39° Congreso Argentino de Pediatría
Rosario, 24,25,26 y 27 de septiembre de 2019

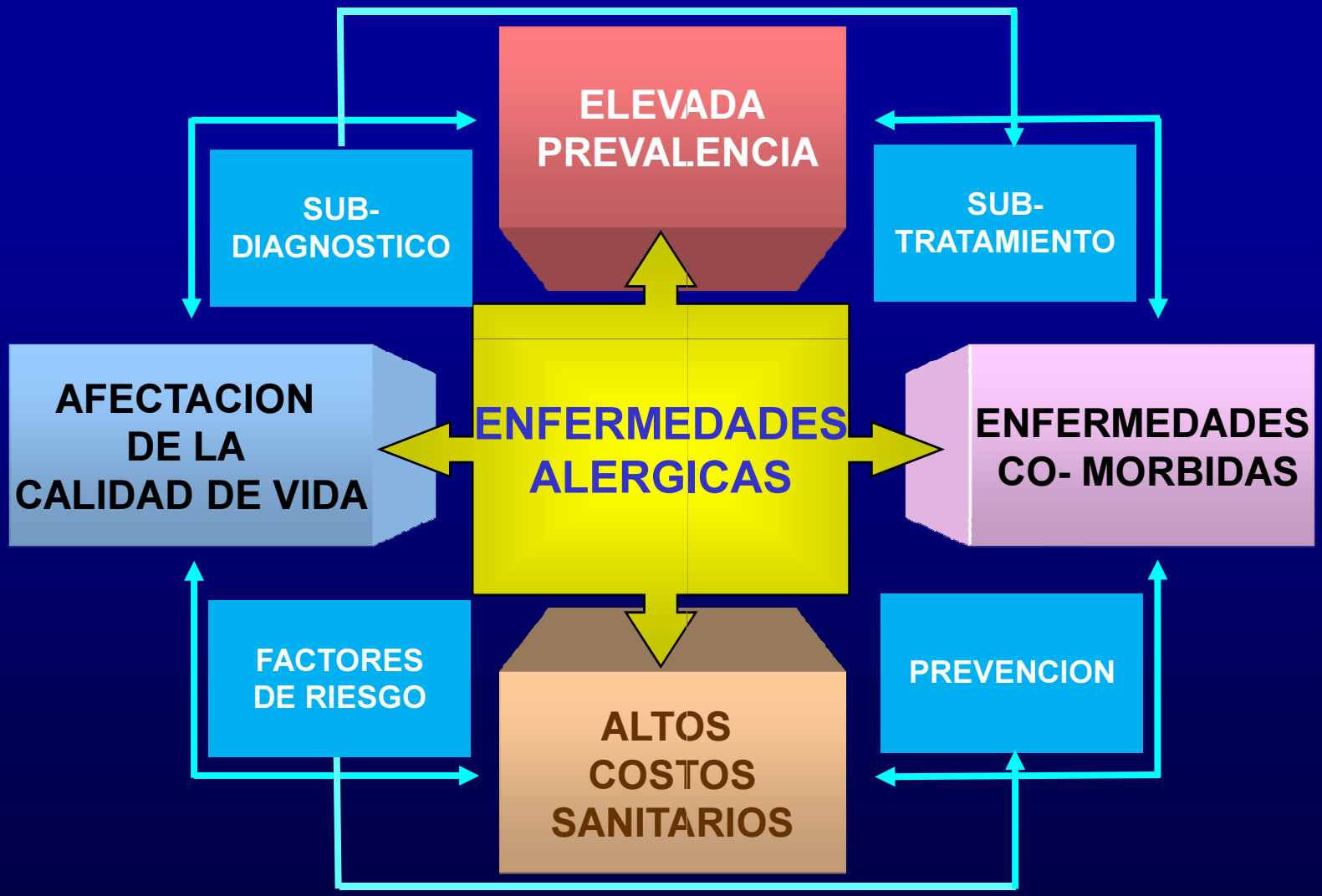
Por un niño sano
en un mundo mejor

**CP 2.1**
**AVANCES EN LAS ENFERMEDADES ALÉRGICAS EN EL SIGLO XXI**
**Sala Metropolitano I**
**Martes 24 de setiembre de 2019 – 14:00 a 18:00 hs.**

# Los Desafíos de la Medicina de Precisión: Desde la Prevención al Tratamiento

**Dr. Ricardo J. Saranz**
Servicio de Alergia e Inmunología - Clínica Universitaria Reina Fabiola
Cátedra de Inmunología - Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Católica de Córdoba

# IMPACTO SANITARIO Y DESAFÍOS DE LAS ENFERMEDADES ALERGICAS



“ *Muchas enfermedades humanas, muy comunes, son aún diagnosticadas como si fueran entidades homogéneas, usando criterios que han cambiado radicalmente en un siglo…*”

“... *El tratamiento de las enfermedades que se diagnostican de esa manera es genérico, guiado por el empirismo en la mayoría de las veces*”

Kola I, Bell J. A call to reform the taxonomy of human disease. *Nat Rev Drug Discov* 2011; 10: 641–642.

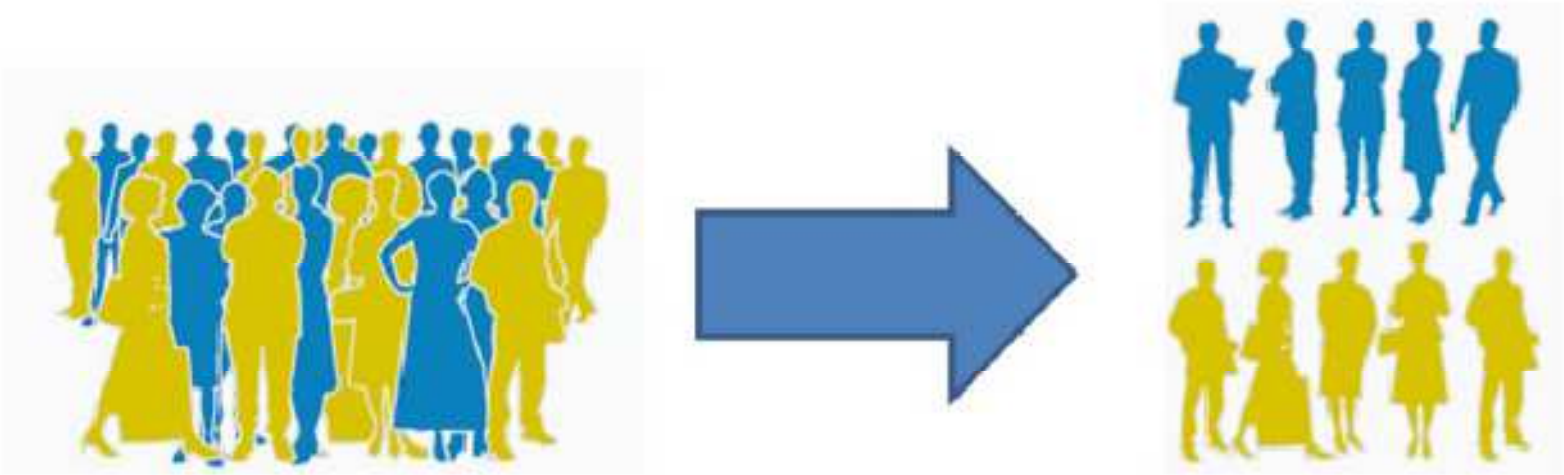
# Definiciones

- **Medicina de Sistemas**: Es la aplicación de los sistemas biológicos a las enfermedades humanas utilizando un modelo matemático y computarizado integrador para el entendimiento de los mecanismos fisiopatológicos, diagnósticos, pronósticos y terapéuticos de la enfermedad
- **Medicina de Precisión**: (*personalizada, estratificada o medicina de las 4P*) es la adaptación de medidas preventivas y terapéuticas a las características de cada paciente a fin de obtener el mejor resultado clínico individual y una óptima relación costo-eficacia de cada intervención.

# Contribución de la Medicina Personalizada para un Mejor Cuidado de la Salud

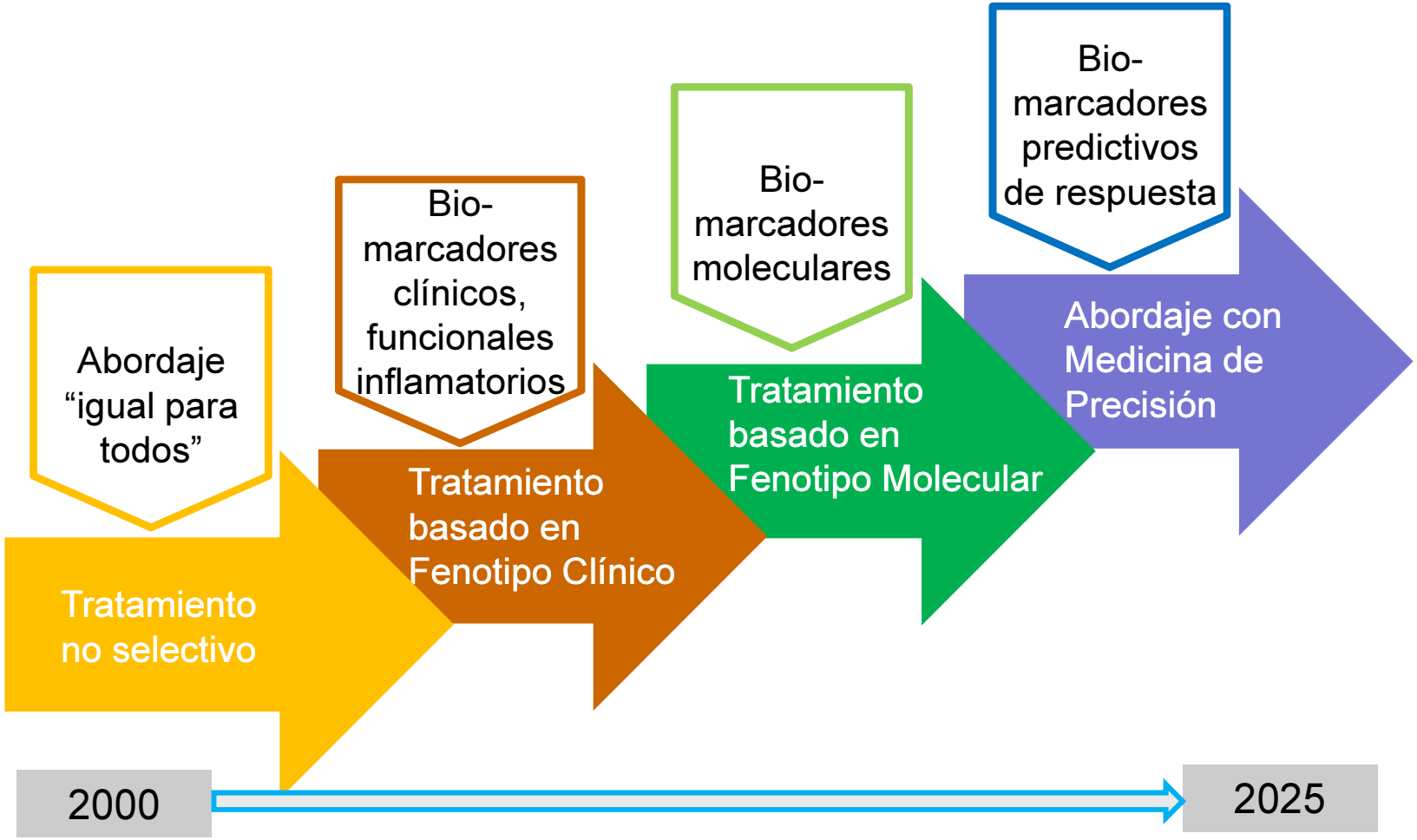
**Traditional „one size fits all" approach**
All patients with the same diagnosis receive same treatment

**Personalized medicine approach**
Treatment strategy based on patient´s unique genetic profile



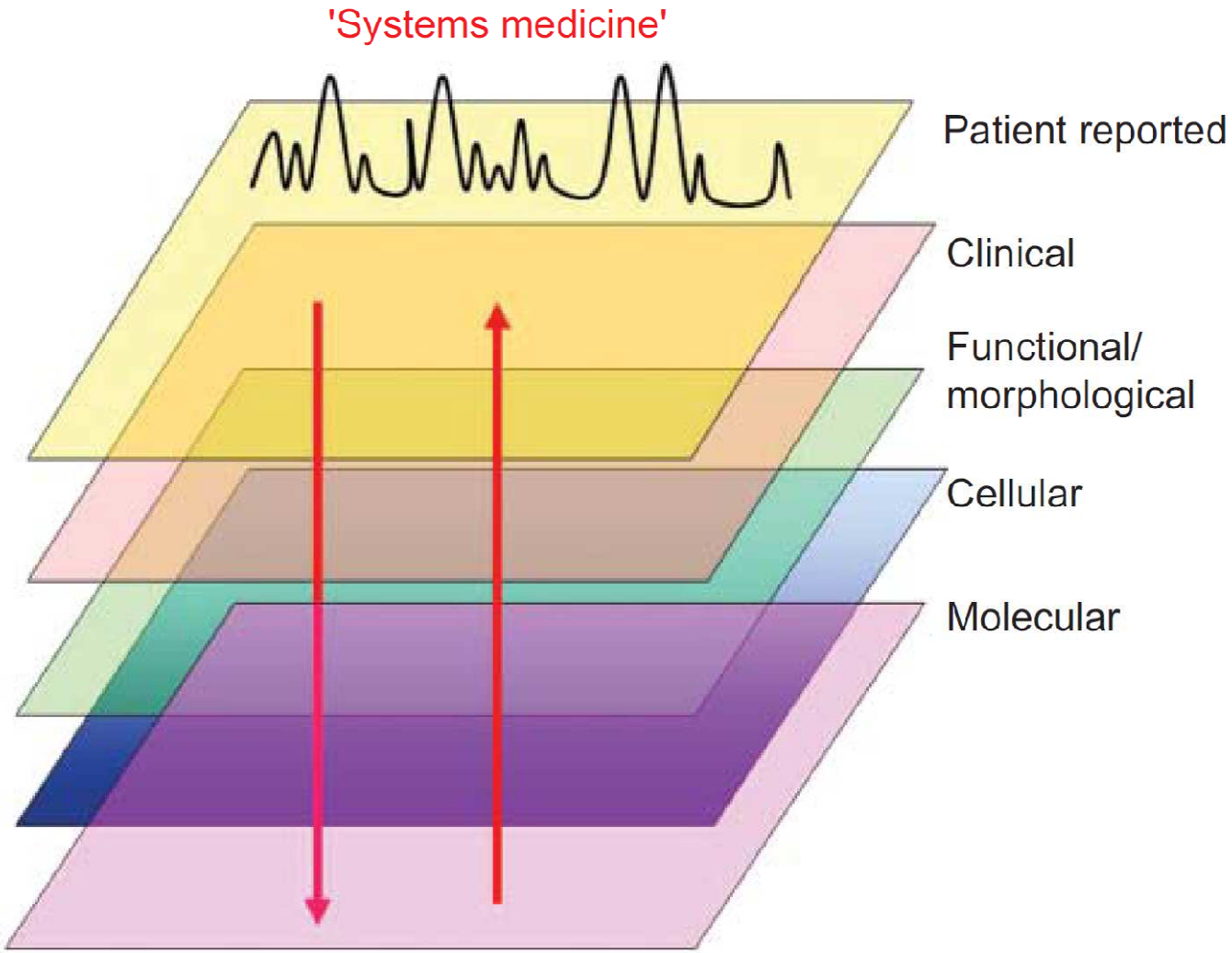
Kinkorová J. *The EPMA Journal* (2016) 7:4

# Evolución del Tratamiento de las Enfermedades Alérgicas



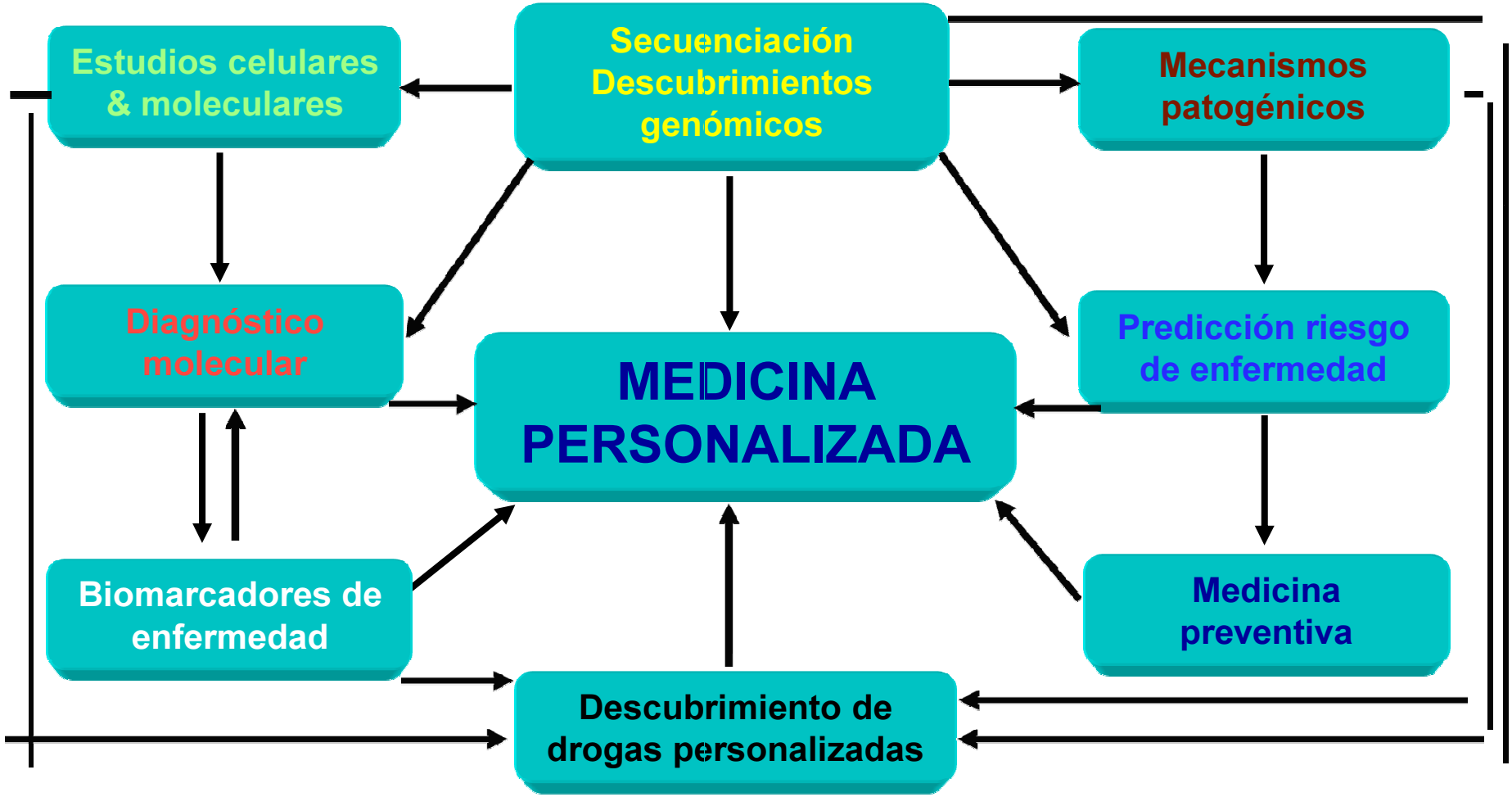

Ferrando M et al. *Allergy Asthma Immunol Res* 2017; 9:15-24.

# Componentes de la Medicina Integrada



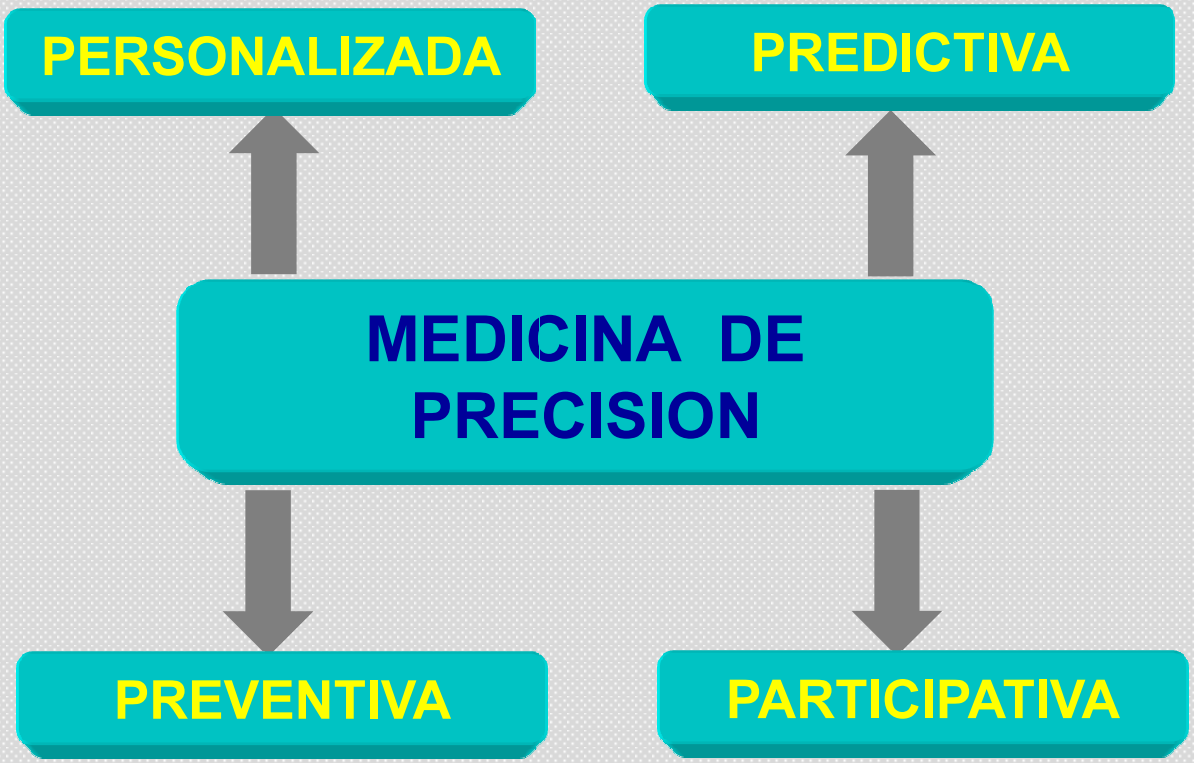

**Chung KF et al. *Eur Respir Mon* 2011. 51, 297–308.**

# Etapas del Desarrollo de la Medicina Personalizada




Jain KK. *Med Princ Pract* 2013;22:209–219

# Las “Cuatro P” de la Medicina de Precisión




Muraro A et al. *Allergy* 2016; 71: 583–587.

# Principios de la Medicina de Precisión para Enfermedades Alérgicas

- **Caracterización de la enfermedad**
- **Definición del perfil del paciente**
- **Selección del manejo óptimo**
- **Monitoreo de la enfermedad y su respuesta al tratamiento**
- **Desarrollo de algoritmos para seleccionar el tratamiento de mejor costo-eficacia**

Galli SJ. *J Allergy Clin Immunol* 2016;137:1289-300

# ¿Qué Necesitamos para Aplicar la Medicina de Precisión?

- **Registro médico electrónico**
- **Plan de salud personalizado**
- **Acceso del médico a las herramientas de apoyo a las decisiones**
- **Datos genómicos personales disponibles para uso clínico**
- **Información clínica personal disponible para investigación**
- **Tratamiento personalizado**

Weiss ST. *J Allergy Clin Immunol* 2012;129:327-34

# Biomarcadores:
# Entre el Fenotipo y el Endotipo

## Fenotipo

**Características observables de la enfermedad (fisiológicas, desencadenantes y parámetros inflamatorios)**

## Biomarcador

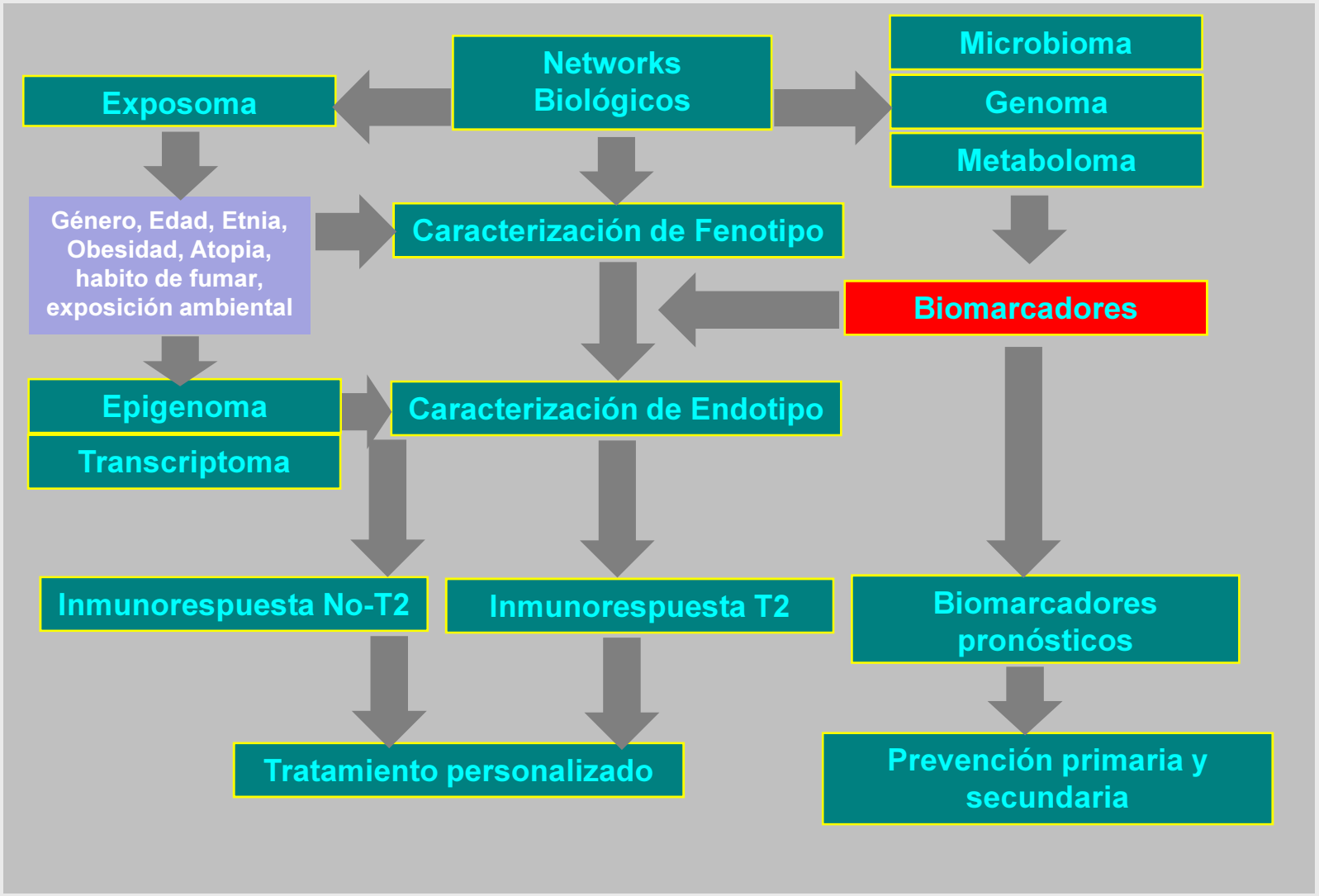
**Característica objetivamente medible y evaluable a nivel molecular, bioquímico o celular como un indicador de un proceso biológico normal o pátológico o de respuesta a una intervención terapéutica**

## Endotipo

**Subtipos de enfermedad que pueden ser definidos por un mecanismo biológico celular o molecular específico**

| Endotipo 1 | Endotipo 2 | Endotipo 3 | Endotipo 4 | Endotipo 5 |
|---|---|---|---|---|

# ESQUEMA SIMPLIFICADO DE LA MEDICINA DE PRECISION APLICADA A ENFERMEDADES ALERGICAS



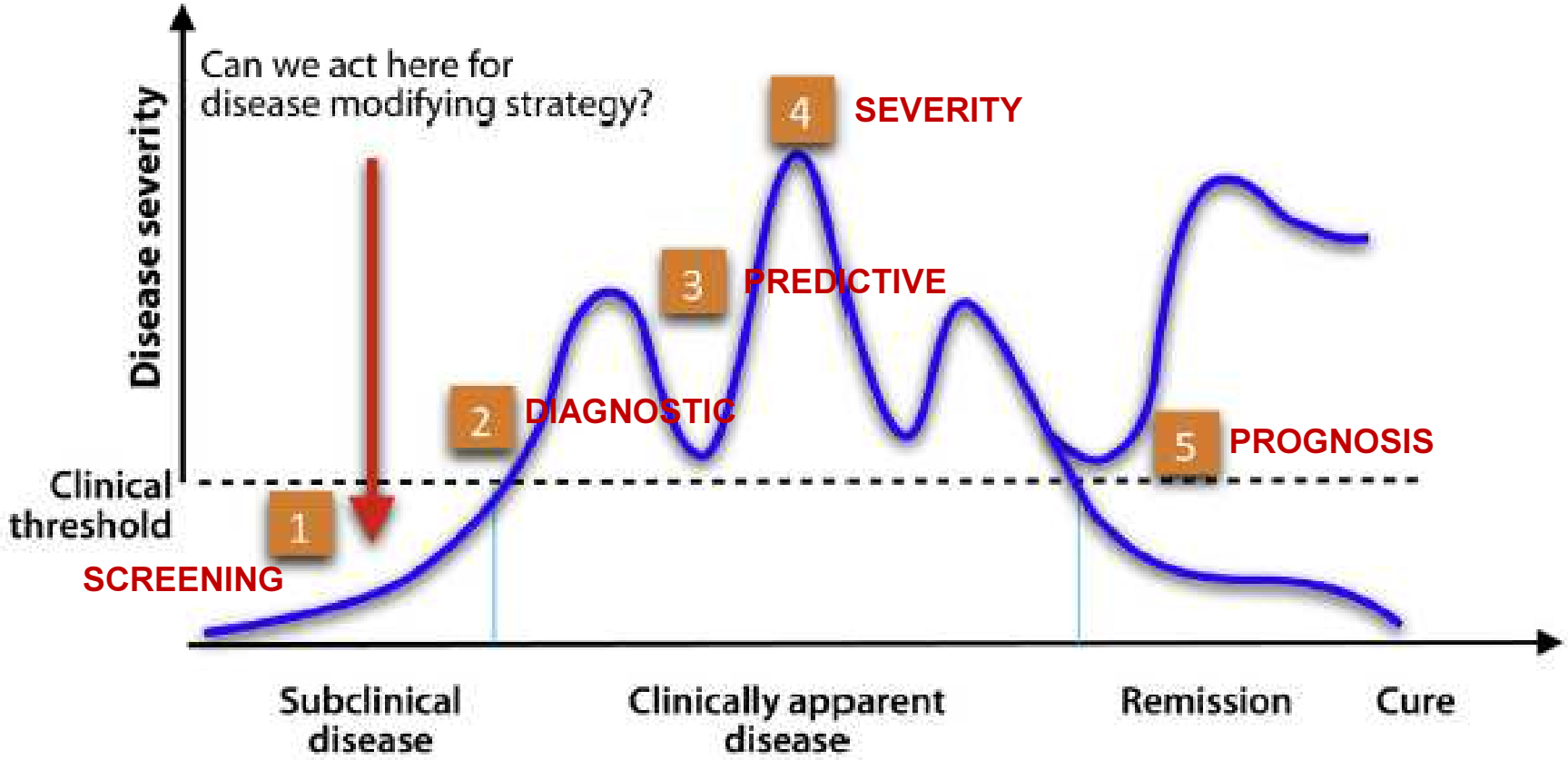

**Modificado de Muraro A et al. *J Allergy Clin Immunol* 2016;137:1347-58.**

# Características Ideales de un Biomarcador

| Característica | Detalles |
|---|---|
| **Fácil medición** | No invasivo<br>Determinación simple y libre de riesgos |
| **Capacidad para distinguir el mecanismo causal ligado a "outcomes" clínicos** | Alta sensibilidad, especificidad y VPP y VPN<br>Correlación con respuesta al tratamiento<br>"Normalización" con tratamiento exitoso |
| **Confiable, reproducible y estable** | Mínima variación con el tiempo |
| **Capacidad de proveer información sobre el pronóstico de la enfermedad y "outcomes" clínicos** | Capacidad para adecuar el manejo terapéutico |
| **Expresión de un mecanismo ligado a un target terapéutico** | Capacidad para proveer un mejor entendimiento de la fisiopatología y elección de un tratamiento "personalizado" |
| **Costo-efectivo** | Bajo costo y alta utilidad |

Traducido de Pavord ID et al. *Clin & Exp Allergy* 2017:47:148–160

# Utilidad Clínica de los Biomarcadores (BM)




1 Screening BM at pre-clinical stage 2 Diagnostic BM 3 Predictive BM for response and adverse effects of therapy 4 Severity BM 5 Prognosis BM for remission or chronicity

**Muraro A et al. *J Allergy Clin Immunol* 2016;137:1347-58.**

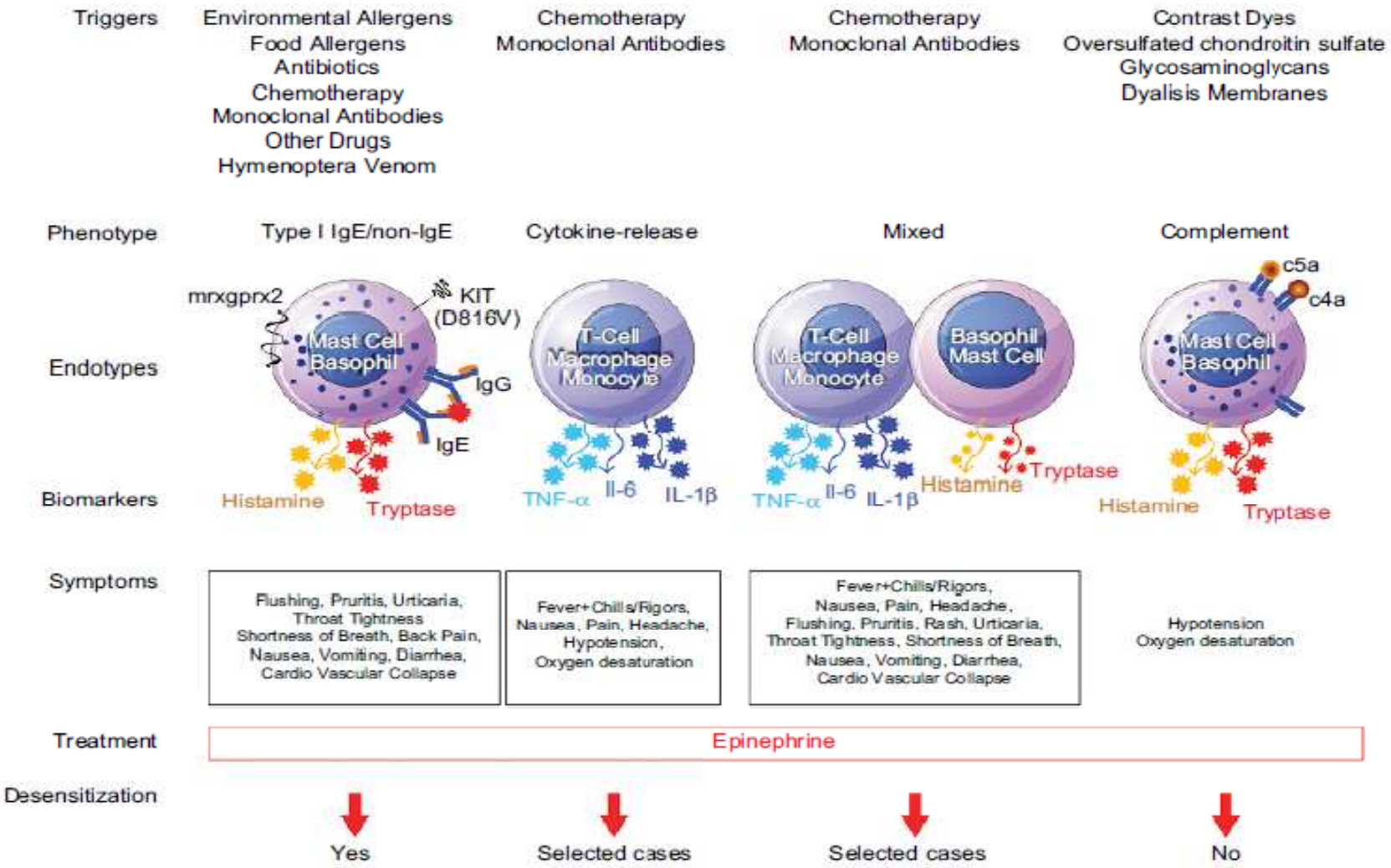
# Utilidad de los Biomarcadores en Asma

| Biomarcador | Tipo de muestra | Endotipo de asma asociado | Utilidad |
|---|---|---|---|
| **Eosinófilos** | Suero<br>Esputo | T2-high | Determinación fenotípica<br>Gravedad de síntomas<br>Monitoreo del control del asma<br>Predicción de respuesta al tratamiento |
| **Neutrófilos** | Esputo | T2-high/T2-low | Determinación fenotípica<br>En investigación |
| **IgE** | Suero | T2-high | Determinación fenotípica<br>Gravedad de síntomas |
| **Periostina** | Suero | T2-high | Determinación fenotípica<br>Gravedad de síntomas<br>Diagnóstico<br>Predicción respuesta al tratamiento |
| **FeNO** | Aire exhalado | T2-high | Determinación fenotípica<br>Gravedad de síntomas<br>Monitoreo del control del asma |
| **IL-17** | Suero | T2-low | Determinación fenotípica |
| **EBC** | Aire exhalado | No determinado | En investigación |
| **VOCs** | Aire exhalado | No determinado | En investigación |

EBC: Condensado aire exhalado; VOCs: Componentes volátiles orgánicos

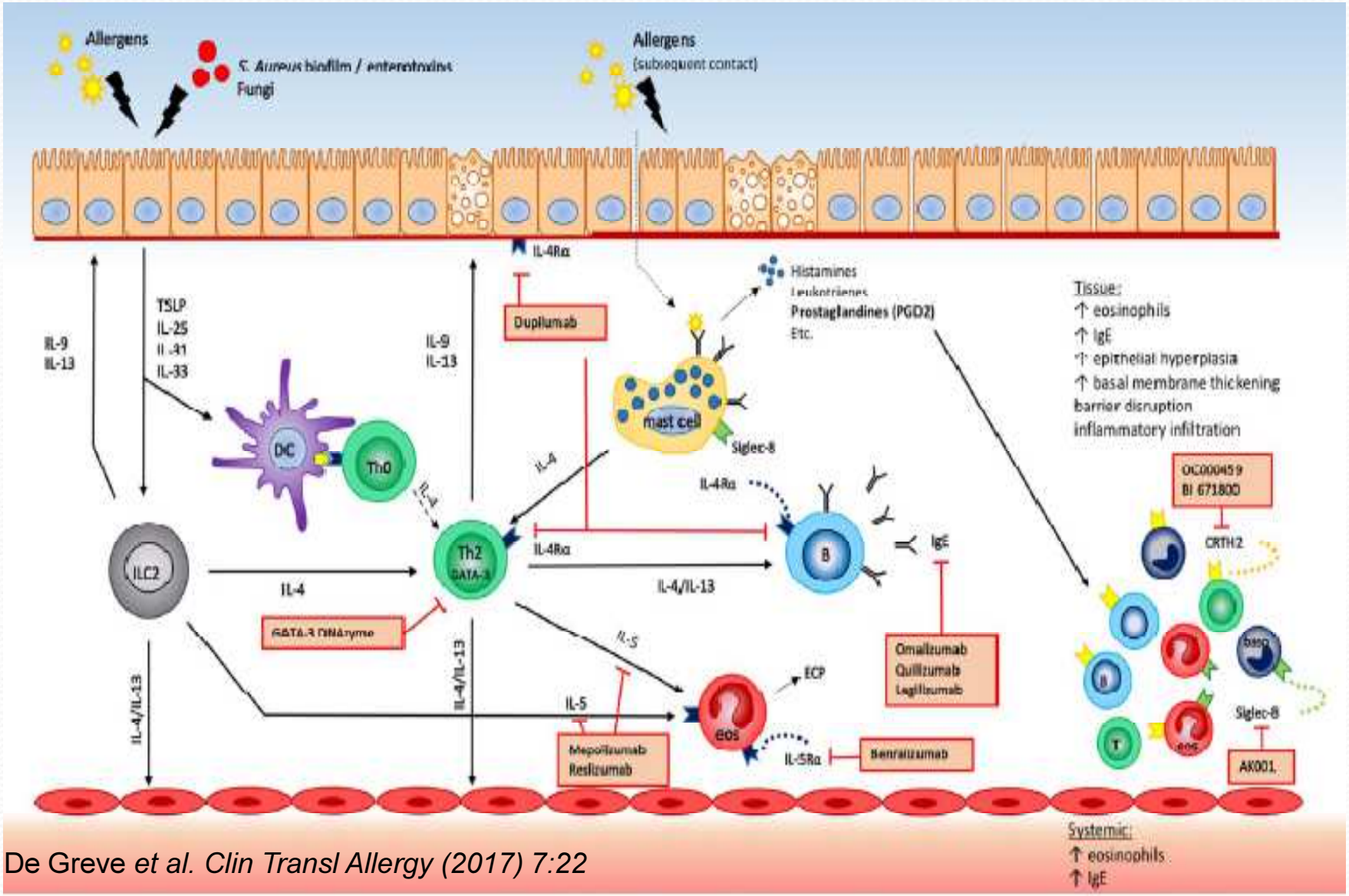
**Licari A et al. *Ped Allergy Immunol Pulmonol* 2018;31:44-55**

# Anaphylaxis: phenotypes,endotypes and biomarkers



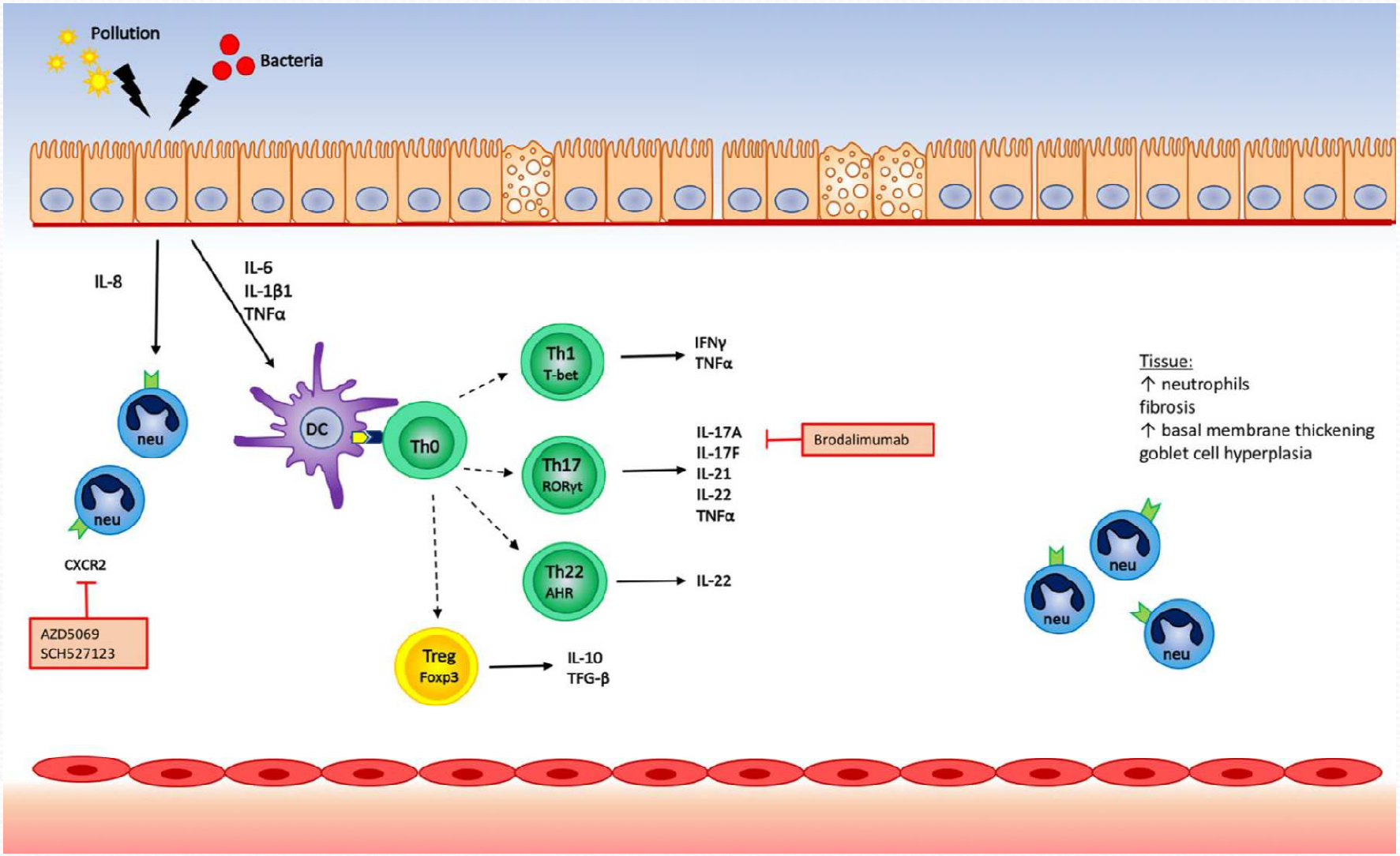

Castell M. *J Allergy Clin Immunol* 2017;140:321-333

# Biológicos en Inflamación Th2 mediada



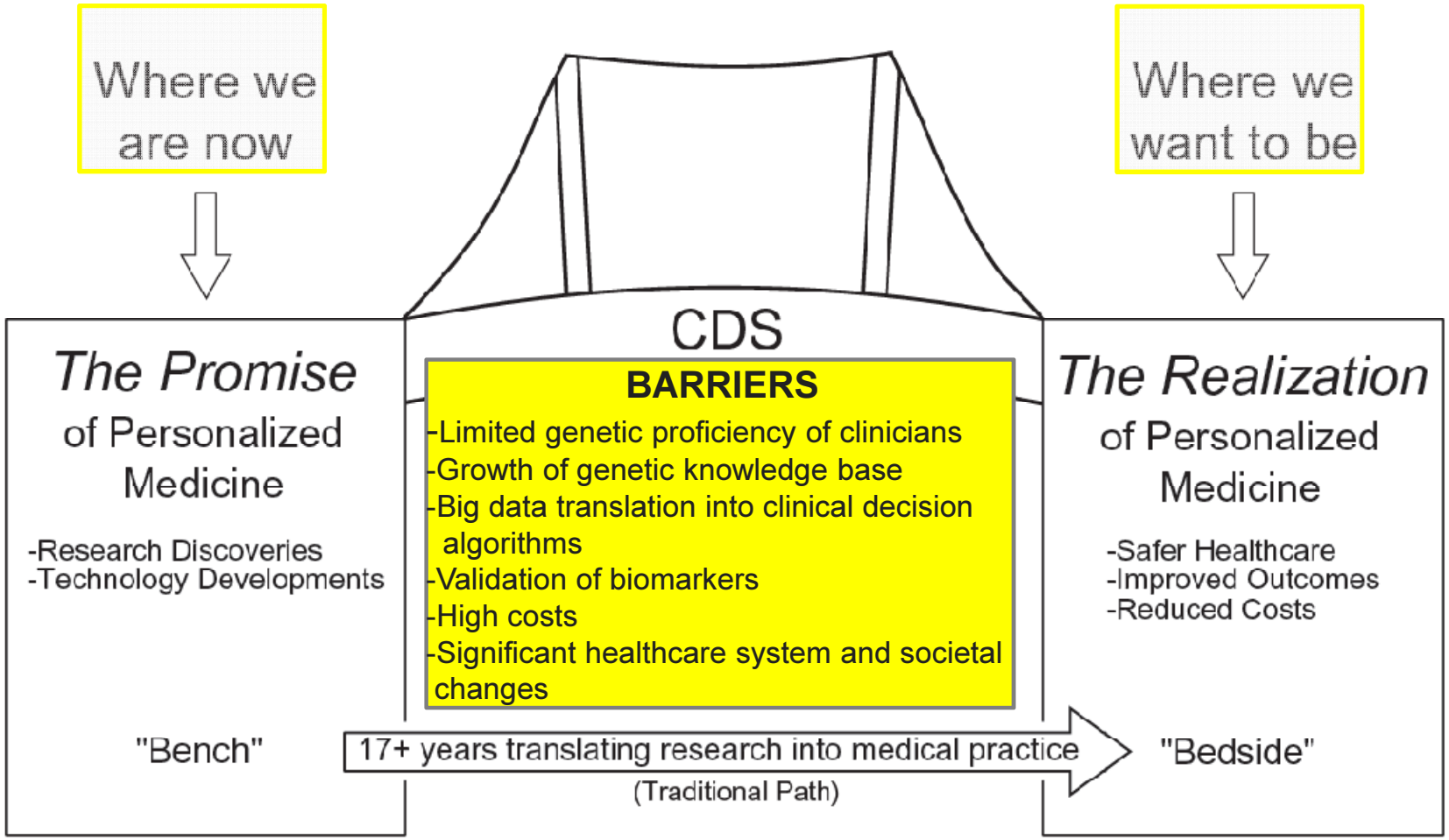

De Greve *et al. Clin Transl Allergy (2017) 7:22*

# Biológicos en Inflamación No-Th2 mediada



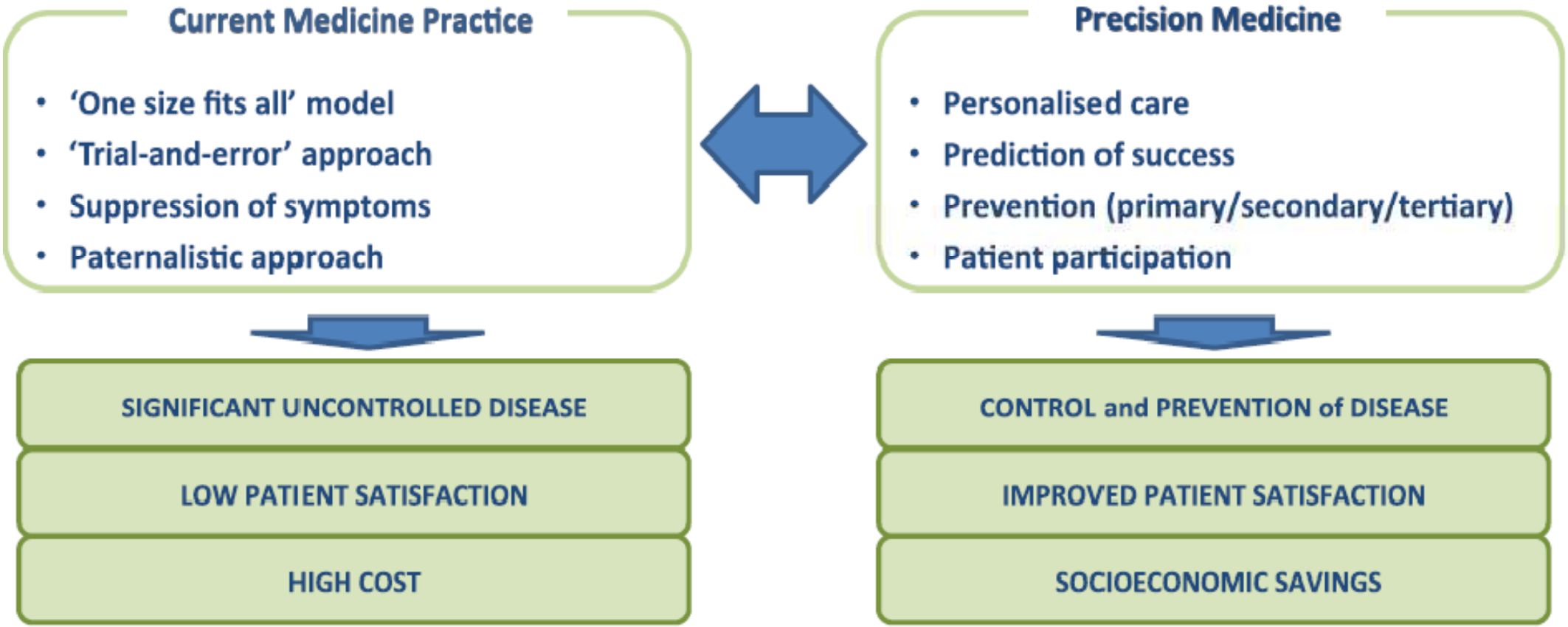

De Greve *et al. Clin Transl Allergy (2017) 7:22*

# Medicina Personalizada: Presente y Futuro




Welch BM et al. *J Am Med Inform Assoc* 2013;20:388–400.

# Medicina de Hoy vs Medicina del Futuro




Muraro A et al. *Allergy* 2016; 71: 583–587.