

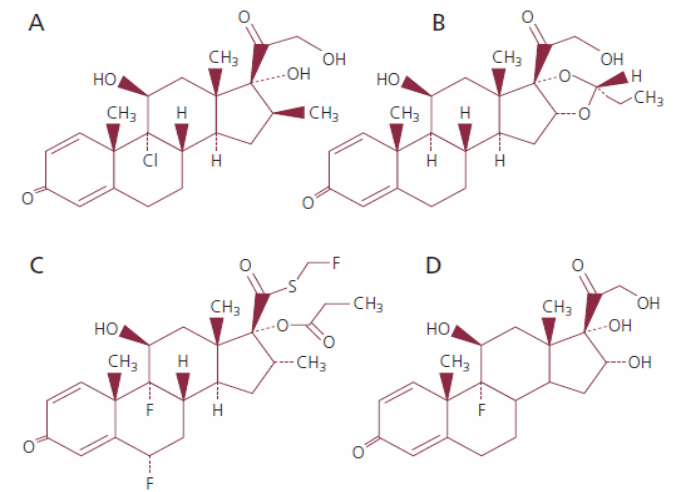
# 2° Jornadas Nacionales Conjuntas de Alergia e Inmunología en Pediatría y Taller de Ejercicio Profesional

11, 12 y 13 de abril de 2013-Santa Fe

## Riesgo y beneficios de los corticoides inhalatorios

Dra. Mónica S. De Gennaro

Modalidad: Mesa Redonda  
Título: Prevención y tratamiento de las enfermedades alérgicas  
Fecha y Hora: Viernes 12 de abril / 17:30 a 19:00  
Salón: Perseo (entrepiso)



**FIGURA 5.** A) Dipropionato de beclometasona. B) Budesonida. C) Propionato de fluticasona. D) Acetonido de triamcinolona.

# Corticoides Inhalatorios

- Se han usado para el tratamiento de las enfermedades respiratorias desde 1950
- Su rol está bien claro en el asma pero es aún controvertido en muchas otras condiciones pulmonares.
- Constituyen el tratamiento de elección del asma persistente



## REVIEW ARTICLE

## DRUG THERAPY

## Asthma

Christopher H. Fanta, M.D.

N Engl J Med 2009;360:1002-14.

Table 2. Inhaled Corticosteroids.\*

Drug	Brand Name	Formulation‡	Dose per Inhalation µg	No. of Doses per Canister	Rating in Pregnancy†	Patient Age y	Comments
Beclomethasone	Qvar (Teva)	MDI-HFA	40 or 80	100	C	≥ 5	Prepared as an aerosol solution (rather than suspension), with smaller particle size
Budesonide	Pulmicort (AstraZeneca)	DPI or suspension for nebulization	DPI: 90 or 180; suspension for nebulization: 250 or 500	DPI: 60 or 120; suspension for nebulization: prefilled single-dose vials	B	DPI: ≥ 6; suspension for nebulization: 1–8	Built-in dose counter
Ciclesonide	Alvesco (Sepracor)	MDI-HFA	80 or 160	60	C	≥ 12	Prepared as an aerosol solution, activated by airway esterases, approved for twice-daily use
Flunisolide	Aerobid (Forest Laboratories)	MDI-CFC	250	100	C	≥ 6	Available with menthol flavoring as Aerobid-M
Fluticasone	Flovent (GlaxoSmithKline)	MDI-HFA or DPI	MDI-HFA: 44, 110, or 220; DPI: 50 or 100	MDI-HFA: 120; DPI: 60	C	≥ 4	Built-in dose counter with both MDI and DPI
Mometasone	Asmanex (Schering-Plough)	DPI	110 or 220	30, 30, 60, 120	C	≥ 4	Approved for once-daily use; built-in dose counter
Triamcinolone	Azmacort (Abbott)	MDI-CFC	75	240	C	≥ 6	Built-in small-volume spacer
In combination with LABA							
Budesonide with formoterol	Symbicort (AstraZeneca)	MDI-HFA	80 or 160 (with 4.5 µg of formoterol)	120	C	≥ 12	2 Puffs twice daily; built-in dose counter
Fluticasone with salmeterol	Advair (GlaxoSmithKline)	MDI-HFA or DPI	MDI-HFA: 45, 115, or 230 (with 21 µg of salmeterol); DPI: 100, 250, or 500 (with 50 µg of salmeterol)	MDI-HFA: 120; DPI: 60	C	MDI-HFA: ≥ 12; DPI: ≥ 4	MDI-HFA: 2 puffs twice daily; DPI: 1 inhalation twice daily; built-in dose counter

\* Fluticasone and mometasone are more potent, microgram for microgram, by a factor of approximately 2:1 than beclomethasone, budesonide, and flunisolide. The most recently released inhaled corticosteroid, ciclesonide, is an ester prodrug — inactive until hydrolyzed to desisobutyl-ciclesonide by esterases endogenous to airway epithelium. Preliminary data suggest that ciclesonide is associated with a lower incidence of oral candidiasis than fluticasone<sup>38</sup> and is not associated with growth retardation in children when given in conventional doses.<sup>39</sup> Mometasone has been approved for once-daily use, although it is likely that other inhaled corticosteroids can also be administered once daily for patients with mild, well-controlled asthma.<sup>40,41</sup> CFC denotes chlorofluorocarbons, DPI dry-powder inhaler, HFA hydrofluoroalkane, LABA long-acting β-agonist, and MDI metered-dose inhaler.

† A pregnancy rating of B indicates that there is no evidence of fetal risk in humans, and a rating of C that a risk to the fetus cannot be ruled out.

‡ Other formulations are available outside the United States.

National Heart, Blood, and Lung Institute Expert Panel Report 3 (EPR 3): Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma. NIH Publication no. 08-4051, 2007

Estimated comparative daily doses for inhaled glucocorticoids in children

Drug	Low daily dose		Medium daily dose		High daily dose	
	Child 0 to 4	Child 5 to 11	Child 0 to 4	Child 5 to 11	Child 0 to 4	Child 5 to 11
Beclomethasone HFA: 40 or 80 mcg/puff	NA	80 to 160 mcg	NA	>160 to 320 mcg	NA	>320 mcg
Budesonide DPI: 90, 180, or 200 mcg/inhalation	NA	180 to 400 mcg	NA	>400 to 800 mcg	NA	>800 mcg
Budesonide inhaled: Inhalation suspension for nebulization (child dose)	0.25 to 0.5 mg	0.5 mg	>0.5 to 1.0 mg	1.0 mg	>1.0 mg	2.0 mg
Flunisolide HFA*: 80 mcg/puff	NA	160 mcg	NA	320 mcg	NA	≥640 mcg
Fluticasone HFA/MDI: 44, 110, or 220 mcg/puff	176 mcg	88 to 176 mcg	>176 to 352 mcg	>176 to 352 mcg	>352 mcg	>352 mcg
Fluticasone DPI: 50, 100, or 250 mcg/inhalation	NA	100 to 200 mcg	NA	>200 to 400 mcg	NA	>400 mcg
Mometasone furoate DPI: 110 mcg/inhalation	NA	110 mcg	NA	?	NA	?

Flunisolide has not been available in the United States or Canada since June 30, 2011.  
An HFA version is slated for launch in the US market in 2013

# Potencia Relativa de los CS Inhalados



Dosis  
(microgramos)

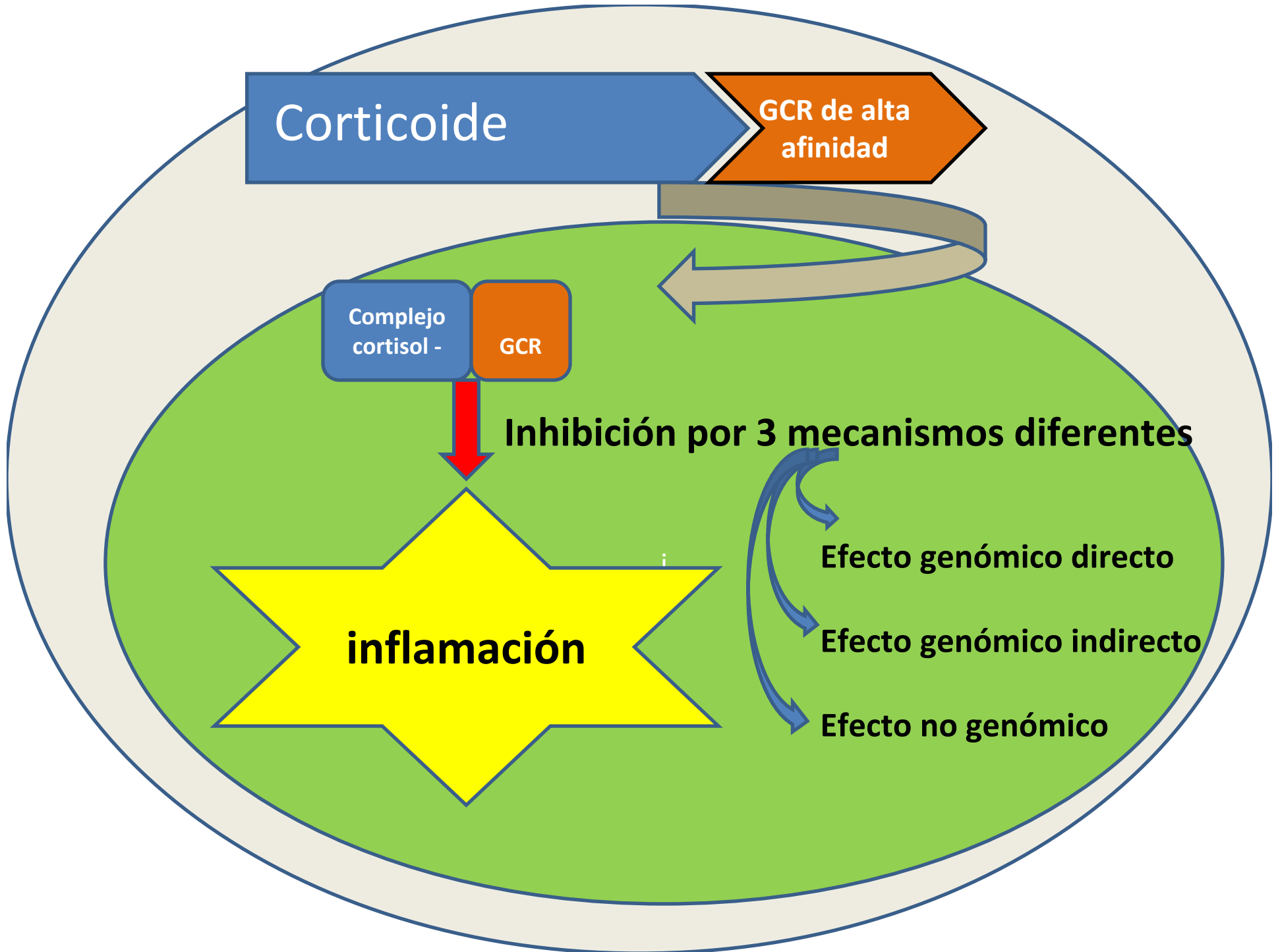
- Beclometasona – Budesonida (equipotentes)
- Ciclesonida
- Fluticasona (equipotente a la ½ dosis)
- Mometasona – Fluticasona (equipotentes)

La potencia depende de la estructura molecular, la lipofilicidad, el dispositivo de administración, el tamaño de las partículas y su disposición en la vía aérea, el mecanismo de acción, de la cantidad de absorción sistémica y biodisponibilidad

# Corticoide Inhalado Ideal

1. Alto grado de afinidad por el GR, potencia y especificidad
2. Bajo grado de disponibilidad sistémica
3. Alta tasa de clearance en el primer paso hepático y rápida eliminación sistémica
4. Dosificación de una vez al día





Corticoide

GCR de alta afinidad

Complejo cortisol -

GCR

Inhibición por 3 mecanismos diferentes



inflamación

Efecto genómico directo

Efecto genómico indirecto

Efecto no genómico

# Mecanismos de Inhibición de la Inflamación de los Corticoides

- Interactúa con secuencias de ADN  o  la transcripción génica (**efecto genómico directo**)
- Bloquea la actividad del (NF)kB lo cual estimula la transcripción de citoquinas, quemoquinas, moléculas de adhesión y receptores de estas moléculas (**efecto genómico indirecto**)
- Activa la señal glucocorticoidea a través de los receptores asociados de membrana y segundos mensajeros (**efecto no genómico**) (ej: ON y ON sintetasa)

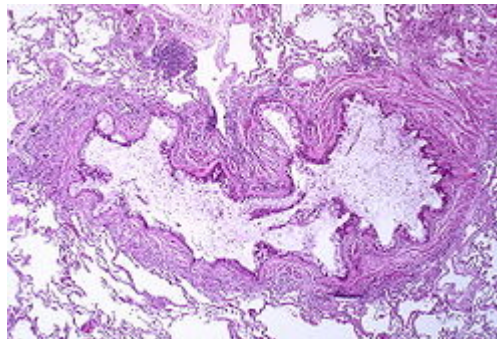


# Efectos de los corticoides en asma

↓ la producción de citoquinas proinflamatorias como citoquinas TH2 (IL-4, IL-5 e IL13)

↓ sustancias espasmogénicas de la vía aérea como LTB4 , LTC4 y el tromboxano.

↓ el influjo y supervivencia de células inflamatorias como eosinófilos , linfocitos, macrófagos y mastocitos



# Interacción Funcional entre CS y B2 adrenérgicos.

## Beneficios de la terapia combinada

Los corticoides incrementan la expresión de Receptores B2 adrenérgicos por incremento de la transcripción génica de los mismos.

Los B2 agonistas promueven la activación del GCR (receptor glucocorticoideo citoplasmático) facilitando la translocación dentro del núcleo



# Indicaciones Terapéuticas

## Asma

tratamiento a largo plazo con ICS

Control de los síntomas

Mejoría en la función pulmonar

Disminución de medicación de rescate

Reducción en la frecuencia de las exacerbaciones

Disminución de hospitalizaciones

Mejoría en la calidad de vida

Disminución de la hiperrespuesta bronquial

Disminución de los marcadores de inflamación

## **Factors that affect the efficacy of inhaled corticosteroids for infants and young children**

---

Israel Amirav, MD,<sup>a</sup> Michael T. Newhouse, MD, MSc, FRCP(C),<sup>b</sup> Stefan Minocchieri, MD,<sup>c</sup> Jose A. Castro-Rodriguez, MD, PhD,<sup>d</sup> and Karen G. Schüepp, MD<sup>e</sup> *Haifa, Israel, Hamilton, Ontario, Canada, Subiaco, Australia, Santiago, Chile, and Bern, Switzerland*

J Allergy Clin Immunol 2010

- Causas anatómicas y fisiológicas
- Tamaño de las partículas y deposición pulmonar
- Comportamiento del paciente y adherencia al tratamiento
- Tipo de aerocámaras

# Para pensar.....

- Los esteroides inhalados suprimen, pero no curan la inflamación asmática: en una fase estable de la enfermedad, los marcadores de inflamación de vías respiratorias (por ejemplo, FeNO y eosinofilia en el esputo) y la hiperreactividad bronquial regresan a la línea de base en aprox 2 semanas después de que se suspendieron los ICS

*Sovijarvi AR, Haahtela T, Ekroos HJ, et al. Sustained reduction in bronchial hyperresponsiveness with inhaled fluticasone propionate within three days in mild asthma: time course after onset and cessation of treatment. Thorax 2003;58:500-4.*

# ICS en Exacerbaciones

**Table 1 Studies of corticosteroids vs. placebo in asthma**

Study/author	Patients number	Mean age	Mean FEV <sub>1</sub> % predicted	Study length (months)	Intervention/arms of trial (all inhaled therapy given BD)	Outcomes
Pauwels <i>et al.</i> (FACET) [9]	852	43	76	12	100 µg BUD + placebo 100 µg BUD + 12 µg formoterol 400 µg BUD + placebo 400 µg of BUD + 12 µg formoterol	Medium dose ICSs reduced exacerbations of all severity
Pauwels <i>et al.</i> (START) [38]	7241	24	86	36	BUD 200 µg (children)/ 400 µg (adults) Placebo	ICSs reduced exacerbations of all severity, increased time to first exacerbation, improved FEV <sub>1</sub>
O'Byrne <i>et al.</i> (OPTIMA) [39]	554	31	89	12	100 µg BUD 100 µg BUD + 4.5 µg formoterol Placebo	ICSs reduced exacerbation frequency of all severity, increased time to first exacerbation
	1072	38	86	12	100 µg BUD 100 µg BUD + 4.5 µg formoterol 200 µg BUD 200 µg BUD + 4.5 µg formoterol	Best result – medium dose ICSs + LABA combination, reduced exacerbation frequency of all severity
CAMP [40]	1041	9	103	48	200 µg BUD Nedocromil 8 mg Placebo	ICSs reduced exacerbation frequency and hospitalization, reduced decline of FEV <sub>1</sub>
O'Byrne <i>et al.</i> (START follow up) [41]	6767	24	86	36	BUD 200 µg (children)/400 µg (adults) Placebo	FEV <sub>1</sub> decline reduced, reduced severe exacerbations
Nathan <i>et al.</i> [42]	258	30	79	3	Mometasone furoate 100 µg Mometasone furoate 200 µg BDP 168 µg Placebo	No difference to exacerbation frequency, equal efficacy for medium dose mometasone furoate vs BUD
Haahtela <i>et al.</i> [43]	103	38	86	24	600 µg BUD Terbutaline 375 µg	ICSs improved lung function, reduced rescue systemic steroid courses
Nathan <i>et al.</i> [44]	227	40	76	6	Salmeterol 42 µg BDP 84 µg Placebo	No difference to exacerbations ICSs improved FEV <sub>1</sub>
Lazarus <i>et al.</i> [45]	110	31	94	7	TAC 400 µg Salmeterol 42 µg Placebo	ICSs reduced exacerbations, improved lung function
Malmstrom <i>et al.</i> [46]	508	36	66	3	Montelukast 10 mg BEC 200 µg Placebo	ICSs reduced exacerbations
Kavuru <i>et al.</i> [47]	172	37	64	4	Salmeterol 50 µg + fluticasone propionate 100 µg Salmeterol 50 µg Fluticasone propionate 100 µg Placebo	ICSs reduced exacerbations with ICSs + LABA combination as best outcome

BEC, beclomethasone; BUD, budesonide; FEV<sub>1</sub>, forced expiratory volume in 1 s; ICSs, inhaled corticosteroids; LABA, long-acting beta-agonist; TAC, triamcinolone acetonide.

# Indicaciones Terapéuticas

## Asma agudo

Los corticoides sistémicos son eficaces para:

- Mejorar el score de síntomas
- Mejorar la oxigenación
- Mejorar la función pulmonar
- Disminuir las hospitalizaciones
- Acortar la estadía en el hospital
- Reducir las recaídas del asma.

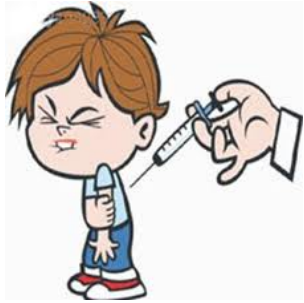
# Indicaciones Terapéuticas

## Asma Agudo - ICS

- 17 RCTs (11 en niños) tratados en ED mostraron que dosis altas repetidas de ICS a intervalos frecuentes (< 30 min) luego de 2 a 4 horas de tratamiento, podrían reducir el riesgo de internación (odds ratio, 0–30) pero con una mejoría leve en la función pulmonar

*Rodrigo GJ. Rapid effects of inhaled corticosteroids in acute asthma: an evidence-based evaluation. Chest 2006;130:1301–1310.*





# Indicaciones Terapéuticas

## Asma agudo – ICS vs SCS



- En niños con exacerbación aguda **leve a moderada**, fluticasona inhalada (1mg BID) fue tan efectiva como prednisolona oral a dosis habituales

*Manjra AI, Price J, Lenney W, Hughes S, Barnacle H. Efficacy of nebulized fluticasone propionate compared with oral prednisolone in children with an acute exacerbation of asthma. Respir Med 2000;94: 1206–1214.*

- Sin embargo la prednisolona oral fue claramente más efectiva que una dosis única alta (2 mg) de fluticasona inhalada en niños con exacerbación aguda **severa**

*Schuh S, Reisman J, Alshehri M, Dupuis A, Corey M, Arseneault R, Alothman G, Tennis O, Canny G. A comparison of inhaled fluticasone and oral prednisone for children with severe acute asthma. N Engl J Med 2000;343:689–694.*

- **No hay evidencia suficiente para recomendar altas dosis de ICS como alternativa o agregada a SCS en exacerbaciones agudas de asma.**

*Smith M, Iqbal S, Elliott TM, Everard M, Rowe BH. Corticosteroids for hospitalised children with acute asthma. Cochrane Database Syst Rev 2003;2:CD002886.*

Temas importantes a considerar antes de agregar otros medicamentos en niños sibilantes en los que la terapia con ICS no es efectiva :

Verificar diagnóstico

La adherencia al tratamiento

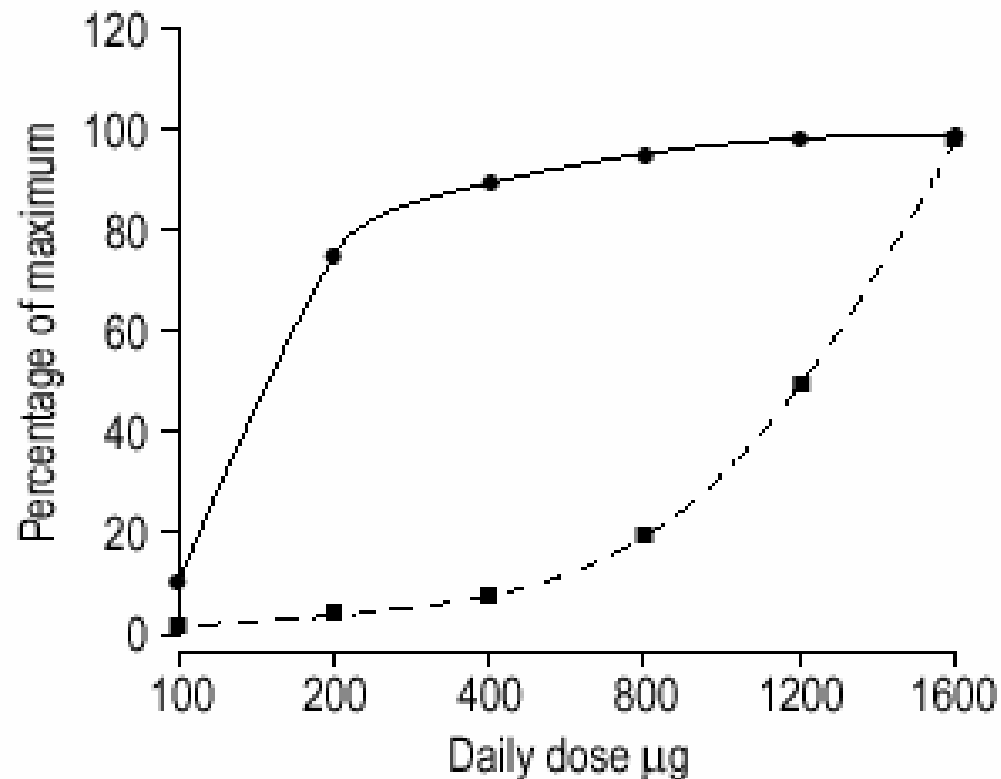
Mala técnica de inhalación

Condiciones comórbidas, tales como rinitis alérgica

La exposición a estímulos ambientales alérgicos y no alérgicos (humo del cigarrillo)

Atender las preocupaciones de los padres y las creencias sobre la medicación

## Curva esquemática dosis-respuesta de efectos deseados y no deseados de los ICS.



Debido a que la curva dosis respuesta es relativamente plana, se ven mejoría de síntomas y función pulmonar aún con dosis bajas y medias de diferentes ICS. Al incrementar más las dosis se obtiene poco grado de beneficio.

Zhang L, Axelsson I, Chung M, Lau J. Dose response of inhaled corticosteroids in children with persistent asthma: A systematic review. *Pediatrics* 2011;127:129–138.

- En meta-análisis de ensayos clínicos con fluticasona en adolescentes (> 12 años) y adultos, se ha encontrado que *la eficacia máxima se alcanzó a dosis de alrededor de 500 mcg / d, pero el 90% del beneficio fue logrado a dosis de 100 a 250 mcg / día.*

Holt S, Suder A, Weatherall M, Cheng S, Shirtcliffe P, Beasley R. Dose-response relation of inhaled fluticasone propionate in adolescents and adults with asthma: metaanalysis. *BMJ. 2001;323:1-8.*

British Thoracic Society, Scottish Intercollegiate Guidelines Network. *British Guideline on the Management of Asthma: Quick Reference Guide. 2008, revised May 2011.* <http://www.sign.ac.uk/pdf/qrg101.pdf>. Accessed September 14, 2012.

- Las Guías Británicas establecen que la relación dosis-respuesta del propionato de fluticasona tiene una meseta entre 100 y 200 mcg/d.
- Cuando se utilizan dosis diarias más alta, debe hacerse por períodos cortos y la dosis debe ser reducida de nuevo a 200 mcg tan pronto como sea posible (step-down).

CLIN PEDIATR published online 5 October 2012

Richard H. Schwartz, Otilia Neacsu, David P. Ascher and Oral Alpan

## Moderate Dose Inhaled Corticosteroid- Induced Symptomatic Adrenal Suppression: Case Report and Review of the Literature

**Table 1.** Literature Review of 13 Children Who Developed Adrenal Suppression From Low-Dose ( $\leq 500$   $\mu\text{g}$ ) Daily Fluticasone

Reference	No. of Children	Dose ( $\mu\text{g}$ )	Test Used
Australian Adverse Drug Reactions Bulletin <sup>4</sup>	1	250	x <sup>a</sup>
	1	500	x <sup>a</sup>
Patel and Clayton <sup>21</sup>	1	<500	Basal morning cortisol, Synacthen test
Barton <sup>17</sup>	1	250	x <sup>a</sup>
Paton et al <sup>22</sup>	4	x <sup>a</sup>	x <sup>a</sup>
Dorsey et al <sup>36</sup>	1	250	Synacthen test, dehydroepiandrosterone sulfate (DHEA-S)
Molimard et al <sup>37</sup>	1	250	Basal morning cortisol, Synacthen test, 24-hour urinary free-cortisol
Heller et al <sup>38</sup>	1	500	Basal morning cortisol
	1	250	Basal morning cortisol
Santiago and Ratzan <sup>39</sup>	1	220	Basal morning cortisol, Synacthen test

<sup>a</sup>No test results recorded in reference.

92 cases of adrenal suppression in PubMed; among these cases there were 13 children who took 500  $\mu\text{g}/\text{d}$  or less of fluticasone.

*CLIN PEDIATR published online 5 October 2012*

Richard H. Schwartz, Otilia Neacsu, David P. Ascher and Oral Alpan

**Moderate Dose Inhaled Corticosteroid- Induced Symptomatic Adrenal Suppression:  
Case Report and Review of the Literature**

**Table 2.** Signs and Symptoms of Adrenal Insufficiency

---

1. Fatigue (chronic)
  2. Endurance below expectation
  3. Weakness
  4. Vomiting recurrently
  5. Weight loss without dieting
  6. Hypoglycemia
  7. Heat intolerance
-

# Laboratorio para medir supresión adrenal

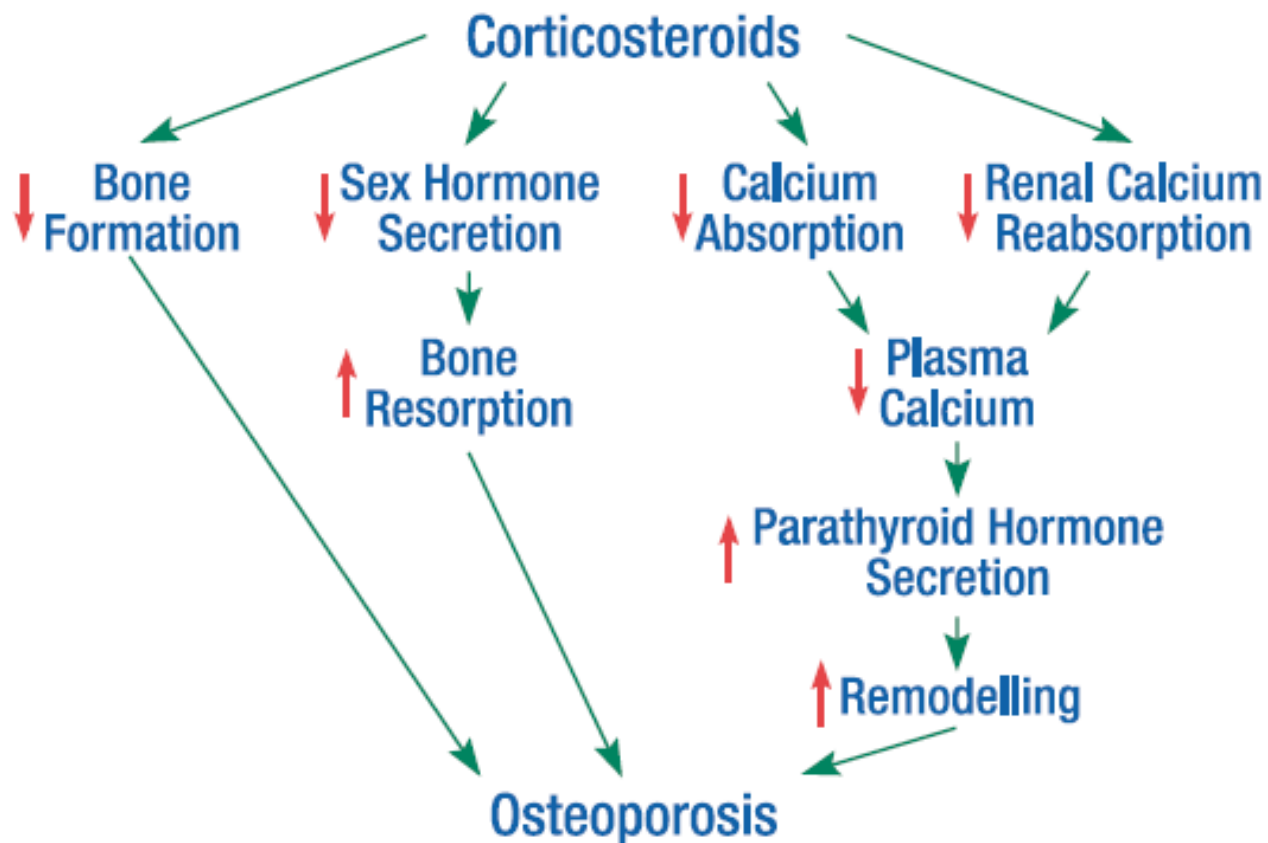
## Cortisol plasmático matinal

- Prueba de estimulación con ACTH
- Dosaje de dehidroepiandrosterona DHEA (Marcador de la producción androgénica y estrogénica adrenal)
- Otros tests más específicos: endocrinólogo pediatra



# Efecto de los esteroides en el metabolismo óseo

## Effect of Corticosteroids on Bone Metabolism



**FIG 10.** Interaction of corticosteroids with bone metabolism, which contributes to the increased risk for osteoporosis.

# Evaluación del efecto de los corticoides en el metabolismo óseo

- Marcadores bioquímicos
- Densidad Mineral Ósea
- Frecuencia de fracturas
  
- Varios estudios con **dosis bajas o medias de ICS** sin evidencia de alteración en marcadores óseos o disminución de DMO
- Sí se vieron alteraciones en el contenido mineral óseo total con **altas dosis de ICS** (BDP, BUD, FP).
  
- El riesgo es > si coexiste deficiencia de Vit D .

*Corticosteroid use and bone mineral accretion in children with asthma: Effect modification by vitamin D. ALLERGY CLIN IMMUNOL 2012*

## Disminución de la Densidad Mineral Ósea

- Aumento de osteoporosis (datos confusos )
- Aumento de fracturas (32% mas riesgo c/4 ciclos de OCS)
- TAA 1200 mcg/día dism DMO en cuello de fémur (la TAA tiene mayor biodisponibilidad sistémica que otros ICS)
- Estudios en adultos: Euroscop (800/día de BUD) y TORCH (FP 1000/d) sin cambios en la DMO y el riesgo de fracturas
- Mas de 1000 mcg/día de ICS el riesgo esta aumentado
- Variables que confunden: uso de OCS., cigarrillo, ejercicio

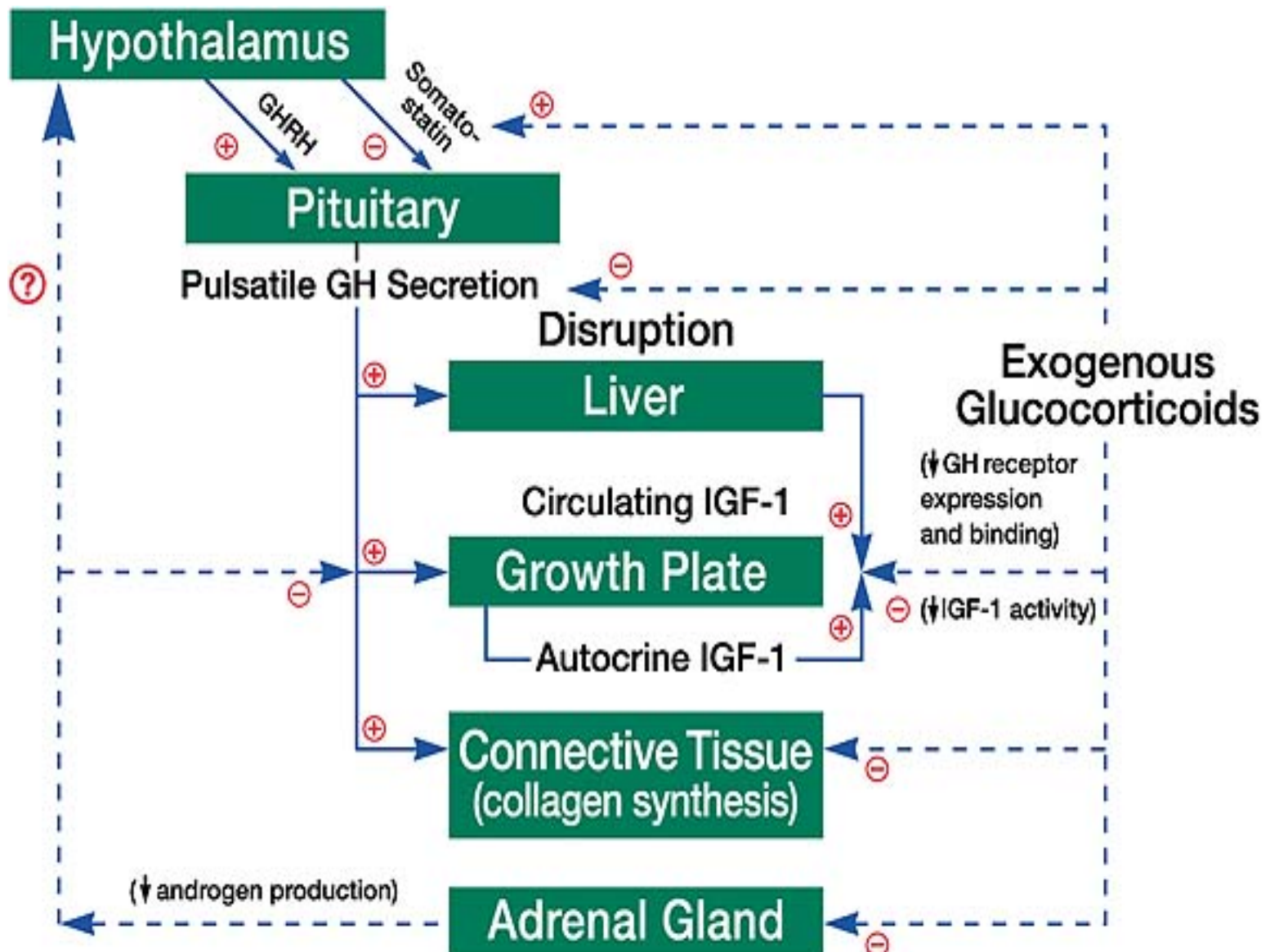
## Estudios en niños

- Niños: 200 a 400mcg/ día de FP vs. Nedocromil, 6-14 a, durante 2 años, sin diferencia en la DMO
- Niños 7-11 a., 3 años con BUD (89-132 mcg intermitente)  
DMO lumbar sin cambios.

Leve aumento de fosfatasa alcalina y disminución de cortisol, fósforo y osteocalcina no significativos.

*Emin O. et al., J Bone Miner Metab. 2011 Feb 17*

# Mecanismos de Supresión del Crecimiento por los Corticoides



## ICS y talla

- En ensayos clínicos, el crecimiento se evalúa a menudo por knemometría, considerado un método muy sensible para su evaluación a corto plazo.
- Sin embargo, la relación entre las mediciones knemométricas y la altura final es incierta, ya que las dosis bajas de glucocorticoides orales, que no tienen impacto en la estatura adulta final, causan supresión profunda de los parámetros knemométricos.

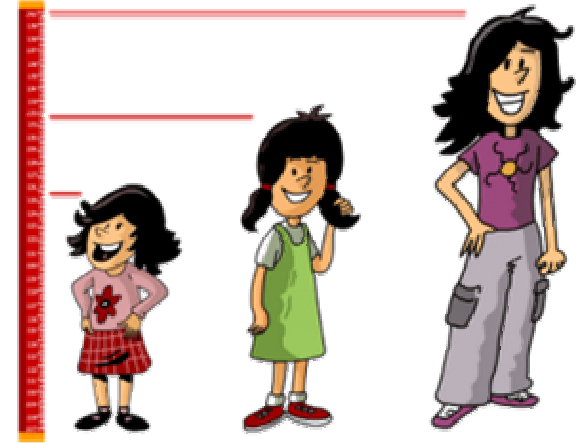
# ICS y talla

- En el primer año de Tto con ICS, el crecimiento esperado se reduce en un promedio de  $\pm 1$  cm, pero la evidencia de estudios en niños en edad escolar sugiere que incluso cuando estos niños continuaran recibiendo tratamiento prolongado con ICS, podrían llegar a su altura normal prevista en edad adulta

*The Childhood Asthma Management Program Research Group. Long-term effects of budesonide or nedocromil in children with asthma. N Engl J Med 2000; 343:1054-63*

*Sharek PJ, Bergman DA. The effect of inhaled steroids on the linear growth of children with asthma: a meta-analysis. Pediatrics 2000;106(1).*

*Agertoft L, Pedersen S. Effect of longterm treatment with inhaled budesonide on adult height in children with asthma. N Engl J Med 2000;343:1064-9.*



- Esta reducción en la talla ha sido reportada con dosis bajas y medias.
- El grado de reducción depende del tipo de ICS y del dispositivo de administración.
- El efecto de los ICS se caracterizó como un retardo en el crecimiento más que una supresión del mismo.

*Kelly HW. Comparison of inhaled corticosteroids: an update. Ann Pharmacother 2009;43:519-27.*

*Ferguson AC, Van Bever HP, Teper AM, Lasytsya O, Goldfrad CH, Whitehead PJ. A comparison of the relative growth velocities with budesonide and fluticasone propionate in children with asthma.*

*Respir Med 2007;101:118-29.*



# Seguimiento en estudio CAMP

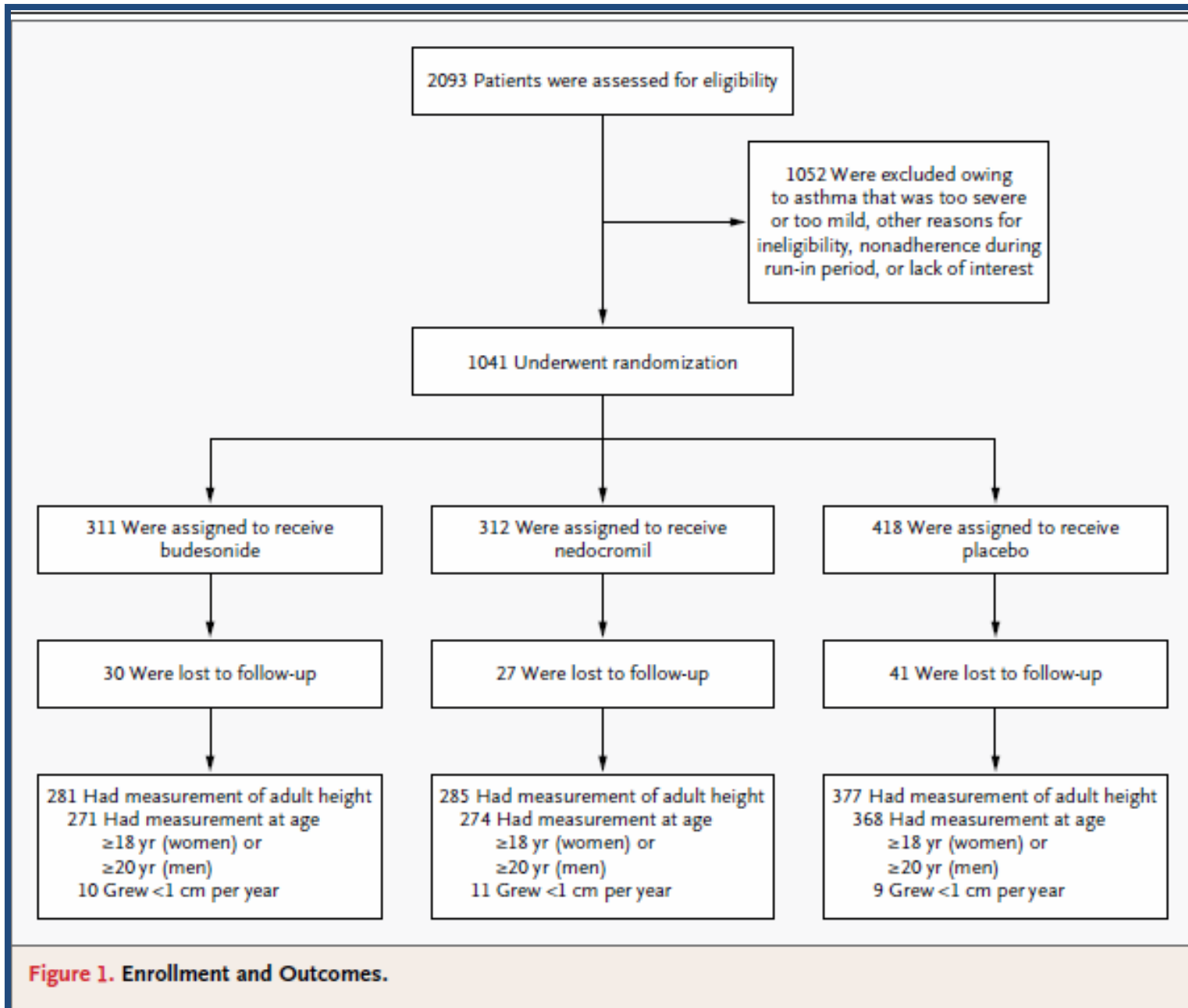
*n engl j med 367;10 nejm.org 904 september 6, 2012*

- Niños tratados por sus médicos generales según guías del National Asthma Education and Prevention Program.
- Talla y peso medidas cada 6 meses en los primeros 4,5 años de seguimiento , luego 1 ó 2 veces por año en los próximos 8 años.
- El estadio de Tanner evaluado hasta los 18 o hasta la madurez sexual
- Talla medida a  $24.9 \pm 2.7$  años
- Datos de 943 sobre 1041

*The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE*

Effect of Inhaled Glucocorticoids in Childhood on Adult Height.H. William Kelly, Pharm.D., Alice L. Sternberg, Sc.M., Rachel Lescher, M.D. et al for the CAMP Research Group\*

Effect of Inhaled Glucocorticoids in Childhood on Adult Height.H. William Kelly, Pharm.D., Alice L. Sternberg, Sc.M., Rachel Lescher, M.D. et al for the CAMP Research



# Seguimiento en estudio CAMP

n engl j med 367;10 nejm.org 904 september 6, 2012

**Table 1.** Adjusted Mean Adult Height among 943 Study Participants.\*

Variable	Mean Adult Height			Difference in Height			
	Budesonide (N=281)	Nedocromil (N=285)	Placebo (N=377)	Budesonide vs. Placebo (95% CI)	P Value	Nedocromil vs. Placebo (95% CI)	P Value
	cm			cm		cm	
All participants	171.1	172.1	172.3	-1.2 (-1.9 to -0.5)	0.001	-0.2 (-0.9 to 0.5)	0.61
Sex							
Female	162.8	163.9	164.6	-1.8 (-2.9 to -0.7)	0.001	-0.7 (-1.8 to 0.5)	0.26
Male	176.8	177.6	177.6	-0.8 (-1.8 to 0.2)	0.10	-0.0 (-0.9 to 0.9)	0.98
P value for interaction					0.10		0.49
Age at entry							
5–8 yr	170.7	171.8	172.6	-1.9 (-3.2 to -0.6)	0.004	-0.8 (-2.1 to 0.5)	0.22
9–13 yr	171.4	172.4	171.9	-0.5 (-1.7 to 0.6)	0.37	0.5 (-0.8 to 1.6)	0.48
P value for interaction					0.12		0.15

\* Mean values for adult height have been adjusted for age, race or ethnic group, sex, clinic, duration of asthma, asthma severity, presence or absence of skin-test reactivity, and height at trial entry. In the analysis of mean adult height according to sex, 385 participants were female and 558 were male. In the analysis of age at study entry, 489 participants were 5 to 8 years of age and 454 were 9 to 13 years of age.

*Effect of Inhaled Glucocorticoids in Childhood on Adult Height.* H. William Kelly, Pharm.D., Alice L. Sternberg, Sc.M., Rachel Lescher, M.D. et al for the CAMP Research Group\*

# Seguimiento en estudio CAMP

*n engl j med 367;10 nejm.org 904 september 6, 2012*

## Conclusiones:

- El déficit en la talla observada 1 a 2 años después del inicio del tratamiento persisten en la edad adulta, aunque el déficit no fue progresivo ni acumulativo.
- Aún en la dosis más baja (200 mcg/d BUD) se observó una reducción de 1.0 cm en la talla durante los 2 primeros años de tto.
- La reducción en el crecimiento visto en los primeros años de la administración de ICS en los niños prepúberes persiste como baja estatura en edad adulta
- El potencial efecto sobre la talla del adulto debe ser evaluado frente al beneficio establecido de estos fármacos en el control del asma persistente.

# Daily versus As-Needed Inhaled Corticosteroid for Mild Persistent Asthma\* \*The Helsinki Early Intervention Childhood Asthma Study

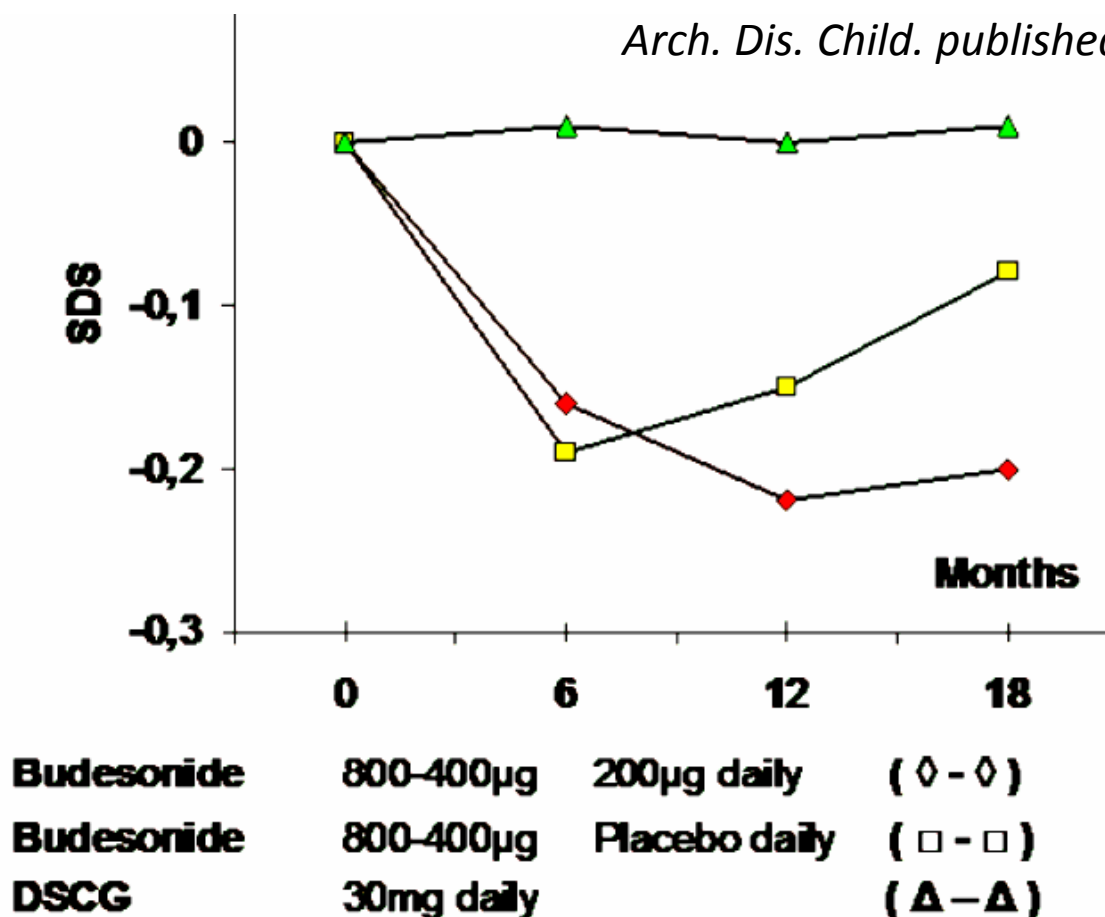
Markku Tapio Turpeinen, Kurt Nikander, Anna Pelkonen, Pirkko Syvänen, Ritva Sorva, Hanna Raitio, Pekka Malmberg, Kaisu Juntunen-Backman and Tari Haahtela

*Arch. Dis. Child.* published online 18 Jul 2007;  
<http://dx.doi.org/10.1136/adc.2007.140000>

Budesonide daily dose		800µg	400µg	200µg	(Bud/Bud)
Budesonide daily dose	2 weeks	800µg	400µg	Placebo	(Bud/Pla)
DSCG daily dose		30mg			

Run-in    1.    2.-6.    7.-18.    Months

*Arch. Dis. Child. published online 18 Jul 2007;*



From baseline to 6 months, the mean standing-height velocity in the budesonide groups was 2 cm/year slower than in the DSCG group ( $p < 0.001$ ).

From 7 to 18 months, height velocity increased in both budesonide groups, with the mean height velocity being greater for the budesonide/placebo group (i.e. during placebo) than the continuous budesonide group (6.2 vs. 5.6 cm;  $p = 0.016$ )

After 18 months of treatment, children receiving DSCG had grown — on average — 1.0 cm more than children in the continuous budesonide group (8.8 vs. 7.8 cm;  $p = 0.008$ ), and 0.6 cm more than children in the budesonide/placebo group (i.e. during placebo) (8.8 vs. 8.2 cm;  $p = 0.048$ )



## Use of beclomethasone dipropionate as rescue treatment for children with mild persistent asthma (TREXA): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial

*Fernando D Martinez, Vernon M Chinchilli, Wayne J Morgan, Susan J Boehmer, Robert F Lemanske Jr, David T Mauger, Robert C Strunk, Stanley J Szeffler, Robert S Zeiger, Leonard B Bacharier, Elizabeth Bade, Ronina A Covar, Noah J Friedman, Theresa W Guilbert, Hengameh Heidarian-Raissy, H William Kelly, Jonathan Malka-Rais, Michael H Mellon, Christine A Sorkness, Lynn Taussig*

- 843 niños y adolescentes con asma leve persistente
- 44 semanas, randomizado, doble ciego, placebo controlado.
- 4 grupos:
  - Beclo BID + beclo-albuterol PRN (grupo combinado)
  - Beclo BID + placebo-albuterol PRN (grupo beclometasona diaria)
  - Placebo BID + beclo-albuterol PRN (grupo beclometasona rescate)
  - Placebo BID + placebo-albuterol PRN (grupo placebo)

*Lancet 2011; 377: 650–57*



## Use of beclomethasone dipropionate as rescue treatment for children with mild persistent asthma (TREXA): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial

*Fernando D Martinez, Vernon M Chinchilli, Wayne J Morgan, Susan J Boehmer, Robert F Lemanske Jr, David T Mauger, Robert C Strunk, Stanley J Szeffler, Robert S Zeiger, Leonard B Bacharier, Elizabeth Bade, Ronina A Covar, Noah J Friedman, Theresa W Guilbert, Hengameh Heidarian-Raissy, H William Kelly, Jonathan Malka-Rais, Michael H Mellon, Christine A Sorkness, Lynn Taussig*

- En comparación con el grupo placebo, el crecimiento lineal fue 1,1 cm (SD 0,3) menos en los grupos combinados y diario ( $p < 0,0001$ ), pero no el grupo beclometasona de rescate ( $p = 0,26$ ).
- Sólo dos Px tuvieron evento adverso serio (uno en el grupo de beclometasona diaria tuvo meningitis viral y uno en el grupo combinado tuvo bronquitis)





# Use of beclomethasone dipropionate as rescue treatment for children with mild persistent asthma (TREXA): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial

Fernando D Martinez, Vernon M Chinchilli, Wayne J Morgan, Susan J Boehmer, Robert F Lemanske Jr, David T Mauger, Robert C Strunk, Stanley J Szeffler, Robert S Zeiger, Leonard B Bacharier, Elizabeth Bade, Ronina A Covar, Noah J Friedman, Theresa W Guilbert, Hengameh Heidarian-Raissy, H William Kelly, Jonathan Malka-Rais, Michael H Mellon, Christine A Sorkness, Lynn Taussig

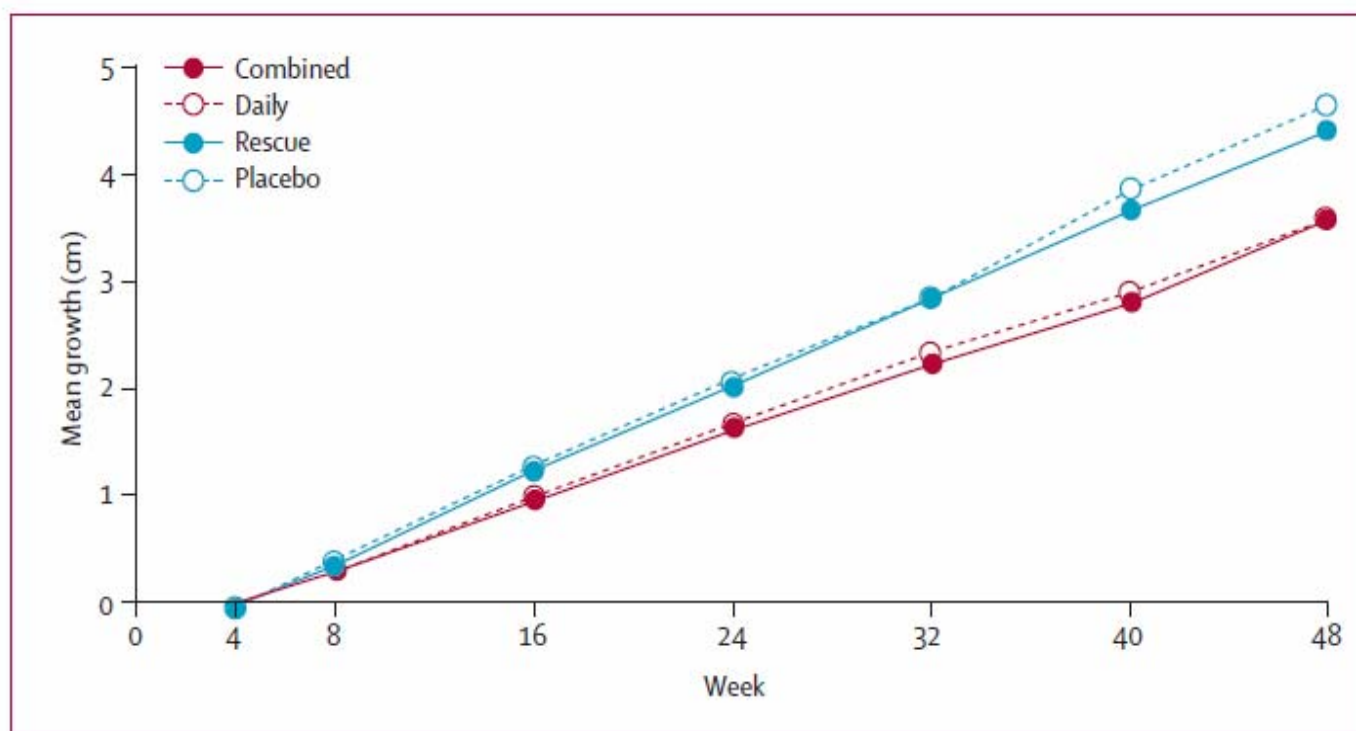


Figure 4: Linear growth by treatment group  
Randomisation took place at week 4.

Los eventos adversos como el deterioro del crecimiento pueden ser disminuidos con la reducción de la dosis

Para distendernos un poquito.....



# Catarata y Glaucoma

## Catarata:

- OCS son factor de riesgo para desarrollo de catarata subcapsular por la dosis acumulada diaria, edad.
- ICS el riesgo es bajo, puede ser relevante en adultos mayores con altas dosis (>1mg budesonide o beclometasona en > 70 años)

## Glaucoma:

- Dosis bajas a medias no producirían efectos
- Sí, mayor riesgo con dosis altas de ICS y en pacientes con historia familiar (OR 2.6 IC 95% 1.2-5.8)

# Infecciones

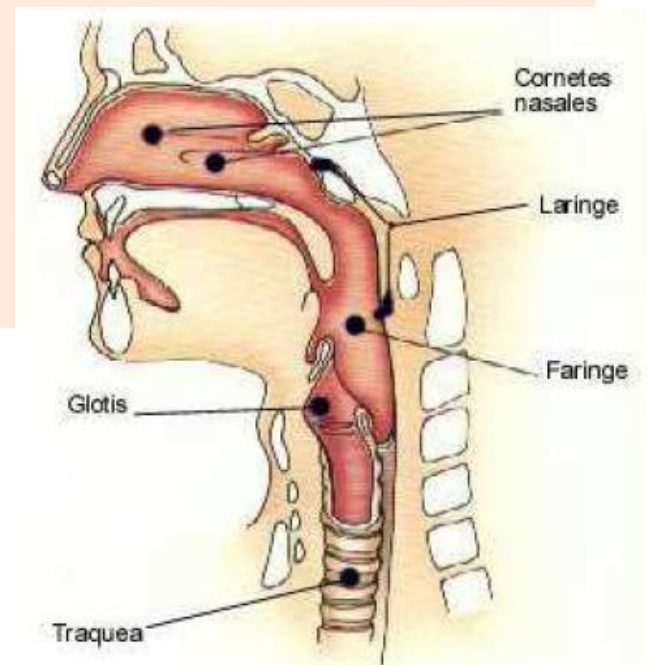
- ICS: No hay evidencias suficientes en pacientes asmáticos o riníticos
- No hay incremento significativo de neumonías.  
(budesonide vs placebo en 15.000 px)  
[O'Byrne PM, Pedersen S, Carlsson LG, et al. Risks of pneumonia in patients with asthma taking inhaled corticosteroids. Am J Respir Crit Care Med 2011; 183:589.](#)
- Estudio TORCH (COPD): habría aumento en el reporte de neumonías
- Estudios observacionales: no aumento en TBC
- Algunos casos de varicela severa diseminada con FP

# Efectos en la Piel

- Adelgazamiento, lesiones purpúricas, hematomas
- ICS a altas dosis, mayor edad , duración del tratamiento y sexo femenino parecerían factores de riesgo
- Efecto con OCS a largo plazo (factores confusores)
- No hay estudios en niños

# Efectos en la faringe-laringe

- Dolor de garganta (+ fcte con MDI )
- Tos al inhalar la medicación (a veces c/ reflejo de broncoconstricción)
- Voz débil, voz ronca, disfonía (HFA < CFC) (DPI < MDI)
- Candidiasis (< con espaciadores)



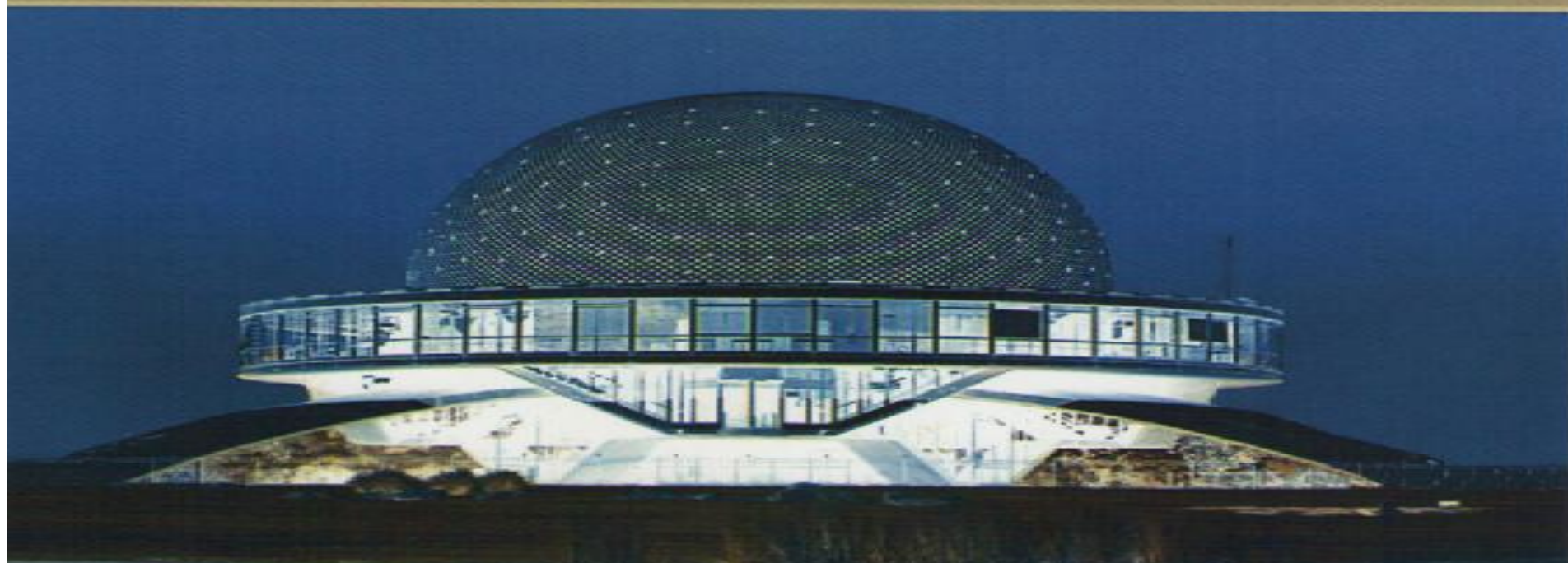
# ICS: Algunas recomendaciones

- Seleccionar el ICS mas seguro
- Utilizar la menor dosis efectiva
- Enjuagar la boca luego de la administración
- Utilizar espaciadores o aerocámara
- Buscar disminuir la dosis cuando se alcance el control
- Si el control es pobre: verificar adherencia, técnica, comorbilidades, tabaquismo pasivo y alergenos
- De ser necesario, adicionar otra droga en lugar de duplicar la dosis del esteroide
- En niños que reciben esteroides tópicos por más de una vía debería monitorearse periódicamente el cortisol plasmático matutino y su crecimiento



# XXXVI CONGRESO ANUAL AAAeIC

15, 16 y 17 de Agosto de 2013 - Hotel Panamericano Buenos Aires



Una ventana abierta al conocimiento.

PRIMER ANUNCIO

PRIMER ANUNCIO

Informes:  
Asociación Argentina de Alergia e Inmunología Clínica  
Moreno 909 - Ciudad de Buenos Aires (C1091AAS)  
Tel/Fax: (+54 11) 4334 7680 / 4331 7356  
[www.alergia.org.ar/congreso](http://www.alergia.org.ar/congreso) • [secretaria@aaaEIC.org.ar](mailto:secretaria@aaaEIC.org.ar)

  
PANAMERICANO  
BUENOS AIRES

 ALERGI  
ASMAe  
INMUNOLOGÍA

**AAAeIC**  
Asociación Argentina de  
Alergia e Inmunología Clínica



- Muchas gracias!!!!!!!!!!!!!!



# Terapia combinada

- La terapia combinada disminuye las exacerbaciones y mejora las medidas de control en asma.<sup>1</sup>
- La terapia combinada protege contra el asma inducida por ejercicio.<sup>1</sup>
- Evidencia de mejoría en la adherencia.<sup>2</sup>

1. GINA 2008. [www.ginasthma.com](http://www.ginasthma.com)

2. Sovani et al. *British Journal of General Practice* 2008; 58: 37–43.

# Efectos funcionales de los ICS

- Una dosis única inhalada antes del ejercicio no previenen la BC.
- Una única dosis alta inhalada disminuye la reactividad por metacolina por 6 horas.
- Su uso regular es efectivo para reducir la respuesta bronquial a estímulos directos e indirectos y disminuye la reactividad en AIE
- ICS tienen efecto inmediato insignificante o nulo en el calibre de las vías respiratorias de los pacientes asmáticos con función pulmonar normal o con obstrucción de las vías respiratorias.

*Gibson PG, Salos N, Fakes K. Acute anti-inflammatory effects of inhaled budesonide in asthma: a randomized controlled trial. Am J Respir Crit Care Med 2001;163:32–36.*

*Barnes PJ. Effects of corticosteroids on airway hyperresponsiveness. Am Rev Respir Dis 1990;141:S70–S76.*

*Waalkens HJ, Van Essen-Zandvliet EEM, Gerritsen J, Duiverman EJ, Kerrebijn KF, Knol K, and the Dutch CNSLD Study Group. The effect of an inhaled corticosteroid (budesonide) on exercise-induced asthma in children. Eur Respir J 1993;6:652–656.*

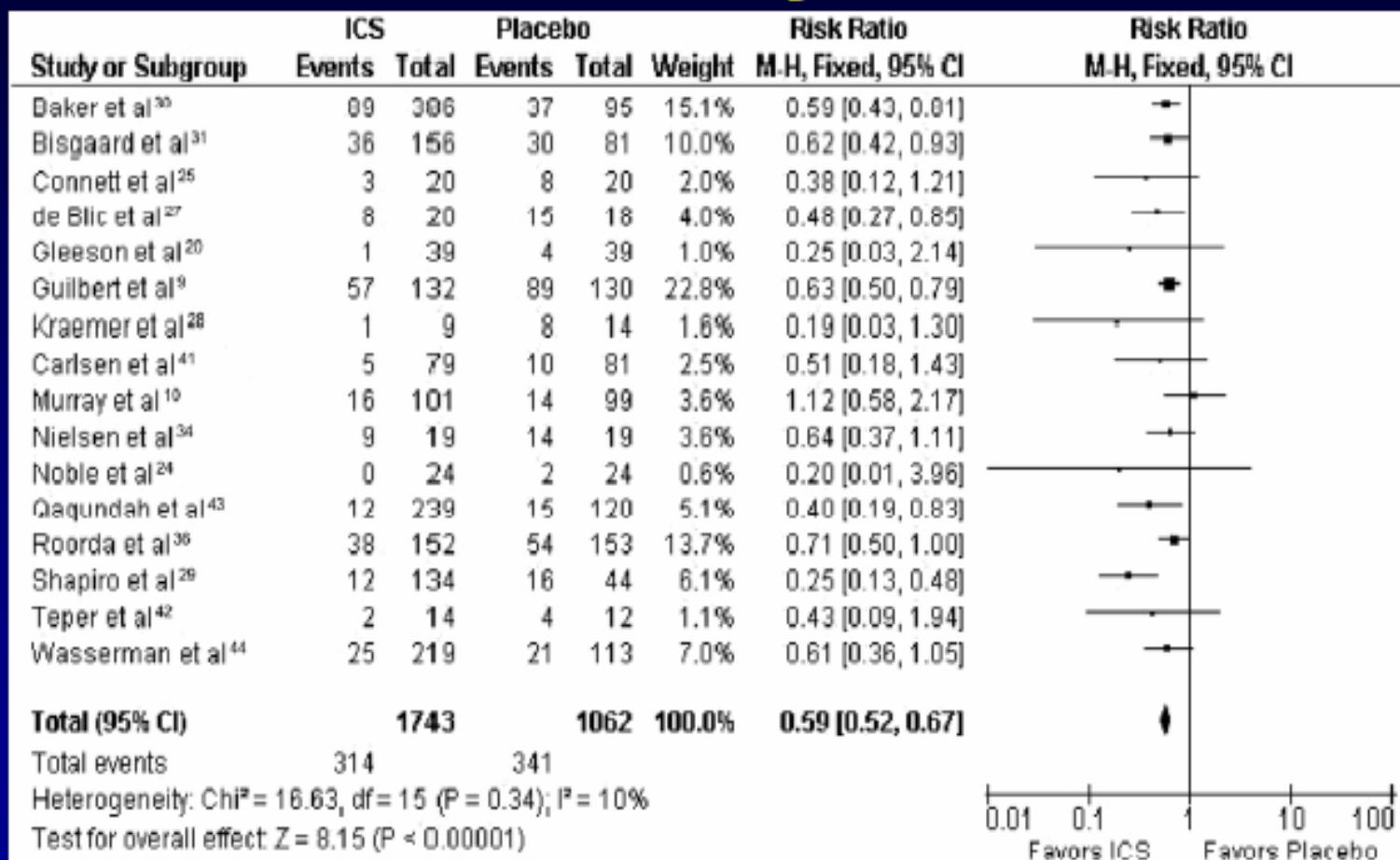
*Ramsdell JW, Berry CC, Clausen JL. The immediate effects of cortisol on pulmonary function in normals and asthmatics. J Allergy Clin Immunol 1983;72:69–74.*

*Ellul-Micallef R. The acute effects of corticosteroids in bronchial asthma. Eur J Respir Dis 1982;63:118–122.*

# Desde la Farmacocinética y la Farmacodinamia de los CS Inhalados

- Todos actúan a través del receptor GC.
- Se pueden obtener los mismos efectos clínicos con todos los ICS pero con diferentes dosis.
- La dosis isoterapéutica varía.
- A dosis isoterapéuticas, los efectos secundarios varían con cada ICS.

# ICS in Infants and Preschoolers with Recurrent Wheezing and Asthma- Metanalysis



Castro-Rodriguez, J. A. et al. Pediatrics 2009;123:e519-e525

## The use of inhaled corticosteroids in the wheezy under 5-year-old child

B R Davies,<sup>1</sup> W D Carroll<sup>2</sup> *Arch Dis Child Educ Pract Ed* 2011;**96**:61–66.

**Table 2** Dose comparisons of inhaled corticosteroids in order of increasing lipophilicity

Drug	Low daily dose (µg)*	Medium daily dose (µg)†	High daily dose (µg)‡
Budesonide	200	200–400	>400
Beclometasone dipropionate	100	200–400‡	>400
Fluticasone§	100	100–200	>200
Mometasone furoate¶	200	200–400	>400
Ciclesonide¶	80	80–160	>160

\*Low daily doses recommended by GINA as those doses not associated with clinically adverse effects in trial evidence.

†Consensus doses for older children or adults.

‡Note differing potency of non-CFC propellant formulations QVAR and Clenil Modulite.

§Fluticasone is not licensed in children <4 years.

¶Mometasone furoate and ciclesonide are not currently licensed for children <12 years in the UK.

# Biodisponibilidad Oral de los CS

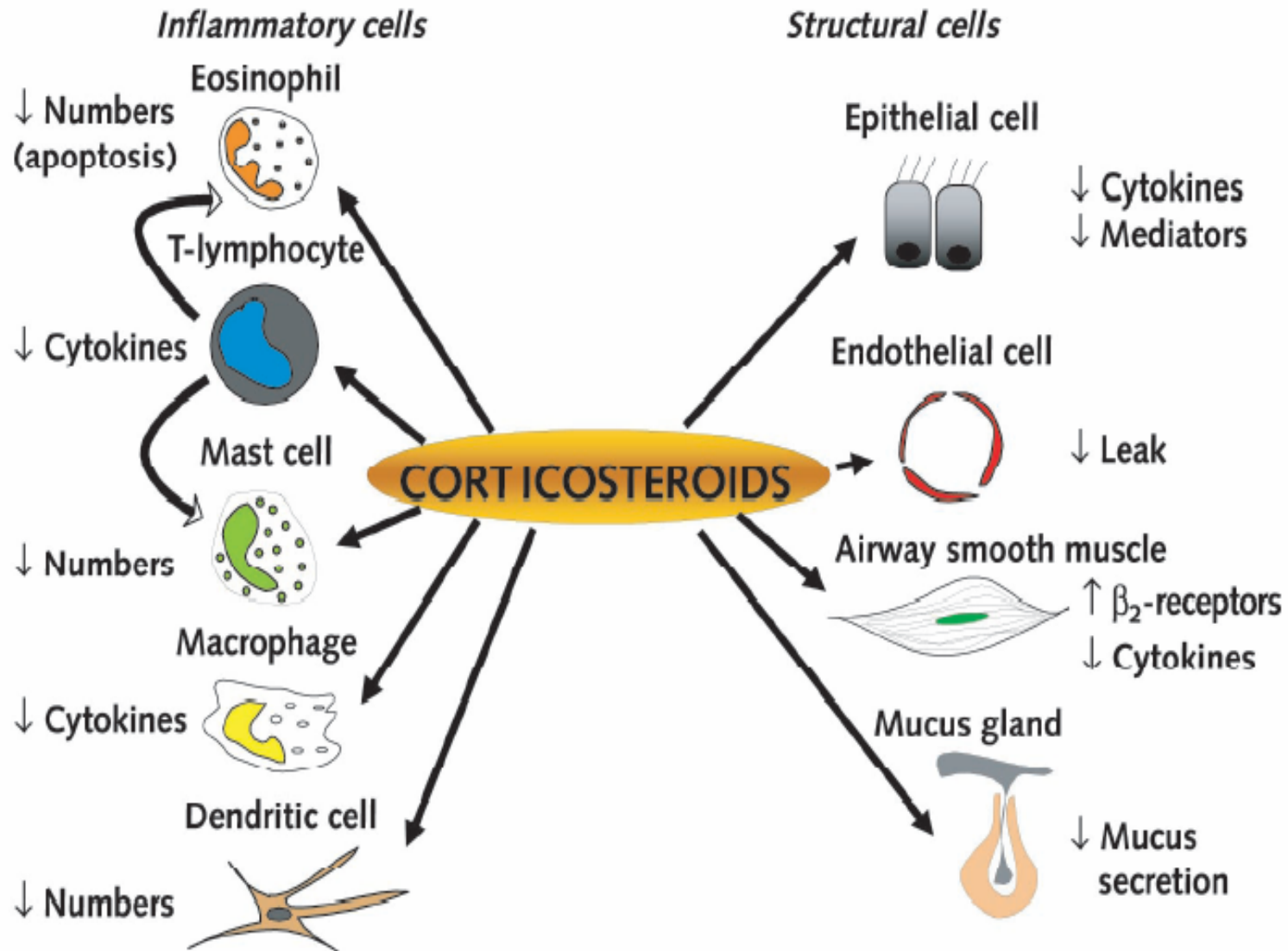
## CCS orales

Prednisolona	
Metylprednisolona	>80%
Dexametasona	

## CCS inhalados

17-Beclometasona	26%
Triamcinolona	23%
Budesonida	11%
Flunisolide	7%
Fluticasona	
Mometasona	<1%
des-Ciclesonida	

# Efectos Celulares de los Corticoides





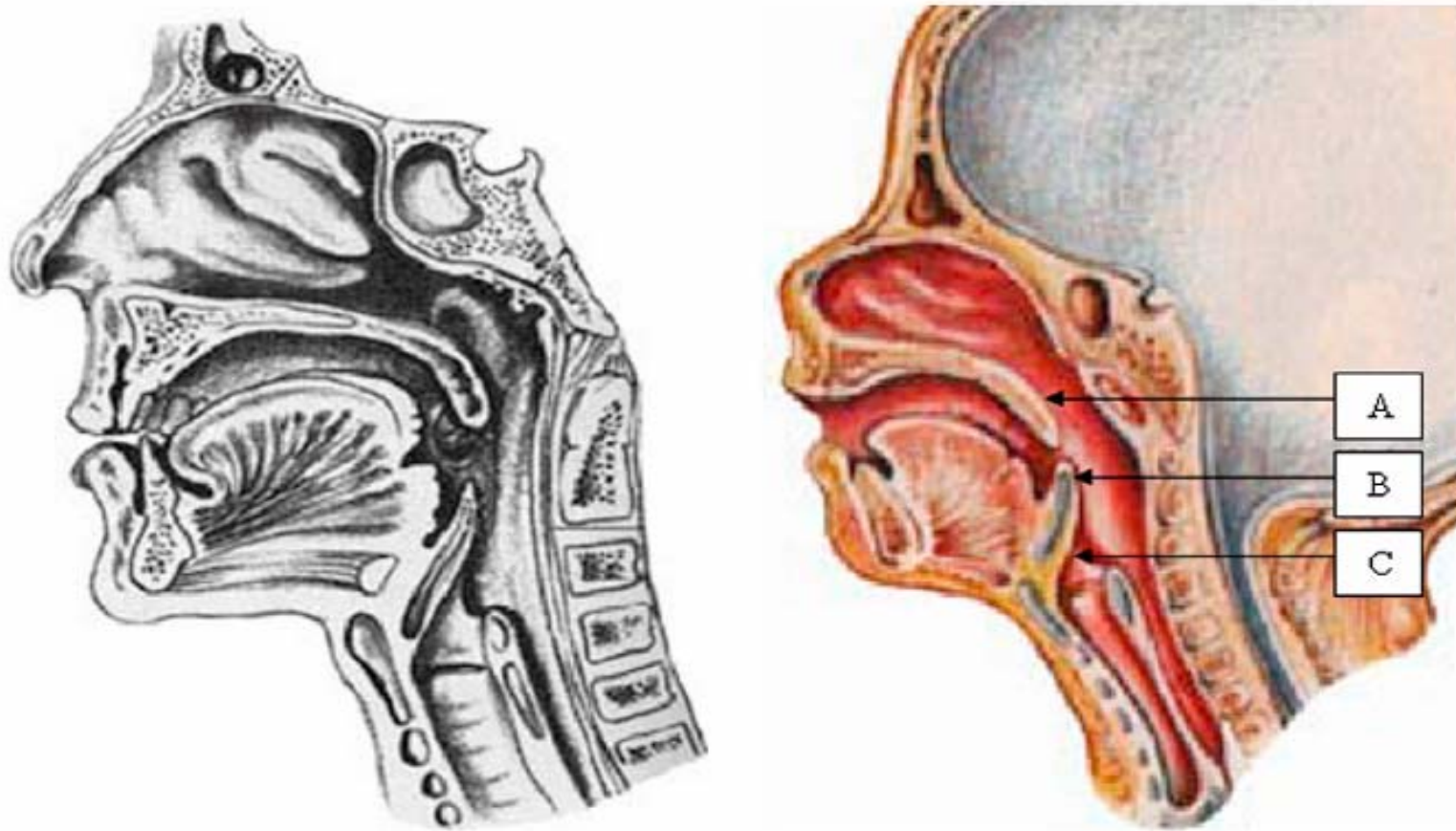
# Efectos funcionales de los corticoides

- En dosis única: (-) la fase tardía de la respuesta alérgica pero no la inmediata.
- Su uso prolongado puede (-) la respuesta temprana a la provocación con alérgenos

*Burge PS. The effects of corticosteroids on the immediate asthmatic reaction. Eur J Respir Dis 1982;63:163–166.*

*Dahl R, Johansson SA. Importance of duration of treatment with inhaled budesonide on the immediate and late bronchial reaction. Eur J Respir Dis 1982;63:167–175.*

# Causas anatómicas



**FIG 1.** The upper airway of adults (*left*) compared with that of infants (*right*): *A*, pharynx and supraglottic—less rigid; *B*, epiglottis—narrow, floppy, and closer to the palate; *C*, larynx—higher and very close to the base of the tongue.

Estas diferencias anatómicas podrían explicar en parte la preferencia de los lactantes por respirar por la nariz y la dificultad de administrar aerosoles terapéuticos que lleguen a la VAI

# MDI y aerocámaras






- Superar las dificultades de coordinación en pequeños.
- Extender la distancia entre el MDI y la boca y permitir que las partículas con poco o ningún beneficio terapéutico se desaceleren y se depositen en el espaciador
- Reducir el impacto inercial de partículas en la vía aérea alta
- Cada aerocámara tiene un comportamiento especial
- Debe adaptarse a la nariz y la boca del niño para que tome aire dentro de la cámara y no del medioambiente

## TABLE 3. PRESCHOOL WHEEZE

---

Recommendations (all new in the last 10 yr)

---

- OCS should be administered in preschool children with acute wheezing only when they are severely ill in the hospital by specialists; they are not a community medication.
  -  ● Intermittent use of high-dose ICS for acute wheeze is not generally recommended. High-dose ICS may be tried on an individual basis, particularly in children receiving multiple courses of OCS
  -  ● Regular treatment with ICS is not effective to prevent episodic viral wheeze.
  -  ● Regular treatment with ICS may be at least partially effective in the prevention of multiple-trigger wheeze.
- 



*Definition of abbreviations:* ICS = inhaled corticosteroids; OCS = oral corticosteroids.

## TABLE 4. BRONCHIOLITIS

---

Recommendations (no relevant updates over the last 10 yr)

---

- SCS should not be used routinely in the management of bronchiolitis but may be used in severely ill or mechanically ventilated patients.
  -  ● ICS are not effective in modifying the acute course of bronchiolitis.
  -  ● SCS and ICS administered in the acute phase of bronchiolitis do not prevent recurrent wheezing.
- 

*Definition of abbreviations:* ICS = inhaled corticosteroids; SCS = systemic corticosteroids.

## TABLE 5. CROUP

---

### What's new

---

- There are no substantial differences in efficacy between oral and intramuscular SCS.

- ➔ ● Adding ICS to SCS does not offer advantages.

### Recommendations

- Any child with moderate to severe croup should receive CS at home or in the hospital setting.

- A single dose of CS is effective.

- ➔ ● There are no substantial differences in efficacy between SCS and ICS.

- Recommended dosage is 0.15–0.30 mg/kg (oral or intramuscular) for dexamethasone, and 2 mg (nebulization) for budesonide.

- ➔ ● SCS may be preferable to ICS because they are easier to administer and cheaper.

## TABLE 6. BRONCHOPULMONARY DYSPLASIA

---

Recommendations (all new over the last 10 yr)

---

- Early dexamethasone treatment cannot be recommended to prevent BPD.
  - Late dexamethasone treatment should be reserved to infants who cannot be weaned from mechanical ventilation.
  - ➔ ● ICS cannot be recommended for the prevention or treatment of BPD.
- 

*Definition of abbreviations:* BPD = bronchopulmonary dysplasia; ICS = inhaled corticosteroids.

## TABLE 7. CYSTIC FIBROSIS

---

### What's new

---

- A short course of high-dose intravenous methylprednisolone may be an efficient and safe treatment for uncontrolled pulmonary exacerbations.

### Recommendations

- Long-term use of OCS is not routinely recommended
- ICS are not recommended in patients with cystic fibrosis who do not have asthma

---

*Definition of abbreviations:* ICS = inhaled corticosteroids; OCS = oral corticosteroids.



*CLIN PEDIATR published online 5 October 2012*

Richard H. Schwartz, Otilia Neacsu, David P. Ascher and Oral Alpan

## **Moderate Dose Inhaled Corticosteroid- Induced Symptomatic Adrenal Suppression: Case Report and Review of the Literature**

**Table 3.** When to Consider Laboratory Assessment for Adrenocortical Suppression

---

1. The dose of fluticasone is at least twice the recommended dose of 0.2 mg (200 µg) per day, for 3 continuous months or more
  2. Has multiple respiratory infections (bronchitis, acute paranasal sinusitis, clinical pneumonia), requiring many office visits to a physician/nurse practitioner
  3. Difficulty fighting such infections so that he or she usually requires more than 3 or 4 days to improve
  4. Chronic complaints of poor endurance, stamina, or documented fatigue or weakness
  5. Diminished body surface area for age
  6. Growth suppression (nonspecific sign of chronic adrenal suppression)
  7. Serious injury
  8. Nontrivial infection, pneumonia, and influenza virus infection, or deep abscess—or has undergone major surgery or has other conditions where insufficiency of cortisol can cause adrenal crisis
  9. Symptomatic hypoglycemia
  10. Gastroenteritis with dehydration
  11. Heat stress
  12. Chronic nausea and or vomiting
-

# ICS y VIT D

- En el estudio CAMP se vió a lo largo de 4 años que pacientes con deficiencia de vitamina D y ICS tenían 1.7 veces más riesgo de tener una exacerbación severa de asma comparados con los que tenían niveles adecuados de Vit D y recibían ICS.

*Brehm JM, Celedon JC, Soto-Quiros ME, Avila L, Hunninghake GM, Forno E, et al. Serum vitamin D levels and markers of severity of childhood asthma in Costa Rica. Am J Respir Crit Care Med 2009;179:765-71.*

# Catarata y Glaucoma

- Máspero JF, FF niños de 2 a 11 años: No glaucoma. 1 caso de catarata con 55mcg, 2 con placebo.  
Otolaryngol Head Neck Surg. 2008 Jan;138(1):30-7.
- Ratner PH., MF 100 vs. BDP 168, 6-11a. No catarata y no aumento de presión ocular (si 1 niño con BDP)  
Int J Pediatr Otorhinolaryngol may 2009
- Ozkaya E.et al. Lack of Ocular Side Effects After 2 Years of Topical Steroids for Allergic Rhinitis..  
J.Pediatr Ophthalmol Strabismus. Oct 2010 BUD 100 mcg. x 2 años ( intermitente ) (8-15 a)