



37°
CONGRESO ARGENTINO
DE PEDIATRIA
DE PEDIATRIA
CONGRESO ARGENTINO



Asociación Argentina de Alergia e Inmunología Clínica

Asma grave en pediatría: nuevos tratamientos biológicos

Mesa Redonda: Cuando parece que no podemos
controlar el asma

Miércoles 30 de septiembre / 16:30 a 18:00

Claudio A S Parisi
Hospital Italiano de Buenos Aires



Secciones alergia Pediátrica y Adultos

Que es el asma?

- ✗ Asma es un término inespecífico que describe un grupo de síntomas clínicos que se caracterizan por episodios recurrentes de **obstrucción de la vía aérea**, la cual **revierte** espontáneamente o después del uso de medicación. Usualmente se acompaña de **hiperreactividad** y evidencia de **inflamación** crónica.
- ✗ Actualmente el principal método terapéutico continúa siendo los corticoides y los agonistas beta adrenérgicos.
- ✗ Si bien este tratamiento es efectivo una proporción substancial de niños (40-70%) tiene una enfermedad parcialmente o mal controlada

Wenzel S. Nature Med.2012;18:716-725

Martinez F. Lancet 2013. 382(19);1360-72

Bacharier LB et al. Allergy 2008; 63:5-34

Gustafsson PM et al. Int J Clin Pract 2006;60:321-334

Asma severo en pediatría

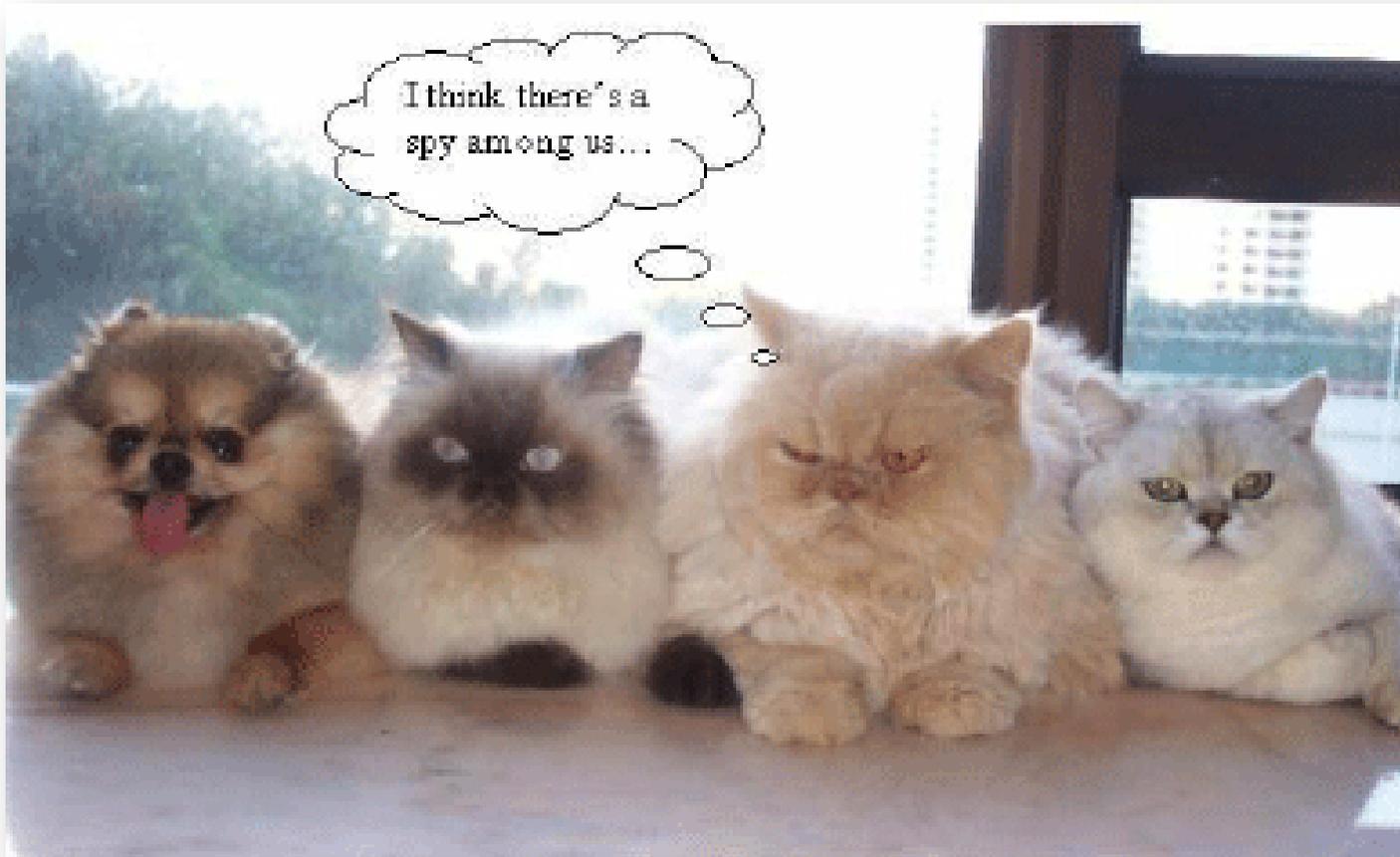
- ✘ 2007 National Asthma Education and Prevention Panel Report definió asma severo en niños de acuerdo al pobre control del asma (síntomas, función pulmonar y exacerbaciones) 1
- ✘ OMS 2009, define al asma severo como al no controlado, que resulta en frecuentes y severas exacerbaciones o morbilidad crónica incluyendo la muerte. 2
- ✘ 2014 ; Para países donde la medicación está disponible para la población el ERS y la ATS definen el asma severo en niños mayores de 6 años como el asma que requiere altas dosis de CI + un segundo controlador por un año previo o corticoides orales al menos un 50% del año previo. 3

1. NAEP EPR 3 JACI 2007;120:S94-138

2. Bousquet J et al. JACI 2010; 126:926-938

3. Chung KF et al. Eur Respir J 2014;43:343-373

El asma es una enfermedad heterogénea que requiere un tratamiento personalizado.

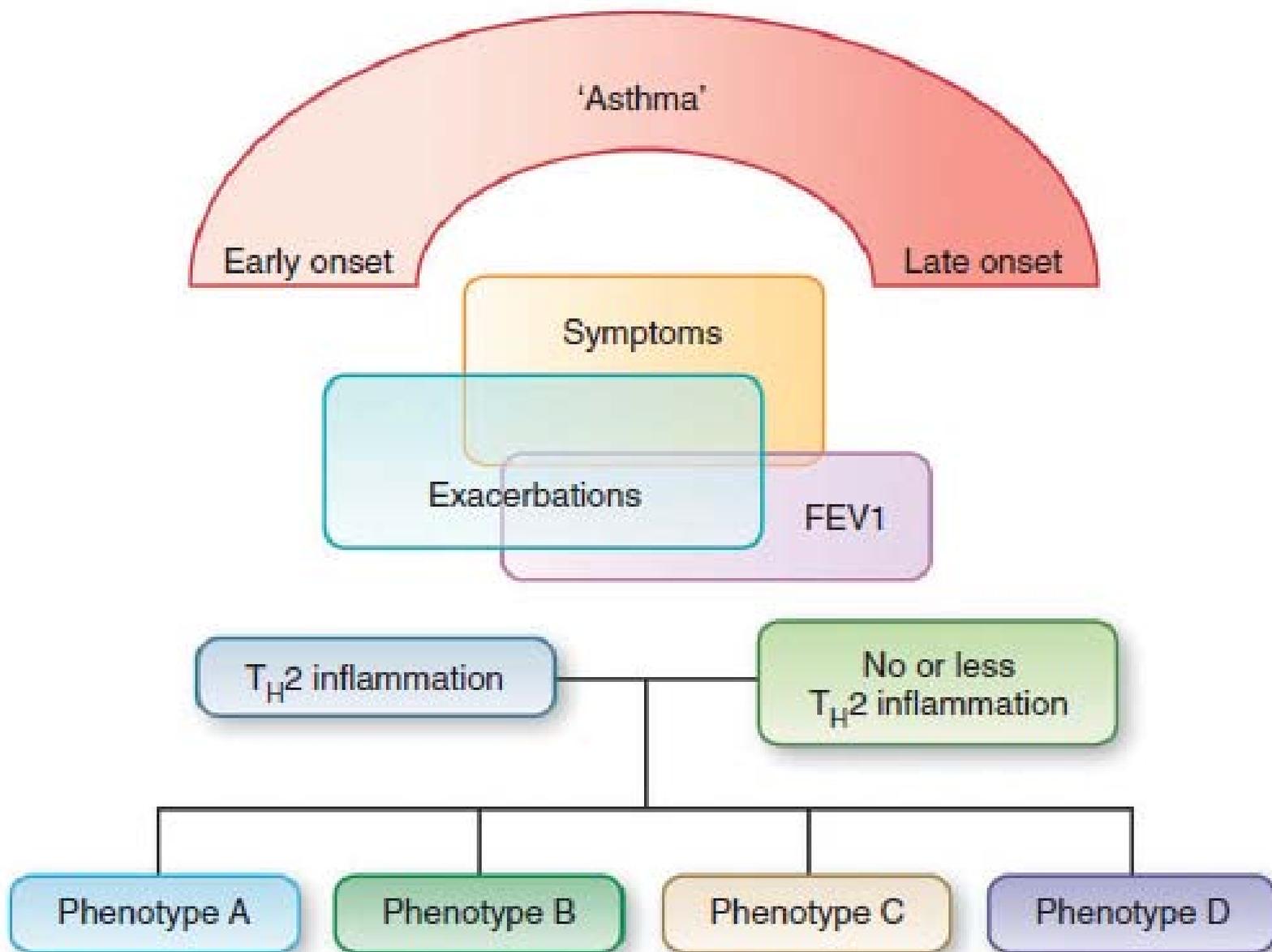


Asher MI et al. Lancet 2006;368:733-743

British Thoracic Society Scottish. Thorax 2008; 63Suppl 4. iv1-121

Gina update 2011

Cowan K et al. Curr Op Pediat. 2012;24:344-51



Debbie Maizels

Definiciones



✘ **Fenotipo:** Características observables de un organismo que son producto de la interacción entre la carga genética y el medio ambiente, es la manifestación visible del genotipo en un determinado medio ambiente ¹



✘ **Endotipo:** es el camino biológico específico que explica las propiedades del fenotipo.² Mecanismo funcional o fisiopatológico.

1. Merriam- Webster s Collegiate Dictionary 11th edition 2008
2. Anderson GP. Lancet 2008;372:1107-19

Requisitos para fenotipos

- ✘ Historia natural unificada y consistente
- ✘ Características clínicas y fisiológicas consistentes
- ✘ Patobiología subyacente común con biomarcadores identificables
- ✘ Bases genéticas similares
- ✘ Respuesta predecible al tratamiento



The New England Journal of Medicine

©Copyright, 1995, by the Massachusetts Medical Society

Volume 332

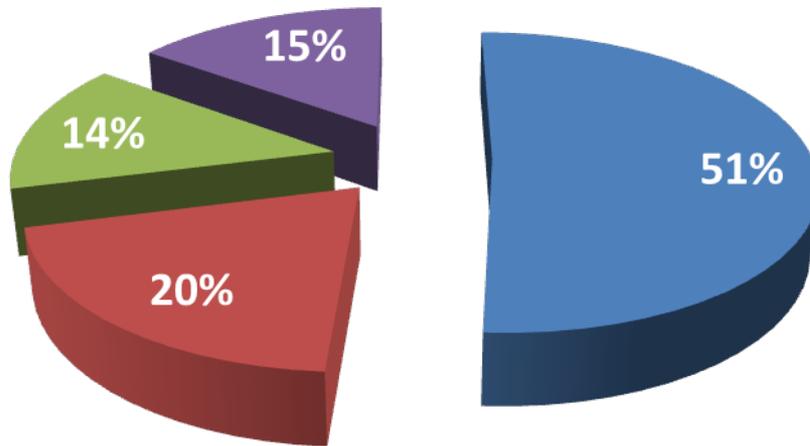
JANUARY 19, 1995

Number 3

ASTHMA AND WHEEZING IN THE FIRST SIX YEARS OF LIFE

FERNANDO D. MARTINEZ, M.D., ANNE L. WRIGHT, PH.D., LYNN M. TAUSSIG, M.D.,
CATHARINE J. HOLBERG, M.Sc., MARILYN HALONEN, PH.D., WAYNE J. MORGAN, M.D.,
AND THE GROUP HEALTH MEDICAL ASSOCIATES*

fenotipos



■ nunca sibilaron

■ sibilantes tempranos o transitorios

■ sibilantes persistentes

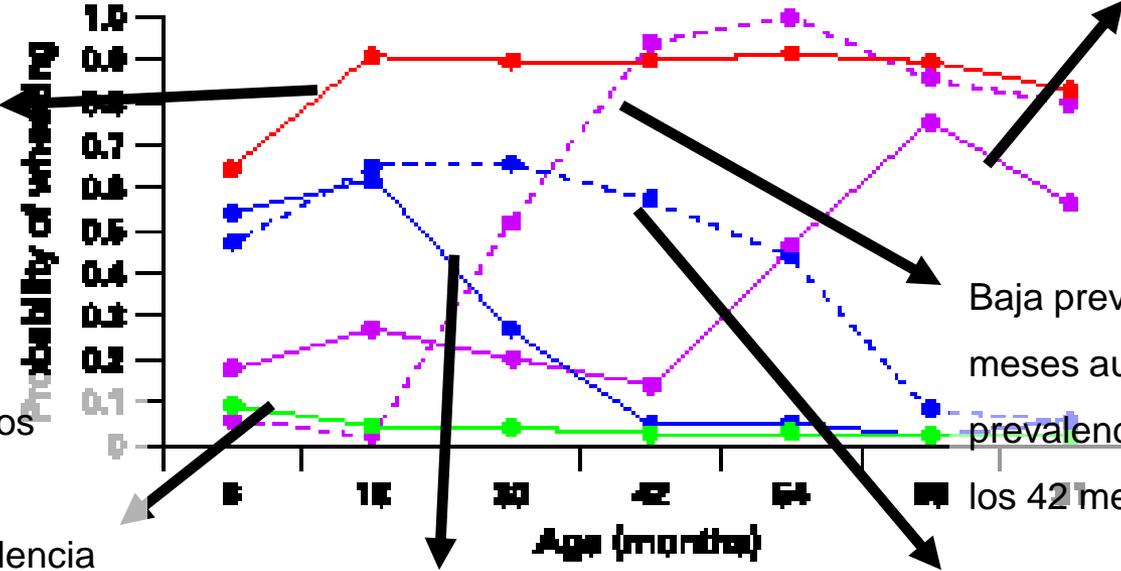
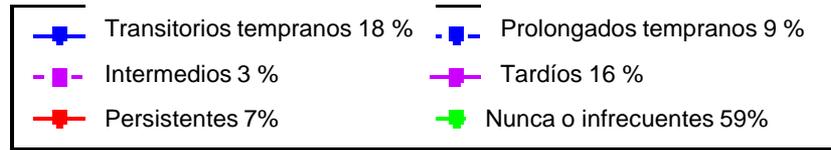
■ sibilantes tardíos

Total de niños	1246
Nunca sibilaron	Niños sanos
Tempranos o transitorios	Comienzan a sibilar antes de los 3 años y resuelven hacia los 6 años
Sibilantes persistentes	Comienzan antes de los 3 años y presentan síntomas hacia los 6 años
De comienzo tardío	Desarrollan sibilancias entre los 3 y los 6 años

Mayor riesgo de desarrollar asma

Associations of wheezing phenotypes in the first 6 years of life with atopy, lung function and airway responsiveness in mid-childhood

J Henderson,¹ R Granell,² J Heron,² A Sherriff,² A Simpson,³ A Woodcock,³ D P Strachan,⁴ S O Shaheen,⁵ J A C Sterne²



20 % de prevalencia hasta los 42 meses aumentando a un 50% o más posteriormente

65% de prevalencia de sibilancias a los 6 meses 90% de prevalencia posteriormente

Baja prevalencia a los 18 meses aumentando hacia alta prevalencia de sibilancias a los 42 meses

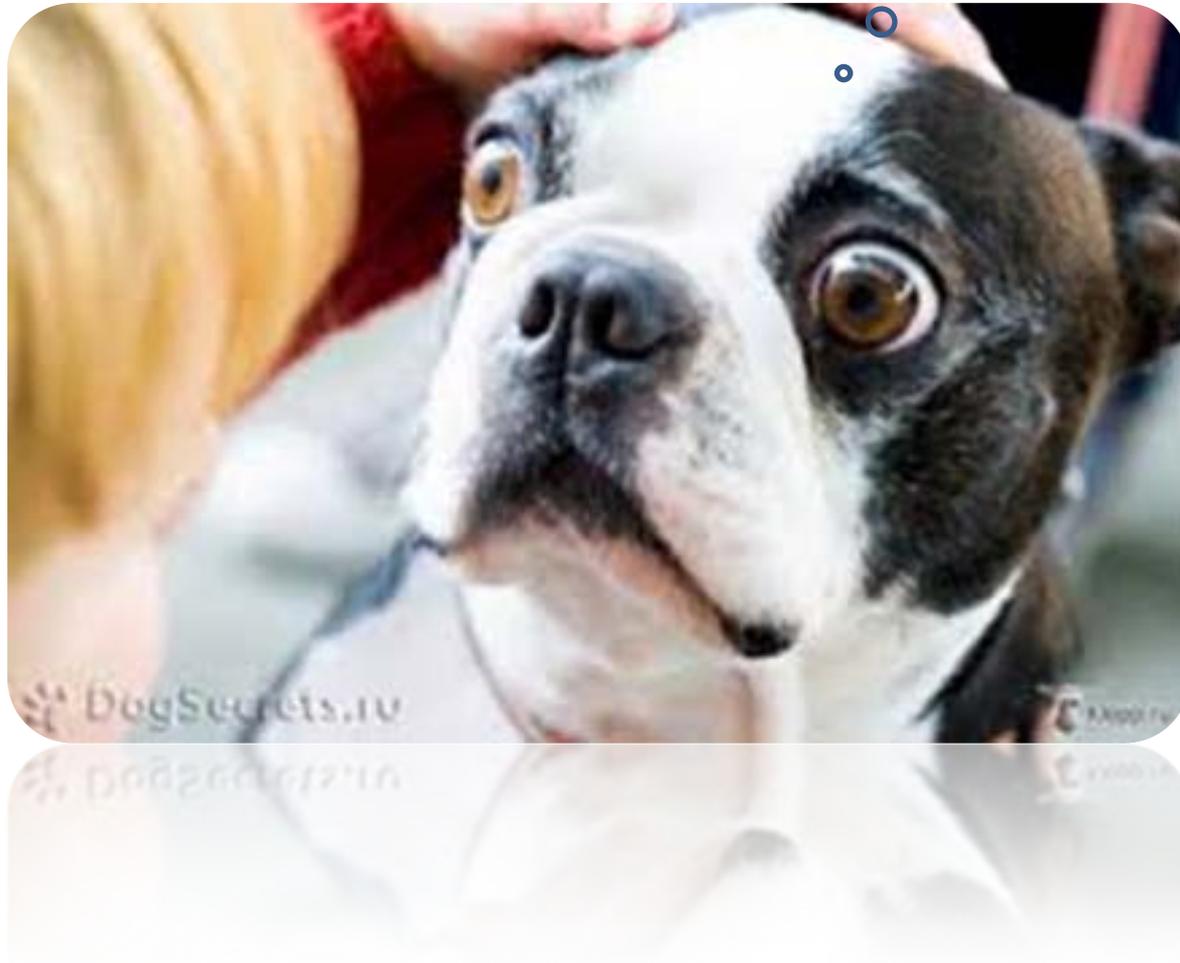
Figure 1 50-60% de prevalencia de sibilancias hasta los 18 meses declinando hasta baja prevalencia a los 42 meses

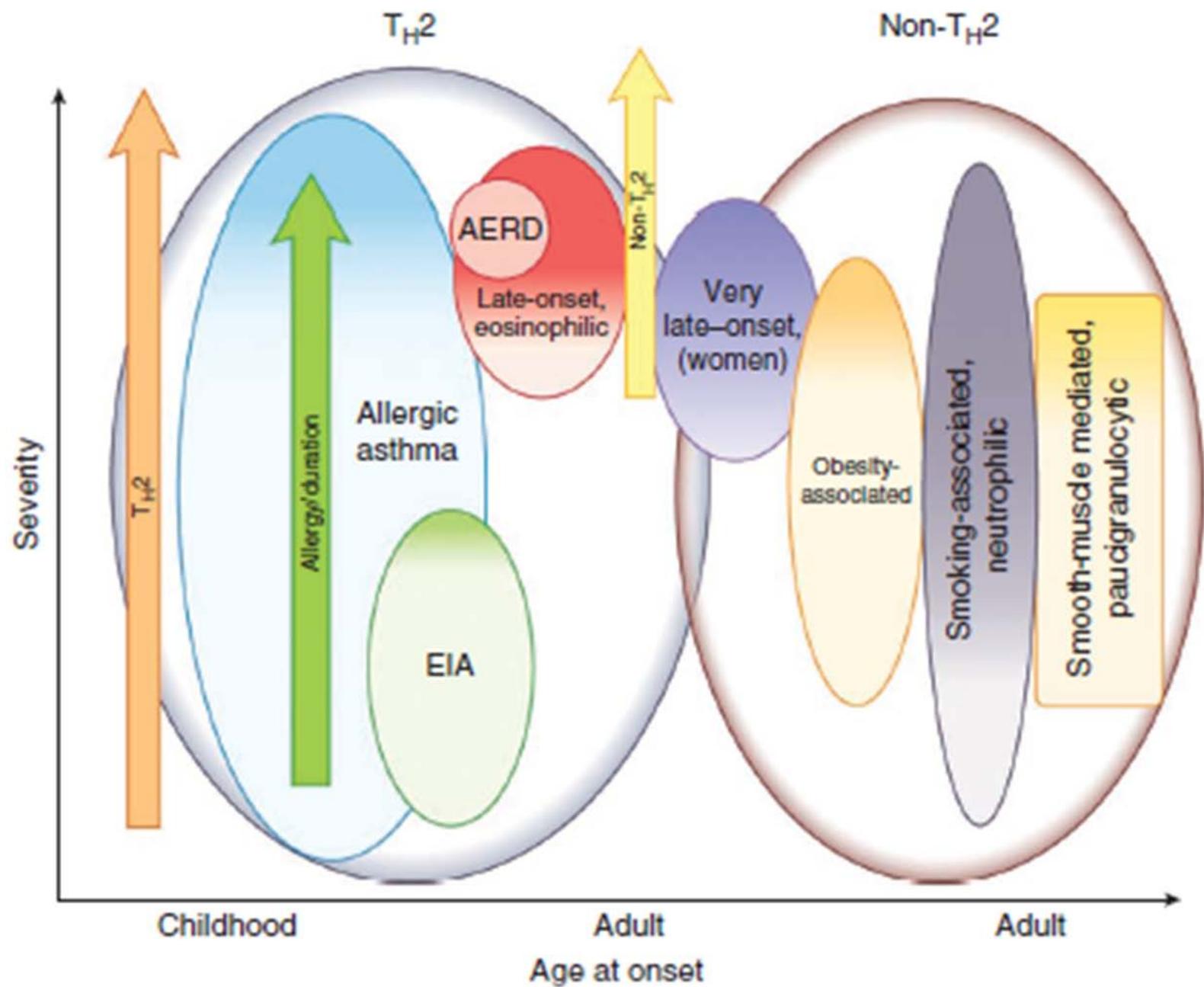
Pico de prevalencia 65% a los 30 meses declinando a baja prevalencia hacia los 69 meses

10% de sibilancias en los primeros 6 meses con declinación de la prevalencia posteriormente

Este grupo incluye también a los que nunca sibilan

Fenotipo, endotipo,
genética, epigenética
Inflamación???





El asma alérgico en niños no es un solo un fenotipo

Table I. Characteristics of children according to cluster analysis in the entire population (n = 125)

	Total cohort (n = 125)	Cluster 1 "Multiple Allergies and Severe Asthma" (n = 20)	Cluster 2 "Pollen Sensitization with Severe Exacerbations" (n = 12)	Cluster 3 "Multiple Allergic Sensitizations and Mild Asthma" (n = 36)	Cluster 4 "HDM Sensitization and Mild Asthma" (n = 57)	P value*
Male sex n (%)	85 (68)	15 (75)	11 (92)	28 (78)	31 (54)	.018
Age (y)	8.9 ± 2.6	9.3 ± 2.2	8.9 ± 2.8	10 ± 2.6	8.3 ± 2.4	.016
Asthma duration (y)	5.5 ± 3.2	6.8 ± 2.9	5.0 ± 3.1	5.6 ± 3.1	5.1 ± 3.3	.136
Eczema n (%)	58 (46)	18 (90)	6 (50)	14 (39)	20 (35)	<.001
Food allergy n (%)	13 (10)	1 (5)	4 (33)	6 (17)	2 (4)	.013
Asthma severity [†] n (%)						
Moderate to severe asthma	46 (37)	19 (95)	11 (92)	1 (3)	15 (26)	<.001
≥1 hospitalization for asthma exacerbation	26 (21)	7 (35)	11 (92)	0 (0)	8 (14)	<.001
Controlled without high-dose of ICS	10 (8)	0 (0)	0 (0)	5 (14)	5 (9)	
Uncontrolled with high-dose of ICS	7 (6)	2 (10)	1 (8)	1 (3)	3 (5)	.173
Serum total IgE (kU/L)	688 ± 962	1123 ± 1344	601 ± 410	581 ± 545	622 ± 1066	.006
Specific IgE n (%) against						
multiple allergens	61 (49)	20 (100)	5 (42)	35 (97)	1 (2)	<.001
HDM	96 (77)	19 (95)	3 (25)	32 (89)	42 (74)	<.001
Pollens	47 (38)	12 (60)	11 (92)	20 (56)	4 (7)	<.001
Cat or dog dander	45 (36)	14 (70)	2 (17)	25 (69)	4 (7)	<.001
Mold	15 (12)	4 (20)	0 (0)	11 (31)	0 (0)	<.001
Functional parameters						
FVC (% pred)	97.8 ± 11.8	97.9 ± 13.6	94 ± 10.3	99.8 ± 10.7	97.3 ± 12.2	.701
FEV ₁ (% pred)	97.6 ± 12.4	91.6 ± 17.2	98.4 ± 10.1	101.6 ± 10.8	97 ± 11.1	.182
FEF _{25%-75%} (% pred)	84.3 ± 25.9	71 ± 34	95.1 ± 21.6	90.2 ± 18.6	82.7 ± 26.2	.009
FeNO (ppb)	53.4 ± 27	67.3 ± 30	56.5 ± 27.5	55.5 ± 24.7)	46.6 ± 25.7	.031

**No hay más
fenotipos no ??**



Fenotipos de asma severo

- ✘ **Fenotipos celulares inflamatorios:** Los eosinófilos son las células predominantes en los niños con asma severo y se asocian con remodelación significativa de la vía aérea a pesar del uso de corticoides
- ✘ La existencia del fenotipo neutrofílico en niños es controversial.
- ✘ Los neutrófilos pueden incrementarse por infecciones o por el uso de corticoides

Bossley CJ et al. JACI. 2012;129:974-982

Fitzpatrick AM et al. JACI. 2010; 125:851-857

Coverstone A et al. Curr Allergy Asthma Rep.2015;15:20

Fenotipos de asma severo

- ✘ **Fenotipos infecciosos y fúngicos:** alteración de la respuesta inmune innata con déficit de la fagocitosis por macrófagos y en la producción de interferón
- ✘ 60% de los niños con asma severa tiene sensibilización con hongos y presentan menor función pulmonar asociada y + eosinófilos.
- ✘ **Fenotipos Moleculares:** Alteración de las defensas antioxidantes , incrementos de la formación de productos de degradación tóxicos de ON , aumento de la expresión de la IL 33etc.

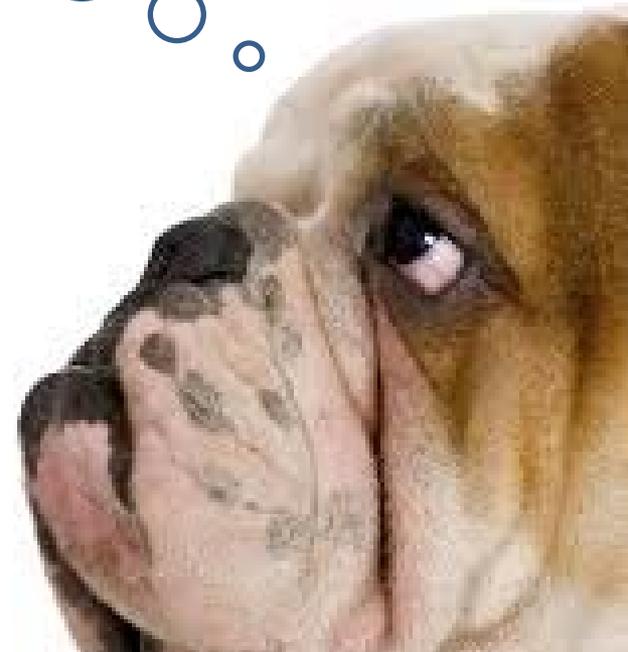
Fitzpatrick AM et al. JACI 2011;69:154-159

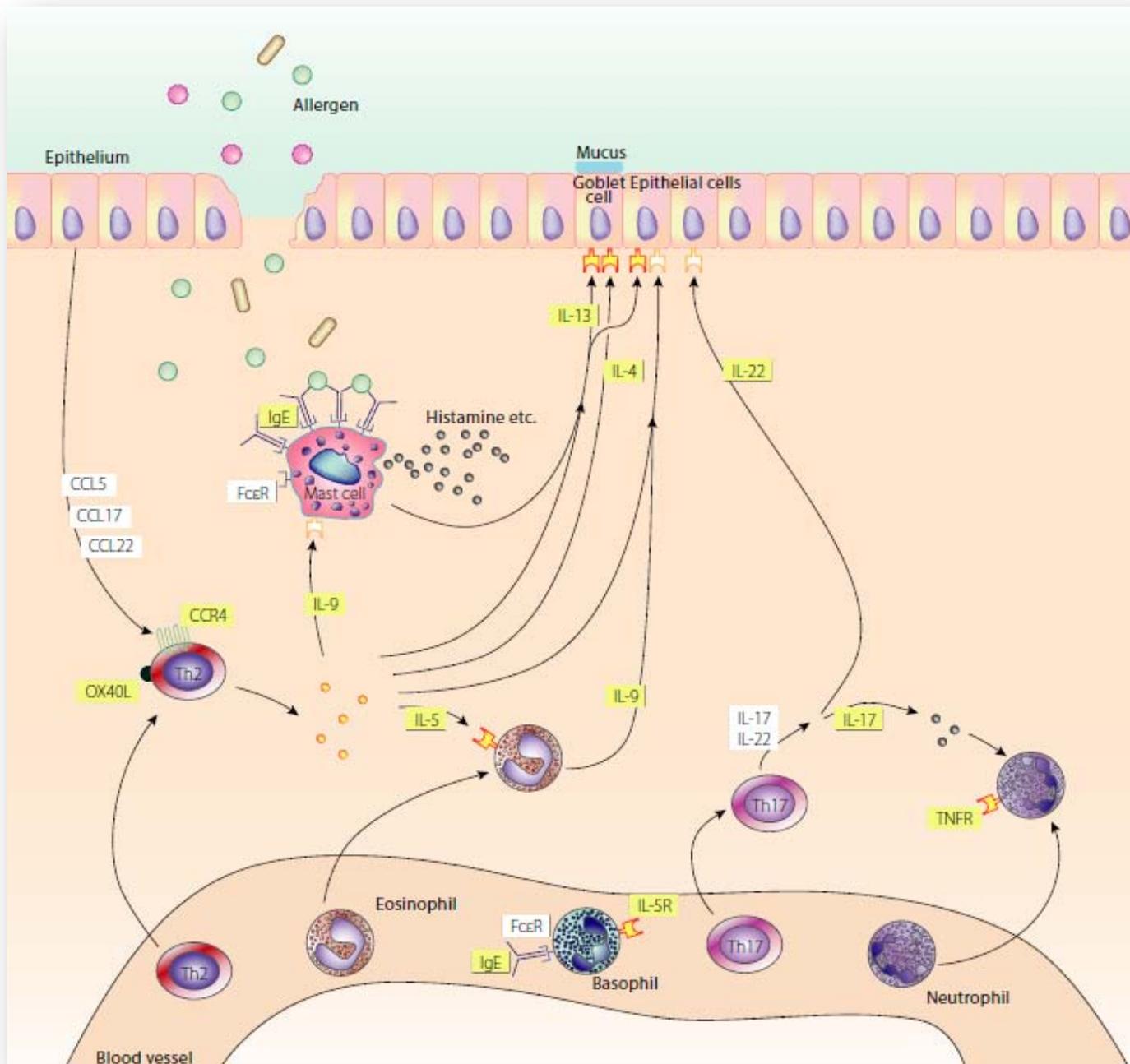
Edwards MR et al. Mucosal Immunol. 2013; 6:797-806

Viecencio AG et al. Pediatr Pulmonol.2014; 49:8-14

Fitzpatrick AM et al. JACI. 2011;127:1604-1611

Y los Biológicos ??





- **Biofármaco:** “ Medicamento elaborado con materiales de origen biológico tales como los microorganismos, órganos o tejidos de origen vegetal o animal, las células o fluidos (incluyendo sangre y plasma) de origen humano o animal y los diseños celulares biotecnológicos (sustratos celulares sean o no recombinantes incluidas las células primarias) ”

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

Considerar inmunoterapia

GCI: glucocorticoides inhalados; ARLT: antileucotrienos; Aβ₂AAL: agonista β₂ adrenérgico de larga duración; GC: glucocorticoide. Las alternativas de tratamiento que figuran en cada escalón, se indican por orden de preferencia.

Figura 7. Tratamiento escalonado del asma en función del nivel de control en el niño mayor de 3 años.

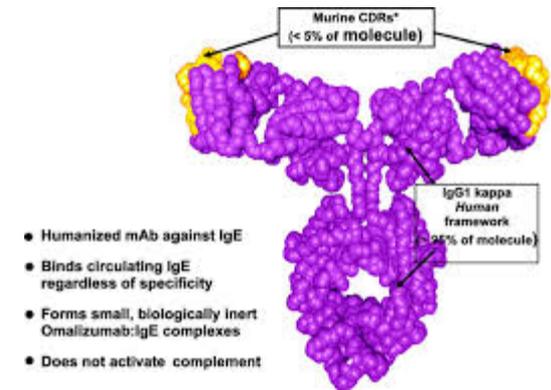
Biológicos

- ✘ Un subgrupo de asmáticos permanece severamente sintomático a pesar de las terapias y antes de la aparición de los biológicos quedaron relegados a usar corticoides sistémicos
- ✘ Con el advenimiento de los biológicos existe una esperanza de que estos pacientes severos tengan opciones alternativas de tratamiento
- ✘ Los biológicos nos dan la posibilidad de seleccionar el tratamiento de acuerdo al fenotipo

Omalizumab

- ✘ Es el primer agente aceptado en las guías
- ✘ Las guías del NAAEPP lo indican para niños de 12 años en adelante
- ✘ Reduce la frecuencia de exacerbaciones, visitas a emergencia, la necesidad de medicamentos de rescate y corticoides
- ✘ Los estudios mas prolongados demostraron tolerancia a los 3 años de tratamiento mejorando síntomas y función pulmonar.
- ✘ Debido al costo se argumenta la importancia de identificar a las poblaciones que se beneficiaran más.

Busse W et al. JACI 2001; 108:184-190
Soler M et al. Eur Respir j 2001;18:254-261
Ozgur EZ et al. J Asthma 2013;50:687-694



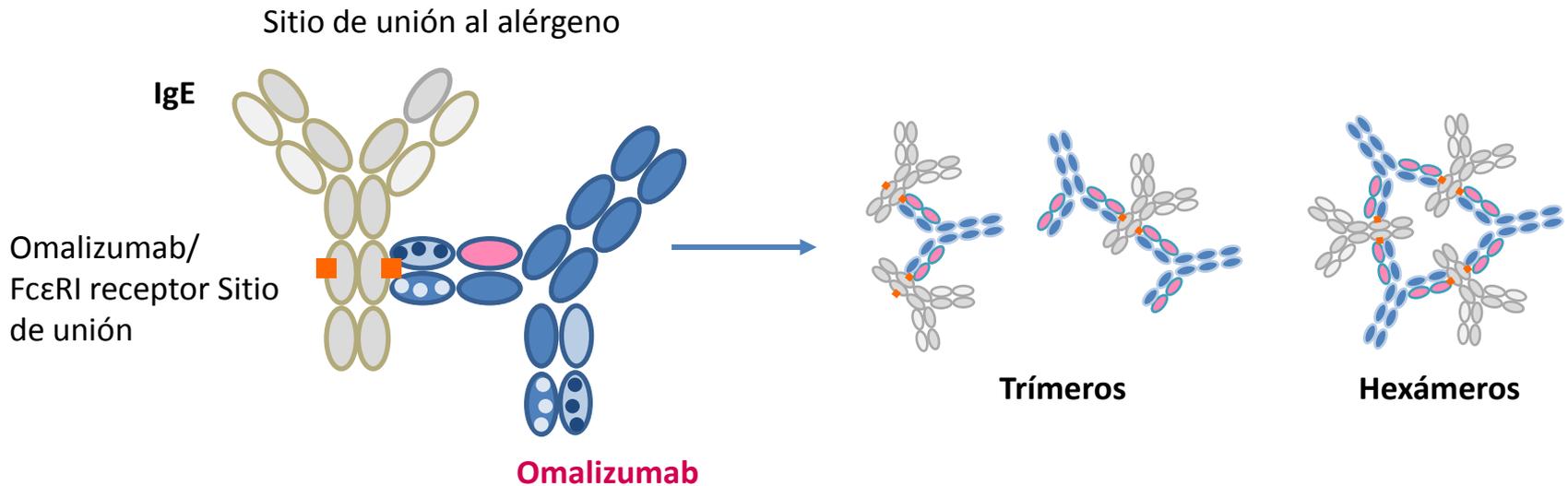
Biomarcadores y respuesta al tratamiento

- ✘ Son más efectivos en los individuos que tienen valores de **FeNO**, **eosinófilos en esputo y niveles elevados de periostina** ^{1,2}

1. Haldar P et al. Am J Respir Crit Care Med. 2008;178:218-224
2. Moore WC et al. Am J respir Crit Care Med 2010;181:315-323

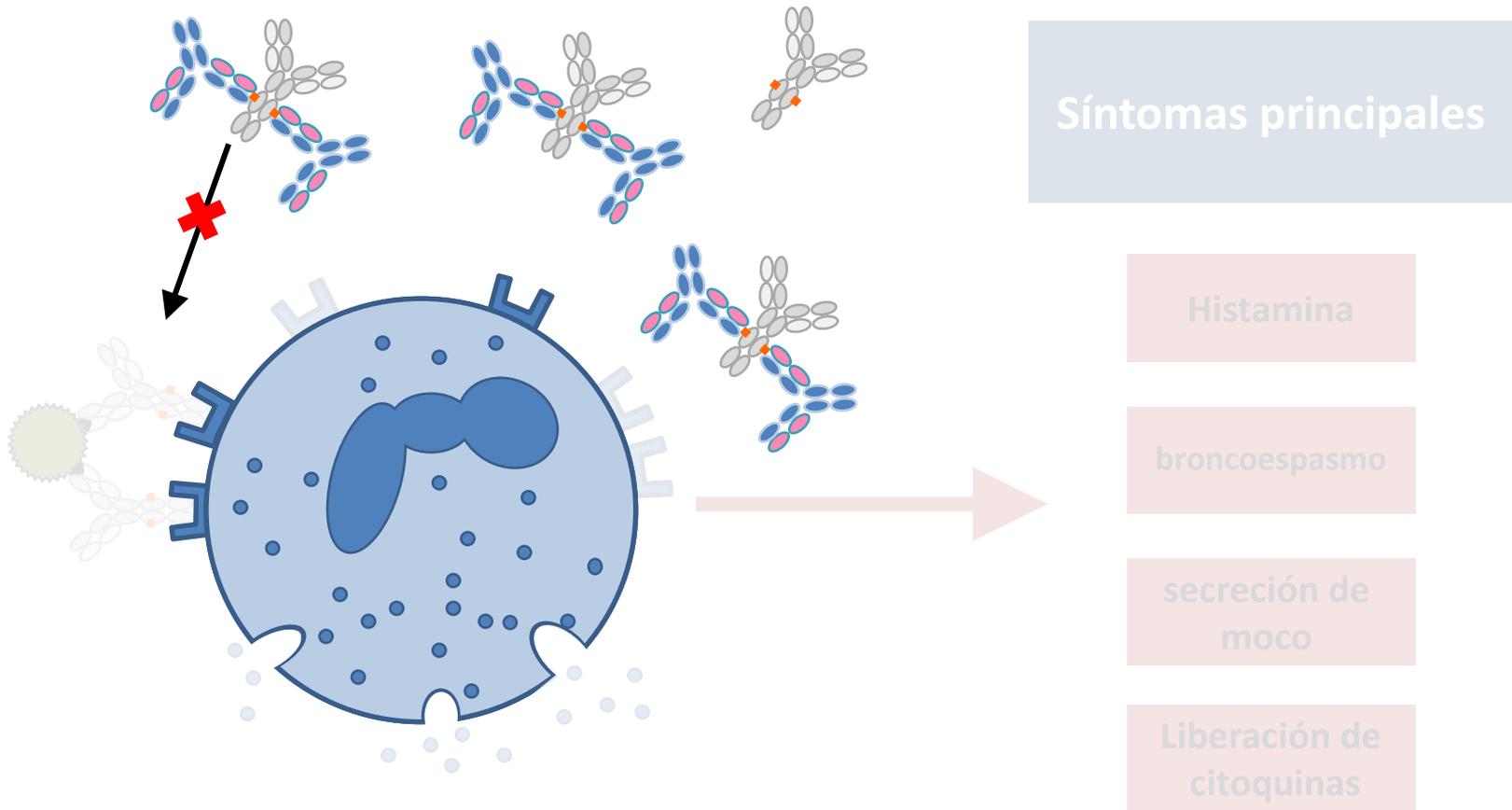
El Omalizumab inhibe la unión de la IgE al FcεRI sobre la superficie de los mastocitos y basófilos ¹⁻³

- El Omalizumab se une al dominio Cε3 de la IgE, formando trímeros o hexámeros y previniendo la unión con el receptor FcεRI



1. Boushey HA Jr. J Allergy Clin Immunol 2001;108:S77–83;
2. Hochhaus G, et al. Curr Med Res Opin 2003;19:491–8
3. Commins SP, et al. Anaphylaxis and Hypersensitivity Reactions 2011;345-354

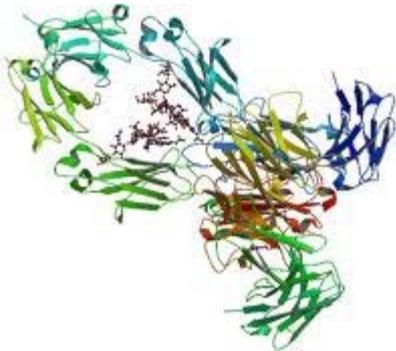
El Omalizumab previene la unión de la IgE y reduce la cantidad de receptores de superficie previniendo la liberación de histamina IgE mediada



1. Boushey H. J Allergy Clin Immunol 2001;108:S77-83; 2. Hochhaus G, et al. Curr Med Res Opin 2003;19:491-8; 3. Abbas AK, et al. Cellular and Molecular Immunology (4th edition) Ch 19.

Mepolizumab

- ✘ Anticuerpo anti IL5
- ✘ Reduce las exacerbaciones y mejora los scores de calidad de vida en adultos 1-2
- ✘ NEJM : En sujetos con asma eosinofílica este anticuerpo reduce las exacerbaciones, la morbilidad y disminuye el uso de corticoides, si bien estos estudios incluyen adolescentes el número total de niños es escaso
- ✘ Actualmente hay trabajos en desarrollo con niños (NCT01842607)



1. Haldar P et al. NEJM. 2009;360: 973-984
2. Pavord ID et al. DREAM, Lancet 2012;380:651-659
3. Bel EH et al. NEJM. 2014;371:1189-1197
4. Ortega HG et al. NEJM. 2014;371:1198-1207

Reslizumab

- ✘ Mejora la calidad de vida y la función pulmonar en estudios de fase II , los mayores beneficios se vieron en los pacientes con asma y poliposis nasal.
- ✘ La eficacia y seguridad se encuentra siendo evaluada en niños de 12 años en adelante se encuentra en evaluación por varios estudios. NTC 01270464, NTC 01287039, NTC 01285323 y NTC 01290887

Huffaker M et al. Immunol Allergy Clin N Am. 2015;35:129-144
Kips JC et al. Am J Respir Crit Care Med. 2003;167:1655-1659
Castro M et al. Am J Respir Crit Care Med. 2011;184:1125-1132

Lebrikisumab y Tralokinumab

- ✘ Atc monoclonal anti IL13
- ✘ Lebrikusumab: Actualmente estudiado en niños de 12 a 17 años
- ✘ Tralokinumab: En estudios de fase II mejora la función pulmonar + dramáticamente en pacientes con altos niveles de eosinófilos en la vía aérea. Actualmente en estudio farmacocinético en niños entre 12 y 17 años

Huffaker M et al. Immunol Allergy Clin N Am. 2015;35:129-144

Piper E et al. Expert Opin Biol Ther. Eur Respir J. 2012;41(2)330-338

Potenciales agentes terapéuticos

Blanco terapéutico	Rol en asma	Investigación actual
IL9	HRB, eosinofilia de la vía aérea	MEDI , fase II
IL 25	Activación de Th2 Asma alérgico	Estudios preclínicos
IL 33	Remodelación	Estudios preclínicos
Inhibidores de la tirosina quinasa	Expresión de genes inflamatorios	Masitinib, fase III (NTC01449162)
CCR3	Eosinofilia en la vía aérea y remodeling	GW76994 fase II
CCR4	Inflamación de la vía aérea	AMG 761 fase I (NTC 01514981)

Conclusiones

- ✘ El futuro del tratamiento del asma involucrará muy probablemente la caracterización de fenotipos y endotipos para determinar el tratamiento adecuado.
- ✘ Hoy en día se necesitan mejores métodos para fenotipificar el asma con biomarcadores validados y reproducibles.
- ✘ Mientras tanto las terapias actuales son suficientes para la mayoría de los pacientes pediátricos asmáticos por lo que el foco debe permanecer en lograr la adherencia a las guías

