

Sesión asma bronquial: aspectos no resueltos

“Seguimos las guías de manejo del asma ...”

Congreso del Centenario de la Sociedad Argentina de Pediatría
13 al 16 de Septiembre de 2011 – Ciudad de Buenos Aires

HOSPITAL
DE
NIÑOS



Alejandro Teper
Hospital de Niños “R. Gutiérrez”
Buenos Aires, Argentina
ateper@gmail.com

MAIMONIDES

Obras médicas

II



El libro del asma

Traducción e introducción

LOLA FERRE

EDICIONES EL ALMENDRO

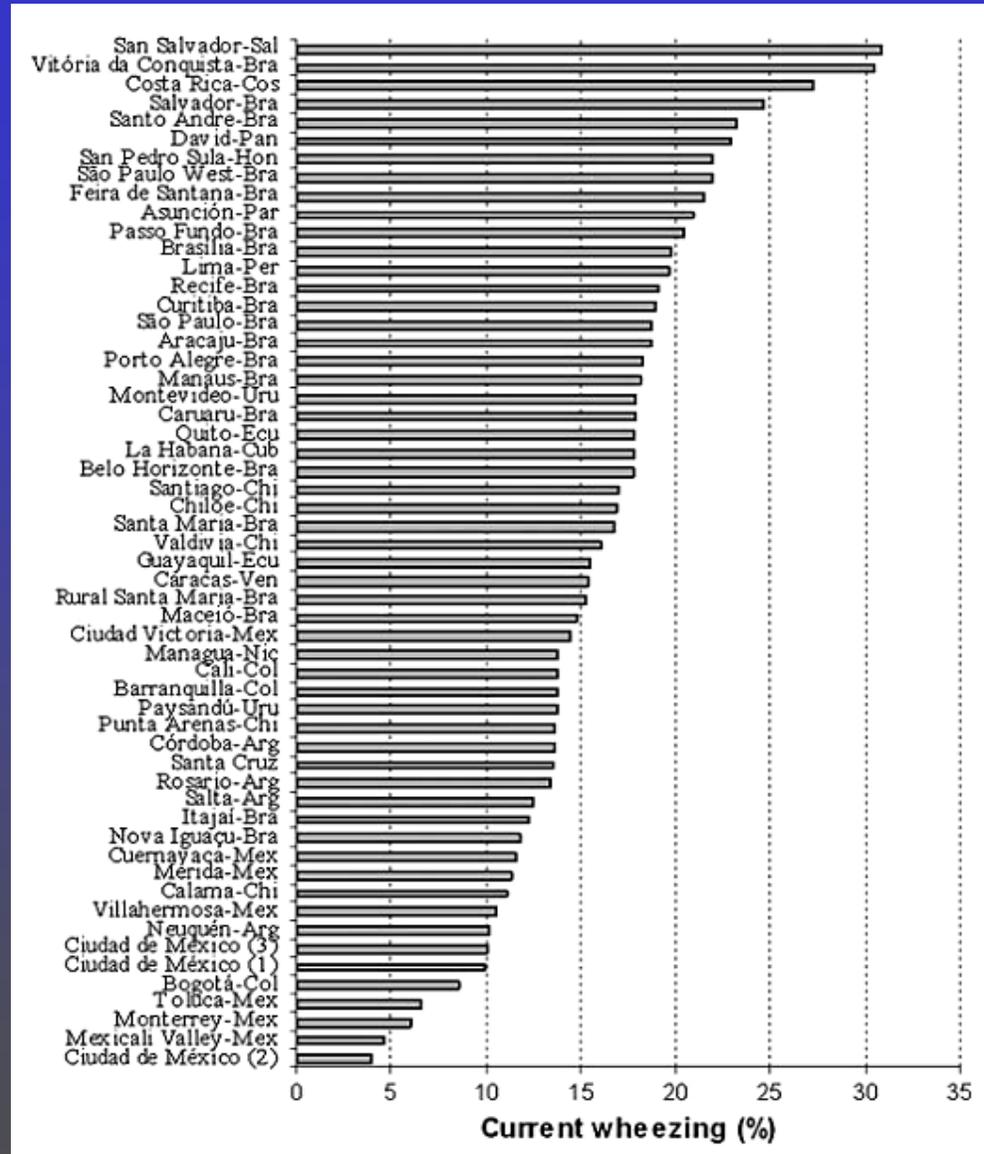
“ El asma.....
comienza en la estación
húmeda con un
resfriado común y el
paciente está forzado
a jadear de día y de
noche”

Maimónides (1170 dc)

Asma en Latinoamérica: Un Desafío de la Salud Pública

Country (centres)	ISAAC Phase I (13–14 year olds)		ISAAC Phase II (8–12 year olds)		ISAAC Phase III (13–14 year olds)	
	<i>N</i>	Wheeze (12 months) (%)	<i>N</i>	Wheeze (12 months) (%)	<i>N</i>	Wheeze (12 months) (%)
Argentina						
Buenos Aires	2996	9.9	–	–	–	–
Cordoba	–	–	–	–	3445	13.6 (+0.48)
Rosario	3008	11.8	–	–	–	–
Brazil						
Curitiba	3008	18.4	–	–	3628	18.9 (+0.09)
Porto Alegre	3198	24.7	–	–	3008	18.2 (–0.72)
Recife	3086	19.7	–	–	2865	19.1 (–0.07)
Salvador	3119	27.1	–	–	3022	24.6 (–0.33)
Sao Paulo	3008	23.3	–	–	3161	18.7 (–0.65)
Uruguiana	–	–	1971	25.6	–	–
Chile						
Central Santiago						
Punta Arenas	3482	6.8	–	–	3044	13.6 (+0.83)
South Santiago	3231	11.1	–	–	3026	17.0 (+0.98)
Valdivia	3231	11.5	–	–	3105	16.0 (+0.63)
Costa Rica						
Costa Rica	3200	23.7	–	–	2436	27.3 (+0.46)
Ecuador						
Pichincha	–	–	894	0.8	–	–
Mexico						
Cuernavaca	3102	6.6	–	–	1431	11.6 (+0.63)
Panama						
David	2885	17.6	–	–	3183	22.9 (+0.88)
Paraguay						
Asuncion	2996	19.4	–	–	3000	20.9 (+0.31)
Peru						
Lima	3158	26.0	–	–	3022	19.6 (–1.06)
Uruguay						
Montevideo	3072	19.0	–	–	3177	17.9 (–0.13)
Overall	52 549	16.9			44 550	18.8 (+0.32)

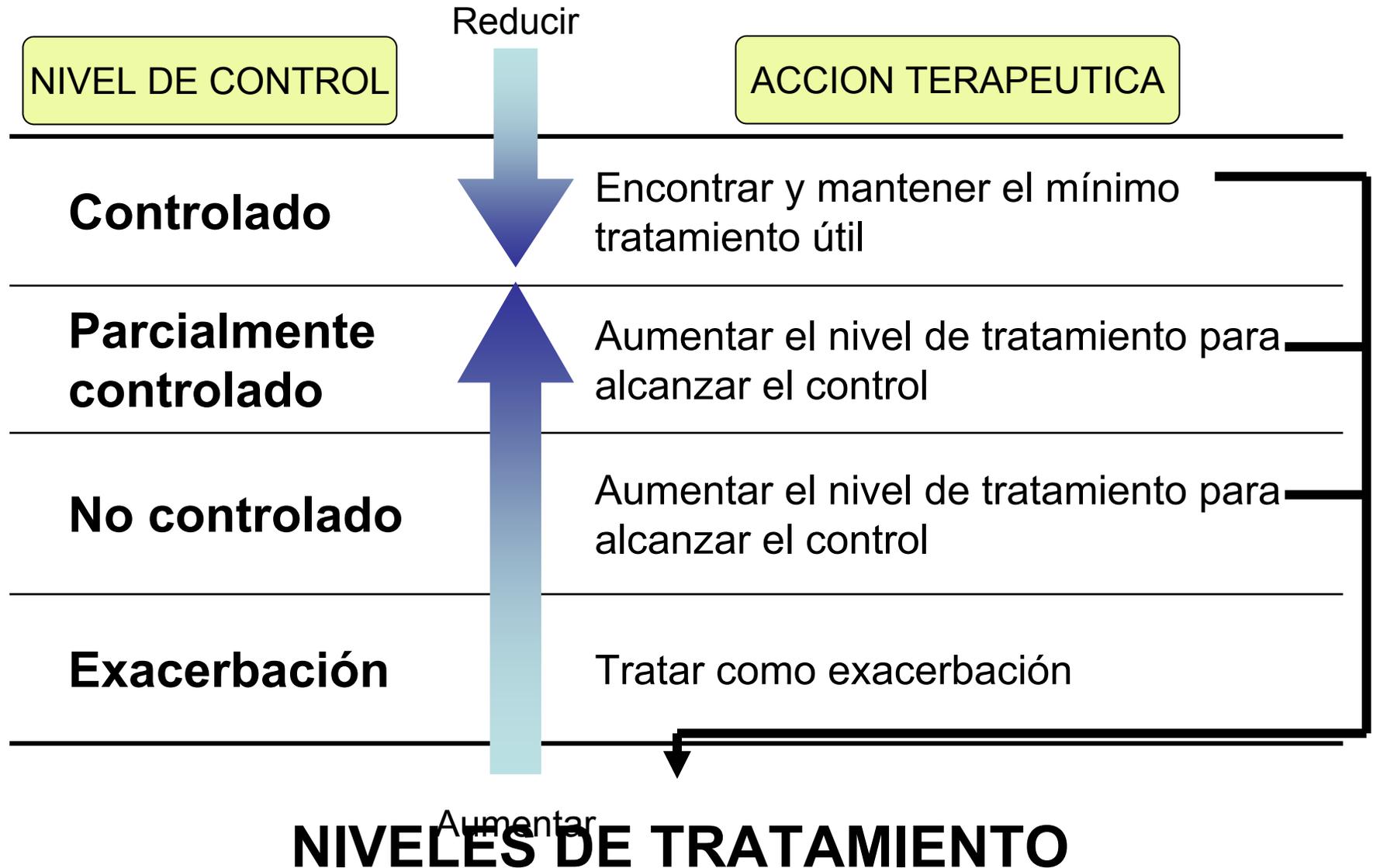
Variación Regional de la Prevalencia de Síntomas Asmáticos en Niños Latinoamericanos



Niveles de Control del Asma (GINA 2006)

	Total	Parcial	No Control
Síntomas diurnos	No (1-2 por semana)	+2 por semana	+3 por semana
Limitación de actividades	No	Alguna	
Síntomas nocturnos /despertares	No	Alguna	
Req. Medicación de rescate	No (1-2 por semana)	+2 por semana	
Función pulmonar	Normal	< 80% valor teórico	
Exacerbaciones	No	1 o + por año	1 en alguna semana

Manejo del Asma (GINA 2006)



NIVELES DE TRATAMIENTO

NIVEL 1

NIVEL 2

NIVEL 3

NIVEL 4

NIVEL 5

β_2 agonistas de acción corta PRN

Seleccionar uno

CI
(dosis baja)

Antileucotrienos

Sin
Medicación
controladora

Manejo del Asma (GINA 2006)

NIVEL 2

Seleccionar uno

CI (dosis baja)

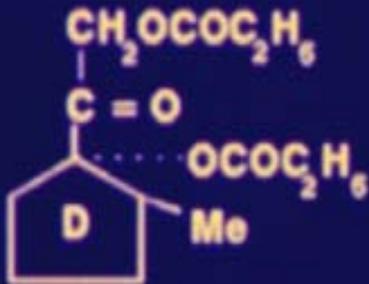
Antileucotrienos

CORTICOIDES INHALADOS

Estructura Química

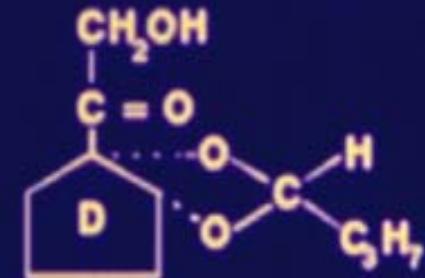
Beclometasona

X = H Y = Cl

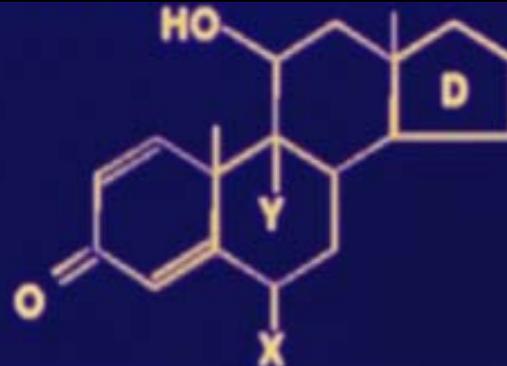


Budesonida

X = H Y = H

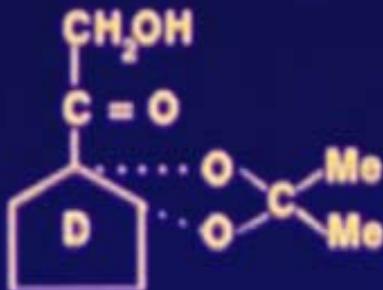


Corticoides Estructura Básica



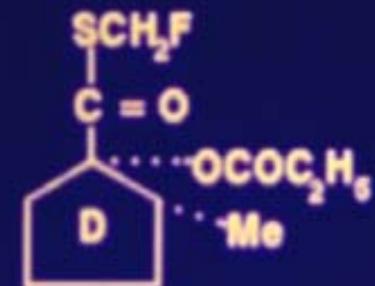
Flunisolida

X = F Y = H



Fluticasona

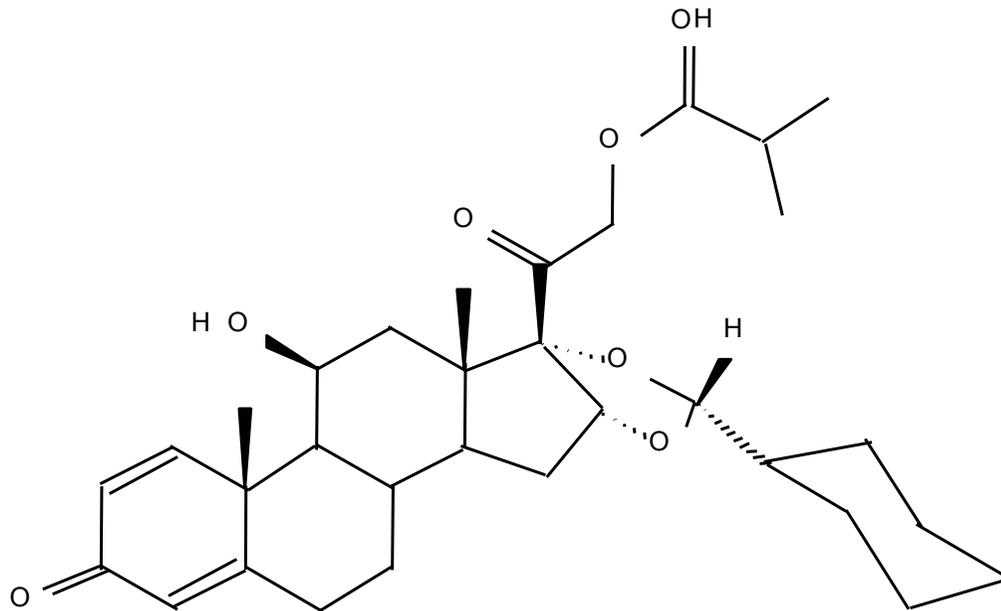
X = F Y = F



Ciclesonida: Mecanismo de Activación

CIC-PC  **CIC-AP**

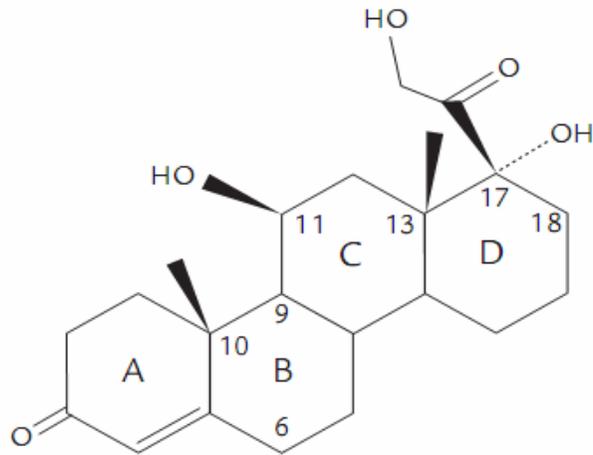
Activación
endógena por
esterasas de las
vías aéreas



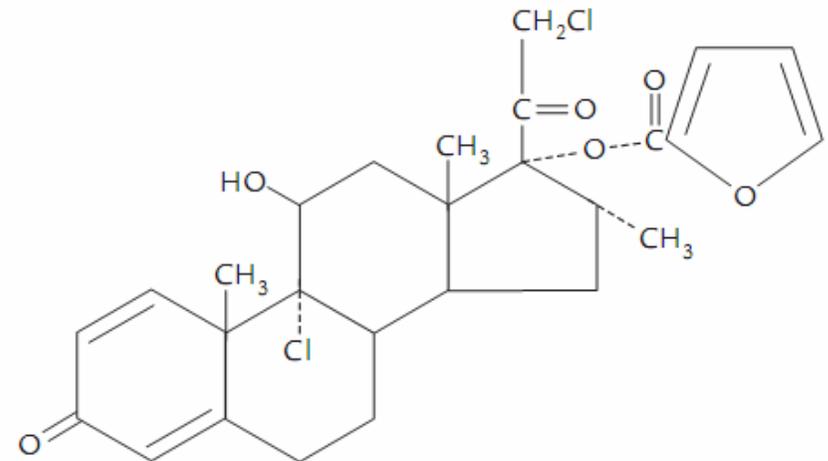
Afinidad de Unión: 1200

Farmacocinética y Farmacodinamia del Furoato de Mometasona (FM)

Cortisol

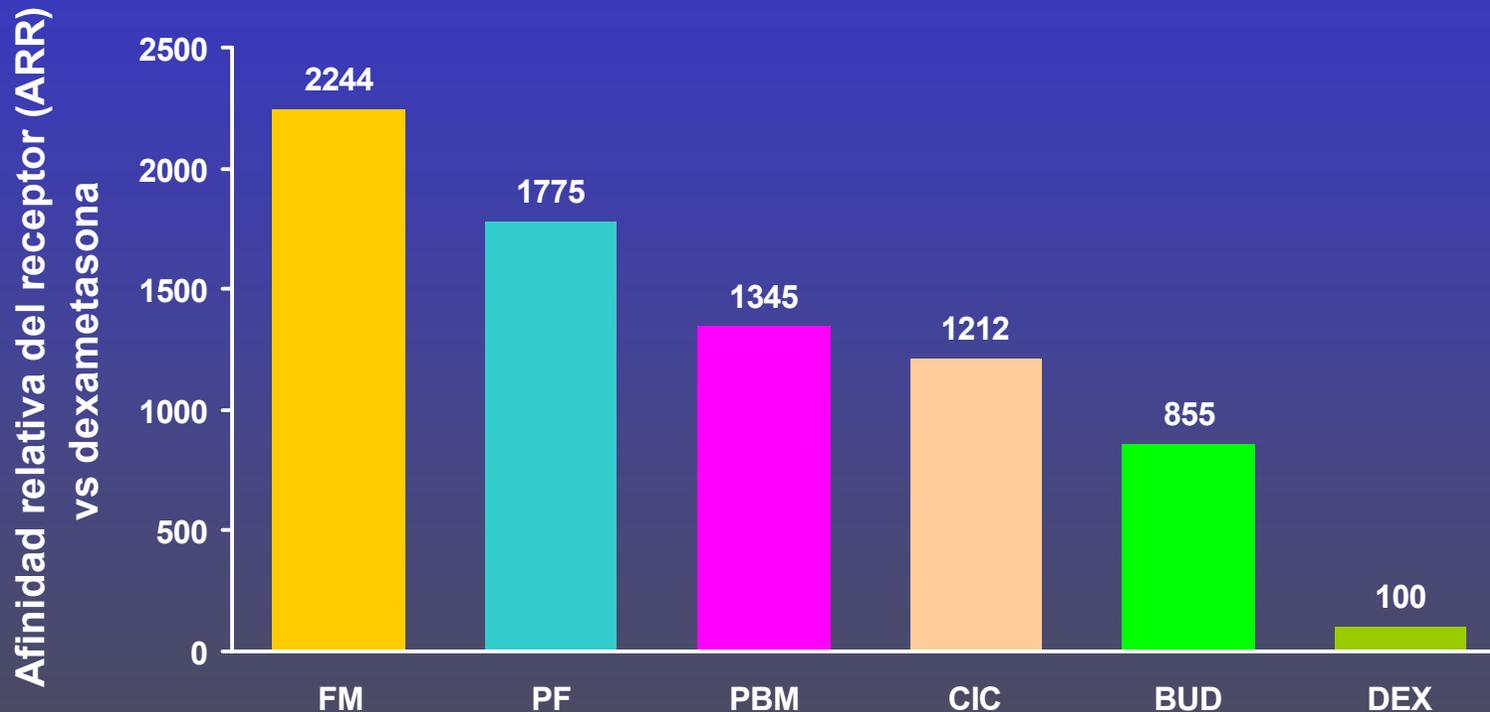


Furoato de Mometasona



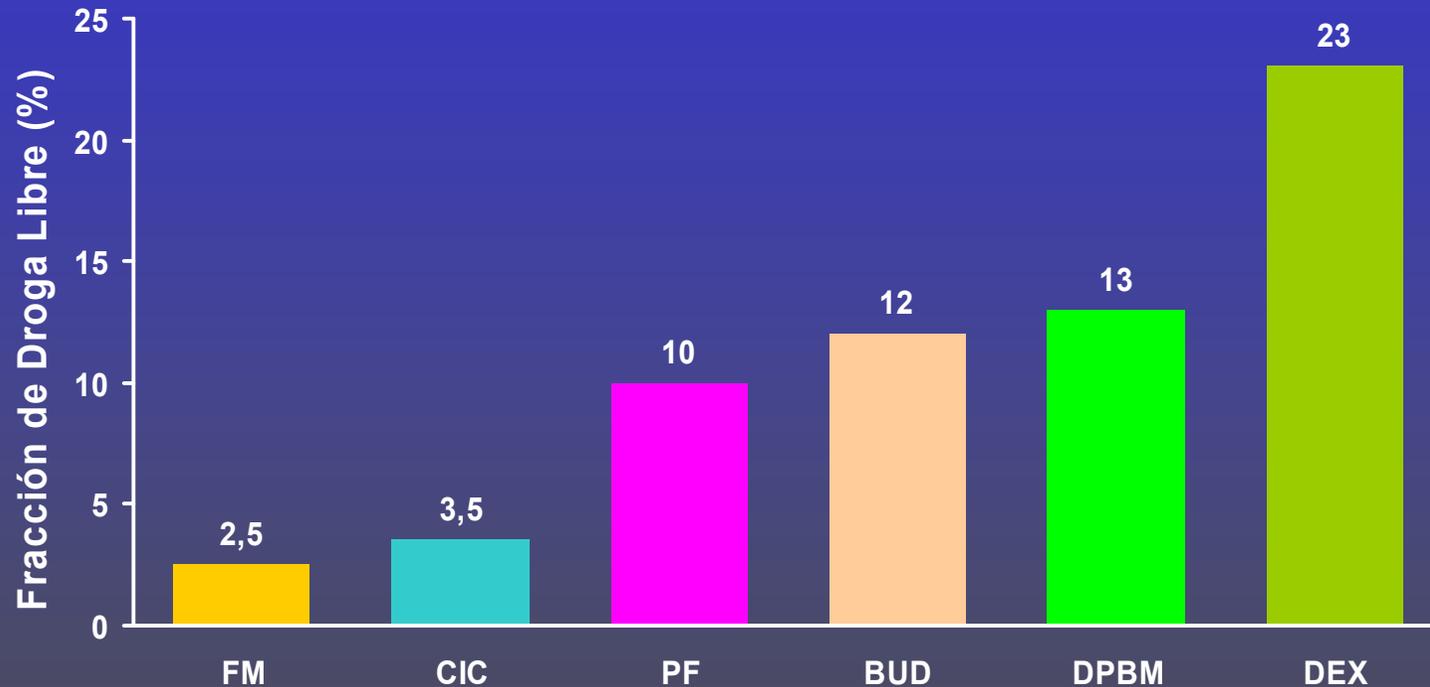
La estructura química del FM es similar al Cortisol, pero el agregado de un grupo metilo en posición C16 le confiere mayor selectividad sobre el receptor mineralocorticoide y la doble banda en la posición 1, 2 del anillo A incrementa la actividad glucocorticoide.

Afinidad Relativa de Unión al Receptor Glucocorticoide de los CI



Unión a la Proteína Transportadora

% Droga Libre



Manejo del Asma (GINA 2006)

NIVEL 2

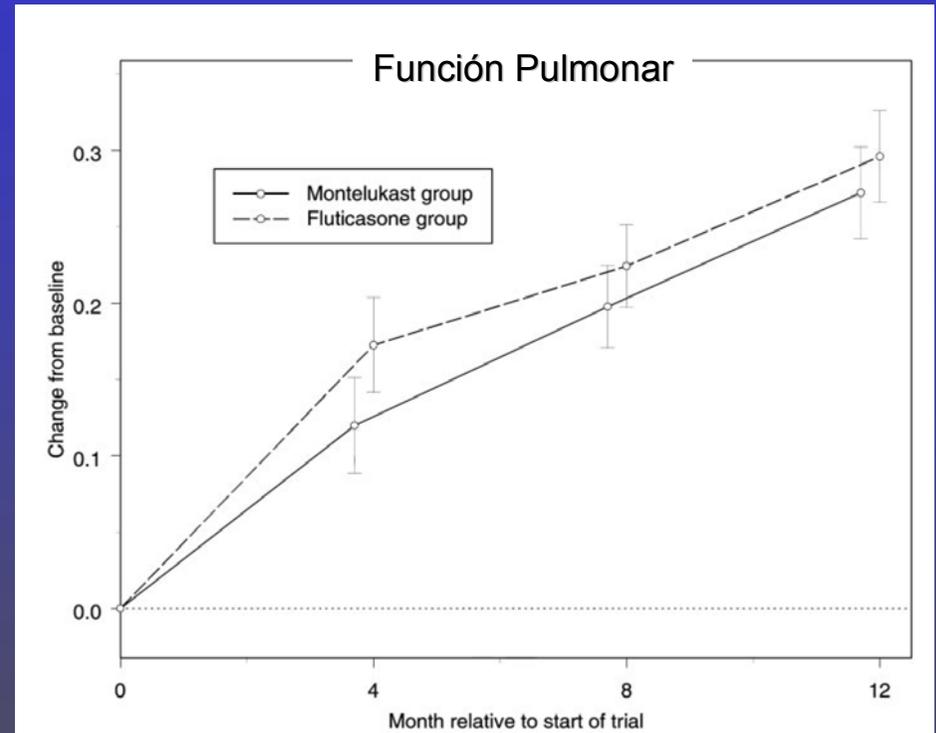
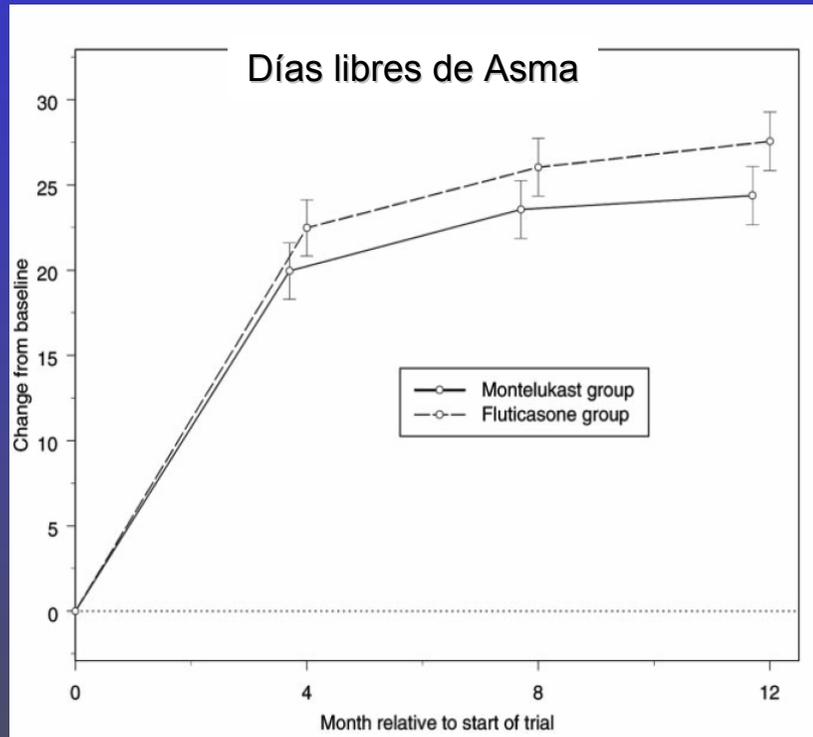
Seleccionar uno

CI (dosis baja)

Antileucotrienos

Comparación del MK con PF sobre el Control del Asma en Niños de 6 a 14 años con Asma Leve

Pacientes: Grupo MK: 495 (5 mg); Grupo PF: 499 (100 mcg bid). **Edad media:** 9 años. **FEV₁:** 87%.
Duración: 12 meses.



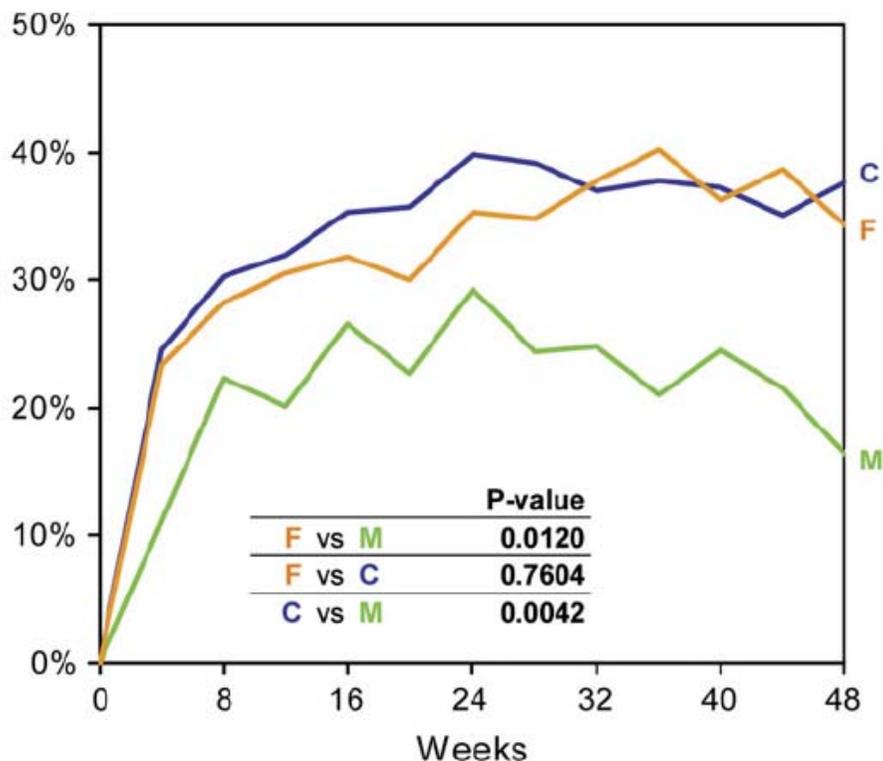
Conclusiones: el porcentaje de días libres de síntomas fue similar para ambas drogas.

El FEV₁, uso de β_2 agonistas y calidad de vida mejoraron en ambos grupos, pero mas significativamente en el grupo PF.

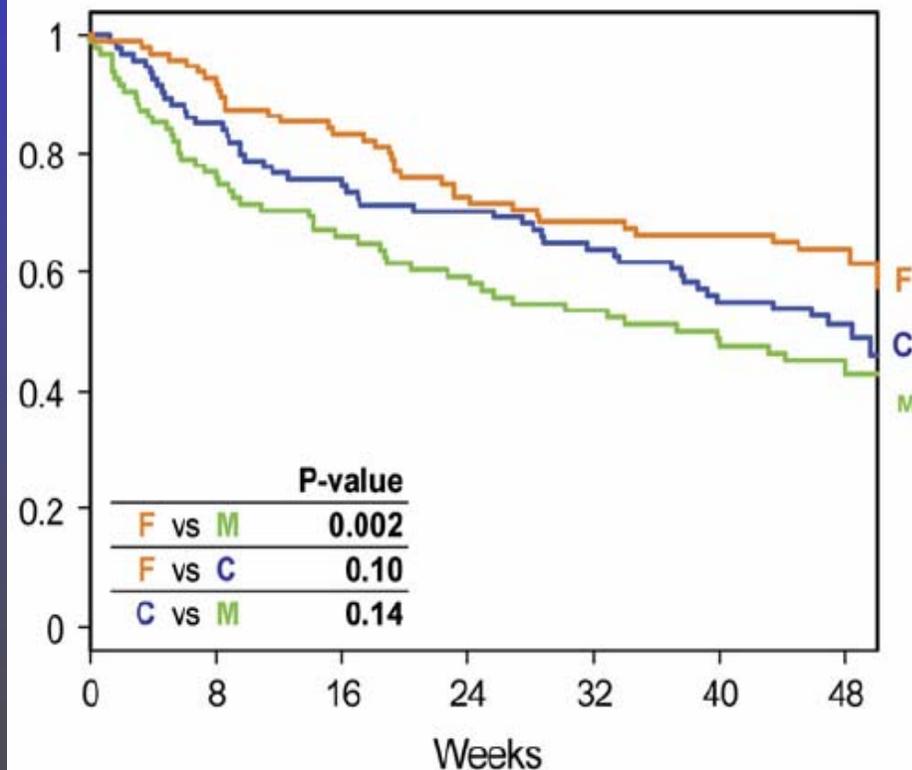
Comparación de 3 Tratamientos Controladores en niños con Asma Persistente Leve/Moderada. Estudio PACT

Se incluyeron 285 niños de 6 a 14 años. $FEV_1 > 80\%$ y $PC_{20} < 12.5$ mg/ml. Fueron randomizados en 3 grupos: **FP** (100 mcg bid), **FP/SALM** (100/50 mcg AM y 0/50 mcg PM), **MK** (5 mg). Duración: 48 semanas.

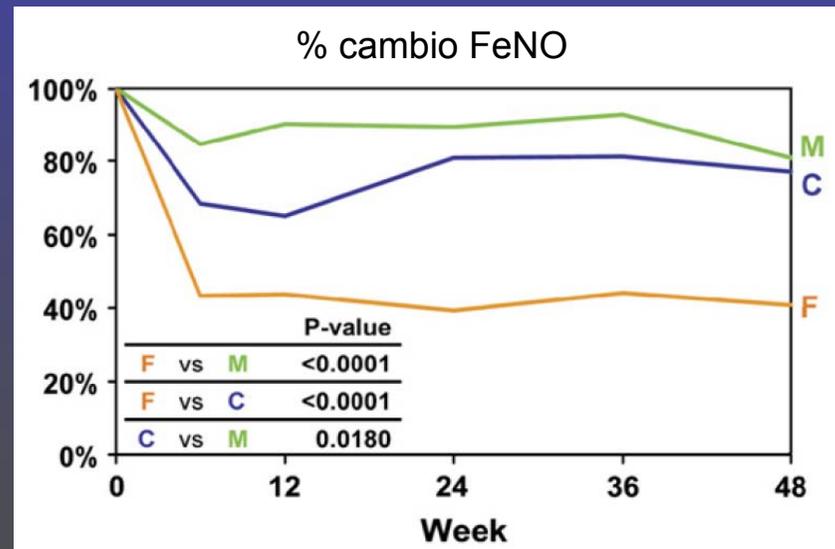
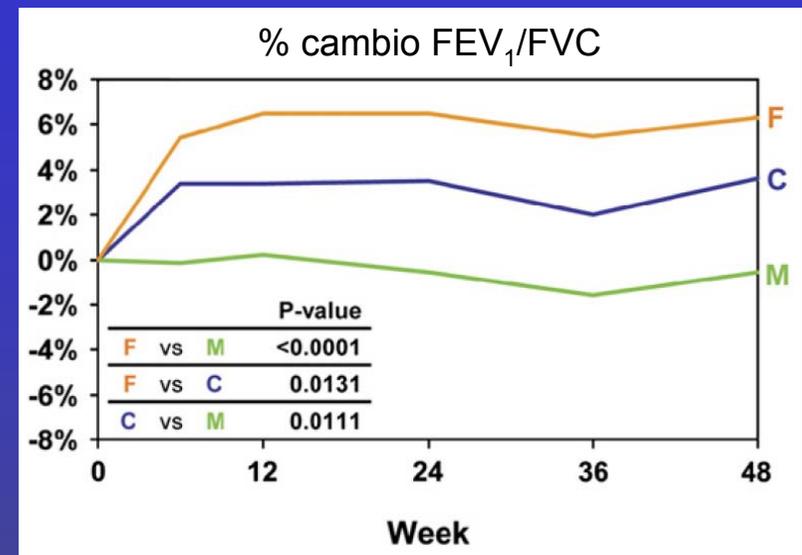
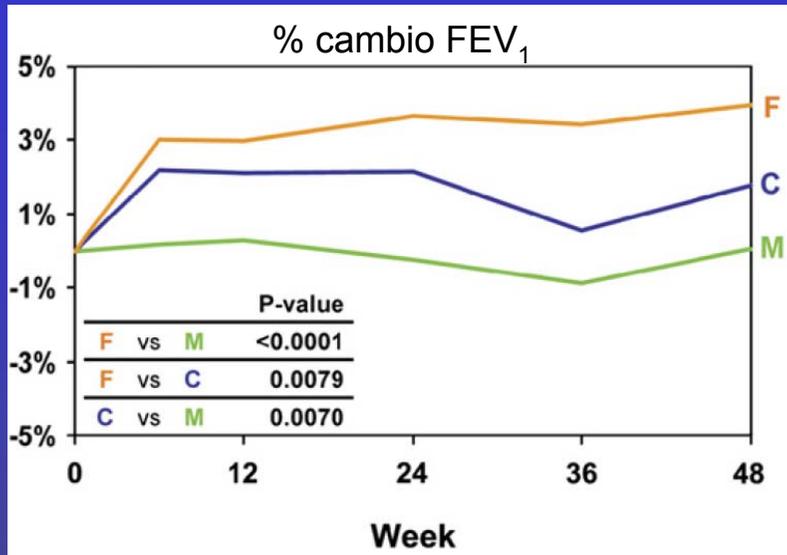
% días libres de síntomas



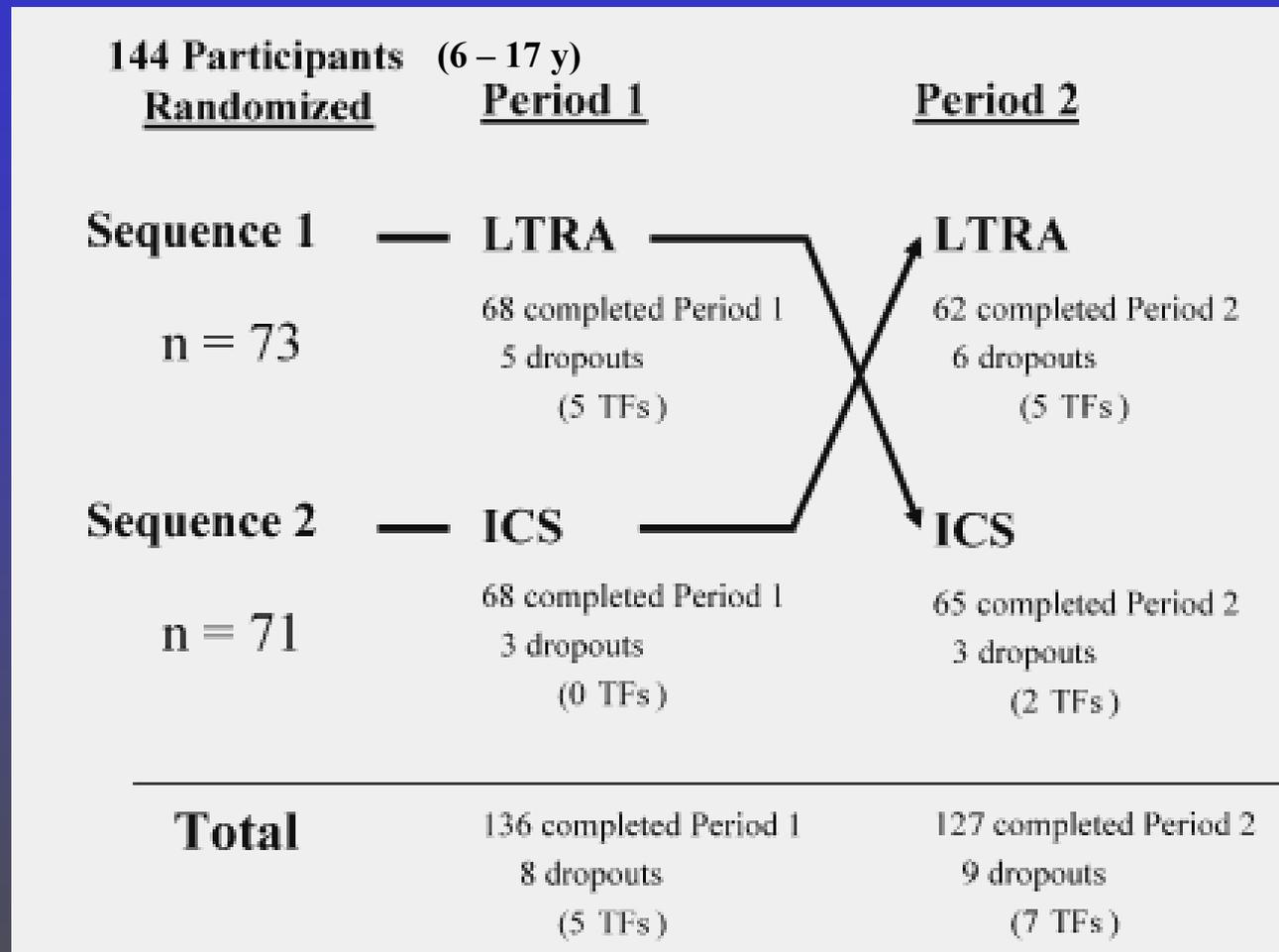
% pacientes sin req. CS



Comparación de 3 Tratamientos Controladores en niños con Asma Persistente Leve/Moderada. Estudio PACT



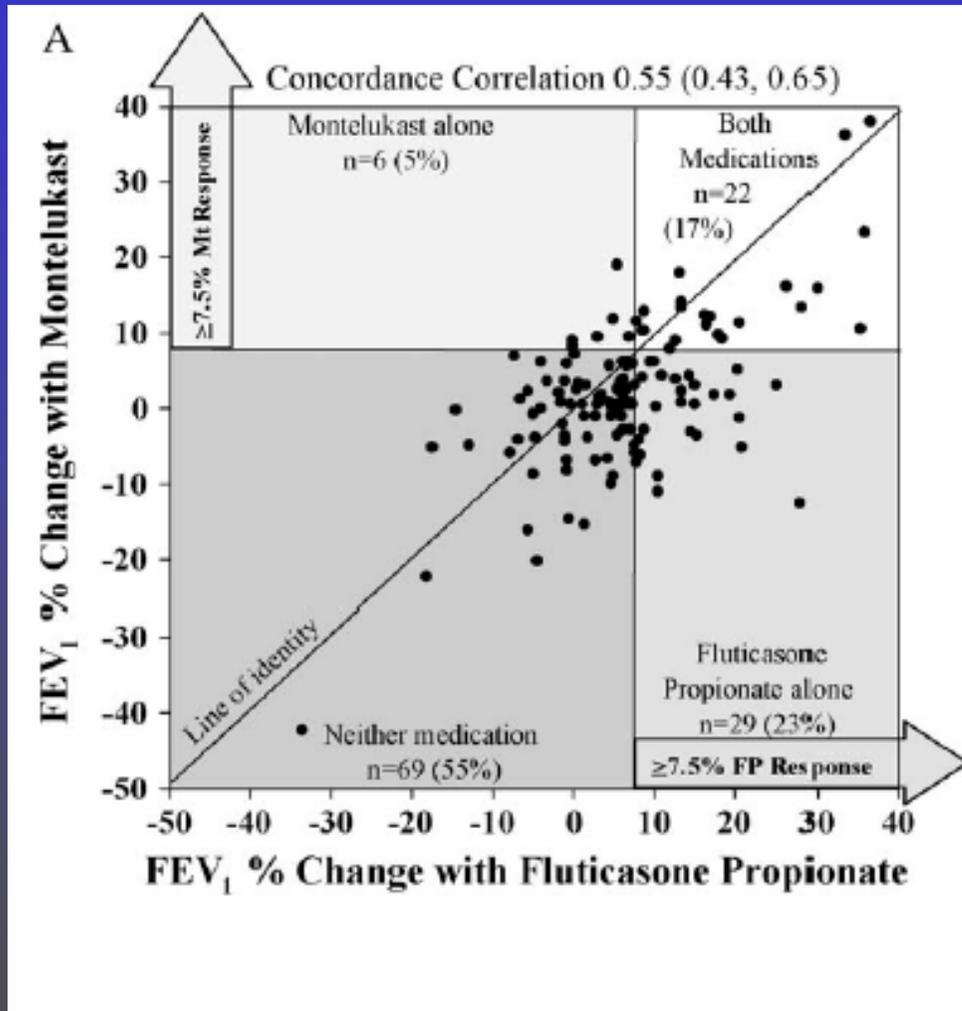
Respuesta Funcional a Fluticasona y a Montelukast en Niños Asmáticos



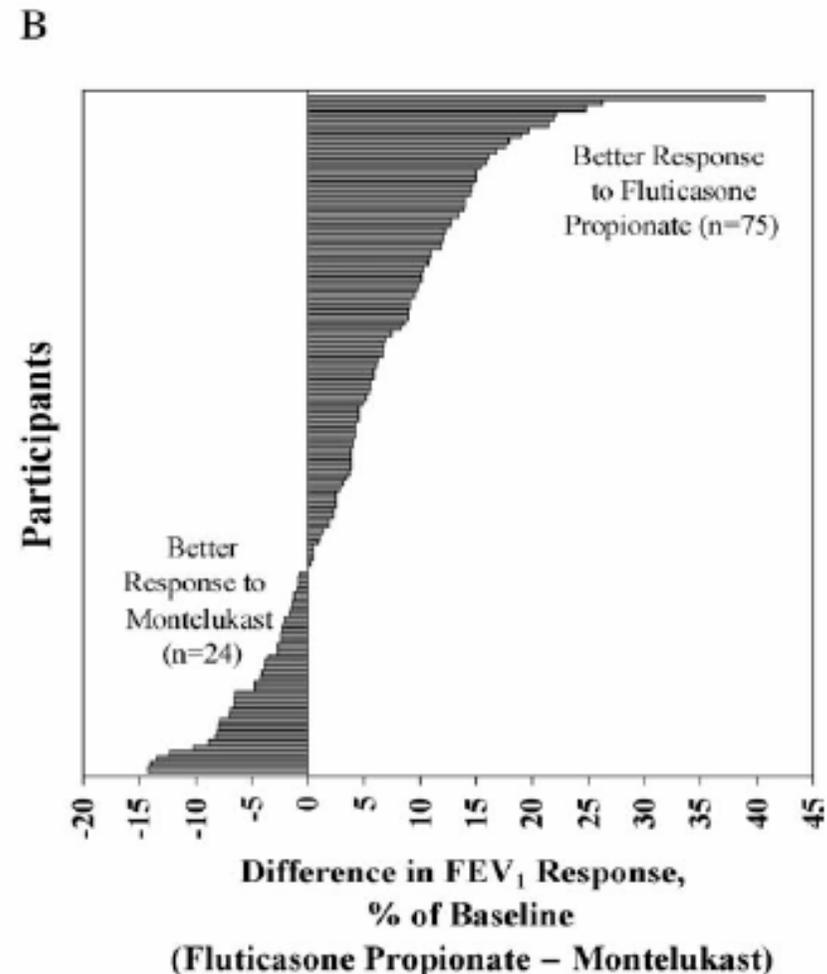
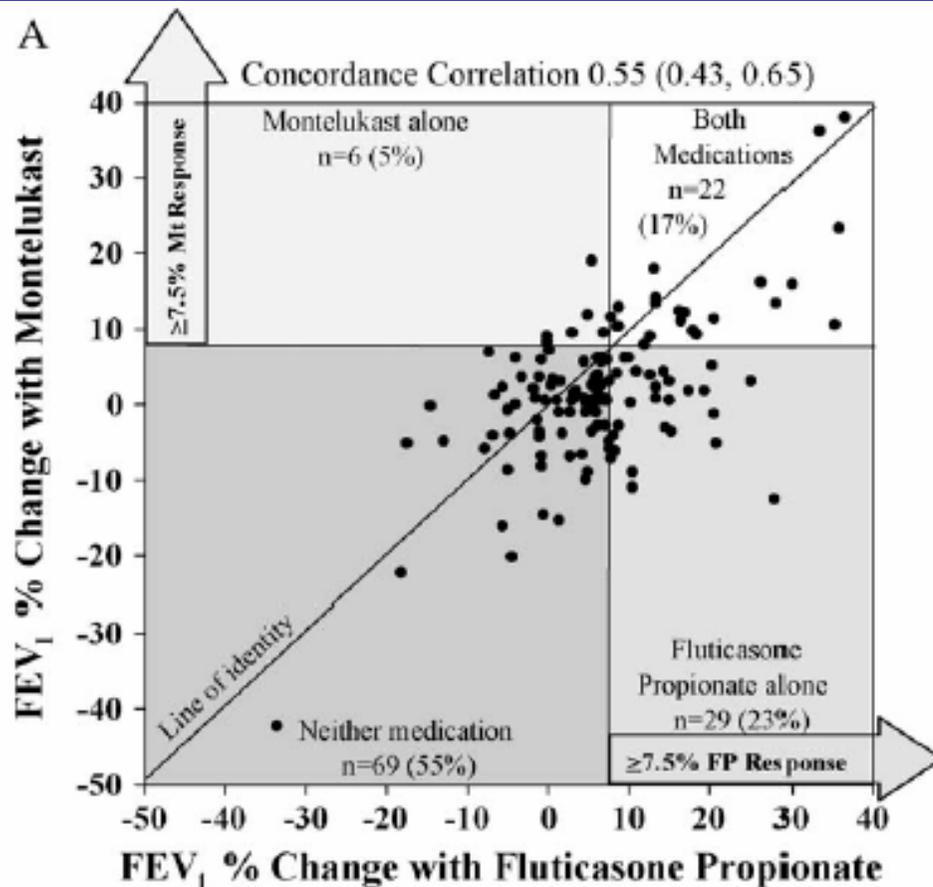
MK: 5–10 mg/d

FP: 100 mcg bid

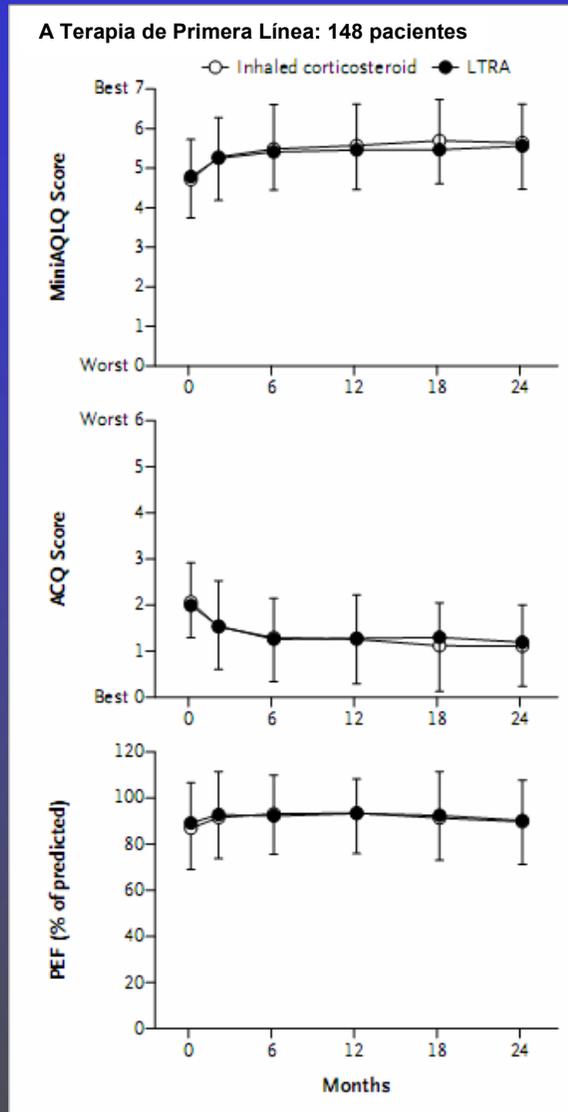
Respuesta Funcional a Fluticasona y a Montelukast en Niños Asmáticos



Respuesta Funcional a Fluticasona y a Montelukast en Niños Asmáticos

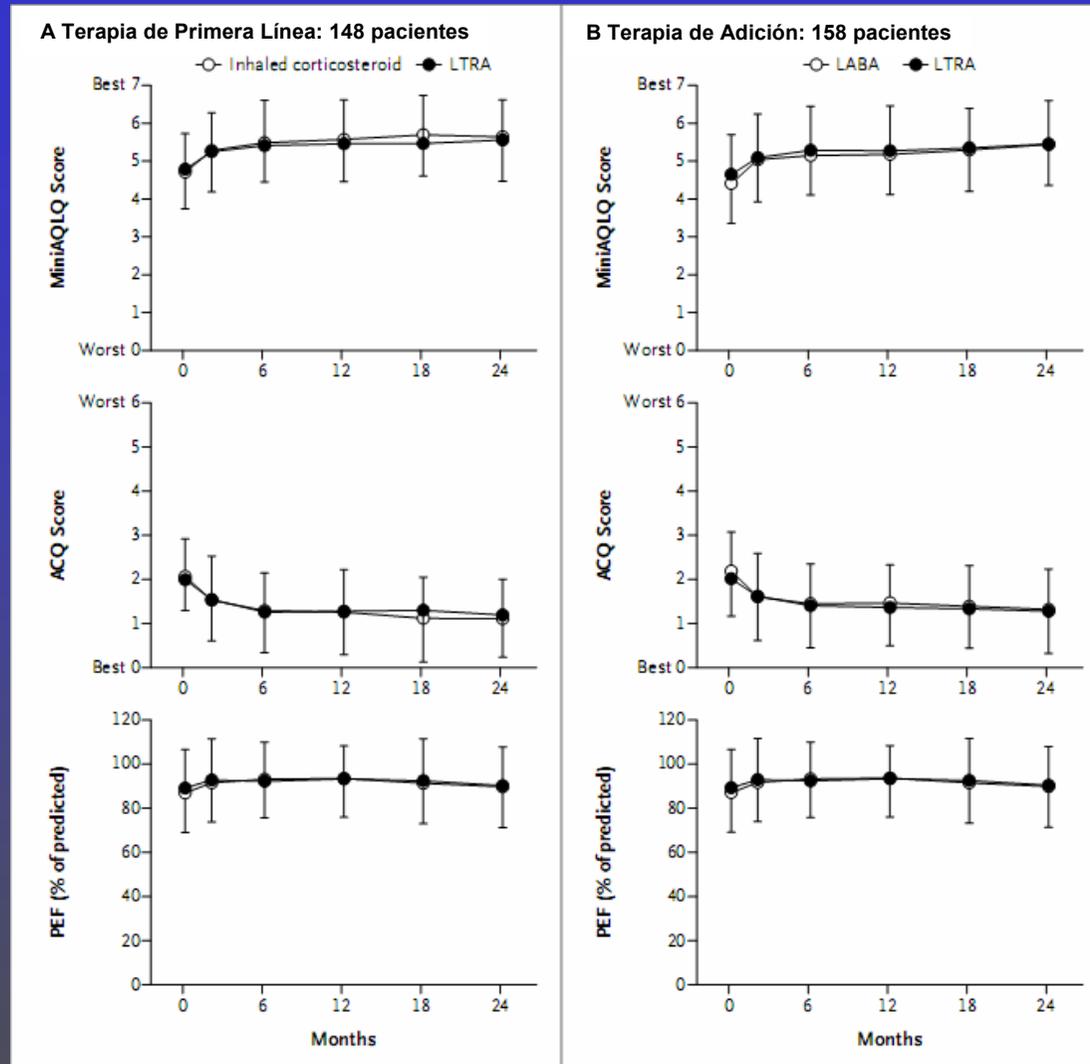


Terapia Controladora: Antagonistas de los Leucotrienos como Terapia de Primera Línea o como Terapia de Adición



Los antagonistas de los leucotrienos son equivalentes a los CI como terapia de primera línea.

Terapia Controladora: Antagonistas de los Leucotrienos como Terapia de Primera Línea o como Terapia de Adición



Los antagonistas de los leucotrienos son equivalentes a los CI como terapia de primera línea. También resultaron ser equivalentes a los BDAP como terapia de adición en pacientes de atención primaria.

Manejo del Asma (GINA 2006)

NIVEL 2

Seleccionar uno

CI (dosis baja)

Antileucotrienos

Uso de PF/S como Terapia Controladora de Inicio en Niños con Asma: Estudio Retrospectivo

Se revisaron las HC y pedidos de farmacia de 13.306 pacientes (edad: 8.9 años). Se determinó la severidad del asma según: uso previo de CS, BDAP, MK, >365 dosis de β_2 agonistas; visitas a guardia y hospitalizaciones en el año previo.

Indicator	All Patients (N = 13,306)
ICS use/more severe disease*	5955 (44.8)
OCS Rx	4229 (31.8)
ICS Rx	3007 (22.6)
SABA, ≥ 365 doses	918 (6.9)
Asthma-related urgent care or ED clinic visits [†]	488 (3.7)
Asthma-related hospitalization	376 (2.8)
No ICS use/milder disease	7351 (55.2)

Conclusiones: La combinación PF/S fue utilizada como terapia controladora de inicio en mas de la mitad de los casos analizados. Situación contraria a las recomendaciones de las guías de tratamiento y los avisos de seguridad de la FDA.

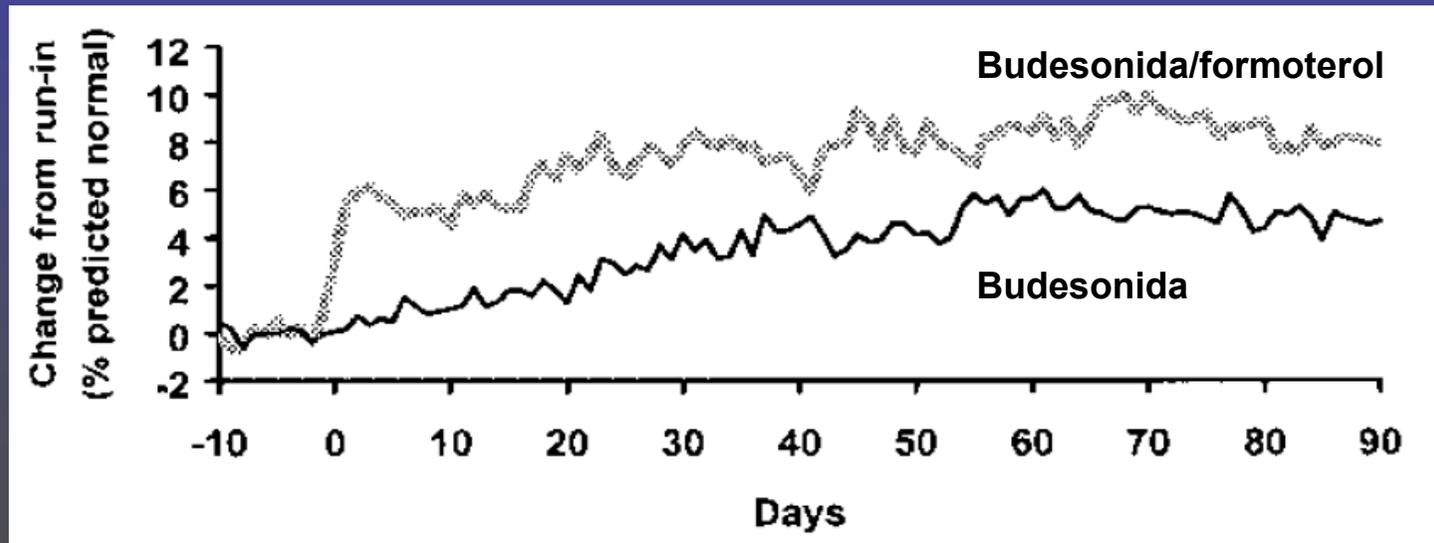
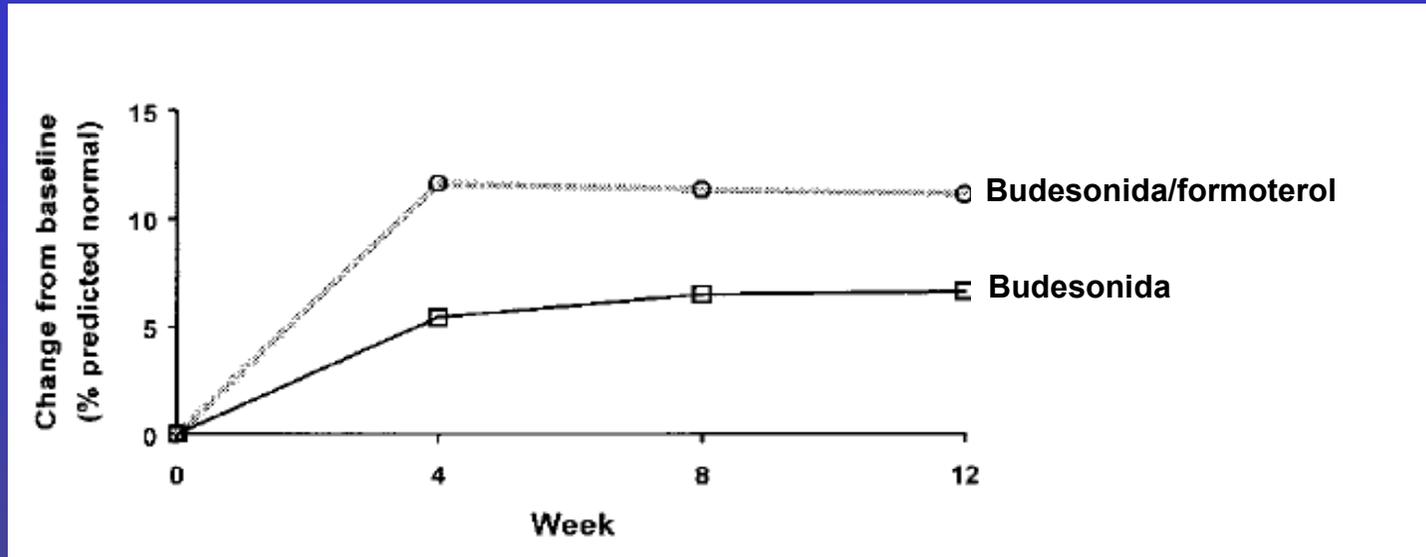
Comparación de la Combinación BUD/FOR vs. BUD en Niños con Asma

TABLE 1— Patient Demographics and Baseline Clinical Characteristics¹

Characteristic	Treatment group	
	Budesonide/formoterol 80/4.5 µg, 2 inhalations bid	Budesonide 100 µg, 2 inhalations bid
Males:females (n)	90:58 (148)	87:51 (138)
Mean age, years (range) ²	11 (4–17)	11 (5–17)
Mean duration of asthma, years (range)	6.5 (0–15)	7.1 (1–17)
Mean inhaled steroid use, µg/day (range)	547 (400–1,500)	548 (400–2,000)
Mean FEV ₁ , % predicted (range)	74 (40–114) ³	76 (40–100)
Mean reversibility, % (range) ⁴	21 (–5–54)	21 (4–62)
Mean PEF, L/min (range)		
Morning	257 (97–553)	274 (98–558)
Evening	265 (99–560)	283 (97–564)
Use of rescue medication, inhalations/24 hr	0.71 (0–3)	0.5 (0–4)
Mean total asthma symptom score (0–6)	0.67 (0–5.8)	0.58 (0–4.8)
Mean night-time awakenings, % (range) ⁵	7 (0–80)	8.5 (0–90)
Mean symptom-free days, % (range) ⁶	65 (0–100)	70 (0–100)

BUD/FOR vs. BUD en el Tratamiento del Asma

Efecto sobre la Función Pulmonar



BUD/FOR vs. BUD en el Tratamiento del Asma

Efecto sobre el Control del Asma

Variable	Treatment group		Between-group difference (95% CI)
	Budesonide/formoterol 80/4.5 µg, 2 inhalations bid	Budesonide 100 µg, 2 inhalations bid	
Change in morning PEF, L/min	23.1	11.1	12.0 (5.2, 18.7)
% predicted normal	7.22	3.45	3.77 (1.84, 5.70)
Change in evening PEF, L/min	20.0	8.3	11.7 (5.1, 18.2)
% predicted normal	6.13	2.73	3.4 (1.54, 5.26)
FEV ₁ , L/min	2.01	1.91	5.5 (1.9, 9.3) ²
% predicted normal	86.77	83.02	3.75 (1.10; 6.40)
Use of rescue medication, inhalations/24 hr	-0.11	-0.09	-0.03 (-0.19-0.14)
Mean total asthma symptom score (0-6)	0.45	0.48	-0.04 (-0.16-0.08)
Mean night-time awakening (%)	5.5	6.6	-1.1 (-3.6-1.3)
Symptom-free days (%)	77.5	75.1	2.3 (-2.4-7.0)

Conclusiones: la combinación BUD/FOR determina un aumento más rápido de la función pulmonar comparado con BUD. Sin embargo, no hubo diferencias en el control de síntomas.

Efecto del agregado de Salmeterol (S) al Propionato de Fluticasona (PF) sobre la Reactividad Bronquial (RB) en Niños Asmáticos

CRITERIOS DE INCLUSION:

- 6 a 14 años. Asma persistente leve y moderada
- Hiperreactividad bronquial (PC_{20} metacolina < 2 mg/ml).

TRATAMIENTO:

- Grupo Fluticasona (PF): 125 mcg bid n = 33
- Grupo Fluticasona + Salmeterol (PF+S): 125 mcg + 25 mcg bid n = 39
MDI + Aerochamber^{MR}, 52 semanas

VARIABLES DE ESTUDIO:

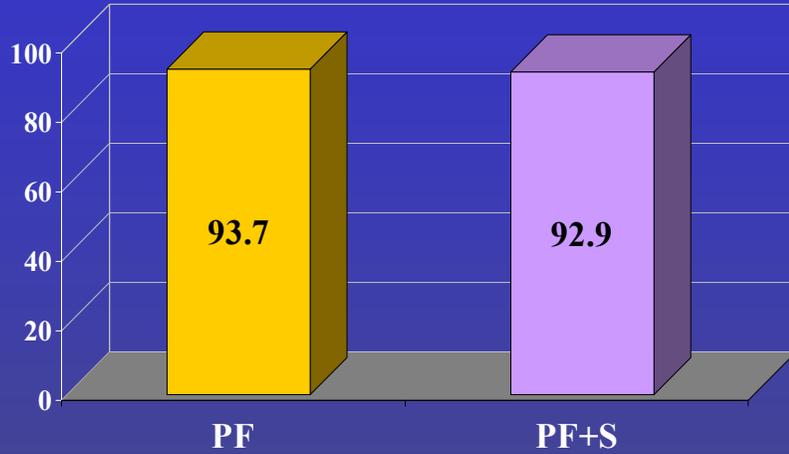
- Cambio de la reactividad bronquial
- Cambio de la función pulmonar
- Síntomas y uso de medicación de rescate

Cambios de la Función Pulmonar

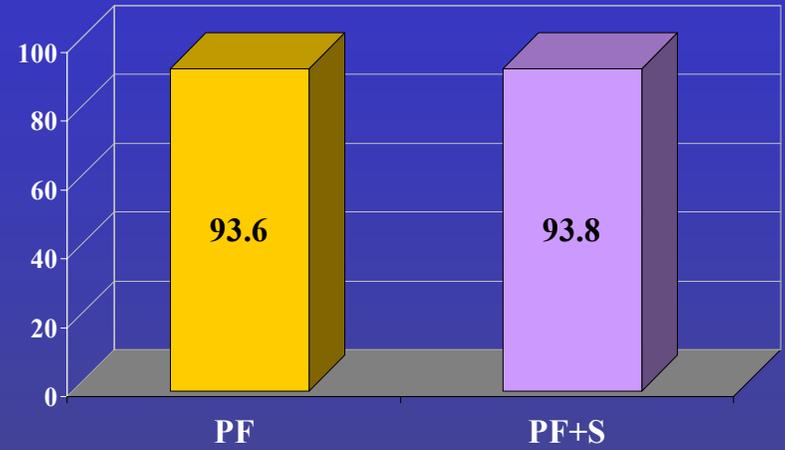
	PF	PF+S	p
$\Delta \log PC_{20}$	-69 ± 235 p < .0001	-93 ± 448 p < .0001	.77
ΔFEV_1	7.2 ± 10 p = .0002	7 ± 13 p < .0001	.92
ΔFMF	17.2 ± 21 p = .003	21.4 ± 31 p < .0001	.5

Control del Asma

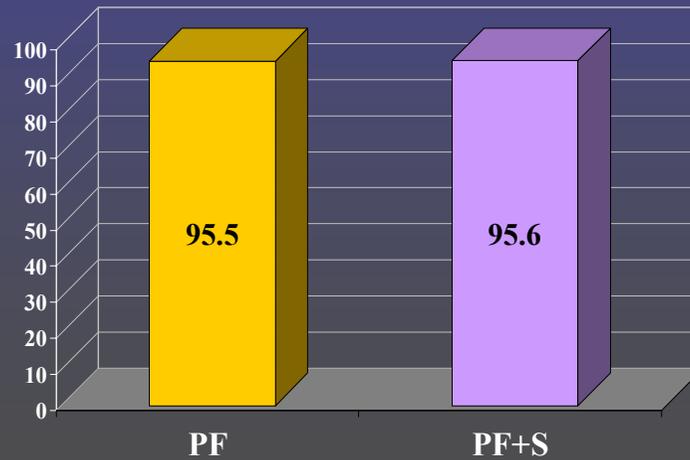
% días sin síntomas



% noches sin síntomas

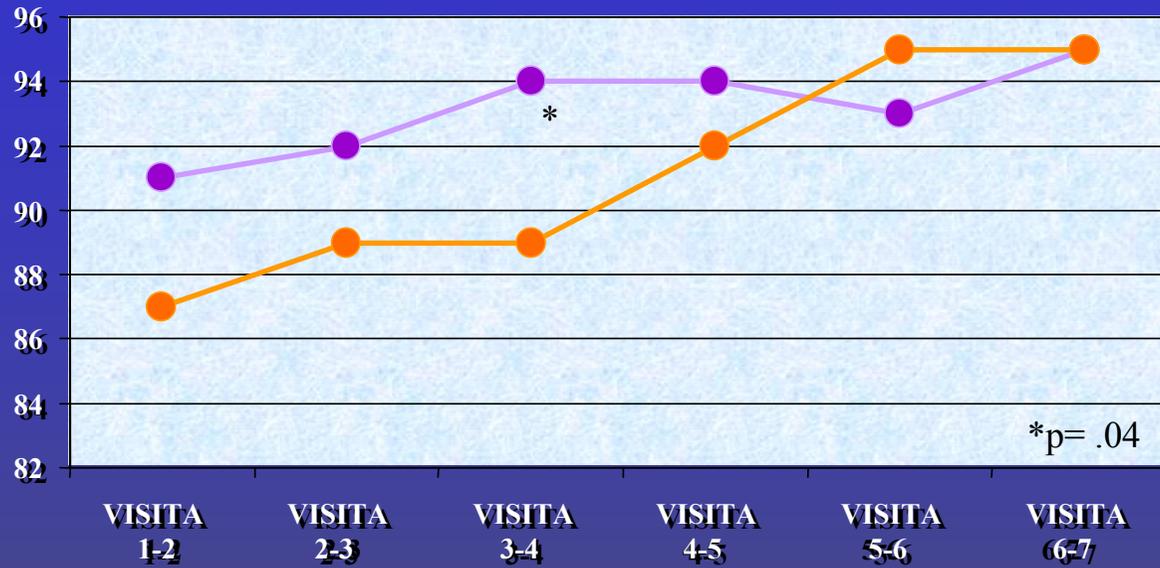


% días sin uso β_2

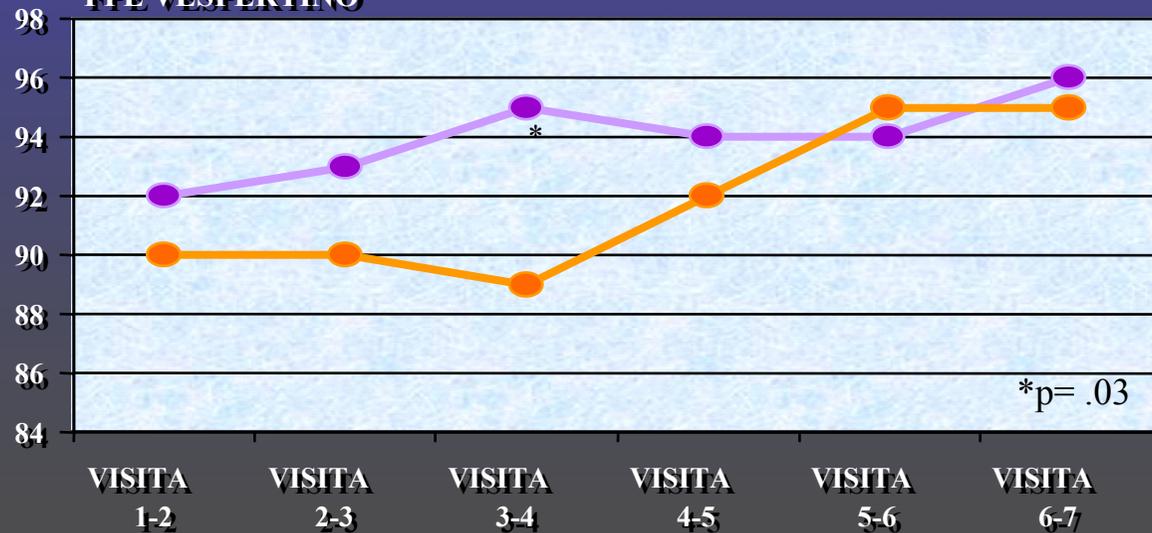


Cambios del FPE

FPE MATINAL



FPE VESPERTINO



PF —●—
PF+S —●—

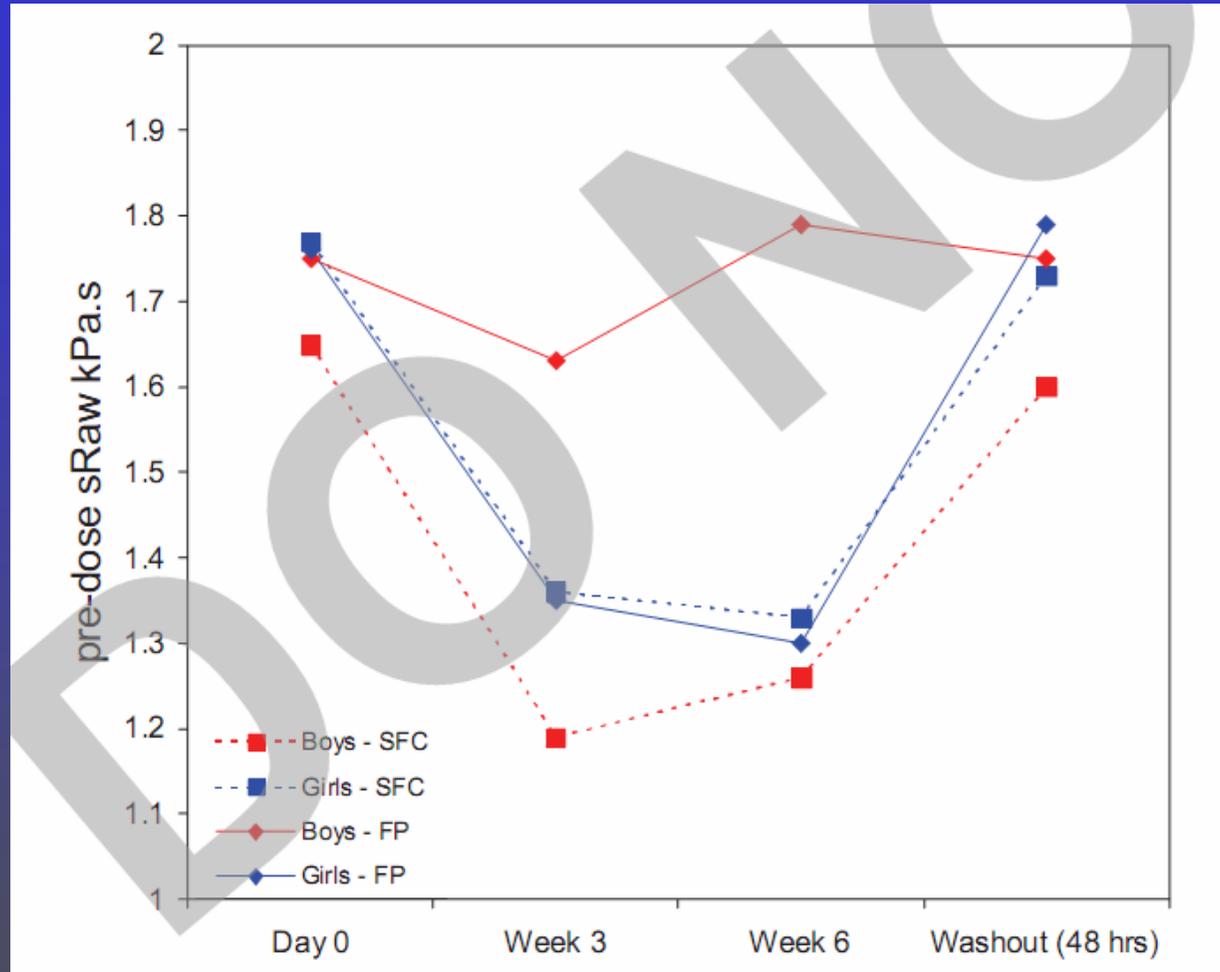
Comparación del agregado de Salmeterol vs. incrementar al doble el CI sobre la Resistencia Específica de la VA en Niños con Asma

Table 3 Symptom scores and rescue medication use during treatment phase of study with changes from baseline (change from visit 2 [randomization] to visit 4 [end of treatment phase])

	SFC (50 µg/100 µg b.i.d.)		FP (200 µg b.i.d.)	
	Mean (SD)	Change from Baseline	Mean (SD)	Change from Baseline
Daytime symptom score	0.46 (0.50)	-0.35 (0.70)	0.44 (0.60)	-0.46 (0.56)
Nighttime symptom score	0.26 (0.35)	-0.06 (0.31)	0.21 (0.49)	-0.11 (0.25)
Daytime rescue use (number of puffs of salbutamol/day)	0.31 (0.50)	-0.43 (0.82)	0.26 (0.27)	-0.41 (0.44)
Nighttime rescue use (number of puffs of salbutamol/day)	0.05 (0.06)	-0.11 (0.33)	0.05 (0.11)	-0.16 (0.31)
Median percentage during treatment phase				
Symptom-free days	72.2%		89.2%	
Symptom-free nights	91.1%		94.5%	
Rescue-free days	92.9%		90.5%	
Rescue-free nights	98.6%		100.0%	

FP = fluticasone propionate; SFC = salmeterol/fluticasone propionate combination.

Comparación del agregado de Salmeterol vs. incrementar al doble el CI sobre la Resistencia Específica de la VA en Niños con Asma



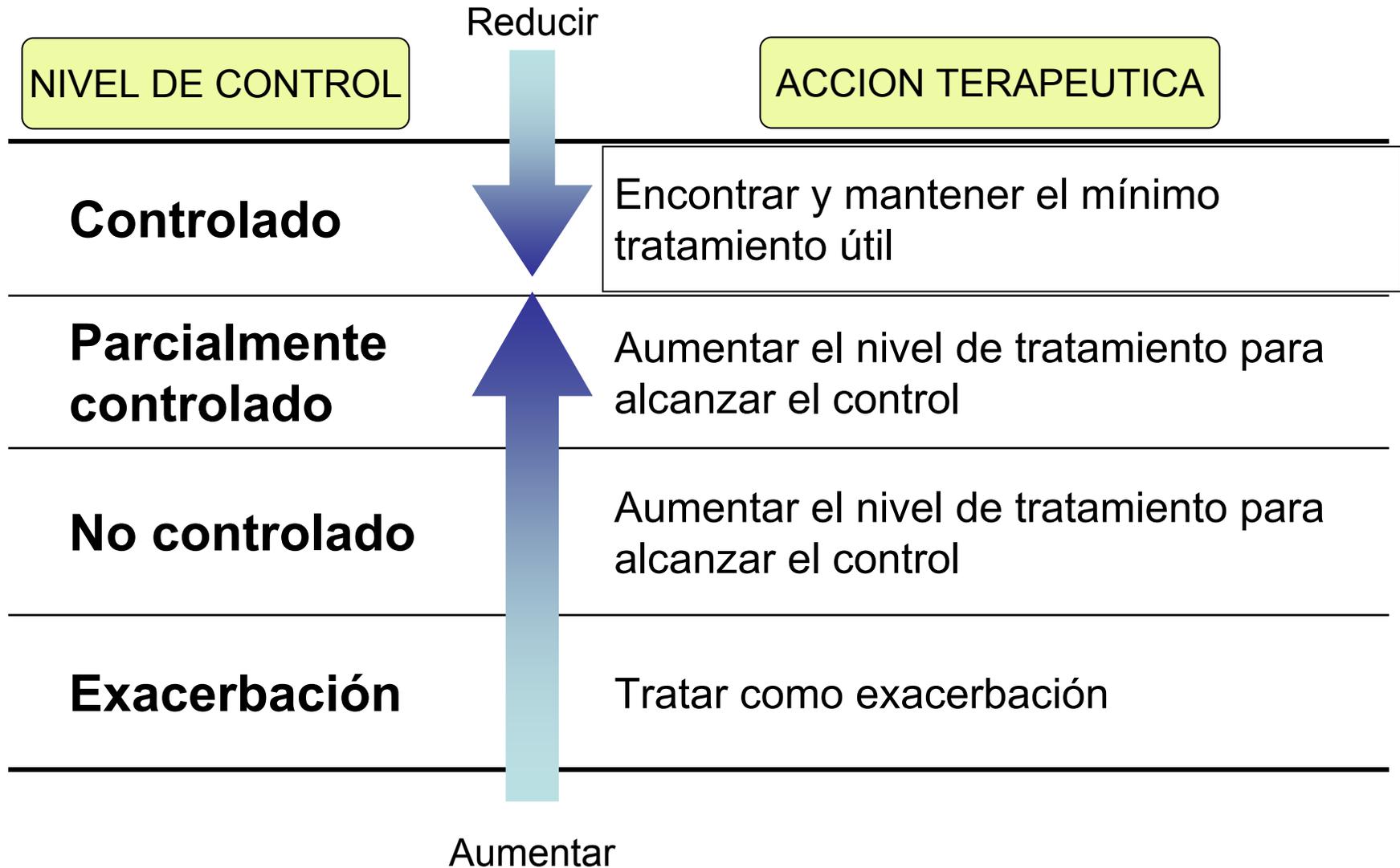
Conclusiones: No hubo diferencias del FEV₁, los síntomas o uso de medicación de rescate. El agregado del BDAP produjo una disminución mas importante y mas rápida de la sRaw que el incremento de la dosis del CI

Terapia Combinada (CI/BDAP)

Indicaciones

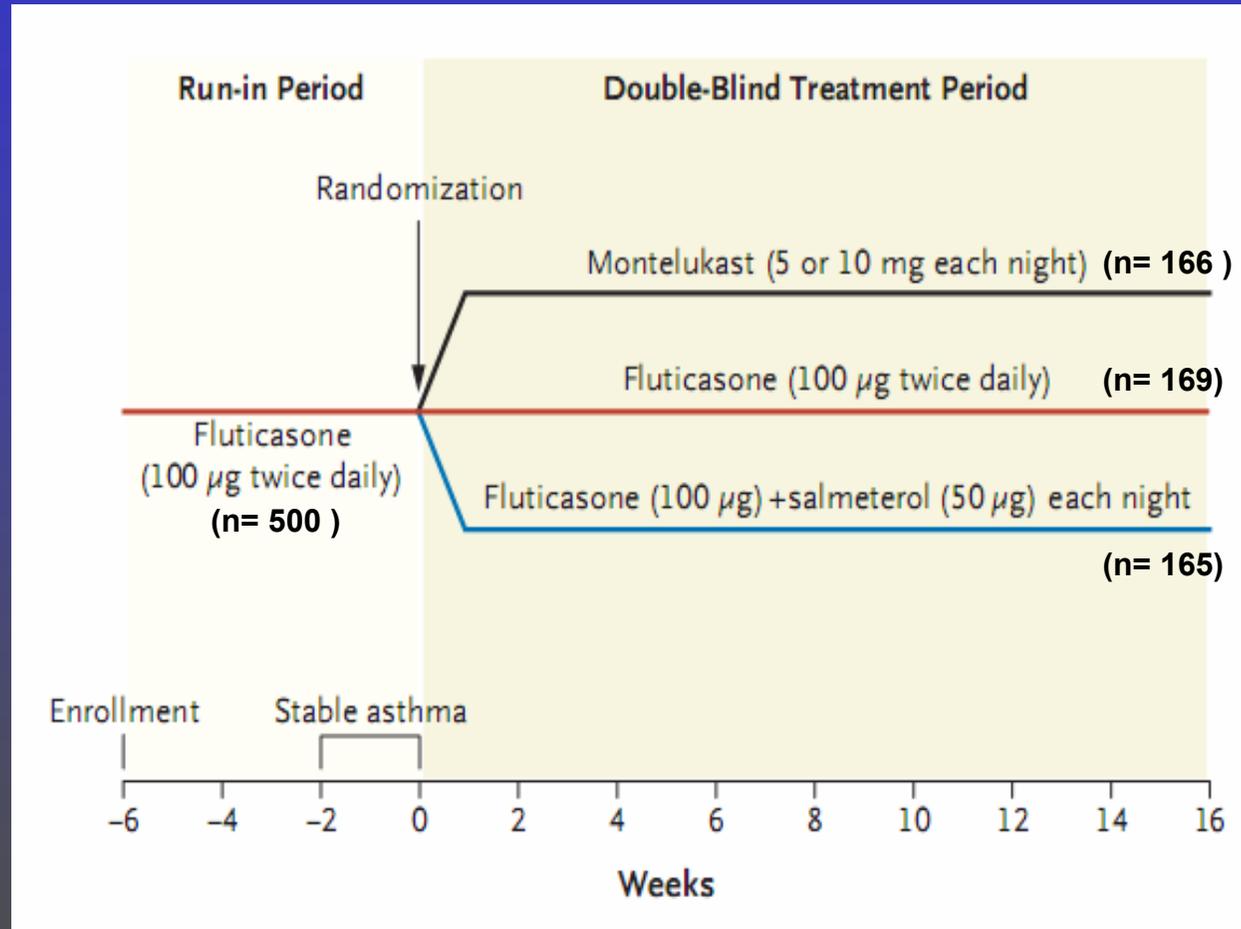
- Inicio de un Tratamiento (Adherencia)

Manejo del Asma (GINA 2006)

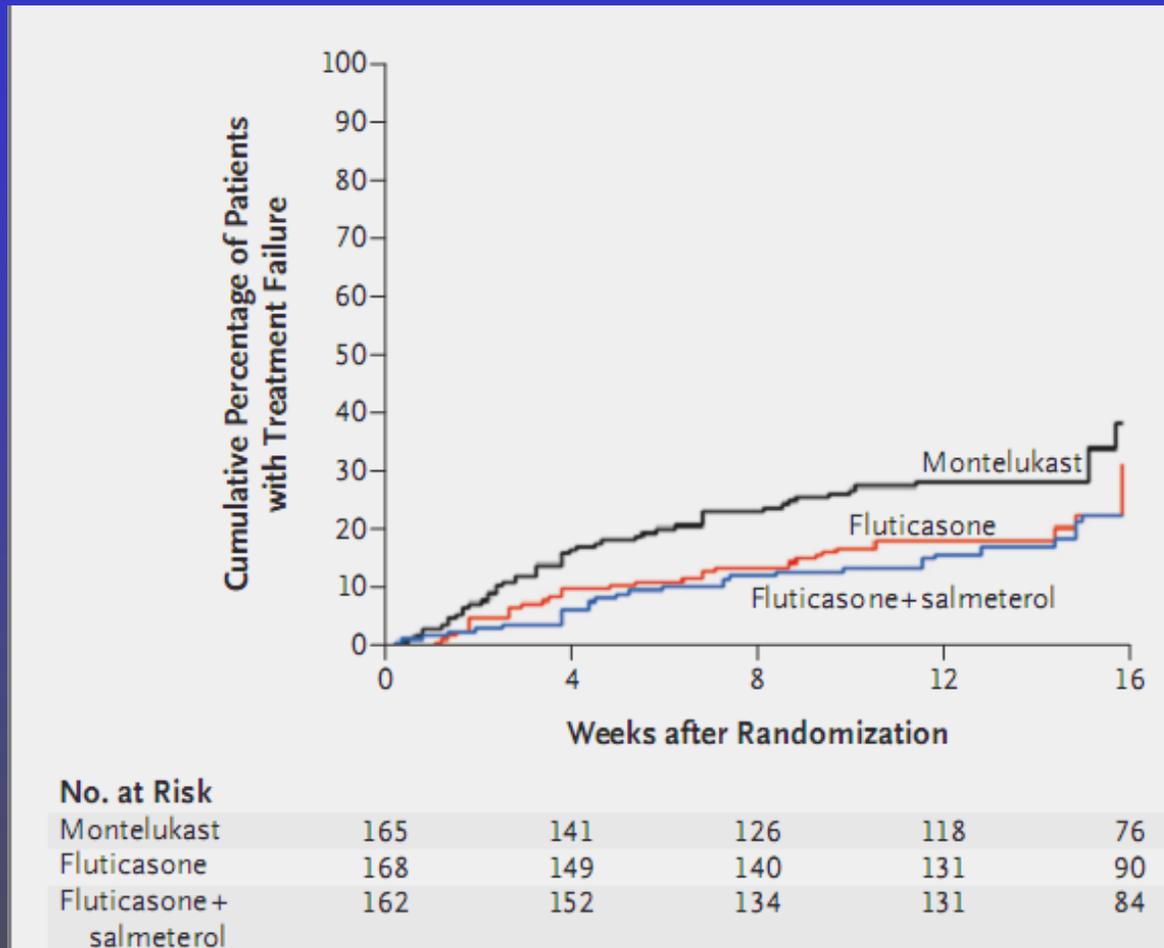


Comparación de Estrategias para Reducir el Tratamiento en Asma Persistente Leve

Objetivo: Evaluar la estrategia de reducir el tratamiento en pacientes asmáticos controlados con PF (100 mcg bid). **Edad:** > 6 años. **Duración:** 16 semanas. **Variable Primaria:** falla del tratamiento.



Comparación de Estrategias para Reducir el Tratamiento en Asma Persistente Leve



Conclusiones: Pacientes con asma, controlada con PF (100 mcg bid), pueden cambiar a un esquema de PF/S una vez por día. Los pacientes que recibieron MK estuvieron libres de síntomas el 79% de los días (vs. PF/S: 86%)

Comparación del P. Fluticasona + Salmeterol una vez por día vs. Montelukast en Asma Leve

CRITERIOS DE INCLUSION:

- 6 a 14 años. Asma persistente leve
- Hiperreactividad bronquial (PC_{20} metacolina < 2 mg/ml).

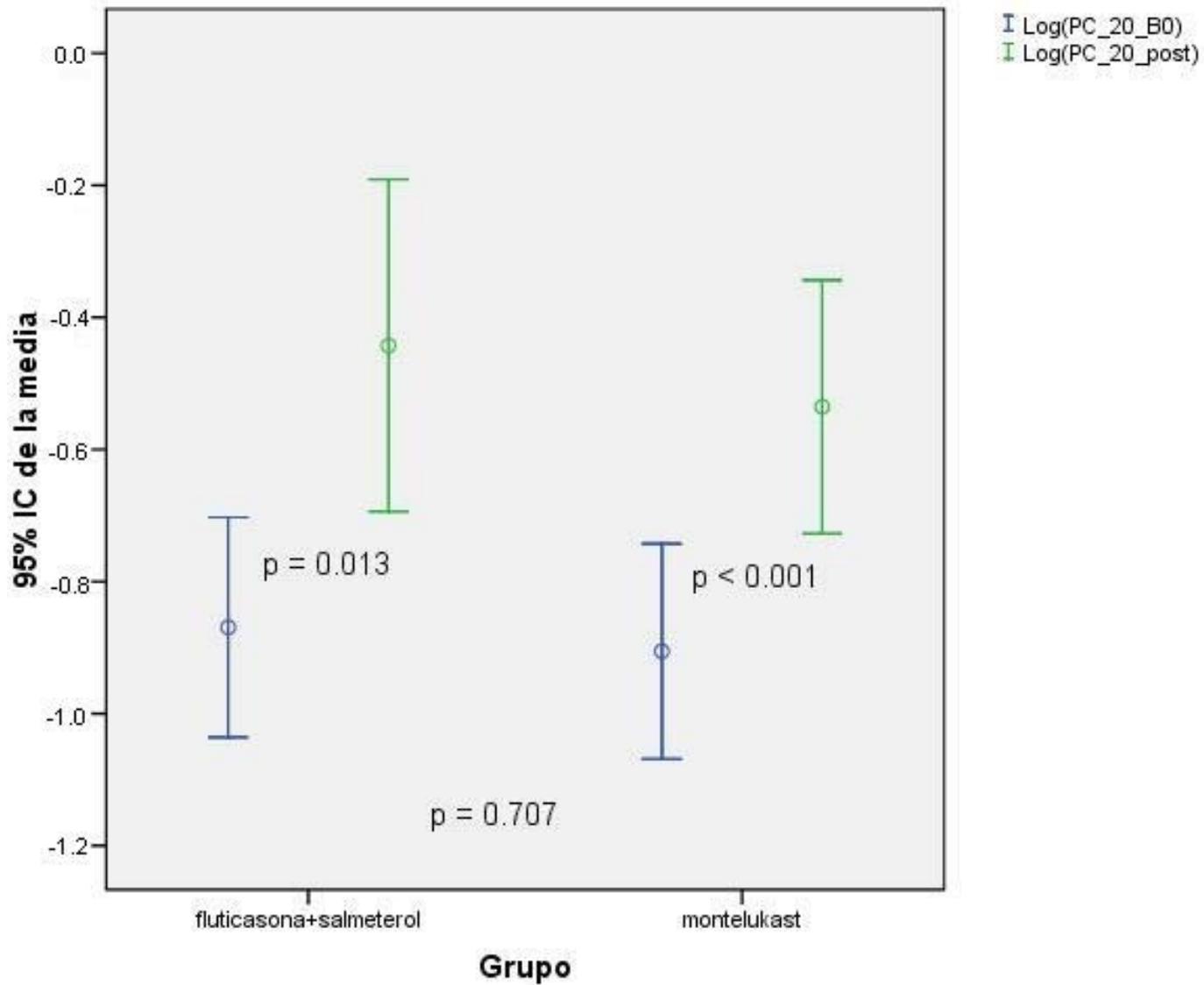
TRATAMIENTO:

- Grupo Montelukast (MK): 5 mg/día n = 33
- Grupo Fluticasona + Salmeterol (PF+S): 125 mcg + 25 mcg/día n = 28
MDI + Aerochamber^{MR}, 52 semanas

VARIABLES DE ESTUDIO:

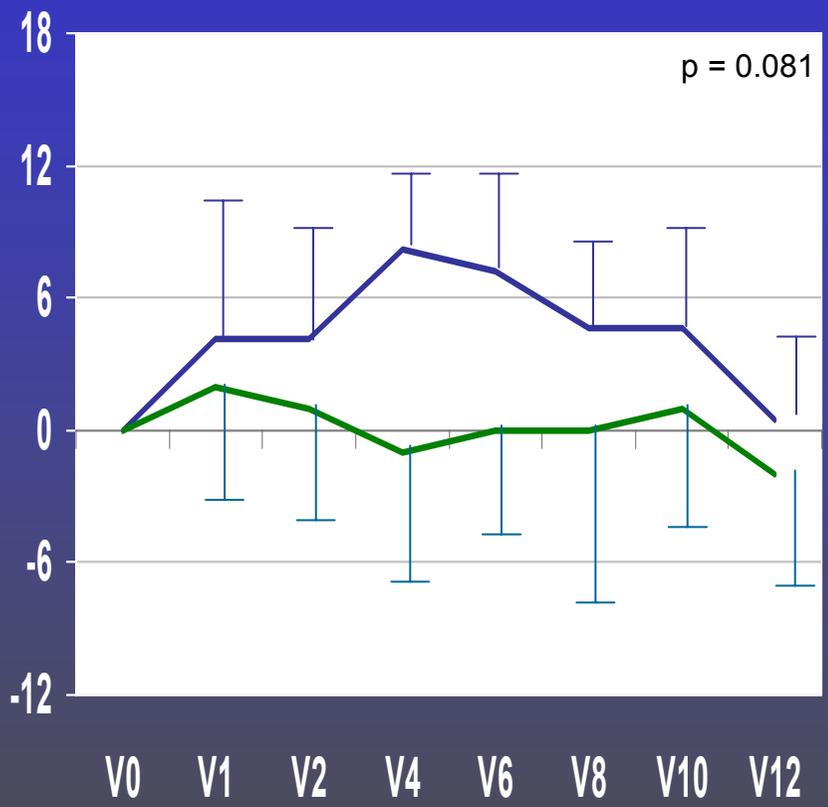
- Cambio de la reactividad bronquial
- Cambio de la función pulmonar
- Síntomas y uso de medicación de rescate

Cambio en la Reactividad Bronquial a la Metacolina entre visitas final y basal



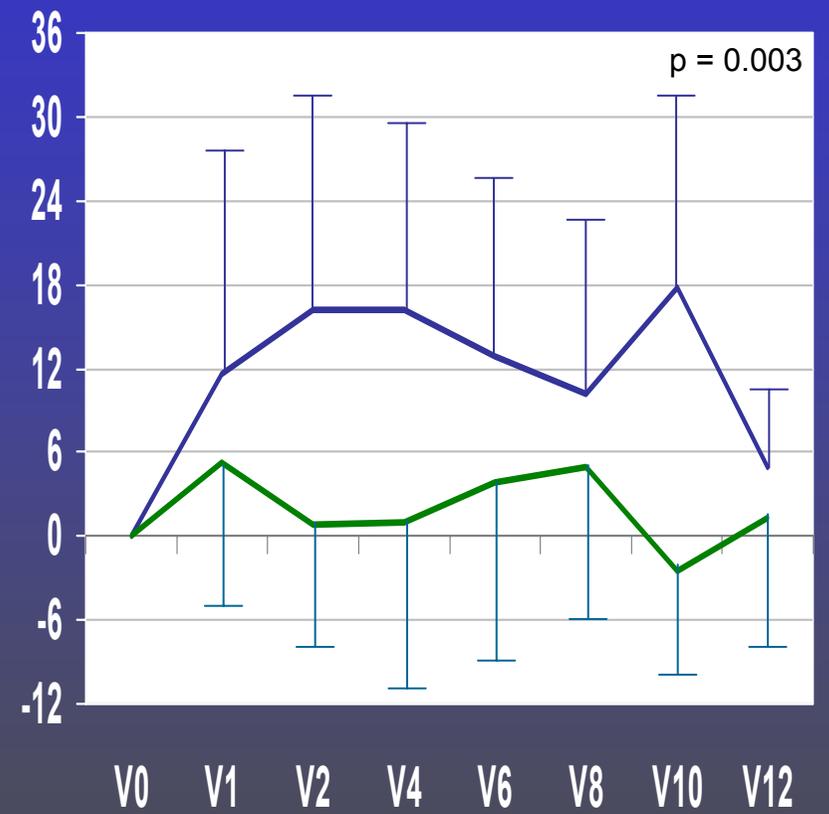
Cambios de la Función Pulmonar

% cambio FEV₁ (mediana; cuartiles)



— PF+S — MK

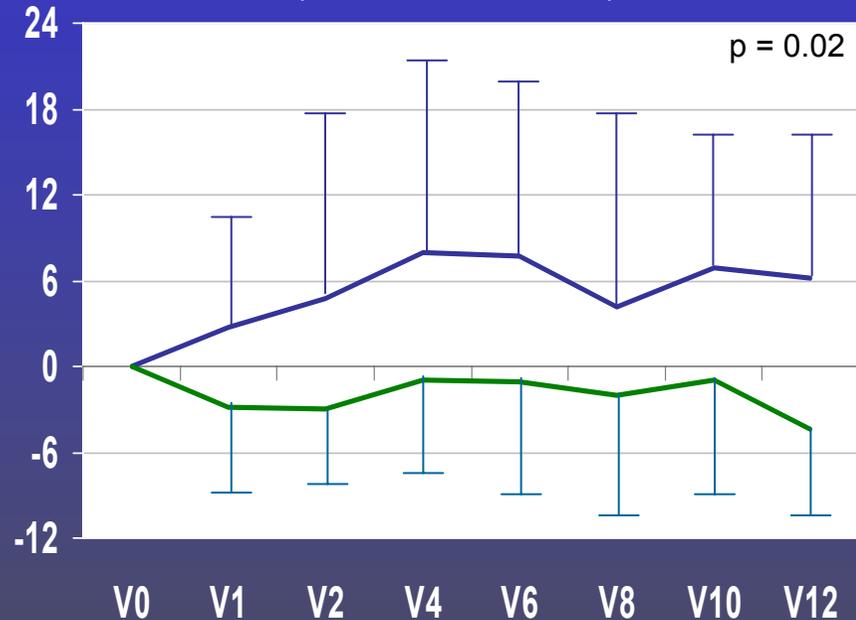
% cambio FEF (mediana; cuartiles)



— PF+S — MK

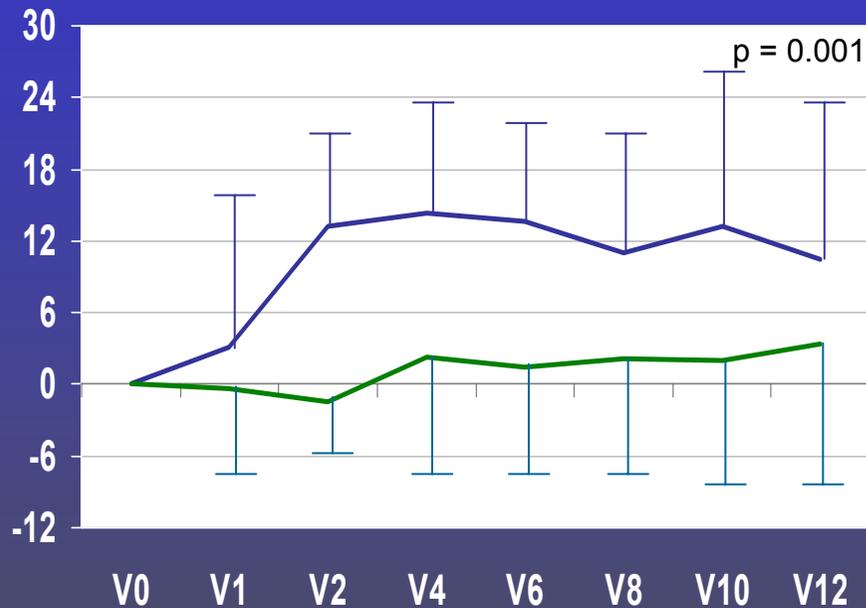
Cambios de la Función Pulmonar

% cambio FPEm (mediana; cuartiles)



— PF+S — MK

% cambio FPEv (mediana; cuartiles)



— PF+S — MK

Variables Clínicas

	PF + S	MK	p
% Días de control total del asma	88.4 ± 8.2	89.0 ± 9.3	0.58
% Días libres de Broncodilatadores	90.4 ± 7.4	90.8 ± 7.7	0.88
Nº Exacerbaciones	3.3 ± 3.2	3.1 ± 2.6	0.98
Nº Cursos de corticoides sistémicos	0.5 ± 0.8	0.6 ± 0.9	0.63

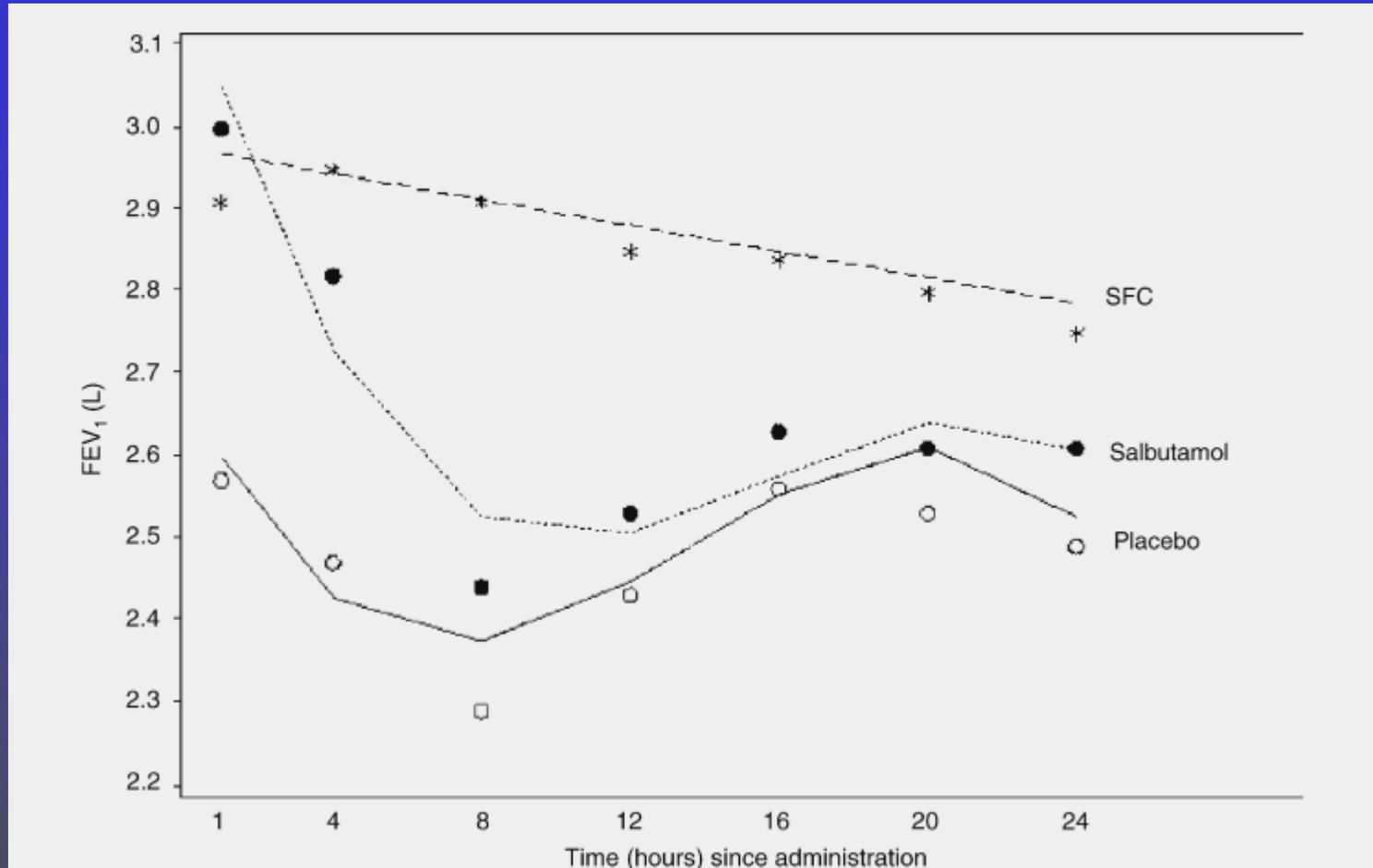
Valores expresados en media ± DS

Comparación del P. Fluticasona + Salmeterol vs. Montelukast en Asma Leve

CONCLUSIONES

- ❖ En niños con asma persistente leve la combinación de PF+S y MK (ambos, una vez al día):
 - disminuyeron la RB en forma similar
 - controlaron adecuadamente los síntomas clínicos
- ❖ El cambio de la función pulmonar fue mayor en los pacientes tratados con PF+S

Duración del Efecto BD de la Combinación del PF+S



Conclusiones: La administración de una dosis única de PF+S por la tarde, proporciona una duración del efecto BD de al menos 24 hs y la abolición de la variación circadiana del tono broncomotor, característico del asma.

Terapia Combinada (CI/BDAP)

Indicaciones

- Inicio de un Tratamiento
- Dosis Única Diaria en Pacientes Controlados

Manejo del Asma (GINA 2006)

NIVEL 3

Seleccionar uno

CI (dosis baja)
+ β_2 acción prolongada

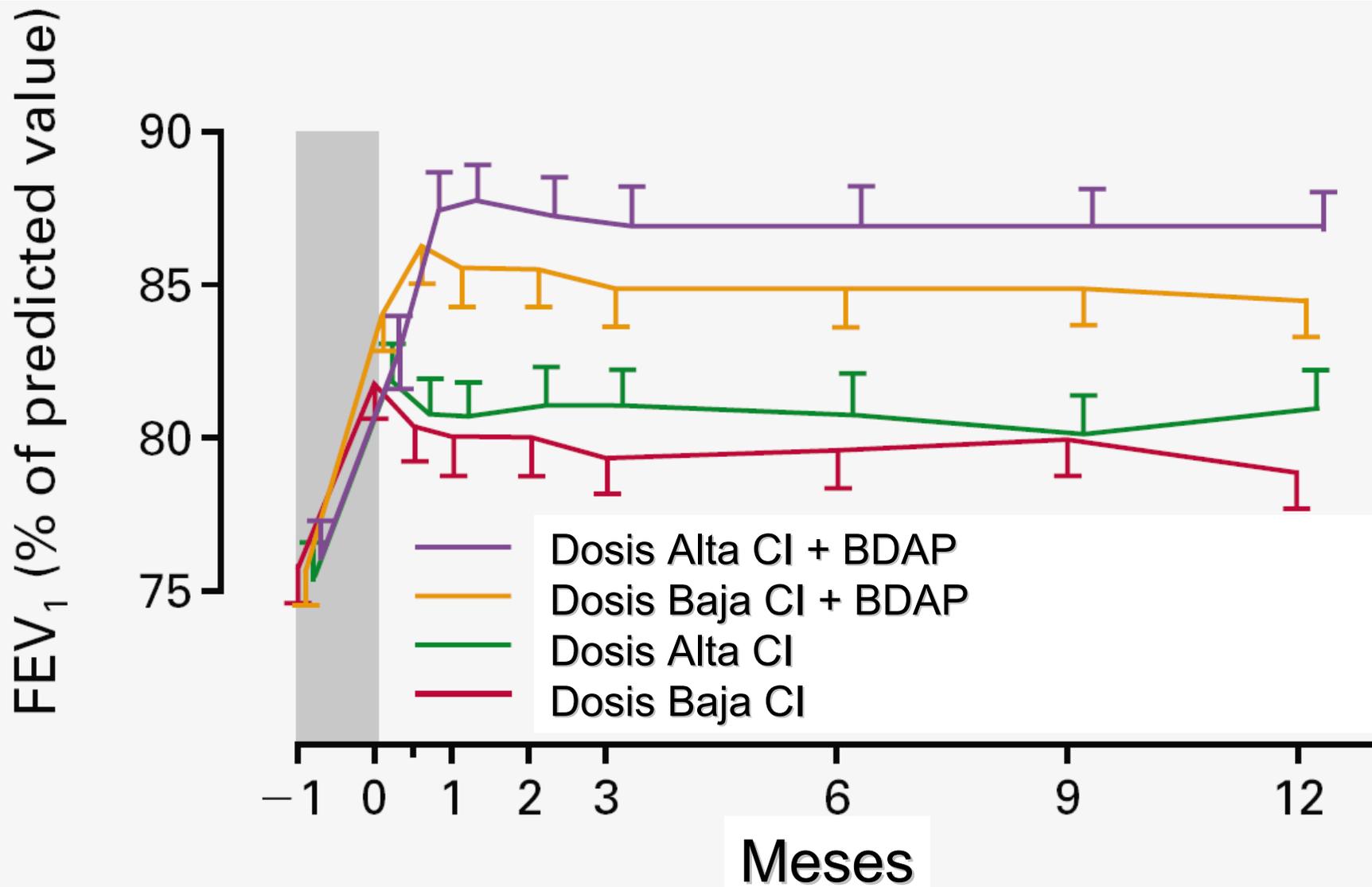
CI
(dosis media/alta)

CI (dosis baja)
+ Antileucotrienos

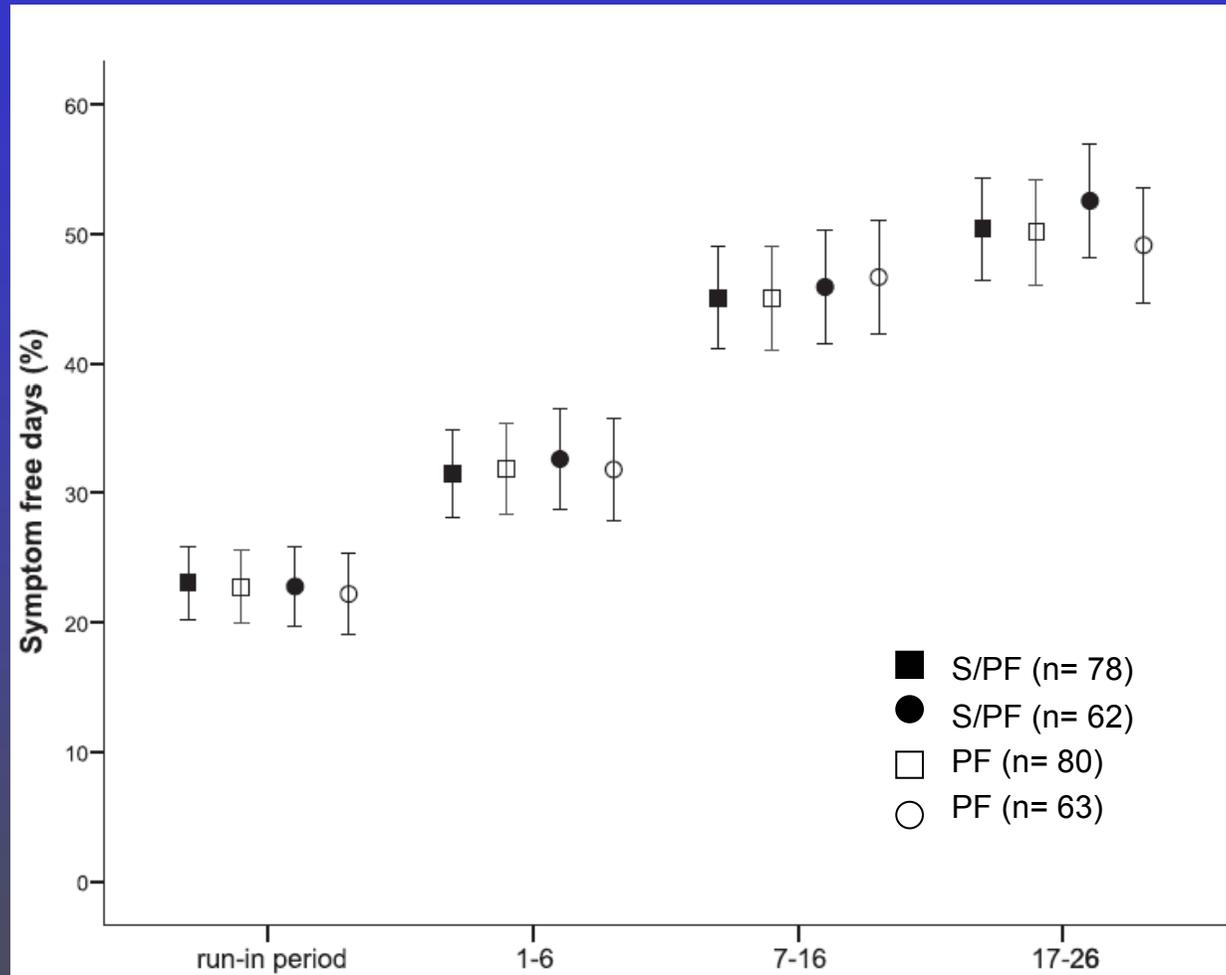
Efecto de BUD/FOR sobre el Control del Asma

VARIABLE	Budesonida Dosis Baja y Placebo	Budesonida Dosis Baja y Formoterol	Budesonida Dosis Alta y Placebo	Budesonida Dosis Alta y Formoterol	P VALUE	
					FORMOTEROL VS. PLACEBO	LOWER VS. HIGHER DOSE OF BUDESONIDE
Valores medios al término del estudio						
Score de síntomas nocturnos	0.37	0.31	0.38	0.20	<0.001	0.08
Score de Síntomas diurnos	0.57	0.46	0.53	0.33	<0.001	0.01
Medicación de rescate durante la noche (n° de inhalaciones)	0.29	0.18	0.20	0.11	<0.001	0.003
Medicación de rescate durante el día (n° de inhalaciones)	0.91	0.57	0.82	0.44	<0.001	0.08
Despertares (n°/noche)	0.14	0.11	0.10	0.05	0.03	0.003

Efecto de BUD/FOR sobre la Función Pulmonar



Comparación de la Terapia Combinada (S/PF) vs. Doble Dosis de PF en Niños con Asma



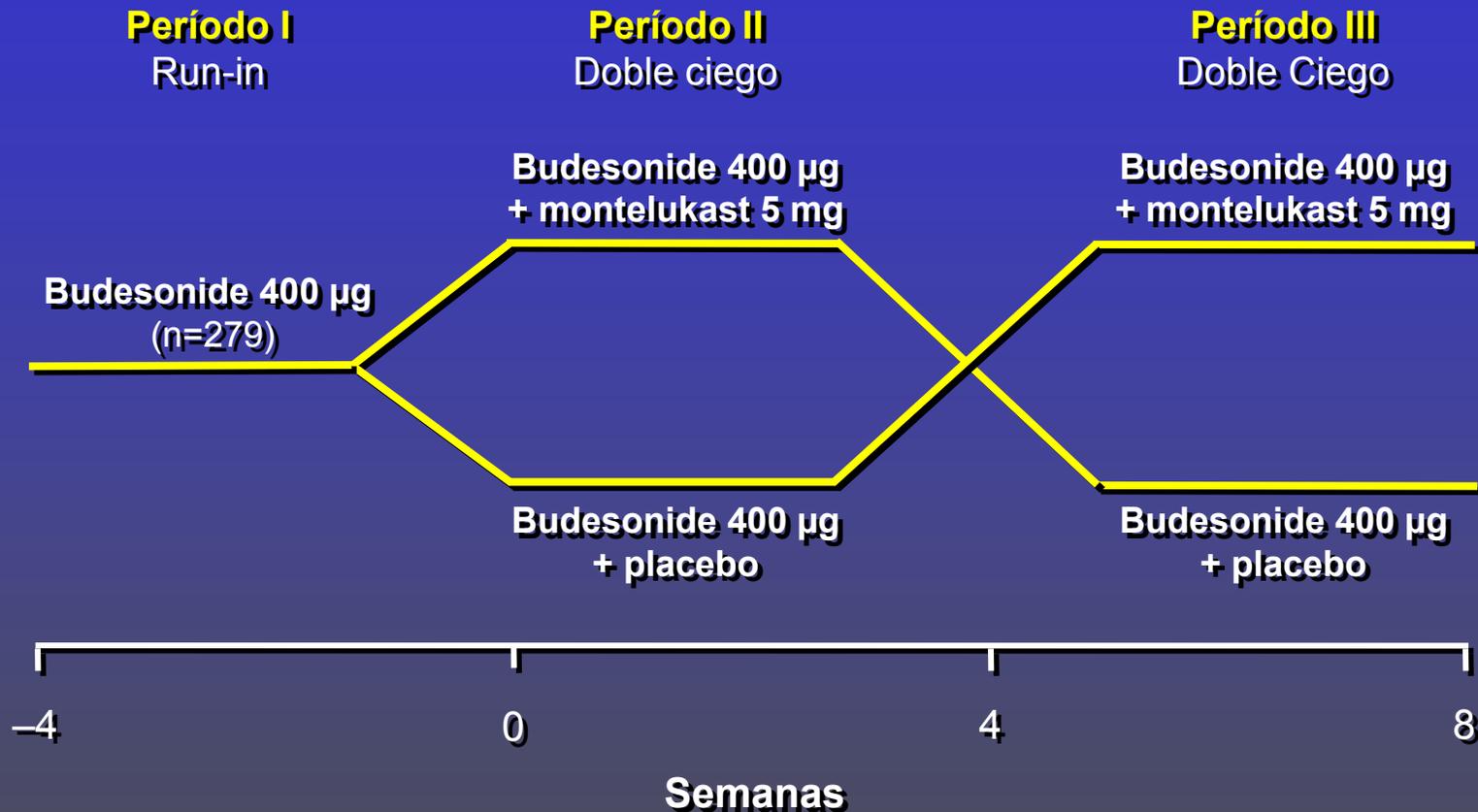
Conclusiones: En niños sintomáticos con una dosis moderada de CI, la eficacia sobre el control de los síntomas y la función pulmonar de la combinación de un BDAP con un CI es igual al doble de la dosis de CI.

Reprinted from *J Pediatr* 2001, Volume 138

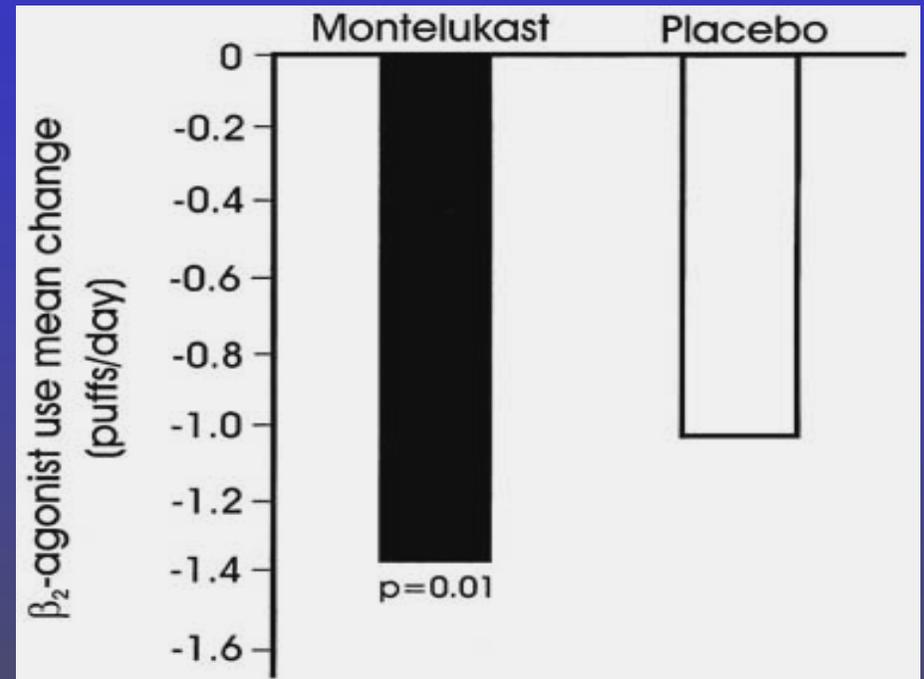
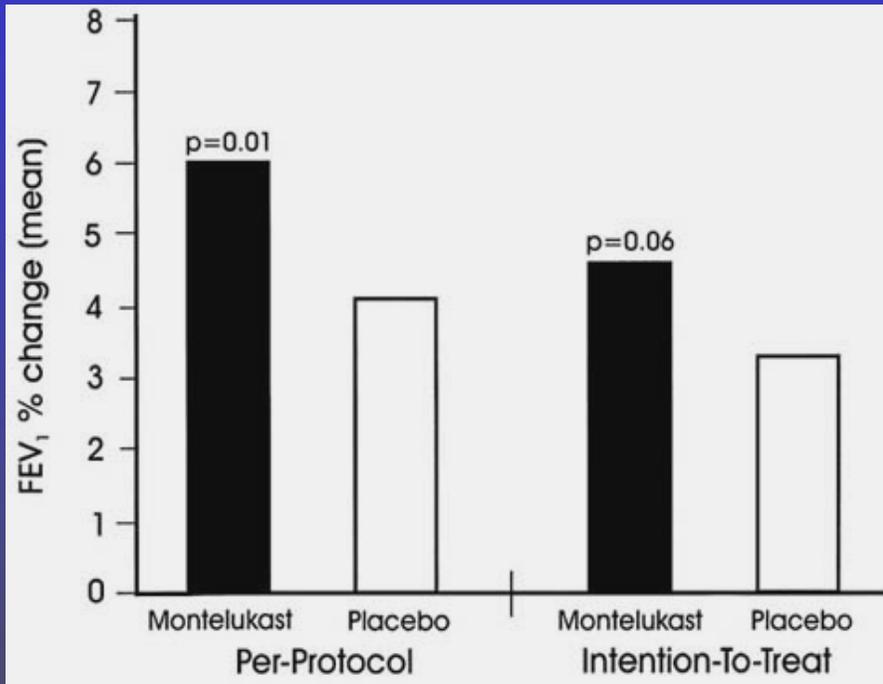
**Montelukast Added to Budesonide in Children
with Persistent Asthma: A Randomized,
Double-Blind, Crossover Study**

Simons FER, Villa JR, Lee BW, Teper AM et al.

Diseño del Estudio



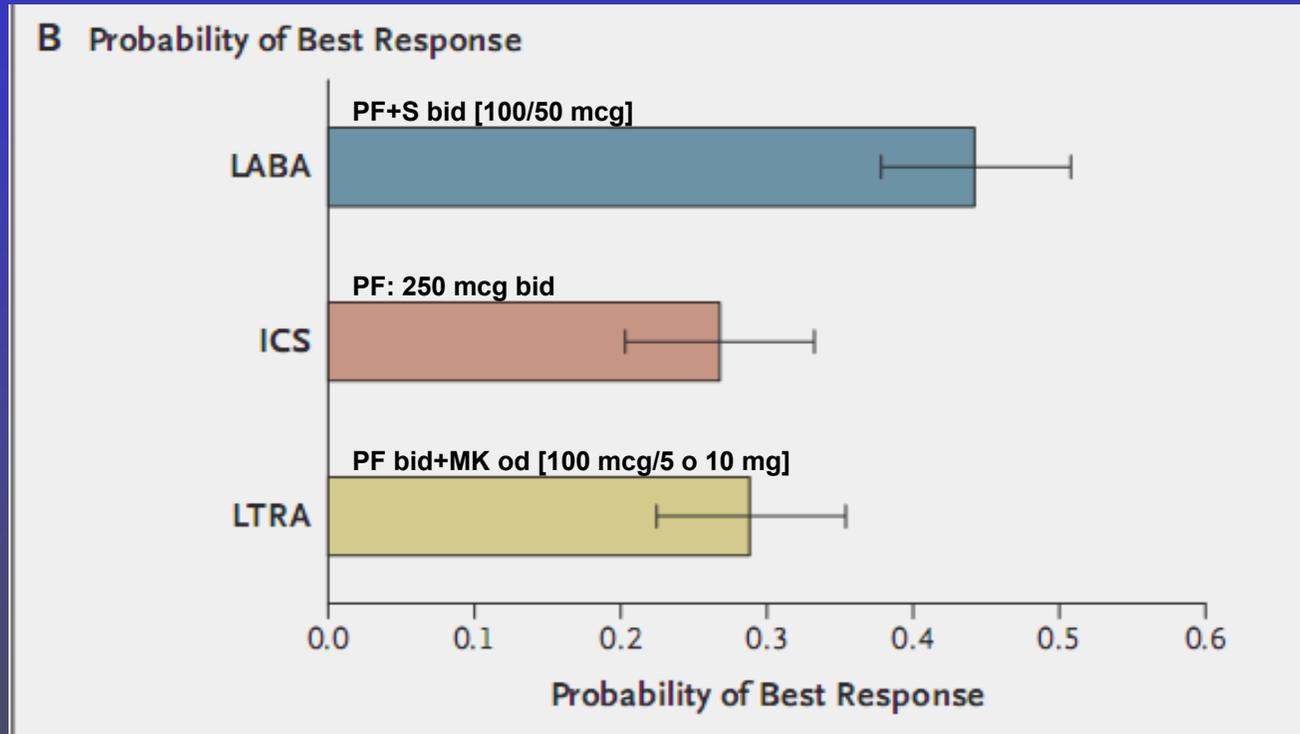
Montelukast agregado a budesonide en niños con asma persistente



Conclusiones: MK, 5 mg, agregado a BUD mejoró significativamente el control del asma evidenciado por un leve aumento de la función pulmonar y una relevante disminución de las exacerbaciones.

Estrategias de Tratamiento en Niños con Asma no Controlada

Se incluyeron en forma randomizada 182 niños (6 a 17 años) con Asma no Controlada en tratamiento con PF (100 mcg bid), para recibir en forma cruzada uno de tres esquemas en orden aleatorio durante 16 semanas c/u. Se utilizó una combinación de tres variables (exacerbaciones, días de control de asma y FEV₁) para determinar una frecuencia de respuesta diferencial mayor del 25% entre los regímenes de step-up.



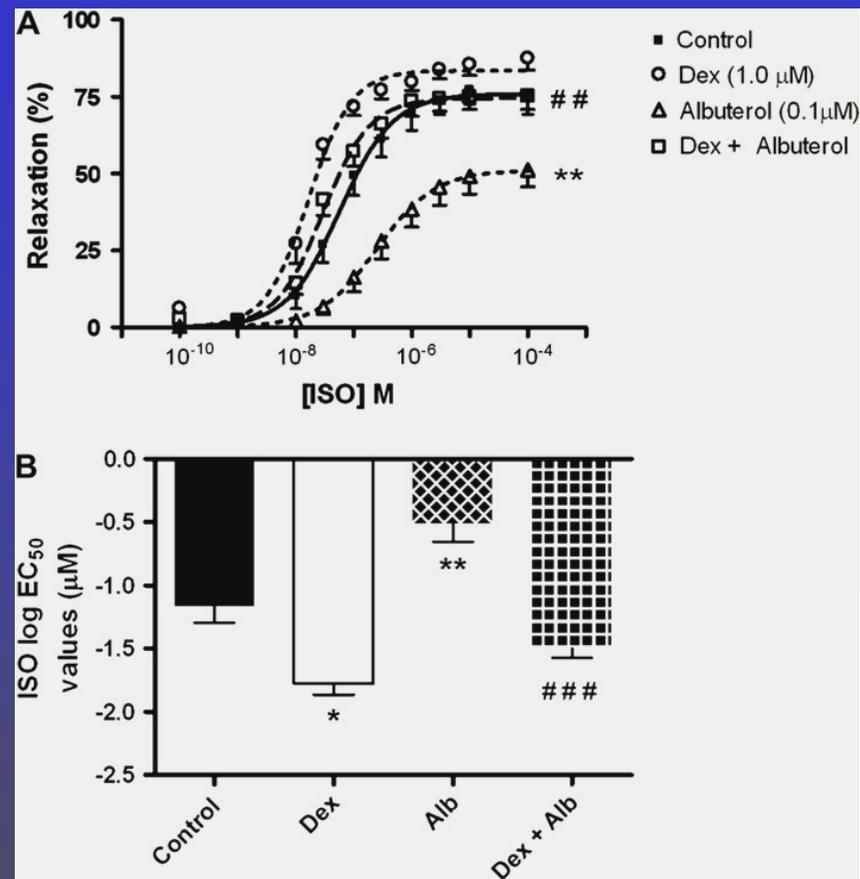
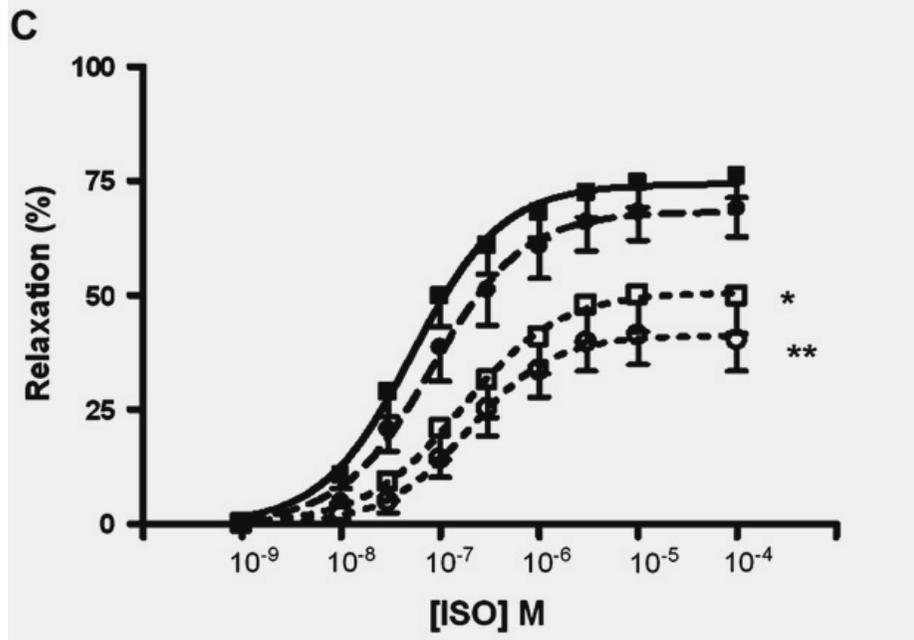
Conclusiones: Casi todos los niños tuvieron una respuesta diferencial a cada terapia step-up. LABA step-up fue el que evidenció más probabilidades de ofrecer la mejor respuesta comparado con ICS o LTRA step-up. Sin embargo, muchos niños evidenciaron una mejor respuesta al ICS o LTRA step-up, destacando la necesidad de adecuar el tratamiento a cada niño y controlar el mismo con regularidad.

Terapia Combinada (CI/BDAP)

Indicaciones

- Inicio de un Tratamiento
- Dosis Única Diaria en Pacientes Controlados
- Asma Parcialmente Controlado/No Controlado

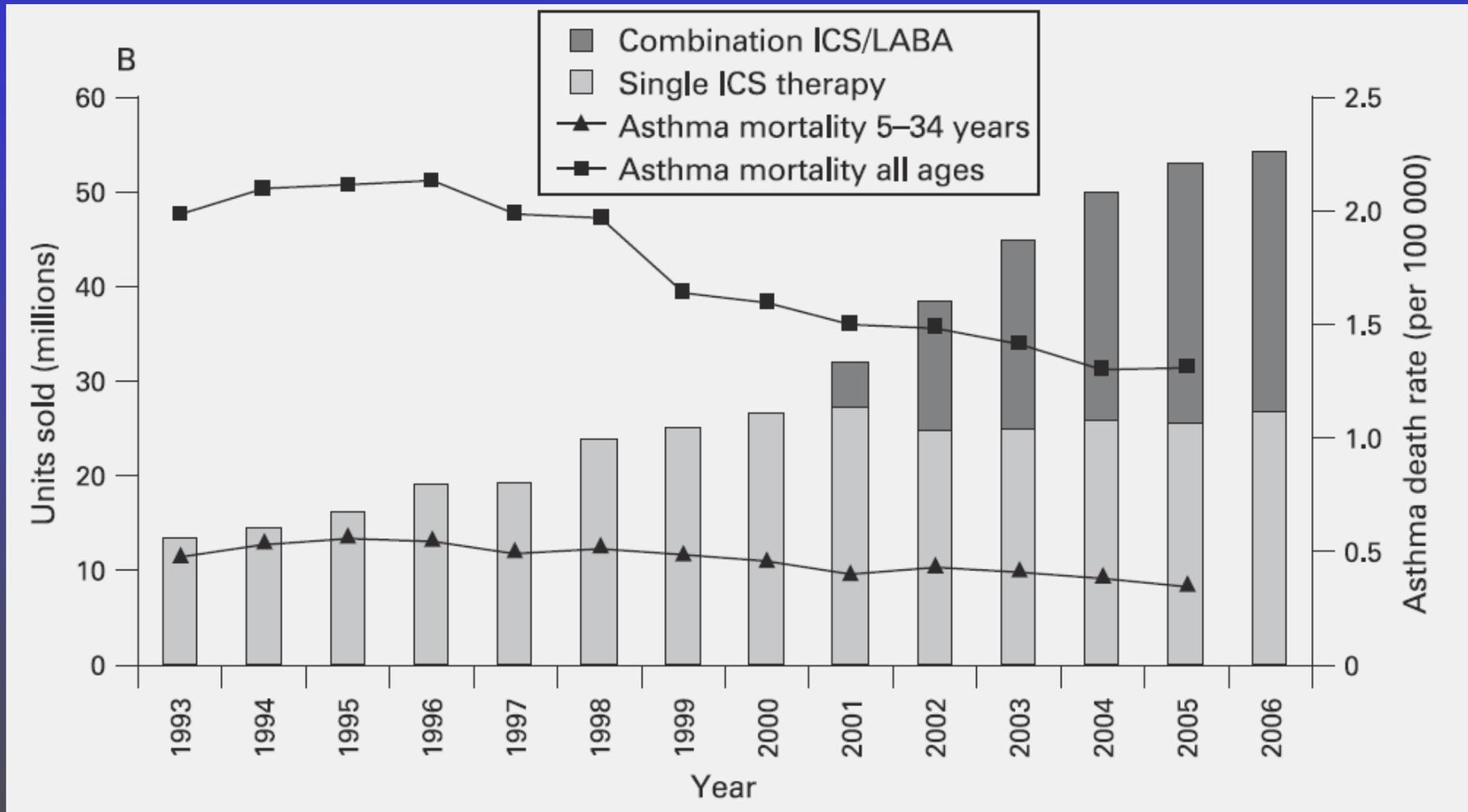
Los corticoides revierten la tolerancia inducida por salbutamol de los receptores β_2 adrenérgicos de las vías aéreas pequeñas



Estos datos sugieren que el tratamiento prolongado con salbutamol induce una desensibilización de los β_2 -AR de las vías aéreas pequeñas en humanos, a través de mecanismos de regulación de la proteína Kinasa A.

Los esteroides pueden prevenir o revertir esta desensibilización.

BDAP y Riesgo de Morir por Asma



Manejo del Asma (GINA 2006)

NIVEL 4

NIVEL 5

Agregar uno o más	Agregar uno o ambos
CI (dosis media/alta) + β_2 acción prolongada	Corticoide oral
Antileucotrienos	Anti-IgE
Teofilina de liberación lenta	

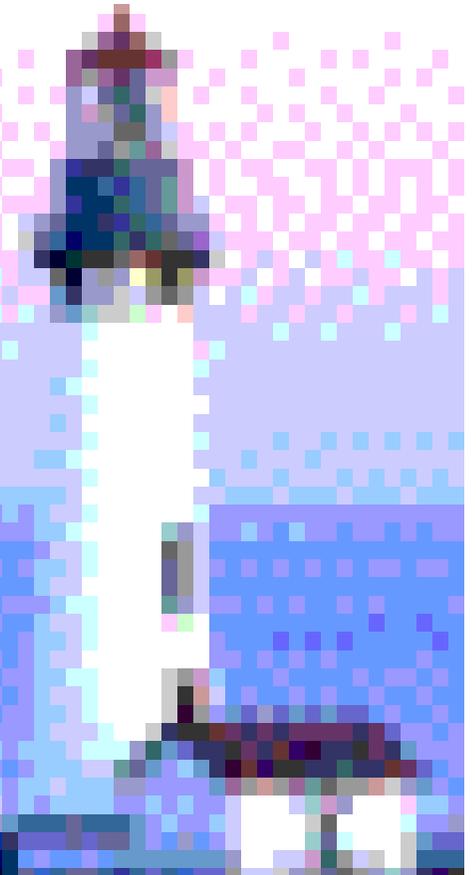
Tratamiento Farmacológico del Asma

El asma es una enfermedad inflamatoria de las vías aéreas.

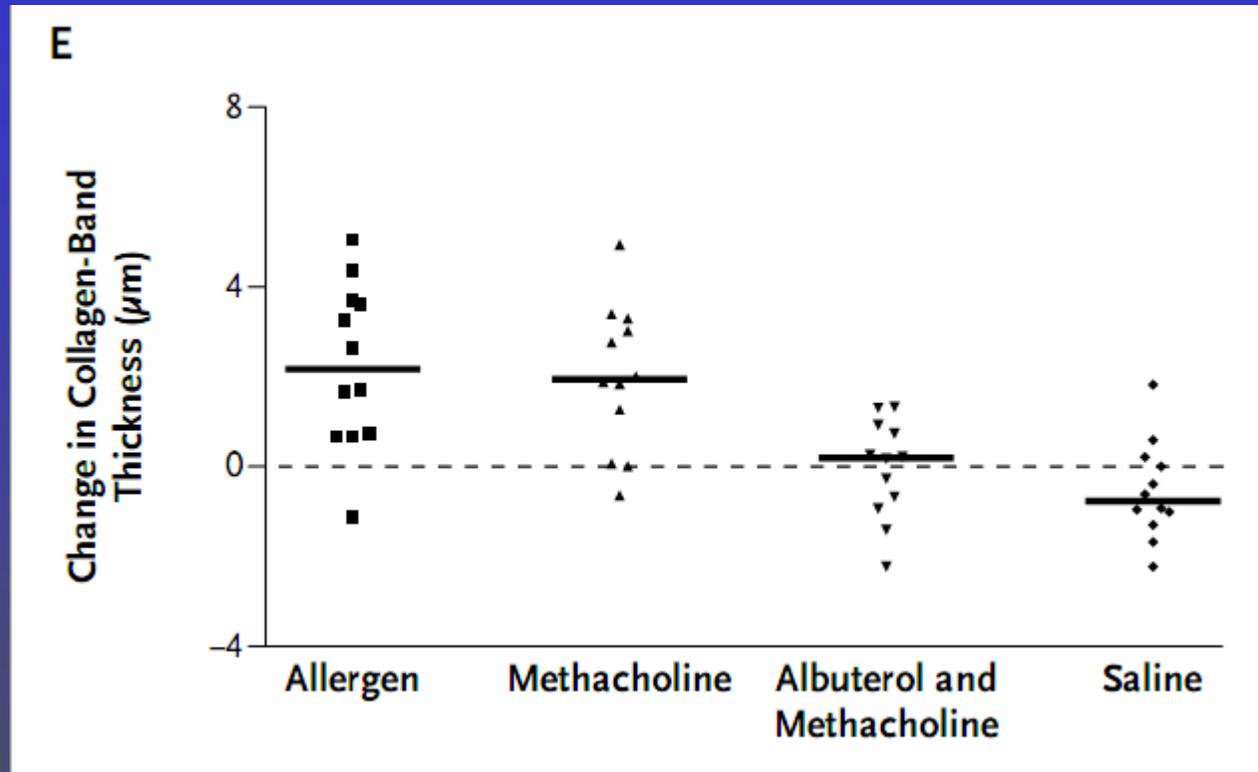
En las formas leves los AI (CI y MK) determinan un adecuado control de los síntomas.

La Terapia Combinada (CI + BDAP) puede ser utilizada al inicio de un tratamiento y como dosis única diaria en pacientes controlados.

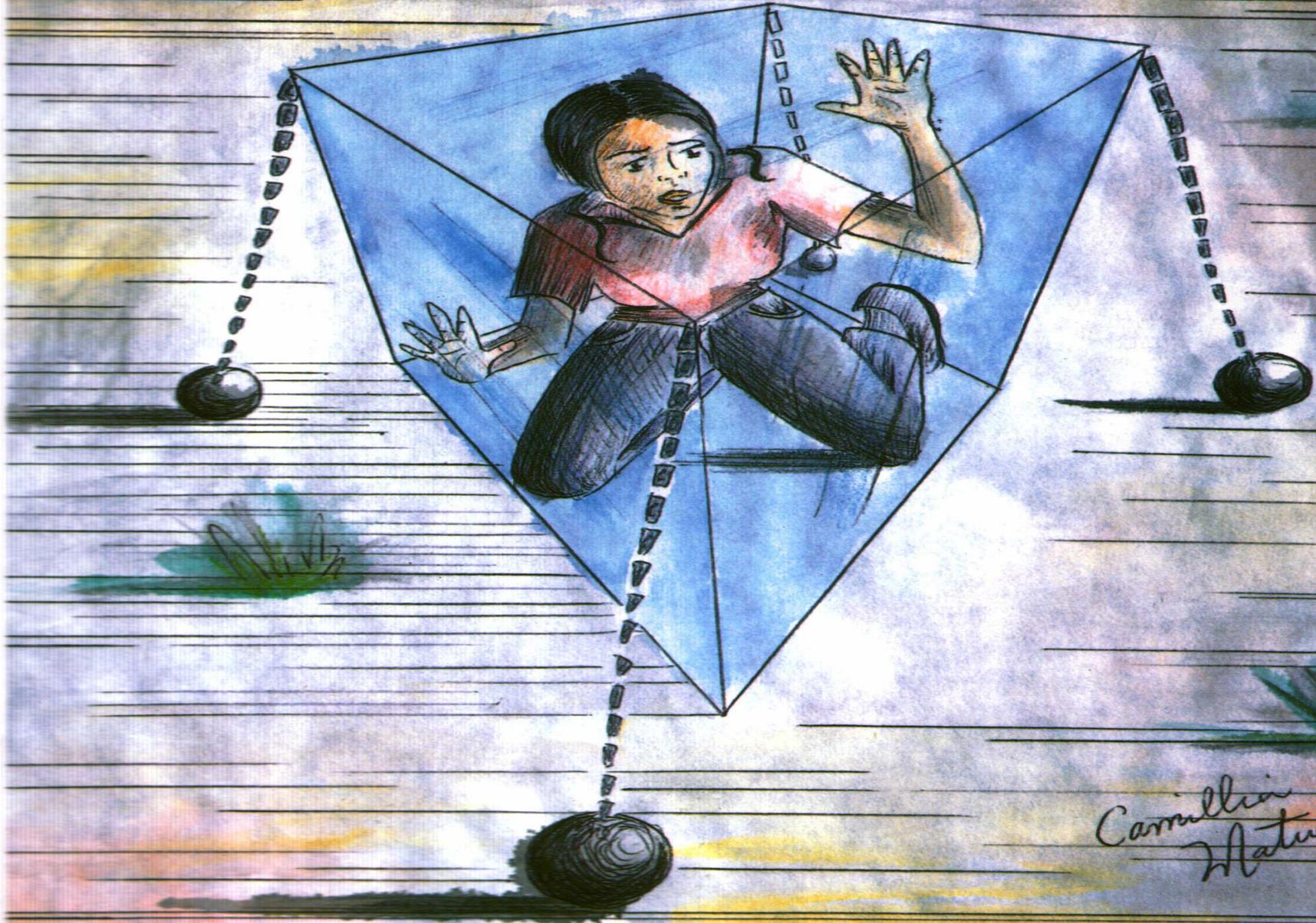
La Terapia Combinada (CI + BDAP y/o MK) permite que niños con asma no controlada estén la mayor parte de los días y las noches libres de síntomas y sin requerir medicación de rescate.



Efecto de la broncoconstricción sobre el remodelamiento de las vías aéreas asmáticas



Conclusiones: La broncoconstricción sin inflamación adicional induce remodelamiento de las vías aéreas de pacientes con asma. Estos hallazgos tienen implicaciones potenciales para el manejo.



*Camillia
Matuk*



Hospital de Niños “R. Gutiérrez”

Centro Respiratorio

Alejandro Colom



Carlos Kofman



Alberto Maffey



Sergio Scigliano



Daniel Galizzi



Viviana Rodríguez



Silvina Lubovich

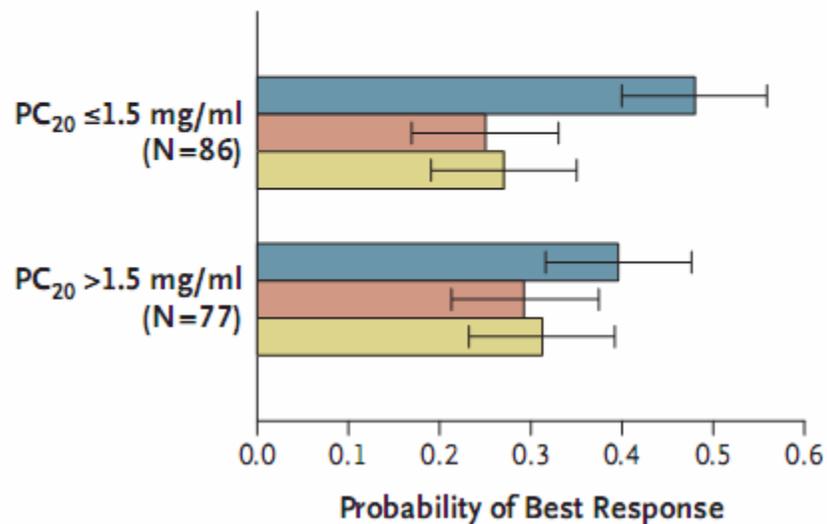


Silvina Zaragoza

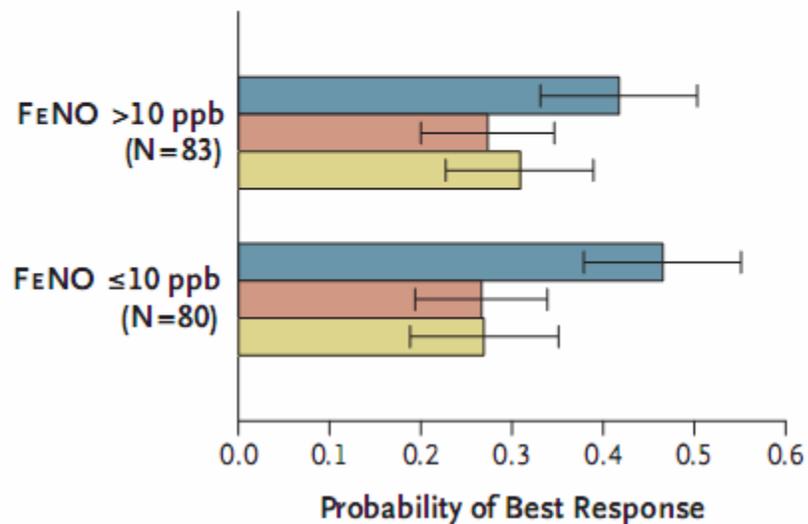


LABA ICS LTRA

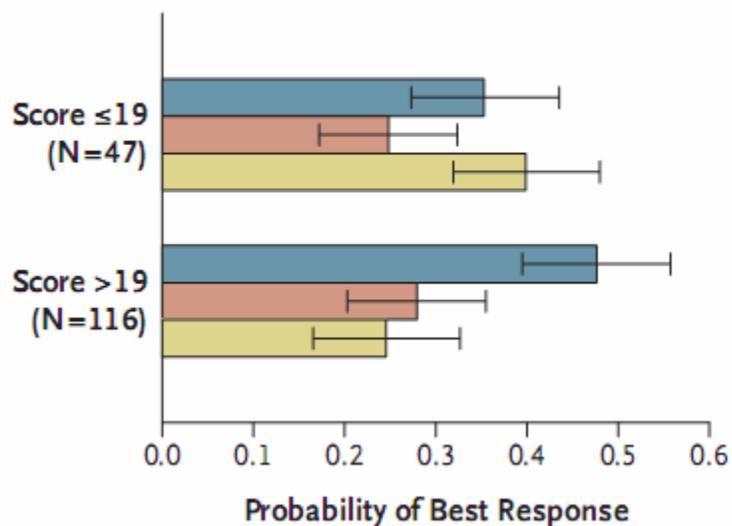
A PC₂₀



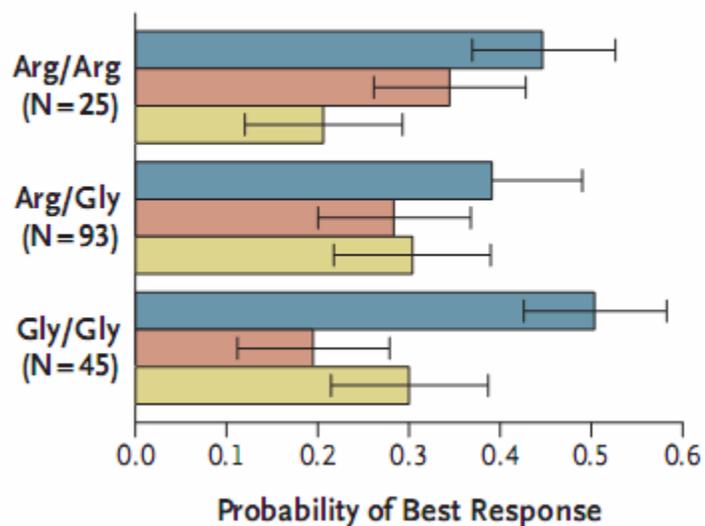
B FeNO



C Asthma Control Test



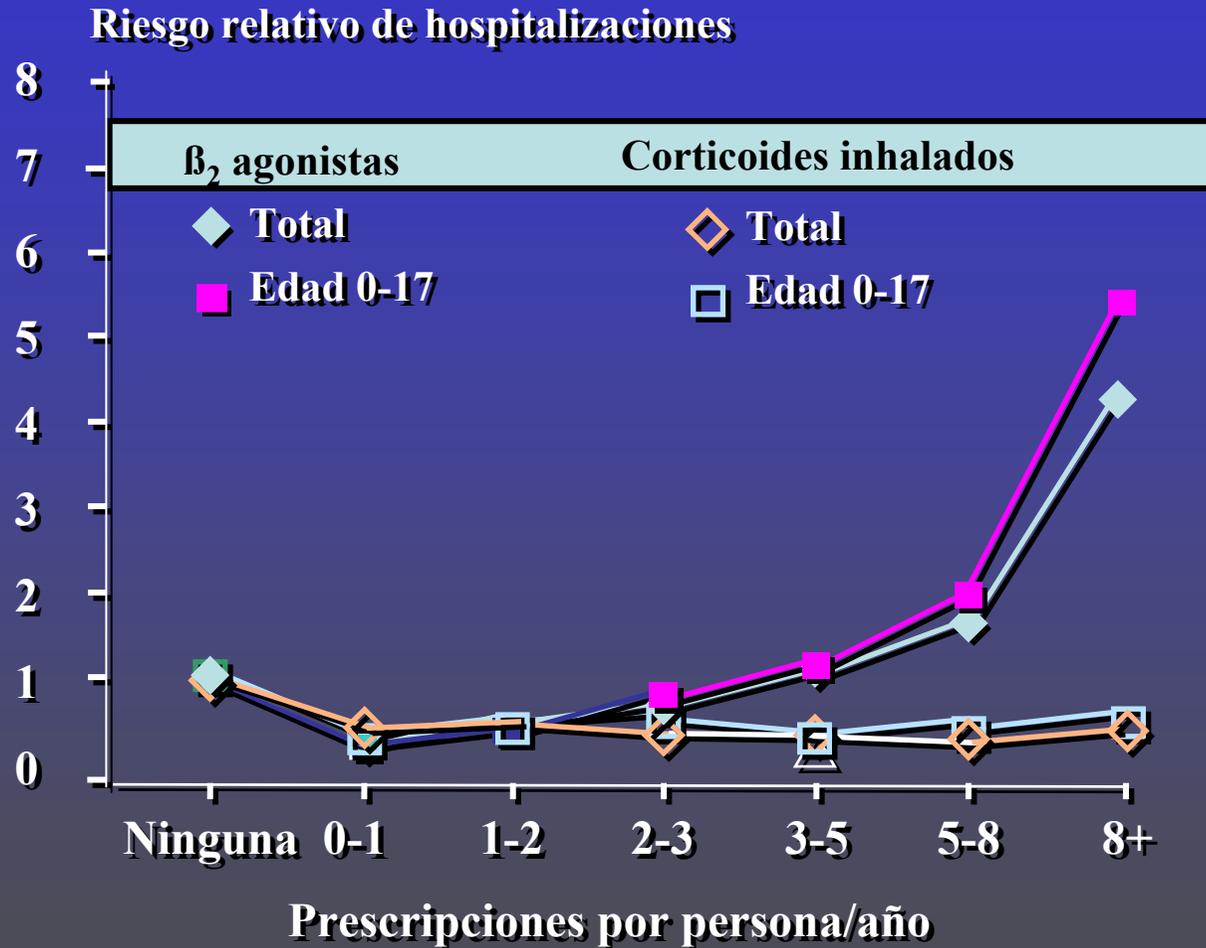
D Genotype



Posibles Factores de Riesgo para el Incremento de Asma

- Tabaquismo pasivo
- Menos vida al aire libre
- Exposición al polvo doméstico
- Estufas a kerosén
- Polución por diesel
- Dieta

Utilización de β_2 agonistas y hospitalizaciones por asma

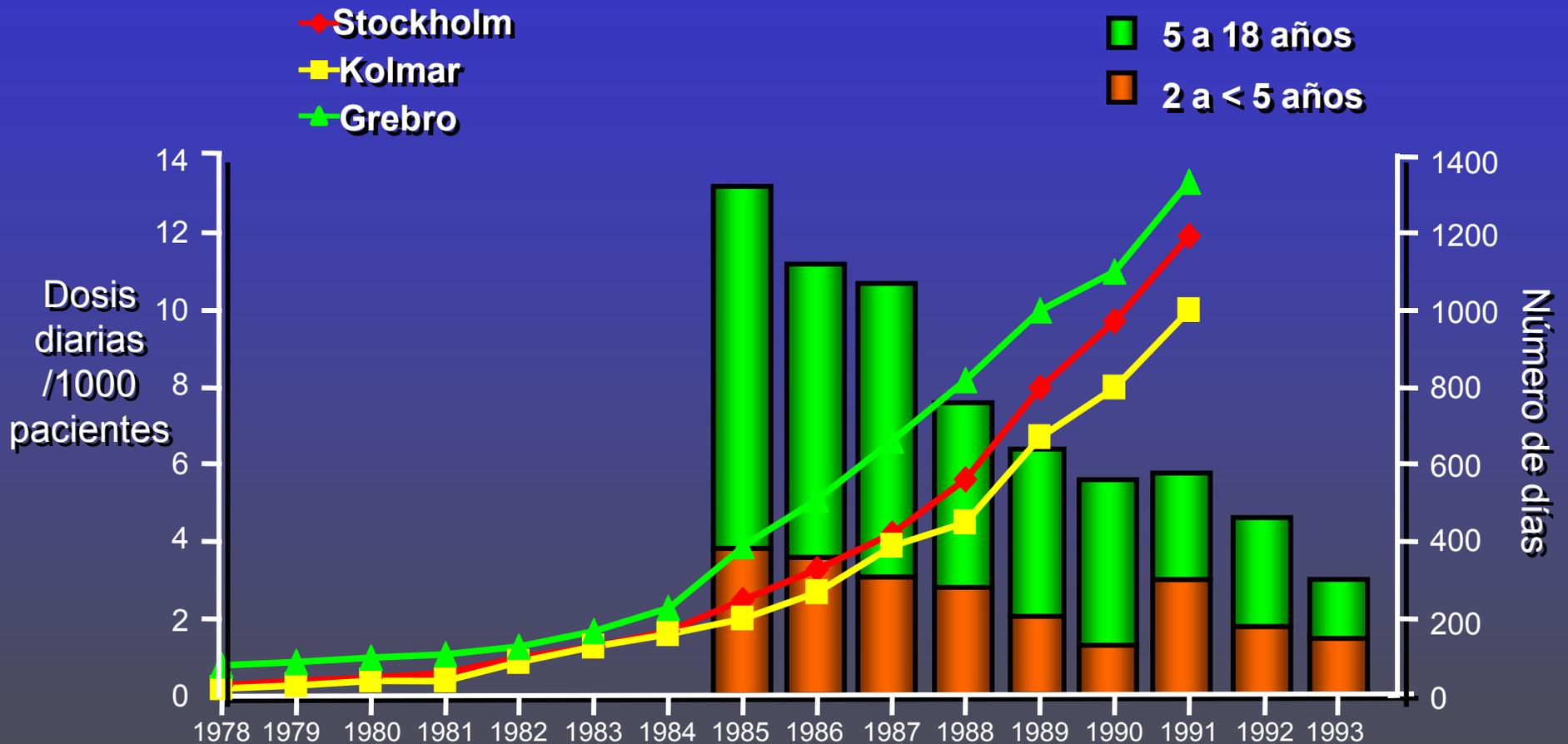


Factores de Riesgo para Internación por Asma Aguda

■ Hospitalizados
n= 156; edad: 7.5 años

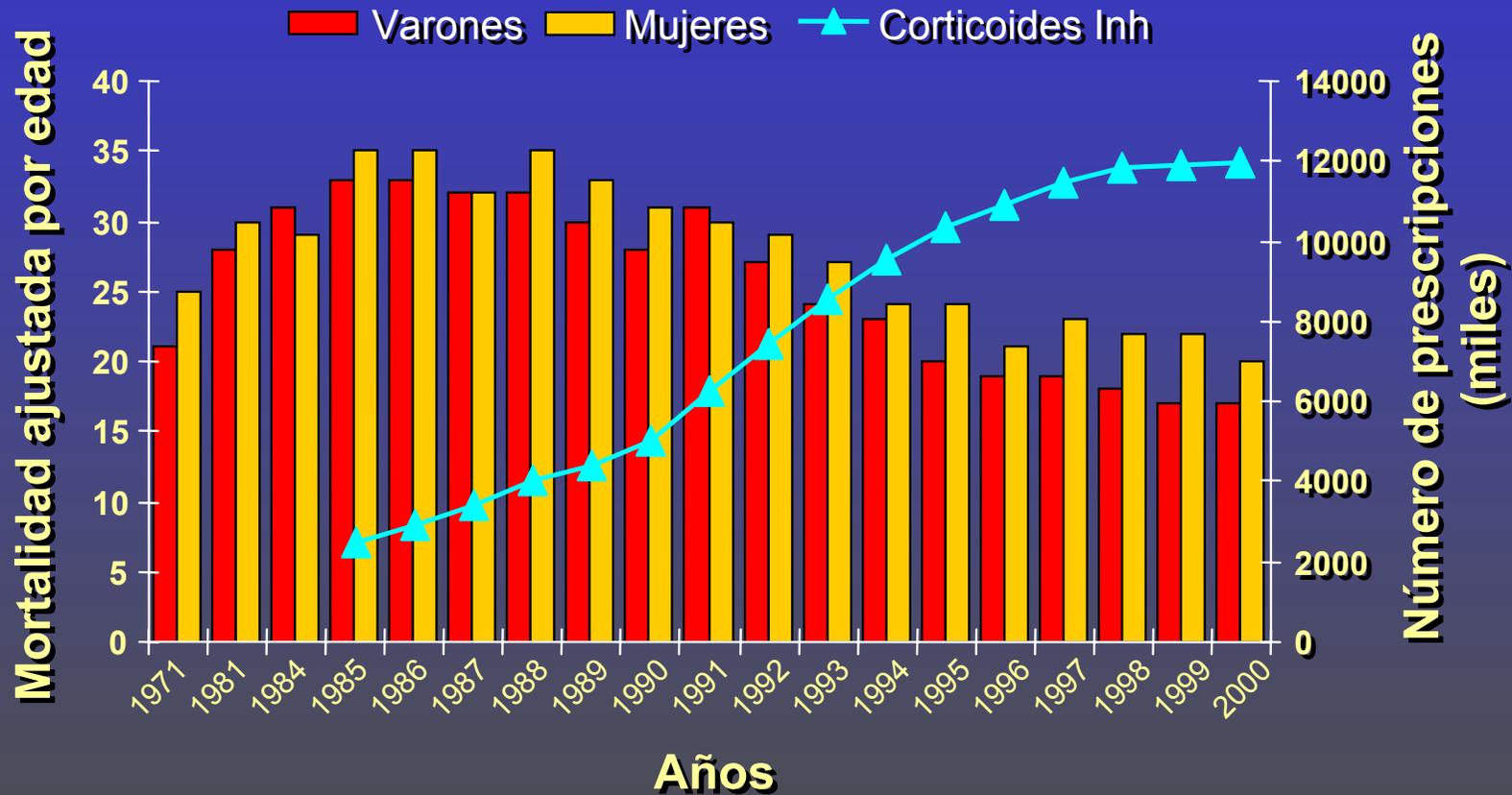
■ Ambulatorios
n= 207; edad: 8.5 años

Hospitalización por Asma en Suecia y uso de Corticoides Inhalados

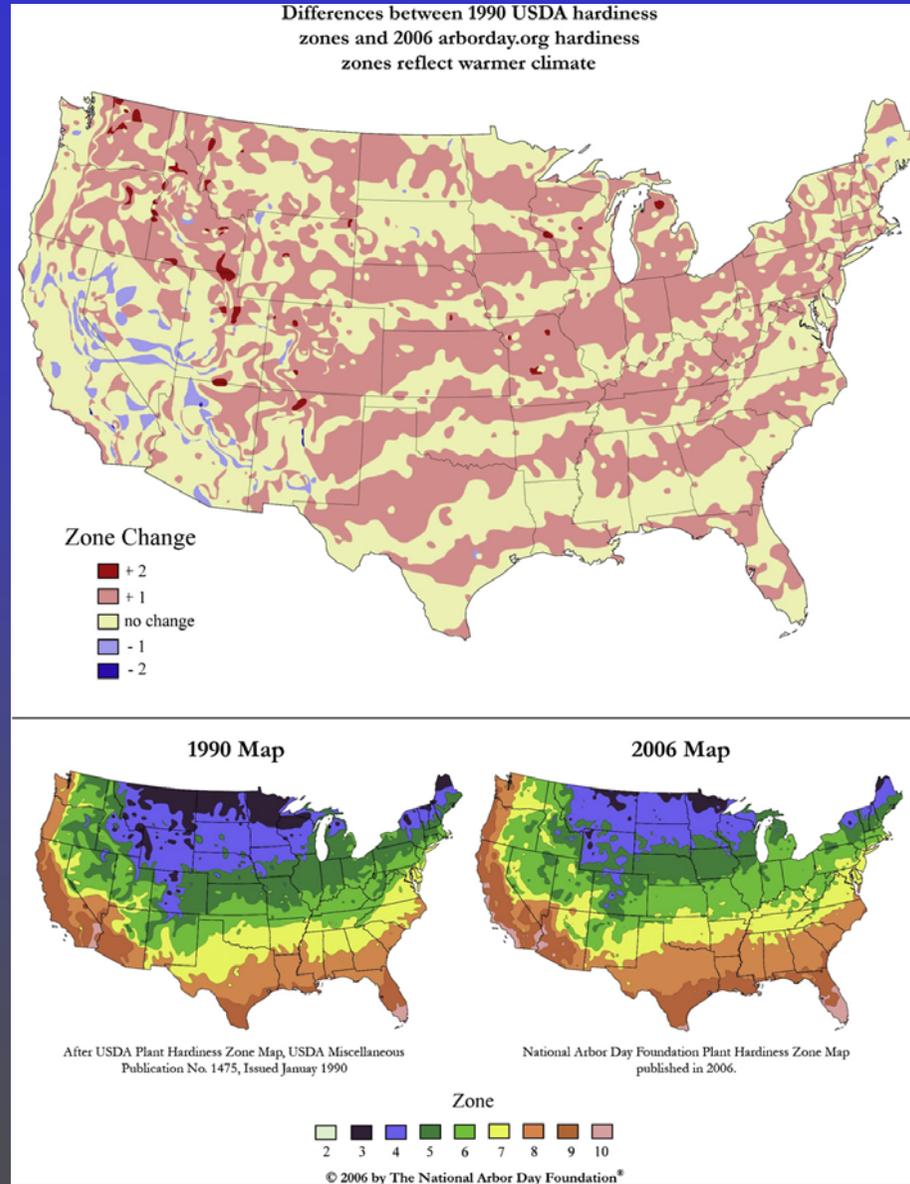


Wennergren et al
Gerdtham et al

Mortalidad por Asma en Reino Unido y prescripción de CI



Cambios climáticos y enfermedades alérgicas



11:14 AM

TIME Partners
with
ON.

John Hancock
the future is yours

▶ visit johnhanc

investments | retirement

Health & Science

 ADD TIME NEWS

SEARCH TIME.C

INSIDE: [Main](#) | [Environmental Heroes](#) | [Global Warming 2008](#) | [Science of Appetite](#) | [Going Green](#) | [Ask the Doctor](#) | [Videos](#) |

GOING GREEN

Runny Nose, Itchy Eyes? Blame Global Warming

By BRYAN WALSH Monday, Sep. 15, 2008



Tony Sweet / Getty

Subscribe to **TIME Magazine** for just \$1.99

Top Stories on Time.com

- McCain's Outraged and Outrageous Campaign
- The Army's Totally Serious Mind-Control Project
- The Truth About Teen Girls
- The Day Wall Street Stood Still
- Tina Fey's Sarah Palin? Not Failin'

Don't let **Atherosclerosis** close in on you.

Get the facts today.

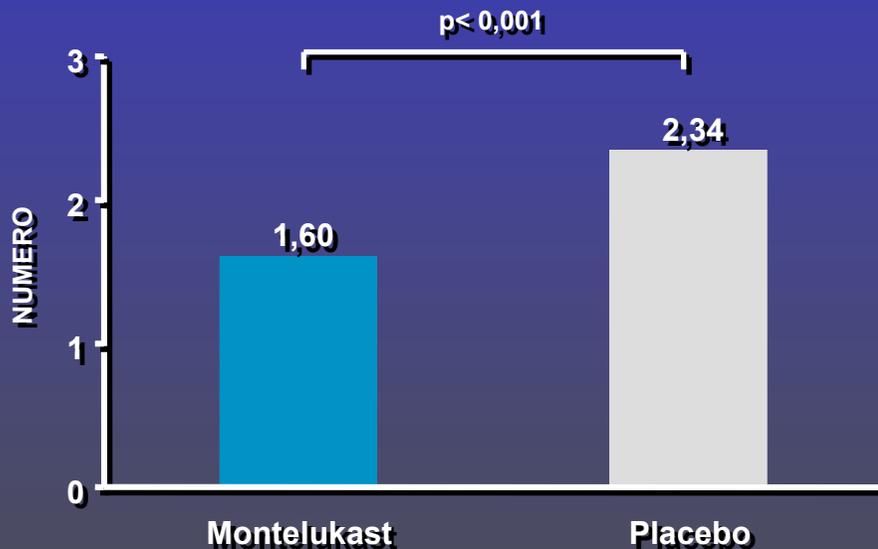
 [Print](#)  [Email](#)  [Share](#)  [Reprints](#)  [Related](#)

One of the few potentially positive effects of climate change, at least in the

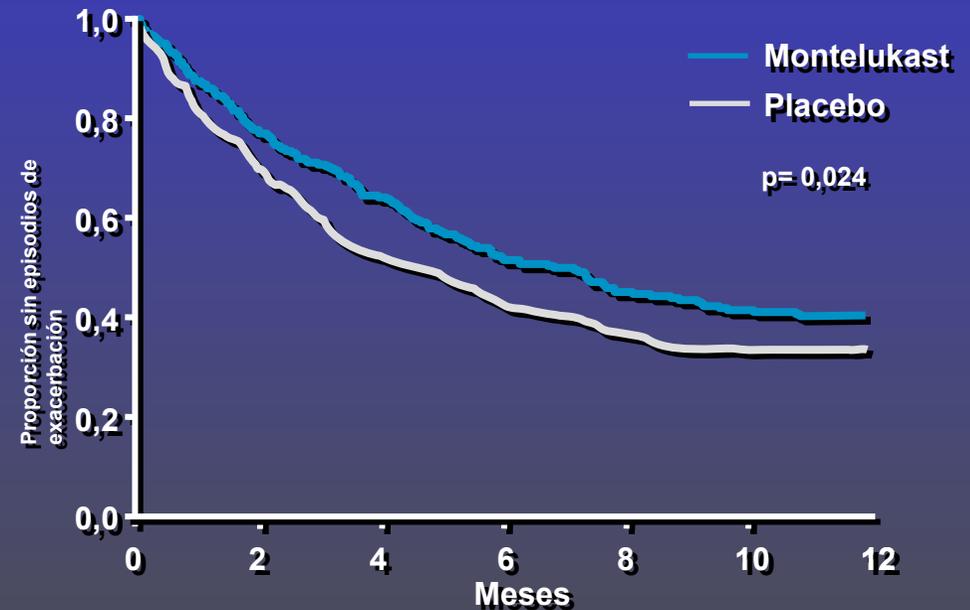
Efecto de Montelukast sobre las exacerbaciones de asma en niños de 2 a 5 años

Estudio randomizado, prospectivo, doble ciego. Seguimiento: 12 meses
MK: 265; Placebo: 257. Dosis: 4 mg/día VO. Edad Media: 44 meses

Frecuencia de las exacerbaciones

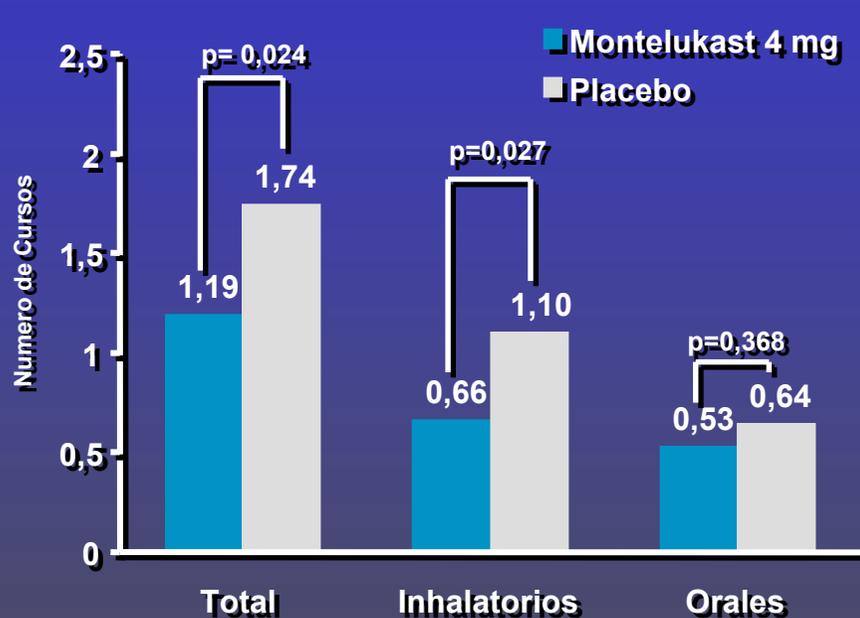


Tiempo hasta la 1ª exacerbación

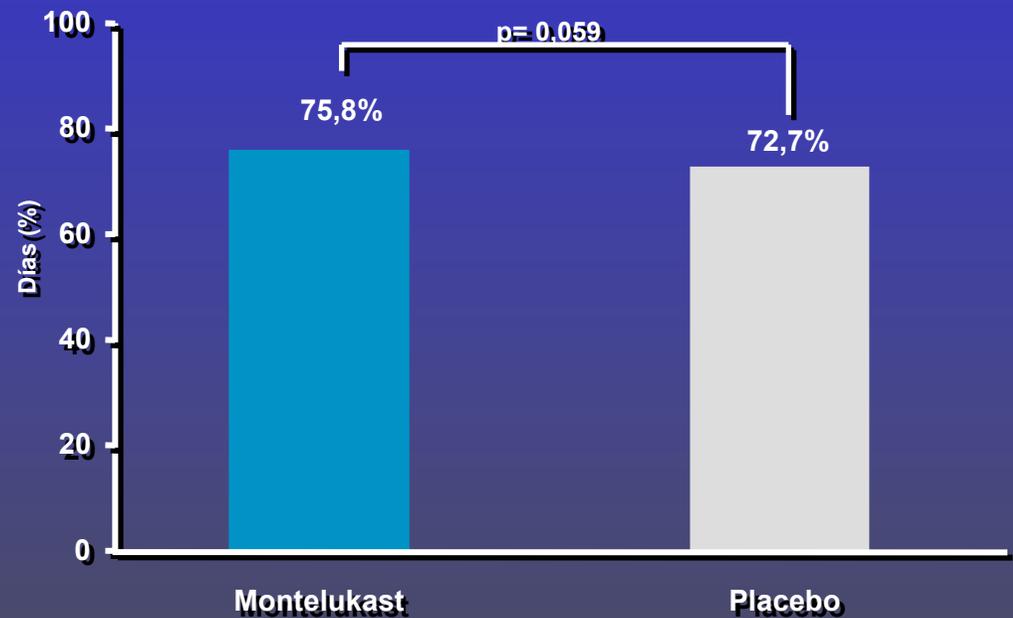


Efecto de Montelukast sobre las exacerbaciones de asma en niños de 2 a 5 años

Cursos de corticoides



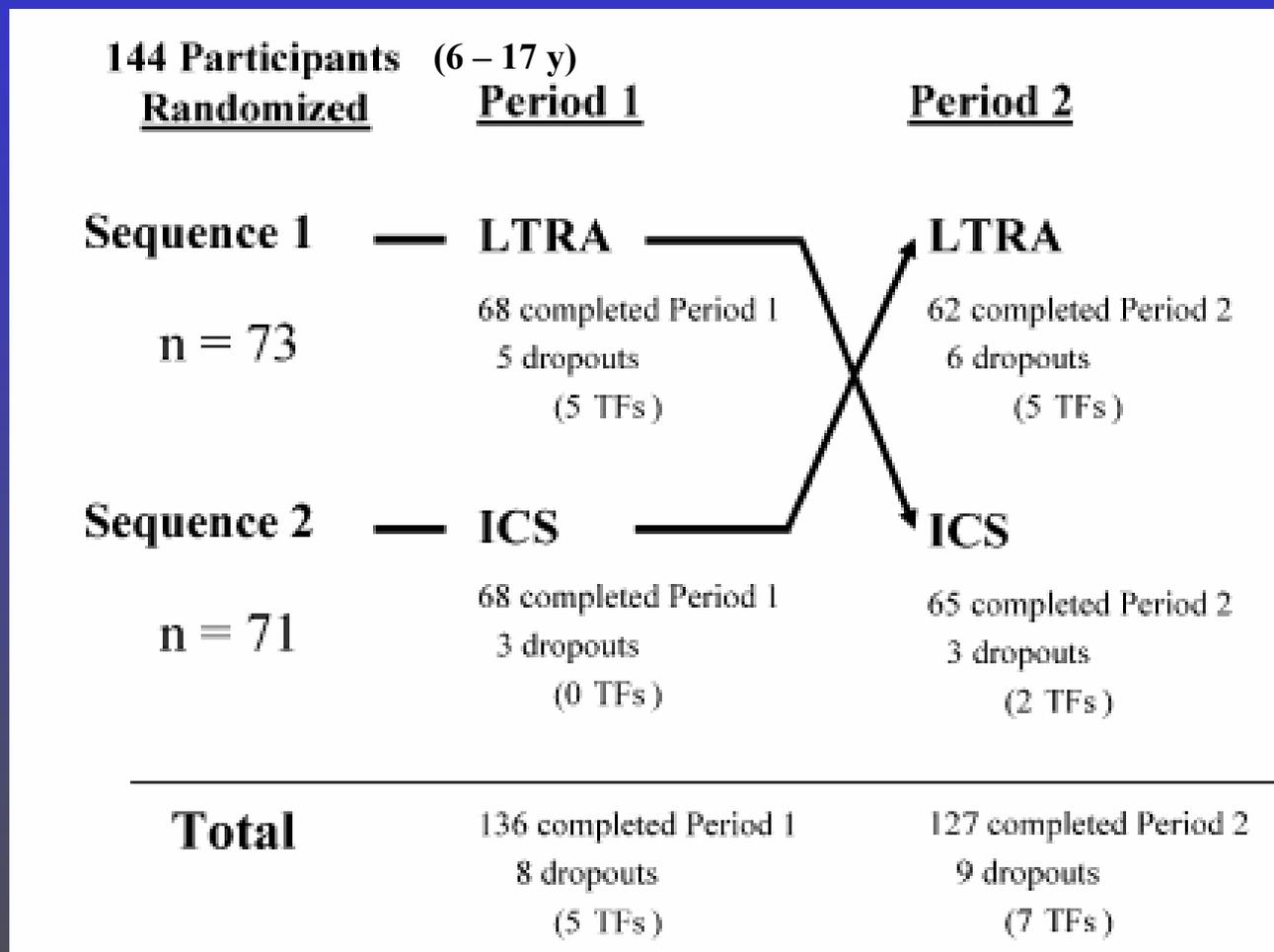
Días libres de síntomas



El MK:

- Redujo significativamente la frecuencia de las exacerbaciones un 32%
- Redujo el número de cursos de corticosteroides
- Aumentó el porcentaje de días libres de síntomas

Respuesta Funcional a Fluticasona y a Montelukast en Niños Asmáticos



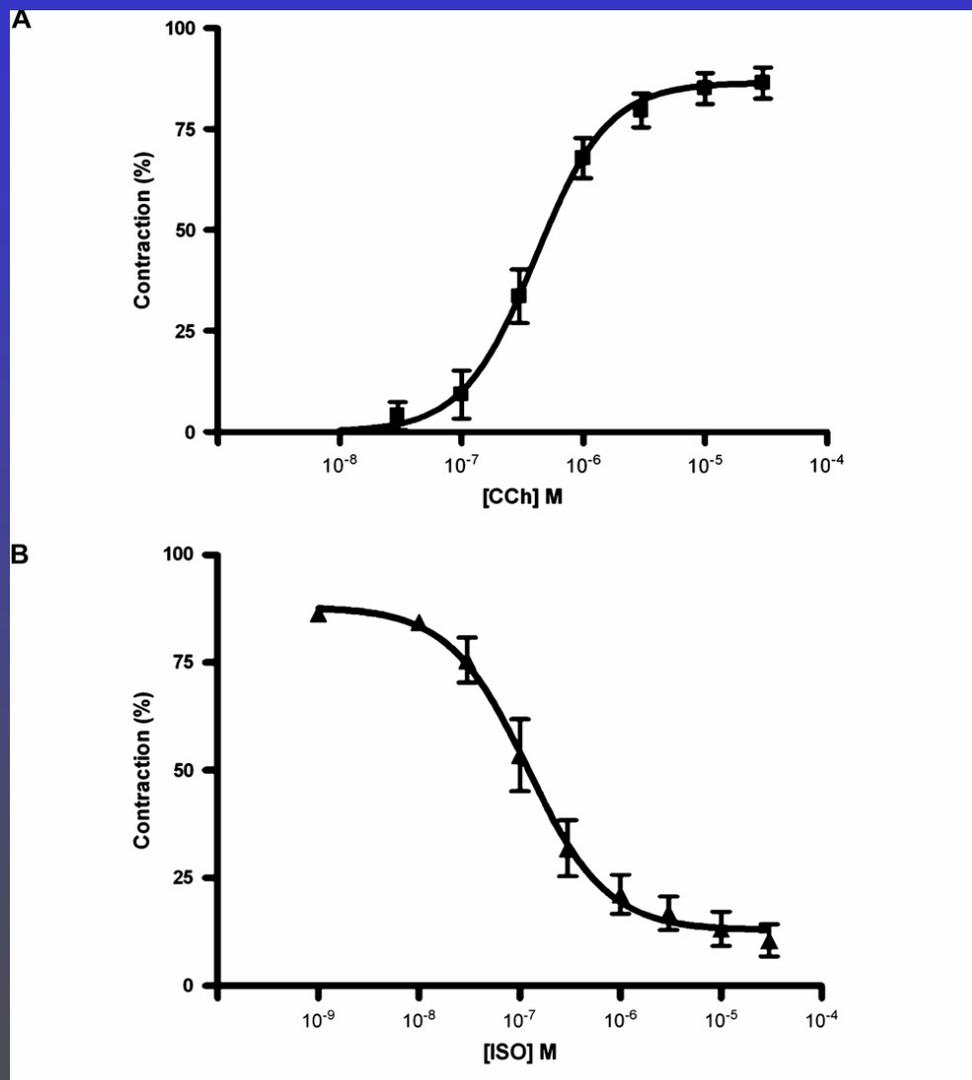
MK: 5–10 mg/d

FP: 100 mcg bid

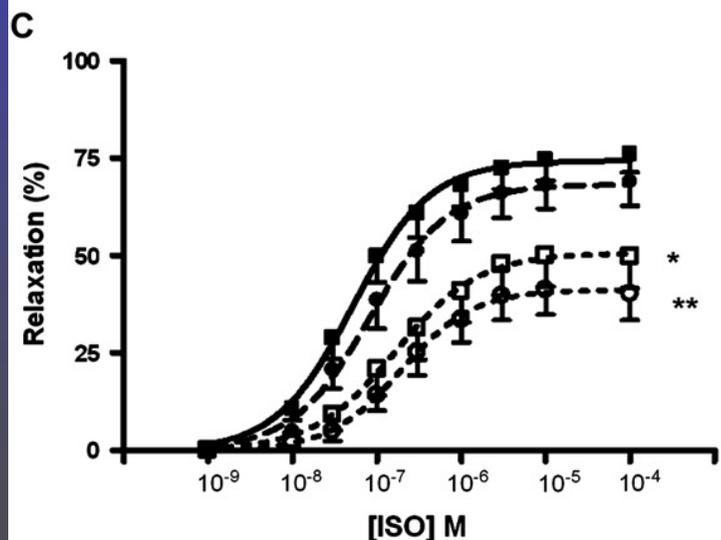
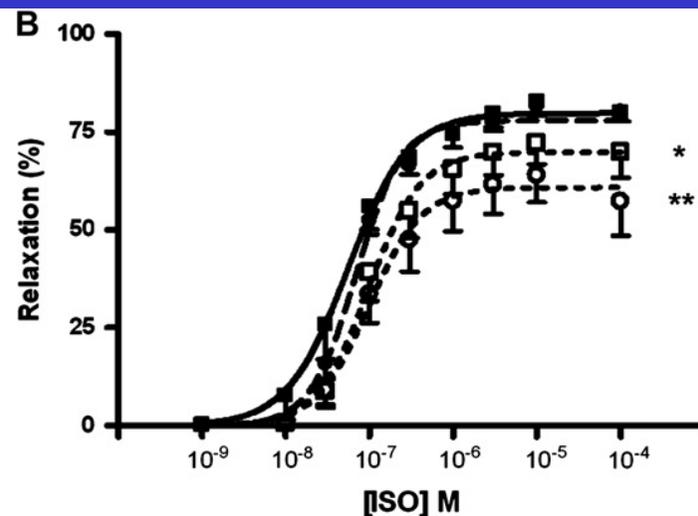
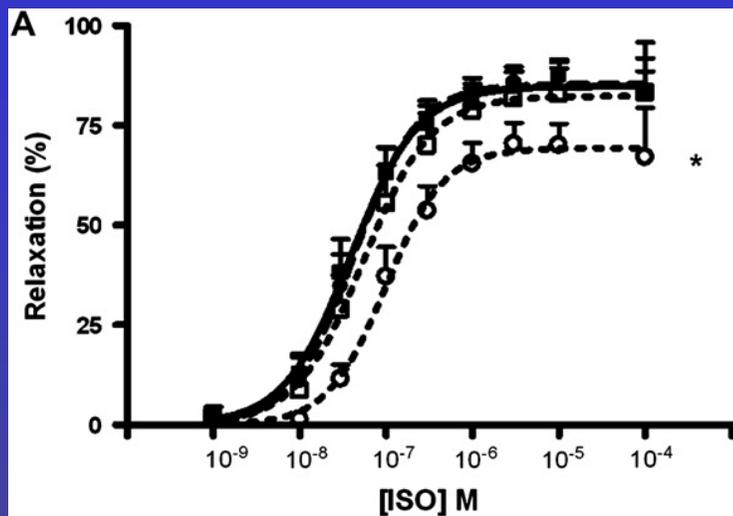
Población

	PF+S	PF
n (varones/mujeres)	39 (20/19)	33 (20/13)
Edad (años)	9.5 ± 2	10.5 ± 2
PC ₂₀ (mg/ml) mediana (rango)	0.18 (0.04-1.03)	0.08 (0.03-1.11)
FEV ₁ (%)	95 ± 11	95 ± 10
FMF (%)	85 ± 22	88 ± 20
PEF (ml/seg)	254 ± 84	283 ± 87

Los corticoides revierten la tolerancia de los receptores β_2 adrenérgicos de vías aéreas pequeñas humanas inducida por salbutamol



Los corticoides revierten la tolerancia de los receptores β_2 adrenérgicos de vías aéreas pequeñas humanas inducida por salbutamol



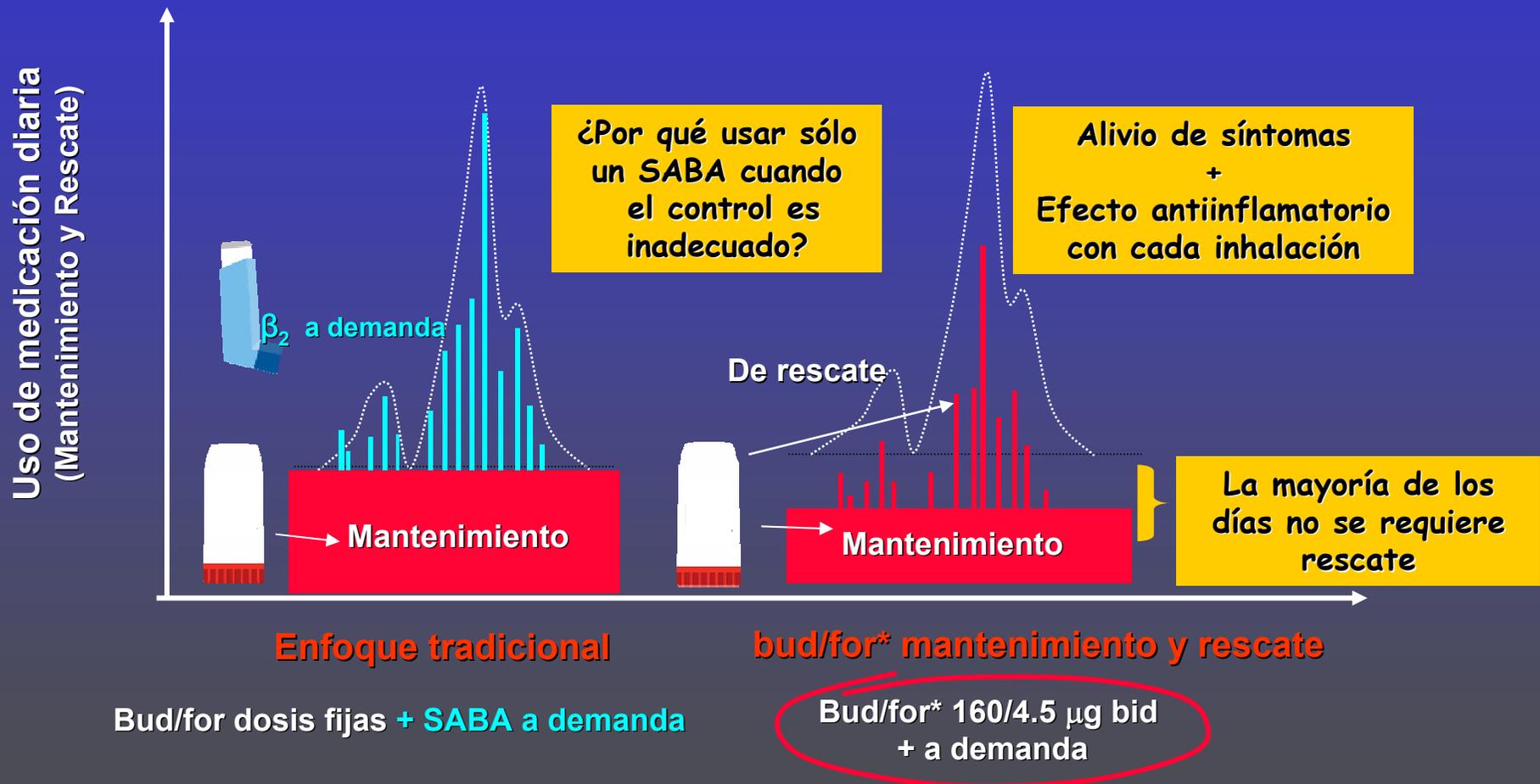
- Control
- 0.01 μM
- 0.1 μM
- 1.0 μM

D

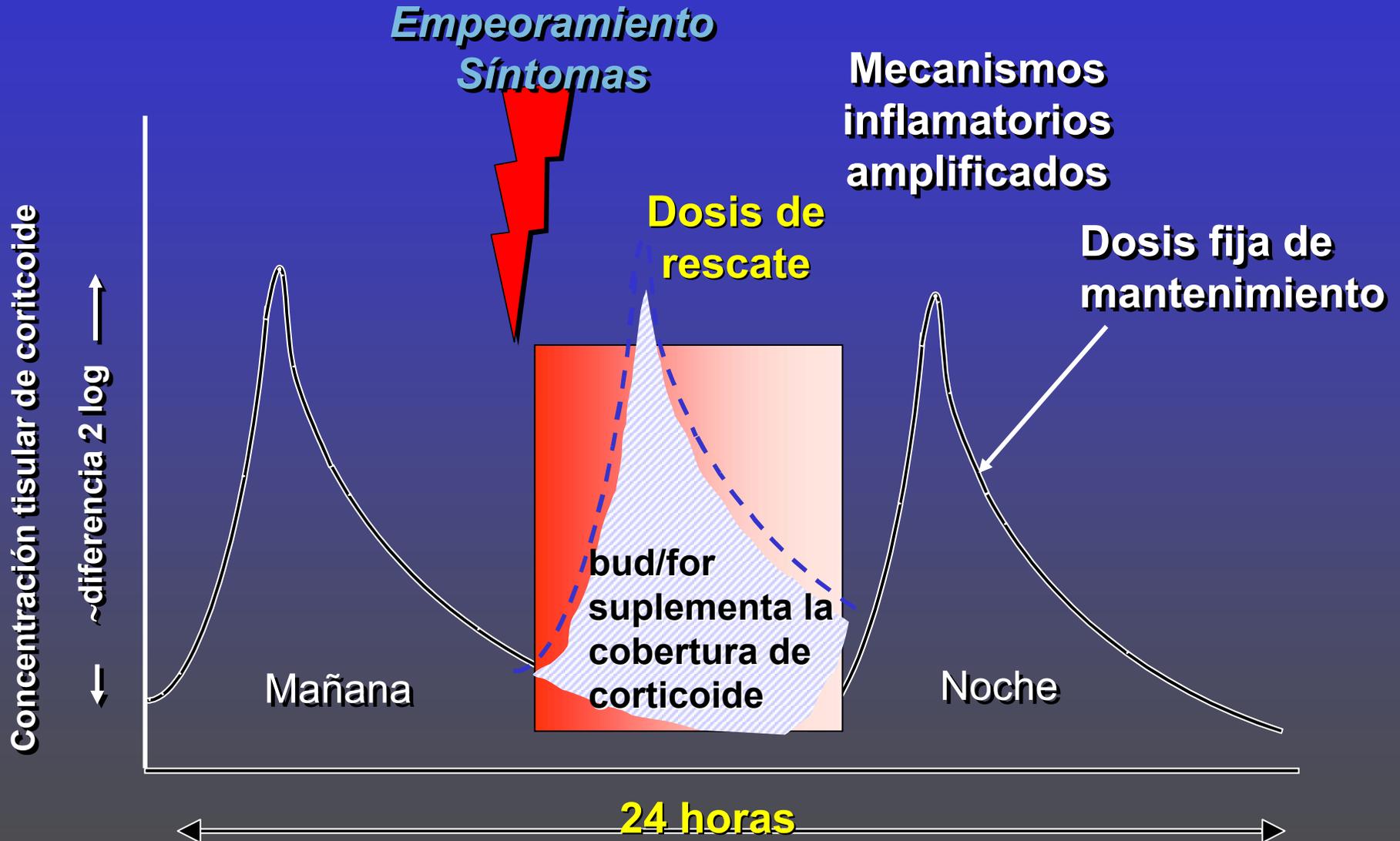
Time (hrs)	Albuterol (μM)							
	0		0.01		0.1		1	
	EC ₅₀ (μM)	E _{max} (%)	EC ₅₀ (μM)	E _{max} (%)	EC ₅₀ (μM)	E _{max} (%)	EC ₅₀ (μM)	E _{max} (%)
0	0.039	84.4	0.039	84.4	0.039	84.4	0.039	84.4
3	0.039	84.8	0.043	85.4	0.055	82.3	0.090	70.2
6	0.055	79.9	0.070	77.9	0.098	69.9	0.098	62.7
12	0.052	74.7	0.083	64.9	0.170	50.2	0.195	44.7

Terapia combinada para el asma: Esquema de dosis fijas vs. de Mantenimiento y Rescate

 Días con síntomas



Se logra un nivel suplementario de tratamiento antiinflamatorio cuando se necesita



Budesonida/Formoterol hace la diferencia en el Control Global del Asma

Estrategia Mantenimiento y Rescate (M&R)

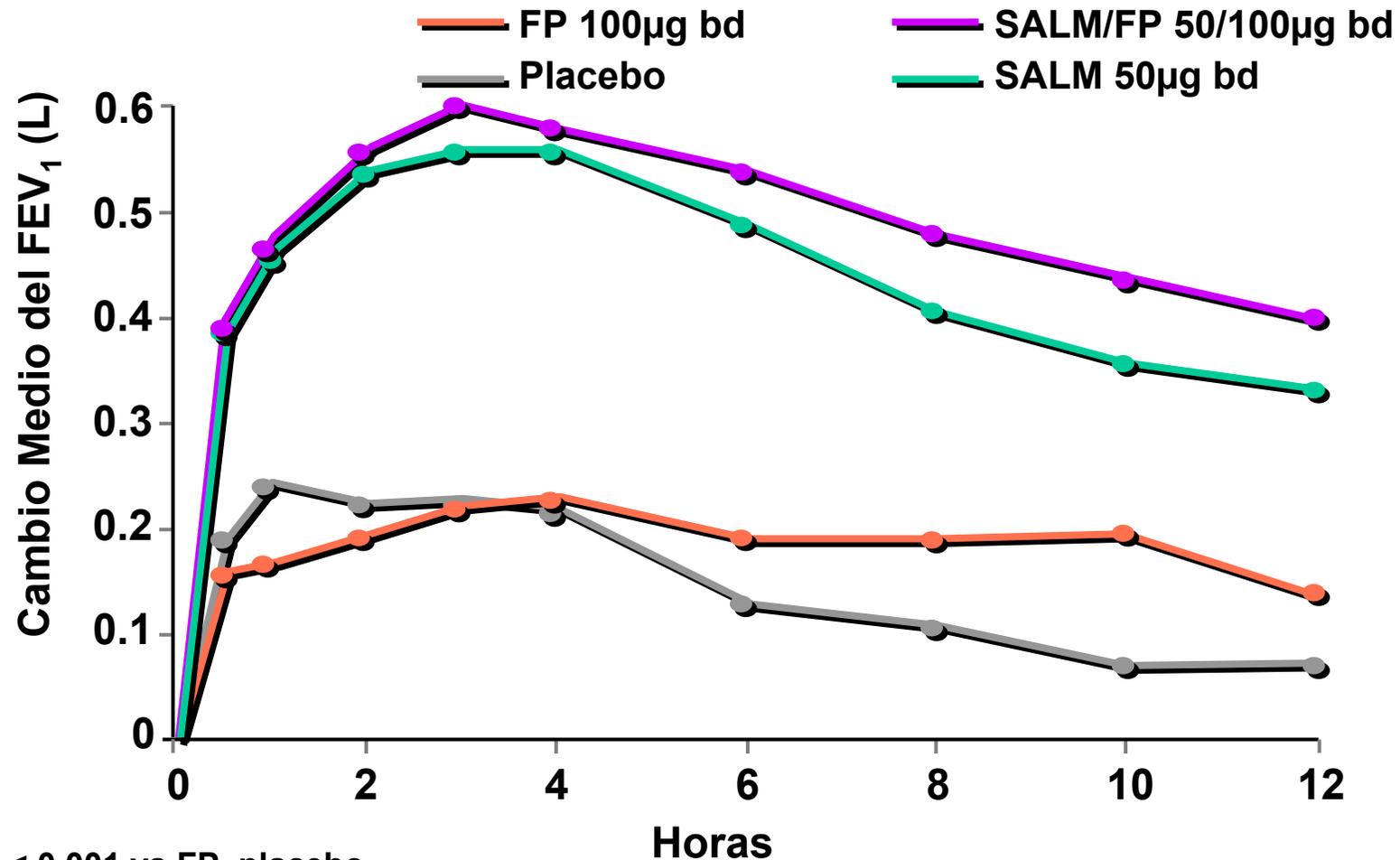
UN SOLO inhalador

- 1 o 2 inhalaciones cada 12 horas de ***mantenimiento diario y***
- Dosis de ***rescate para alivio*** de síntomas cuando es necesario.

BRONCODILATADORES DE ACCION PROLONGADA

	SALMETEROL	FORMOTEROL
Com. de acción	10 a 20 min	2 a 3 min
Duración	12 Hs	12 Hs
Presentación	MDI: 25 mcg Polvo seco: 50 mcg	MDI: 6 y 12 mcg Polvo seco: 4,5 y 9 mcg
Corticoide asociado	Fluticasona	Budesonide
Efecto antiinflamatorio	NO	NO
Indicaciones	Asma persistente moderado / severo AIE / Síntomas nocturnos	

Efectos sobre la Función Pulmonar en el día 1



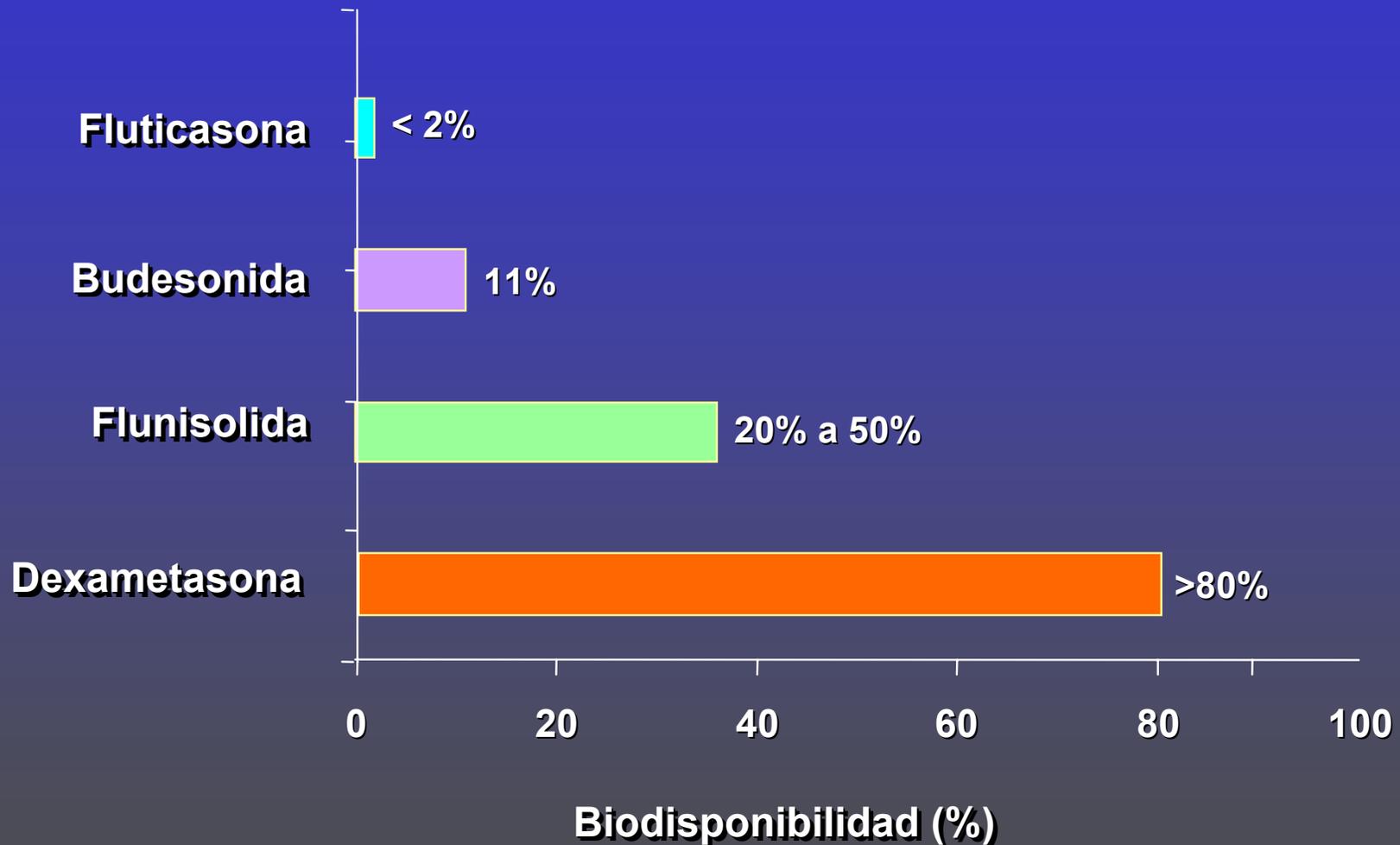
p < 0.001 vs FP, placebo
p < 0.352 vs SALM

Efecto del agregado de Salmeterol (S) al Propionato de Fluticasona (PF) sobre la Reactividad Bronquial (RB) en Niños Asmáticos

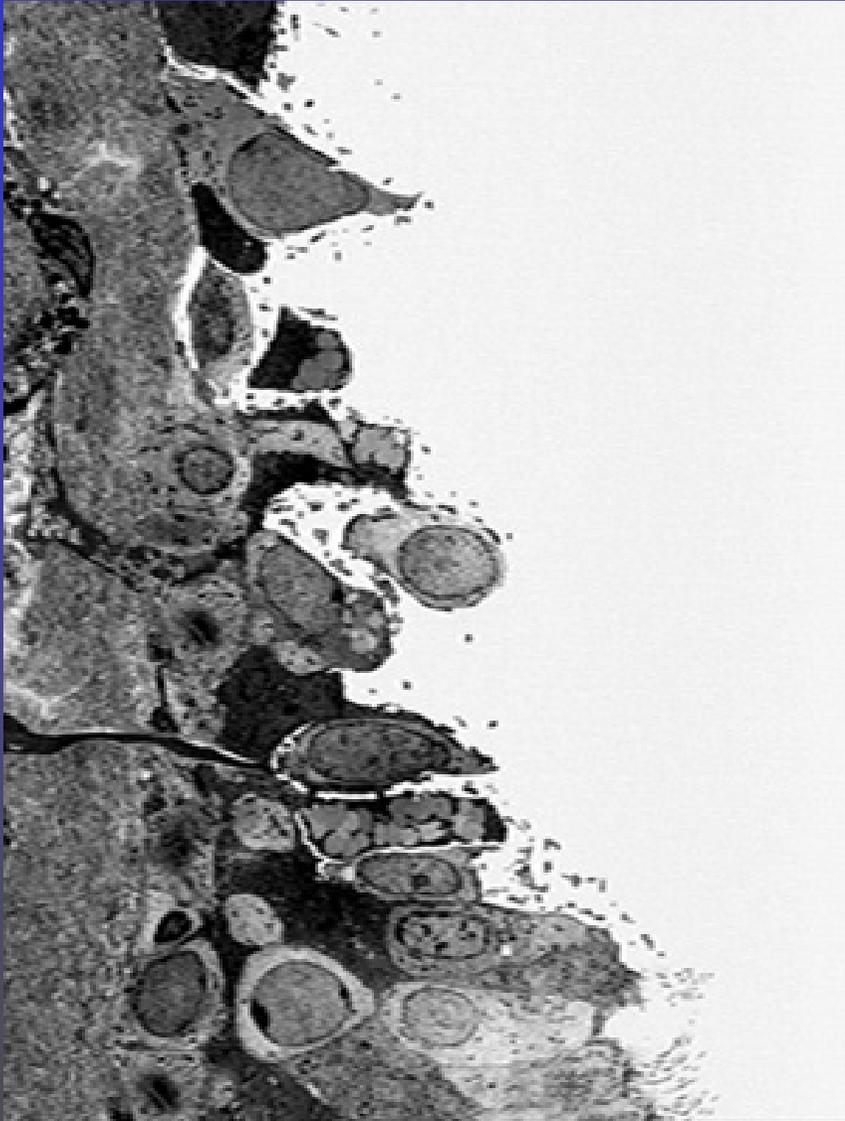
Conclusiones

- El propionato de fluticasona y su combinación con salmeterol reducen la reactividad bronquial, aumentan la función pulmonar y permiten un control de la enfermedad en forma similar.
- La terapia combinada incrementó la función pulmonar más rápidamente que el propionato de fluticasona.
- El agregado de salmeterol al propionato de fluticasona durante un año resultó un tratamiento seguro en niños con asma persistente.

Biodisponibilidad de los CI

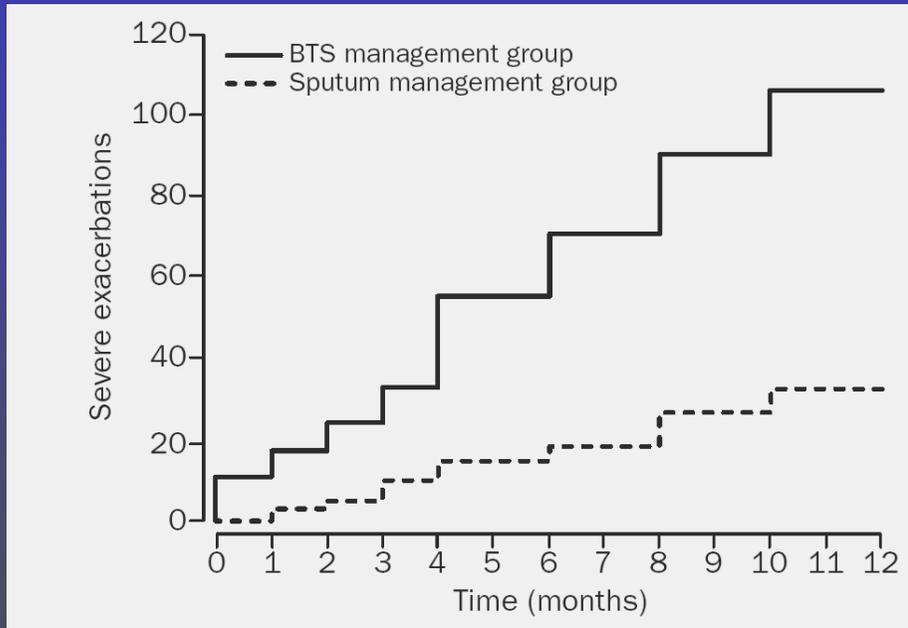


Asma Persistente: Inflamación de la Vía Aérea

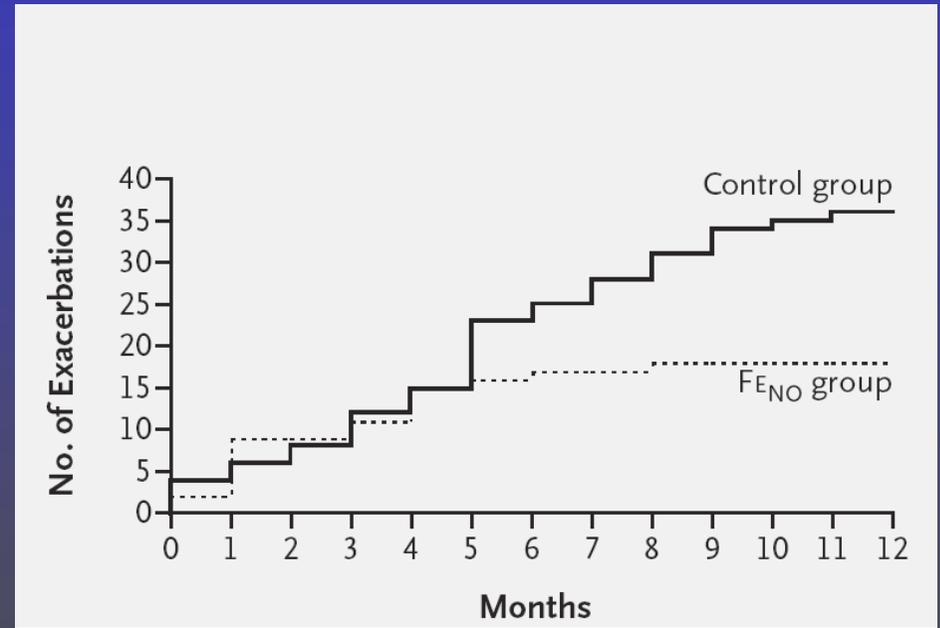


Exacerbaciones Asmáticas y Control de la Inflamación

El control de la inflamación reduce las exacerbaciones y optimiza el control del asma.



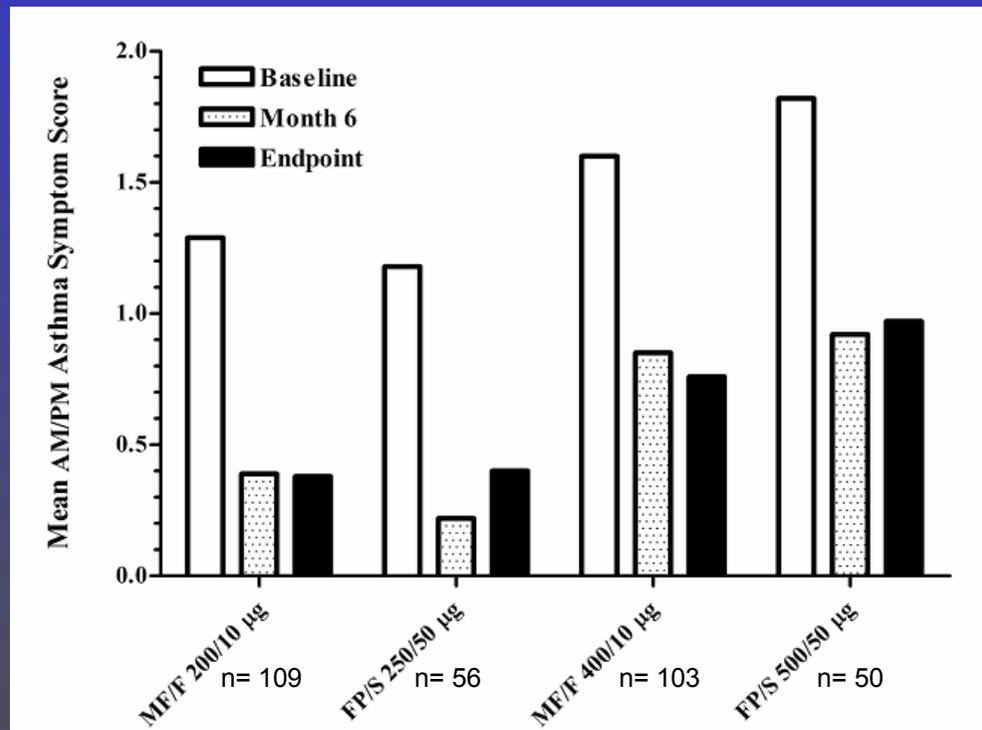
R Green y cols. Lancet 2002; 360:1715



A Smith y col. N Engl J Med 2005, 352:2163

Long-Term Safety of Mometasone Furoate/Formoterol Combination for Treatment of Patients with Persistent Asthma

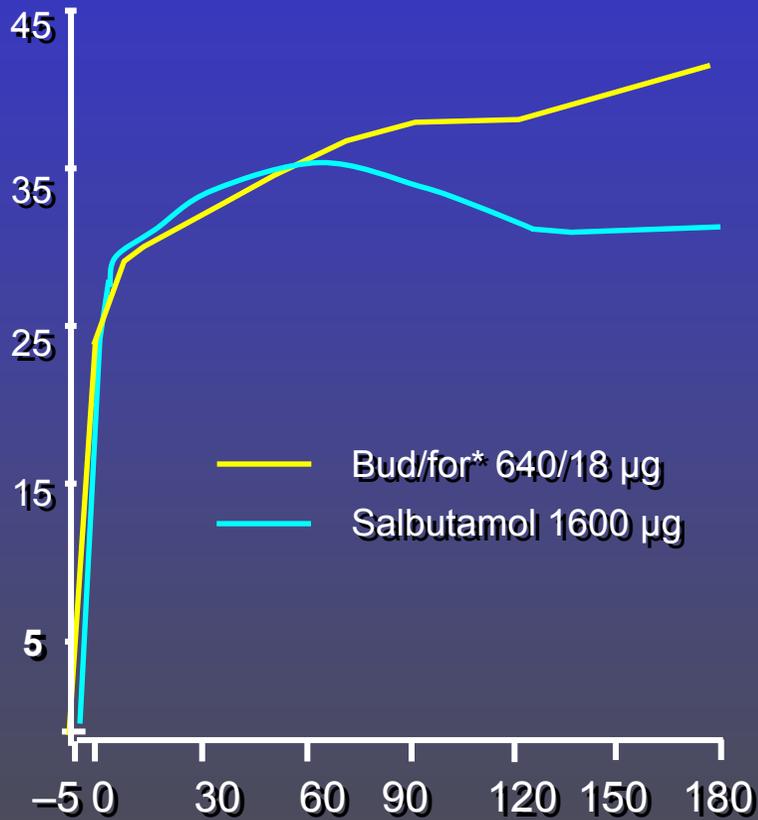
Objective: The combination of inhaled corticosteroid (ICS) and long-acting β_2 -agonist is recommended for treatment of patients with persistent asthma inadequately controlled on ICS monotherapy. This study was conducted to evaluate the long-term safety of mometasone furoate/formoterol (MF/F) administered through metered-dose inhaler (MDI) in patients with persistent asthma previously on medium- to high-dose ICS. **Methods:** This was a 52-week, randomized, multicenter, parallel-group, open-label, evaluator-blinded study. At baseline, 404 patients (aged ≥ 12 years) were stratified according to their previous ICS dose (medium or high), then randomized 2:1 to receive twice-daily treatment of MF/F (200/10 or 400/10 μg) or fluticasone propionate/salmeterol (FP/S; 250/50 or 500/50 μg). The primary endpoint was the



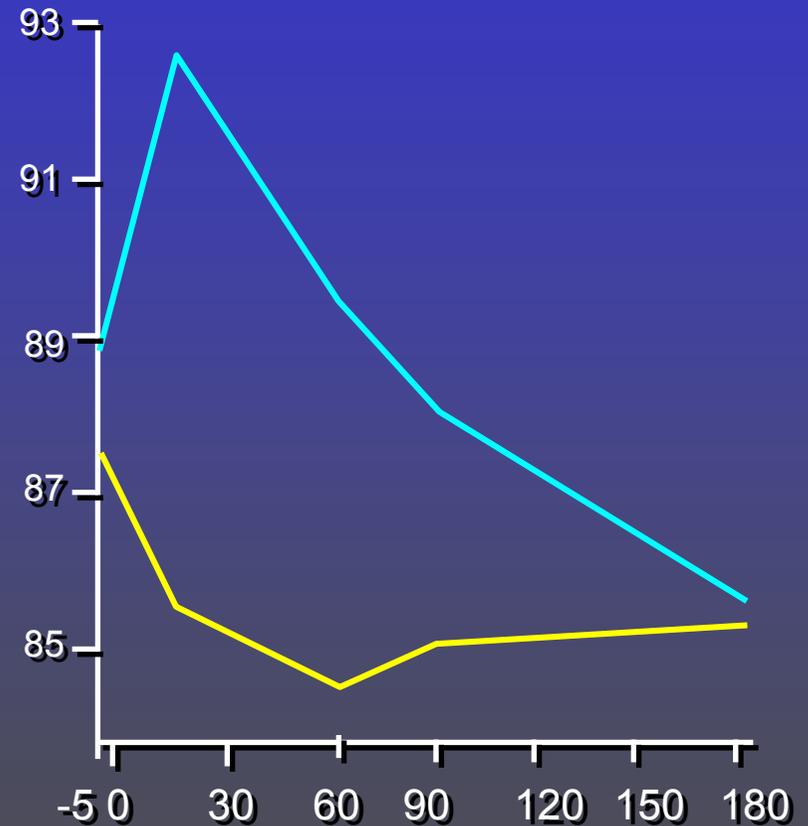
Conclusions: One-year treatment with the new combination therapies, twice-daily MF/F-MDI 200/10 and 400/10 μg is safe and well tolerated in patients with persistent asthma.

Rápida acción de budesonida/formoterol

FEV₁ (% Δ del basal)



Frecuencia Cardiaca (lpm)

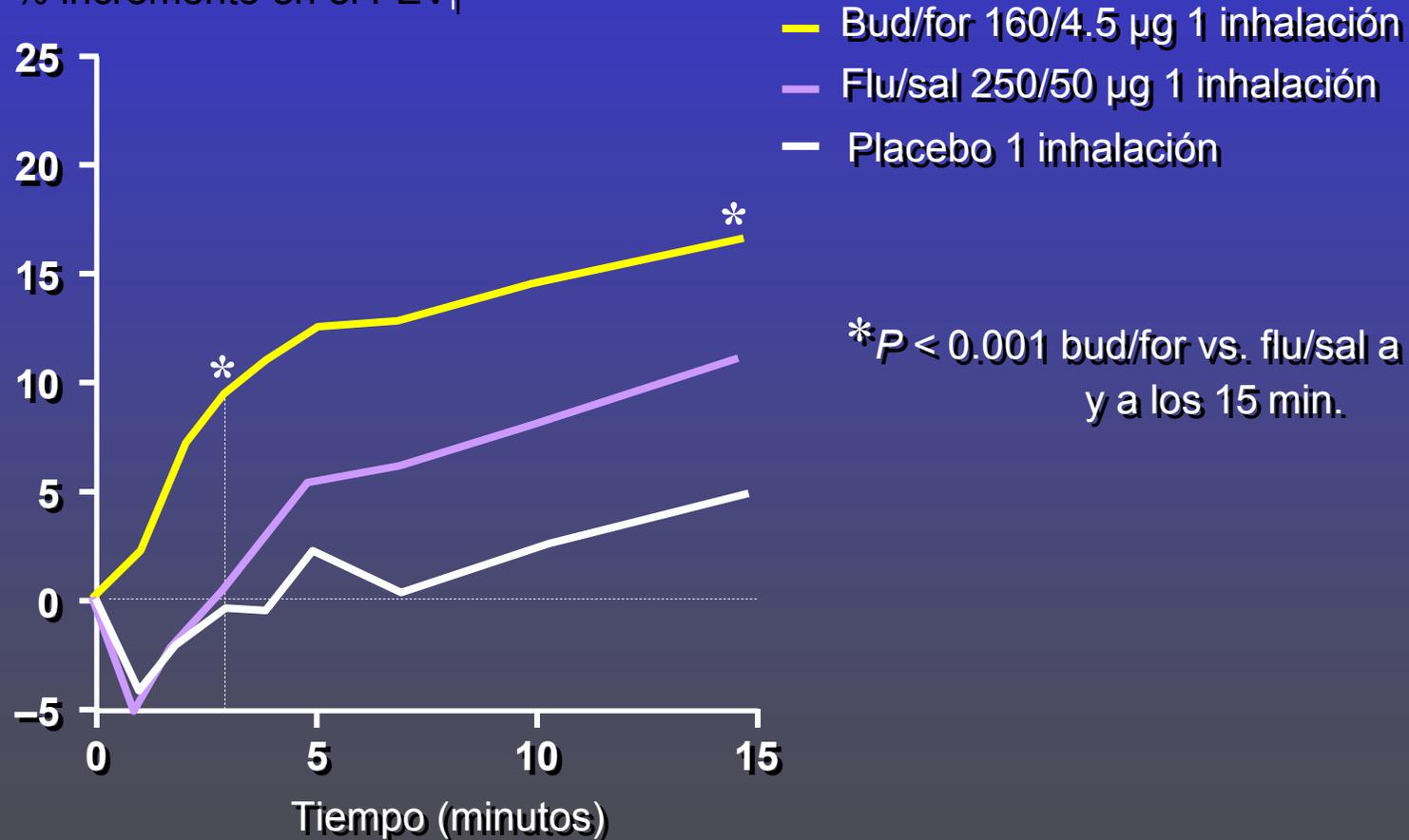


Tiempo después de la administración de la droga (minutos)

Rápida acción de budesonida/formoterol

Inicio de acción de bud/for vs. flu/sal en asma estable

% incremento en el FEV₁

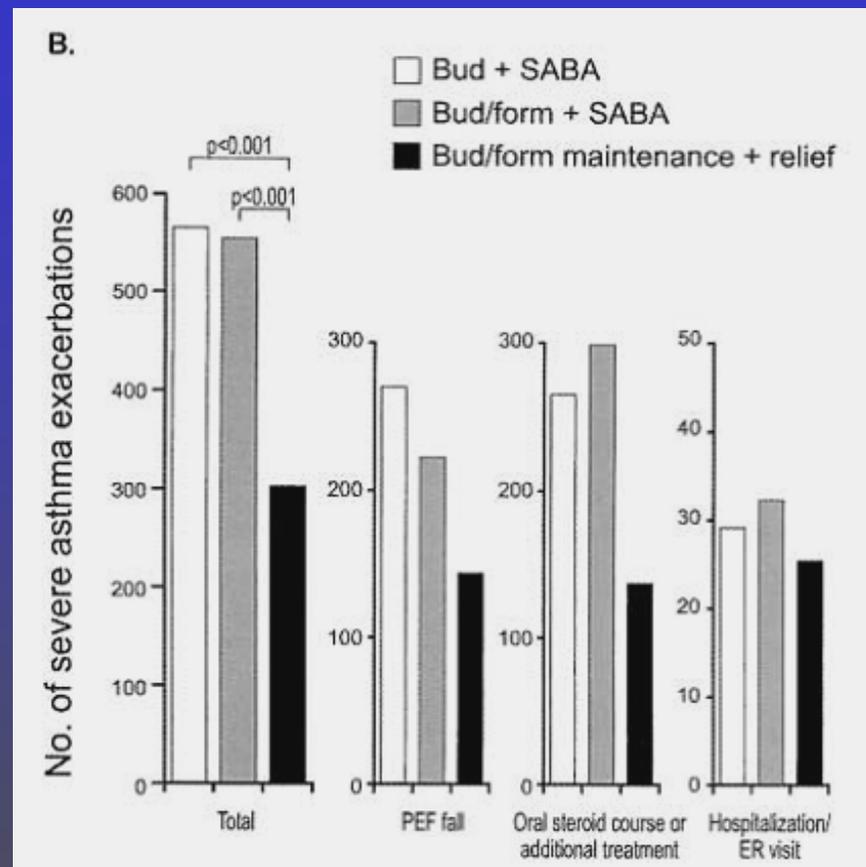
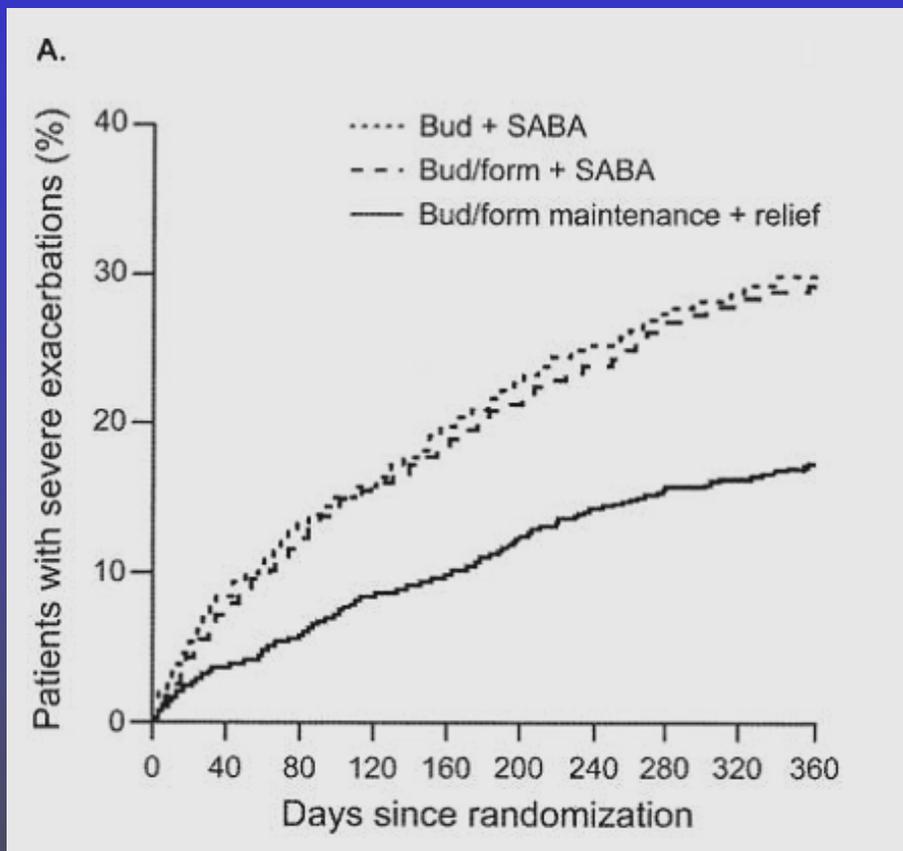


Budesonide/Formoterol Combination Therapy as Both Maintenance and Reliever Medication in Asthma

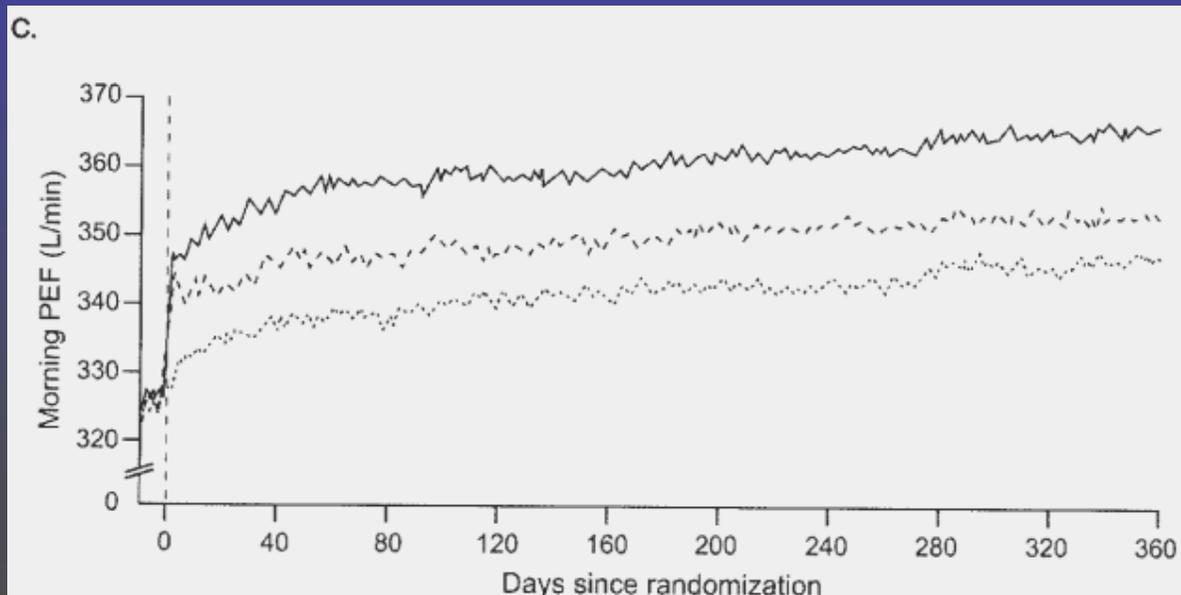
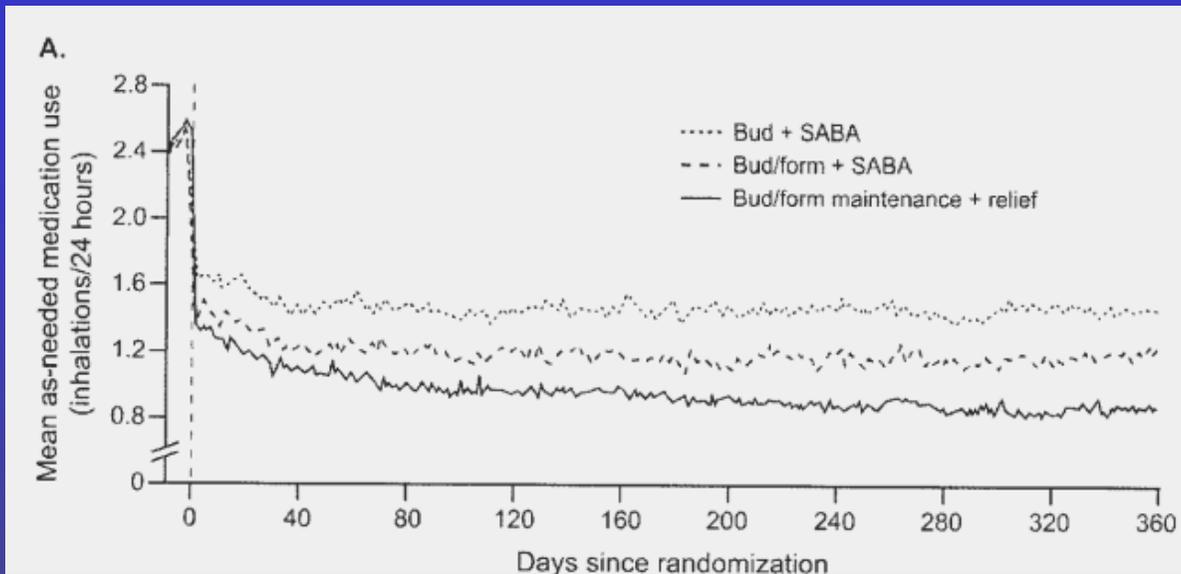
TABLE 1. PATIENTS' BASELINE CHARACTERISTICS

Characteristic	Bud + SABA (n = 926)	Bud/form + SABA (n = 909)	Bud/form Maintenance + Relief (n = 925)
Male/female, n	416/510	394/515	421/504
Age, yr	36 (4-79)	36 (4-79)	35 (4-77)
4-11 years, n (%)	106 (11)	117 (13)	118 (13)
Asthma duration, yr	9 (0-69)	9 (0-65)	9 (0-63)
FEV ₁ , L	2.14 (0.64-4.02)	2.10 (0.62-4.50)	2.13 (0.65-4.28)
FEV ₁ , % predicted normal	73 (49-100)	73 (46-108)	73 (43-108)
FEV ₁ reversibility, %	21 (3-77)	21 (12-75)	21 (2-89)
ICS dose at entry,* µg/day	620 (100-1000)	598 (200-1,000)	619 (200-1,200)
Inhaled LABA use at study entry†	256 (28)	258 (29)	250 (27)
Reliever use, number of inhalations/day	1.69 (0.0-7.0)	1.69 (0.0-9.4)	1.74 (0.0-8.0)
Reliever use, number of inhalations/night	0.72 (0.0-3.7)	0.73 (0.0-6.6)	0.72 (0.0-5.7)
Asthma symptom score (scale 0-6)	1.5 (0.0-5.6)	1.4 (0.0-5.2)	1.5 (0.0-6.0)
Symptom-free days, %	23.5 (0-100)	24.0 (0-100)	23.1 (0-100)
Reliever-free days, %	8.8 (0-100)	8.3 (0-100)	8.2 (0-100)
Asthma control days, %	5.6 (0-90)	5.9 (0-80)	5.4 (0-90)
Awakenings, % of nights	20.6 (0-100)	20.2 (0-100)	21.8 (0-100)

Budesonide/Formoterol Combination Therapy as Both Maintenance and Reliever Medication in Asthma



Budesonide/Formoterol Combination Therapy as Both Maintenance and Reliever Medication in Asthma



Budesonide/Formoterol Combination Therapy as Both Maintenance and Reliever Medication in Asthma

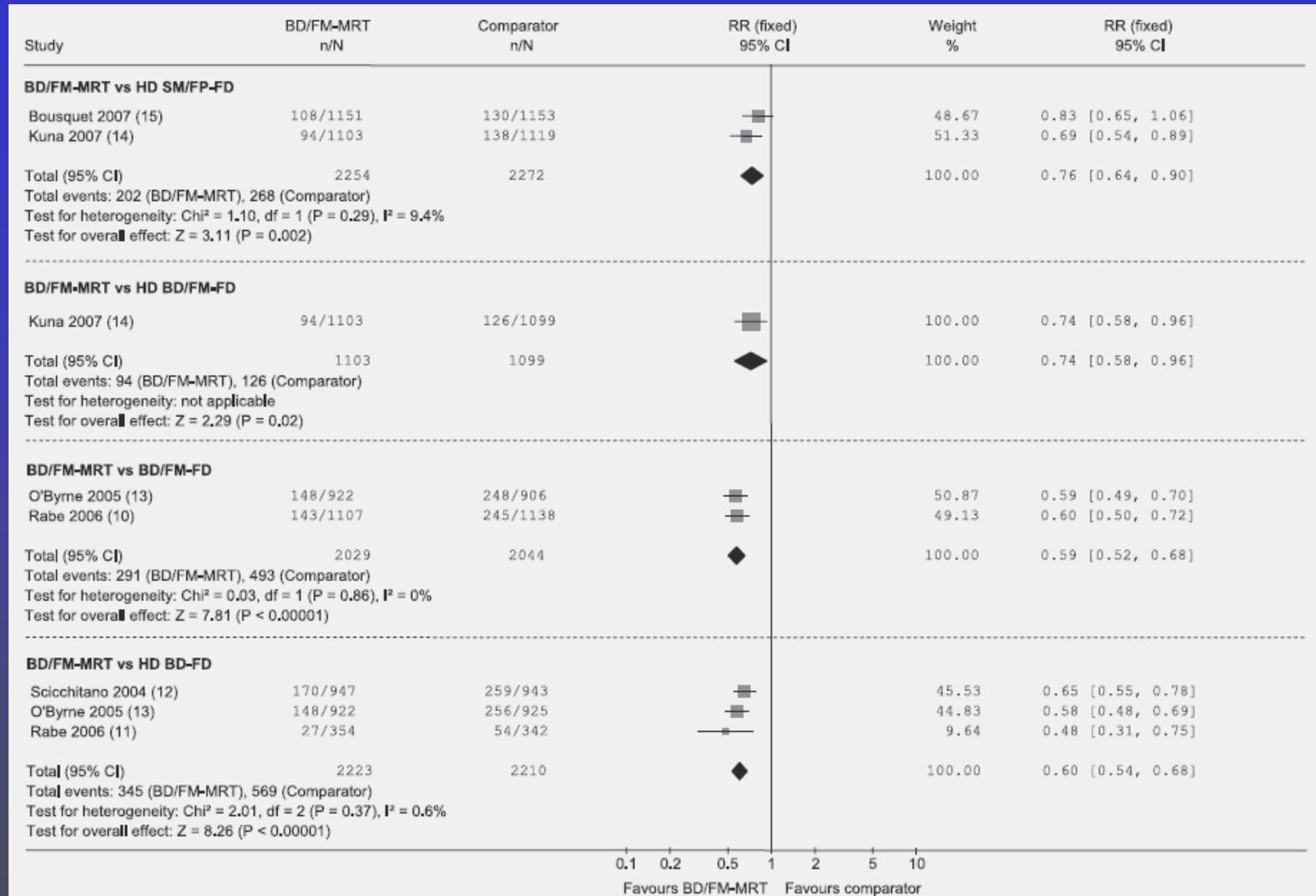
TABLE 2. CLINICAL OUTCOMES

Variable	Bud + SABA	Bud/form + SABA	Bud/form Maintenance + Relief	p Values		
				Bud/form + SABA vs. Bud + SABA	Bud/form Maintenance + Relief vs. Bud + SABA	Bud/form Maintenance + Relief vs. Bud/form + SABA
Severe exacerbations including PEF falls						
Patients with event, %*	28	27	16	0.74	< 0.001	< 0.001
Events/patient/year [†]	0.68	0.68	0.36	0.98	< 0.001	< 0.001
Severe exacerbations resulting in medical intervention						
Patients with event, %*	19	21	11	0.37	< 0.001	< 0.001
Events/patient/year [†]	0.35	0.40	0.19	0.11	< 0.001	< 0.001
Daily control measures						
Daytime symptom score [‡]	0.59	0.50	0.48	< 0.001	< 0.001	0.12
Night-time symptom score [‡]	0.42	0.36	0.31	0.01	< 0.001	< 0.001
Reliever use, inh/day	1.03	0.84	0.73	< 0.001	< 0.001	< 0.001
Reliever use, inh/night	0.43	0.37	0.28	0.003	< 0.001	< 0.001
Symptom-free days, %	46	53	54	< 0.001	< 0.001	0.52
Reliever-free days, %	45	54	55	< 0.001	< 0.001	0.60
Asthma control days, % [§]	37	44	45	< 0.001	< 0.001	0.64
Awakenings, % of nights	12	12	9	0.60	< 0.001	< 0.001
Mild exacerbation days, % [¶]	20	23	17	0.06	0.03	< 0.001
Morning PEF, L/min	339	346	355	< 0.001	< 0.001	< 0.001
Evening PEF, L/min	345	349	360	< 0.001	< 0.001	< 0.001
FEV ₁ , L	2.41	2.43	2.51	0.09	< 0.001	< 0.001

Budesonide/Formoterol Combination Therapy as Both Maintenance and Reliever Medication in Asthma

En conclusión, la utilización de Bud/For como terapia de mantenimiento y de rescate, reduce el riesgo y la tasa de exacerbaciones severas como así también la necesidad de esteroides sistémicos. Mejora los síntomas de asma, los despertares nocturnos y la función pulmonar en comparación con las tradicionales pautas de dosificación fija, por lo tanto reduce la morbilidad y posiblemente la mortalidad de asma.

Uso de Bud/For como Terapia de Mantenimiento y Rescate



Bud/For como terapia de mantenimiento y de rescate es más eficaz para reducir las exacerbaciones graves que dosis altas de CI o en combinación con BDAP.

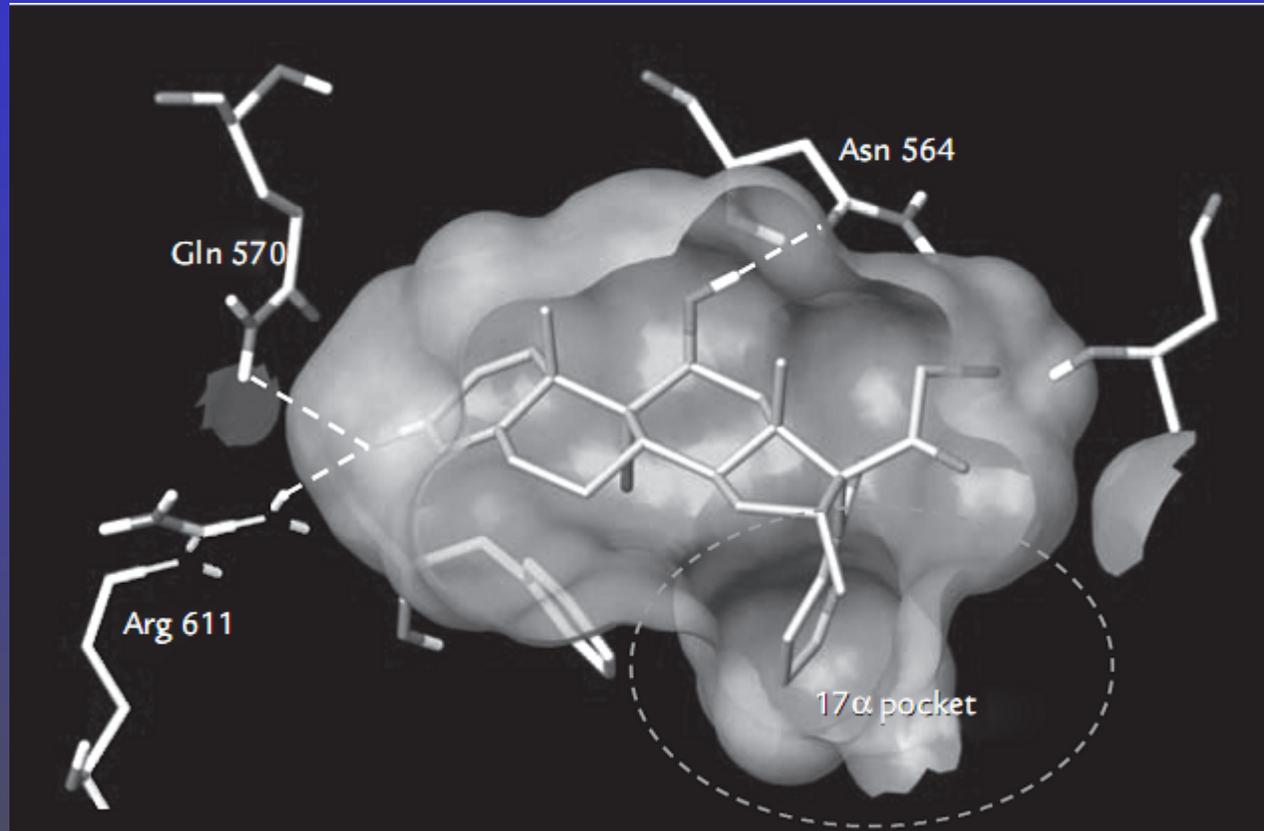
Safety of formoterol in children and adolescents: experience from asthma clinical trials

Methods The frequency of asthma-related deaths and hospitalisations following formoterol use in children (4–11 years) and adolescents (12–17 years), compared with non-LABA treatment, was assessed in all AstraZeneca-sponsored, randomised, controlled, parallel-group trials (≥ 3 months) where formoterol was used as maintenance and/or as reliever therapy.

Table 3 Secondary outcomes

Outcome	Formoterol-treated patients (N=7796*)		Non-LABA-treated patients (N=4053)		RR (95% CI) from StatXact
	Number of events	% Patients reporting	Number of events	% Patients reporting	
All-cause mortality	2†	0.03	0	0	$+\infty$ (0.10 to $+\infty$)
Asthma-related intubations	0	0	0	0	–
All-cause SAEs	163	2.1	82	2.0	1.03 (0.79 to 1.37)
Asthma-related SAEs	63	0.81	42	1.04	0.78 (0.52 to 1.18)
Asthma-related DAEs	66	0.88	53	1.31	0.67 (0.46 to 0.98)
Cardiac-related SAEs	1	0.01	1	0.02	0.52 (0.0066 to 41)
Cardiac-related DAEs	8‡	0.08	0	0	$+\infty$ (0.89 to $+\infty$)

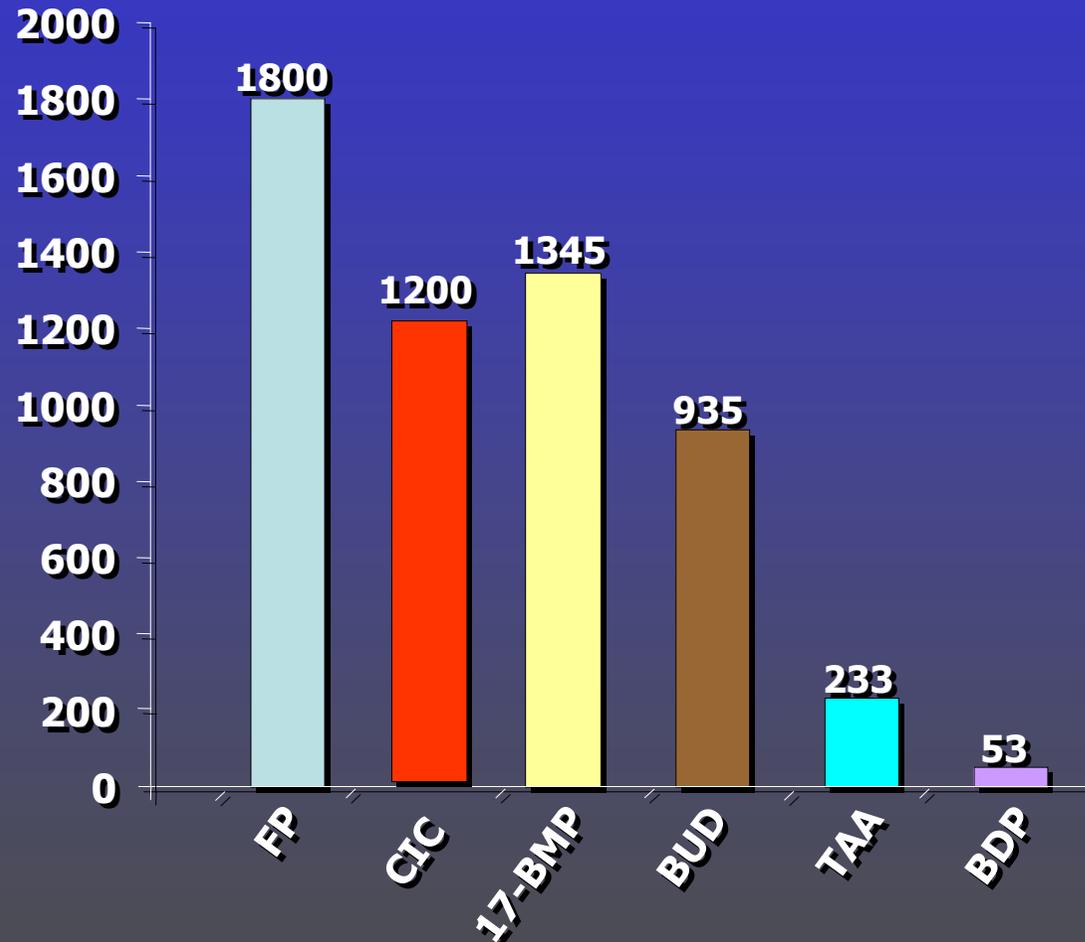
Our data provide strong evidence that formoterol use in children and adolescents with asthma, who are prescribed concomitant ICS, is not associated with any increased risk of asthma-related hospitalisations. The results are not influenced by dose or ethnicity.



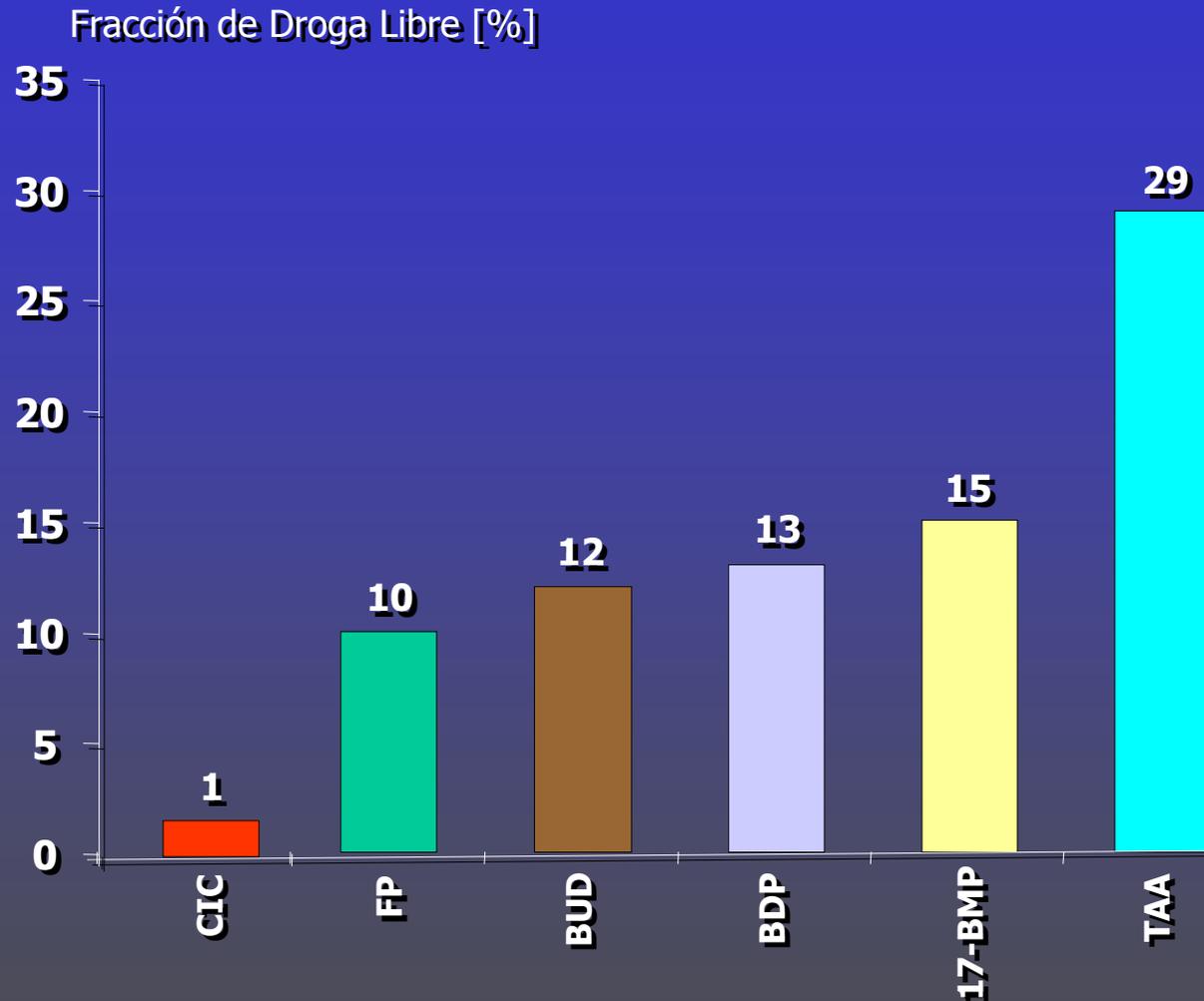
MF is structurally similar to cortisol, but incorporates features leading to increased affinity for the GR (Figure 1). For example, structure–activity studies have found that a methyl group on C16 leads to increased selectivity for the mineralocorticoid receptor, and the double bond in the 1,2 position on ring A leads to increased glucocorticoid activity.¹² The esterified furoate moiety in the 17 α position is mainly responsible for the increased affinity of MF for the GR

Afinidad de Unión al Receptor

Afinidad de unión al receptor (AUR)



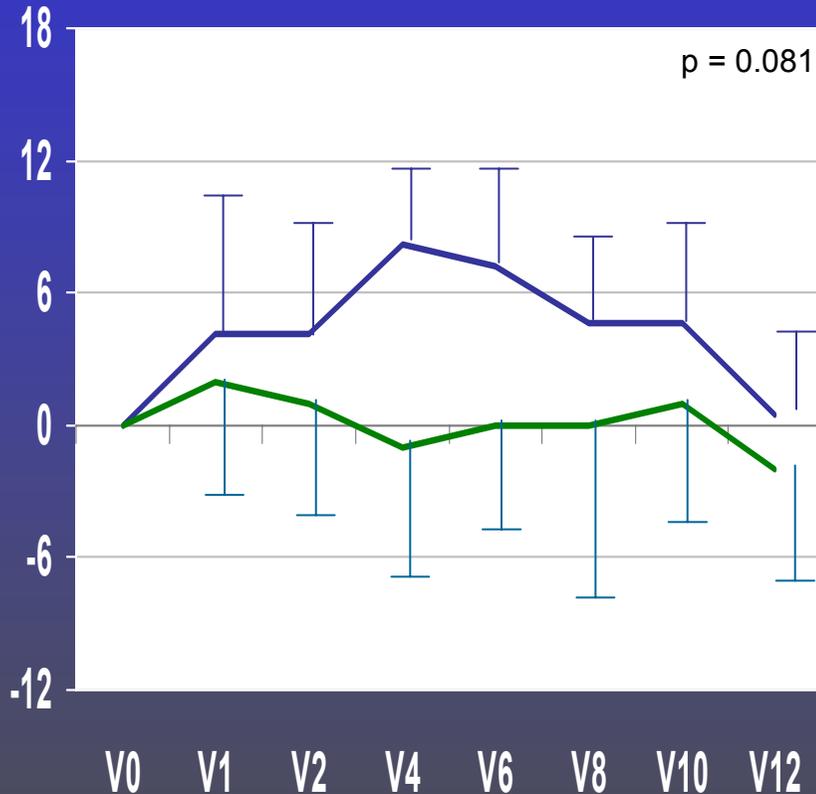
Unión a la Proteína Transportadora



El CI ideal debe tener un alto grado de unión a la proteína transportadora y por lo tanto un porcentaje bajo de droga libre.

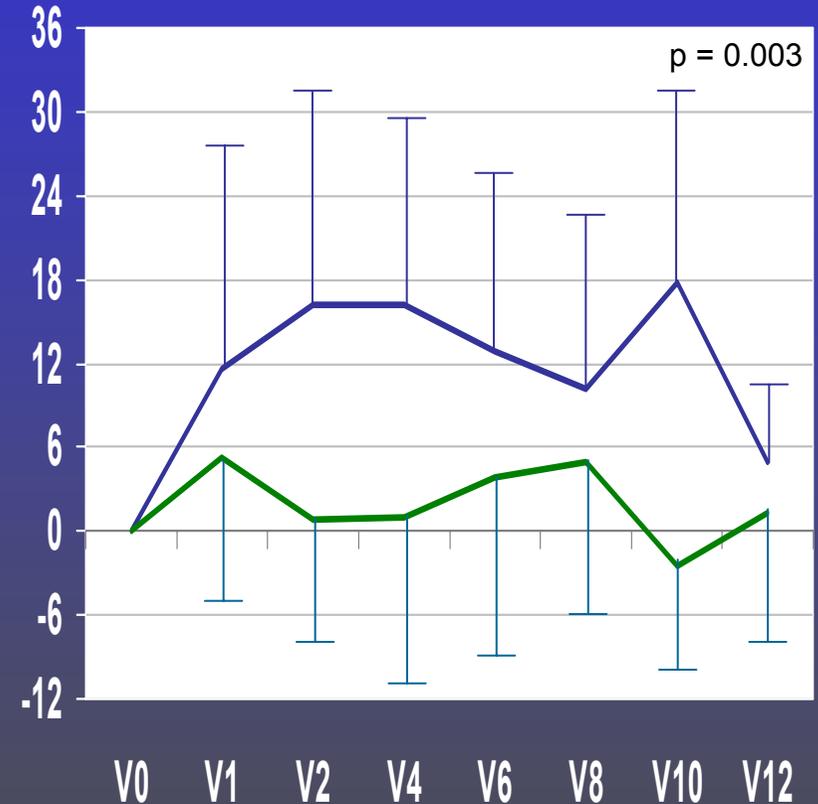
FEV₁ (% cambio con respecto a V0)

% cambio FEV₁ (mediana; cuartiles)



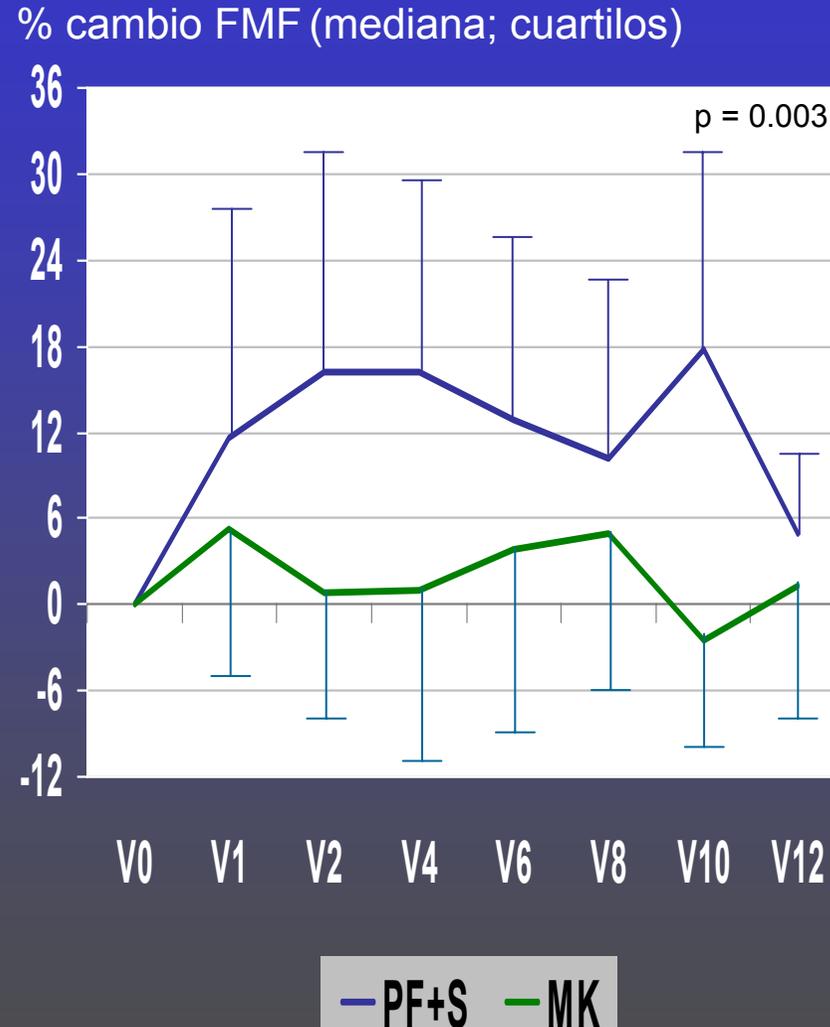
— PF+S — MK

% cambio FMF (mediana; cuartiles)



— PF+S — MK

FMF (% cambio con respecto a V0)



FEV₁ (% cambio con respecto a V0)

% cambio FEV₁ (mediana; cuartiles)



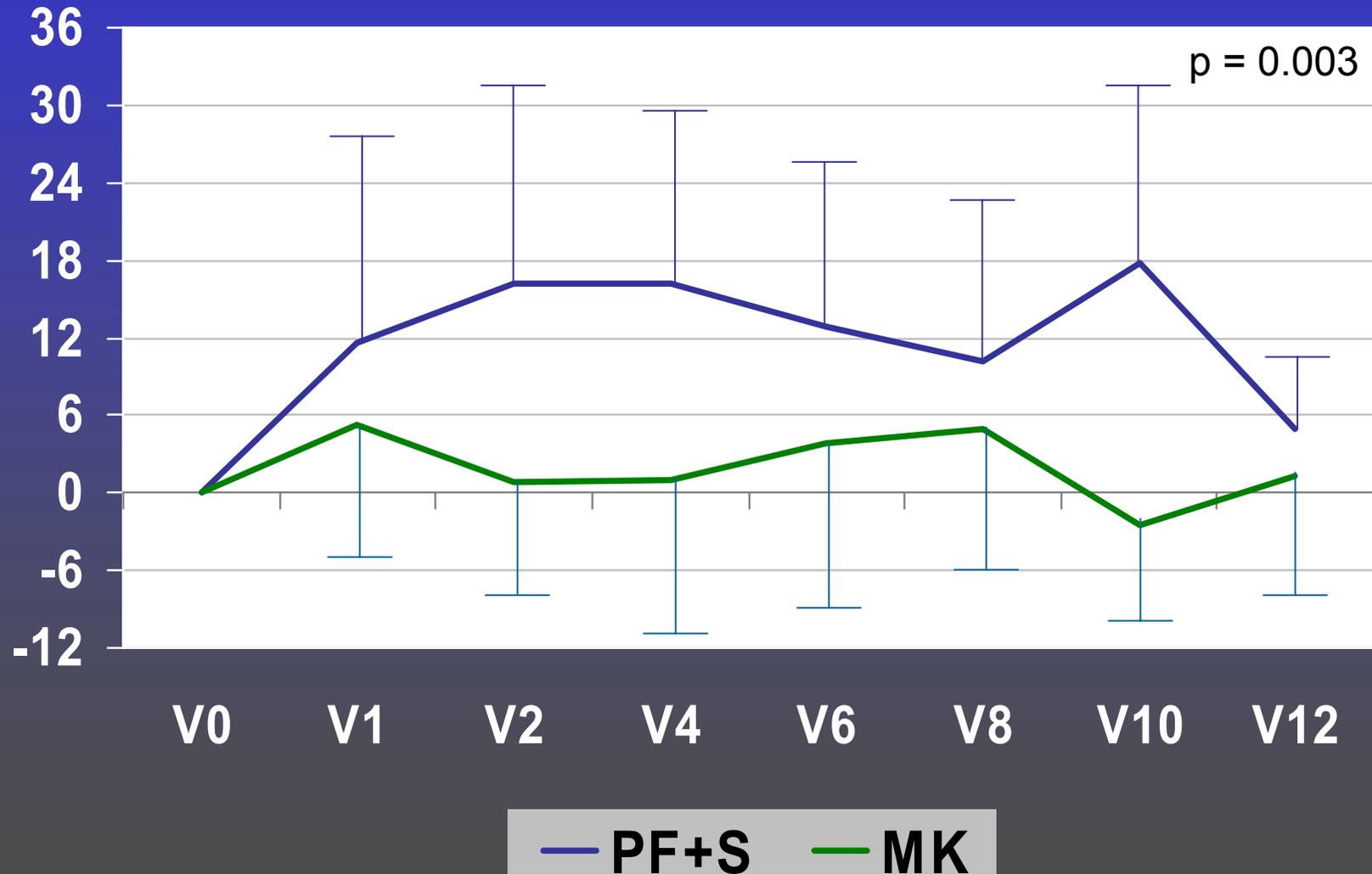
FMF (% cambio con respecto a V0)

% cambio FMF (mediana; cuartiles)



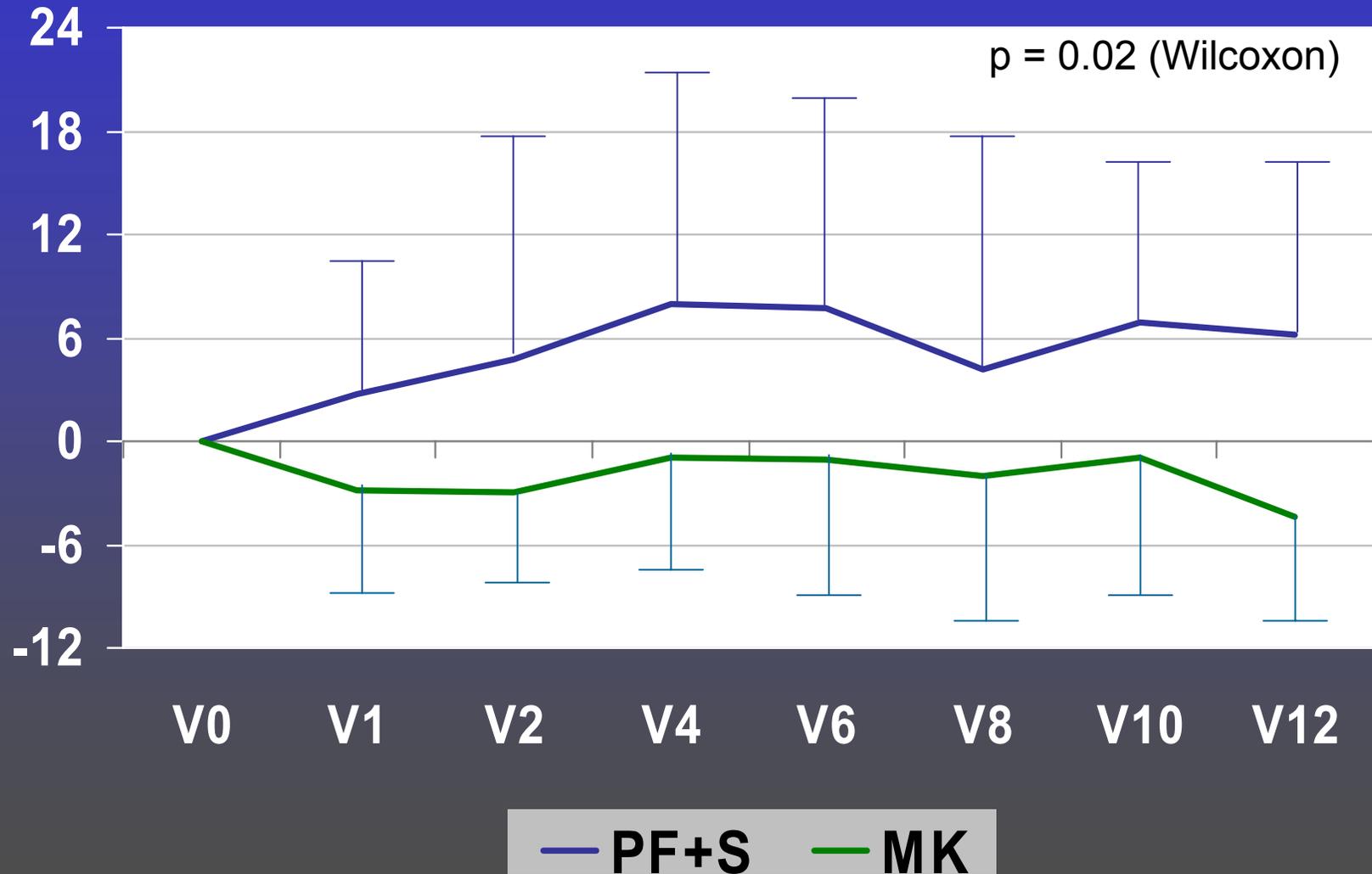
FMF (% cambio con respecto a V0)

% cambio FMF (mediana; cuartiles)



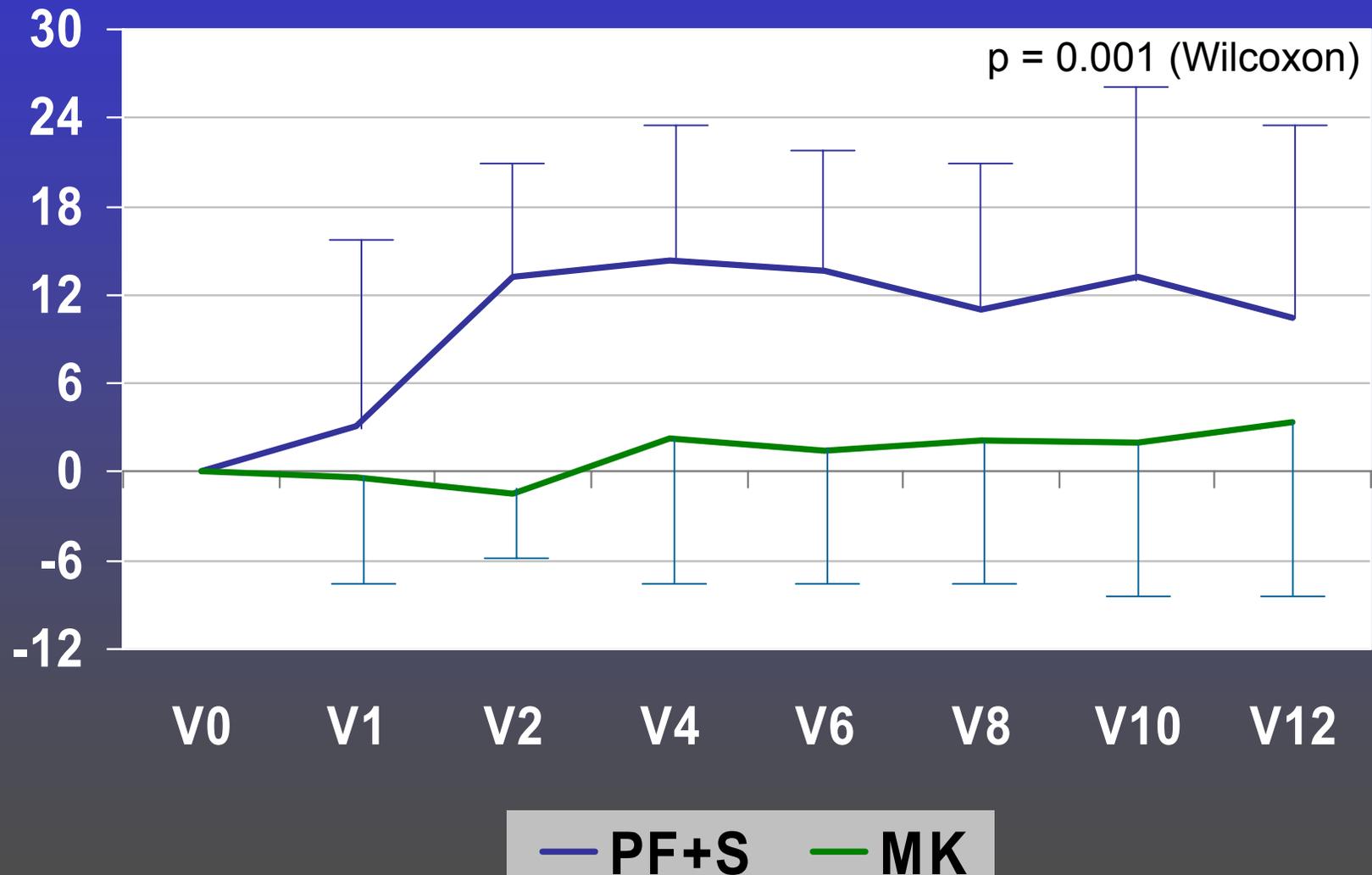
FPE mat. (% cambio con respecto a V0)

% cambio FPEm (mediana; cuartiles)



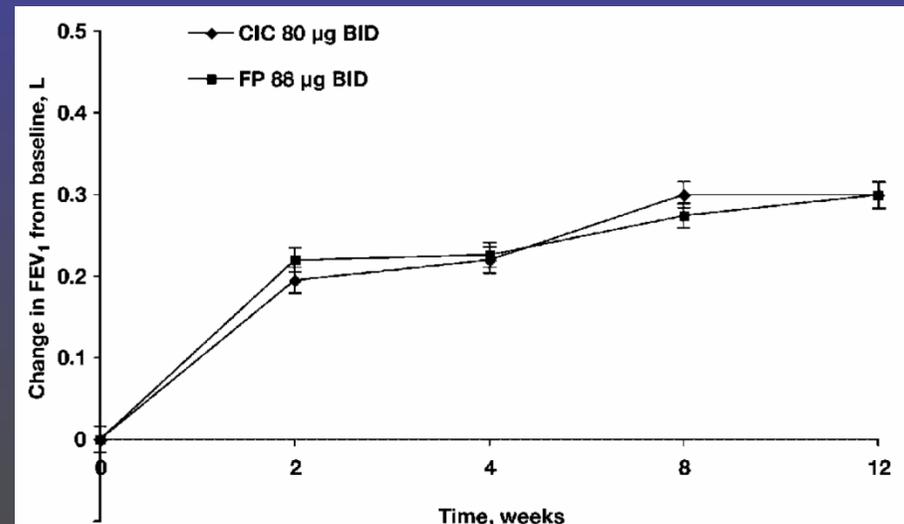
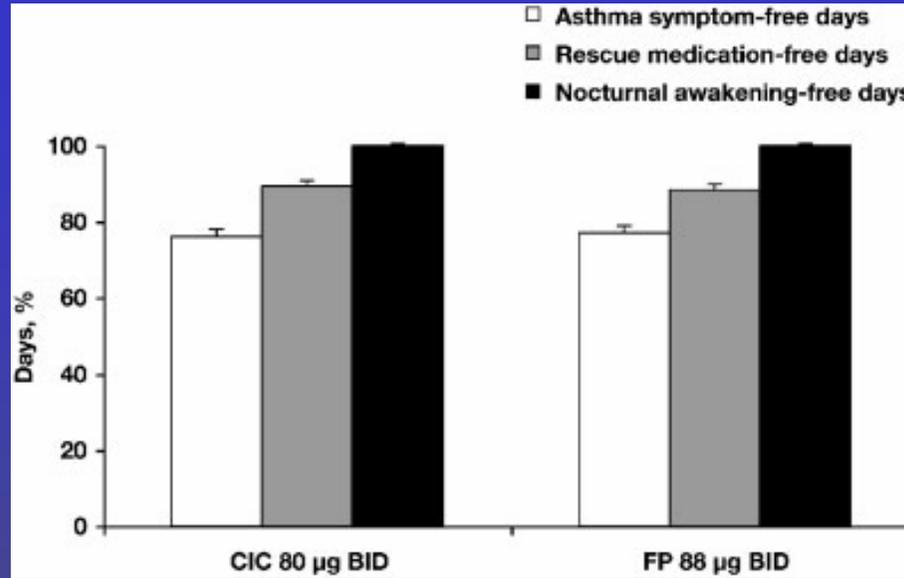
FPE vesp. (% cambio con respecto a V0)

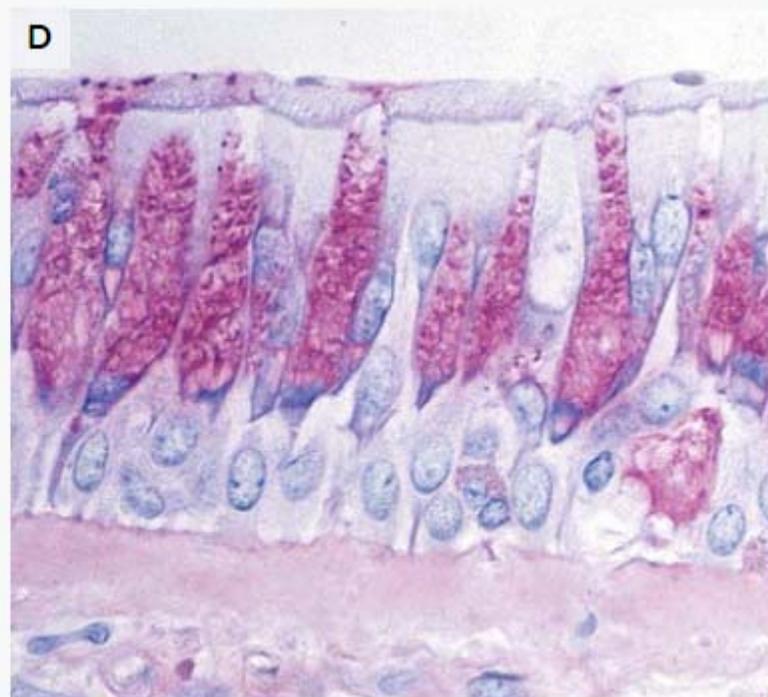
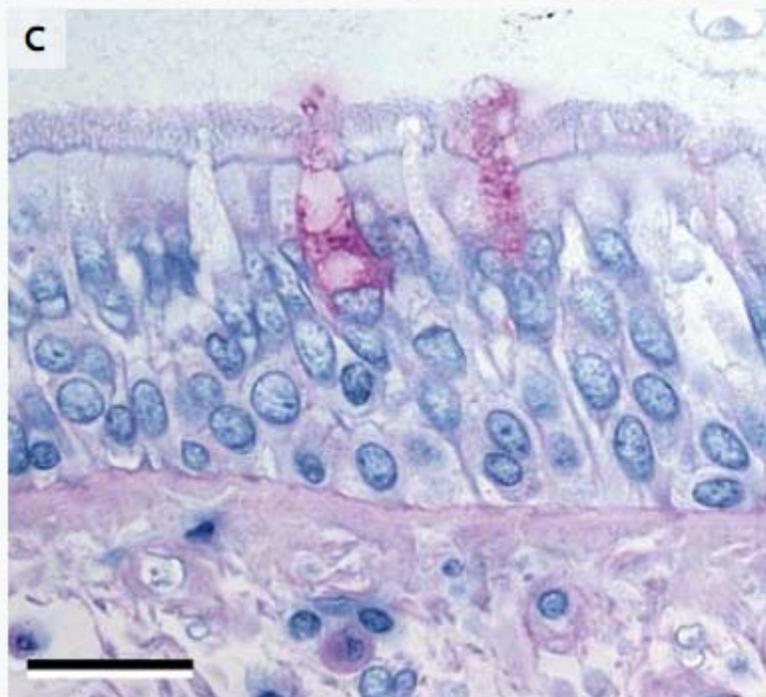
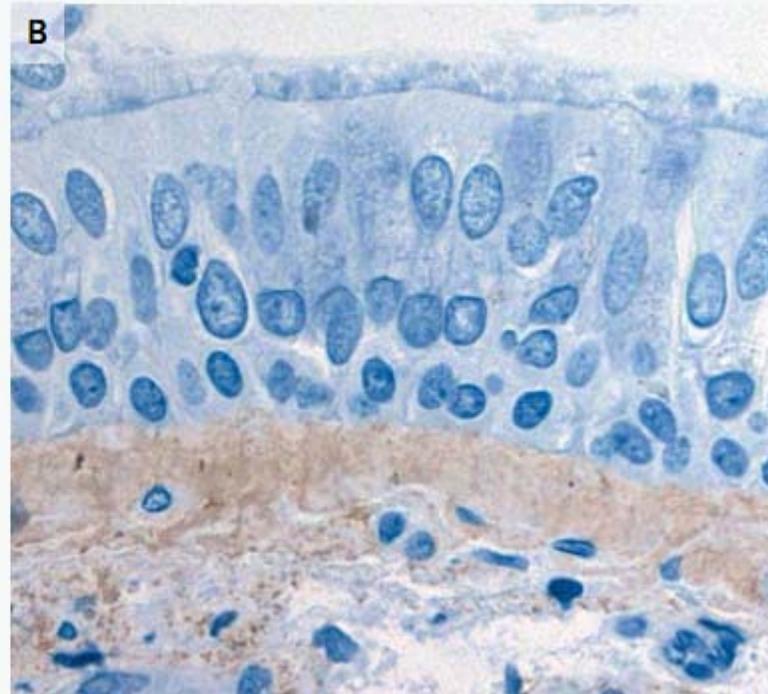
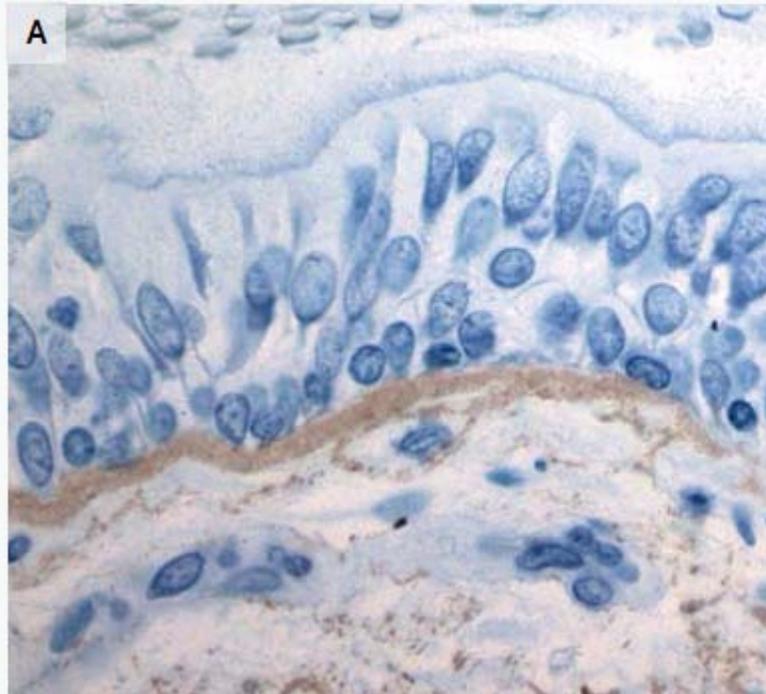
% cambio FPEv (mediana; cuartiles)



Comparación de CIC vs. FLT en Niños con Asma

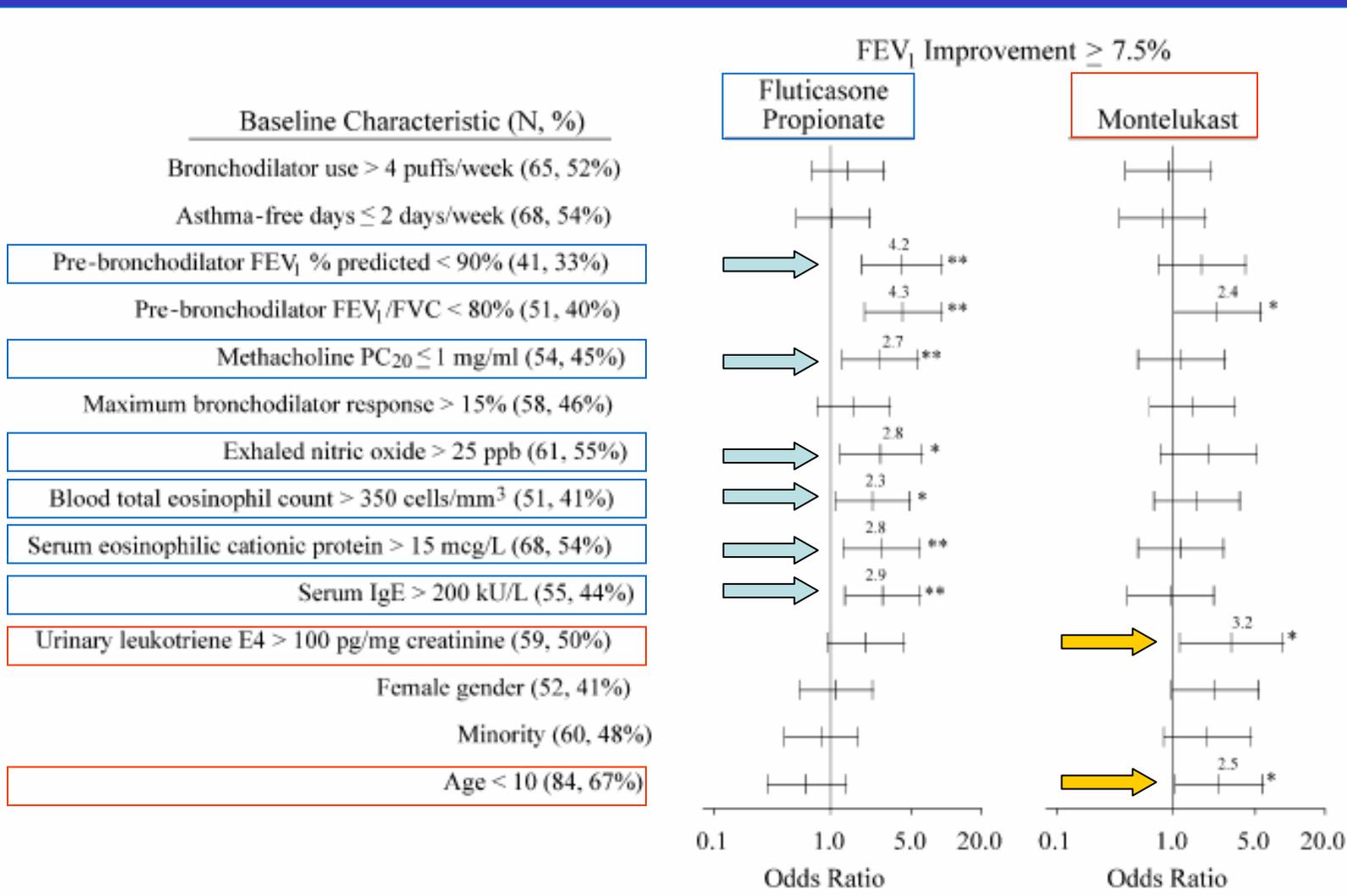
Estudio doble ciego, randomizado. Se incluyeron 556 niños (6 -15 años) con asma. Fueron medicados con CIC 80 mcg bid y PF 88 mcg bid durante 12 semanas.





Respuesta Funcional a Fluticasona y a Montelukast en Niños Asmáticos

Szefer SJ et al. J Allergy Clin Immunol 2005;115:233-42.



Comparación de Estrategias para Reducir el Tratamiento en Asma Persistente Leve

Se definió Falla del Tratamiento a la presencia de alguno de los siguientes eventos:

- Hospitalización o visitas médicas de urgencia.
- Uso de CS o CI (médico).
- Disminución mayor de un 20% del FEV₁ basal.
- Disminución mayor del 35% del PEF matinal basal durante 2 días consecutivos.
- Uso de 10 puffs o mas de β_2 agonistas durante 2 días consecutivos.
- Suspensión del estudio por parte del paciente o del médico tratante (eficacia o seguridad).

Población

	PF+S	MK
n (varones/mujeres)	28 (13/15)	33 (21/12)
Edad (años)	8.9 ± 2	9.5 ± 2
log PC ₂₀	-0.87 ± 0.4	-0.91 ± 0.5
FEV ₁ (%)	99 ± 12	100 ± 9
FMF (%)	96 ± 27	91 ± 19
PEF (%)	94 ± 15	96 ± 14