

SOCIEDAD ARGENTINA DE PEDIATRÍA

5º Congreso Argentino de Pediatría General Ambulatoria

17 al 20 de noviembre de 2010

Sheraton Buenos Aires Hotel & Convention Center

Asma de difícil manejo. ¿es siempre asma grave?

“Novedades en el tratamiento”



Dra. Ana M. Balanzat

Pediatra Neumonóloga

Jefa de la Sección de Neumonología Infantil

Hospital de Clínicas “José de San Martín” UBA

Prof. Reg. Adjunta de Pediatría UBA (en trámite.)

Morbilidad en asma: generalidades



- ➔ **La enfermedad crónica más frecuente de la infancia**
- ➔ **Prevalencias variables según regiones, mayor incremento en población infantil**
- ➔ **Argentina: 16,4% (6-7 años) – 10,9% (13-14 años)**
- ➔ **Inicio en la primera infancia, asociada con atopía**
- ➔ **Altos costos en asma mal controlada**

Asma: Mortalidad

- ➔ **Baja en edad pediátrica, > en adolescentes**
- ➔ **La mayoría mueren antes de llegar al hospital**
- ➔ **Correlación con:**
 - Incremento previo del uso de β 2 agonistas**
 - Manejo familiar incorrecto en la urgencia**
 - Tratamiento preventivo inadecuado**
 - Internaciones previas**

Egresos Hospitalarios del sector oficial por asma (J45) según grupo de edades. Año 2006

Total: 9984

Grupo de edades*	0-19a	20-39a	40-59a	60-79a	>80a
Egresos hospitalarios**	4154	1698	2083	1721	299

0-4a	5-9a	10-14a	15-19a
1385	1494	893	382

69.3%

* Sin especificar: 29
 ** No incluye egresos de Entre Ríos y Tucumán
 ** datos parciales CABA y La Rioja

Control del asma en América Latina: Estudio AIRLA

Neffen H y col - Rev Panam Salud Publica - -2005; 17(3): 191-7 AIRLA Survey Group

Metodología:

2.184 adultos o padres de personas con asma
11 países de Latino América



Resultados:

Síntomas diarios	56%
Despertares nocturnos	51%
Hospitalizaciones, consultas guardias	>50%
Limitaciones en sus actividades físicas de los adultos	79%
de los niños	68%
Ausentismo escolar	58%
Ausentismo laboral	31%



Asma: conceptos actuales



Asma de difícil manejo

Severidad del asma

Asma mal controlada

Asma de Difícil Control (ADC)

Asma: clasificación en función de severidad

1995

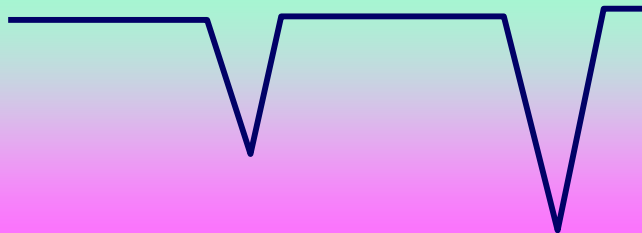
**Episódica o
intermitente**

**Persistente o
crónica**

Asintomático

Sintomático

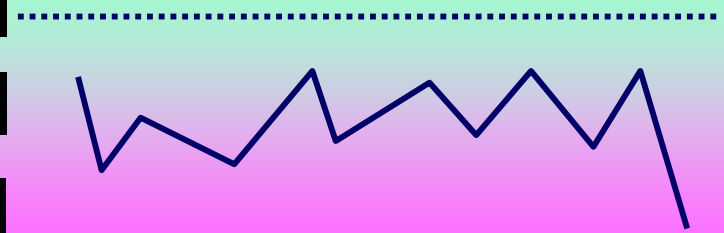
Exacerbac.



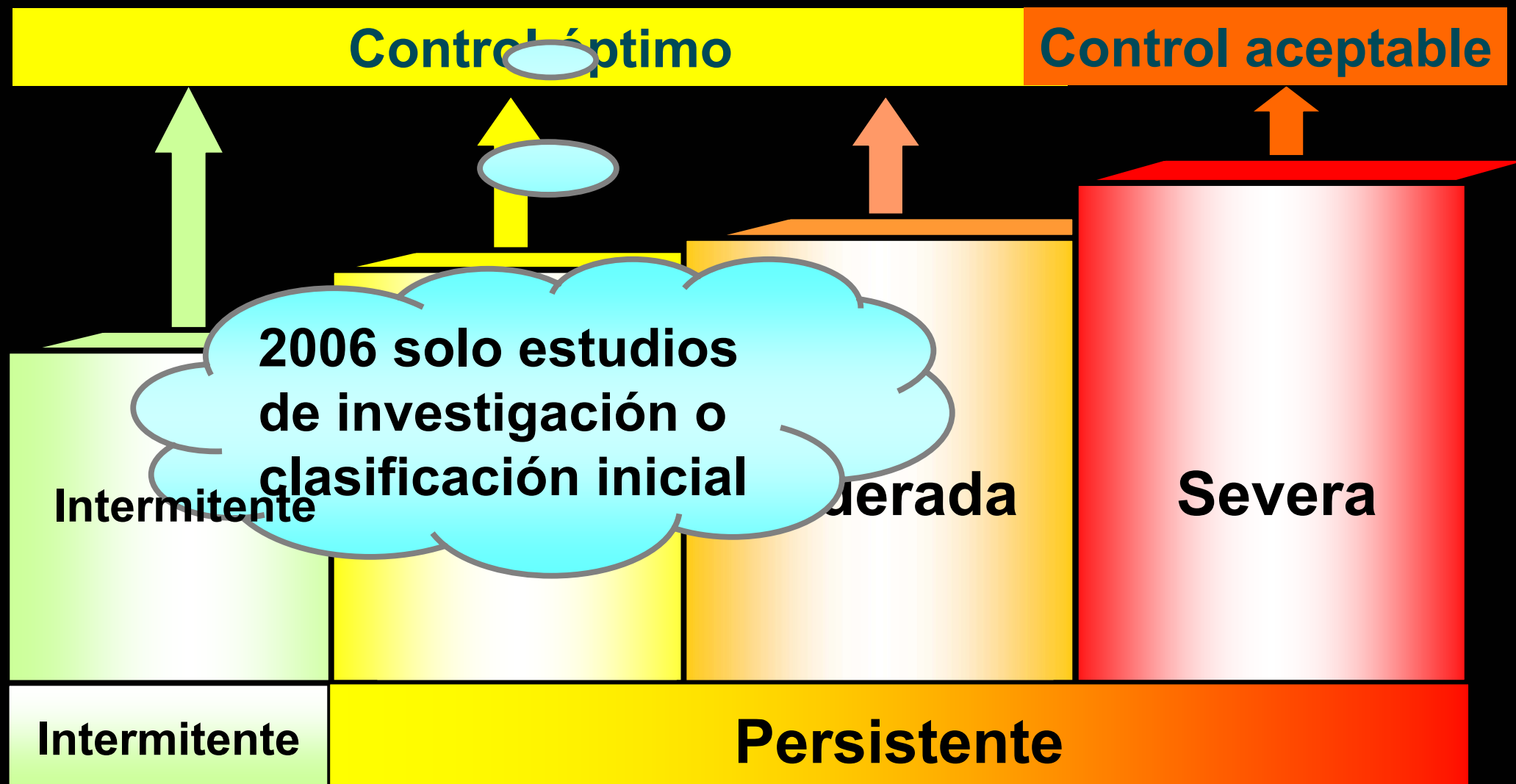
Asintomático

Sintomático

Exacerbac.



GINA 2005: Clasificación según severidad



Asma: clasificación

Severidad

versus

Grado de Control

Asma: ¿cuando y como clasificar según severidad?



Clasificar la severidad antes de iniciar tratamiento un preventivo



En función del Nº y dosis de fármacos requeridos para mantener el control

Monitoreo del control:



Evaluaciones periódicas



Ajustes necesarios para mantener el control

Campos que conforman y determinan el grado de control

GEMA 2009

Control del asma

Alcanzar
Control Actual

Reducir
Riesgos a Futuro

Definido por:

→ Síntomas

→ Med. rescate

→ Actividad diaria

→ Función pulmonar

→ Empeoramiento- Inestabilidad

→ Exacerbaciones

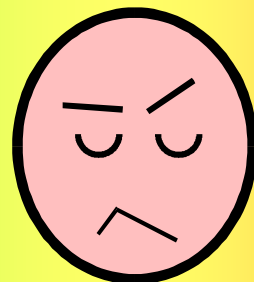
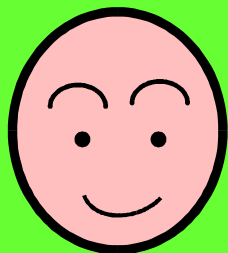
→ Ef. adversos medicación

→ Pérdida de la Func. pulmonar

Grado de control

Síntomas diarios
Limitación en actividades
Sínt. nocturnos, despertares
Medicación de rescate
Func. Pulmonar (PEF o FEV1)
Exacerbación

Controlado Parcial^{te} Controlado No Controlado

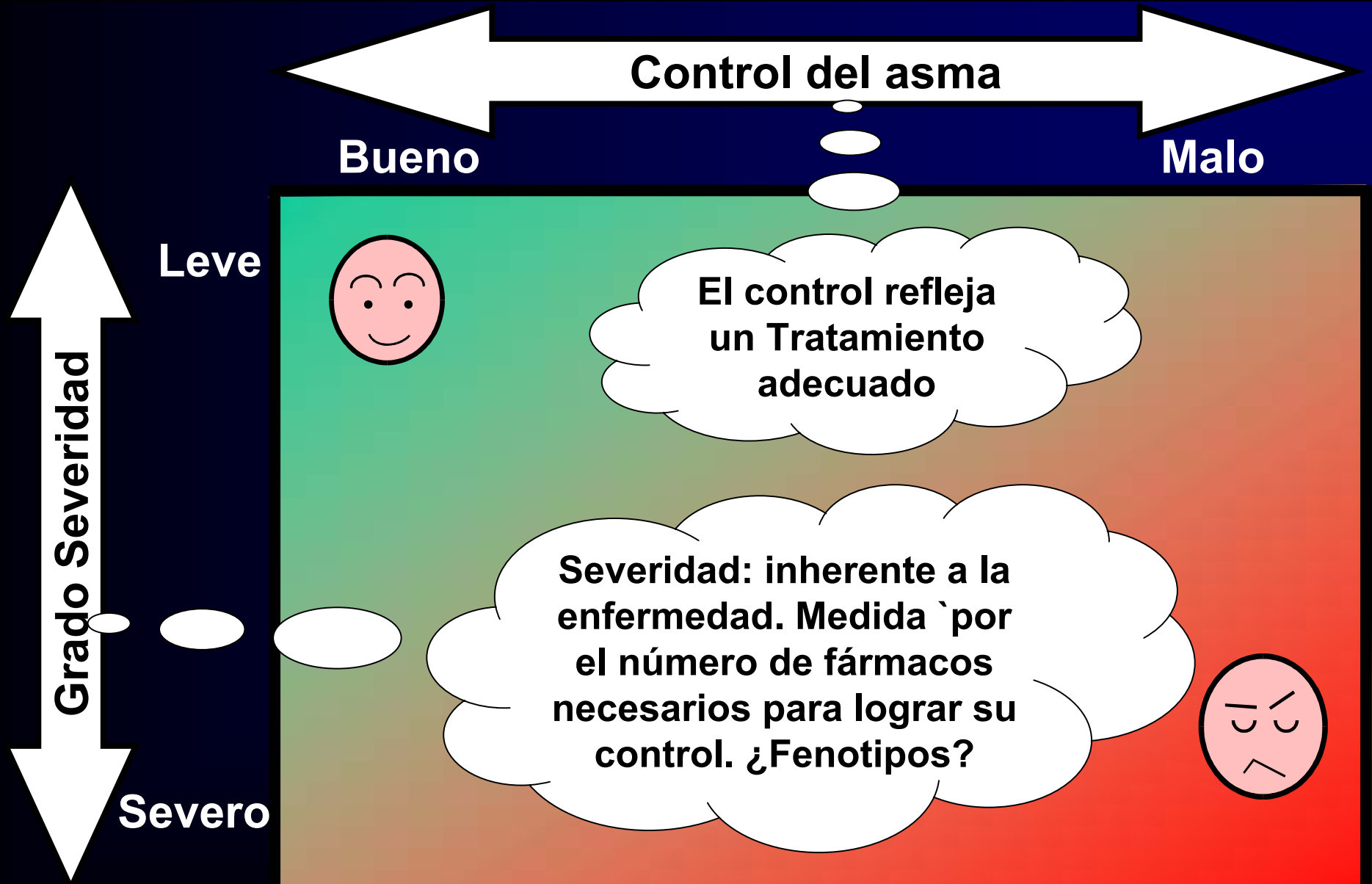


Evaluar dar la menor cantidad de medicación posible

Adaptar el plan de Ttto para lograr mejor control

Incrementar hasta lograr el control

Control versus severidad... dos conceptos distintos...



Asma de difícil control (ADC): múltiples definiciones

- ➔ **Conceptos incluidos en definiciones de ADC :**
 - ➔ **Síntomas crónicos**
 - ➔ **Exacerbaciones episódicas**
 - ➔ **Obstrucción persistente o variable**
 - ➔ **Necesidad permanente de agonistas β_2**
 - ➔ **CTC inh. dosis recomendadas o altas**
 - ➔ **No respuesta adecuada al Ttto habitual**



Asma de difícil control (ADC): múltiples definiciones

- ➔ **Pacientes difíciles de controlar a pesar de:**
 - ➔ **Diagnóstico de asma confirmado**
 - ➔ **Diag. Dif. analizados y tratados**
 - ➔ **Comorbilidades identificadas**
 - ➔ **Factores agravantes**

Drugs
of
Today
Today

CONSENSO LATINOAMERICANO
SOBRE EL ASMA DE DIFÍCIL CONTROL
Actualización 2008

Asma de difícil control (ADC): múltiples definiciones

- ➔ **Pacientes difíciles de controlar a pesar de:**
 - ➔ **Correctas estrategias de seguimiento**
 - ➔ **Esquema farmacológico adecuado**
 - ➔ **Evidencias de cumplimiento**
 - ➔ **Periodo de observación de al menos 6 meses por un especialista**
 - ➔ **Prueba de Ttto con esteroides orales (?)**

Practall: Asma persistente severa de difícil control (ADC)

Bacharier L et al. Allergy 2008 63:5-34

- ➔ **Derivación mandatoria a especialista**
- ➔ **Dosis altas de CTCinh. son preferibles a uso regular de CTC orales**
- ➔ **Esquema de triple medicación (CTCinh + Anti-LCT + β_2 AP) previo a indicación de CTC orales regulares**
- ➔ **Reducción gradual al lograr adecuado control**
- ➔ **Anti-IgE actualmente aprobada para \geq de 6 años**
- ➔ **ADC: < frecuente en pediatría, diferenciar con asma mal controlada**

Asma de Difícil Control

**Herramientas
para su
evaluación**

Nombre y apellido del paciente: _____

hole placement is FPO

Fecha de hoy: _____

Prueba de control del asma de la infancia para niños/as de 4 a 11 años

Esta prueba le dará un puntaje que puede ayudar al médico a evaluar si el tratamiento para el asma de su niño/a está funcionando o si puede ser el momento adecuado para cambiarlo.

Cómo contestar la prueba de control del asma de la infancia

Paso 1 Deje que su niño/a conteste las primeras cuatro preguntas (de la 1 a la 4). Si su niño/a necesita ayuda para leer o entender alguna pregunta, usted puede ayudar pero deje que él/ella sea quien elija la respuesta. Conteste usted las tres preguntas restantes (de la 5 a la 7) y no permita que las respuestas de su niño/a afecten sus respuestas. No hay respuestas correctas o incorrectas.

Paso 2 Escriba el número de cada respuesta en el cuadrado de puntaje que se encuentra a la derecha de cada pregunta.

Paso 3 Sume cada uno de los puntajes de los cuadrillos para obtener el total.





Paso 4 Ensene la prueba a su médico para hablar sobre el puntaje total de su niño/a.

Deje que su niño/a conteste estas preguntas.

1. ¿Cómo está tu asma hoy?

 0 Muy mala	 1 Mala	 2 Buena	 3 Muy buena
--	--	---	---

2. ¿Qué tan problemática es tu asma cuando corres, haces ejercicio o practicas algún deporte?

 0 Es un problema grande, no puedo hacer lo que quiero hacer.	 1 Es un problema y no me siento bien.	 2 Es un problema pequeño pero está bien.	 3 No es un problema.
--	---	--	--

3. ¿Tienes tos debido a tu asma?

 0 Sí, siempre.	 1 Sí, la mayoría del tiempo.	 2 Sí, algo del tiempo.	 3 No, nunca.
--	--	--	--

4. ¿Te despiertas durante la noche debido a tu asma?

 0 Sí, siempre.	 1 Sí, la mayoría del tiempo.	 2 Sí, algo del tiempo.	 3 No, nunca.
--	--	--	--

Por favor conteste usted las siguientes preguntas.

5. Durante las últimas 4 semanas, ¿cuántos días tuvo su niño/a síntomas de asma durante el día?

5 Nunca	4 De 1 a 3 días	3 De 4 a 10 días	2 De 11 a 18 días	1 De 19 a 24 días	0 Todos los días
------------	--------------------	---------------------	----------------------	----------------------	---------------------

6. Durante las últimas 4 semanas, ¿cuántos días tuvo su niño/a respiración sibilante (un silbido en el pecho) durante el día debido al asma?

5 Nunca	4 De 1 a 3 días	3 De 4 a 10 días	2 De 11 a 18 días	1 De 19 a 24 días	0 Todos los días
------------	--------------------	---------------------	----------------------	----------------------	---------------------

7. Durante las últimas 4 semanas, ¿cuántos días se despertó su niño/a durante la noche debido al asma?

5 Nunca	4 De 1 a 3 días	3 De 4 a 10 días	2 De 11 a 18 días	1 De 19 a 24 días	0 Todos los días
------------	--------------------	---------------------	----------------------	----------------------	---------------------

19 o menos

Si el puntaje de su niño/a es 19 o menos, puede ser una señal de que el asma de su niño/a no está tan bien controlada como podría estar. Sin importar el resultado, lleve esta prueba a su médico para hablar sobre los resultados de su niño/a.

PUNTAJE

TOTAL

¿Como poder medir el grado de control?

Puntaje:

Máximo: 30

Mínimo: 5

Interpretación:

 ≥ 20 Control adecuado

 ≤ 19 No controlada

Marcadores de la inflamación: como medirla?

Directos:

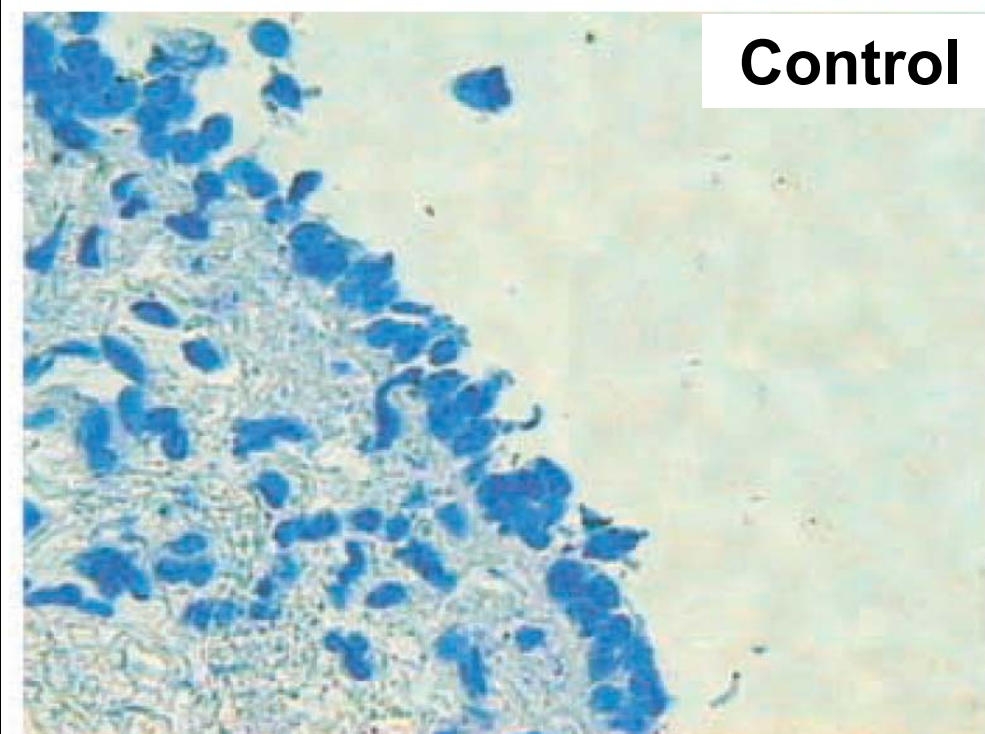
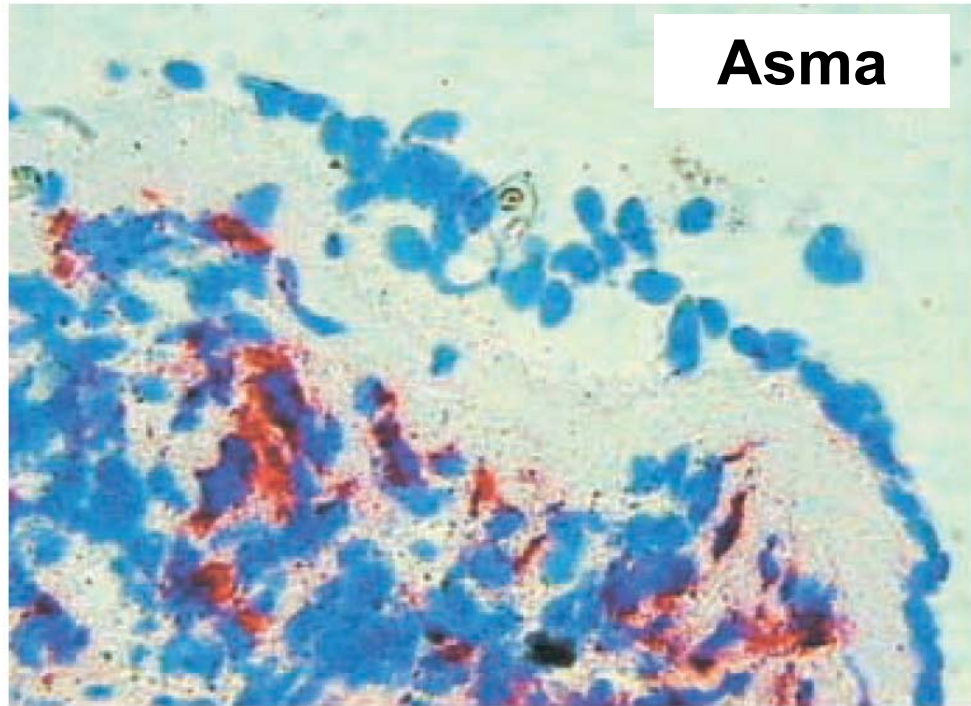
- ➔ Biopsia
- ➔ Lavado bronco-alveolar (BAL)
- ➔ Esputo inducido

Otros:

- ➔ FeNO: NO exhalado ppb
- ➔ Otros marcadores inflamación

Inflamación de las vías aéreas en asma pediátrica

Barbato a et al Am J Respir Crit Care Med 168. pp 798–803, 2003

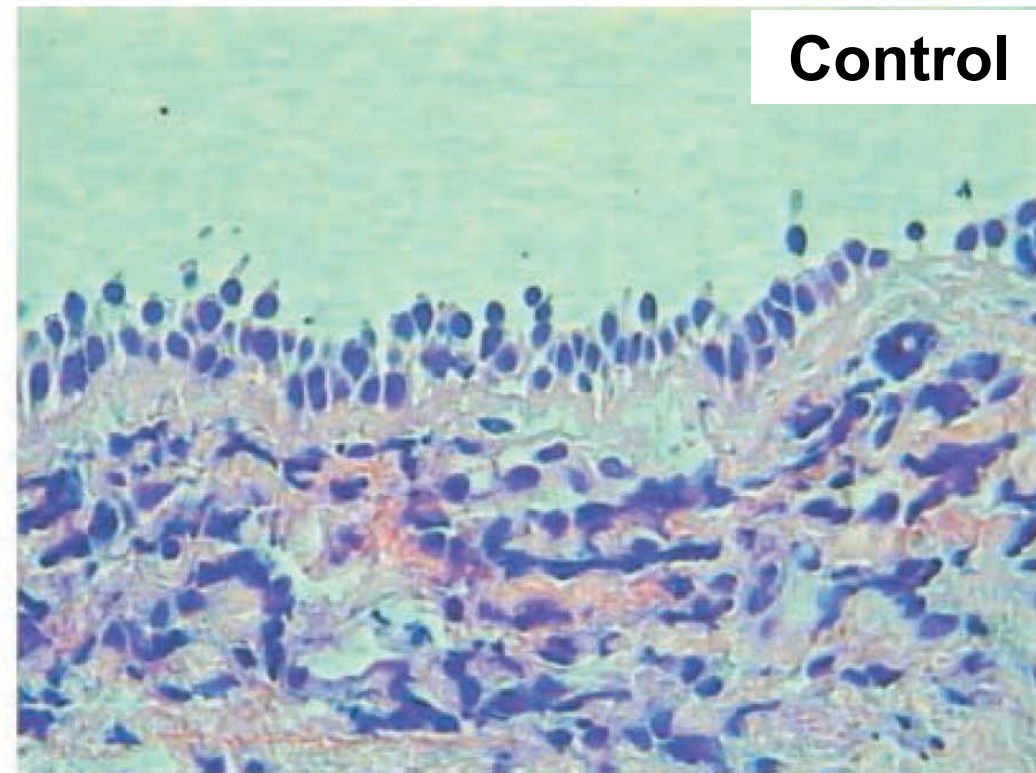
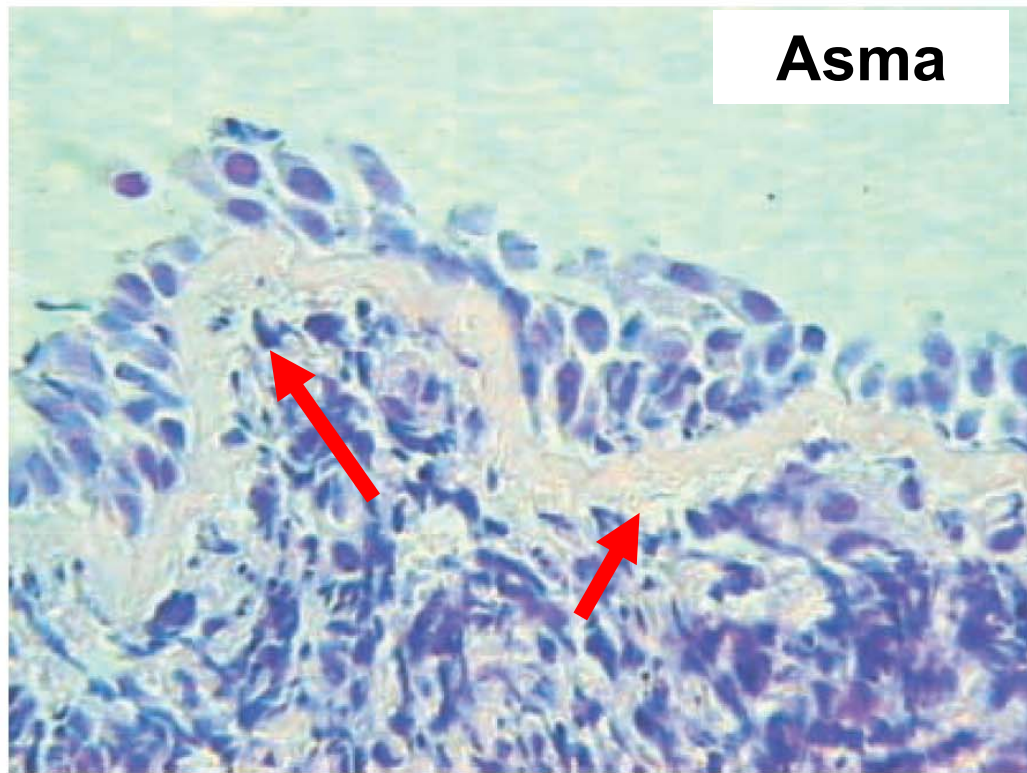


Biopsias bronquiales niños con y sin asma que muestran el incremento del número de eosinófilos infiltrando el sub-epitelio

Ac Antimonoclonal Anti-EG-2 (en rojo) Aumento x 630

Inflamación de las vías aéreas en asma pediátrica

Barbato a et al Am J Respir Crit Care Med 168. pp 798–803, 2003



Biopsias bronquiales en niños con y sin asma que muestran engrosamiento de membrana basal

Hematoxilina–eosina aumento x 630

Inflamometría

FeNO

➔ Medida sensible de la inflamación de las vías aéreas

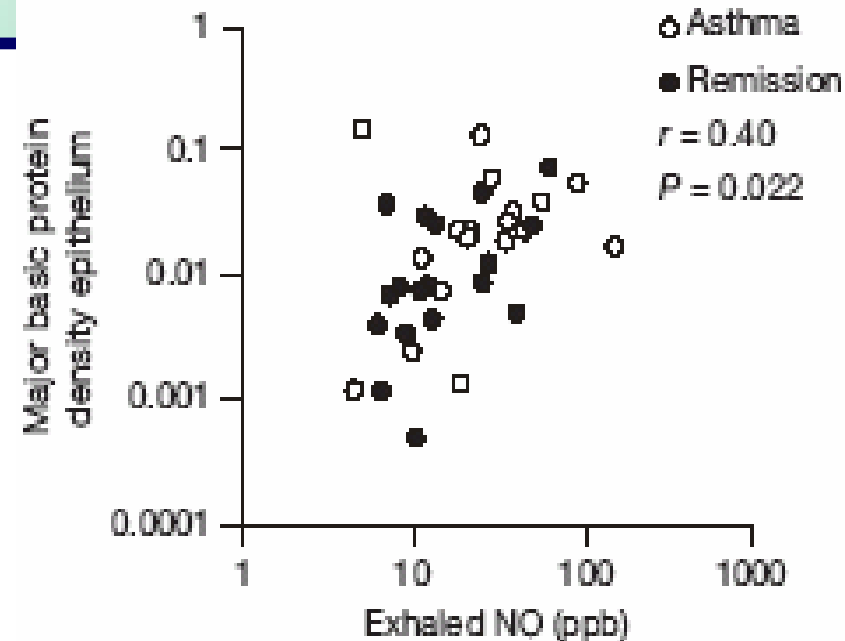
Correlación con:

➔ Inflamación bronquial

➔ Biopsias

➔ B.A.L.

➔ H.R.B.



Medición de la fracción de óxido nítrico exhalado (FeNO)



ATS/ERS eNO guidelines

(AJRCCM 2005 171:912-30)

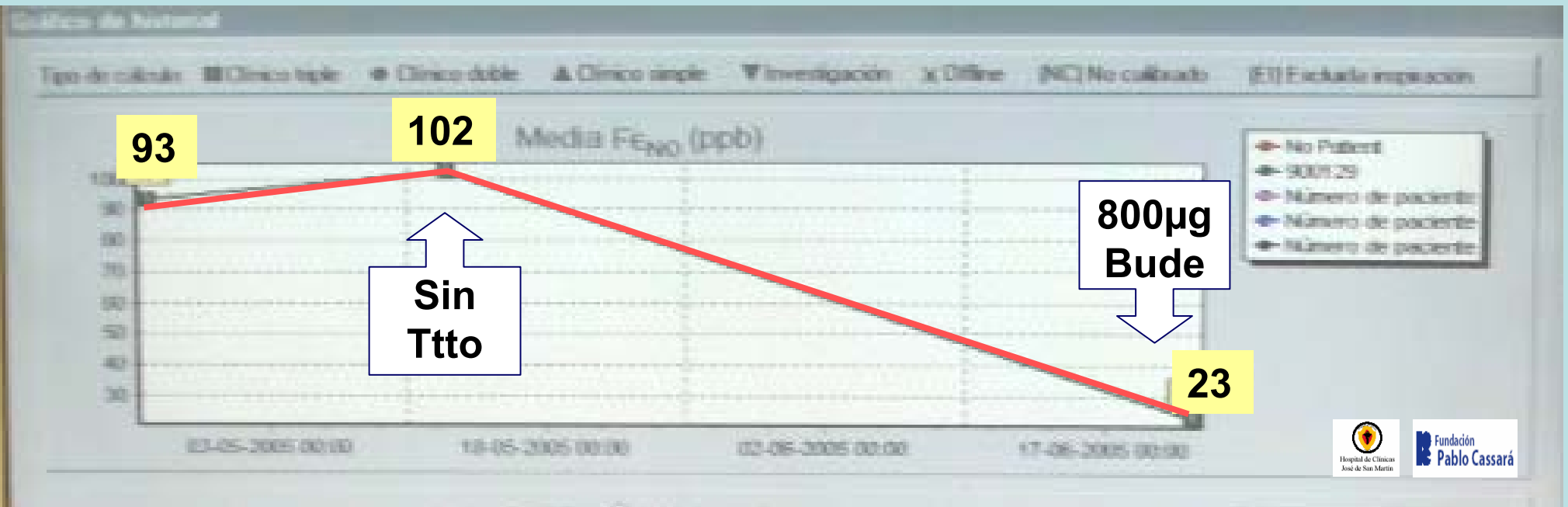
Valores Normales:

Adultos sanos: 10-20 ppb

Niños sanos: 5-15 ppb

97% adultos sanos: < 35 ppb

97% niños sanos: < 25 ppb

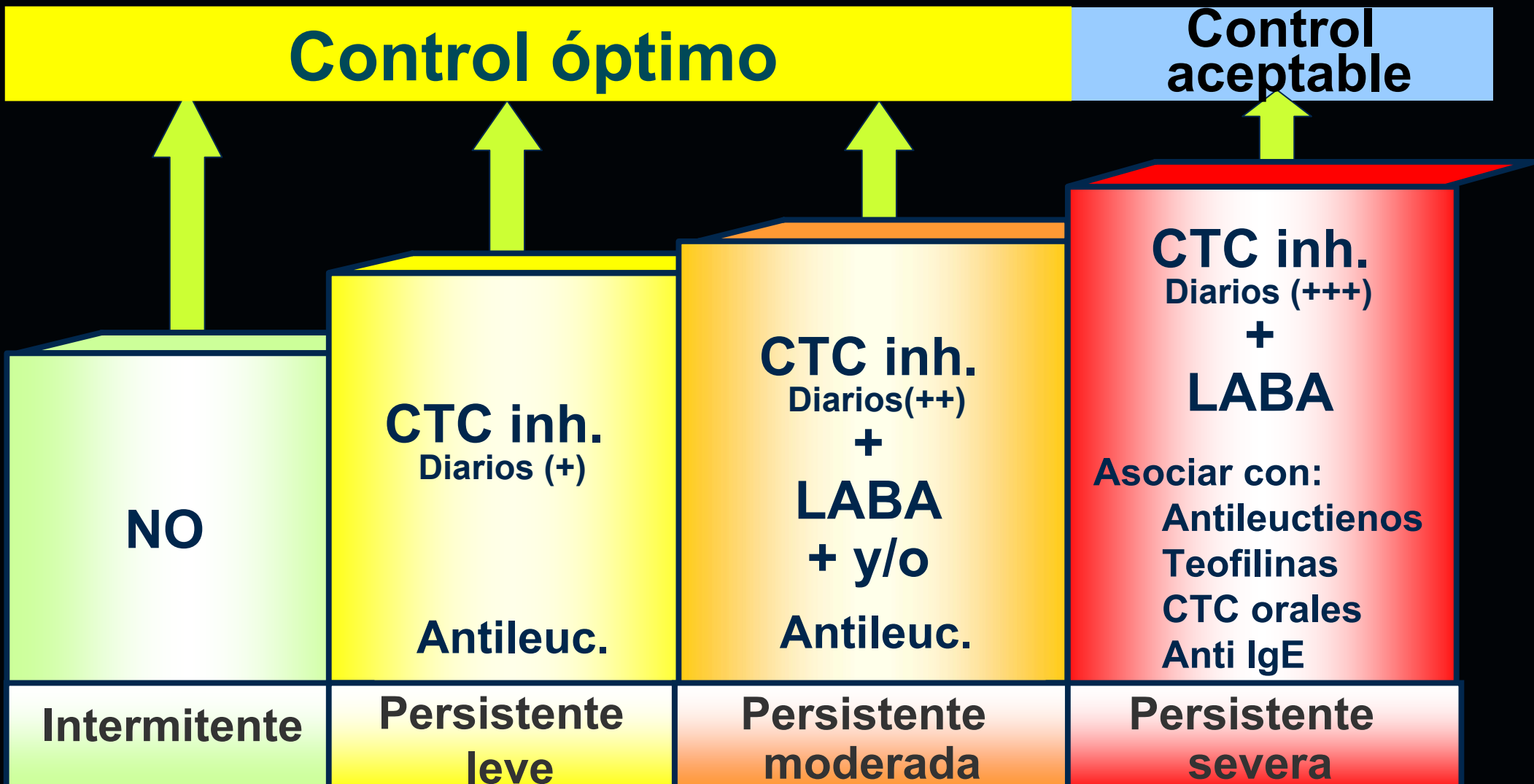


Asma de Difícil Control

**Aspectos
terapéuticos**

GINA 2005: Estrategia del Tratamiento Preventivo

GINA 2009: Clasificación Inicial y Estudios Investigación





Nivel de Control	Estrategia terapéutica
Controlado	Mantener Plan lo más bajo posible
Parcialmente controlado	Adaptar plan para lograr control
No Controlado	Incrementar hasta lograr control
Exacerbación	Tratar la exacerbación

Reducir

Incrementar

Niveles de tratamiento

STEP

STEP

STEP

STEP

STEP

1

2

3

4

5

Niveles de tratamiento

STEP

STEP

STEP

STEP

STEP

1

2

3

4

5

Educación y Control ambiental

β 2 acc. corta a demanda

Seleccionar 1 opción

Agregar 1 o más

**No Tto.
Preventivo**

CTCinh

Anti Leuc

**Tratamiento
Adicional o
Combinado**

Niveles de tratamiento

STEP

1

STEP

2

STEP

3

STEP

4

STEP

5

Educación y Control ambiental

β 2 acc. corta a demanda

Seleccionar 1 opción

Agregar 1 o más

**No Tto.
Preventivo**

CTCinh

Anti Leuc

Dos o mas drogas:

✓ **CTC inh**

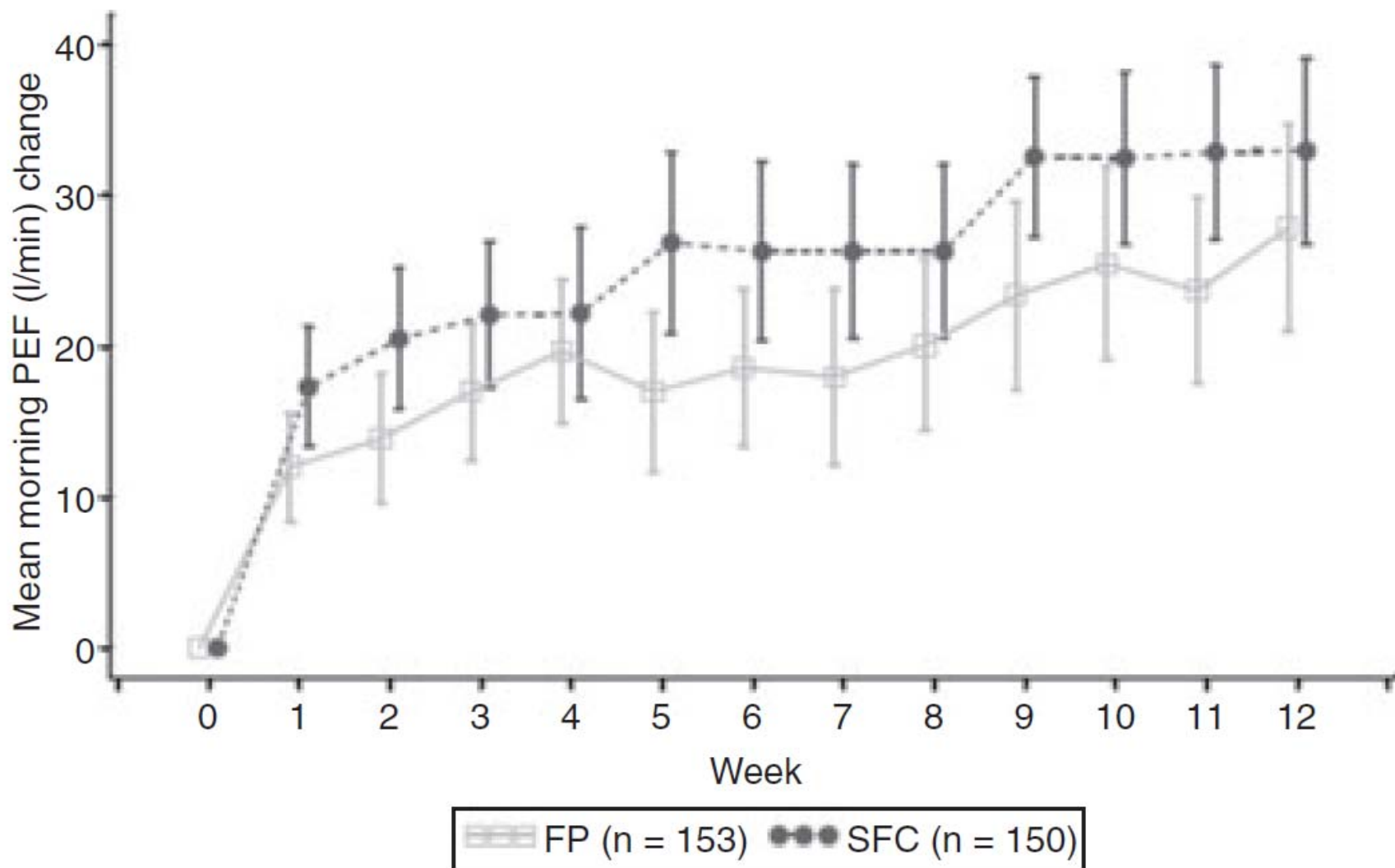
✓ **Dosis baja, media o alta**

✓ **Montelukast y/o LABA**

✓ **Anti IgE**

Asoc. Salmeterol/Fluticasona vs. doble dosis de Fluticasona en la función pulmonar y control del asma pediátrica

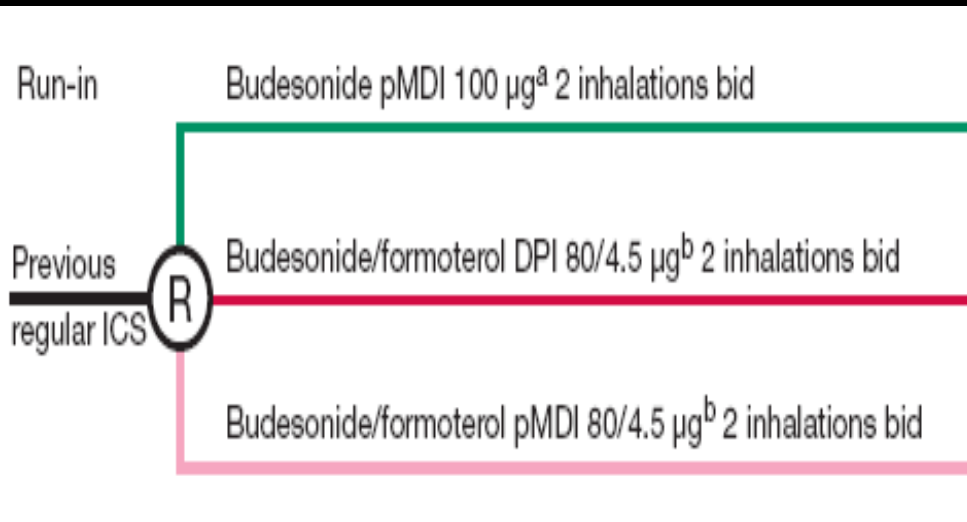
De Blic J
Pediatr Allergy
Immunol 2009;
20: 763–771



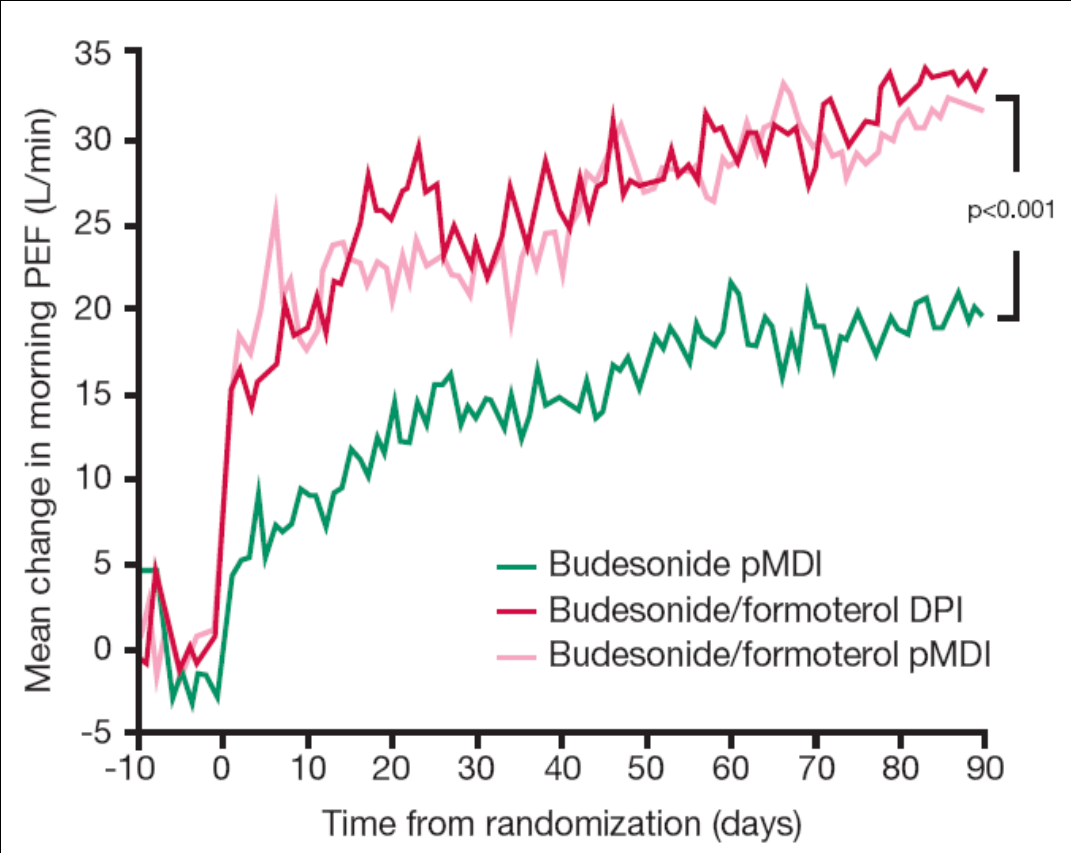
Efficacy and safety of a new pressurised metered-dose inhaler formulation of budesonide/formoterol in children with asthma: A superiority and therapeutic equivalence study

Alyn H. Morice^{a,*}, Stefan Peterson^b, Ola Beckman^b, Zuzana Kukova^c

A.H. Morice et al. Pulmonary Pharmacology & Therapeutics 21 (2008) 152–159



12 semanas
n=622 -- 6 -11 años



Estudio MARS: Cambios en el score de ACQ en subgrupos con o sin RA pre y post administración de montelukast

Korn D et al 2009

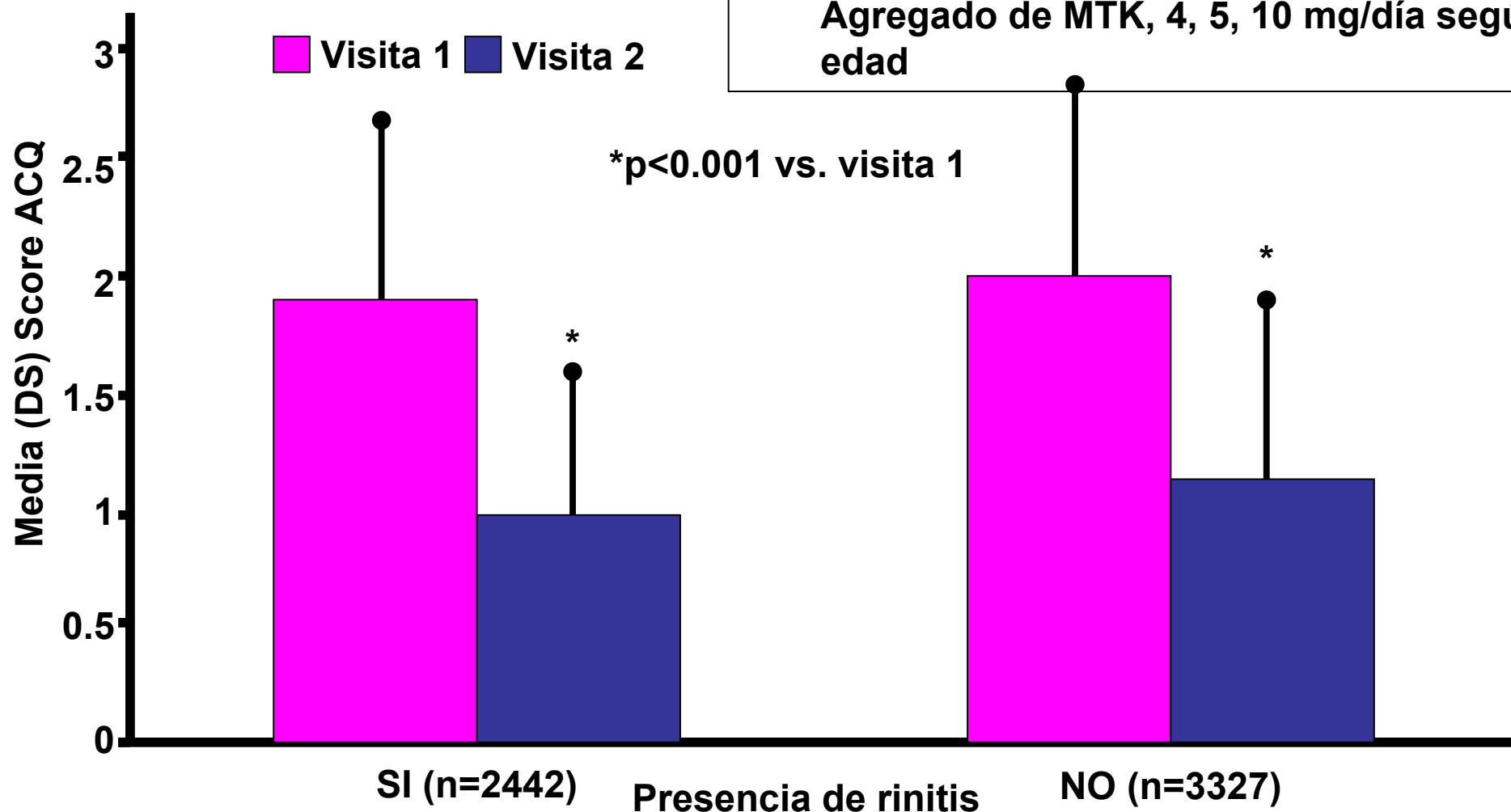
Curr Med Res Opin 25:489–97.

Estudio abierto vida real - Bélgica n:

5779

AB no controlada con Ttto CTCi + LABA

Agregado de MTK, 4, 5, 10 mg/día según edad



Niveles de tratamiento

STEP

STEP

STEP

STEP

STEP

1

2

3

4

5

Mayores de 5 años y adultos

Educación y Control ambiental β 2 acc. corta a demanda

Seleccionar 1 opción

Agregar 1 o más

No Tto.

Preventivo

CTi*

AL

Niveles de tratamiento

STEP

STEP

STEP

STEP

STEP

1

2

3

4

5

Mayores de 5 años y adultos

Educación y Control ambiental β 2 acc. corta a demanda

Seleccionar 1 opción

Agregar 1 o más

No Tto.
Preventivo

CTi*

CTi*
+ LABA

CTi**o***
+ LABA

CT oral

AL

CTi**o***

+ y/o AL

Anti-IgE

CTi*+AL

+ y/o Teof

CTi*+Teof



Asthma Management Approach Based on Control for Children 5 Years and Younger May 2009

Tratamiento no farmacológico: Educación y Control Ambiental
 β_2 -agonistas de acción rápida siempre a demanda

Opciones de tratamiento farmacológico preventivo o controlador

Controlada

Seguir con β_2 -agonists de acción corta a demanda

Parcialmente Controlada

Dosis baja de CTC inh.

Antileucotrieno

No controlada (Con CTCinh)

Duplicar dosis de CTCinh.

Dosis Baja de CTCinh. + Antileucotrieno

CTC orales solo en caso de exacerbación severa. Líneas superiores consideradas como preferibles

Review article

Diagnosis and treatment of asthma in childhood: a PRACTALL consensus report

Bacharier L Allergy 2008 63:5-34

L. B. Bacharier¹, A. Boner²,
K.-H. Carlsen³, P. A. Eigenmann⁴,
T. Frischer⁵, M. Götz⁶, P. J. Helms⁷,
J. Hunt⁸, A. Liu⁹, N. Papadopoulos¹⁰,
T. Platts-Mills¹¹, P. Pohunek¹²,
F. E. R. Simons¹³, E. Valovirta¹⁴,
U. Wahn¹⁵, J. Wildhaber¹⁶, The
European Pediatric Asthma Group*

***The PRACTALL program is supported by an unrestricted educational grant from Merck Co. Inc.
Under the auspices of Charit University of Berlin*

Asma: Tratamiento preventivo farmacológico niños ≤ 2 años

Tratamiento inicial

CTC_{inh} d/ baja o Anti-LCT

Anti-LCT útiles
atopía concomitante

Control inadecuado

CTC_{inh} d/media

Anti-LTC + CTC_{inh} d/ baja

Control inadecuado

CTC_{inh} d/alta

Anti-LTC + CTC_{inh}

Ba AP + CTC_{inh}

Control inadecuado

Otras opciones

Evaluar cumplimiento,
control ambiental,
técnica inhalatoria,
diagnóstico...
Consulta especialista

GEMA

GUÍA ESPAÑOLA PARA EL MANEJO DEL ASMA



2009

Sociedad Española
de Alergología
e Inmunología Clínica
(SEAIIC)

Sociedad Española
de Neumología
y Cirugía Torácica
(SEPAR)

Sociedad Española
de Otorrinolaringología
y Patología Cervico-
facial
(SEORL-PCF)

Sociedad Española
de Medicina de Familia
y Comunitaria
(semFYC)

Sociedad Española
de Médicos
de Atención Primaria
(SEMERGEN)

Sociedad Española
de Médicos Generales
y de Familia
(SEMGC)

Sociedad de Respiratorio
de Atención Primaria
(GRAP)

Sociedad Española
de Inmunología Clínica
y Alergia Pediátrica
(SEICAP)

Sociedad Española
de Neumología
Pediátrica
(SENP)

Foro Español
de Pacientes

Con el apoyo
metodológico del
Centro Cochrane
Iberoamericano

Tabla 5.3 Tratamiento escalonado del asma en función del nivel de control en el niño mayor de 3 años

		Tratamiento escalonado	Medicación de control	Medicación de rescate
Grado de control	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 + A β_2 AAL o GCI dosis baja + ARLT	
	Control ambiental	4	GCI dosis medias + A β_2 AAL o GCI dosis medias + ARLT	
		5	GCI dosis altas + A β_2 AAL Si no control añadir: ARLT, teofilina	
		6	GC oral Omalizumab	

GCI: glucocorticoides inhalados; ARLT: antileucotrienos; A β_2 AAL: agonista β_2 adrenérgico de larga duración; GC: glucocorticoide.

Tabla 5.2 Tratamiento escalonado del asma en función del nivel de control en el niño menor de 3 años

	Tratamiento escalonado	Medicación de control	Medicación de rescate
Evaluación del cumplimiento y técnica inhalatoria	1	Sin medicación de control	Broncodilatador de acción rápida a demanda
	2	GCI dosis baja o ARLT	
	3	GCI dosis medias o GCI dosis baja + ARLT	
	4	GCI dosis medias + ARLT	
Control ambiental	5	GCI dosis altas + ARLT Si no control añadir: A β_2 AAL*	
	6	GC oral	

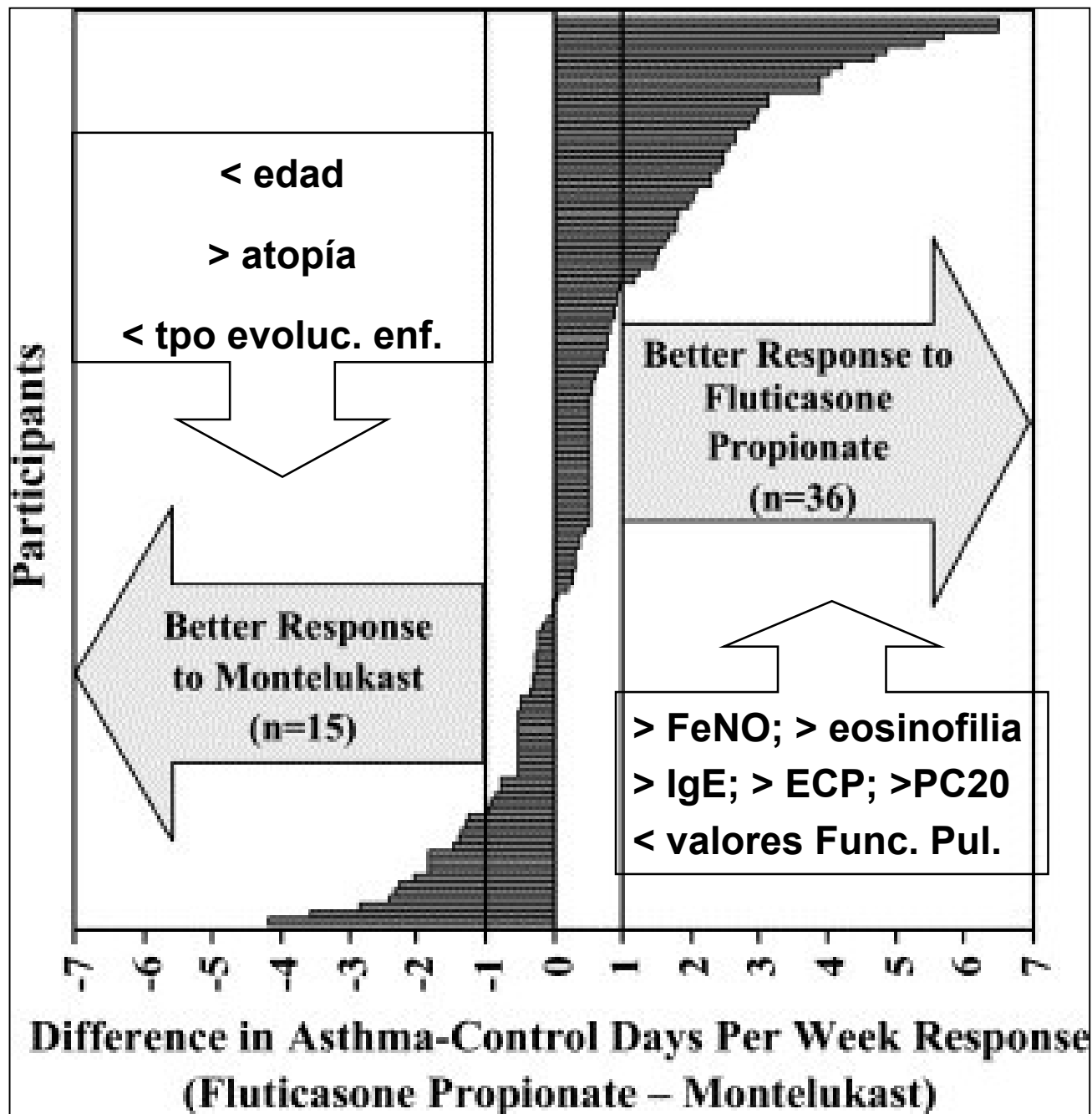
GCI: glucocorticoides inhalados; ARLT: antileucotrienos; A β_2 AAL: agonista β_2 adrenérgico de acción larga; GC: glucocorticoide.

Response profiles to fluticasone and montelukast in mild-to-moderate persistent childhood asthma

JACI - 01-JAN-2006; 117(1): 45-52

Zeiger RS;
Phillips BR;
Martinez FD;
Lemanske RF
Larsen G;
Bacharier LB;
Guilbert TW;
Morgan WJ;
Sorkness CA;

Szeffler SJ;
Schatz M;
Chinchilli VM;
Strunk RC;
Spahn JD;
Bloomberg GR;
Heldt G;
Moss MH;
Taussig LM



The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

N Engl J Med 2010;362:975-85

Step-up Therapy for Children with Uncontrolled Asthma Receiving Inhaled Corticosteroids

Robert F. Lemanske, Jr., M.D., David T. Mauger, Ph.D., Christine A. Sorkness, Pharm.D., Daniel J. Jackson, M.D., Susan J. Boehmer, M.S., Fernando D. Martinez, M.D., Robert C. Strunk, M.D., Stanley J. Szefler, M.D., Robert S. Zeiger, M.D., Ph.D., Leonard B. Bacharier, M.D., Ronina A. Covar, M.D., Theresa W. Guilbert, M.D., Gary Larsen, M.D., Wayne J. Morgan, M.D., Mark H. Moss, M.D., Joseph D. Spahn, M.D., and Lynn M. Taussig, M.D., for the Childhood Asthma Research and Education (CARE) Network of the National Heart, Lung, and Blood Institute

n: 182 niños 6-17 años -- Asma no controlada con 200 µg/día fluticasona

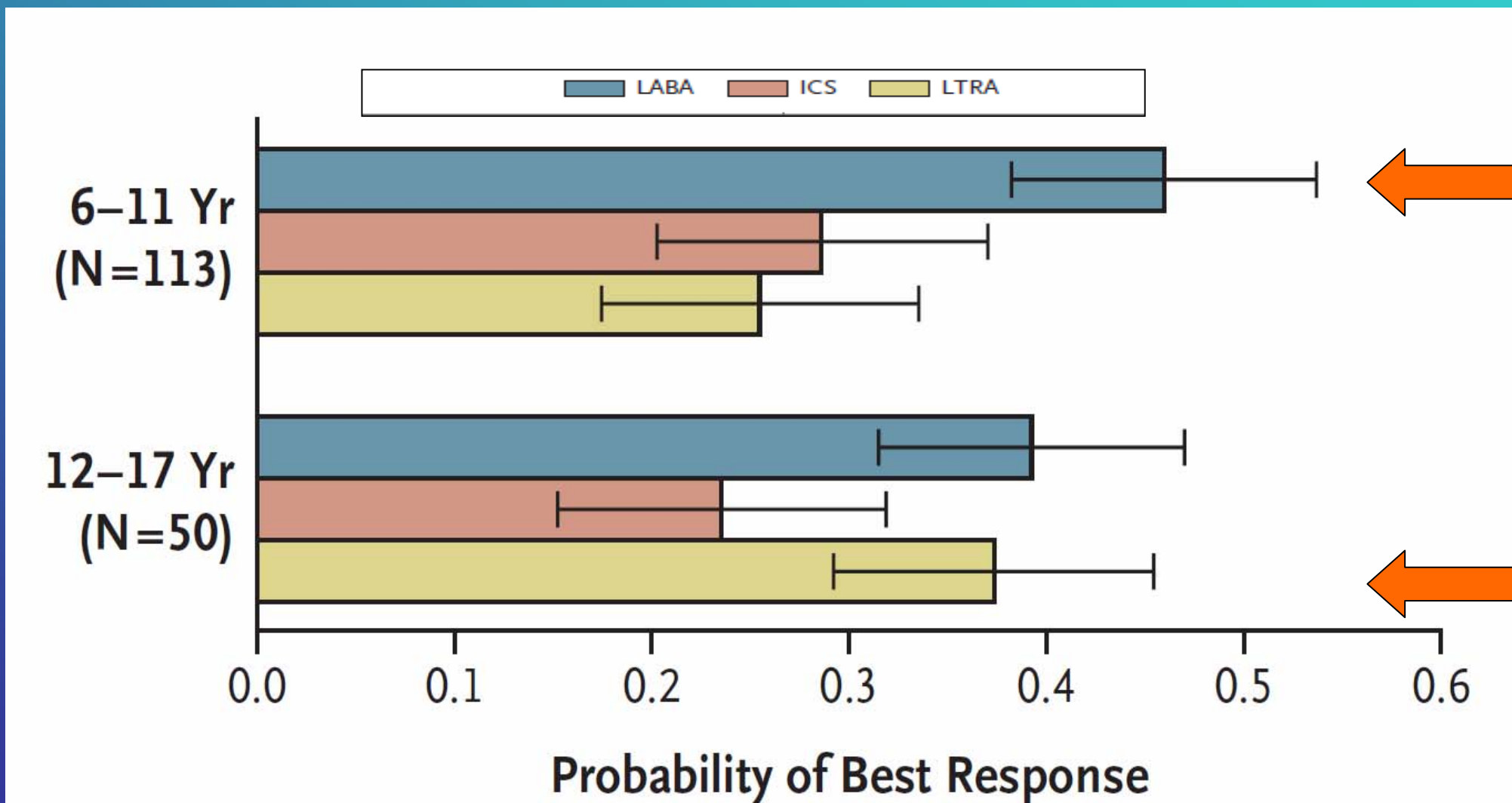
3 modalidades de “step-up”(16 sem. cada uno)

- ✓ Incrementando dosis de flutic. (ICS step-up)
- ✓ Agregando LABA (LABA step-up)
- ✓ Agregando MTK (5-10 mg) (LTRA step-up)

Step-up Therapy for Children with Uncontrolled Asthma Receiving Inhaled Corticosteroids

Lemanske RF et al NEJM 2010; 362:975-85 Network of the NHLBI

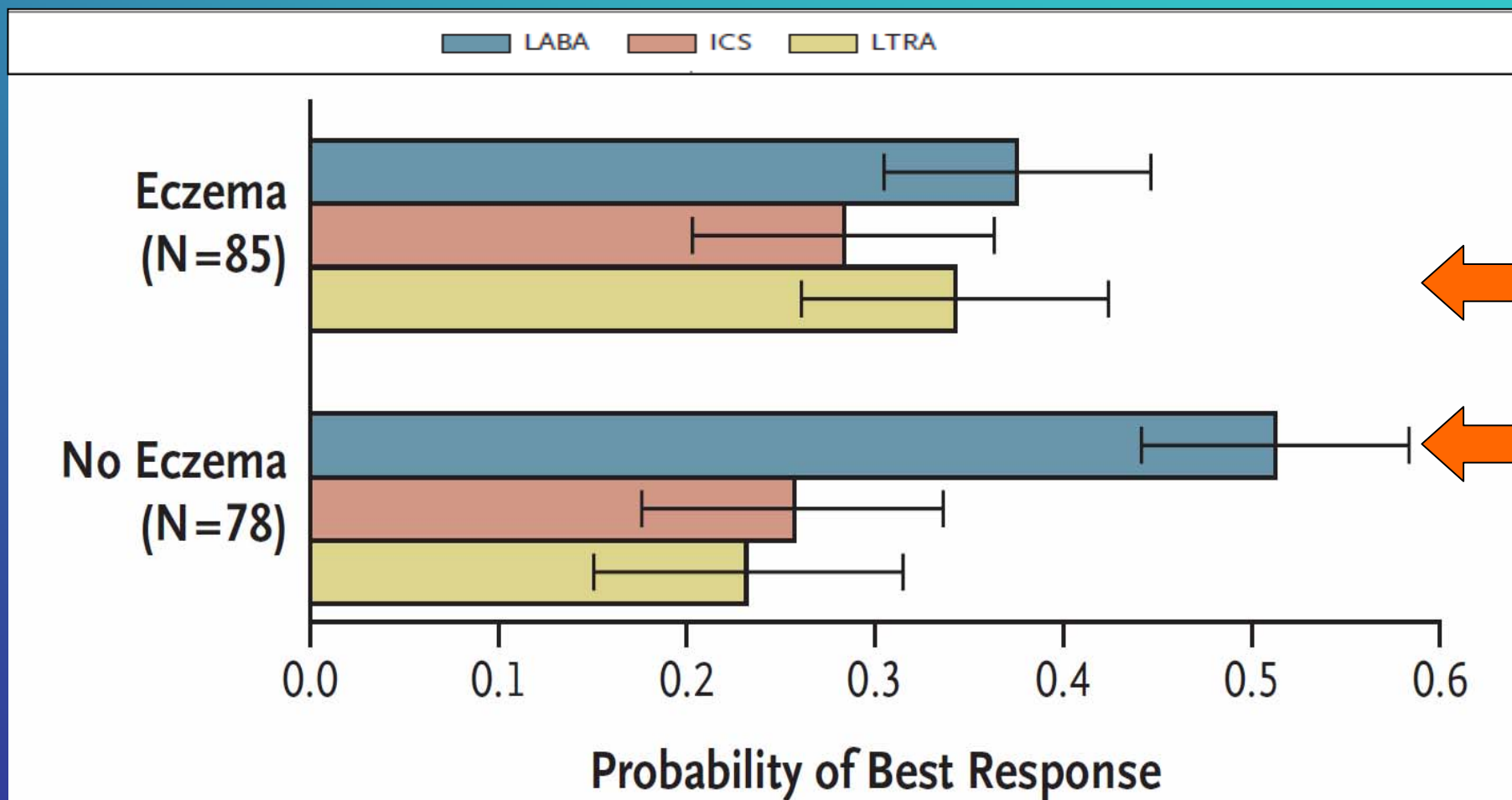
Probabilidad de mejor respuesta en función de la edad



Step-up Therapy for Children with Uncontrolled Asthma Receiving Inhaled Corticosteroids

Lemanske RF et al NEJM 2010; 362:975-85 Network of the NHLBI

Probabilidad de mejor respuesta en función atopía



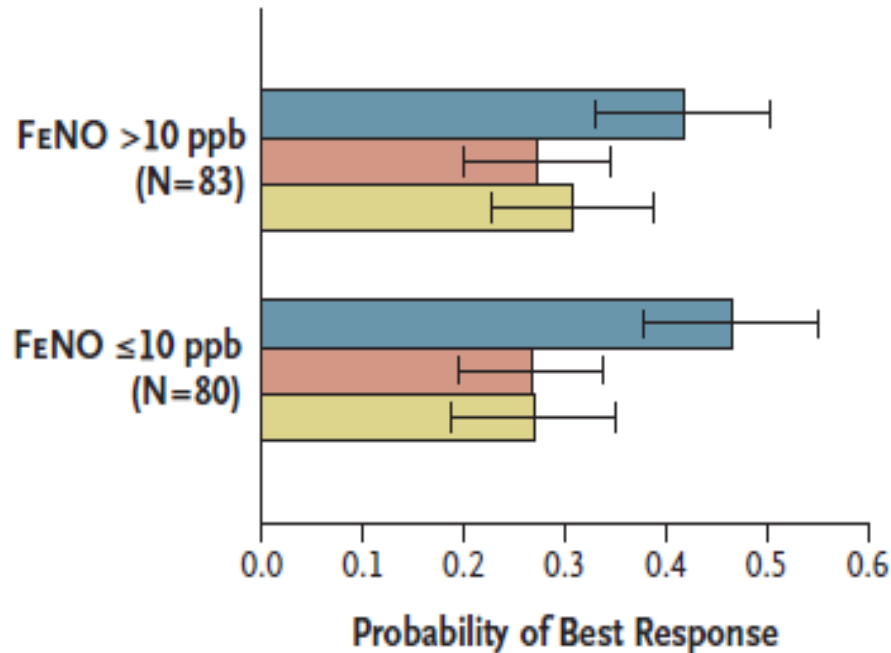
Step-up Therapy for Children with Uncontrolled Asthma Receiving Inhaled Corticosteroids

Lemanske RF et al NEJM 2010; 362:975-85 Network of the NHLBI

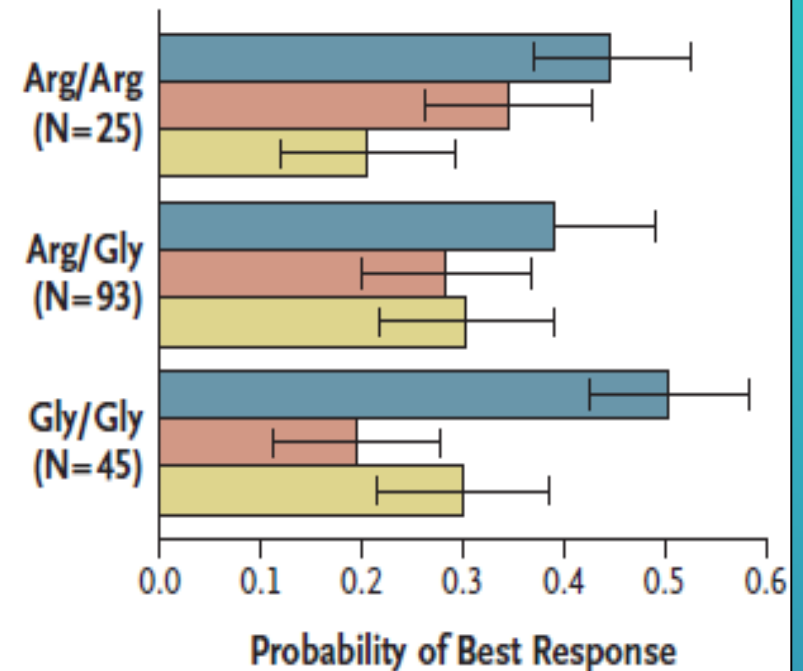
Probabilidad de mejor respuesta en función de FeNO o Genotipo

LABA ICS LTRA

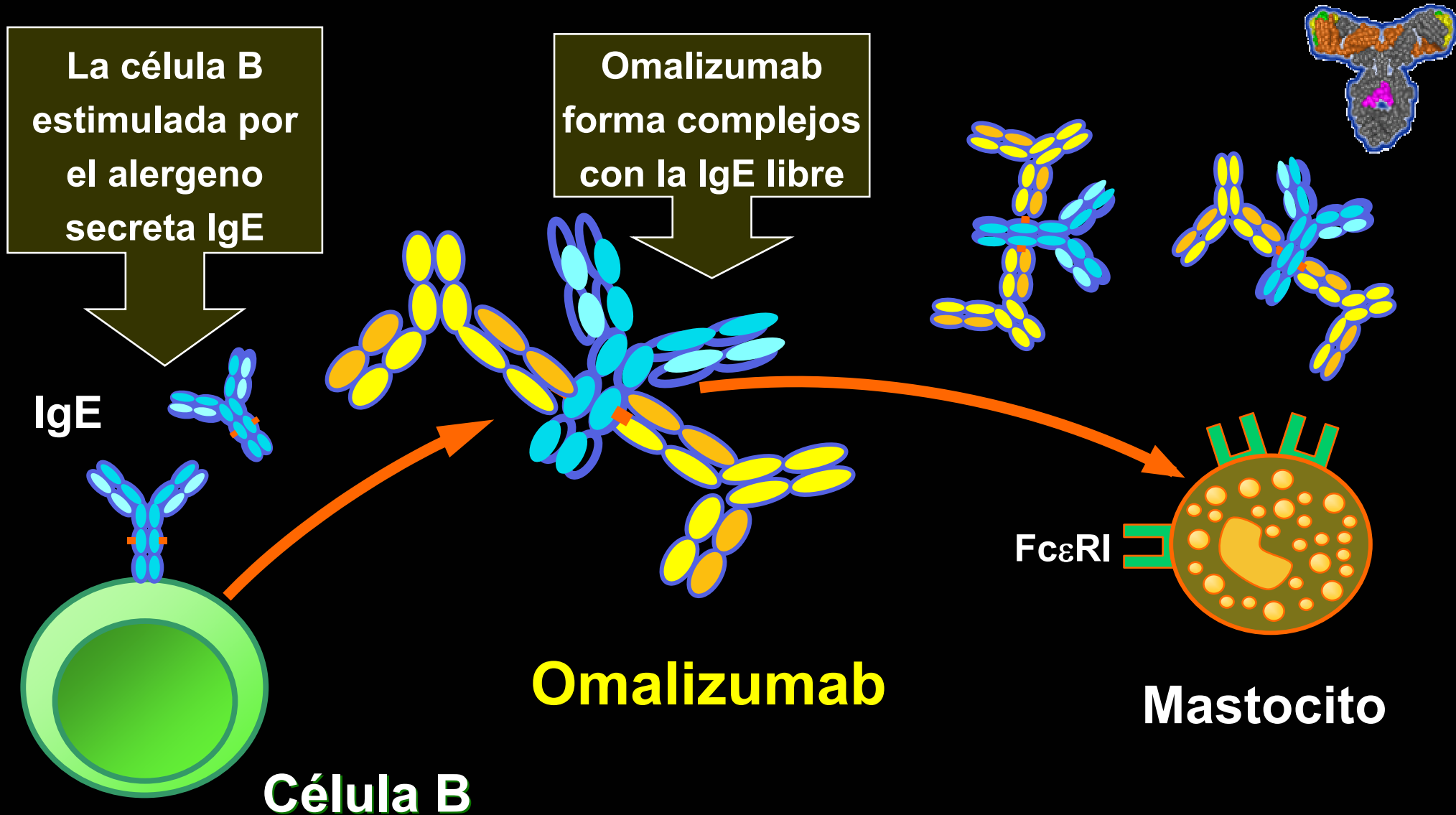
B FeNO



D Genotype



Omalizumab: anticuerpo monoclonal anti IgE



Treatment of Childhood Asthma With Anti-Immunoglobulin E Antibody (Omalizumab)

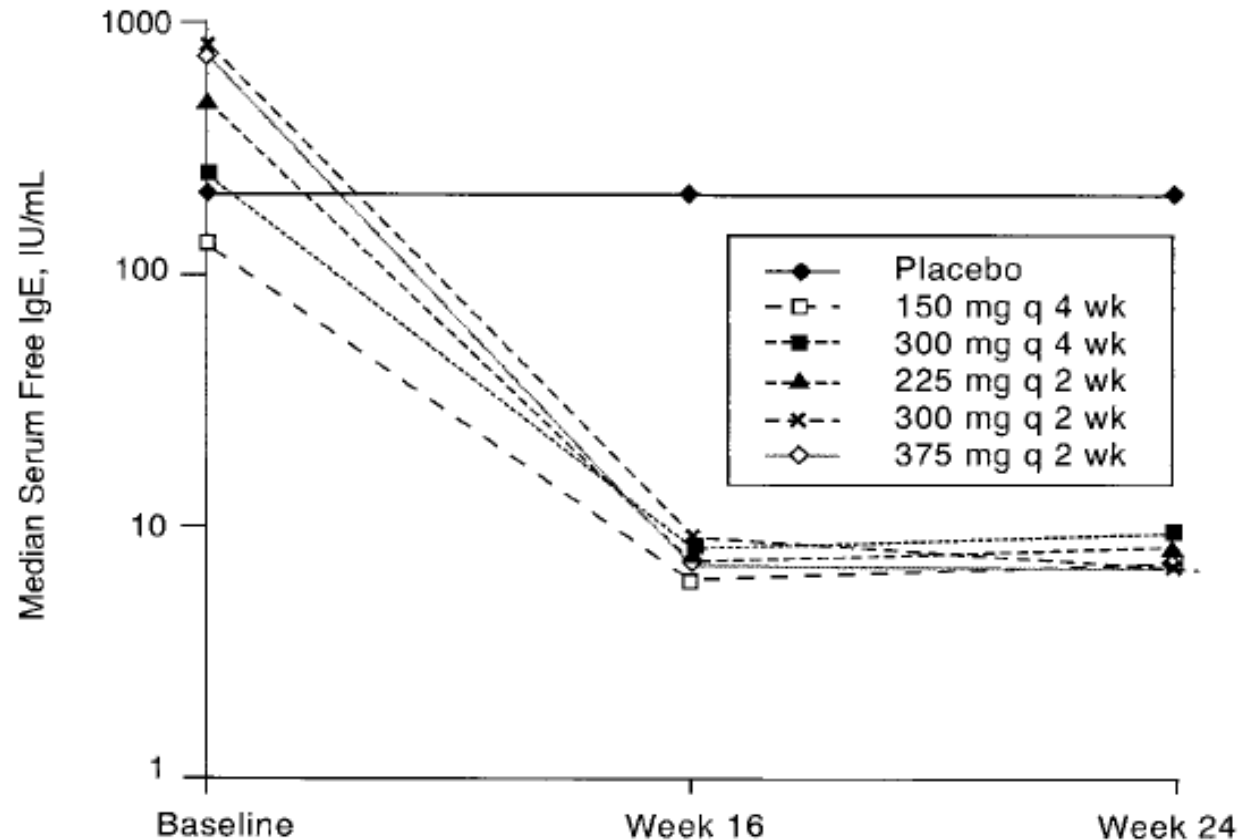
Henry Milgrom, William Berger, Anjuli Nayak, Niroo Gupta, Stephen Pollard, Margaret McAlary, Angel Fowler Taylor and Patricia Rohane

Pediatrics 2001;108:e36

DOI: 10.1542/peds.108.2.e36

n = 334 entre 6-12 años
109 grupo placebo
225 grupo omalizumab

Descenso de valores de la IgE libre



IA05: el estudio controlado más importante con omalizumab en asma alérgica pediátrica

Omalizumab for the treatment of exacerbations in children with inadequately controlled allergic (IgE-mediated) asthma

Lanier, B.; Bridges, T.; Kulus, M.; Taylor, A.F.; Berhane, I. and Vidaurre, C.F.

Allergy Clin Immunol 2009;124:1210-6

627 pacientes randomizados

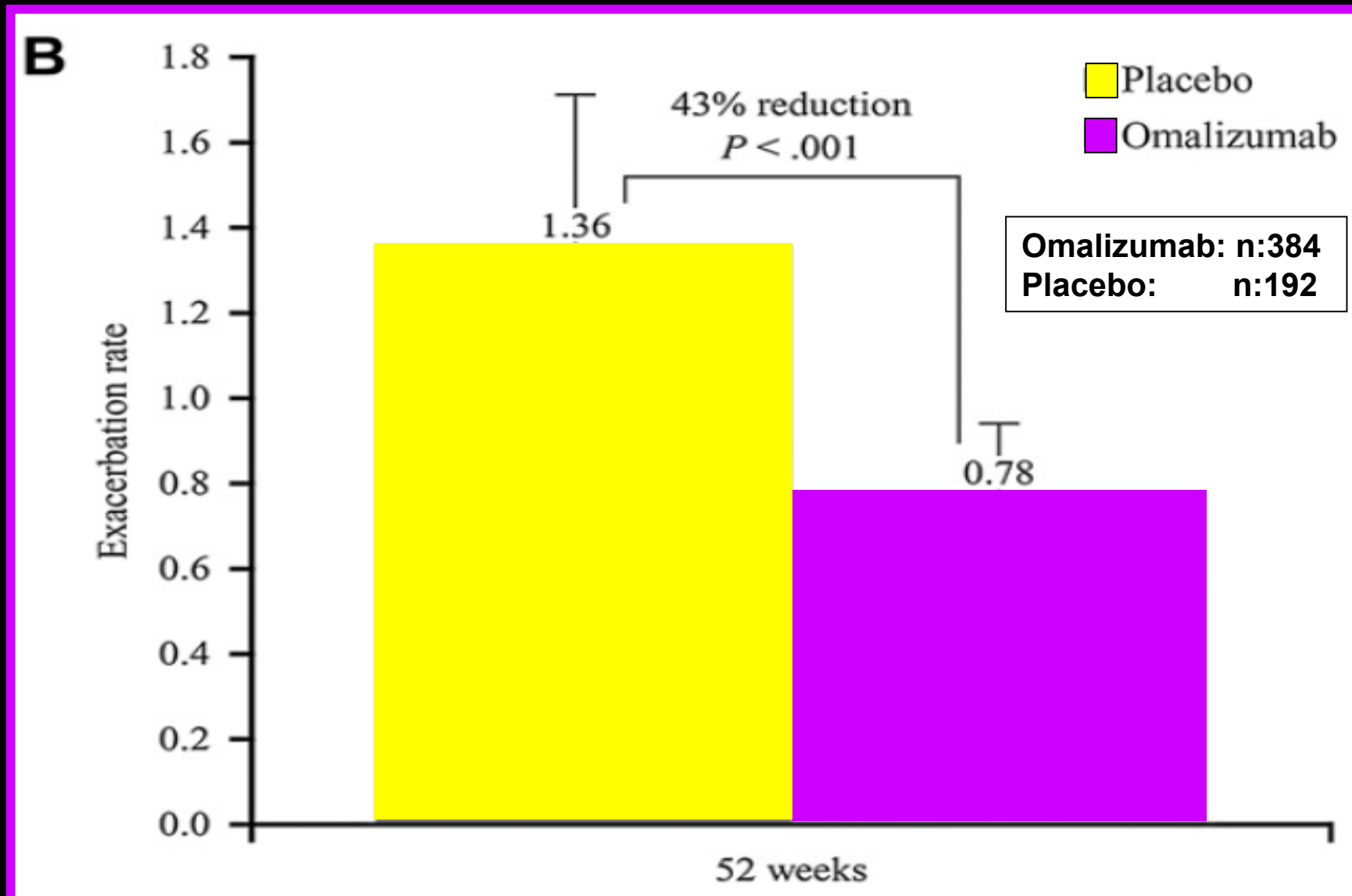
Omalizumab in children with inadequately controlled severe allergic (IgE-mediated) asthma

Kulus, M.; Hébert J.; García E.; Fowler Taylor A.; Fernández Vidaurre C. and Blogg M.

Current Medical Research & Opinion Vol. 26, No. 6, 2010, 1285–1293

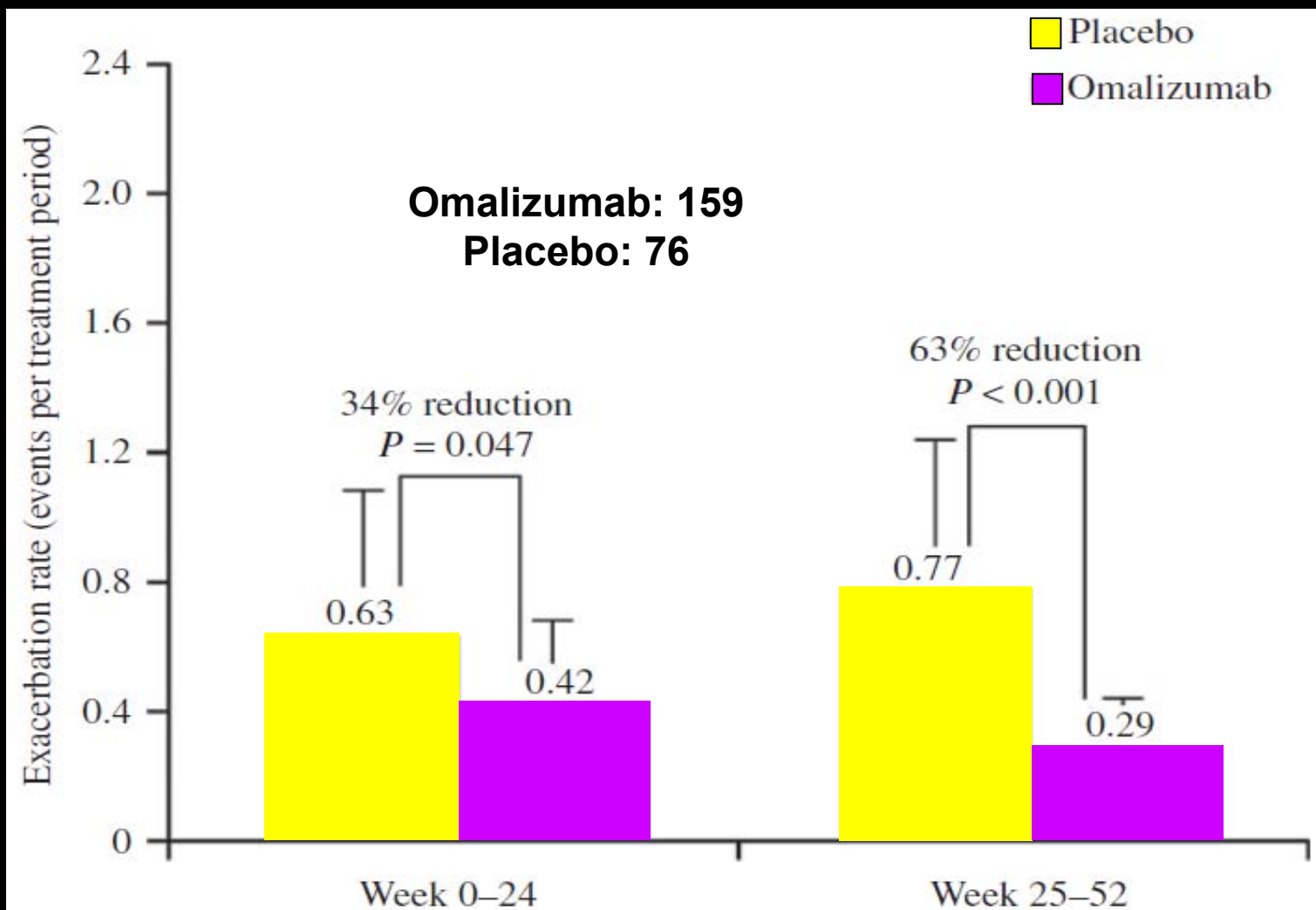
Sub-grupo de 235 pacientes del IA05

Índice de exacerbaciones – 52 semanas



Exacerbaciones de asma en cada período del estudio.

Sub-grupo de mayor severidad





Ministerio de Salud y Ambiente
Secretaría de Políticas, Regulación
y Relaciones Sanitarias
A.N.M.A.T.
Origen del producto: Biotecnológico

...Para el tratamiento del asma alérgica moderada o severa en pacientes adultos y niños (de 6 años en adelante) cuyos síntomas no sean adecuadamente controlados con corticoides inhalatorios. En estos pacientes ha demostrado que disminuye la incidencia de exacerbaciones. En otro tipo de pacientes alérgicos no se ha establecido la seguridad ni la eficacia.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

"2009 - Año de homenaje a Raúl Scalabrini Ortiz"

DISPOSICIÓN Nº 5815

BUENOS AIRES, 16 NOV 2009

- ✓ Control periódico
- ✓ Espirometría – PFE
- ✓ Educación
- ✓ Técnica inhalatoria
- ✓ Adherencia
- ✓ Desencadenantes
- ✓ Comorbilidades
- ✓ Tabaquismo

Ajustar Tratamiento para lograr el control

CTC oral

Anti-IgE

CTCi altas dosis + 1 o 2 fármacos

CTCi + LABA (> 5 a.)
CTCi + ALT
CTCi altas dosis

CTCi dosis Bajas

Medianas

Altas

CTCinh. o ALT

β 2 acción corta a demanda

Educación, Control ambiental y plan escrito de Ttto

Confirmar diagnóstico

Control adecuado

Control inadecuado



**Muchas
Gracias...**

Ana Balanzat