

Rosario, abril 2013

Jornadas Nacionales de Alergia e Inmunología - SAP

Uso Racional de Antihistamínicos de Segunda Generación y Antileucotrienos en Pediatría

Dr. Martín Bozzola

Sección Alergia Pediátrica – Dpto de Pediatría

Hospital Británico de Buenos Aires

mbozzola@gmail.com

Histamina

- Importante mediador químico de la inflamación
- Producida y almacenada por los mastocitos tisulares y los basófilos
- Es liberada en grandes cantidades
- Mecanismo de liberación no citotóxico
- Durante la respuesta alérgica temprana
- Actúa sobre receptores específicos

Leucotrienos

- Producto del metabolismo del Ác. Araquidónico
- Formado “de novo”. En respuesta tardía?
- Vía de la 5-Lipooxigenasa
- Varios Leucotrienos
 - Leucotrieno B₄
 - Leucotrieno C₄D₄E₄ (SRLA)
- Metabolismo
- Receptores específicos



Acción de los Antihistamínicos

Provocan una estabilización del receptor
histaminérgico

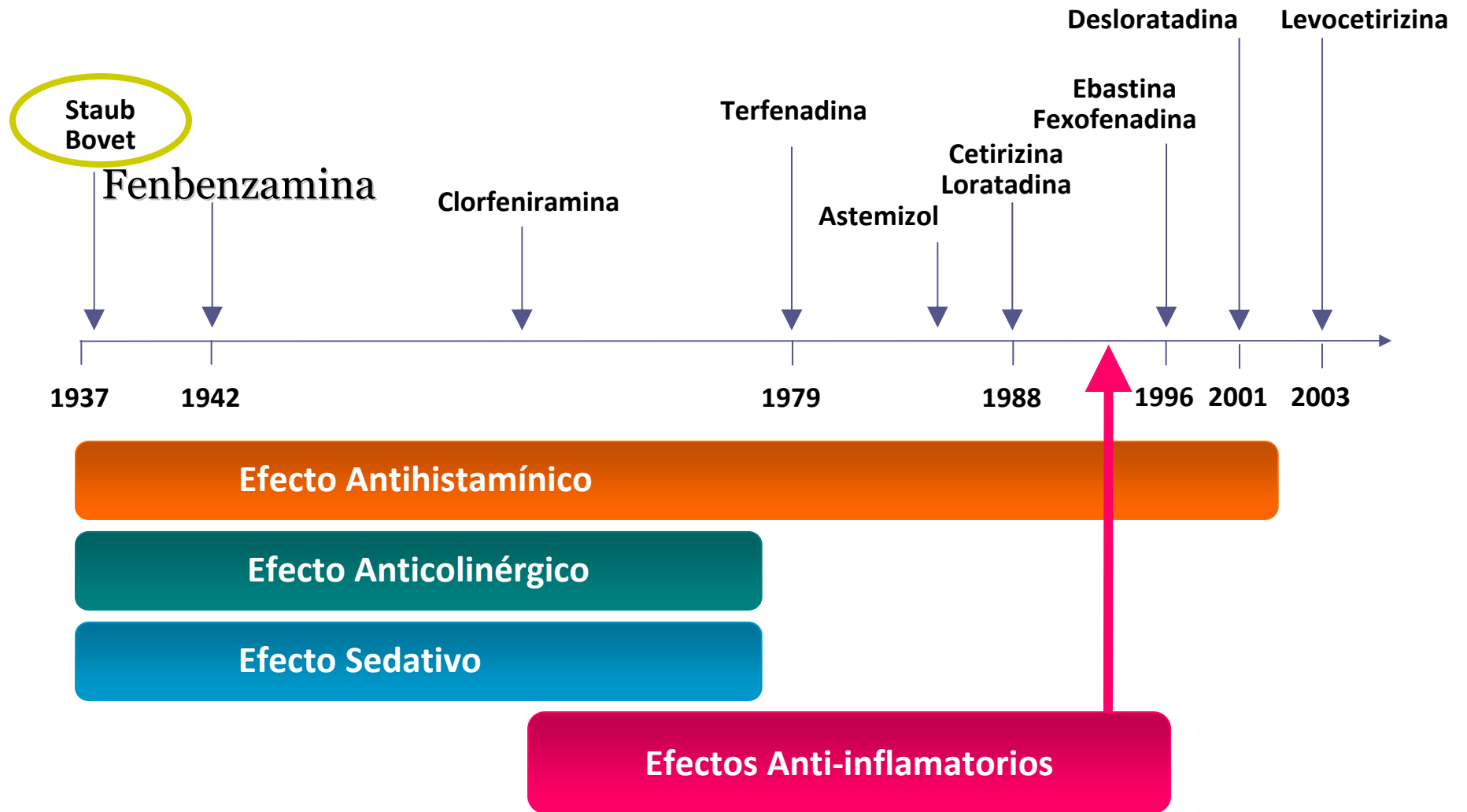
Acción de los Antileucotrienos

Competición por los receptores específicos de leucotrienos



Expectativas sobre los Antihistamínicos

Historia de los Antihistamínicos





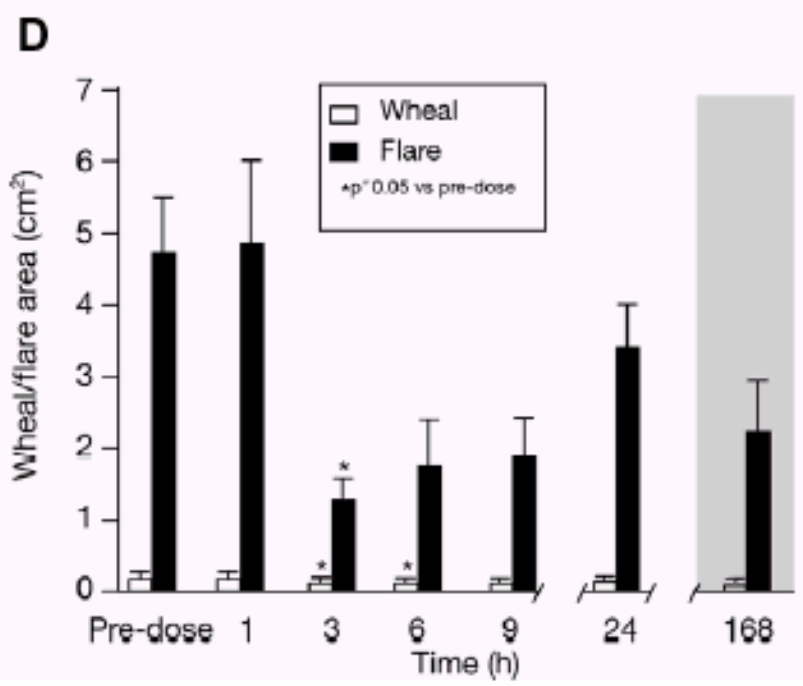
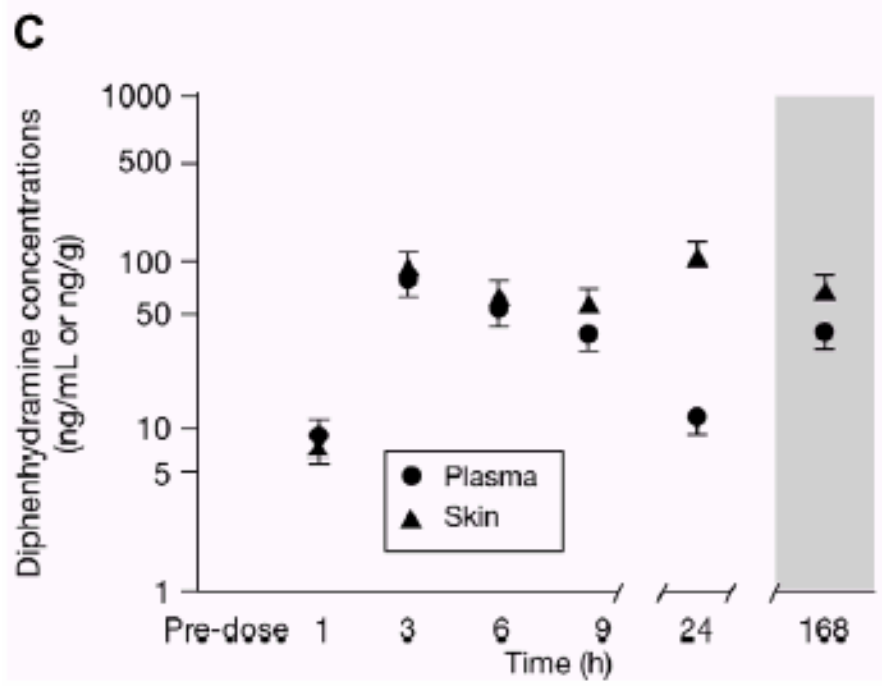
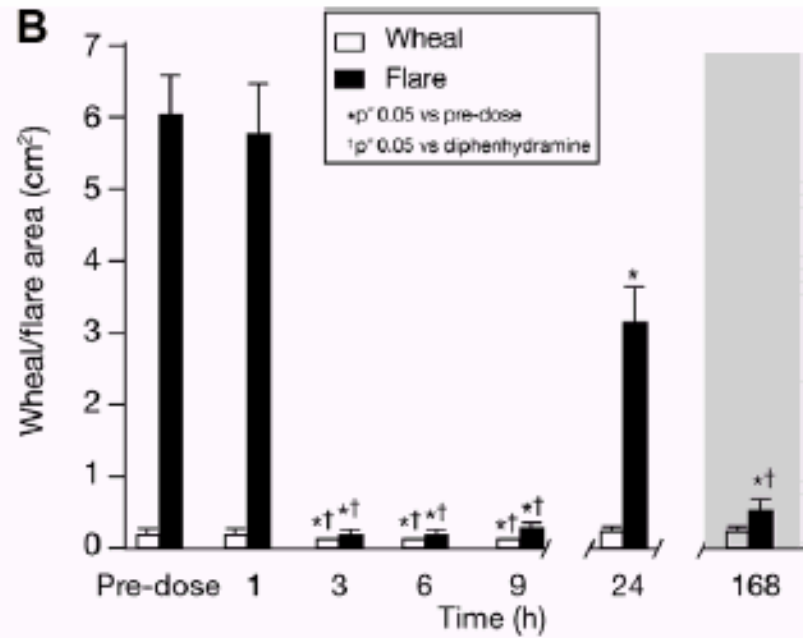
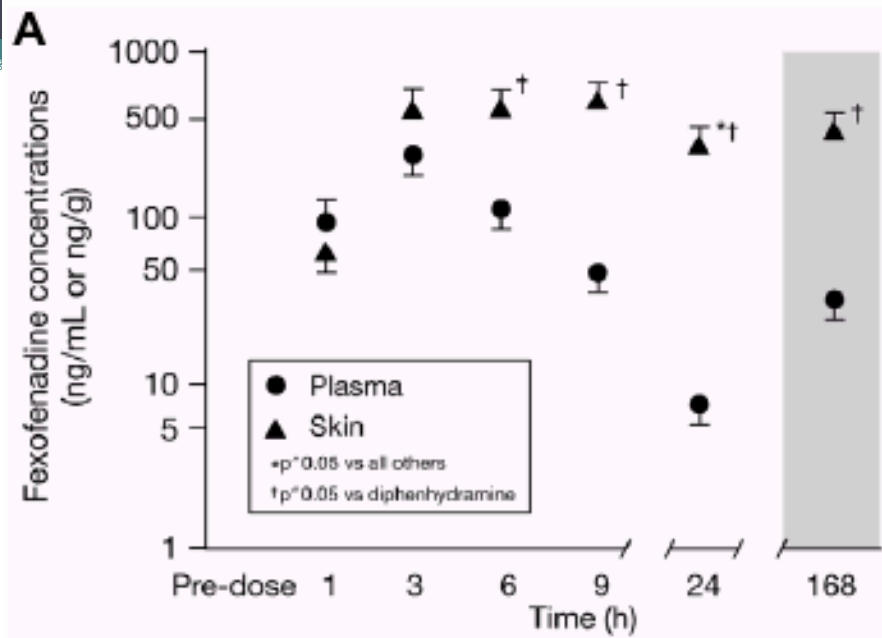
Expectativas sobre los Antileucotrienos

Temores sobre los AH1

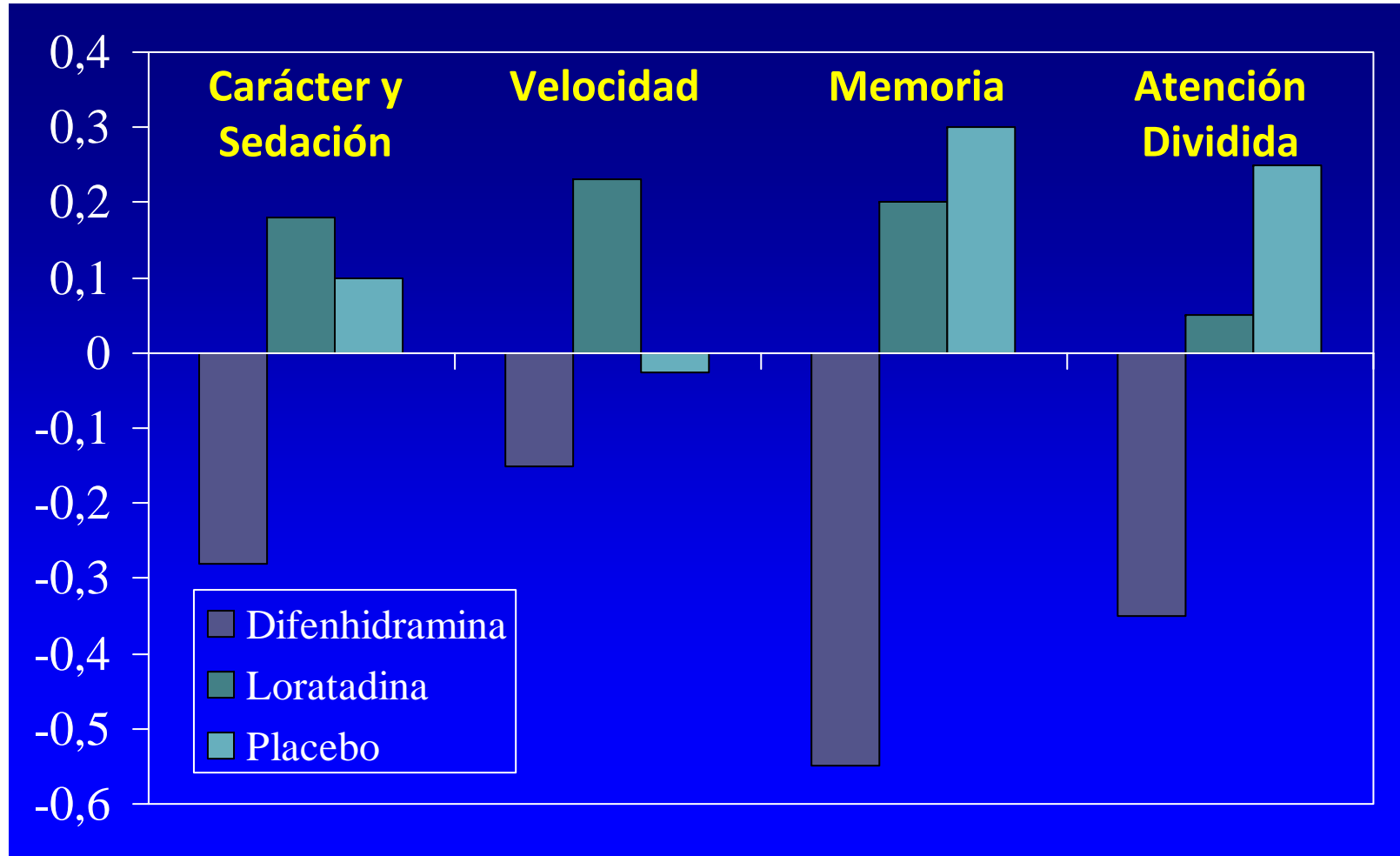


Temores sobre los Antileucotrienos

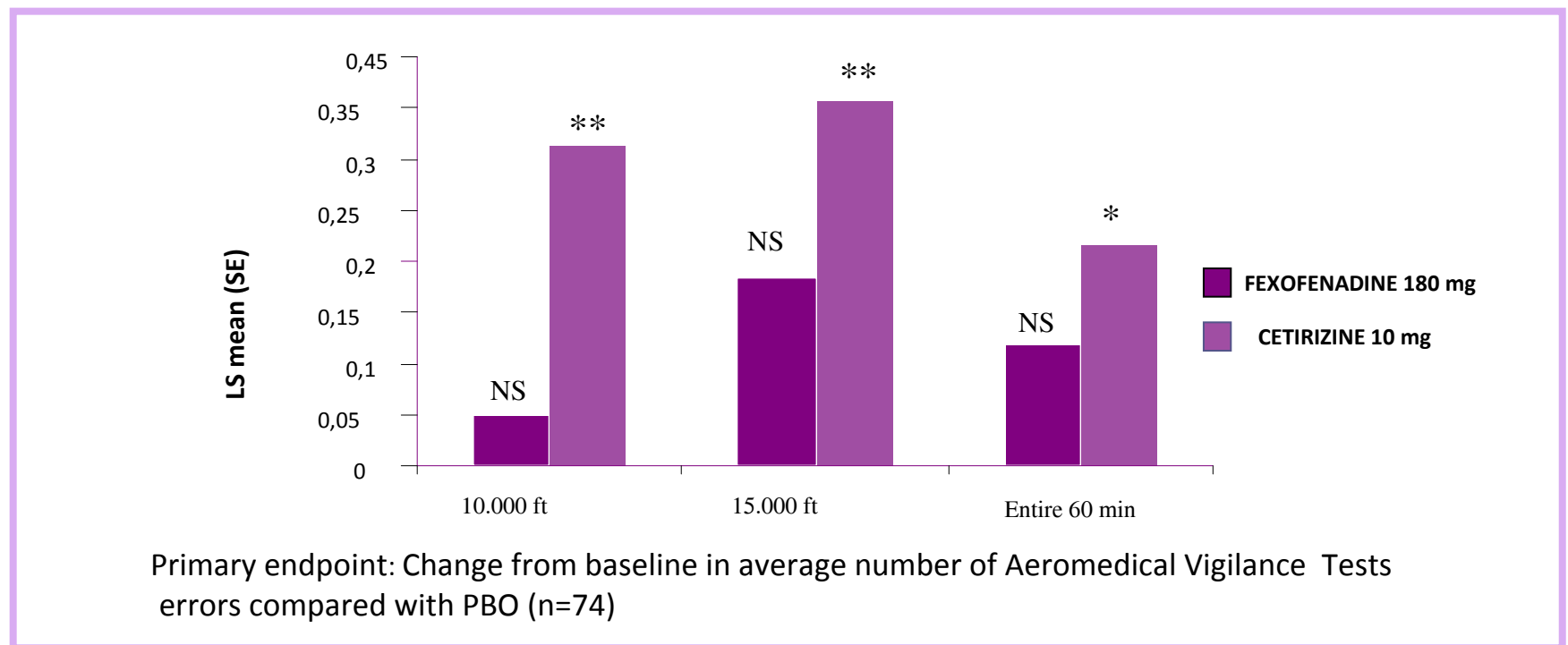
Acción clínica de los AH1



Antihistamínicos y Desempeño



Fexofenadina no modifica la performance cognitiva comparada con Cetirizina



Each bar reflects the difference above and beyond the difference measured with the PBO (PBO = 0 on the abscissa)

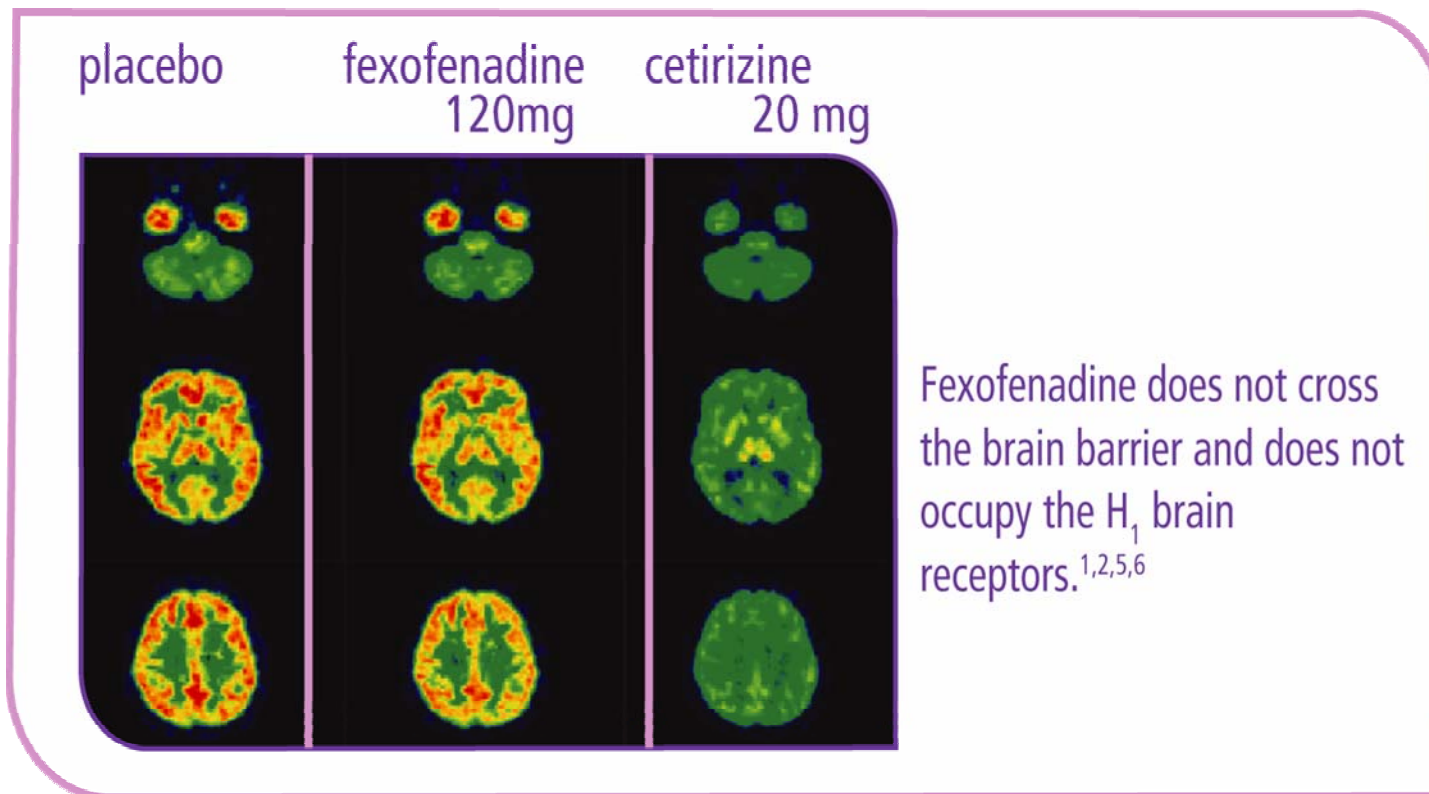
Pairwise comparison: FEX vs. PBO, not significant

CET vs. PBO; * $p < 0.05$; ** $p < 0.01$;

LS = least squares; SE = standard error.

Double-blind, three period, crossover study, 125 healthy naval flight personal included:74 completed the study

Fexofenadina no atraviesa la Barrera Hematoencefálica



1. Tashiro M, et al. Life Sci. 2002;72(4-5):409-414. 2. Hindmarch I, et al. Clin Exp Allergy. 2002;32:133-139. 3. Hindmarch I. Adv Stud Med. 2004 Jul;4(7A):S501-S507. 5. Tashiro M, et al. J Clin Pharmacol 2004;44:890-900. 6. Simons FE. N Engl J Med 2004; 351:2203-2217.



Utilidad Clínica de los Antihistamínicos

Fexofenadina es bien tolerada por niños entre 6 meses y 2 años

En dos estudios multicéntricos sobre seguridad, randomizados, placebo controlado, en grupos paralelos en sujetos recibiendo fexofenadina 15 o 30 mg o placebo por 8 días se obtuvo un número similar de Efectos Adversos

• Fexofenadina	40.0%
• Placebo	42.7%
• Fexofenadina	52.7%
• Placebo	35.2%

El Total de Efectos Adversos

- 37.3% en pacientes recibiendo fexofenadina 15 or 30 mg
- 48.2% en pacientes recibiendo placebo

La mayoría de los Efectos Adversos fueron leves o moderados

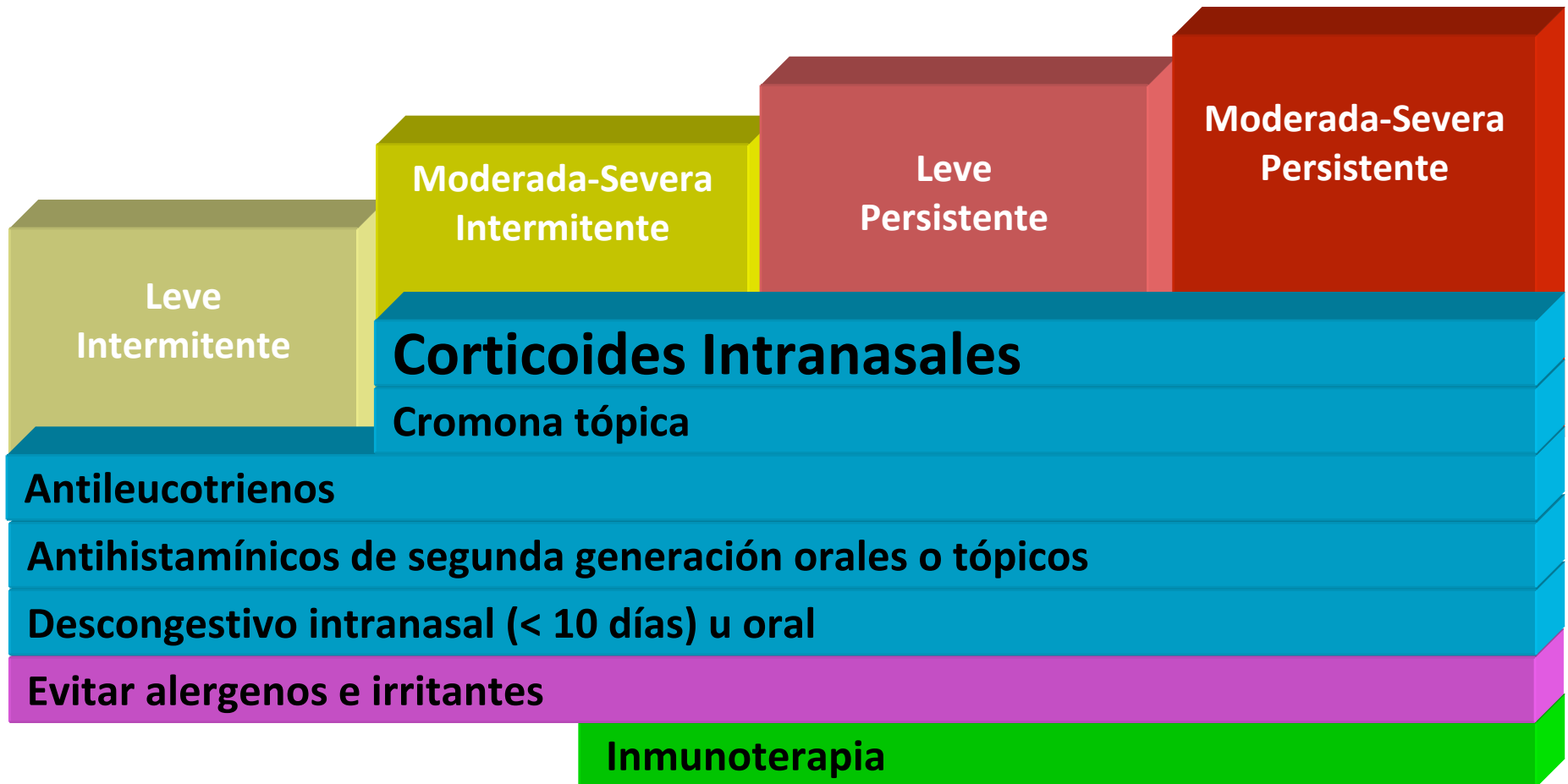
Conclusiones - AH1 de 2da gen.

- Los antihistamínicos de 2da. Generación
 - Acción sobre distintas patologías alérgicas
 - Rápido comienzo de acción
 - Cobertura de largo plazo (24 hs)
 - Seguridad probada
 - No sedación
 - Sin efectos sobre las habilidades
 - Sin efectos sobre QTc
 - Sin efectos Anticolinérgicos



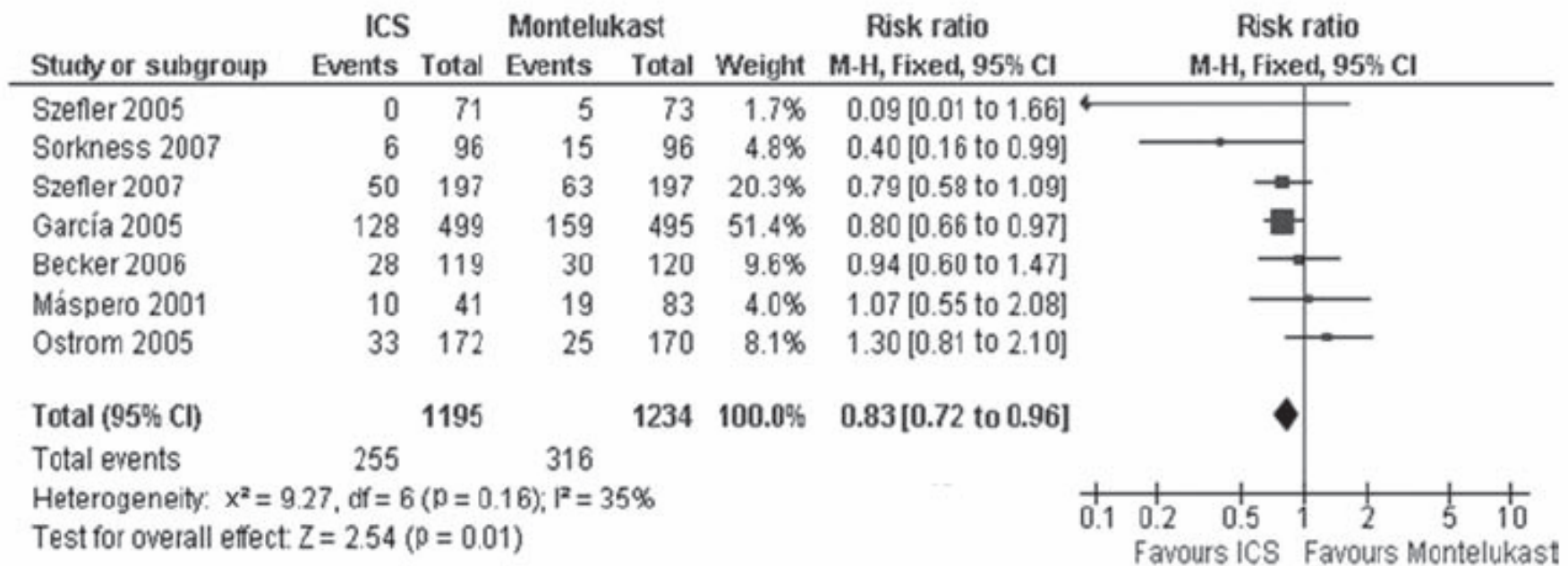
Acción clínica de los Antileucotrienos

ARIA: Recomendaciones para el manejo de la Rinitis Alérgica



	Rinitis Estacional		Rinitis Perenne		Rinitis Persistente
	Adultos	Niños	Adultos	Niños	
Antihistamínicos H1 orales	A	A	A	A	A
Antihistamínicos H1 locales	A	A	A	A	
Corticoides intranasales	A	A	A	A	
Corticoides orales	A	B	B	B	
Antileucotrienos	A	A (>6 a)			
Descongestivos	C	C	C	C	
Cromonas	A	A	A	B	
Inmunoterapia subcutánea	A	A	A	A	
Inmunoterapia sublingual	A	A	A	A	
Anti – IgE	A	A (>12 a)	A	A (>12 a)	
Control Ambiental	D	D	D	D	

Riesgo relativo de necesidad de CS de rescate en asma leve-moderado



CSI vs Montelukast

Table 3 Analysis of secondary outcomes (ICS vs Montelukast)

Outcome	References	n	Measure (95% CI)	p Value	I ² (%)
Final pulmonary function (FEV ₁ % predicted)	14–20, 24–26, 30, 31	2692	WMD=2.07 (1.20 to 2.94)	0.0001	35
Mean change from baseline in pulmonary function (FEV ₁)	14–16, 18, 19, 21, 22, 24–26	2736	SMD*=0.17 (0.02 to 0.33)	0.03	67
Final morning PEF	19, 23, 26, 30	915	SMD*=0.19 (0.06 to 0.32)	0.004	30
Mean change from baseline in albuterol use	18, 19, 22–24, 30	1823	SMD*=0.34 (0.16 to 0.53)	0.002	62
Mean change from baseline in symptom score	16, 17, 19, 20	575	SMD*=0.18 (0.01 to 0.34)	0.04	38
Mean rescue medications free days	18, 19, 25, 26	1904	SMD*=0.16 (0.07 to 0.25)	0.0005	0
Incidence of adverse effects	14, 15, 18, 19, 24	1767	RR=0.98 (0.86 to 1.11)	0.73	18
Hospitalisations due to AEX	19, 25	533	RR=0.33 (0.03 to 3.15)	0.34	0
Final eosinophil count	16–18	1183	SMD*=0.22 (–0.11 to 0.55)	0.19	68
All-cause withdrawals	14–22, 24–26, 30	3017	RR=0.82 (0.69 to 0.98)	0.03	0
Withdrawals due to AEX	15, 19, 20, 30	680	RR=0.73 (0.36 to 1.48)	0.38	0
Adherence to treatment	14, 18, 19, 21, 26	1998	RR=1.00 (0.98 to 1.02)	0.87	0

*Expressed in SD units.

AEX, asthma exacerbations; FEV₁, forced expiratory volume in the first second; ICS, inhaled corticosteroids; PEF, peak expiratory flow; RR, relative risk; SMD, standardised mean difference; WMD, weighted mean difference.

CSI vs CSI + Montelukast

Table 4 Analysis of secondary outcomes (ICS vs ICS+Montelukast)

Outcome	References	N	Measure (95% CI)	p Value	I ² (%)
Final pulmonary function (FEV ₁ % predicted)	28–31	188	WMD=−0.73 (6.65 to −5.18)	0.81	73
Mean change from baseline in pulmonary function (FEV ₁)	27, 28	610	SMD=−0.09 (0.07 to −0.25)	0.28	0
Final morning PEF	27, 30	590	SMD=−0.35 (0.34 to −1.04)	0.32	80
Mean change from baseline in albuterol use	27, 30	493	SMD=0.45 (1.16 to −0.26)	0.21	79
Mean change from baseline in symptom score	28	63	SMD=0.20 (0.69 to −0.30)	0.43	
Adverse effects	27	547	RR=1.03 (0.86 to 1.25)	0.73	
Final eosinophil count	27	547	SMD=−0.11 (0.06 to −0.27)	0.22	
All-cause withdrawals	27, 28, 30	651	RR=0.91 (0.41 to 1.69)	0.76	0
Withdrawals due to AEX	30	43	RR=0.32 (0.01 to 7.42)	0.48	
Adherence to treatment	27	547	RR=1.00 (0.97 to 1.03)	0.95	

AEX, asthma exacerbations; FEV₁, forced expiratory volume in the first second; ICS, inhaled corticosteroids; PEF, peak expiratory flow; RR, relative risk; SMD, standardised mean difference; WMD, weighted mean difference.

Antileucotrienos - Conclusiones

- Medicación diseñada según fenómeno fisiopatológico
- Participación en el tratamiento de la rinitis alérgica en mayores de 6 años
- Su autorización es desde los 12 meses
- Discutible su utilidad en asma bronquial
- Muy dependiente del fenotipo del paciente
- Ventajas relativas en
 - Baja adherencia
 - Mala técnica inhalatoria