

Actualización en el tratamiento del asma en pediatría

Yolman Llanos Guevara,* Dr. José G Huerta López**

RESUMEN

El asma es una de las afecciones crónicas más comunes en niños; es la causa más común de ingreso hospitalario en la edad Pediátrica; la prevalencia en todo el mundo está aumentando, considerado como un importante problema de salud en niños. Se manifiesta como ataques recurrentes de sibilancias, disnea, opresión en el pecho y tos, particularmente en la noche y en la madrugada. Estos ataques suelen asociarse con obstrucción variable del flujo de aire que a menudo es reversible ya sea espontáneamente o con tratamiento. La inflamación crónica de las vías respiratorias es causada por la activación de los eosinófilos, mastocitos, linfocitos y por daño de la mucosa de las vías respiratorias. Factores modificables, incluyendo la no adherencia a la medicación, los efectos adversos ambientales persistentes y factores psicosociales a menudo contribuyen a un control deficiente en estos pacientes; los pacientes con asma descontrolada representan la mayoría de los costos atribuibles al asma, con un número elevado de consultas médicas y hospitalizaciones. A pesar del desarrollo de nuevos fármacos y la disponibilidad de directrices internacionales de tratamiento, el asma sigue siendo mal controlada. El objetivo con este artículo es proporcionar información actualizada en el manejo clínico de asma en niños.

Palabras clave: Asma, terapia biológica.

ABSTRACT

Asthma is one of the most common chronic conditions in children and the most common reason that children are admitted to the hospital. Childhood asthma prevalence worldwide is rising dramatically making it regarded as a major healthcare problem in children. It manifests as recurrent attacks of wheezing, breathlessness, chest tightness, and coughing, particularly at night and in the early morning. These attacks are usually associated with variable airflow obstruction that is often reversible either spontaneously or with treatment. Chronic airway inflammation is caused by the activation of eosinophils, mast cells, lymphocytes and by airway mucosal damage. Modifiable factors including nonadherence to medication, persistent adverse environmental exposures and psychosocial factors often contribute to poor control in these patient. Patients with uncontrolled asthma account for the majority of direct costs attributable to asthma, with disproportionately high numbers of asthma-related physician visits, emergency department care, and hospitalizations. Despite the development of new drugs and the availability of international treatment guidelines, asthma is still poorly controlled; the goal with this article is to provide updated information for the clinical management of asthma in children.

Key words: Asthma, biological therapy.

* Residente de Tercer Año de Pediatría. Instituto Nacional de Pediatría.

** Profesor Titular, Alergia e Inmunología Pediátrica UNAM. Jefe Departamento de Alergia INP.

El asma, hoy reportada como una de las enfermedades crónicas más frecuentes en los niños, afecta la calidad de vida de pacientes y sus familias, incurriendo en altos costos a los sistemas de salud; según datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS), de 333 millones de personas 160 son hombres y 173 mujeres;¹ por su elevada prevalencia ligada estrechamente al aumento de las enfermedades alérgicas y su cronicidad constituye un problema de salud a nivel mundial.

El asma es una enfermedad multifactorial que se desarrolla en un individuo previamente susceptible, sobre el que interactúa una serie de factores que se pueden encuadrar en dos tipos, unos propios del huésped y otros desencadenantes externos. Se define como una enfermedad inflamatoria crónica de las vías respiratorias, en cuya patogenia intervienen diversas células y mediadores de la inflamación, condicionada en parte por factores genéticos y que cursa con hiperrespuesta bronquial (HRB) y una obstrucción variable al flujo aéreo, total o parcialmente reversible, ya sea por la acción farmacológica o espontáneamente.

El objetivo del tratamiento en la actualidad es alcanzar el control del asma durante el mayor tiempo posible con una triple estrategia basada en información, medidas farmacológicas y seguimiento. El tratamiento farmacológico estandarizado y escalonado con base en los niveles de gravedad, realizando una técnica de inhalación correcta, es seguro y sirve para alcanzar el control, salvo en una pequeña proporción de pacientes con asma grave no controlada (AGNC) en los que se hace necesario descartar comorbilidades (rinosinusitis, reflujo gastroesofágico) e identificar el fenotipo inflamatorio con biomarcadores específicos hacia los cuales dirigir un tratamiento inmunomodulador concreto que posibilite modificar el curso y el pronóstico de la enfermedad. Un objetivo claro en el tratamiento del asma es alcanzar el control durante largos períodos de tiempo, entendido como permanecer con la mínima sintomatología y alteración funcional, evitando las reagudizaciones y la pérdida progresiva de la función pulmonar y en lo posible, los efectos adversos de los tratamientos.

Para que el tratamiento del asma tenga éxito es importante realizar una triple estrategia consistente en ofrecer un plan educativo que incluya información sobre la enfermedad y medidas de evitación, además de entregar por escrito y de manera individualizada un plan de tratamiento farmacológico, de ser posible consensuado con el paciente, que incluya elección y adiestramiento en los dispositivos inhalatorios más adecuados para ese paciente, así como un calendario de visitas de seguimiento.

Algunos factores modificables, así como la no adherencia a la medicación, las exposiciones ambientales adversas y los factores psicosociales, a menudo contribuyen a un control deficiente del paciente as-

mático, hechos que conllevan a la necesidad de requerir el tiempo, habilidad y experiencia de múltiples profesionales de la salud dentro del equipo multidisciplinario a cargo del manejo del paciente asmático;² donde se tenga en cuenta la presencia de comorbilidades que ameriten tratamiento de manera individual y así favorecer una respuesta clínica satisfactoria en el manejo del paciente asmático;³ a su vez destaca la presencia de patologías pediátricas con incremento en su incidencia como la obesidad; *The National Heart, Lung and Blood Institute's Severe Asthma Research Program* (SARP 3) estudió una cohorte de 709 sujetos (187 niños), determinando características de pacientes con asma severa se evidenció que los participantes con alto número de exacerbaciones tenían un índice de masa corporal elevado.^{4,5} Estudios actuales sugieren cuadros de alergia alimentaria en fuerte asociación con riesgo de asma en niños, comorbilidades que impactan directamente en la evolución de la enfermedad, lo que conlleva a la necesidad de comprender e investigar los mecanismos presentes en esta asociación; de igual manera en pacientes asmáticos con reacciones alérgicas a alégenos tales como ciertos alimentos, polvos, polen, mohos o ácaros por inhalación o ingestión; la alergia alimentaria aparece como factor desencadenante de crisis. Metaanálisis de estudios observacionales sobre la relación entre el asma pediátrica y la alergia alimentaria encontraron una fuerte asociación, concluyendo que los niños con diagnóstico de alergia alimentaria tienen un mayor riesgo de padecer de asma.⁶

Las infecciones agudas con *Mycoplasma pneumoniae* (Mp) se han asociado con empeoramiento del asma en niños; éste puede estar presente en el tracto respiratorio durante períodos prolongados; el Colegio Americano de Alergia, Asma e Inmunología analizó 31 pacientes pediátricos de 3 a 10 años de edad con asma persistente en los que se detectó Mp mediante la captura de antígenos y reacción en cadena de la polimerasa, sin encontrar asociación significativa con el control de la sintomatología en pacientes asmáticos.⁷ Estrategias preventivas enfocadas en planes de vacunación son necesarias para mejorar la morbilidad en pacientes asmáticos, la evidencia de ensayos clínicos y estudios observacionales sugiere que la vacuna contra la influenza es segura y que probablemente beneficia a las personas con asma de complicaciones respiratorias, presencia de crisis, así como disminución del riesgo de hospitalizaciones.⁸

Diferentes mecanismos inmunológicos contribuyen a la aparición de asma en niños, la comprensión de tal interacción entre estas citoquinas y su papel inmunorregulador puede contribuir a nuevas estrategias terapéuticas; las células CD 4 + Th2 juegan un papel relevante en el proceso inflamatorio a través de sus citoquinas li-

beradas (IL-4 e IL-13), conduciendo a la activación de células B, eosinófilos y mastocitos, desencadenando el proceso inflamatorio de las vías respiratorias. Otras poblaciones de células T y sus citoquinas también desempeñan un papel importante en la activación o inhibición de la inflamación de las vías respiratorias dependiente de Th2, incluyendo Th1, Th17, células CD4 + CD25 + y células T reguladoras.

Amira Ibrahim Mansour y cols. evaluaron la correlación entre los niveles séricos de IL-17 e IL-35 con la presencia y la gravedad del asma infantil. El estudio se realizó en 60 niños asmáticos, clasificados de acuerdo con las directrices de la Iniciativa Mundial para el Asma (*Asthma Severity and Control (GINA)* 2016, se hicieron mediciones de IgE sérica total, IL-17 e IL-35 por ELISA; se encontraron valores de IgE e IL-17 significativamente mayores en pacientes asmáticos mientras que los niveles de IL-35 fueron significativamente menores. Se encontró una fuerte correlación negativa entre la IL-17 e IL-35 en suero; correlación positiva entre la IL-17 sérica y la IgE sérica; con un valor de corte del nivel de IL-35 < 189,5 pg/mL y para el nivel de IL-17 > 13,1 pg/mL; encontrando una combinación de los valores de ambas citoquinas con una sensibilidad del 95%.⁹

Se han realizado algunos ensayos clínicos relacionando la deficiencia de vitamina D con un incremento en la prevalencia de enfermedades respiratorias como el asma; sin embargo, se requieren estudios que determinen el papel que puede desempeñar su suplementación con el efecto antiinflamatorio en el asma.¹⁰

Un diagnóstico de asma en niños menores de cinco años con antecedentes de sibilancias es más probable si presentan sibilancias o tos que ocurre con el ejercicio, riendo o llorando, en ausencia de una aparente infección respiratoria o si presentan antecedentes de otra enfermedad alérgica (eccema o rinitis alérgica), así como la presencia de asma en parientes de primer grado o ante la mejora clínica durante 2-3 meses de tratamiento con medicamentos controladores y empeoramiento después de suspenderlos; puede basarse a menudo en Patrones de síntomas (sibilancias, tos, disnea [típicamente manifestada por limitación de actividad] y síntomas nocturnos o despertares), presencia de factores de riesgo para el desarrollo del asma, respuesta terapéutica a tratamiento controlador.¹

Los objetivos del tratamiento del asma en los niños buscan lograr un buen control de los síntomas y mantener niveles de actividad normales, minimizar el riesgo de crisis de asma, así como evitar el deterioro del desarrollo pulmonar. Los episodios de sibilancias en niños pequeños deben ser tratados inicialmente con agonistas beta 2 de acción corta inhalados, independientemente de si se ha realizado o no el diagnóstico de asma; se debe administrar un tratamiento de control si el patrón de síntomas sugiere que el asma y los síntomas res-

piratorios no son controlados y/o los episodios de sibilancias son frecuentes o severos; la respuesta al tratamiento debe ser revisada antes de decidir continuarla, en caso de no observar respuesta, considerar diagnósticos alternativos. La elección del dispositivo de inhalación debe basarse en la edad y la capacidad del niño. El dispositivo preferido es un inhalador de dosis medida presurizado y espaciador con mascarilla para menores de cuatro años y boquilla para la mayoría de los niños de 4-5 años, revisando con frecuencia la necesidad de tratamiento para el asma, ya que los síntomas similares al asma se remiten a muchos niños pequeños.¹

El tratamiento farmacológico se clasifica según su forma de actuación en dos grupos: fármacos de rescate que actúan rápidamente y que se utilizan para aliviar la sintomatología o como primera elección en las reagudizaciones, y fármacos de mantenimiento que actúan sobre la inflamación y que utilizados a diario son capaces de mantener controlada la enfermedad. La vía de elección de administración de los fármacos siempre que sea posible es la inhalatoria (*Figura 1*).

Agonistas β2-adrenérgicos de acción corta actúan como broncodilatadores de acción rápida, su efecto inicia a los 3-5 minutos de su administración, con un pico a los 30-90 minutos, finalizando en 4-6 horas; son de elección para el alivio sintomático puntual, independientemente de la gravedad, en las reagudizaciones.

Basados en la evidencia actual, su uso está indicado en casos de asma leve a moderada, idealmente en IDM y espaciador, en niños mayores de tres años con asma severa, requieren combinación con anticolinérgicos de corta acción (*Figura 2*).¹¹

Los fármacos anticolinérgicos de acción rápida actúan como broncodilatadores de rescate, son menos efectivos que los β2-adrenérgicos y su efecto es más lento. El bromuro de ipratropio administrado por vía inhalada se utiliza como alternativa a los β2-adrenérgicos en pacientes que presentan importantes efectos secundarios con su uso; en reagudizaciones graves la asociación de ambos puede producir un efecto beneficioso adicional.

Glucocorticoides sistémicos. Han mostrado su eficacia administrados dentro de la primera hora de atención de una reagudización grave, consiguiendo disminuir la progresión de la crisis, la necesidad de atención con carácter urgente, los ingresos hospitalarios y la mortalidad. Se pueden administrar tanto por vía oral como parenteral, siendo la eficacia similar, aunque por vía oral requiere más tiempo, en torno a cuatro horas, para producir mejoría clínica. Suprimen la inflamación bronquial, incrementan el número y la sensibilidad de los receptores β2-adrenérgicos e inhiben la función de los eosinófilos. Están indicados en las reagudizaciones moderadas o graves y sólo se deben utilizar como tratamiento de mantenimiento a largo plazo, siempre en la menor dosis posible, preferi-

blemente por vía oral y en pauta alterna, en los casos de asma de difícil control cuando se han agotado las otras posibilidades terapéuticas. Es imprescindible controlar y prevenir la aparición de posibles efectos secundarios: supresión adrenal, osteoporosis, hipertensión arterial, hiper glucemia, cataratas, glaucoma y atrofia cutánea.

Glucocorticoides inhalados (GCI). Administrados solos o en combinación con otros fármacos son la base del tratamiento del asma, por su mecanismo antiinflamatorio, reduciendo los síntomas, el grado de hiperrespuesta bronquial, la frecuencia y la gravedad de las reagudizaciones y mejorando la función pulmonar. Los GCI disponibles son beclometasona dipropionato, beclometasona extrafina, budesonida, furoato de fluticasona, fluticasona propionato, ciclesonida y mometasona, difiriendo en potencia y biodisponibilidad, lo que aconseja utilizar dosis equipotentes. En general, el beneficio terapéutico se alcanza con dosis relativamente bajas, en algunos casos y en relación con el fenotipo se precisan más elevadas; aunque son un tratamiento de mantenimiento la combinación de dosis elevadas de GCI junto con salbutamol y corticoides sistémicos ofrece mayor broncodilatación en el tratamiento de una reagudización grave.

Agonistas β_2 -adrenérgicos de acción larga (LABA). Este grupo de medicamentos actúan como broncodilatadores de acción prolongada, en este grupo se incluyen salmeterol, formoterol y vilanterol. La rapidez de acción depende de la eficacia intrínseca del fármaco, son seguros y bien tolerados, los efectos secundarios más frecuentes como taquicardia y temblores musculares suelen desaparecer con la administración prolongada. Hay que recalcar que los LABA nunca deben utilizarse como monoterapia en el paciente con asma, habiéndose observado un incremento de la mortalidad con la sobreutilización de Salmeterol cuando se utilizó como único fármaco (*Cuadro I*).

Combinación de glucocorticoides inhalados y agonistas β_2 -adrenérgicos de acción larga. Esta asociación permite alcanzar el control sintomático y mejorar la función pulmonar con dosis más bajas de GCI. En el mercado existen habitualmente estas combinaciones en un solo dispositivo de inhalación, lo que facilita la implementación del tratamiento. En cuanto a la relación existente entre el uso de corticoides inhalados y la disminución en la densidad mineral ósea así como la presentación de fracturas, a la fecha no se encuentra evidencia que soporte tal asociación, un total de 216 niños saludables

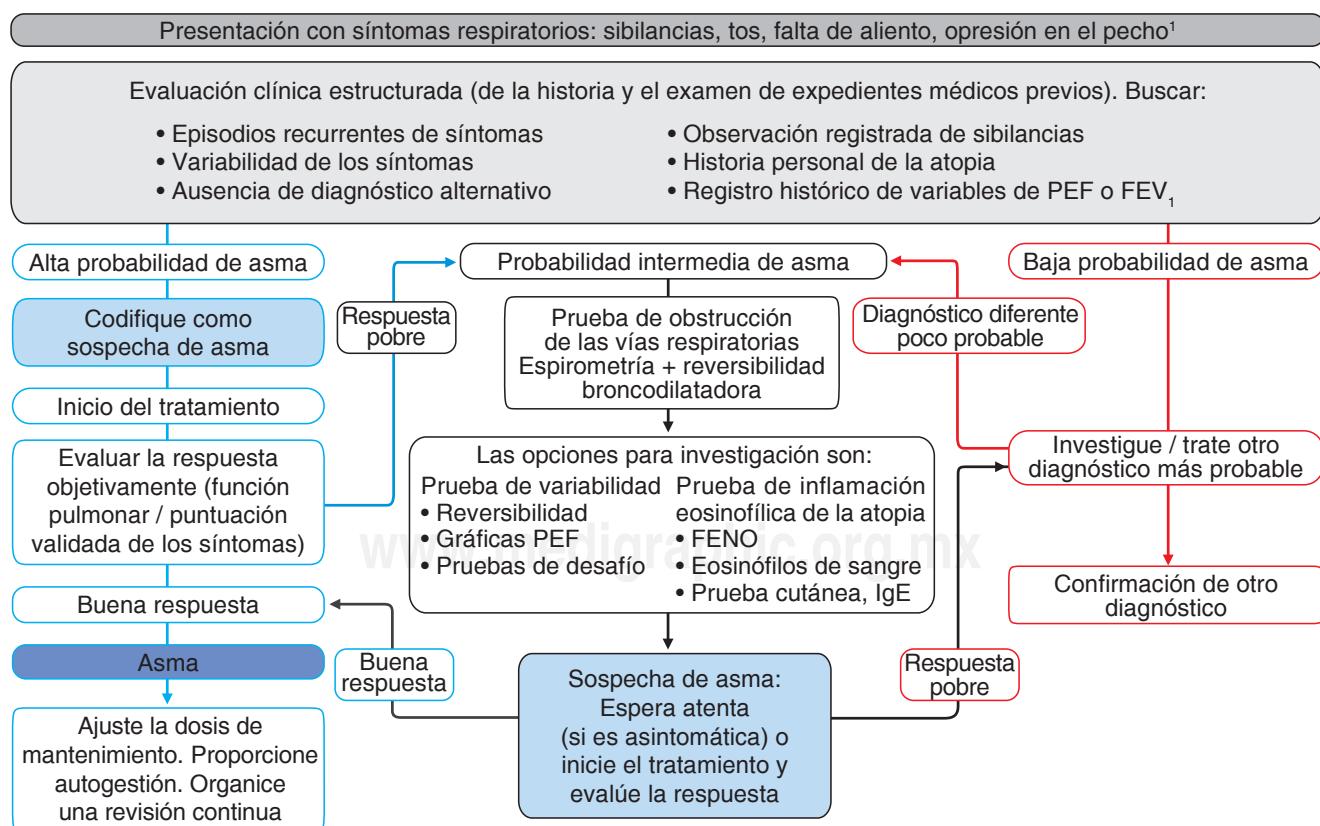


Figura 1. Algoritmo de manejo de asma en niños (British Thoracic Society).

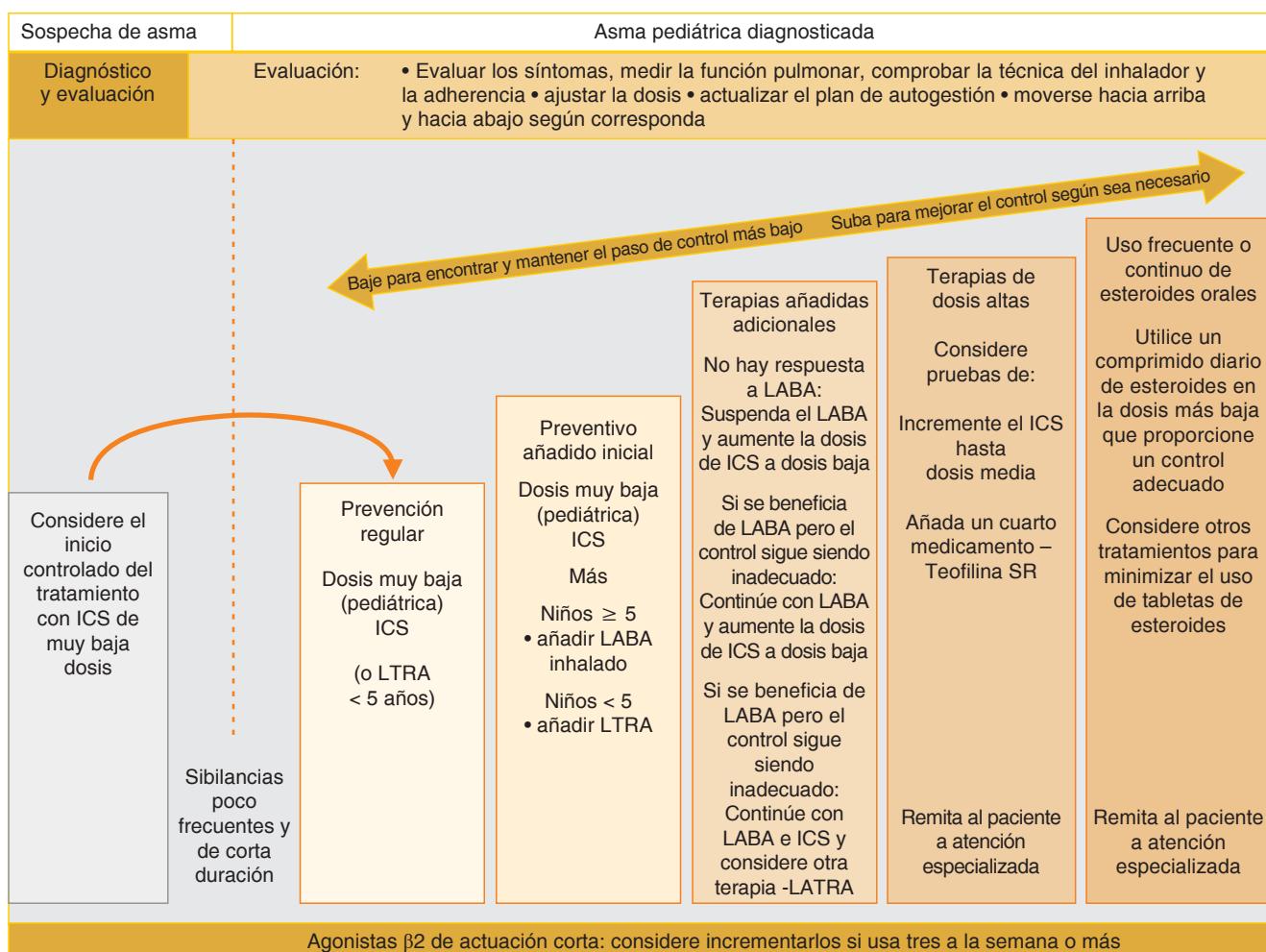


Figura 2. Algoritmo terapéutico de asma en niños (British Thoracic Society).

Cuadro I. Dosis diaria de corticosteroides inhalados.

Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2017.

Dosis de corticoides inhalados en mayores de 6 años	Baja	Media	Alta
Beclometasona dipropionato	100-200 µg	200-400 µg	> 400 µg
Budesonida inhalador	100-200 µg	200-400 µg	> 400 µg
Budesonida nebulizada	250-500 µg	500-1,000 µg	> 1,000 µg
Ciclesonida	80 µg	80-160 µg	> 160 µg
Propionato de fluticasona inhalador	100-200 µg	200-400 µg	> 400 µg
Furoato de mometasona inhalador	110 µg	220-440 µg	> 440 µg
Triamcinolona	400-800 µg	800-1,200 µg	> 1,200 µg

fueron comparados con 211 niños con asma, el 22% (n = 46) recibía manejo con ICS a dosis bajas, 44% (n = 94) ICS en altas dosis y 34% (n = 71) no recibía ICS; no se encontró diferencia en la incidencia de fracturas entre niños asmáticos y sus controles saludables.¹²

Antileucotrienos. Los leucotrienos liberados por diferentes células inflamatorias ante distintos estímulos desencadenan un importante efecto inflamatorio y broncoconstrictor. Los antileucotrienos (ALT) actúan como antagonistas e inhibidores con propiedades antiinflamatorias y broncodilatadoras, contribuyendo a mejorar los síntomas y la función pulmonar. La eficacia es menor que la de los GC cuando se administran solos, y también es menos eficaz la combinación ALT-GCI que la de LABA-GCI, pero mejoran los resultados del tratamiento del asma inducido por ácido acetilsalicílico.

Aunque montelukast tiene un papel establecido en la gestión del asma crónica en niños, su eficacia en las

exacerbaciones agudas del asma en niños de 2 a 5 años no se conoce completamente. Un estudio evaluó la eficacia y seguridad de montelukast para el tratamiento en niños de 2 a 5 años en China, en total 120 niños chinos fueron divididos al azar en 2 grupos, cada uno con 60 pacientes. Todos los pacientes recibieron montelukast o placebo junto con la terapia estándar para asma aguda entre enero de 2011 y diciembre de 2015. Los resultados de este estudio no demostraron ningún beneficio de montelukast sobre placebo en el tratamiento de crisis asmáticas.¹³

Anticolinérgicos de acción prolongada. Indicados cuando no se consigue el control con la combinación de LABA-GCI en dosis altas y especialmente si el cociente FEV1/CVF post-broncodilatación se mantiene igual o inferior al 70%, lo que se denomina obstrucción fija, su adición al tratamiento de mantenimiento mejora la función pulmonar y disminuye las reagudizaciones.

Inmunoterapia específica con alérgeno. Según la define la OMS, la inmunoterapia consiste en la «administración de cantidades gradualmente crecientes de un extracto alergénico a un individuo alérgico para mejorar la sintomatología causada por la exposición posterior al alérgeno causante». Los alérgenos que se utilizan para inmunoterapia provienen de pólenes, ácaros, hongos y derivados epidérmicos de animales. Según la vía de administración la inmunoterapia puede ser subcutánea, sublingual u oral. Los objetivos fundamentales del tratamiento inmunológico son reducir las respuestas a los desencadenantes alérgicos que precipitan los síntomas y en ocasiones, disminuir la respuesta inflamatoria e impedir el desarrollo de una enfermedad persistente. El mecanismo de acción de la inmunoterapia no responde a un modelo único de comportamiento, debiendo tenerse en cuenta variables tales como la naturaleza del alérgeno, la vía de administración, la dosis, duración del tratamiento, el adyuvante empleado y factores propios del paciente, como su dotación genética o la carga antigénica. Su uso es dependiente de la gravedad y la duración de los síntomas; existen parámetros a tener en cuenta previo al inicio de inmunoterapia, como la necesidad de visitas adicionales al especialista; la respuesta a la farmacoterapia y la recurrencia de los síntomas que afectan las actividades escolares o deportivas o alteran la calidad del sueño.¹⁴

Con el fin de reducir el riesgo de efectos adversos, la inmunoterapia comienza con dosis bajas que aumentan en las primeras semanas a meses de tratamiento (fase de acumulación/dosificación ascendente) hasta alcanzar la dosis requerida; sin embargo, esto no elimina el riesgo de las reacciones, que depende directamente de varios factores tales como el extracto alergénico, el calendario de inyección, la dosis y los factores propios del paciente.¹⁵

Los principales eventos adversos locales de la terapia sublingual se manifiestan como edema de la boca

y lengua, picazón, algunos síntomas gastrointestinales principalmente en terapia sublingual para ácaros.¹⁶ Los síntomas locales pueden ser, sin embargo, lo suficientemente graves como para justificar interrupción del tratamiento. Se ha sugerido un sistema de clasificación con grado 1 correspondiente a síntomas leves, grado 2 a síntomas moderados que requieren tratamiento sistémico y grado 3 a síntomas graves que podrían provocar la terminación de terapia.¹⁶

En un reciente estudio se analizaron 762 niños y 801 adolescentes con diagnóstico de rinitis alérgica (RA) (93.7%), RA y asma (56.1%) y asma sola (5.2%) que recibieron inmunoterapia específica con alérgenos; se sensibilizaron a polen (45%), ácaros (36.8%), caspa (10.2%) o polisensibilizados (62.5%); se registraron 29 reacciones, 23 a la inmunoterapia subcutánea y 6 por vía sublingual, solamente se presentaron 3 casos de anafilaxia relacionados con la vía subcutánea, presentaron un inicio tardío (> 2 horas después de la administración) (Figura 3).¹⁷

ANTICUERPOS ESPECÍFICOS CONTRA DETERMINADOS MEDIADORES DE LA CASCADA INFLAMATORIA

Anticuerpo anti-IgE. Omalizumab. Es un anticuerpo monoclonal IgG humanizado, recombinante. Está indicado para el tratamiento del asma alérgica grave o asma mediada por IgE, ya que actúa acoplándose a la IgE circulante, impidiendo que ésta se une al receptor específico de alta afinidad para IgE que se encuentra en la superficie de mastocitos, basófilos y células dendríticas, fundamentalmente, impidiendo la liberación de mediadores inflamatorios por estas células. En el 2016 fue aprobado por la FDA para su uso en pacientes mayores de 6 años con diagnóstico de asma alérgica de moderada a severa.

Existen limitados datos pediátricos sobre el uso de omalizumab, especialmente la eficacia y seguridad en el manejo del asma alérgica; se realizó una revisión de estudios clínicos randomizados publicados entre enero 2003 y octubre 2016, donde se revisó el uso de omalizumab como tratamiento complementario en menores de 18 años de edad con asma alérgica persistente moderada a severa; en general, la tasa media de exacerbaciones anuales fue significativamente menor después de seis meses a dos años de tratamiento, el uso de corticosteroides inhalados se redujo significativamente, se observaron reducciones en el uso de medicación de rescate, mejoría en el volumen inspiratorio forzado en el primer segundo, mejora significativa en el nivel de control del asma observado durante un año; así como reducción en el número de hospitalizaciones, con adecuada tolerancia al tratamiento, demostrando firmemente la eficacia y la seguridad del omalizumab como tratamiento

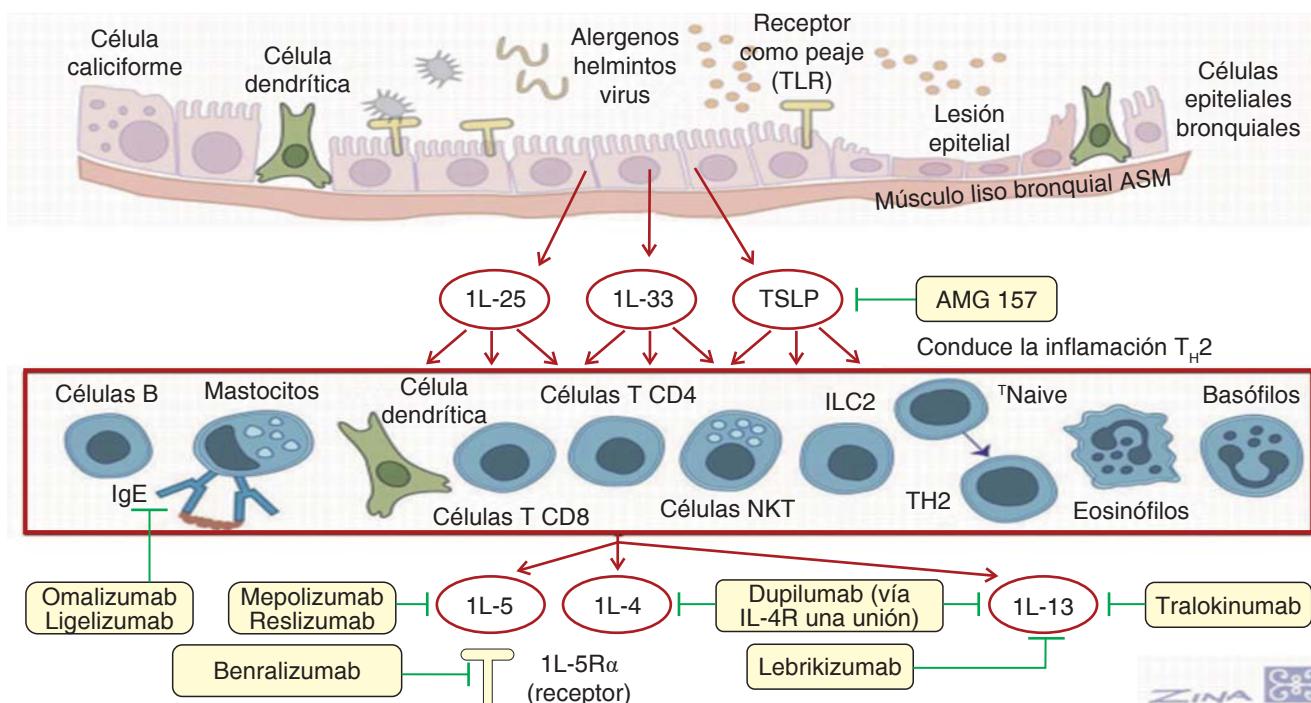


Figura 3. Sitios de acción de la terapia biológica.

de asma alérgica persistente moderada a severa.¹⁸ Aparece en los dos últimos escalones de tratamiento según directrices GINA.¹ Se administra por vía subcutánea y la dosificación guarda relación con los niveles de IgE total y el peso del individuo.

Anticuerpos dirigidos contra la IL-5. Indicados en el tratamiento del asma grave eosinofílica no controlada con altas dosis de GCI. El bloqueo de la IL-5 implicada en la activación y supervivencia de los eosinófilos ha mostrado una reducción del número de eosinófilos, mejoría del control y del FEV1, mantenida hasta ocho semanas después de la administración del fármaco, sin eventos adversos graves. A la fecha 2 terapias anti-IL5 (mepolizumab y reslizumab) han sido aprobadas, y benralizumab se encuentra en fase III de Investigación.

Mepolizumab inhibe IL-5 desde su unión a la subunidad α del complejo receptor de IL-5 expresada en la superficie celular de los eosinófilos, inhibiendo crecimiento, diferenciación, reclutamiento, activación y supervivencia de los eosinófilos. Aprobado en 2015, el mepolizumab es un complemento al tratamiento de mantenimiento para pacientes de 12 años o más con asma eosinofílica; se administra por vía subcutánea a dosis de 100 mg cada 4 semanas; se ha demostrado que mepolizumab es bien tolerado, se han presentado reacciones tales como angioedema, broncoespasmo, hipotensión, urticaria y erupción, que se han observado en horas de administración de mepolizumab.¹⁹

Reslizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado anti-IL-5 que inhibe la unión de IL-5 a la subunidad α del receptor de IL-5, complejo expresado en la superficie celular de los eosinófilos, fue aprobado en 2016 como un tratamiento adicional de mantenimiento para pacientes de 18 años y mayores con asma eosinofílica grave, se dosifica según el peso a 3 mg/kg cada cuatro semanas por vía intravenosa.¹⁹

Benralizumab es una terapia anti-IL-5 en desarrollo en fase III. Es un Anticuerpo monoclonal IgG recombinante humanizado que se une con alta afinidad a la subunidad α del receptor de IL-5, inhibiendo así la proliferación y activación de los eosinófilos, mientras que simultáneamente se unen al receptor Fc RIIIA sobre las células Natural Killers, agotando así eosinófilos mediante la inducción de la apoptosis por respuesta celular citotóxica. Benralizumab se administra por vía subcutánea.

ANTICUERPOS EN FASE DE INVESTIGACIÓN

Anti-IL13 y anticuerpos anti-IL4. La IL-13 junto con la IL-4 actúan como moléculas reguladoras importantes en la respuesta inflamatoria Th2, de especial importancia en pacientes identificados por niveles elevados en plasma del biomarcador periostina.^{19,20}

Dupilumab es un anticuerpo monoclonal totalmente humano, actúa sobre el receptor IL-4R α , un complejo receptor heterodimérico que es activado tanto por IL-4

como IL-13, importantes citoquinas que son producidas principalmente por células CD4, pero pueden ser secretadas por otras células inflamatorias incluyendo mastocitos, basófilos y eosinófilos; tanto IL-4 como IL-13 se incrementan en las vías respiratorias y esputo de pacientes con asma, provocando el interés en posibles terapias dirigidas a estas citoquinas. Dupilumab está siendo investigado en asma, así como dermatitis atópica y sinusitis crónica con poliposis, ha mostrado resultados prometedores en asma tanto con eosinofilia como no eosinofílica.^{19,20}

La interleucina 9 participa como reguladora de la inflamación, la producción de moco, la HRB y la fibrosis de las vías respiratorias, al aumentar el número y la actividad de los mastocitos; dado que los mastocitos están implicados tanto en la patogénesis del asma eosinofílica como de la no eosinofílica, la anti-IL9 podría ofrecer una terapia antiinflamatoria prometedora en el control del paciente asmático.^{19,20}

Antifactor de necrosis tumoral alfa. Esta citoquina proinflamatoria está producida fundamentalmente por células Th1 y, en menor medida, por los mastocitos. El aumento de expresión se relaciona con una falta de respuesta a los corticosteroides.

En resumen, teniendo en cuenta las evidencias presentadas en la literatura actual, se propone un esquema terapéutico multidisciplinario, fortaleciendo medidas de control ambiental, hábitos saludables evitando factores de exposición desencadenantes; un tratamiento farmacológico escalonado, junto con un seguimiento clínico regular permite un adecuado control de la enfermedad; productos biológicos actualmente aprobados por la FDA y su actuar sobre vías patogénicas específicas, nos llevan a determinar el perfil individual de alteraciones fisiopatológicas predominante en cada paciente, estratificar el asma en función de los mecanismos patogénicos establecidos y enfocar un tratamiento de acuerdo a las características individuales en cada caso específico.

BIBLIOGRAFÍA

1. Global Initiative for Asthma. *Global Strategy for Asthma Management and Prevention*, 2017. Available in: www.ginasthma.org
2. Cook J, Beresford F, Fainardi V, Hall P, Housley G, Jamalzadeh A et al. Managing the paediatric patient with refractory asthma: a multidisciplinary approach. *J Asthma Allergy*. 2017; 10: 17-30.
3. Castro-Rodríguez JA, Brockmann PE, Marcus CL. Relation between asthma and sleep disordered breathing in children: is the association causal? *Paediatr Respir Rev*. 2017; 22: 72-75.
4. Denlinger LC, Phillips BR, Ramratnam S, Ross K, Bhakta NR, Cardet JC et al. Inflammatory and comorbid features of patients with severe asthma and frequent exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017; 195 (3): 302-313.
5. Kumar S, Kelly AS. Review of childhood obesity: from epidemiology, etiology, and comorbidities to clinical assessment and treatment. *Mayo Clin Proc*. 2017; 92: 251-265.
6. Zhou H, Dai C, Pan J. Pediatric asthma and food allergy. *J Indian J Pediatr*. 2017; 84 (8): 585-590.
7. Wood PR, Kampschmidt JC, Dube PH, Cagle MP, Chaparro P, Ketchum NS et al. *Mycoplasma pneumoniae* and health outcomes in children with asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2017; 119 (2): 146-152.e2.
8. Vasileiou E, Sheikh A, Butler C, El Ferkh K, von Wissmann B, McMenamin J et al. Effectiveness of influenza vaccines in asthma: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2017. doi: 10.1093/cid/cix524.
9. Ibrahim MA, Rateb AE, Galal BO, Mahmoud GT. Predictive value of IL-35 and IL-17 in diagnosis of childhood asthma. *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation*. 2017; 77 (5): 373-378.
10. Hall SC, Agrawal DK. Vitamin D and bronchial asthma: an overview of data from the past 5 years hall. *Clin Ther*. 2017; 39 (5): 917-929.
11. Pollock M, Sinha IP, Hartling L, Rowe BH, Schreiber S, Fernandes RM. Inhaled short-acting bronchodilators for managing emergency childhood asthma: an overview of reviews. *Allergy*. 2017; 72: 183-200.
12. Zieck SE, George J, Blakeley BA, Welsh L, James S, Ranganathan S et al. Asthma, bones and corticosteroids: Are inhaled corticosteroids associated with fractures in children with asthma? *J Paediatr Child Health*. 2017; 53 (8): 771-777.
13. Wang X, Zhou J, Zhao X, Yi X. Montelukast treatment of acute asthma exacerbations in children aged 2 to 5 years: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial-pediatric emergency care. 2017. doi: 10.1097/PEC.00000000000001184
14. Pajno GB, Bernardini R, Peroni D, Arasi S, Martelli A, Landi M et al. Clinical practice recommendations for allergen-specific immunotherapy in children: the Italian consensus report. *Ital J Pediatr*. 2017; 43 (1): 13.
15. James C, Bernstein DI. Allergen immunotherapy: an updated review of safety. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2017; 17 (1): 55-59.
16. Marforst DA, Josviack D, Lozano A, Cuestas E, Agüero L4, Castro-Rodríguez JA. Differences between preschoolers with asthma and allergies in urban and rural environments. *J Asthma*. 2017; 12: 1-7.
17. Rodríguez RP, Vidal C, Just J, Tabar AI, Sanchez MI, Eberle P et al. The European survey on adverse systemic reactions in allergen immunotherapy (EASSI): a paediatric assessment. *Pediatr Allergy Immunol*. 2017; 28 (1): 60-70.
18. Corren J, Kavati A, Ortiz B, Colby JA, Ruiz K, Maiiese BA et al. Efficacy and safety of omalizumab in children and adolescents with moderate-to-severe asthma: a systematic literature review. *Allergy Asthma Proc*. 2017; 38 (4): 250-263.
19. Pepper AN, Renz H, Casale TB, Garn H. Biologic therapy and novel molecular targets of severe asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2017; 5 (4): 909-916.
20. Tabatabaian F, Ledford DK, Casale TB. Biologic and new therapies in asthma. *Immunol Allergy Clin N Am*. 2017; 37: 329-343.