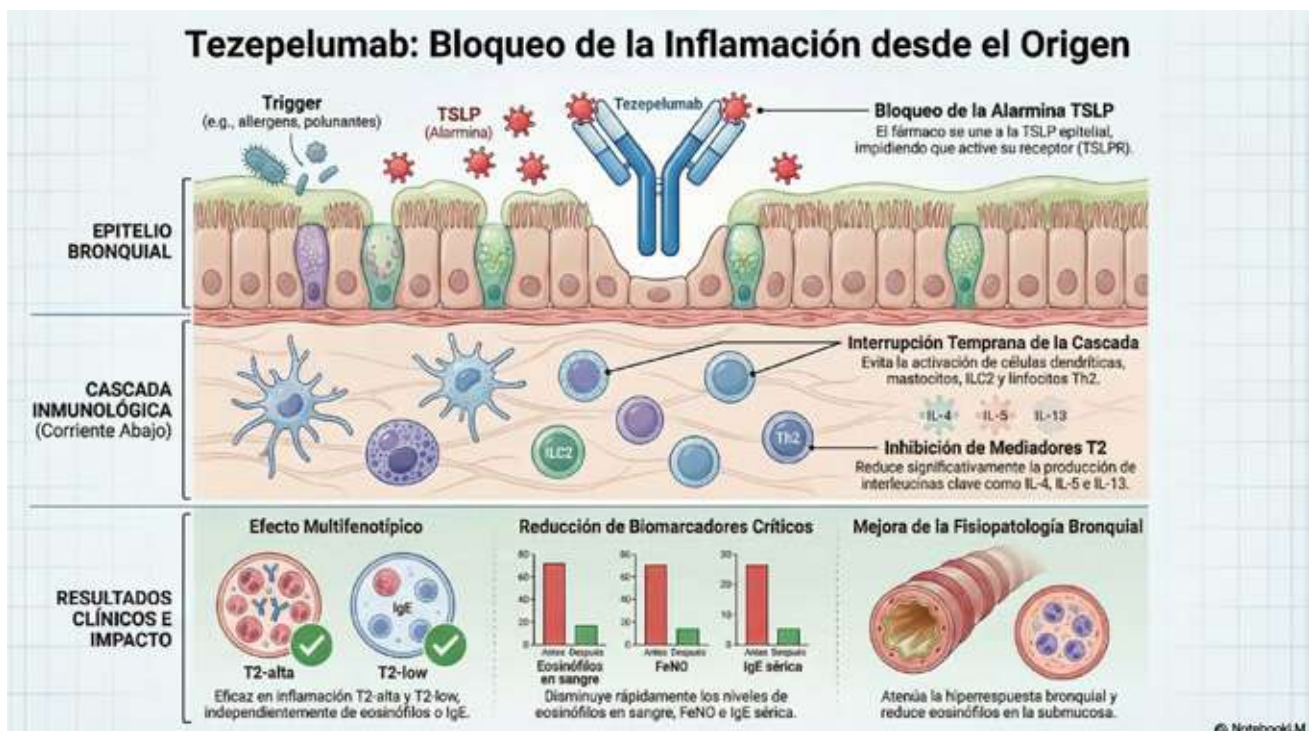


FIG. 4

El Tezepelumab bloquea la linfopoyetina estromal tímica (TSLP) alarmina que activa múltiples vías inflamatorias.

63. Khateeb J, Kramer MR, Freund O, et al. (2025). Real-world evidence of tezepelumab for severe asthma: a retrospective multicentre cohort. ERJ Open Res. 11: 00314–2025. <https://doi.org/10.1183/23120541.00314-2025>

	OMALIZUMAB	MEPOLIZUMAB	BENRALIZUMAB
Diana terapéutica	fragmento Fc de IgE	IL-5	IL-5Rα
Mecanismo de acción	Previene la unión de IgE circulante a mastocitos y eosinófilos, reduciendo su degranulación	Bloquea la IL-5 y previene la unión al receptor IL-5Rα en los eosinófilos	se une y bloquea la subunidad α del receptor de la IL-5 (IL-5Rα) en los eosinófilos y basófilos y además promueve la apoptosis de eosinófilos
Presentación	Viales 150 mg jeringas precargadas 75 y 150 mg	Vial de 100 mg Jeringa precargada o autoinyector de 100 mg/ml	jeringa precargada o autoinyector, 30 mg/ml
Vía de administración	s.c.	s.c.	s.c.
Intervalo	c/2-4 semanas	c/4 semanas	c/4-8 semanas
Edad mínima para uso	6 años	6 años	6 años
Criterio de selección por biomarcador	Asma alérgica grave con sensibilización a alérgenos perennes y niveles de IgE 30-1,500	Asma grave eosinofílica con recuento de eosinófilos ≥150-300 células/μL	Asma grave eosinofílica con recuento de eosinófilos ≥300 células/μl, ≥150 (si usa CSO)

TABLA 2
Características de los medicamentos biológicos aprobados para el manejo de asma grave

RESLIZUMAB	DUPILUMAB	TEZEPELUMAB
IL-5	IL-4Rα	TSLP (linfopoyetina estromal tímica)
Bloquea la IL-5 y previene la unión a IL-5Rα en los eosinófilos	Suprime las acciones biológicas de IL-4 e IL-13 uniéndose selectivamente a la subunidad α del receptor de IL-4 (IL-4Rα) que comparte con IL-13	Previene la unión de TSLP al receptor TSLP en las células dendríticas, mastocitos, células linfoides innatas tipo 2 (ILC2) y linfocitos T colaboradores 2 (Th2)
Viales de 100 mg/10 mL solución para perfusión	Jeringas precargadas o plumas autoinyectoras de 200 mg/1.14 mL o 300 mg/2 mL	Jeringa precargada o autoinyector de 210 mg/1.91 mL
IV	s.c.	s.c.
c/4 semanas	c/2 semanas	c/4 semanas
18 años	6 años	12 años
Asma grave eosinofílica con recuento de eosinófilos $\geq$ 400 células/ μ l	Asma grave con inflamación T2, definida por eosinofilia $\geq$ 150 células/ μ l o niveles elevados de FeNO ($\geq$ 25 ppb)	Puede usarse independientemente del nivel de eosinófilos o IgE, siendo una opción versátil para asma grave no controlada

SELECCIÓN Y SEGUIMIENTO DE LA TERAPIA BIOLÓGICA EN EL ASMA GRAVE: CRITERIOS, ESTRATEGIAS Y ALGORITMOS DE MANEJO

La incorporación de terapias biológicas ha transformado el abordaje del asma grave permitiendo intervenciones dirigidas a dianas moleculares específicas y con ello una reducción significativa de exacerbaciones, visitas a urgencias y necesidad de corticosteroides sistémicos. La selección adecuada del biológico y el seguimiento estructurado constituyen elementos esenciales para optimizar su impacto clínico. La selección inicial de un agente biológico no siempre es una tarea fácil ya que es un proceso dinámico y complejo que requiere evaluar una serie de elementos, además de que actualmente no hay evidencia definitiva, a través de estudios comparativos, de que un biológico sea superior a otro⁶⁴.

Ante un paciente con asma difícil de tratar es importante confirmar el diagnóstico correcto de asma, la adherencia del paciente al tratamiento, el uso correcto de inhaladores, identificar y evitar la exposición a factores de riesgo y desencadenantes de asma como alérgenos, sustancias irritantes y tabaquismo, además de evaluar condiciones coexistentes relacionadas al asma. Una vez evaluados estos aspectos, se deberá determinar si el paciente cumple con los requisitos de la definición de asma grave. Luego de establecer el diagnóstico de asma grave es importante determinar el número de exacerbaciones en el último año, el uso de CSO,

el estado de biomarcadores (eosinófilos en sangre y/o esputo, FeNO, IgE) que nos permitan establecer un patrón fenotípico, pruebas de función respiratoria (FEV1), el grado de control y la calidad de vida del paciente.

En la elección del tratamiento biológico se deberá tomar en cuenta, entre otras cosas: la edad del paciente, la frecuencia de su aplicación, la vía de administración (sc o iv), si la administración requiere la supervisión de un personal de salud, la edad de inicio del asma, el estado de los biomarcadores y el fenotipo, condiciones coexistentes, costo del tratamiento, las preferencias del paciente y la disponibilidad del producto⁶⁵.

El manejo y seguimiento debe ser individualizado y sistemático para determinar su eficacia y guiar decisiones de continuidad, cambio o suspensión. Las revisiones periódicas, recomendadas cada tres a seis meses, deben abarcar variables clínicas, funcionales y determinación de biomarcadores, tomando en cuenta que se requiere un período mínimo de 4 a 6 meses para evaluar la efectividad del agente biológico. Los efectos beneficiosos pueden aparecer entre 1 a 3 meses después del inicio del tratamiento, con su efecto máximo después de 12 a 24 meses.

Las variables clínicas más relevantes para el seguimiento del tratamiento incluyen la reducción en el número de exacerbaciones, mejoría de los síntomas de asma, en la calidad de vida, reducción o eliminación de la dosis de CSO (en los casos de pacientes

64. Faria N, Costa MI, Fernandes A, et al. (2025). Biologic Therapies for Severe Asthma: Current Insights and Future Directions. J. Clin. Med. 14. 3153. <https://doi.org/10.3390/jcm14093153>

65. Brusselle G, Koppelman, G. (2022). Biologic Therapies for Severe Asthma. N Engl J Med. 386(2). 155–71. <https://doi.org/10.1056/NEJMra2032506>

corticodependientes), uso de las instalaciones de salud y cuartos de urgencias⁶⁶. La función pulmonar, evaluada principalmente mediante espirometría, permite evaluar objetivamente cambios en el FEV₁ y otros parámetros asociados a la obstrucción bronquial. En cuanto a la determinación periódica de los biomarcadores, nos permite evaluar la efectividad del tratamiento observando la disminución de eosinófilos en sangre, la reducción del FeNO o de la IgE sérica.

En los casos en que se obtenga una respuesta adecuada al tratamiento, este deberá continuarse, la recomendación de consenso es que una prueba para suspender la medicación biológica no debe considerarse hasta por lo menos 12 meses de tratamiento, si el asma está bien controlada con dosis media de CSI y en casos de asma alérgica se ha eliminado la exposición a desencadenantes previamente identificados en la guía GINA. En la actualidad no hay directrices claras con respecto a cuánto tiempo el paciente con asma grave necesita ser tratado con el agente biológico, se necesitan más estudios a largo plazo, de la vida real, para determinar la duración del tratamiento. Cuando no existe respuesta clínicamente significativa, las guías sugieren suspender el biológico e investigar causas alternativas de mal control, como comorbilidades

no tratadas, problemas de adherencia o diagnóstico incorrecto⁶⁷. Es importante tener presente que la terapia biológica en asma grave es un tratamiento adicional o complementario y no debe darse en sustitución del tratamiento estándar. Si se logra el control adecuado con la terapia biológica se puede intentar la disminución gradual de los CSO, eventualmente hasta su eliminación, luego, si se mantiene el control, se puede discontinuar otra medicación como LAMA y antileucotrienos, por último, se puede intentar disminuir la dosis de los CSI, pero estos nunca deben suspenderse⁶⁸.

Como ya se comentó antes en este capítulo, los resultados con la utilización de biológicos en asma grave han llevado a plantear la posibilidad de lograr, en algunos pacientes, la remisión clínica, la cual ha emergido como una meta importante del tratamiento. En años recientes, diversas sociedades médicas de países como Alemania, España, Japón e Italia han incluido en sus guías nacionales de manejo del asma el concepto de remisión clínica como una meta en el manejo del asma^{69,70}, lo cual demuestra una tendencia, cada vez más importante, hacia un cambio de paradigma en el manejo del asma. Sin embargo, aún no se cuenta con un consenso de la definición de remisión clínica⁷¹.

66. Laorden D, Domínguez-Ortega J, Romero D, et al. (2025). Efficacy Assessment of Biological Treatments in Severe Asthma. *J. Clin. Med.* 14(2). 321. <https://doi.org/10.3390/jcm14020321>

67. Holguin F, Cardet JC, Chung KF, et al. (2020). Management of severe asthma: a European Respiratory Society/American Thoracic Society guideline. *Eur Respir J.* 55: 1900588. <https://doi.org/10.1183/13993003.00588-2019>

68. Jackson D, Heaney L, Humbert M, et al. (2024). Reduction of daily maintenance inhaled corticosteroids in patients with severe eosinophilic asthma treated with benralizumab (SHAMAL): a randomised, multicentre, open-label, phase 4 study. *Lancet.* 403(10423). 271-281. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(23\)02284-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)02284-5)

69. Lommatzsch M, Buhl R, Walter Canonica G, et al. (2024). Pioneering a paradigm shift in asthma management: remission as a treatment goal. *Lancet Respir Med.* 12(2). 96-99. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(23\)00415-0](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(23)00415-0)

70. Lommatzsch M. (2024). Remission in asthma. *Curr Opin Pulm Med.* 30(3). 325-329. <https://doi.org/10.1097/MCP.0000000000001068>

71. Shackelford A, Heaney L, Redmond C, et al. (2025). Clinical remission attainment, definitions, and correlates among patients with severe asthma treated with biologics: A systematic review and meta-analysis. *Lancet Respir. Med.* 13(1). 23-34. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(24\)00293-5](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(24)00293-5)

USO DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS EN LA ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA CRÓNICA (EPOC)

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) es una condición pulmonar heterogénea caracterizada por síntomas respiratorios crónicos (disnea, tos, expectoración y/o exacerbaciones) debida a anormalidades persistentes de las vías respiratorias (bronquitis, bronquiolitis) y/o alveolares (enfisema) que causa obstrucción del flujo de aire persistente y usualmente progresiva, confirmada espirométricamente⁷² (ver figura 5). Constituye una de las principales causas de morbilidad y mortalidad a nivel mundial, la carga social y económica de la EPOC es extremadamente importante. En la actualidad, se calcula que hay 384 millones de personas en el mundo que padecen EPOC, la cual constituye la tercera causa de muerte en el mundo, se proyecta que esta cifra aumentará en las próximas décadas alcanzando cerca de 600 millones para el año 2050⁷³. Uno de los problemas más importantes es el retraso en el diagnóstico correcto de la enfermedad, así como la limitada disponibilidad de tratamientos efectivos. Muchos pacientes con fenotipos inflamatorios específicos, incluso bajo terapia óptima con broncodilatadores y corticoides inhalados, continúan sintomáticos, sufren frecuentes exacerbaciones de la enfermedad, que aceleran

su progresión hacia etapas más avanzadas, con deterioro progresivo de la función pulmonar, de la calidad de vida, aumento del riesgo de mortalidad prematura y aumentan el gasto de los presupuestos de salud en su atención⁷⁴.

En este contexto, el potencial uso de medicamentos biológicos, validados en el tratamiento del asma grave, emerge como una opción terapéutica prometedora para modular los mecanismos inflamatorios en la EPOC, en subgrupos seleccionados de pacientes, particularmente aquellos con inflamación tipo 2 o eosinofílica⁷⁵.

BASES FISIOPATOLÓGICAS Y DIANAS TERAPÉUTICAS

La EPOC se caracteriza por una inflamación crónica de la vía aérea y destrucción del parénquima pulmonar. Es una enfermedad heterogénea y compleja, con múltiples endotipos y fenotipos, los tratamientos actuales en la mayoría de los casos, no necesariamente están dirigidos a los mecanismos biológicos subyacentes. La respuesta inflamatoria incluye células inmunes tanto tipo 1 como tipo 2. La inflamación neutrofílica con activación del

72. Celli B, Fabbri L, Criner G, et al. (2022). Definition and Nomenclature of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Time for Its Revision. *Am J Respir Crit Care Med.* 206(11). 1317-1325. <https://doi.org/10.1164/rccm.202204-0671PP>

73. Agustí A, Celli B, Criner G, et al. (2025). Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease 2026 report: GOLD executive summary. www.goldcopd.org

74. Celli B, Wedzicha J. (2019). Update on Clinical Aspects of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med.* 381(13). 1257-66. <https://doi.org/10.1056/NEJMr1900500>

75. Celli B, Anzueto A, Singh D, et al. (2025). The Emerging Role of Alarmin-Targeting Biologics in the Treatment of Patients With COPD. *CHEST.* 167(5):1346-1355. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2024.09.049>

EPOC: Anatomía de una Crisis Respiratoria Global

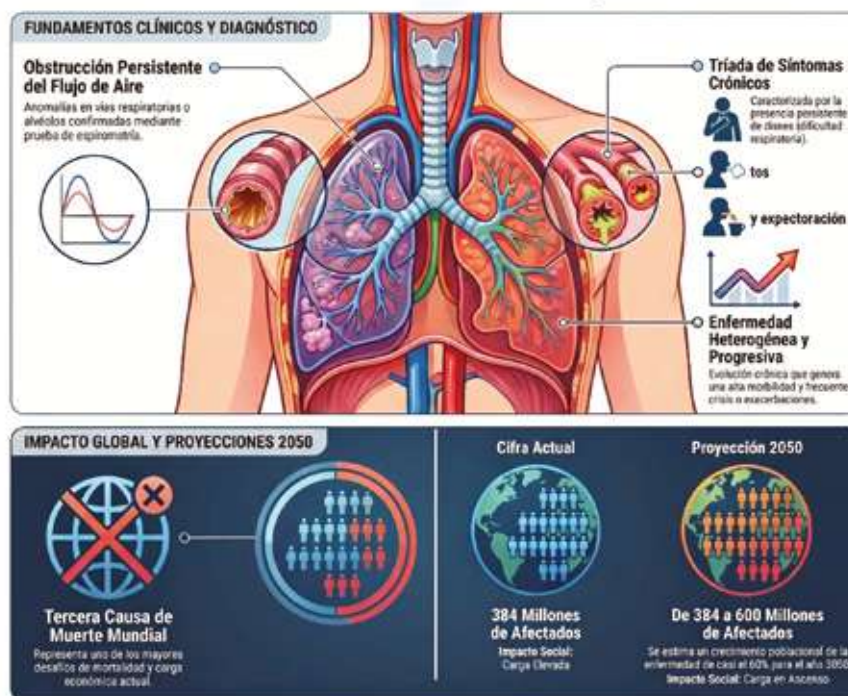


FIG. 5

Datos epidemiológicos de la enfermedad obstructiva crónica (EPOC) de acuerdo con los datos descritos en la guía GOLD. www.goldcopd.org

inflamasoma y células Th1 y Th17 es el fenotipo más común asociado a la EPOC, los desencadenantes ambientales (humo del tabaco más frecuente en la EPOC) dañan el epitelio bronquial desencadenando la inflamación mediada por células y la liberación de alarminas. Entre las células destacan los linfocitos Th1 y Th17, células T CD8+ y macrófagos activados que secretan citocinas del tipo 1, que amplifican la inflamación neutrofílica (ver Figura 6).

Mientras que un número menor de casos de EPOC se asocia a inmunidad mediada por células tipo 2⁷⁶. En estos casos la liberación de alarminas hace que las

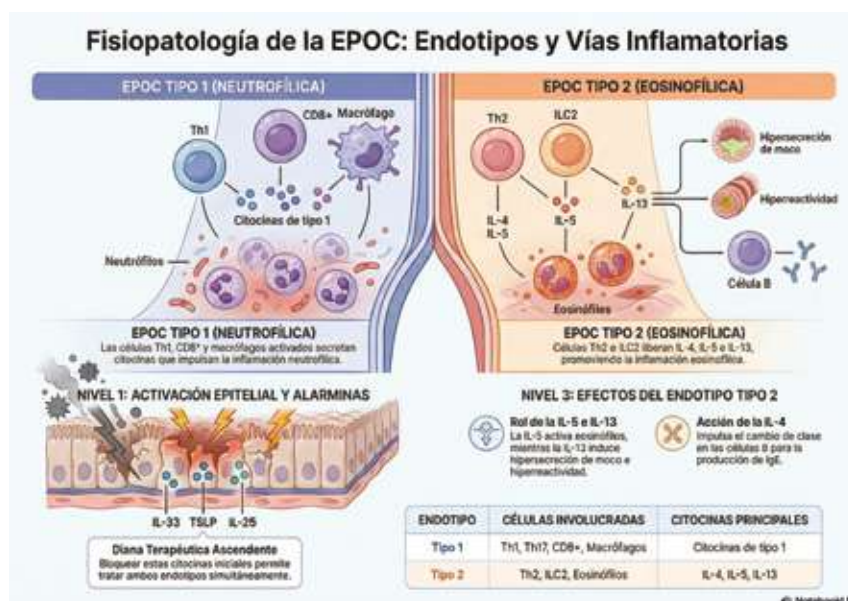


FIG. 6

La mayoría de los pacientes con EPOC tienen inflamación neutrofílica o de tipo 1 (Celli.CHEST.167(5):1346-1355. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2024.09.049>)

76. Brightling C, Greening N. (2019). Airway inflammation in COPD: progress to precision medicine. Eur Respir J. 54: 1900651. <https://doi.org/10.1183/13993003.00651-2019>

células Th2 y las células linfoides innatas tipo 2 (ILC2) secreten citocinas T2 (IL-4, IL-5 e IL-13) amplificando la inflamación eosinofílica. En una proporción significativa de este fenotipo T2 se ha identificado un subgrupo de pacientes con inflamación eosinofílica persistente, asociada a un mayor riesgo de exacerbaciones⁷⁷, que potencialmente puede beneficiarse de la terapia biológica.

Los biomarcadores en la EPOC tienen un valor potencial en el diagnóstico, pronóstico y manejo de la enfermedad, así como también en la identificación de los endotipos con la finalidad de aplicar una medicina de precisión a través de la terapia biológica. Estos biomarcadores incluyen la determinación en sangre de eosinófilos, IgE, proteína C reactiva, fibrinógeno, procalcitonina, interleucinas 6, 8 y 33, factor de necrosis tumoral alfa y sRAGE⁷⁸, también la determinación de la fracción exhalada de óxido nítrico (FeNO). Estos biomarcadores relacionados fundamentalmente con la inflamación T2 tienen un grado variable de utilidad en la evaluación clínica y el manejo de la EPOC, se requieren más estudios para validar su papel como guía de la terapia biológica en la EPOC. Además, se necesita más investigación en biomarcadores para la inflamación Th1, que es la más frecuente en EPOC.

TERAPIA BIOLÓGICA EN LA EPOC

La terapia biológica en la EPOC básicamente se ha ensayado con medicamentos ya utilizados en el manejo de asma grave, basados en el hecho de que hay un subgrupo de pacientes con EPOC que tienen un patrón inflamatorio Th2⁷⁹. Entre las principales dianas terapéuticas para estos medicamentos biológicos destacan:

- **IL-5 e IL-5Ra:** reguladores clave en la maduración y supervivencia de eosinófilos.
- **IL-4 e IL-13:** mediadores centrales de la inflamación tipo 2.
- **TSLP e IL-33:** citocinas epiteliales (alarminas) implicadas en la activación de la cascada inflamatoria tipo1 y tipo 2.
- **IgE:** relacionada con fenotipos alérgicos y sobreposición asma-EPOC (ACO).

Hasta la fecha, ningún medicamento biológico cuenta con aprobación regulatoria exclusiva para EPOC. Dupilumab ha sido aprobado tanto por la Administración de Drogas y Alimentos (FDA) como por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) como el primer tratamiento biológico para pacientes con EPOC no controlada y un patrón inflamatorio eosinofílico, basados en los resultados de dos ensayos clínicos de fase III: BOREAS⁸⁰ y NOTUS⁸¹. El estudio BOREAS en el que se aleatorizó a 939 pacientes

77. Polverino F, Sin D. (2024). Type 2 airway inflammation in COPD. Eur Respir J. 63: 2400150. <https://doi.org/10.1183/13993003.00150-2024>

78. Phillips K, Lavere P, Hanania N, Adrish M. (2025). The Emerging Biomarkers in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Narrative Review. Diagnostics. 15:1245. <https://doi.org/10.3390/diagnostics15101245>

79. Toumpanakis D, Bartziokas K, Bartziokas A, et al. (2025). Monoclonal Antibodies for the Treatment of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Pulm Ther.11:177-193. <https://doi.org/10.1007/s41030-025-00291-5>

80. Bhatt S, Rabe K, Hanania N, et al. (2023). Dupilumab for COPD with Type 2 Inflammation Indicated by Eosinophil Counts. N Engl J Med. 389(3). 205-14. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2303951>

81. Bhatt S, Rabe K, Hanania N, et al. (2024). Dupilumab for COPD with Blood Eosinophil Evidence of Type 2 Inflammation. N Engl J Med. 390(24). 2274-83. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2401304>

con EPOC, concluyó que "Entre los pacientes con EPOC que presentaron inflamación de tipo 2, indicada por recuentos elevados de eosinófilos en sangre, quienes recibieron dupilumab presentaron menos exacerbaciones, mejor función pulmonar y calidad de vida y síntomas respiratorios menos graves que quienes recibieron placebo". Los resultados de este ensayo fueron confirmados en otro ensayo clínico aleatorizado, doble ciego de fase III, NOTUS, en 935 pacientes con EPOC, en el que se demostró reducción de las exacerbaciones moderadas a graves a las 52 semanas de tratamiento y mejoría de la función pulmonar a las 12 semanas en comparación con placebo, los eventos adversos más comunes (en 67% de los pacientes) fueron diarrea, dolor de espalda y cefalea, similar al grupo placebo.

En mayo de 2025, la FDA aprobó el uso de Mepolizumab como una terapia complementaria en pacientes con EPOC y fenotipo eosinofílico, no controlados con triple terapia (LABA+LAMA+CSI), basados en los estudios METREX⁸² y MATINEE⁸³. En el ensayo METREX, mepolizumab se asoció a una disminución significativa del número de exacerbaciones moderadas a graves por año en comparación con placebo, en pacientes con EPOC y patrón inflamatorio eosinofílico, siendo el perfil de seguridad similar en ambos grupos. El

estudio MATINEE, fase 3, doble ciego, aleatorizado, placebo-controlado, incluyó 804 pacientes con EPOC. Concluyó que mepolizumab disminuyó la tasa anualizada de exacerbaciones moderadas a graves, al añadirse como terapia complementaria a pacientes con EPOC y fenotipo eosinofílico en triple terapia (LABA+LAMA+CSI).

En la última revisión del informe GOLD 2026⁸⁴ dupilumab y mepolizumab están incluidos en el flujograma de manejo de pacientes con EPOC y eosinofilia ≥ 300 células/ μ L, con dos exacerbaciones moderadas o una exacerbación grave. Los estudios con benralizumab, GALATHEA y TERRANOVA⁸⁵, no lograron demostrar que disminuya la tasa anualizada de exacerbaciones comparado con placebo, aunque sugiere beneficio en subgrupos seleccionados con más de 300 eosinófilos. En vista de que la minoría de pacientes con EPOC presentan inflamación tipo 2, una estrategia que se está ensayando en la actualidad es utilizar biológicos que actúen a nivel de alarminas⁸⁶ en fases más tempranas de la inflamación, comunes al patrón T1 y T2, entre estas alarmina tenemos IL-33, TSLP e IL-25. Actualmente hay varios ensayos clínicos⁸⁷ con Itepekimab y tozorakimab, anticuerpos monoclonales anti IL-33 que están en curso para pacientes con EPOC, al igual que tezepelumab (anti TSLP) y astegolimab (anti ST2 receptor). (Tabla No.3)

82. Pavord I, Chanez P, Criner G, et al. (2017). Mepolizumab for Eosinophilic Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med*. 377(17). 1613–29. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1708208>

83. Sciruba F, Criner G, Christenson S, et al. (2025). Mepolizumab to Prevent Exacerbations of COPD with an Eosinophilic Phenotype. *N Engl J Med*. 392(17). 1710–20. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2413181>

84. Agustí A, Celli B, Criner G, et al. (2025). Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease 2026 report: GOLD executive summary. www.goldcopd.org

85. Criner G, Celli B, Brightling C, et al. (2019). Benralizumab for the Prevention of COPD Exacerbations. *N Engl J Med*. 381(11). 1023–34. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1905248>

86. Celli B, Anzueto A, Singh D, et al. (2025). The Emerging Role of Alarmin-Targeting Biologics in the Treatment of Patients With COPD. *CHEST*. 167(5):1346–1355 <https://doi.org/10.1016/j.chest.2024.09.049>

87. Toumpanakis D, Bartziokas K, Bartziokas A, et al. (2025). Monoclonal Antibodies for the Treatment of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Pulm Ther*. 11:177–193. <https://doi.org/10.1007/s41030-025-00291-5>

BIOLÓGICO	DIANA	VÍA	ESTADO EN EPOC	EVIDENCIA CLAVE
Dupilumab	IL-4Ra	SC 2 sem	Aprobado FDA y EMEA	BOREAS, NOTUS
Mepolizumab	IL-5	SC mensual	Aprobado FDA	METREX, METREO, MATINEE
Benralizumab	IL-5Ra	SC 8 sem	No alcanzó objetivo primario	GALATHEA, TERRANOVA
Omalizumab	IgE	SC 2-4 sem	Exploratorio	Estudios ACO
Itepekimab,	IL-33		Ensayo fase III, no confirmó resultados	AERIFY-1, AERIFY-2
Tozorakimab	IL-33		Estudios fase II y III	FRONTIER-4
Tezepelumab	TSLP		Estudio fase II. No alcanzó objetivo primario	COURSE
Astegolimab	ST2		En estudios fase II y III	

TABLA 3
Características de los medicamentos biológicos estudiados para el manejo de EPOC

Las terapias biológicas todavía no forman parte del tratamiento estándar de la EPOC y su uso se restringe a pacientes altamente seleccionados, en los que persisten exacerbaciones a pesar de la terapia convencional optimizada⁸⁸. Las principales indicaciones actuales son:

1. Inflamación eosinofílica persistente: Consideración de biológicos en pacientes con eosinófilos ≥ 300 células/ μ L y exacerbaciones recurrentes, aun bajo triple terapia inhalada.
2. Pacientes con ≥ 2 exacerbaciones moderadas o ≥ 1 grave/año, con evidencia de inflamación

tipo 2 y sin respuesta a otras intervenciones adicionales

3. Fenotipo mixto asma-EPOC (ACOS): En presencia de características clínicas o funcionales compatibles con asma concomitante, pueden utilizarse biológicos aprobados para asma grave.
4. Selección basada en biomarcadores y fenotipo clínico: perfiles con probabilidad aumentada de respuesta, especialmente aquellos con eosinofilia sostenida y exacerbaciones de carácter inflamatorio tipo 2.

88. Agustí A, Celli B, Criner G, et al. (2025). Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease 2026 report: GOLD executive summary. www.goldcopd.org

SEGURIDAD Y EFECTOS ADVERSOS

En general, los biológicos tienen un perfil de seguridad favorable, en diversos ensayos controlados aleatorizados no se ha encontrado un incremento de eventos adversos comparado con grupos placebo, con reacciones en el sitio de inyección, cefalea y artralgias como eventos más frecuentes, igualmente el riesgo de eventos adversos serios no difiere significativamente entre biológicos⁸⁹. Las reacciones anafilácticas son raras (<0,1%).

PERSPECTIVAS FUTURAS

La EPOC y particularmente las exacerbaciones tienen un impacto importante en la morbilidad, mortalidad y costos en salud de los pacientes. Un número importante de pacientes con EPOC no logran un control adecuado con los tratamientos disponibles actualmente, la identificación de los endotipos y fenotipos de estos pacientes y la utilización de terapia biológica puede contribuir a mejorar el control de sus síntomas y el pronóstico de la enfermedad. Sin embargo, la implementación de biológicos en la EPOC enfrenta retos y barreras como el alto costo, el acceso limitado en sistemas de salud pública y la necesidad de pruebas con nuevos biomarcadores que permitan una fenotipificación más precisa.

Se espera que la identificación de biomarcadores más específicos y el desarrollo de terapias dirigidas a citocinas epiteliales amplíen la aplicabilidad de biológicos en la EPOC. Hay una necesidad imperiosa de entender mejor las vías inflamatorias tipo 2 y no tipo 2 en la EPOC, identificar moléculas precisas responsables de la inflamación en la EPOC y desarrollar nuevos tratamientos que efectivamente modulen esas vías inflamatorias⁹⁰. La medicina personalizada y el tratamiento combinado con moduladores de la inflamación y rehabilitación pulmonar podrían transformar el pronóstico de estos pacientes.

Los medicamentos biológicos representan una nueva frontera en el manejo de la EPOC, con beneficios potenciales para subgrupos definidos por biomarcadores inflamatorios. Sin embargo, la evidencia aún es insuficiente para su uso generalizado y se requieren más estudios para determinar su impacto a largo plazo en la progresión de la enfermedad y la mortalidad.

89. Pitre T, Lupas D, Mah J, et al. (2025). Biologic Therapies for Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Systematic Review and Network Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. 22:1, 2449889. <https://doi.org/10.1080/15412555.2025.2449889>

90. Polverino F, Sin D. (2024). Type 2 airway inflammation in COPD. Eur Respir J. 63: 2400150. <https://doi.org/10.1183/13993003.00150-2024>

CONCLUSIONES

Los medicamentos biotecnológicos no solo han transformado el pronóstico de enfermedades crónicas y complejas, sino que han redefinido los límites de la farmacología, moviéndose inexorablemente hacia tratamientos cada vez más específicos, seguros y adaptados al perfil genético de cada paciente. Esta obra organizada de forma didáctica desde los fundamentos y producción de biofármacos, hasta los procesos de regulación y aplicación terapéutica, nos deja las siguientes conclusiones.

EL CAMBIO DE PARADIGMA EN LA TERAPÉUTICA MODERNA

La transición de la quimiosíntesis tradicional hacia la biotecnología farmacéutica representa uno de los hitos más significativos en la historia de la medicina. Mientras que los fármacos de síntesis química

se limitan a estructuras moleculares pequeñas y procesos predecibles, los medicamentos biotecnológicos, derivados de organismos vivos han permitido el desarrollo de terapias con una especificidad y complejidad sin precedentes.

MADUREZ TECNOLÓGICA EN LOS SISTEMAS DE EXPRESIÓN

La producción de proteínas recombinantes y anticuerpos monoclonales (mAbs) ha evolucionado desde la técnica original del hibridoma de 1975 hacia sistemas de expresión heterólogos altamente sofisticados, facilitando su producción, abaratando costos, mejorando el rendimiento y, de esta manera, desarrollando el campo en la industria farmacéutica exponencialmente.

SOSTENIBILIDAD Y EL DESAFÍO DE LOS BIOSIMILARES

Ante el vencimiento de patentes de productos innovadores, los biosimilares surgen como una herramienta esencial para la sostenibilidad de los sistemas de salud al reducir costes y mejorar el acceso global. Dado que no son copias exactas sino productos "altamente similares", su aprobación exige una rigurosa comparación analítica, preclínica y clínica bajo estándares de agencias como la EMA y la FDA. La intercambiabilidad y el switching entre productos de referencia y biosimilares se sustentan hoy en una robusta evidencia científica que confirma la ausencia de diferencias significativas en eficacia, seguridad e inmunogenicidad.

PERSPECTIVAS ÉTICAS Y REGULATORIAS

A pesar del éxito terapéutico, el sector enfrenta desafíos persistentes. El alto costo de producción y la complejidad regulatoria exigen una inversión masiva en I+D y marcos legales que aseguren la trazabilidad y la farmacovigilancia continua. Asimismo, la integración de la nanotecnología y la genómica debe ir acompañada de un compromiso ético que garantice la justicia en el acceso a estas innovaciones, evitando brechas en la salud pública global.

REVOLUCIÓN DE LA MEDICINA DE PRECISIÓN EN PATOLOGÍAS RESPIRATORIAS

El impacto clínico más notable se observa en el tratamiento del asma grave y la EPOC. La identificación de fenotipos y endotipos, ha permitido que los anticuerpos monoclonales actúen de forma dirigida sobre citocinas clave. Medicamentos como omalizumab, mepolizumab, dupilumab y tezepelumab han demostrado reducir drásticamente las exacerbaciones y la dependencia de corticosteroides sistémicos, permitiendo incluso plantear la remisión clínica como una meta terapéutica alcanzable. En la EPOC, aunque la evidencia aún está en expansión, fármacos como dupilumab y mepolizumab abren una nueva frontera para pacientes con inflamación eosinofílica no controlada.

BIBLIOGRAFÍA POR CAPÍTULO

CAPÍTULO 1: HITOS AUTORA: IVONNE TORRES-ATENCIO MCB, PHD

Abad Hernández, M. Á., Andreu, J. L., Caracuel Ruiz, M. Á., Belmonte Serrano, M. Á., Díaz-González, F., & Moreno Muelas, J. V. (2015). Position paper from the Spanish Society of Rheumatology on biosimilar drugs. *Reumatología clinica*, 11(5), 269–278. <https://doi.org/10.1016/j.reuma.2015.03.009>

Abdul-Rahman, T., Faith, O. E., Ajetunmobi, O. A., Thaalibi, H. I., Ikele, C. G., Gautam, G., Omotayo, F. O., Roy, P., Adebayo, A. A., Mojeed, M. A., Kareem, T. T., Ali, H. I., Atieno, R. G., Ademeta, E. O., Garg, N., Ashinze, P., & Scott, G. Y. (2025). Potential of mRNA vaccines for mpox prevention: current evidence and future directions. *Annals of medicine and surgery* (2012), 87(9), 5650–5660. <https://doi.org/10.1097/MS9.0000000000003558>

Ashley, E. Towards precision medicine. *Nat Rev Genet* 17, 507–522 (2016). <https://doi.org/10.1038/nrg.2016.86>

Baldo, B.A., Pham, N.H. (2021). Vaccines. In: *Drug Allergy*. Springer, Cham. https://doi.org/10.1007/978-3-030-51740-3_16

Behjati, S., & Tarpey, P. S. (2013). What is next generation sequencing? *Archives of disease in childhood. Education and practice edition*, 98(6), 236–238. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2013-304340>

Bellinvia, S., & Edwards, C. J. (2020). Explaining biosimilars and how reverse engineering plays a critical role in their development. *Expert opinion on drug discovery*, 15(11), 1283–1289. <https://doi.org/10.1080/17460441.2020.1796627>

Brian Canter, Sabine Sussman, Stephen Colvill, Nitzan Arad, Elizabeth Staton, Arti Rai, Introducing biosimilar competition for cell and gene therapy products, *Journal of Law and the Biosciences*, Volume 11, Issue 2, July–December 2024, Isae015, <https://doi.org/10.1093/jlb/Isae015>

Castelli, M. S., McGonigle, P., & Hornby, P. J. (2019). The pharmacology and therapeutic applications of monoclonal antibodies. *Pharmacology research & perspectives*, 7(6), e00535. <https://doi.org/10.1002/prp2.535>

Chhabra, S., Taksande, A. B., & Munjewar, P. (2024). The Penicillin Pioneer: Alexander Fleming's Journey to a Medical Breakthrough. *Cureus*, 16(7), e65179. <https://doi.org/10.7759/cureus.65179>

Cova, TFGG, Pais, AACC y Seixas de Melo, JS. Reconstrucción de la síntesis histórica de la malva de Perkin y Caro: procedimiento y detalles. *Sci Rep* 7 , 6806 (2017). <https://doi.org/10.1038/s41598-017-07239-z>

de Leiva, A., Brugués, E., & de Leiva-Pérez, A. (2011). El descubrimiento de la insulina: continúan las controversias después de noventa años. *Endocrinología y nutrición: órgano de la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición*, 58(9), 449–456. <https://doi.org/10.1016/j.endonu.2011.10.001>

Ecker, D. M., Jones, S. D., & Levine, H. L. (2015). The therapeutic monoclonal antibody market. *mAbs*, 7(1), 9–14. <https://doi.org/10.4161/19420862.2015.989042>

English Wikipedia. – Scanned photograph from F. J. Moore's book, *A History of Chemistry* (1918). – *Popular Science Monthly* Volume 69

Goodman & Gilman's. (2018) *The Pharmacological Basis of Therapeutics* by Brunton, Laurence L., Hilal-Dandan, Randa and Knollmann, Björn C., editors. Capítulo 56: Sulfonamidas, trimetoprim-sulfametoxazol, quinolonas y fármacos para las infecciones de vías urinarias. McGraw-Hill Global Education Holdings, LLC. All Rights Reserved ISBN: 978-1-25-958473-2

Gostimskaya I. (2022). CRISPR-Cas9: A History of Its Discovery and Ethical Considerations of Its Use in Genome Editing. *Biochemistry. Biokhimiia*, 87(8), 777–788. <https://doi.org/10.1134/S0006297922080090>

International Human Genome Sequencing Consortium. Initial sequencing and analysis of the human genome. *Nature* 409, 860–921 (2001). <https://doi.org/10.1038/35057062>

Jelkmann W. (2013). Physiology and pharmacology of erythropoietin. *Transfusion medicine and hemotherapy: offizielles Organ der Deutschen Gesellschaft für Transfusionsmedizin und Immunhamatologie*, 40(5), 302–309. <https://doi.org/10.1159/000356193>

Kabir, E. R., Moreino, S. S., & Sharif Siam, M. K. (2019). The Breakthrough of Biosimilars: A Twist in the Narrative of Biological Therapy. *Biomolecules*, 9(9), 410. <https://doi.org/10.3390/biom9090410>

Kim, M., Hwang, Y., Lim, S., Jang, H. K., & Kim, H. O. (2024). Advances in Nanoparticles as Non-Viral Vectors for Efficient Delivery of CRISPR/Cas9. *Pharmaceutics*, 16(9), 1197. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics16091197>

Kinne-Saffran, E., & Kinne, R. K. (1999). Vitalism and synthesis of urea. From Friedrich Wöhler to Hans A. Krebs. *American journal of nephrology*, 19(2), 290–294. <https://doi.org/10.1159/000013463>

Krishnan, A., Mody, R., & Malhotra, H. (2015). Global regulatory landscape of biosimilars: emerging and established market perspectives. *Biosimilars*, 5, 19–32. <https://doi.org/10.2147/BS.S44052>

Lifshitz Guinzberg, Alberto. (2011). Las alternativas farmacéuticas: Medicamentos innovadores, de patente, genéricos, similares y otros. *Revista de la Facultad de Medicina (México)*, 54(5), 46–49.

- Liu J. K. (2014). The history of monoclonal antibody development – Progress, remaining challenges and future innovations. *Annals of medicine and surgery* (2012), 3(4), 113–116. <https://doi.org/10.1016/j.amsu.2014.09.001>
- Liu, R., Li, X., & Lam, K. S. (2017). Combinatorial chemistry in drug discovery. *Current opinion in chemical biology*, 38, 117–126. <https://doi.org/10.1016/j.cbpa.2017.03.017>
- López Munguía, A. (2023) La insulina: una molécula milagrosa. *Biotecnología en Movimiento* 9(35) pp1–10. www.biotecmov.ibt.unam.mx/
- Malik, S., Muhammad, K., & Waheed, Y. (2023). Nanotechnology: A Revolution in Modern Industry. *Molecules* (Basel, Switzerland), 28(2), 661. <https://doi.org/10.3390/molecules28020661>
- Martínez López, E., Eito, C., Sola, A., Rico, M., Vila, M.T., & Chicata, V. (2009). Interacción de la radioterapia con los nuevos agentes con dianas moleculares. *Anales del Sistema Sanitario de Navarra*, 32(Supl. 2), 97–107. http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1137-66272009000400010&lng=es&tlng=es.
- McGonigle P. (2025). How Biologics Have Changed the Drug Discovery Landscape. *Annual review of pharmacology and toxicology*, 65(1), 29–46. <https://doi.org/10.1146/annurev-pharmtox-061724-080811>
- Morbioli, G. G., Mazzu-Nascimento, T., Aquino, A., Cervantes, C., & Carrilho, E. (2016). Recombinant drugs-on-a-chip: The usage of capillary electrophoresis and trends in miniaturized systems – A review. *Analytica chimica acta*, 935, 44–57. <https://doi.org/10.1016/j.aca.2016.06.019>
- Rodríguez Cumplido, D., & Asensio Ostos, C. (2018). Fármacos biológicos y biosimilares: aclarando conceptos [Biological and biosimilar drugs: Clarifying concepts]. *Atencion primaria*, 50(6), 323–324. <https://doi.org/10.1016/j.aprim.2018.01.002>
- Ruiz, S.; Sulleiro, E.; Calvo, G. (2011). Medicamentos Biotecnológicos; from the dream to reality. *Farmacéuticos de Atención Primaria*, 9(3), 85–88. <http://www.elsevier.es/fap>
- Walsh G. (2003). Biopharmaceutical benchmarks--2003. *Nature biotechnology*, 21(8), 865–870. <https://doi.org/10.1038/nbt0803-865>
- Wohlrab, J., & Eichner, A. (2024). Varianten biotechnologischer Arzneistoffe in der Dermatologie: Stand und Ausblick [Variants of biotechnological drugs in dermatology: Status quo and future]. *Dermatologie* (Heidelberg, Germany), 75(10), 775–780. <https://doi.org/10.1007/s00105-024-05403-x>

Imágenes generadas con IA de NotebookLM®.

Páginas web:

<http://media.iwm.org.uk/iwm/mediaLib//32/media-32192/large.jpg>

<http://www.sil.si.edu/DigitalCollections/hst/scientific-identity/fullsize/SIL14-W005-02a.jpg>

<https://database.ich.org/sites/default/files/Q10%20Guideline.pdf>

<https://es.weforum.org/stories/2025/01/como-la-convergencia-de-la-tecnologia-abre-el-paso-a-la-quinta-revolucion-industrial/>

https://es.wikipedia.org/wiki/IG_Farben

<https://repositorio.cepal.org/server/api/core/bitstreams/78824669-cf45-4e27-a161-291ba645aee4/content>

<https://unesdoc.unesco.org/ark:/48223/pf0000381858>

<https://www.auladelafarmacia.com/que-hay-detras-del-30-de-inversion-en-id-de-la-industria-farmaceutica/>

https://www.ema.europa.eu/es/documents/leaflet/biosimilars-eu-information-guide-healthcare-professionals_es.pdf

https://www.ema.europa.eu/es/documents/leaflet/biosimilars-eu-information-guide-healthcare-professionals_es.pdf

<https://www.farmaindustrial.com/noticias/la-industria-farmaceutica-mundial-invierte-casi-el-30-de-sus-ingresos-en-id-YWK11>

<https://www.fda.gov/drugs/biosimilars/review-and-approval>

<https://www.fda.gov/media/174873/download>

<https://www.genome.gov/human-genome-project>

<https://www.genome.gov/human-genome-project/timeline>

<https://www.sefh.es/bibliotecavirtual/biotecnologia/10farmacocinetica.pdf>

Phage Display Derived Monoclonal Antibodies: From Bench to Bedside. *Frontiers in immunology*, 11, 1986.

<https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01986>

CAPÍTULO 2: TÉCNICAS PARA LA PRODUCCIÓN AUTOR: ALDAHIR MERO, MCB.

Alfaleh, M. A., Alsaab, H. O., Mahmoud, A. B., Alkayyal, A. A., Jones, M. L., Mahler, S. M., & Hashem, A. M. (2020). Phage Display Derived Monoclonal Antibodies: From Bench to Bedside. *Frontiers in immunology*, 11, 1986. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01986>

Barbosa, M. J., Janssen, M., Südfeld, C., D'Adamo, S., & Wijffels, R. H. (2023). Hypes, hopes, and the way forward for microalgal biotechnology. *Trends in biotechnology*, 41(3), 452–471. <https://doi.org/10.1016/j.tibtech.2022.12.017>

Bermúdez Carvajal, K., Hidalgo Carrillo, G., Mora Mata, R., Rodríguez Mora, K., Ysmael-Acle Sánchez, B., & Mora Román, J. J. (2019). Anticuerpos monoclonales biespecíficos: desarrollo, producción y uso como terapia a anticancerígena. *Revista Médica De La Universidad De Costa Rica*, 13(1), 19. <https://doi.org/10.15517/rmucr.v13i1.37573>

Burnett, M. J. B., & Burnett, A. C. (2020). Therapeutic recombinant protein production in plants: Challenges and opportunities. *Plants, People, Planet*, 2(2), 121–132. <https://doi.org/10.1002/ppp3.10073>

Castelli, M. S., McGonigle, P., & Hornby, P. J. (2019). The pharmacology and therapeutic applications of monoclonal antibodies. *Pharmacology research & perspectives*, 7(6), e00535. <https://doi.org/10.1002/prp2.535>

Chiba, C. H., Knirsch, M. C., Azzoni, A. R., Moreira, A. R., & Stephano, M. A. (2021). Cell-free protein synthesis: advances on production process for biopharmaceuticals and immunobiological products. *BioTechniques*, 70(2), 126–133. <https://doi.org/10.2144/btn-2020-0155>

Chopda, V., Gyorgypal, A., Yang, O., Singh, R., Ramachandran, R., Zhang, H., Tsilomelekis, G., Chundawat, S. P. S., & Ierapetritou, M. G. (2022). Recent advances in integrated process analytical techniques, modeling, and control strategies to enable continuous biomanufacturing of monoclonal antibodies. *Journal of Chemical Technology & Biotechnology*, 97(9), 2317–2335. <https://doi.org/10.1002/jctb.6765>

Cid, R., & Bolívar, J. (2021). Platforms for Production of Protein-Based Vaccines: From Classical to Next-Generation Strategies. *Biomolecules*, 11(8), 1072. <https://doi.org/10.3390/biom11081072>

Dondapati, S. K., Stech, M., Zemella, A., & Kubick, S. (2020). Cell-Free Protein Synthesis: A Promising Option for Future Drug Development. *BioDrugs : clinical immunotherapeutics, biopharmaceuticals and gene therapy*, 34(3), 327–348. <https://doi.org/10.1007/s40259-020-00417-y>

Eidenberger, L., Kogelmann, B., & Steinkellner, H. (2023). Plant-based biopharmaceutical engineering. *Nature reviews bioengineering*, 1(6), 426–439. <https://doi.org/10.1038/s44222-023-00044-6>

- García Merino A. (2011). Monoclonal antibodies. Basic features. *Neurologia* (Barcelona, Spain), 26(5), 301–306. <https://doi.org/10.1016/j.nrl.2010.10.005>
<https://doi.org/10.1155/2019/4216060>
- Karbalaei, M., Rezaee, S. A., & Farsiani, H. (2020). *Pichia pastoris*: A highly successful expression system for optimal synthesis of heterologous proteins. *Journal of cellular physiology*, 235(9), 5867–5881. <https://doi.org/10.1002/jcp.29583>
- Khambhati, K., Bhattacharjee, G., Gohil, N., Braddick, D., Kulkarni, V., & Singh, V. (2019). Exploring the Potential of Cell-Free Protein Synthesis for Extending the Abilities of Biological Systems. *Frontiers in bioengineering and biotechnology*, 7, 248. <https://doi.org/10.3389/fbioe.2019.00248>
- Kunert, R., & Reinhart, D. (2016). Advances in recombinant antibody manufacturing. *Applied microbiology and biotechnology*, 100(8), 3451–3461. <https://doi.org/10.1007/s00253-016-7388-9>
- Liu J. K. (2014). The history of monoclonal antibody development – Progress, remaining challenges and future innovations. *Annals of medicine and surgery* (2012), 3(4), 113–116. <https://doi.org/10.1016/j.amsu.2014.09.001>
- Madej, B., Tomaszewski, F., Szmajda-Krygier, D., Świechowski, R., Jeleś, A., & Mirowski, M. (2025). Monoclonal Antibodies: Historical Perspective and Current Trends in Biological Drug Development. *International Journal of Molecular Sciences*, 26(18), 8794. <https://doi.org/10.3390/ijms26188794>
- Madhavan, A., Arun, K. B., Sindhu, R., Krishnamoorthy, J., Reshmy, R., Sirohi, R., Pugazhendi, A., Awasthi, M. K., Szakacs, G., & Binod, P. (2021). Customized yeast cell factories for biopharmaceuticals: from cell engineering to process scale up. *Microbial cell factories*, 20(1), 124. <https://doi.org/10.1186/s12934-021-01617-z>
- Mitra, S., & Tomar, P. C. (2021). Hybridoma technology; advancements, clinical significance, and future aspects. *Journal, genetic engineering & biotechnology*, 19(1), 159. <https://doi.org/10.1186/s43141-021-00264-6>
- Moon, K. B., Park, J. S., Park, Y. I., Song, I. J., Lee, H. J., Cho, H. S., Jeon, J. H., & Kim, H. S. (2019). Development of Systems for the Production of Plant-Derived Biopharmaceuticals. *Plants* (Basel, Switzerland), 9(1), 30. <https://doi.org/10.3390/plants9010030>
- Muñoz-Solórzano, L., Willis-Ureña, K., Valverde-Rojas, S., Jarquín-Cordero, M., & Barboza-Fallas, L. (2024). Microalgas como sistemas de expresión para la producción de proteínas recombinantes. *Revista Tecnología En Marcha*, 37(9), Pág. 32–47. <https://doi.org/10.18845/tm.v37i9.7608>
- Owczarek, B., Gerszberg, A., & Hnatuszko-Konka, K. (2019). A Brief Reminder of Systems of Production and Chromatography-Based Recovery of Recombinant Protein Biopharmaceuticals. *BioMed research international*, 2019, 4216060.

Posner, J., Barrington, P., Brier, T., Datta-Mannan, A. (2019). Monoclonal Antibodies: Past, Present and Future. In: Barrett, J., Page, C., Michel, M. (eds) Concepts and Principles of Pharmacology. Handbook of Experimental Pharmacology, vol 260. Springer, Cham. https://doi.org/10.1007/164_2019_323

Pury, S., Saranz, R. J., Irastorza, M. J., Sasia, L. V., Visconti, P., Alegre, G., Lozano, N. A., Berardi, Y. V., & Lozano, A. (2024). Anticuerpos monoclonales en enfermedades alérgicas: Desarrollo, farmacología y aplicaciones clínicas. *Revista De La Facultad De Ciencias Médicas De Córdoba*, 81(4), 804–823. <https://doi.org/10.31053/1853.0605.v81.n4.44413>

Sandomenico, A., Sivaccumar, J. P., & Ruvo, M. (2020). Evolution of Escherichia coli Expression System in Producing Antibody Recombinant Fragments. *International journal of molecular sciences*, 21(17), 6324. <https://doi.org/10.3390/ijms21176324>

Shanmugaraj, B., I Bulaon, C. J., & Phoolcharoen, W. (2020). Plant Molecular Farming: A Viable Platform for Recombinant Biopharmaceutical Production. *Plants (Basel, Switzerland)*, 9(7), 842. <https://doi.org/10.3390/plants9070842>

Tihanyi, B., & Nyitray, L. (2020). Recent advances in CHO cell line development for recombinant protein production. *Drug discovery today. Technologies*, 38, 25–34. <https://doi.org/10.1016/j.ddtec.2021.02.003>

Tripathi, N. K., & Shrivastava, A. (2019). Recent Developments in Bioprocessing of Recombinant Proteins: Expression Hosts and Process Development. *Frontiers in bioengineering and biotechnology*, 7, 420. <https://doi.org/10.3389/fbioe.2019.00420>

Wang, Q., Chen, Y., Park, J., Liu, X., Hu, Y., Wang, T., McFarland, K., & Betenbaugh, M. J. (2019). Design and Production of Bispecific Antibodies. *Antibodies (Basel, Switzerland)*, 8(3), 43. <https://doi.org/10.3390/antib8030043>

Zhang, Z. X., Nong, F. T., Wang, Y. Z., Yan, C. X., Gu, Y., Song, P., & Sun, X. M. (2022). Strategies for efficient production of recombinant proteins in Escherichia coli: alleviating the host burden and enhancing protein activity. *Microbial cell factories*, 21(1), 191. <https://doi.org/10.1186/s12934-022-01917-y>
5(1), 6. <https://doi.org/10.3390/biologics5010006>

Ilustraciones generadas con IA de NotebookLM®

CAPÍTULO 3: BIOSIMILARES. AUTORA: IVONNE TORRES-ATENCIO MCB, PHD

Aguilar, J., & Lucich, A. C. (2010). El reto de los medicamentos biosimilares. *Diagnóstico*, 49(4), 173–176.

Aljahili, S. S., Alshuwairikh, S. S., AlKhaldi, A., Althiban, A., Hafiz, R., Korayem, G. B., & Alkofide, H. (2025). Safety of Switching from a Reference Biologic to Its Biosimilar: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Biologics*, 5(1), 6. <https://doi.org/10.3390/biologics5010006>

Antúnez, S. R. ASPECTOS REGULATORIOS DE LOS MEDICAMENTOS BIOSIMILARES.

Cohen, H. P., Blauvelt, A., Rifkin, R. M., Danese, S., Gokhale, S. B., & Woollett, G. (2018). Switching Reference Medicines to Biosimilars: A Systematic Literature Review of Clinical Outcomes. *Drugs*, 78(4), 463–478. <https://doi.org/10.1007/s40265-018-0881-y>

Cuellar, S., McBride, A., & Medina, P. (2019). Pharmacist perspectives and considerations for implementation of therapeutic oncology biosimilars in practice. *American journal of health-system pharmacy: AJHP: official journal of the American Society of Health-System Pharmacists*, 76(21), 1725–1738. <https://doi.org/10.1093/ajhp/zxz190>

Dos Reis, C., Teixeira, R., Mendes, F., & Cruz, R. S. (2016). Biosimilar medicines – Review. *The International journal of risk & safety in medicine*, 28(1), 45–60. <https://doi.org/10.3233/JRS-160672>

European Medicines Agency and the European Commission. Biosimilars in the EU Information guide for healthcare professionals. 2017. Available from: https://www.ema.europa.eu/documents/leaflet/biosimilars%20eu%20information%20guide%20healthcare%20professionals_es.pdf.

Goncalves, J., Matos de Brito, P., Batista, A., Feio, J., Machado, F., Aperta, J., Ascensão, I., Pires, V., Oliveira, C., Armandina Pontes, R., Alcobia, A., Paulo Cruz, J., Lampreia Guerreiro, S., Farinha, H., Margarida Freitas, A., Caetano, M., Almeida, P., Costa, B., Oliveira, C., Campos, C., other members presented at APFH meeting of biosimilar positioning on behalf of Portuguese Association of Hospital Pharmacists (2017). Position Paper from the Portuguese Association of Hospital Pharmacists for biosimilar therapeutic antibodies. *Journal of clinical pharmacy and therapeutics*, 42(2), 239–243. <https://doi.org/10.1111/jcpt.12477>

Halimi, V., Daci, A., Ancevska Netkovska, K., Suturkova, L., Babar, Z.-U.-D., & Grozdanova, A. (2020). Clinical and Regulatory Concerns of Biosimilars: A Review of Literature. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 17(16), 5800. <https://doi.org/10.3390/ijerph17165800>

Jørgensen, K. K., Olsen, I. C., Goll, G. L., Lorentzen, M., Bolstad, N., Haavardsholm, E. A., Lundin, K. E. A., Mørk, C., Jahnsen, J., Kvien, T. K., & NOR-SWITCH study group (2017). Switching from originator infliximab to biosimilar CT-P13 compared with maintained treatment with originator infliximab (NOR-SWITCH): a 52-week, randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet (London, England)*, 389(10086), 2304–2316. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)30068-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30068-5)

Kang, H. N., Thorpe, R., Knezevic, I., Casas Levano, M., Chilufya, M. B., Chirachanakul, P., Chua, H. M., Dalili, D., Foo, F., Gao, K., Hababbeh, S., Hamel, H., Kim, G. H., Perez Rodriguez, V., Putri, D. E., Rodgers, J., Savkina, M., Semeniuk, O., Srivastava, S., Tavares Neto, J., Yamaguchi, T. (2021). Regulatory challenges with biosimilars: an update from 20 countries. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1491(1), 42–59. <https://doi.org/10.1111/nyas.14522>

Kronthaler, U., Fritsch, C., Hainzl, O., Seidl, A., & da Silva, A. (2018). Comparative functional and pharmacological characterization of Sandoz proposed biosimilar adalimumab (GP2017): rationale for extrapolation across indications. *Expert opinion on biological therapy*, 18(8), 921–930. <https://doi.org/10.1080/14712598.2018.1495193>

Liu, Y., Wang, Y., Wang, M., Zhai, S., Hou, C., Sun, F., & Jian, L. (2025). Evaluating biosimilars: safety, efficacy, and regulatory considerations in clinical studies. *International journal of clinical pharmacy*, 47(1), 232–236. <https://doi.org/10.1007/s11096-024-01825-8>

McKinnon, R. A., Cook, M., Liauw, W., Marabani, M., Marschner, I. C., Packer, N. H., & Prins, J. B. (2018). Biosimilarity and Interchangeability: Principles and Evidence: A Systematic Review. *BioDrugs : clinical immunotherapeutics, biopharmaceuticals and gene therapy*, 32(1), 27–52. <https://doi.org/10.1007/s40259-017-0256-z>

McKinnon, R. A., Cook, M., Liauw, W., Marabani, M., Marschner, I. C., Packer, N. H., & Prins, J. B. (2018). Biosimilarity and Interchangeability: Principles and Evidence: A Systematic Review. *BioDrugs : clinical immunotherapeutics, biopharmaceuticals and gene therapy*, 32(1), 27–52. <https://doi.org/10.1007/s40259-017-0256-z>

Monga, A., Gagan, Jamwal, P. et al. Biosimilars: A Critical Review of Development, Regulatory Landscape, and Clinical Implications. *AAPS PharmSciTech* 26, 46 (2025). <https://doi.org/10.1208/s12249-025-03038-2>

Rojas-Chavarro, L. F., & de Mora, F. (2021). Extrapolation: Experience gained from original biologics. *Drug discovery today*, 26(8), 2003–2013. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2021.05.006>

Sánchez, M. L. (2020). Biofármacos. *Revista Bioquímica y Patología Clínica*, 84(3), 44–51.

Soares, J. C. S., Cavalcanti, I. D. L., & Vasconcelos, J. L. A. (2021). Can biosimilar products be interchangeable? Pharmaceutical perspective in the implementation of biosimilars in oncology. *Journal of oncology pharmacy practice: official publication of the International Society of Oncology Pharmacy Practitioners*, 27(6), 1491–1502. <https://doi.org/10.1177/10781552211016099>

Sociedad Española de Farmacología clínica: POSICIONAMIENTO SOBRE IDENTIFICACIÓN, INTERCAMBIABILIDAD Y SUSTITUCIÓN DE MEDICAMENTOS BIOSIMILARES: <https://se-fc.org/wp-content/uploads/2020/11/intercambiabilidad-biosimilares.pdf>

Páginas web:

<https://eur-lex.europa.eu/legal-content/ES/TXT/PDF/?uri=CELEX:32012L0052>

<https://gabionline.net/es/biosimilares/general/solicitudes-de-biosimilares-bajo-evaluacion-de-la-ema-julio-de-2021>

https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/medBiologicos/biosimilares/biosimilars-eu-information-guide-healthcare-professionals_es.pdf

<https://www.biosim.es/intercambio-entre-biologico-y-biosimilar-existe-un-particular-riesgo-para-el-paciente/>

https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-immunogenicity-assessment-therapeutic-proteins-revision-1_en.pdf

<https://www.fda.gov/drugs/biosimilars/biosimilars-action-plan>

<https://www.fda.gov/drugs/biosimilars/review-and-approval>

<https://www.fda.gov/drugs/biosimilars/review-and-approval>

Ilustraciones generadas con IA de NotebookLM®

CAPÍTULO 4: APLICACIÓN TERAPÉUTICA DE LOS BIOTECNOLÓGICOS CASO ASMA Y ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA CRÓNICA (EPOC) AUTOR: AMÉRICO LOMBARDO, MD, FACP, FCCP

Agustí A, Celli B, Criner G, et al. (2025). Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease 2026 report: GOLD executive summary. www.goldcopd.org

Asher M, García-Marcos L, Pearce N, et al. (2020). Trends in worldwide asthma prevalence. *Eur Respir J*. 56(6). <https://doi.org/10.1183/13993003.02094-2020>

Bel E, Wenzel S, Thompson Ph, et al. (2014). Oral Glucocorticoid-Sparing Effect of Mepolizumab in Eosinophilic Asthma. *N Engl J Med*. 371(13). 1198-1197. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1403291>

Bel E. (2017). Moving Upstream — Anti-TSLP in Persistent Uncontrolled Asthma. *N Engl J Med*. 377(10). 989-991. <https://doi.org/10.1056/NEJMe1709519>

- Berghea E, Belgradean M, Pavelescu C, et al. (2021). Clinical Experience with Anti-IgE Monoclonal Antibody (Omalizumab) in Pediatric Severe Allergic Asthma—A Romanian Perspective. *Children*. 8. 141. <https://doi.org/10.3390/children8121141>
- Bhatt S, Rabe K, Hanania N, et al. (2023). Dupilumab for COPD with Type 2 Inflammation Indicated by Eosinophil Counts. *N Engl J Med*. 389(3). 205–14. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2303951>
- Bhatt S, Rabe K, Hanania N, et al. (2024). Dupilumab for COPD with Blood Eosinophil Evidence of Type 2 Inflammation. *N Engl J Med*. 390(24). 2274–83. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2401304>
- Bjermer L, Lemiere C, Maspero J, et al. (2016). Reslizumab for Inadequately Controlled Asthma with Elevated Blood Eosinophil Levels. *CHEST*. 150(4). 789–798. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2016.03.032>
- Bleeker E, FitzGerald J, Chanez P, et al. (2016). Efficacy and safety of benralizumab for patients with severe asthma uncontrolled with high-dosage inhaled corticosteroids and long-acting β_2 -agonists (SIROCCO): a randomised, multicentre, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 388(10056). 2115–2127. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31324-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31324-1)
- Brightling C, Greening N. (2019). Airway inflammation in COPD: progress to precision medicine. *Eur Respir J*. 54: 1900651. <https://doi.org/10.1183/13993003.00651-2019>
- Brusselle G, Germinaro M, Weiss S, Zangrilli J. (2017). Reslizumab in patients with inadequately controlled late-onset asthma and elevated blood eosinophils. *Pulm Pharmacol Ther*. 43(2017). 39–45. <https://doi.org/10.1016/j.pupt.2017.01.011>
- Brusselle G, Koppelman, G. (2022). Biologic Therapies for Severe Asthma. *N Engl J Med*. 386(2). 155–71. <https://doi.org/10.1056/NEJMra2032506>
- Bulkhi A, Elkkari K, Alghamdi B, et al. (2025). Defining Clinical Remission in Severe Asthma: Expert Opinion from the Gulf Region Using the Modified Delphi Method. *Respiratory Medicine*. 243.108132. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2025.108132>
- Calvén J, Ax E, Radinger M. (2020). The Airway Epithelium—A Central Player in Asthma Pathogenesis. *Int J Mol Sci*. 21. 8907. <https://doi.org/10.3390/ijms21238907>
- Cardet JC, Chiarella S, Hernandez M. (2025). Management of Severe Refractory Asthma. *JAMA*. Published online October 01, 2025. <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2839638>
- Carrillo T, Martínez J, Cumplido J. (2006). Diferentes tipos de respuesta inflamatoria en asma. *Arch*

Bronconeumol. 42 (Supl 1) 13–19.

Caruso C, Canonica GW, Patel M, et al. (2025). Prospective REALITI–A Study. 2–Year Real–World Benefits of Mepolizumab in Severe Asthma. CHEST Pulmonary. 3(1) 100–107. <https://doi.org/10.1016/j.chpulm.2024.100107>

Castro M, Corren J, Pavord ID, et al. (2018). Dupilumab Efficacy and Safety in Moderate–to–Severe Uncontrolled Asthma. N Engl J Med. 378(26). 2486–2496. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1804092>

Castro M, Zangrilli J, Wechsler M, et al. (2015). Reslizumab for inadequately controlled asthma with elevated blood eosinophil counts: results from two multicentre, parallel, double–blind, randomised, placebo–controlled, phase 3 trials. The Lancet Respiratory Medicine. 3(5). 355 – 366. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(15\)00042-9](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(15)00042-9)

Celli B, Anzueto A, Singh D, et al. (2025). The Emerging Role of Alarmin–Targeting Biologics in the Treatment of Patients With COPD. CHEST. 167(5):1346–1355. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2024.09.049>

Celli B, Fabbri L, Criner G, et al. (2022). Definition and Nomenclature of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Time for Its Revision. Am J Respir Crit Care Med. 206(11). 1317–1325. <https://doi.org/10.1164/rccm.202204-0671PP>

Celli B, Wedzicha J. (2019). Update on Clinical Aspects of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. N Engl J Med. 381(13). 1257–66. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1900500>

Corren J, Parnes J, Wang L, et al. (2017). Tezepelumab in Adults with Uncontrolled Asthma. N Engl J Med. 377(10). 936–946. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1704064>

Criner G, Celli B, Brightling C, et al. (2019). Benralizumab for the Prevention of COPD Exacerbations. N Engl J Med. 381(11). 1023–34. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1905248>

Dependent Severe Asthma. N Engl J Med. 378(26). 2475–2485. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1804093>

Ebina–Shibuya R, Leonard W. (2023). Role of thymic stromal lymphopoietin in allergy and beyond. Nat Rev Immunol. 23. 24–37. <https://doi.org/10.1038/s41577-022-00735-y>

Eger K, Pet L, Weersink E, Bel E. (2021). Complications of switching from antiIL–5 or antiIL–5R to dupilumab in corticosteroid–dependent severe asthma. J ALLERGY CLIN IMMUNOL PRACT. 9(7). 2913–2915. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2021.02.042>

Faria N, Costa MI, Fernandes A, et al. (2025). Biologic Therapies for Severe Asthma: Current Insights and Future Directions. J. Clin. Med. 14. 3153. <https://doi.org/10.3390/jcm14093153>

FitzGerald J, Bleeker E, Nair P, et al. (2016). Benralizumab, an anti–interleukin–5 receptor α monoclonal antibody,

as add-on treatment for patients with severe, uncontrolled, eosinophilic asthma (CALIMA): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 388(10056). 2128–2141. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31322-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31322-8)

GBD 2021 Asthma and Allergic Diseases Collaborators. (2025). Global, regional, and national burden of asthma and atopic dermatitis, 1990–2021, and projections to 2050: A systematic analysis of the Global Burden of Disease Study 2021. *The Lancet Respiratory Medicine*, 13(5), 425–446. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(25\)00003-7](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(25)00003-7)

Gereda J, Arruda-Chaves E, Larco J, et al. (2024). Asma grave: fisiopatología, diagnóstico y tratamiento. *Rev Alerg Mex*. 71(2). 114–127. <https://doi.org/10.29262/ram.v71i2.1283>

Global Initiative for Asthma. (2025). Difficult-to-treat & severe asthma. GINA. <https://ginasthma.org/>

Global Initiative for Asthma. (2025). Global Strategy for Asthma Management and Prevention. GINA. <https://ginasthma.org/>

Holguin F, Cardet JC, Chung KF, et al. (2020). Management of severe asthma: a European Respiratory Society/American Thoracic Society guideline. *Eur Respir J*. 55: 1900588. <https://doi.org/10.1183/13993003.00588-2019>

Humbert M, Bourdin A, Taillé C, et al. (2022). Real-life omalizumab exposure and discontinuation in a large nationwide population-based study of paediatric and adult asthma patients. *Eur Respir J*. 60. 2103130. <https://doi.org/10.1183/13993003.03130-2021>

Iribarren C, Rahmaoui A, Long A, et al. (2017). Cardiovascular and cerebrovascular events among patients receiving omalizumab: Results from EXCELS, a prospective cohort study in moderate to severe asthma. *J. Allergy Clin. Immunol*. 139(5). 1489–1495.e5. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2016.07.038>

Israel E, Reddel H. (2017). Severe and Difficult-to-Treat Asthma in Adults. *N Eng J Med*. 377(10). 965–76. <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMra1608969>

Jackson D, Heaney L, Humbert M, et al. (2024). Reduction of daily maintenance inhaled corticosteroids in patients with severe eosinophilic asthma treated with benralizumab (SHAMAL): a randomised, multicentre, open-label, phase 4 study. *Lancet*. 403(10423). 271–281. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(23\)02284-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)02284-5)

Jackson DJ, Lugogo N, Gurnell M, et al. (2025). Tezepelumab Reduces and Eliminates OCS Use in OCS-Dependent Patients with Severe Asthma: Primary Results from the Phase 3b WAYFINDER Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 211: A5231. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.2025.211.Abstracts.A5231>

Jahan R, Huq Z. (2025). Real-world clinical utility (effectiveness) of omalizumab as add-on therapy in patient

with difficult-to-treat severe allergic asthma. *Current Research in Pharmacology and Drug Discovery*. 8:100218. <https://doi.org/10.1016/j.crphar.2025.100218>

Katial R, Wechsler M, Akuthota P, et al. (2025). Consensus summary on the definition of asthma remission. *J ALLERGY CLIN IMMUNOL*. 156 (3S). S20–S24. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2025.05.033>

Kavanagh J, Hearn A, Dhariwal J, et al. (2021). Real-World Effectiveness of Benralizumab in Severe Eosinophilic Asthma. *CHEST*. 159 (2). 496–506. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2020.08.2083>

Khateeb J, Kramer MR, Freund O, et al. (2025). Real-world evidence of tezepelumab for severe asthma: a retrospective multicentre cohort. *ERJ Open Res*. 11: 00314–2025. <https://doi.org/10.1183/23120541.00314-2025>

Kuruville M, Lee F, Lee G. (2019). Understanding Asthma Phenotypes, Endotypes, and Mechanisms of Disease. *Clinic Rev Allerg Immunol*. 56. 219–233. <https://doi.org/10.1007/s12016-018-8712-1>

Kyriakopoulos C, Gogali A, Markozannes G, Kostikas K. (2024). Biologic agents licensed for severe asthma: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur Respir Rev*. 33 : 230238 <https://doi.org/10.1183/16000617.0238-2023>

Laorden D, Domínguez-Ortega J, Romero D, et al. (2025). Efficacy Assessment of Biological Treatments in Severe Asthma. *J. Clin. Med*. 14(2). 321. <https://doi.org/10.3390/jcm14020321>

Liu W, Ma X, Zhou W. (2019). Adverse events of benralizumab in moderate to severe eosinophilic asthma: A meta-analysis. *Medicine*. 98(22). e15868. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000015868>

Lommatzsch M, Buhl R, Walter Canonica G, et al. (2024). Pioneering a paradigm shift in asthma management: remission as a treatment goal. *Lancet Respir Med*. 12(2). 96–99. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(23\)00415-0](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(23)00415-0)

Lommatzsch M, Virchow JC. (2025). Asthma remission: a call for a globally standardised definition. *Lancet Respir Med*. 13(1). 2–3. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(24\)00304-7](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(24)00304-7)

Lommatzsch M. (2024). Remission in asthma. *Curr Opin Pulm Med*. 30(3). 325–329. <https://doi.org/10.1097/MCP.0000000000001068>

McDowell P, Heaney L. (2020). Different endotypes and phenotypes drive the heterogeneity in severe asthma. *Allergy*. 75. 302–310. <https://doi.org/10.1111/all.13966>

Menzies-Gow A, Corren J, Bourdin A, et al. (2021). Tezepelumab in Adults and Adolescents with Severe, Uncontrolled Asthma. *N Engl J Med*. 384(19). 1800–1809. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2034975>

- Menzies-Gow A, Price D. (2023). Clinical Remission in Severe Asthma How to Move From Theory to Practice. CHEST. 164(2). 296–298. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2023.03.001>
- Menzies-Gow A, Wechsler M, Brightling C, et al. (2023). Long-term safety and efficacy of tezepelumab in people with severe, uncontrolled asthma (DESTINATION): a randomised, placebo-controlled extension study. Lancet Respir Med. 11(5). 425–438. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(22\)00492-1](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(22)00492-1)
- Murdoch J, Lloyd M. (2010). Chronic inflammation and asthma. Mutation Research. 690 (1–2). 24–39. <https://doi.org/10.1016/j.mrfmmm.2009.09.005>
- Nair P, Bardin P, Humbert M, Murphy KR, Hickey L, Garin M, et al. (2020) Efficacy of Intravenous Reslizumab in Oral Corticosteroid Dependent Asthma. J Allergy Clin Immunol Pract. 8(2): 555–64. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2019.09.036>
- Nair P, Wenzel S, Rabe K, et al. (2017). Oral Glucocorticoid-Sparing Effect of Benralizumab in Severe Asthma. N Engl J Med. 376 (25). 2448–58. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1703501>
- Noriega L, Méndez J, Trujillo A, Aguilera A, García Y. (2020). Prevalencia y características del asma en mayores de 18 años en la República de Panamá: estudio de base poblacional PRENFOR. Open Respir Arch., 2(3), 113–118. <https://doi.org/10.1016/j.opresp.2020.04.002>
- Ortega H, Liu M, Pavord I, et al. (2014). Mepolizumab Treatment in Patients with Severe Eosinophilic Asthma. N Engl J Med. 371(13). 1198–1207. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1403290>
- Pavord I, Chanez P, Criner G, et al. (2017). Mepolizumab for Eosinophilic Chronic Obstructive Pulmonary Disease. N Engl J Med. 377(17). 1613–29. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1708208>
- Pavord I, Korn S, Howart P, et al. (2012). Mepolizumab for severe eosinophilic asthma (DREAM): a multi-centre, double-blind, placebo-controlled trial. The Lancet. 380(9842). 651–659. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)60988-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)60988-X)
- Pelaia C, Calabrese C, Vatrella A, et al. (2018). Benralizumab: From the Basic Mechanism of Action to the Potential Use in the Biological Therapy of Severe Eosinophilic Asthma. BioMed Research International. Article ID 4839230. <https://doi.org/10.1155/2018/4839230>
- Pelaia C, Pelaia G, Crimi C. (2022). Novel Biological Therapies for Sever Asthma Endotypes. Biomedicines. 10 (5). 1064. <https://doi.org/10.3390/biomedicines10051064>

- Phillips K, Lavere P, Hanania N, Adrish M. (2025). The Emerging Biomarkers in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Narrative Review. *Diagnostics*. 15:1245. <https://doi.org/10.3390/diagnostics15101245>
- Pitre T, Lupas D, Mah J, et al. (2025). Biologic Therapies for Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Systematic Review and Network Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. 22:1, 2449889. <https://doi.org/10.1080/15412555.2025.2449889>
- Polverino F, Sin D. (2024). Type 2 airway inflammation in COPD. *Eur Respir J*. 63: 2400150. <https://doi.org/10.1183/13993003.00150-2024>
- Rabe, K. F., Nair, P., Brusselle, G., Maspero, J. F., Castro, M., Sher, L., Zhu, H., Hamilton, J. D., Swanson, B. N., Khan, A., Chao, J., Staudinger, H., Pirozzi, G., Antoni, C., Amin, N., Ruddy, M., Akinlade, B., Graham, N. M. H., Stahl, N., Yancopoulos, G. D., ... Teper, A. (2018). Efficacy and Safety of Dupilumab in Glucocorticoid-Dependent Severe Asthma. *The New England journal of medicine*, 378(26), 2475–2485. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1804093>
- Schoettler N, Strek M. (2020). Recent Advances in Severe Asthma. From Phenotypes to Personalized Medicine. *CHEST*. 157 (3). 516–528. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2019.10.009>
- Sciurba F, Criner G, Christenson S, et al. (2025). Mepolizumab to Prevent Exacerbations of COPD with an Eosinophilic Phenotype. *N Engl J Med*. 392(17). 1710–20. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2413181>
- Shackleford A, Heaney L, Redmond C, et al. (2025). Clinical remission attainment, definitions, and correlates among patients with severe asthma treated with biologics: A systematic review and meta-analysis. *Lancet Respir. Med*. 13(1). 23–34. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(24\)00293-5](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(24)00293-5)
- Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR). (2025). Guía Española para el Manejo del Asma (GEMA 5.5). SEPAR. <https://www.gemasma.com/>
- Song Y, Wang Z, Wang N, et al. (2025). A real-world pharmacovigilance study of omalizumab using disproportionality analysis in the FDA adverse drug events reporting system database. *Nature*. 15:8045. <https://doi.org/10.1038/s41598-025-91463-5>
- Tang Taylor M, Long C. (2024). Dupilumab-Induced Hyper-Eosinophilia: A Call for Treatment Guideline (abstract). *Am J Respir Crit Care Med*. 209: A3867. <https://doi.org/10.1164/ajrccm-conference.2024.209.1-MeetingAbstracts.A3867>
- The Global Asthma Report 2022. *Int J Tubercul Lung Dis*. 26. S1–S104. <https://doi.org/10.5588/ijtld.22.1010>

- Toumpanakis D, Bartziokas K, Bartziokas A, et al. (2025). Monoclonal Antibodies for the Treatment of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Pulm Ther*.11:177–193. <https://doi.org/10.1007/s41030-025-00291-5>
- Virchow JC, Katial R, Brusselle G, et al. (2020). Safety of Reslizumab in Uncontrolled Asthma with Eosinophilia: A Pooled Analysis from 6 Trials. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 8(2). 540 – 548.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2019.07.038>
- Wechsler M, Menzies-Gow A, Brightling C, et al. (2022). Evaluation of the oral corticosteroid-sparing effect of tezepelumab in adults with oral corticosteroid-dependent asthma (SOURCE): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet Respir Med*. 10(7). 650–660.
- Wechsler M, Pavord I, Papi A, et al. (2025). Long-Term Efficacy of Dupilumab in Moderate-to-Severe Asthma Phenotyped by Blood Eosinophils and Exhaled Nitric Oxide. *CHEST*. 3(1). 100072. <https://doi.org/10.1016/j.chpulm.2024.100072>
- Wechsler M, Peters S, Hill T, et al. (2021). Clinical Outcomes and Health-Care Resource Use Associated with Reslizumab Treatment in Adults with Severe Eosinophilic Asthma in Real-World Practice. *CHEST*. 159(5):1734–1746. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2020.11.060>
- Wenzel S. (2012). Asthma phenotypes: the evolution from clinical to molecular approaches. *Nat Med*. 18. 716–725. <https://doi.org/10.1038/nm.2678>
- Xie C, Yang J, Gul A, et al. (2024). Immunologic aspects of asthma: from molecular mechanisms to disease pathophysiology and clinical translation. *Frontiers in Immunology*. 15. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1478624>
- Xie, C., Yang, J., Gul, A., Li, Y., Zhang, R., Yalikun, M., Lv, X., Lin, Y., Luo, Q., & Gao, H. (2024). Immunologic aspects of asthma: from molecular mechanisms to disease pathophysiology and clinical translation. *Frontiers in immunology*, 15, 1478624. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1478624>
- Yuan L, Tao J, Wang J, et al. (2025). Global, regional, national burden of asthma from 1990 to 2021, with projections of incidence to 2050: a systematic analysis of the global burden of disease study 2021. *eClinicalMedicine*. 80. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2024.103051>
- Zabert I, Stok A, Cano C, et al. (2025). Guía Pocket de Asma Grave. ALAT. www.alatorax.org

Imágenes generadas con IA de NotebookLM®

MEDICAMENTOS BIOTECNOLÓGICOS

Fundamentos y producción
hacia una medicina de precisión

