



UNIVERSIDAD
SAN SEBASTIAN
VOCACIÓN POR LA EXCELENCIA

ASMA

¿EN QUÉ ESTAMOS ACTUALMENTE?

Constanza Villanueva M.
Becada Pediatría

Puerto Montt, 26 de Junio de 2025



HOJA DE RUTA

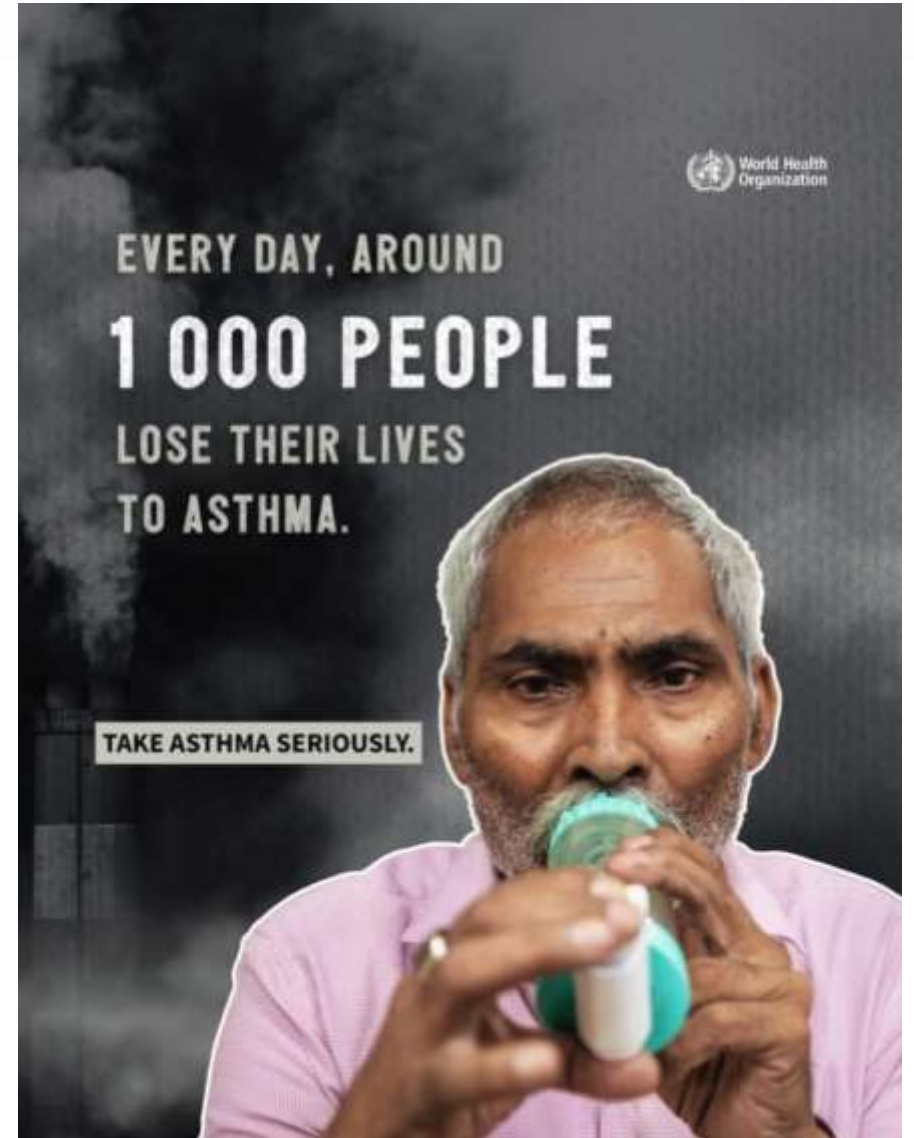
- Introducción
- Definición
- Epidemiología
- Endotipos y fenotipos
- Fisiopatología
- Diagnóstico
- Apoyo diagnóstico - Biomarcadores
- Diagnóstico diferencial
- Manejo
 - No farmacológico
 - Farmacológico
- Evaluación: Control $\neq$ gravedad
- Terapias biológicas
- Conclusiones



INTRODUCCIÓN



Grave problema de salud mundial que afecta aprox. 300 millones de personas en todo el mundo.



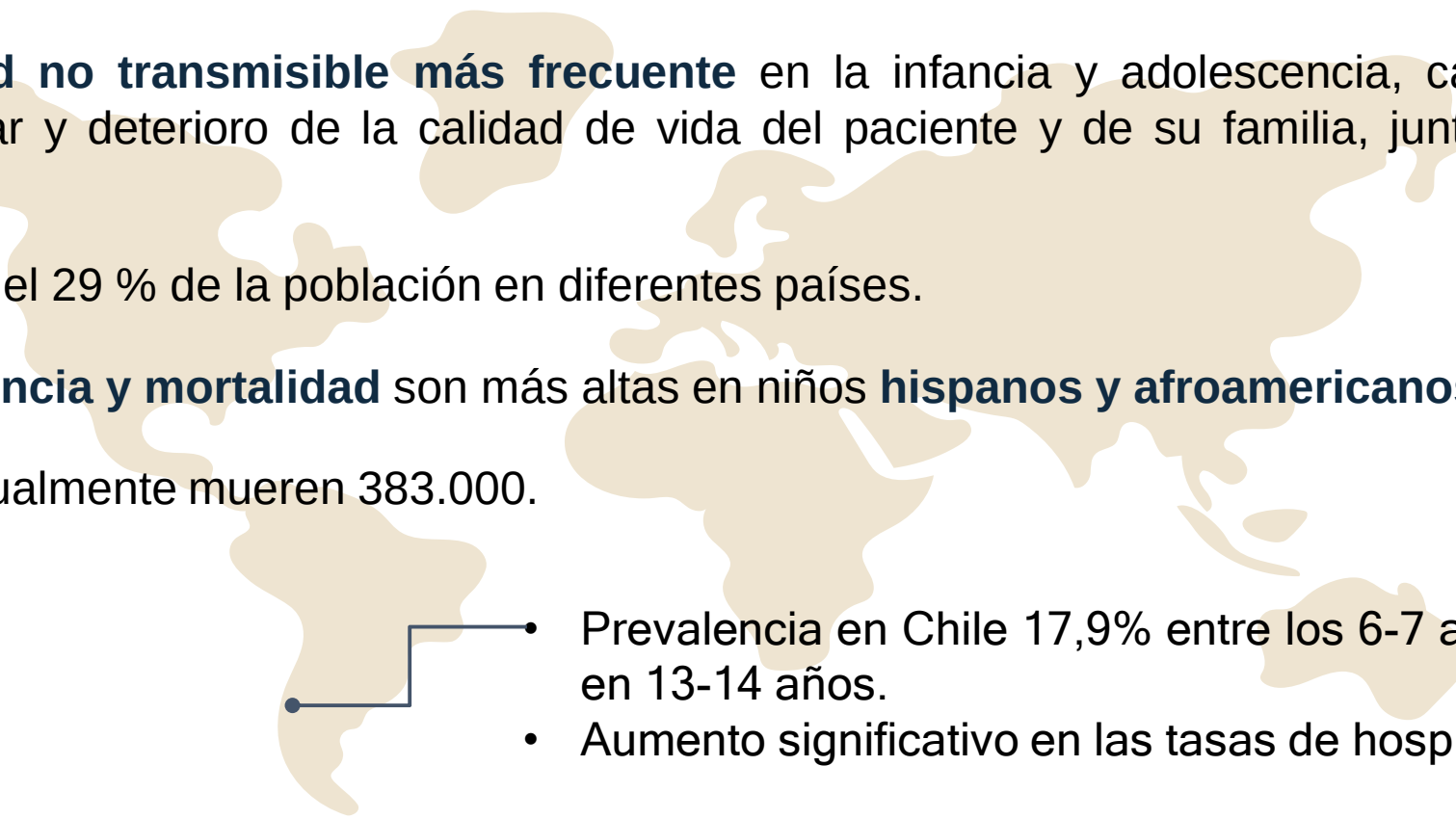
DEFINICIÓN: ¿QUÉ ES EL ASMA?

Enfermedad heterogénea, que se caracteriza generalmente por una **inflamación crónica** de la vía aérea.

Se define por la historia de **síntomas respiratorios** (sibilancias, falta de aire, opresión en el pecho y tos), que **varían con el tiempo y en intensidad**, junto con una **limitación variable del flujo aéreo** espiratorio.



EPIDEMIOLOGÍA

- Es la **enfermedad no transmisible más frecuente** en la infancia y adolescencia, causando gran ausentismo escolar y deterioro de la calidad de vida del paciente y de su familia, junto a elevados costos en salud.
 - Afecta entre el 1 y el 29 % de la población en diferentes países.
 - Las **visitas a urgencia y mortalidad** son más altas en niños **hispanos y afroamericanos**.
 - Se calcula que anualmente mueren 383.000.
- 
- Prevalencia en Chile 17,9% entre los 6-7 años y 15,3% en 13-14 años.
 - Aumento significativo en las tasas de hospitalización.

ENDOTIPOS Y FENOTIPOS DE ASMA

Endotipos

- Comparten **mecanismos fisiopatológicos** similares, lo que permitiría un tratamiento personalizado.
- Describen la **inmunología** subyacente.
- Ej; T2 alto, T2 bajo

Fenotipos

- GINA: grupos reconocibles de **características demográficas, clínicas o fisiopatológicas**.
- Agrupan pacientes con rasgos **observables** similares (síntomas, función respiratoria e historia natural).
- No se correlacionan con procesos patológicos ni con respuesta a tratamiento.

FENOTIPOS

- No se correlacionan necesariamente con mecanismos subyacentes ni influyen en la respuesta al tratamiento.

Asma alérgica

- Más frecuente.
- Antecedentes de enfermedad alérgica (RA, DA, alimentos).
- Perfil eosinofílico.
- Buena respuesta a ICS.

Asma no alérgica

- Perfil celular del esputo neutrofílico, eosinofílico o paucigranulocítico.
- Menor respuesta a corto plazo a los ICS.

Asma con variante tos y asma con predominio de tos

- La tos puede ser el único síntoma.
- Puede no existir limitación del flujo aéreo, excepto en pruebas de provocación bronquial.
- El tratamiento con ICS es eficaz.

Asma con obesidad

- Síntomas respiratorios prominentes, con poca inflamación eosinofílica.

FENOTIPOS DE SIBILANCIAS

- ANTERIORMENTE

Clasificación basada en síntomas:

Sibilancias
episódicas
(ausencia de
síntomas entre
episodios,
asociado a IRA)

Sibilancias con
múltiples
desencadenantes
(también entre
episodios)

Clasificación basada en la tendencia temporal:

Sibilancias
transitorias
(iniciaron y
terminaron antes
de los 3 años)

Sibilancias
persistentes
(iniciaron antes
de los 3 años y
continuaron
después de los 6)

De inicio tardío
(después de los 3
años).

- En la práctica clínica, ha sido difícil aplicar estas clasificaciones a un paciente individual.
- El objetivo clínico inmediato es realizar un diagnóstico en un niño individual con signos/síntomas respiratorios.

FISIOPATOLOGÍA

- Alérgenos
- Infecciones
- Obesidad
- Hormonas
- Humo del tabaco
- Ejercicio
- Aire frío
- Mutaciones genéticas



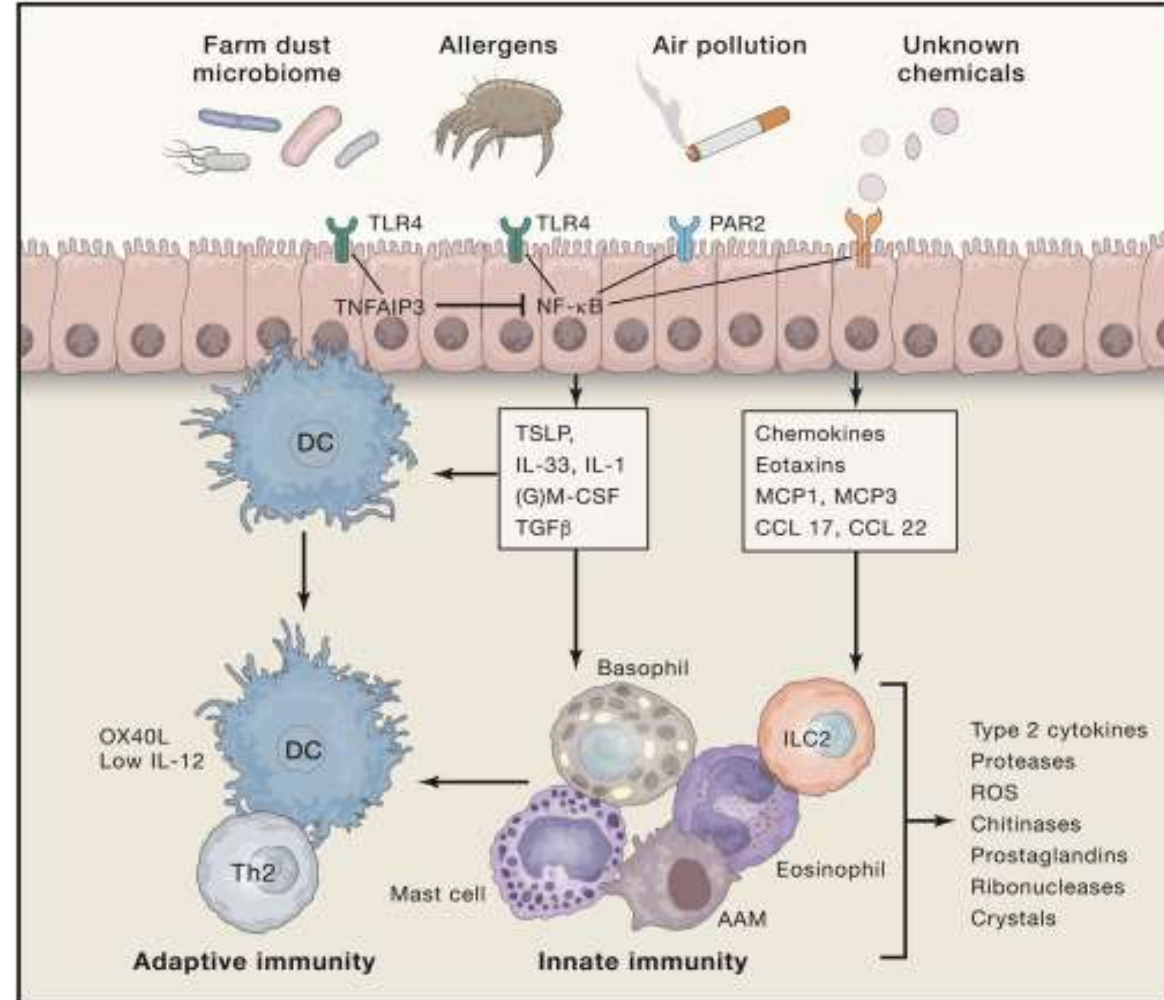
Activación del sistema inmune innato y adaptativo



Inflamación crónica de la vía aérea



Edema, hipersecreción, taponamiento mucoso y remodelación de vía aérea



FISIOPATOLOGÍA

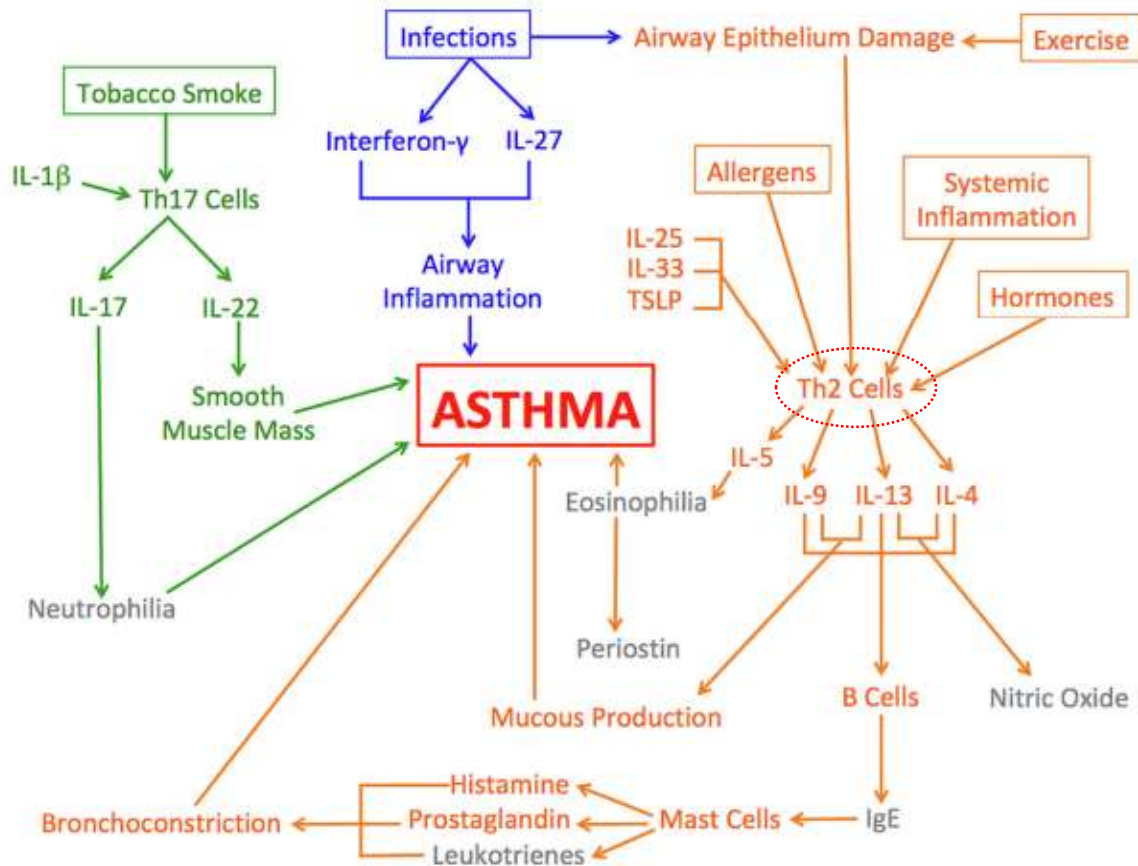
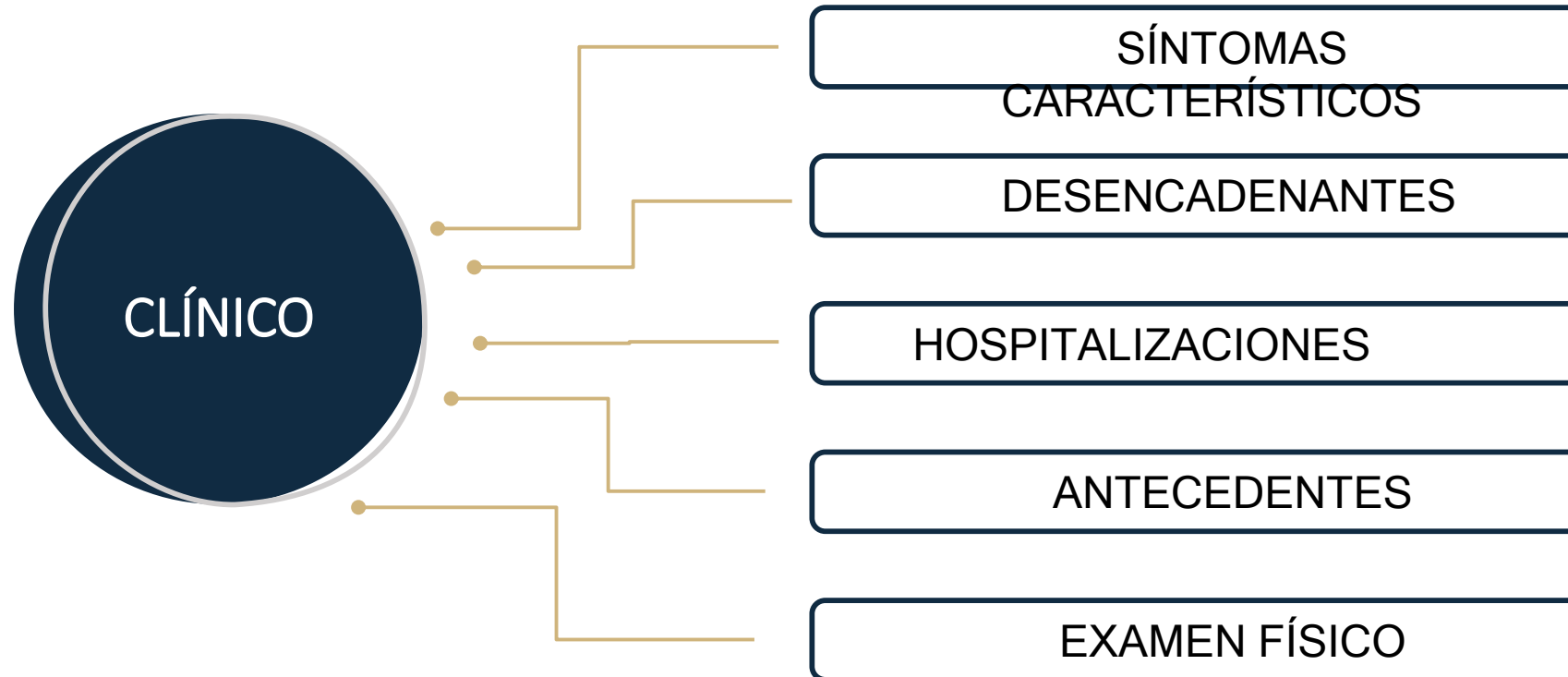


Fig. 1. Th1 (green), Th2 (orange), and Th17 (blue) underlying pathophysiology for asthma with potential biomarkers (grey).

- Cambios estructurales permanentes a través de una combinación de respuestas de Th1, 2 y 17 además de predisposición genética.
- **Respuesta Th1** se desencadena en infecciones (virales).
- **Respuesta Th2** por diferentes alérgenos, liberación de citoquinas que estimulan a células B para liberar IgE que induce la degranulación de mastocitos.
- **Respuesta Th17.**

DIAGNÓSTICO



DIAGNÓSTICO EN MENORES DE 5 AÑOS

Episodios recurrentes de sibilancias agudas o al menos 1 episodio agudo de sibilancias con síntomas similares a asma entre episodios



No hay una causa alternativa probable para los síntomas respiratorios



Respuesta clínica oportuna de los síntomas o signos respiratorios a los medicamentos para el asma.

- Respuesta a corto plazo a SABA (minutos)
- Reducción de los episodios agudos de sibilancias y/o de los síntomas entre episodios durante 2-3 meses con ICS

- Los **3 criterios** son necesarios para el diagnóstico de asma en niños de 5 años o menos.
- *Episodio agudo de sibilancias*: síntomas como sibilancias al como sibilancias al espirar, uso de músculos accesorios, disnea o respiración difícil, rápida o pesada, con una duración de cada episodio superior a 24 horas
- Si solo se cumplen **1 o 2 criterios**, describir como “**sospecha de asma**” y continuar seguimiento.
- Antecedente personal o familiar de enfermedad alérgica puede reforzar el diagnóstico, pero no es obligatorio ni específico de asma.

DIAGNÓSTICO EN MAYORES DE 6 AÑOS

1. Antecedente de síntomas respiratorios variables típicos



Sibilancias, dificultad respiratoria, opresión torácica y/o tos

- Síntomas variables en tiempo e intensidad
- Empeoran en la noche o al despertar
- Suelen desencadenarse por ejercicio, risa, alérgenos, frío
- Empeoran al finalizar el ejercicio
- Aparecen o empeoran con infecciones virales

DIAGNÓSTICO EN MAYORES DE 6 AÑOS

2. Flujo de aire espiratorio variable confirmado

- Si no es posible realizar una espirometría, se puede utilizar el FEM, pero es menos fiable.
- Uno o más de los siguientes:

Reversibilidad a broncodilatadores

- $\uparrow$ VEF1 ≥ 12 % del valor previsto (o del FEM ≥ 15 %) 10-15 minutos después de 200-400 mcg de salbutamol (albuterol) o equivalente.

Variabilidad excesiva en el FEM dos veces al día durante 2 semanas

- Variabilidad diaria promedio del FEM diurno > 13 %.

Aumento de la función pulmonar después de 4 semanas de tratamiento con ICS

- $\uparrow$ VEF1 ≥ 12 % desde el valor inicial (o en el FEM de ≥ 15 %).

Test de provocación bronquial positivo

- $\downarrow$ VEF > 12 % del valor inicial (o del FEM > 15 %) con la prueba de provocación con ejercicio estandarizado.

Variación excesiva en la función pulmonar entre visitas

- Variación de ≥ 12 % en FEV1 (o ≥ 15 % en PEF) entre visitas. Buena especificidad pero poca sensibilidad.

BIOMARCADORES

Concentración fraccional de óxido nítrico exhalado (FeNO)

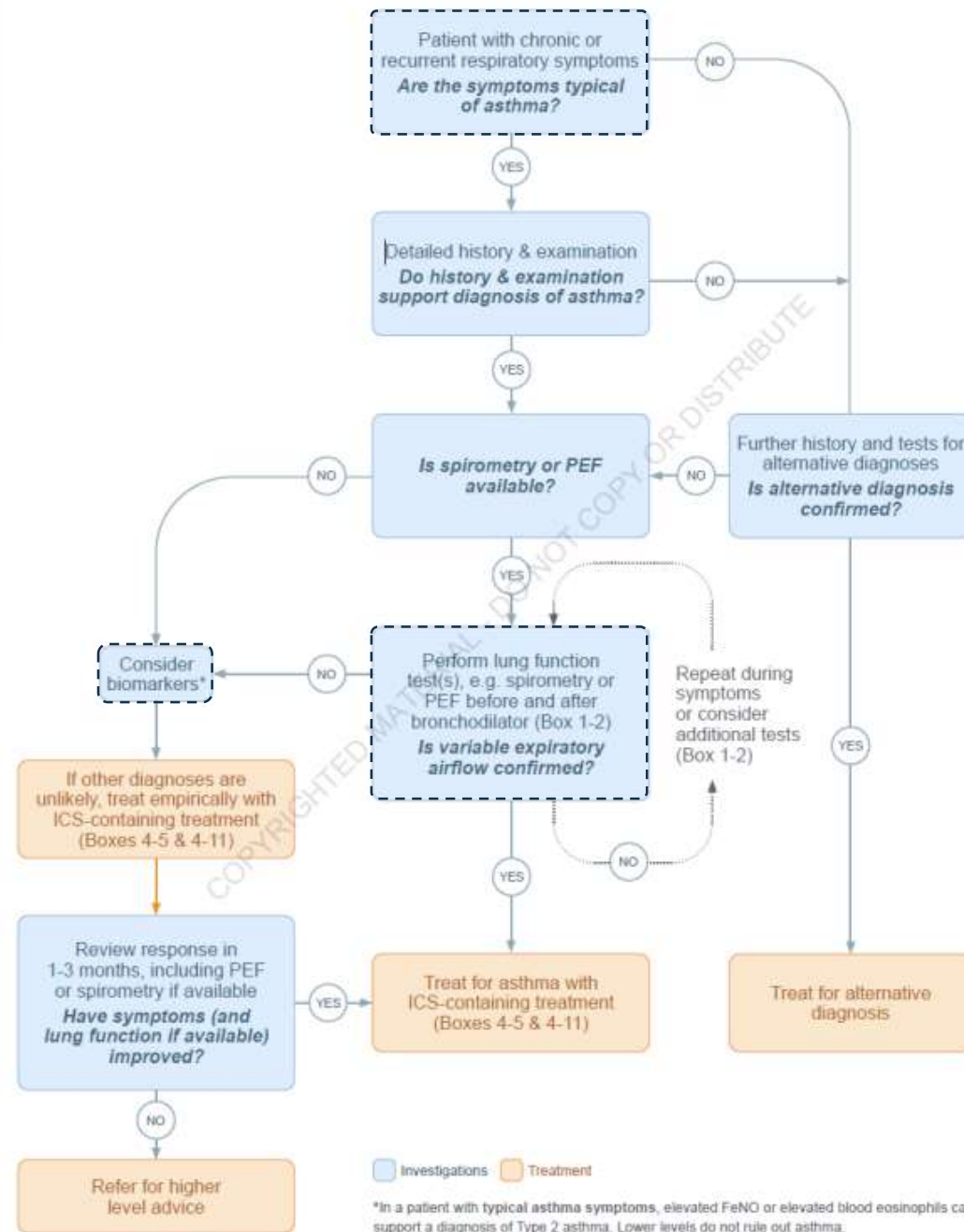
- Paciente con síntomas típicos de asma, un **FeNO >50 ppb en adolescentes o >35 ppb en niños puede respaldar el diagnóstico de asma tipo 2.**
- También está elevado en afecciones no asmáticas (bronquitis eosinofílica, atopia, rinitis alérgica, dermatitis atópica) y no está elevado en algunos fenotipos de asma (asma neutrofílica, asma con obesidad).
- Menor valor por la mañana.

Recuento de eosinófilos en sangre

- Recuento alto (>300 cel/ml) en paciente con síntomas típicos de asma, puede respaldar el diagnóstico, pero niveles inferiores no lo descartan.
- Alto en afecciones no relacionadas con el asma, como infecciones parasitarias, dermatitis atópica, rinitis alérgica, rinosinusitis crónica con pólipos nasales, síndrome hipereosinofílico y granulomatosis.
- Valor más alto por la mañana.

DIAGNÓSTICO EN MAYORES DE 6 AÑOS

- Diagrama de flujo de diagnóstico para adultos, adolescentes y niños de 6-11 años.



DIAGNÓSTICO EN ADOLESCENTES

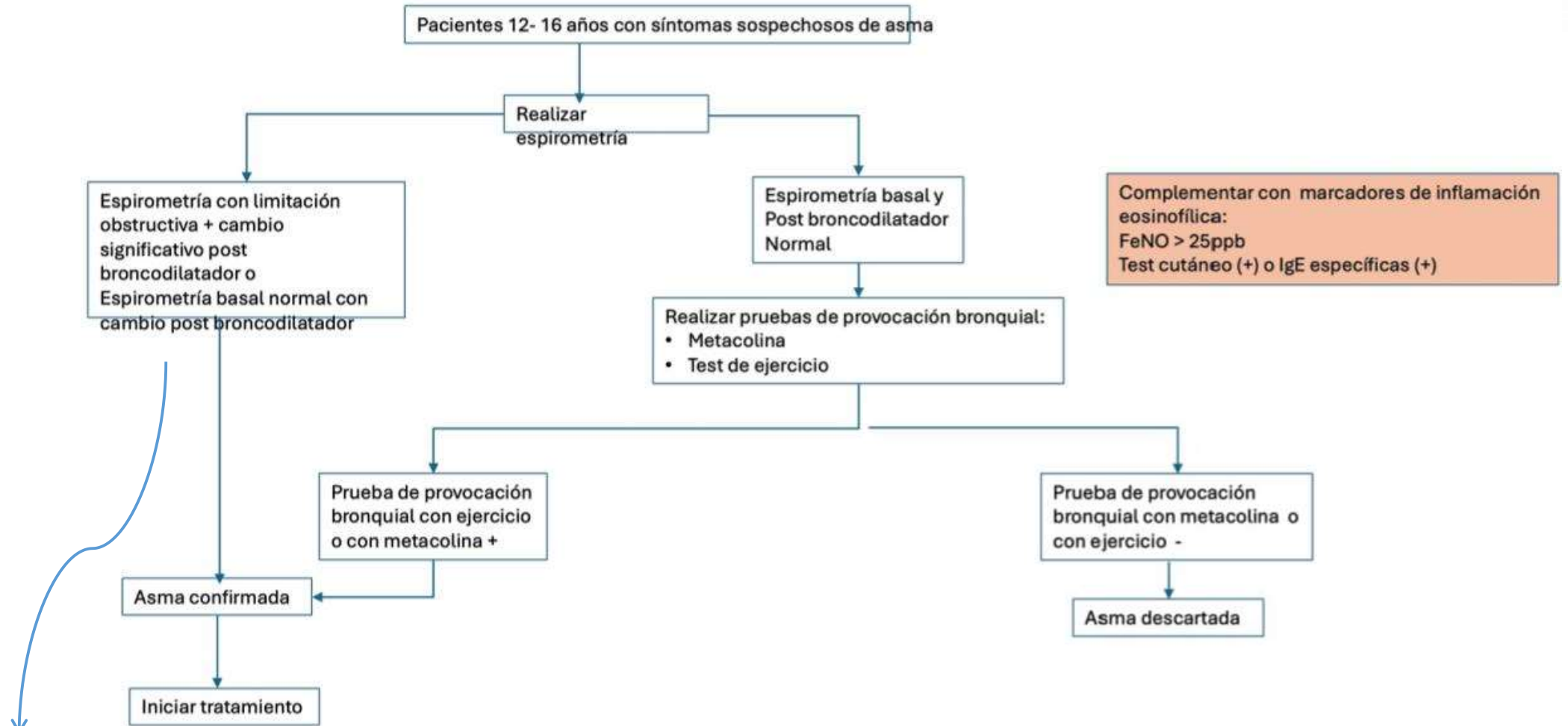


Tabla 2. Características espirométricas en el paciente asmático

Patrón obstructivo	$VEF_1/CVF < LIN$ o Z score < 1,64 con: - CVF normal > LIN o Z score > 1,64 - VEF_1 normal o < LIN o Z score < 1,64
Respuesta broncodilatadora (+)	- VEF_1 aumenta > 12% del valor basal y/o aumento > 200 mL. - Aumento > 10% del VEF_1 en relación al predicho.

EXÁMENES DE APOYO DIAGNÓSTICO

Test de provocación bronquial

- Metacolina inhalada, histamina, ejercicio, hiperventilación o manitol inhalado.
- Sensibilidad moderada, especificidad limitada.
- Puede ayudar a descartar asma (VPN), pero una prueba positiva no confirma asma.

Pruebas de alergias

- Atopia mayor riesgo de asma.
- Pruebas cutáneas por punción o midiendo IgE sérica.
- IgE total elevada sugiere fenotipo alérgico, un resultado normal no descarta diagnóstico.

Radiografía de tórax

- No de rutina.
- Duda diagnóstica, puede ayudar a descartar anomalías estructurales, cuerpo extraño u otros.
- Consenso Chileno SOCHINEP-SER asma escolar: indicada en todo niño con sospecha de asma bronquial en su etapa diagnóstica.

VITAMINA D



Niveles bajos de vitamina D (< 20 ng/ml), se han asociado a función pulmonar disminuida, mayor frecuencia de crisis y menor respuesta al tratamiento con corticoides inhalados.

Niveles adecuados de vitamina D mejoran la biodisponibilidad de los corticoides, aumentando su eficiencia.

Por lo que, ante pacientes con asma y niveles bajos de vitamina D se recomienda suplementar.

VITAMINA D

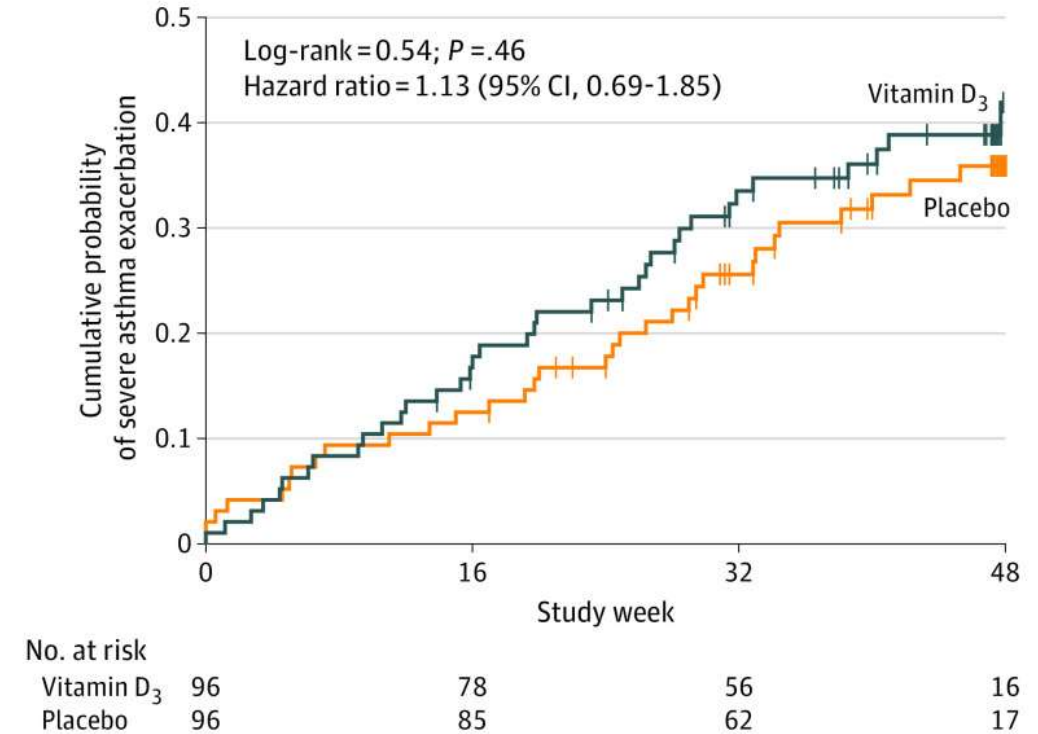
Research

JAMA | Original Investigation

Effect of Vitamin D₃ Supplementation on Severe Asthma Exacerbations in Children With Asthma and Low Vitamin D Levels The VDKA Randomized Clinical Trial

Erick Forno, MD, MPH; Leonard B. Bacharier, MD; Wanda Phipatanakul, MD, MS; Theresa W. Guilbert, MD, MS;
 Michael D. Cabana, MD, MPH; Kristie Ross, MD, MS; Ronina Covar, MD; James E. Gern, MD;
 Franziska J. Rosser, MD, MPH; Joshua Blatter, MD, MPH; Sandy Durrani, MD; Yueh-Ying Han, PhD;
 Stephen R. Wisniewski, PhD; Juan C. Celedón, MD, DrPH

- 192 pacientes de 6 a 16 años fueron asignados aleatoriamente a los grupos de vitamina D₃ y placebo. Niveles de Vit D < 30 y > 10 ng/ml.
- Fueron evaluados entre febrero de 2016 y marzo de 2019.
- Se midieron niveles de vitamina D a las 0, 16, 32 y 48 semanas.
- La suplementación con vitamina D₃, en comparación con placebo, no mejoró significativamente el tiempo hasta una exacerbación grave del asma.



RED FLAGS

Sugerentes
de que se
requiere
mayor
investigación:

Anormalidad en ecografías prenatales

Período perinatal con necesidad de UCIN

Inicio de síntomas en período neonatal

Tos húmeda crónica sin períodos de remisión

Signos anormales: hipocratismo digital, sibilancias focales, taquipnea persistente, hipoxemia, retraso del crecimiento

Falta de respuesta a broncodiladores y ICS

Sibilancias asociadas a alimentación o vómitos

Sibilancias que varían con los cambios de posición

Infecciones graves, persistentes, por organismos inusuales, sugerente de IDF 1°



DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Diagnóstico alternativo	Historia y examen físico	Prueba diagnóstica
Fibrosis quística	Tos húmeda, disnea, malestar gastrointestinal, crecimiento deficiente.	Prueba de cloruro en el sudor, genotipificación
Discinesia ciliar primaria	Tos húmeda, secreción nasal crónica, otitis recurrente	NO nasal, CBF, EM, genotipificación
Bronquitis bacteriana prolongada	Tos húmeda crónica, secreciones torácicas palpables	Ninguno (PBB clínico)
Bronquiectasias	Tos crónica húmeda, sibilancias, crepitaciones auscultatorias	TC de tórax de alta resolución
Tos ferina	Tos paroxística, vómitos	Título de anticuerpos contra <i>B. pertussis</i>
Tuberculosis	Tos persistente, sibilancias, fiebre, fatiga, retraso del crecimiento.	Radiografía de tórax, Mantoux, Xpert
Malacia de las vías respiratorias	Tos perruna, estridor, sibilancias, presentación temprana	Espirometría, TC/RMN dinámica de las vías respiratorias
Aspiración de cuerpo extraño	Tos, ahogo, sibilancias monofónicas, signos asimétricos.	Radiografía de tórax, broncoscopia
Aspiración crónica	Tos crónica, sibilancias, problemas de alimentación.	VFSS, FEES, MII-pH, TC de alta resolución del tórax

Diagnóstico alternativo	Historia y examen físico	Prueba diagnóstica
Bronquiolitis obliterante	Disnea de esfuerzo, sibilancias, antecedentes de LRTI grave	Espirometría, TAC de tórax
Enfermedad pulmonar crónica del prematuro	Prematuridad, sibilancias	Espirometría
Enfermedad de las vías respiratorias superiores	Ruidos no sibilantes identificados en el cuestionario de vídeo	Examen detallado de las vías respiratorias superiores
Anomalías vasculares congénitas	Tos perruna, estridor, sibilancias, disnea de esfuerzo	Ecocardiografía, TC/RM con angiografía
Enfermedades del corazón	Taquipnea, disnea de esfuerzo, ruidos cardíacos anormales	Radiografía de tórax, ECG, ecocardiografía
Respiración disfuncional	Dificultad para respirar en reposo, ocasionalmente problemas psiquiátricos.	Observación directa, prueba de ejercicio
Disfunción laríngea	Estridor en reposo o durante el ejercicio, opresión en la garganta.	Laringoscopia, TC dinámica de las vías respiratorias superiores, CPET
Tos somática, tos con tics	Tos con bocina o tos habitual, ausente durante el sueño	Observación directa

MANEJO



Objetivo del tratamiento:

Lograr un buen control de los síntomas y minimizar el riesgo de crisis, mejorando la calidad de vida del paciente y su familia y preservar la función pulmonar, con mínimos efectos adversos del tratamiento.



Dos pilares: **educación y tratamiento farmacológico.**

MANEJO NO FARMACOLÓGICO

Educación sobre el diagnóstico de asma y del concepto de cronicidad.

Explicar a los padres que el **objetivo del tratamiento** es aliviar los síntomas y evitar las crisis, pero en ningún caso curar la enfermedad.

Una correcta **técnica inhalatoria**.

Factores gatillantes o desencadenantes de crisis. Ambientes libres de tabaco entre otros.

Actividad física regular.

Plan de acción frente a una crisis.

MANEJO FARMACOLÓGICO

GINA 2025 Children 5 years and younger

Personalized asthma management:

Assess, Adjust, Review response

Symptoms
 Exacerbations
 Side-effects
 Comorbidities
 Lung function
 Child and parent/caregiver satisfaction



Exclude alternative diagnoses
 Symptom control & modifiable risk factors
 Comorbidities
 Inhaler technique & adherence
 Child and parent/caregiver preferences and goals

Treatment of modifiable risk factors and comorbidities
 Non-pharmacological strategies
 Asthma medications
 Education & skills training

Asthma medication options:

Adjust treatment up and down for individual child's needs

PREFERRED CONTROLLER CHOICE

Other controller options (limited indications, or less evidence for efficacy or safety)

RELIEVER

CONSIDER THIS STEP FOR CHILDREN WITH:

STEP 1	STEP 2	STEP 3	STEP 4
		Double 'low dose' ICS	Continue controller & refer for specialist assessment
Inhaled corticosteroid	Low total daily dose in mcg (age-group with adequate safety and effectiveness data)		
BDP (pMDI, standard particle, HFA)	100 (ages 5 years and older)		
BDP (pMDI, extrafine particle, HFA)	50 (ages 5 years and older)		
Budesonide nebulized	500 (ages 1 year and older)		
Fluticasone propionate (pMDI, standard particle, HFA)	50 (ages 4 years and older)		
Fluticasone furoate (DPI)	Not sufficiently studied in children 5 years and younger		
Mometasone furoate (pMDI, standard particle, HFA)	100 (ages 5 years and older)		
Ciclesonide (pMDI, extrafine particle, HFA)	Not sufficiently studied in children 5 years and younger		
interval asthma symptoms	Before stepping up, check for alternative diagnosis and inhaler skills, review adherence and exposures		

ICS: inhaled corticosteroid; LTRA: leukotriene receptor antagonist. For ICS doses in children, see Box 11-3 (p.195) †If prescribing LTRA, advise parent/caregiver about risk of neuropsychiatric adverse effects.

MANEJO FARMACOLÓGICO

Box 4-12. Personalized management for children 6–11 years to control symptoms and minimize future risk

GINA 2025 Children 6–11 years

Personalized asthma management:
Assess, Adjust, Review

Symptoms
Exacerbations
Side-effects
Comorbidities
Lung function
Child and parent/caregiver satisfaction



Confirmation of diagnosis if necessary
Symptom control & modifiable risk factors
Comorbidities
Inhaler technique & adherence
Child and parent/caregiver preferences and goals

Treatment of modifiable risk factors and comorbidities
Non-pharmacological strategies
Asthma medications including ICS
Education & skills training, action plan

Asthma medication options:
Adjust treatment up and down for individual child's needs

PREFERRED CONTROLLER
to prevent exacerbations and control symptoms

Other controller options (limited indications, or less evidence for efficacy or safety)

RELIEVER

STEP 1	STEP 2	STEP 3	STEP 4	STEP 5
Low dose ICS taken whenever SABA taken*	Daily low dose inhaled corticosteroid (ICS) (see table of ICS dose ranges for children)	Low-dose ICS-LABA, OR medium-dose ICS, OR very low-dose ICS-formoterol maintenance and reliever (MART)*	Medium-dose ICS-LABA, OR low-dose ICS-formoterol MART* OR refer for expert advice	Refer for phenotypic assessment ± higher dose ICS-LABA or add-on therapy, e.g. LAMA, anti-IgE, anti-IL4Rα, anti-IL5
	Daily leukotriene receptor antagonist (LTRA†), or low dose ICS taken whenever SABA taken*	Low dose ICS + LTRA†	Add tiotropium or add LTRA†	Only as last resort, consider add-on low dose OCS, but consider side-effects
As-needed SABA (or ICS-formoterol reliever* in MART in Steps 3 and 4)				

See list of abbreviations (p.11). *Anti-inflammatory reliever therapy (AIR); see Box 4-8. †If prescribing leukotriene receptor antagonists, note concerns about potential neuropsychiatric adverse effects.³⁰⁹ For initial asthma treatment in children aged 6–11 years, see Box 4-10 (p.94) and 4-11 (p.95). See Box 4-2 (p.71) for low, medium and high ICS doses in children. See Box 4-8 (p.84) for MART doses for children 6–11 years.

MANEJO FARMACOLÓGICO

Box 4-6. Personalized management for adults and adolescents to control symptoms and minimize future risk

GINA 2025 Adults & adolescents 12+ years

Personalized asthma management
Assess, Adjust, Review
for individual patient needs

Symptoms
Exacerbations
Side-effects
Comorbidities
Lung function
Consider biomarkers
Patient (and parent/caregiver) satisfaction



Confirmation of diagnosis if necessary
Symptom control & modifiable risk factors
Comorbidities
Inhaler technique & adherence
Patient (and parent/caregiver) preferences and goals

Treatment of modifiable risk factors and comorbidities
Non-pharmacological strategies
Asthma medications including ICS
Education & skills training, action plan

TRACK 1: PREFERRED
CONTROLLER and **RELIEVER**
Using ICS-formoterol as the reliever* reduces the risk of exacerbations compared with using a SABA reliever, and is a simpler regimen

STEPS 1 – 2
AIR-only*: low-dose ICS-formoterol as needed

STEP 3
MART* with low-dose maintenance ICS-formoterol

STEP 4
MART* with medium-dose maintenance ICS-formoterol

STEP 5
Add-on LAMA
Refer for assessment of phenotype. Consider trial of high-dose maintenance ICS-formoterol. Consider anti-IgE, anti-IL5/5R, anti-IL4Rα, anti-TSLP

RELIEVER: As-needed low-dose ICS-formoterol*

See GINA severe asthma guide

TRACK 2: Alternative
CONTROLLER and **RELIEVER**
Before considering a regimen with SABA reliever, check if the patient is likely to adhere to daily controller treatment

STEP 1
Reliever only; if SABA, take ICS with each dose

STEP 2
Low dose maintenance ICS

STEP 3
Low dose maintenance ICS-LABA

STEP 4
Medium dose maintenance ICS-LABA

STEP 5
Add-on LAMA
Refer for assessment of phenotype. Consider trial of high-dose maintenance ICS-LABA. Consider anti-IgE, anti-IL5/5R, anti-IL4Rα, anti-TSLP

RELIEVER: as-needed ICS-SABA*, or as-needed SABA

Non-pharmacologic strategies include smoking cessation, physical activity, pulmonary rehabilitation, weight reduction, vaccinations (see text for more)
Allergen immunotherapy, e.g. HDM SLIT: consider for patients with clinically relevant sensitization and not well-controlled (but stable) asthma. See text for further information and safety advice.
Additional controller options (e.g., add-on LAMA at Step 4, add-on LTRA) have less evidence for efficacy or for safety than Tracks 1 or 2 (see text). Maintenance OCS should only ever be used as last resort.

MANEJO: CORTICOIDES INHALADOS

Tratamiento de elección

- Disminuyen síntomas, riesgo de crisis y mortalidad.
- Mejoran la calidad de vida y la función pulmonar.



Se pueden administrar mediante inhaladores presurizados o en polvo seco.

Siempre indicar la **dosis más baja posible** que permita alcanzar el control de la enfermedad.

La curva dosis respuesta muestra una pendiente ascendente hasta dosis medias, luego se aplanan, por lo tanto, al aumentar dosis el efecto terapéutico es escaso y aumenta el riesgo de efectos secundarios, por lo que es más efectivo añadir un segundo fármaco .

MANEJO: TERAPIA SMART

Terapia única de mantenimiento y alivio (SMART) para > 4 años

Se utiliza un inhalador ICS-LABA como medicamento de control y de rescate.

- Formoterol como componente LABA debido a su rápido inicio de acción.

En SMART, el formoterol + ICS se prescribe dos veces al día, además de su uso cada 4 a 6 horas, según la edad, para las exacerbaciones.

Age	Inhalers: mcg/inhalation metered dose [delivered dose] and maximum in any day	Dosing frequency by age group and treatment step (see next page for additional inhaler options and doses)
6–11 years	Budesonide-formoterol 100/6 DPI [80/4.5] (maximum total 8 inhalations in any day)	Step 1–2 AIR-only: no evidence to date Step 3 MART: 1 inhalation once daily plus 1 as needed Step 4 MART: 1 inhalation twice daily plus 1 as needed Step 5 MART: not recommended
12–17 years	Budesonide-formoterol 200/6 [160/4.5] DPI or pMDI (maximum total 12 inhalations in any day)	Step 1–2 (AIR-only): 1 inhalation as needed Step 3 MART: 1 inhalation twice (or once) daily plus 1 as needed Step 4 MART: 2 inhalations twice daily plus 1 as needed Step 5 MART: 2 inhalations twice daily plus 1 as needed

Ha demostrado una disminución del 20-70% de exacerbaciones; las tasas de crecimiento no variaron y, en algunos casos, mejoraron.

Limitaciones: económicas, necesidad de buena adherencia a tratamiento diario, adaptación a su uso diario y de rescate.

MANEJO: ANTILEUCOTRIENOS

Los leucotrienos estimulan la broncoconstricción, aumentan la secreción mucosa, permeabilidad vascular, aumentan el tono muscular y favorecen la quimiotaxis de eosinófilos.

- Montelukast bloquea la unión del LTE4 (más frecuente en las vías respiratorias).

Los CSI no tienen acción sobre los leucotrienos.

Pueden ser usados como tratamiento adicional a los CSI (pero menos efectivo que CSI +

Desde los 6 meses, en 1 dosis (1 hr antes o 2 hr después de comer).

- Sobres de 4 mg. Comprimidos de 4, 5 y 10 mg.



Efectos adversos (10%): irritabilidad, agresividad, trastornos del sueño, pesadillas y efectos neuropsiquiátricos como depresión e ideación suicida, sobretudo en adolescentes.

EVALUACIÓN: CONTROL DE ASMA

Grado en que las características del asma se han reducido o resuelto mediante el tratamiento.

Determinado por:

- Antecedentes genéticos del paciente
- Procesos patológicos subyacentes
- Tratamiento
- Entorno y los factores psicosociales

Se evalúa en dos dimensiones:

- Control de los síntomas: frecuencia de los síntomas, despertares nocturnos, limitación de la actividad, uso de SABA de rescate.
 - Otras herramientas: Test de Control del Asma (ACT) y Cuestionario de Control del Asma (ACQ).
- Riesgo de resultados adversos a futuro

Diferenciar asma de difícil control de asma grave

GRAVEDAD DE ASMA

Evaluación retrospectiva, tras al menos 2-3 meses de tratamiento.

- Especialmente útil en asma grave, donde puede ser beneficioso un tratamiento adicional (biológicos)

GINA sugiere evitar el término “asma leve”, al ser una evaluación retrospectiva, no es útil para determinar elección de tratamiento actual (paso 1 o 2). Pueden sufrir exacerbaciones graves.

No existen herramientas validadas para evaluar el control de los síntomas a largo plazo.

Evaluar por separado los factores de riesgo de exacerbaciones del paciente, incluso si su control de síntomas es bueno.

ASMA SEVERA

- Alrededor del **5%** de los niños con asma presentan asma persistente grave a pesar de recibir tratamientos adecuados.
- La Sociedad Torácica Americana y la Sociedad Respiratoria Europea definen el **asma grave** como aquel que *requiere tratamiento con CSI a dosis altas, además de un segundo tratamiento de control o esteroides sistémicos para mantener el control* (o que permanece sin control a pesar de estas terapias).



Asma “de difícil tratamiento”



Asma “grave resistente al tratamiento”

- Evaluar adherencia al tratamiento, técnica inhalatoria, exposiciones ambientales, sensibilización alérgica, tratamiento de enfermedades concomitantes y otras etiologías que puedan simular el asma.

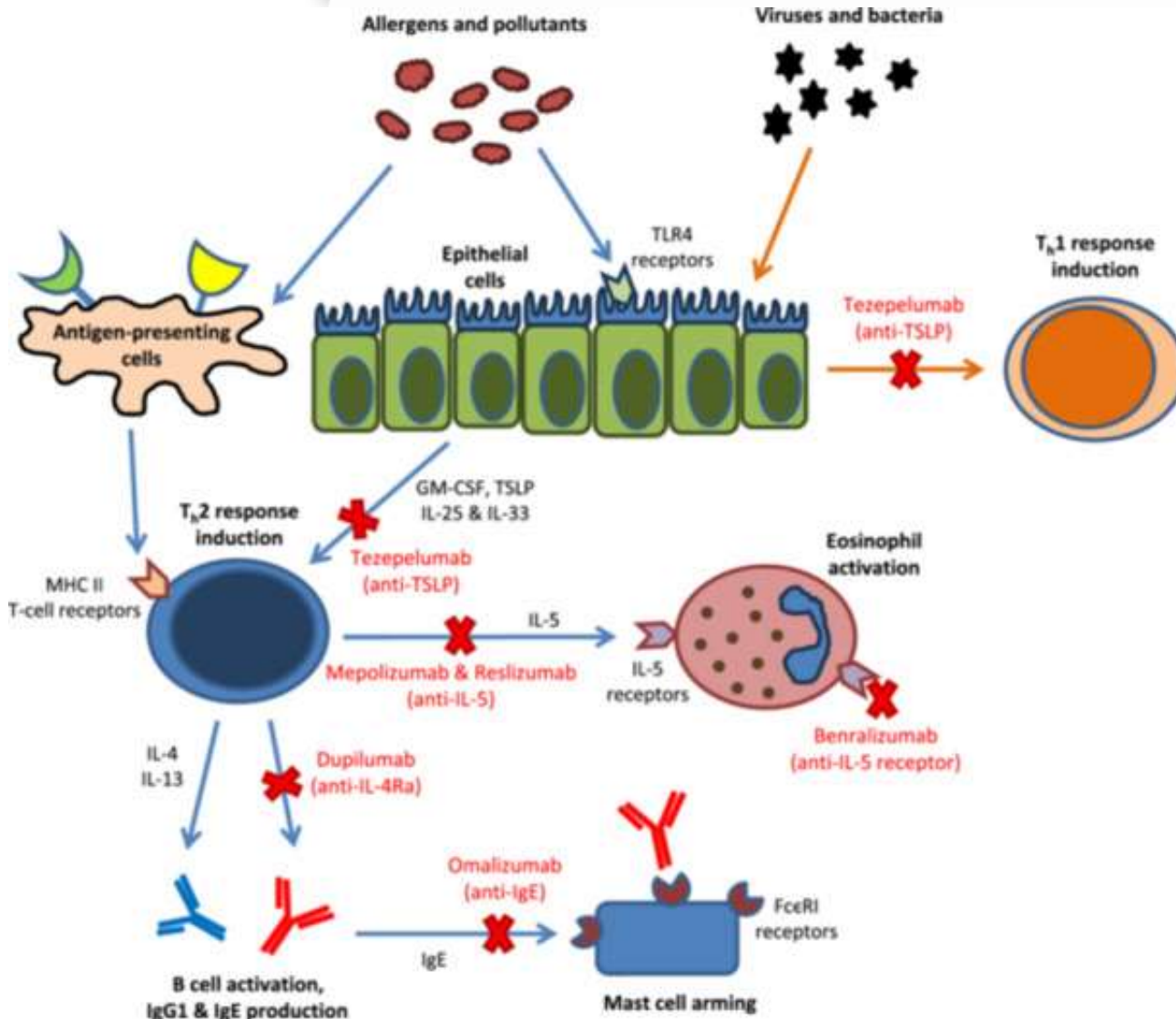
ASMA GRAVE RESISTENTE A TRATAMIENTO

- Cuando la evaluación clínica sugiere un nivel adecuado de tratamiento, buena adherencia, control óptimo de las comorbilidades, evitación o mitigación de exposiciones y se han descartado otras etiologías de los síntomas.
- CSI + LABA v LAMA → Anticuerpos monoclonales o "agentes biológicos".

Table 2 Summary of biologics for pediatric asthma						
Name	Target	Other Indications	Age (y)	Laboratory Criteria	Warnings/Precautions	Adverse Reactions (Reported >10%)
Omalizumab	IgE	Severe allergic asthma	≥6	IgE 30–1300 IU/mL and ≥1 positive perineal allergen test	Anaphylaxis; constellation of fever/arthritis/rash; eosinophilia and vasculitis; cerebrovascular events	Injection site reaction; headache
Mepolizumab	IL-5	Hypereosinophilic syndrome, eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (EGPA), chronic rhinosinusitis with nasal polyps	≥6	AEC >150 cells/μL	Anaphylaxis; opportunistic herpes zoster infection	Injection site reaction; headache
Benralizumab	IL-5R	—	≥12	AEC >150 cells/μL	Anaphylaxis	Antibody development
Dupilumab	IL-4R	Atopic dermatitis, chronic rhinosinusitis with nasal polyps, EOE, prurigo nodularis	≥6	AEC >150 cells/μL	Arthralgia; eosinophilia and vasculitis	Immediate hypersensitivity reaction,; ocular surface disorders (blepharitis, keratitis)
Tezepelumab	TSLP	—	≥12	—	Hypersensitivity reaction	None

Data from Lexicomp 2023.

TERAPIAS BIOLÓGICAS



- Si no se observa mejoría en un plazo de seis meses se debe considerar el cambio a otro biológico, revisando antes la adherencia al tratamiento con CSI, técnica inhalatoria, manejo adecuado de comorbilidades, factores ambientales y desarrollo de anticuerpos neutralizantes al biológico administrado.
- En la actualidad no se recomienda adicionar un segundo agente biológico, por el alto costo y la falta de evidencia científica.

Tabla 3. Resumen de los biológicos aprobados para niños y adolescentes asmáticos

Características	Omalizumab	Mepolizumab	Dupilumab	Benralizumab	Tezepelumab
Mecanismo de acción	Anti-IgE	Anti-IL-5	Anti-IL-4Ra	Anti-IL-5Ra	Anti-TSLP
Acción terapéutica	Se une a IgE libre, inhibe la unión a FcεRI en mastocitos, basófilos, células dendríticas plasmocitoides; FcεRII en células dendríticas y eosinófilos	Se une a la IL-5 circulante/libre, inhibiendo la interacción con su receptor	Se une al receptor IL-4Ra, bloqueando los efectos de IL-4 e IL-13	Se une al receptor IL-5Ra presente en eosinófilos, lo que resulta en una rápida depleción de estas células	Se une a TSLP circulante inhibiendo la interacción con su receptor
Indicaciones	Asma alérgica moderada a severa, urticaria crónica idiopática	Asma severa con fenotipo eosinofílico, rinosinusitis crónica con poliposis nasal, granulomatosis eosinofílica con poliangitis y síndrome hipereosinofílico	Asma moderada a severa con fenotipo eosinofílico, dermatitis atópica moderada a severa, rinosinusitis crónica con poliposis nasal, esofagitis eosinofílica	Asma severa con fenotipo eosinofílico	Asma severa independiente del fenotipo que tenga el paciente
Edad de indicación en asma	≥ 6 años	≥ 6 años	≥ 6 años	≥ 6 años FDA, Chile ≥ 18	≥ 12 años
Dosis y frecuencia	Dosis se calcula en relación a nivel de IgE total y peso. Administración cada 2-4 semanas.	6-11 años: 40 mg cada 4 semanas. ≥ 12 años: 100 mg cada 4 semanas.	6-11 años ≤ 30 kg: 300 mg cada 4 semanas. 6-11 años > 30 kg: 200 mg cada 2 semanas. ≥ 12 años: Dosis de carga de 400-600 mg luego 200 mg o 300 mg cada 2 semanas.	30 mg cada 4 semanas.	210 mg cada 4 semanas.

TERAPIAS BIOLÓGICAS

TERAPIAS BIOLÓGICAS

Tabla 3. Resumen de los biológicos aprobados para niños y adolescentes asmáticos

Características Vía de Administración	Omalizumab Subcutánea	Mepolizumab Subcutánea	Dupilumab Subcutánea	Benralizumab Subcutánea	Tezepelumab Subcutánea
Administración en casa	Si	Si	Si	Si	Si
Dispositivo de administración	Jeringa pre- llenada o vial con polvo liofilizado de una sola administración	Jeringa pre- llenada o autoinector	Jeringa pre- llenada o autoinector	Jeringa pre- llenada o autoinector	Jeringa pre- llenada o autoinector
Rango de IgE requerido para su administración	30-1.300 kU/L	NA	NA	NA	NA
Recuento absoluto de eosinófilos para su administración	NA	$\geq 150/\mu\text{L}$	$\geq 150 \mu\text{L}$ FeNO ≥ 25 ppb	$\geq 150-300/\mu\text{L}$	NA

TERAPIAS BIOLÓGICAS

Lancet. 2022 August 13; 400(10351): 502–511. doi:10.1016/S0140-6736(22)01198-9.

Mepolizumab for Urban Children with Exacerbation-Prone Eosinophilic Asthma: A Randomised Controlled Trial

Prof Daniel J Jackson, MD,

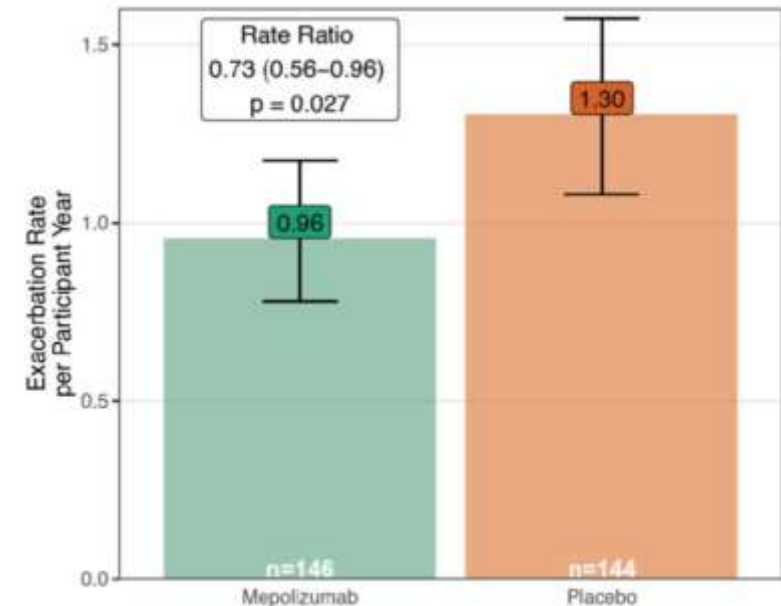
Departments of Pediatrics and Medicine, University of Wisconsin School of Medicine and Public Health, Madison, WI

Prof Leonard B Bacharier, MD,

Department of Pediatrics, Monroe Carell Jr Children's Hospital at Vanderbilt, Nashville, TN

Peter J Gergen, MD,

- MUPPITS-2: Primer gran ensayo clínico aleatorizado, controlado con placebo y de un año de duración sobre Mepolizumab.
- Pacientes de 6 a 17 años con dificultades socioeconómicas, dos crisis asmáticas en el año anterior y un recuento de eosinófilos en sangre periférica >150 células/ml, fueron asignados aleatoriamente a placebo ($n = 144$) o Mepolizumab ($n = 146$).



- Reducción de crisis y de los eosinófilos en sangre y esputo
- Distintos tipos de eosinofilos

TERAPIAS BIOLÓGICAS

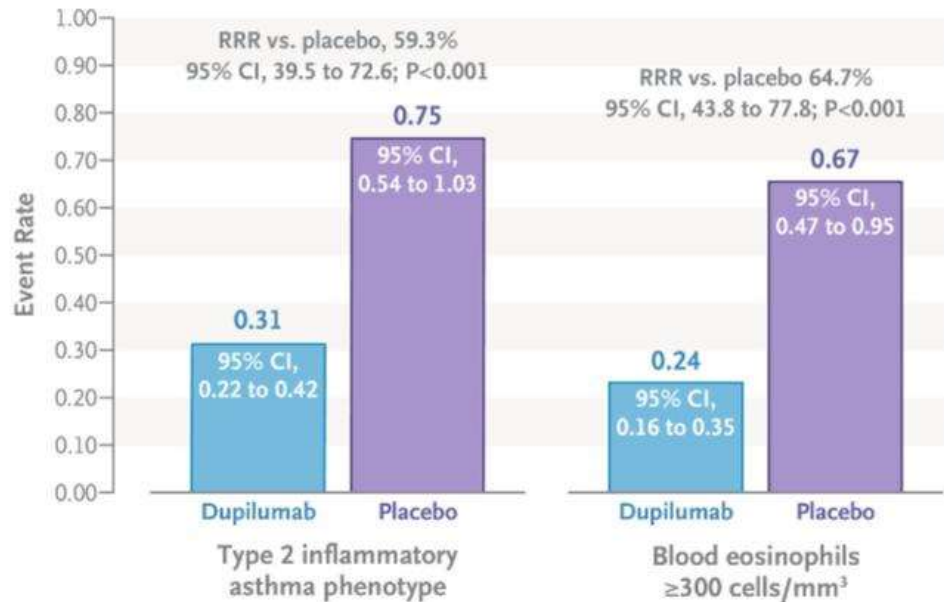
The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Dupilumab in Children with Uncontrolled Moderate-to-Severe Asthma

L.B. Bacharier, J.F. Maspero, C.H. Katelaris, A.G. Fiocchi, R. Gagnon, I. de Mir, N. Jain, L.D. Sher, X. Mao, D. Liu, Y. Zhang, A.H. Khan, U. Kapoor, F.A. Khokhar, P.J. Rowe, Y. Deniz, M. Ruddy, E. Laws, N. Patel, D.M. Weinreich, G.D. Yancopoulos, N. Amin, L.P. Mannent, D.J. Lederer, and M. Hardin, for the Liberty Asthma VOYAGE Investigators*

Annualized Rate of Severe Exacerbation Events



RRR denotes relative risk reduction.

- 408 niños entre 6 y 11 años con asma moderada a grave no controlada.
- Dos subpoblaciones: fenotipo inflamatorio tipo 2 (150 eosinófilos/ml en sangre ó FeNO de 20 ppb al inicio); y aquellos con >300 eosinófilos/ml.
- Criterio de valoración principal fue la tasa de exacerbaciones.
- En ambos grupos, disminuyeron las crisis de asma, y hubo mejoras en el %FEV1.
- Más infecciones virales.
- La tasa anual de crisis de asma en el grupo placebo disminuyó de 2,16 a 0,67 sin cambios en el tratamiento.

TERAPIAS BIOLÓGICAS

Beneficios de la terapia biológica en asma grave: un registro multicéntrico chileno

PATRICIA FERNÁNDEZ V.¹, PAULINA TRUJILLO M.¹, MARÍA T. PARADA C.²,
MARÍA A. MARINOVIC M.³, CAROLINA DÍAZ G.⁴, PAOLA TOCHE P.⁵, BAIRD ZEGPI K.⁶,
FRANCISCO OSSES V.^{1,7}, PAULETTE ANDINO S.¹, VALENTINA POBLETE F.¹,
MAITE OYONARTE W.¹, ROSA MARÍA FEJOO S.¹, MILJENKO LOLAS M.¹

- Estudio multicéntrico nacional, 6 centros entre julio 2014 a agosto 2023.
- Mayores de 18 años con asma grave no controlada.

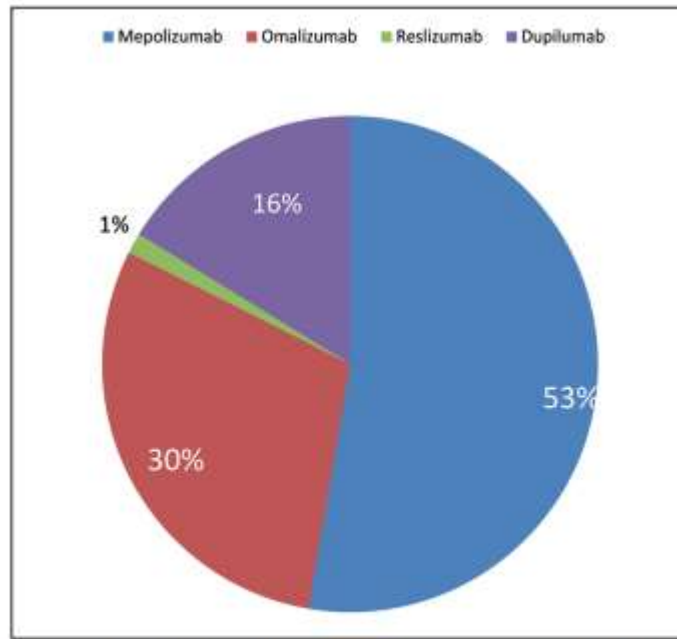


Figura 2. Distribución porcentual de los agentes biológicos prescritos en 74 pacientes con asma grave.

Tabla 1. Características basales de los pacientes participantes del registro

Índice	Resultado
n	74
Sexo femenino, %	70,3
Edad (media ± desviación estándar), años	53,27 ± 13,8 años
Índice de masa corporal (mediana, rango), kg/m ²	27,5 (20,1 - 40,2)
Tabaquismo:	
Nunca han fumado, %	60,9
Exfumadores, %	32,8
Fumadores activos, %	4,7
Fumadores pasivos, %	1,6
Alergia:	
Ambiental, %	37,1
Aspirina y antiinflamatorios no esteroideos, %	21
Otros fármacos, %	9,7
Alimentos, %	1,6
No alérgico, %	30,6
Reflujo gastroesofágico, %	31,1
Poliposis nasal, %	51,6
Rinosinusitis, %	85,7
Corticoddependencia, %	52,3
Fenotipos: *	
Alérgicos eosinofílicos, %	63,5
Eosinofílicos no alérgicos, %	34,1
Alérgicos sin eosinofilia, %	2,4
Eosinófilos (mediana, rango), células/μl	560 (0-2.900)
IgE total inicial (UI/ml)	174 (1,9-4.840)
Puntaje ACT (media ± desviación estándar)	11,3 ± 4,7
Puntaje AQLQ (mediana, rango)	2,45 (1,2-5,7)

*Datos disponibles para 42 pacientes.

TERAPIAS BIOLÓGICAS

Beneficios de la terapia biológica en asma grave: un registro multicéntrico chileno

PATRICIA FERNÁNDEZ V.¹, PAULINA TRUJILLO M.¹, MARÍA T. PARADA C.²,
MARÍA A. MARINOVIC M.³, CAROLINA DÍAZ G.⁴, PAOLA TOCHE P.⁵, BAIRD ZEGPI K.⁶,
FRANCISCO OSSÉS V.^{1,7}, PAULETTE ANDINO S.¹, VALENTINA POBLETE F.¹,
MAITE OYONARTE W.¹, ROSA MARÍA FEJOO S.¹, MILJENKO LOLAS M.¹

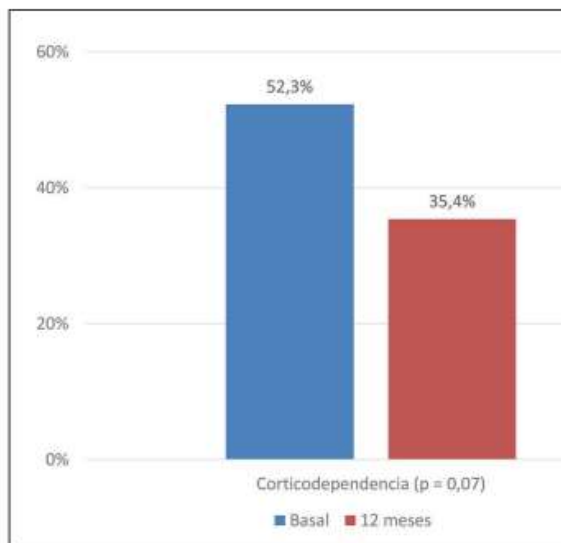


Figura 4. Porcentaje de corticodependientes en 74 pacientes con asma grave antes y después de 1 año de terapia biológica (Test de χ^2 , $p = 0,07$).

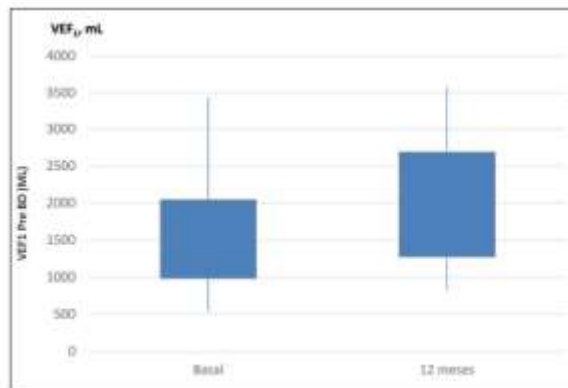


Figura 5. Aumento del volumen espiratorio forzado en el 1er segundo (VEF₁ en mL) después de 1 año de tratamiento con agentes biológicos en 45 pacientes con asma grave con datos disponibles. Mediana basal del VEF₁: 1,330 ml (rango intercuartilo: 985-2,039,5); mediana del VEF₁ a los 12 meses de tratamiento: 1,700 ml (1,275-2,684); $p < 0,01$. Aumento promedio del VEF₁ a los 12 meses de terapia biológica: 370 ml.

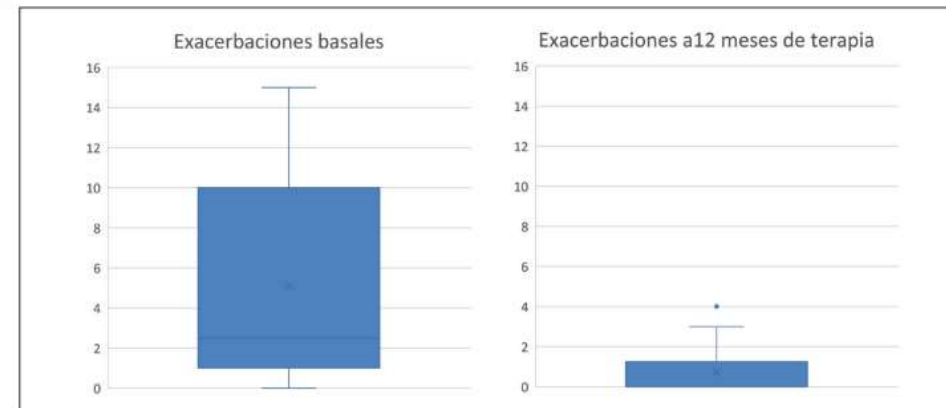


Figura 3. Reducción de la tasa anual de exacerbaciones luego de un año de tratamiento con agentes biológicos en 74 pacientes con asma grave. Exacerbaciones basales: 3,14 eventos (IC95%: 3,02-3,06); Exacerbaciones a los 12 meses de terapia biológica: 0,40 eventos (IC95%: 0,17-0,63); $p < 0,001$. Reducción media de exacerbaciones = 87,2%.

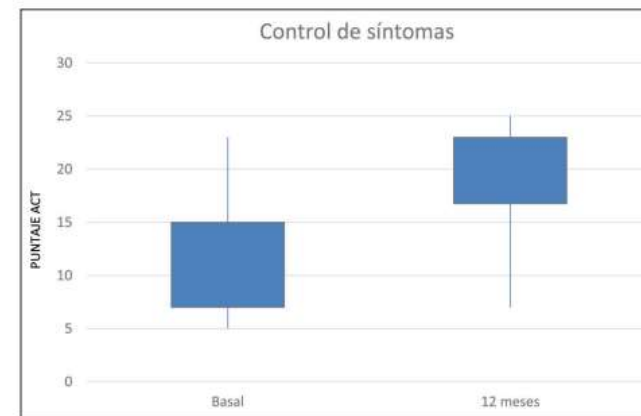


Figura 6. Mejoría del puntaje ACT (Asthma Control Test) luego de un año de tratamiento con agentes biológicos en 50 pacientes con asma grave con datos disponibles. Mediana basal del puntaje ACT: 9 (rango intercuartilo: 7-15); mediana y rango ACT a los 12 meses: 20 (16-23); $p < 0,01$.

CONCLUSIONES

El asma es una patología muy prevalente en nuestro medio, su diagnóstico es clínico apoyado por pruebas objetivas cuando sea posible.

GINA 2025 refuerza el uso de corticoides inhalados incluso en síntomas leves, desaconsejando el uso exclusivo de SABA.

El tratamiento debe ser personalizado, con revisiones frecuentes que evalúen control, adherencia y técnica inhalatoria.

La educación, plan de acción y la reducción de factores de riesgo son clave en el manejo integral.

Los fármacos biológicos representan un avance importante en niños, basado en evidencia.

Se necesitan más datos, especialmente sobre biomarcadores que predicen la respuesta al tratamiento.

Siempre considerar otros diagnósticos diferenciales.

Pese a los avances actuales, es una patología en constante investigación, requiriendo actualizarnos constantemente en lo venidero, con mira a lograr prescripciones personalizadas.

GRACIAS



UNIVERSIDAD
SAN SEBASTIAN
VOCACIÓN POR LA EXCELENCIA

BIBLIOGRAFÍA

- Global Initiative for Asthma. (2025). Global strategy for asthma management and prevention [GINA Strategy Report]. *Global Initiative for Asthma*. Updated May 2025. Disponible en <https://www.ginasthma.org/>
- Herrera G., Ana María, Abara E., Selim, Álvarez G., Cecilia, Astudillo M., Claudia, Corrales V., Raúl, Chala C., Evelyn, Daszenies S., Cecilia, Koppmann A., Andrés, Lezana S., Viviana, Mamani J., Rossana, Pérez H., María Angélica, & Pierry V., Cristina. (2020). Consenso chileno SOCHINEP-SER para el diagnóstico y tratamiento del asma en el escolar. *Revista chilena de enfermedades respiratorias*, 36(3), 176-201. <https://dx.doi.org/10.4067/S0717-73482020000300176>
- Gans, M. D., & Gavrilova, T. (2020). Understanding the immunology of asthma: Pathophysiology, biomarkers, and treatments for asthma endotypes. *Paediatric respiratory reviews*, 36, 118-127. <https://doi.org/10.1016/j.prrv.2019.08.002>
- Kaviany, P., & Shah, A. (2024). Current Practices in Pediatric Asthma Care. *Clinics in chest medicine*, 45(3), 611-623. <https://doi.org/10.1016/j.ccm.2024.02.028>
- F. Álvarez Caro, M. García González. (2019). Asma: concepto, fisiopatología, diagnóstico y clasificación. *Protoc diagn ter pediatr*. 2:103-15
- Hammad, H., & Lambrecht, B. N. (2021). The basic immunology of asthma. *Cell*, 184(6), 1469-1485. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2021.02.016>
- de Benedictis, F. M., Boner, A. L., & Bush, A. (2025). Welcome to Asthma Neverland. *Pediatric pulmonology*, 60(3), e7101
- Herrera G., A. M., Abara E., S., Álvarez G., C., Astudillo M., C., Corrales V., R., Chala C., E., Dazenies S., C., Koppmann A., A., Lezana S., V., Mamani J., R., Palomino M., M. A., Pérez H., M. A., Pierry V., C., Rivera K., N., Saavedra B., M., & Vargas G., V. (2024). Consenso chileno SOCHINEP-SER para el diagnóstico y tratamiento del asma en el adolescente. *Revista Chilena De Enfermedades Respiratorias*, 40(3), 170-190. Recuperado a partir de <https://revchilenfermrespir.cl/index.php/RChER/article/view/1227>
- Forno, E., Bacharier, L. B., Phipatanakul, W., Guilbert, T. W., Cabana, M. D., Ross, K., Covar, R., Gern, J. E., Rosser, F. J., Blatter, J., Durrani, S., Han, Y. Y., Wisniewski, S. R., & Celedón, J. C. (2020). Effect of Vitamin D3 Supplementation on Severe Asthma Exacerbations in Children With Asthma and Low Vitamin D Levels: The VDKA Randomized Clinical Trial. *JAMA*, 324(8), 752-760. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.12384>
- Bush A. (2025). Update in paediatric asthma. *Current opinion in pulmonary medicine*, 31(3), 279-286. <https://doi.org/10.1097/MCP.0000000000001160>
- Hillson, K., Saglani, S., & Bush, A. (2024). The new biologic drugs: Which children with asthma should get what?. *Pediatric pulmonology*, 59(12), 3057-3074. <https://doi.org/10.1002/ppul.27218>
- Jackson, D. J., Bacharier, L. B., Gergen, P. J., Gagalis, L., Calatroni, A., Wellford, S., Gill, M. A., Stokes, J., Liu, A. H., Gruchalla, R. S., Cohen, R. T., Makhija, M., Khurana Hershey, G. K., O'Connor, G. T., Pongracic, J. A., Sherenian, M. G., Rivera-Spoljaric, K., Zoratti, E. M., Teach, S. J., Kattan, M., ... US National Institute of Allergy and Infectious Disease's Inner City Asthma Consortium (2022). Mepolizumab for urban children with exacerbation-prone eosinophilic asthma in the USA (MUPPITS-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group trial. *Lancet* (London, England), 400(10351), 502-511. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)01198-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)01198-9)
- Bacharier, L. B., Maspero, J. F., Katelaris, C. H., Fiocchi, A. G., Gagnon, R., de Mir, I., Jain, N., Sher, L. D., Mao, X., Liu, D., Zhang, Y., Khan, A. H., Kapoor, U., Khokhar, F. A., Rowe, P. J., Deniz, Y., Ruddy, M., Laws, E., Patel, N., Weinreich, D. M., ... Liberty Asthma VOYAGE Investigators (2021). Dupilumab in Children with Uncontrolled Moderate-to-Severe Asthma. *The New England journal of medicine*, 385(24), 2230-2240. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2106567>
- Chatziparasidis, G., & Bush, A. (2022). Enigma variations: The multi-faceted problems of pre-school wheeze. *Pediatric pulmonology*, 57(9), 1990-1997. <https://doi.org/10.1002/ppul.26027>