

# *Control del Asma: Una Realidad Posible?*

**7° Congreso Argentino de Neumonología Pediátrica**

18 - 20 de noviembre de 2015. Mar del Plata, Argentina



**Alejandro Teper, Médico**  
Centro Respiratorio "Dr. A. Álvarez"  
Hospital de Niños "R. Gutiérrez"  
[ateper@gmail.com](mailto:ateper@gmail.com)



**LUNG DISEASE WEEK AT THE ATS**  
*Asthma*

**Asthma Week**

- [General Information About Asthma](#)
- [Information for Patients](#)
- [Information for Experts](#)
- [Webinar](#)

**Welcome Message**

*El asma es una enfermedad inflamatoria crónica de los pulmones que afecta a niños y adultos durante toda la vida. Los datos recientes del Centro para el Control de Enfermedades indica que, en los **Estados Unidos, 7,1 millones de niños y 18,9 millones de adultos** tienen actualmente asma, por lo que es una de las enfermedades crónicas más prevalentes. Ante esto, **una de cada 12 personas sufre de asma**, lo que afecta de manera significativa la vida de los pacientes y los costos de los EE.UU. Aproximadamente se aportan **56.000 millones de dólares cada año en gastos médicos, ausentismo escolar, laboral y muertes tempranas**. Además, **a pesar de los importantes avances en la atención clínica de los pacientes con asma, su número sigue aumentando cada año.***



**Greg P. Downey, MD**  
 Chair, ATS Assembly on Allergy, Immunology and Inflammation  
 Member, ATS Board of Directors



**Charlotte Collins, JD**  
 Vice President, Policy and Program  
 Asthma and Allergy Foundation of America  
 Member, ATS Public Advisory Roundtable

# El asma en los niños – un tema sanitario mundial

- El asma es un problema médico mundial, con prevalencia creciente en la mayoría de los países, especialmente en los niños<sup>1</sup>.
  - El asma infantil se ha incrementado más de dos veces en los últimos 20 años<sup>2</sup>.
  - Representa el 60% de todas las consultas pediátricas<sup>3</sup>.
- En los últimos 40 años se observó un agudo aumento de la prevalencia, morbilidad, mortalidad y carga económica, asociadas con el asma en todo el mundo, particularmente en la población pediátrica<sup>3</sup>.

1. Global Initiative for Asthma (GINA): Global strategy for asthma management and prevention. Revised Edition 2007.

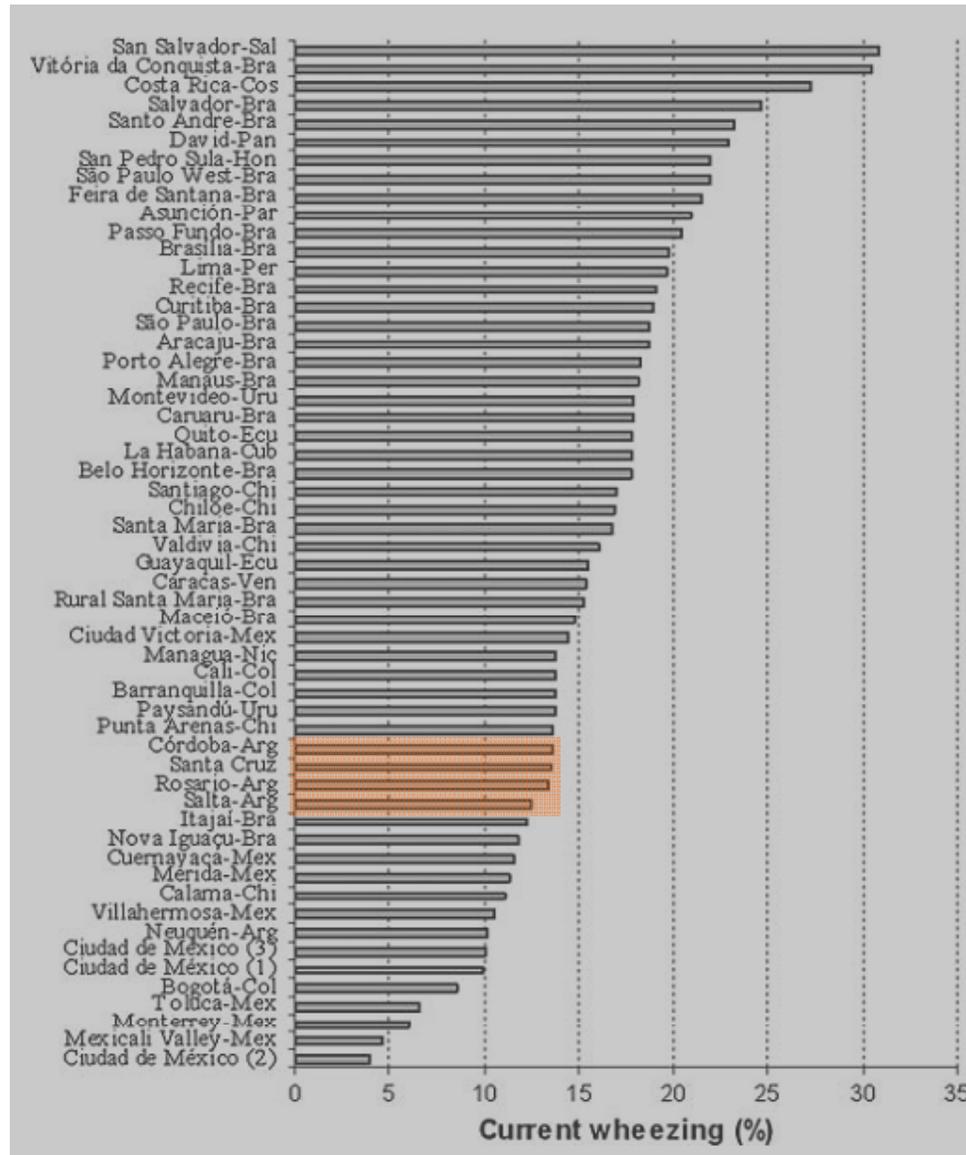
2. European Lung White Book.

3. Braman SS. *Chest* 2006; 130: 4S–12S.

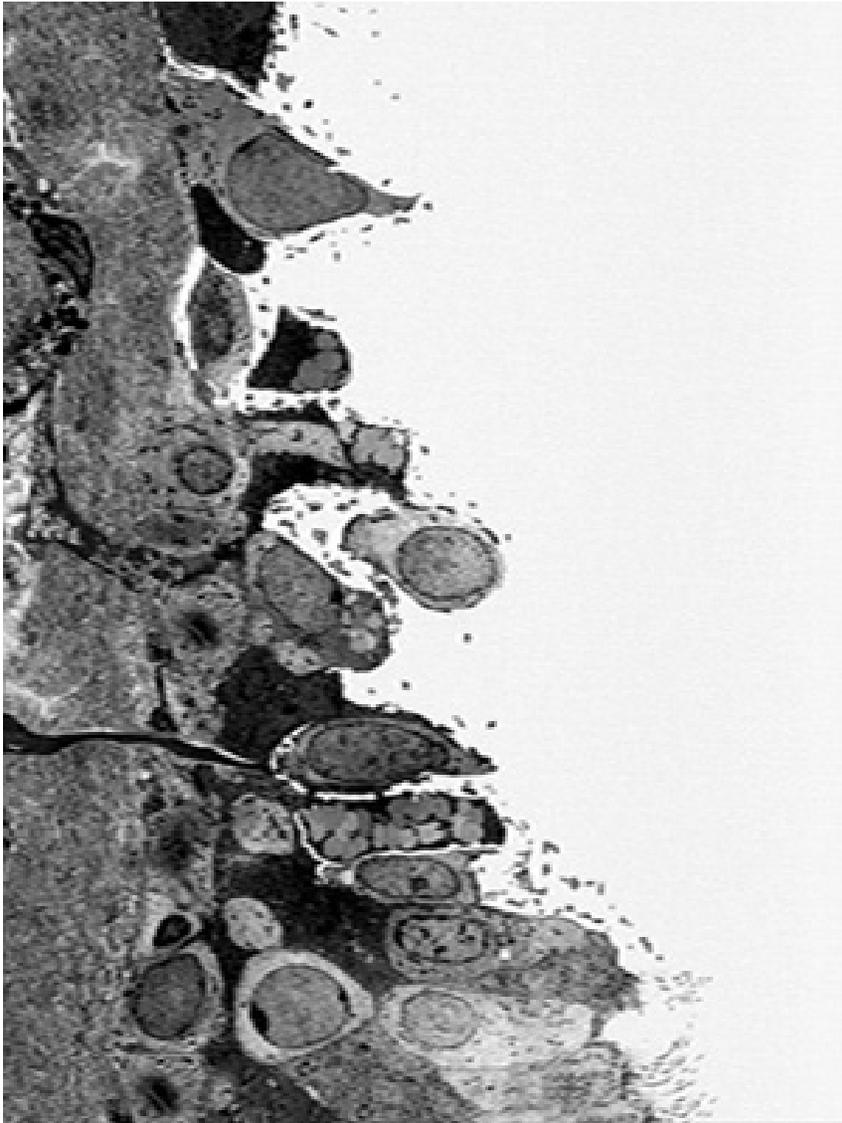
# Asma en Latinoamérica: Un Desafío de la Salud Pública

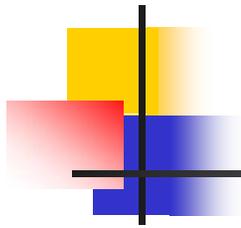
Country (centres)	ISAAC Phase I (13–14 year olds)		ISAAC Phase II (8–12 year olds)		ISAAC Phase III (13–14 year olds)	
	<i>N</i>	Wheeze (12 months) (%)	<i>N</i>	Wheeze (12 months) (%)	<i>N</i>	Wheeze (12 months) (%)
Argentina						
Buenos Aires	2996	9.9	–	–	–	–
Cordoba	–	–	–	–	3445	13.6 (+0.48)
Rosario	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



## Asma Persistente: Inflamación de la Vía Aérea

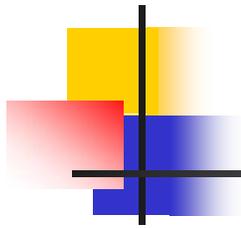




# Uso de CI en Niños

---

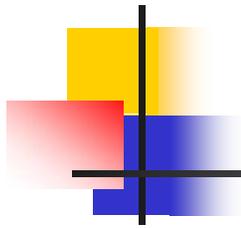
- Los CI son el tratamiento mas efectivo en la mayoría de los pacientes
- Los CI reducen la mortalidad y los eventos adversos causados por la enfermedad
- Los CI son seguros para el tratamiento del asma pediátrica
- Las dosis que controlan la enfermedad en la mayoría de los pacientes no evidencian efectos adversos a largo plazo
- La mayor parte de los efectos sistémicos hallados en estudios de corto plazo no tienen relevancia clínica a largo plazo



# Efectos adversos del Asma

---

- **El Asma mata:** 18 niños por año en Victoria, Australia
- **El Asma produce hospitalizaciones:** 3 -10 por año por cada 1000 niños
- **El Asma produce exacerbaciones:** 4 - 50% por año, según la definición

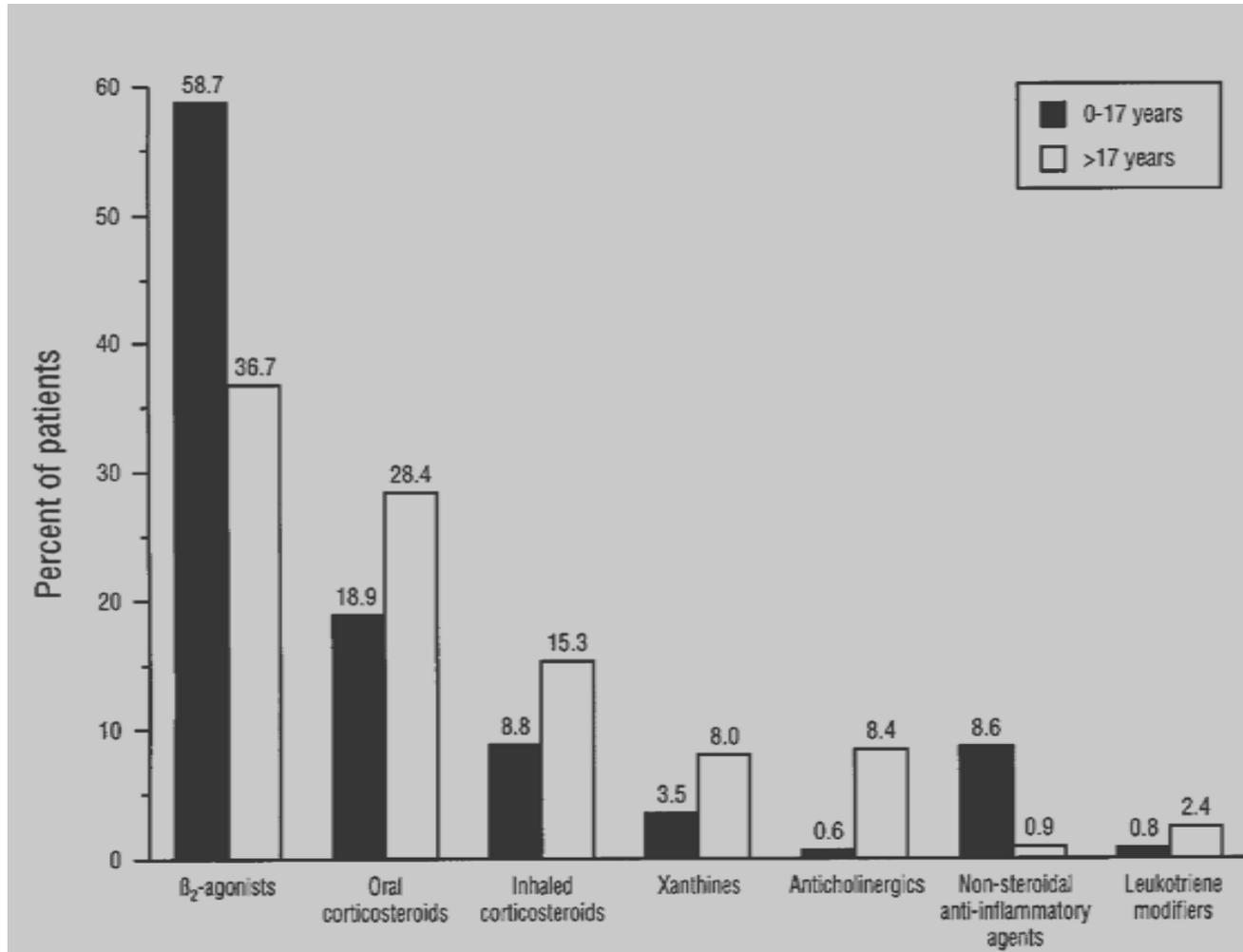


# Uso de CI en Niños

---

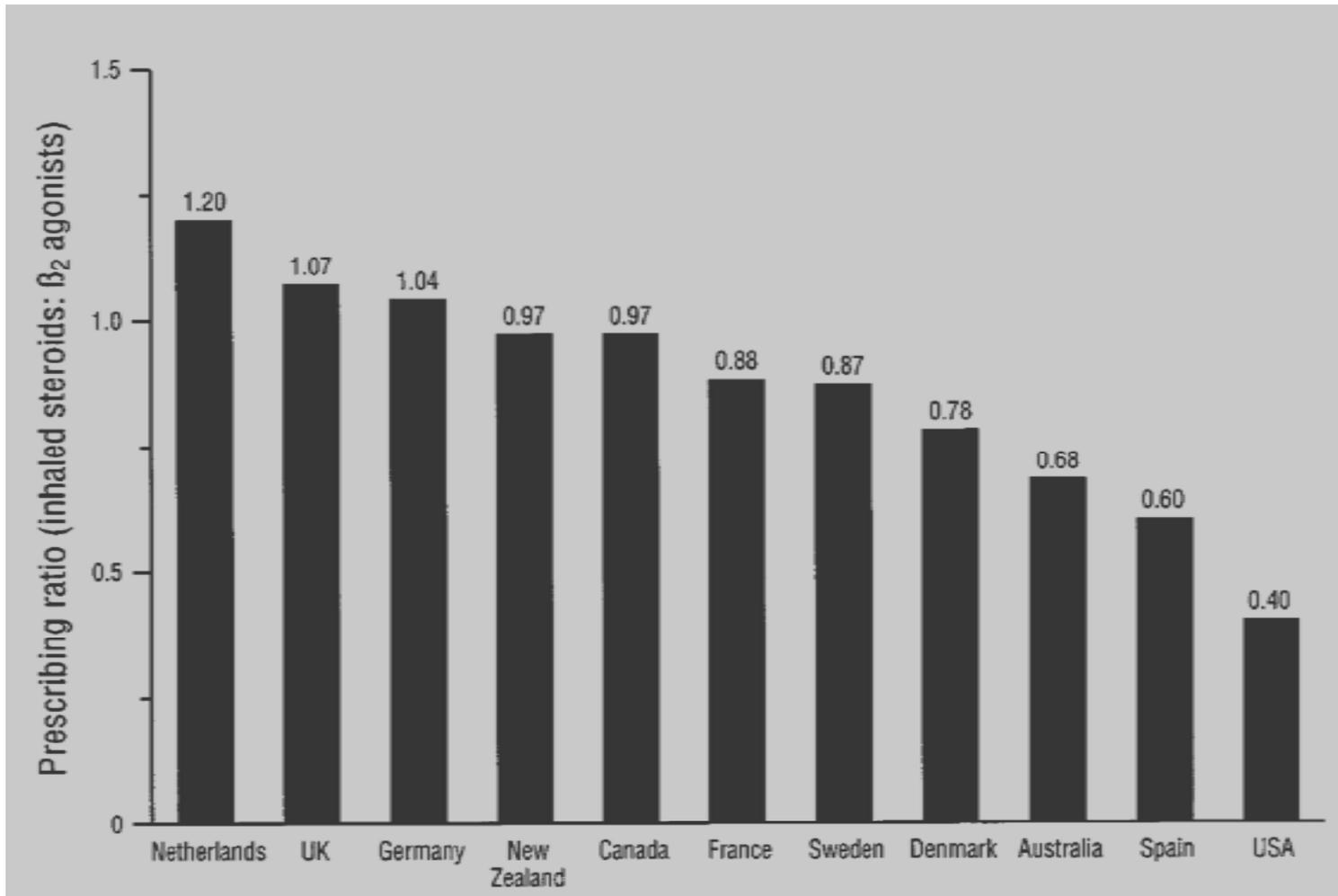
- Los CI son el tratamiento mas efectivo en la mayoría de los pacientes
- Los CI reducen la mortalidad y los eventos adversos causados por la enfermedad
- Los CI son seguros para el tratamiento del asma pediátrica
- Las dosis que controlan la enfermedad en la mayoría de los pacientes no evidencian efectos adversos a largo plazo
- La mayor parte de los efectos sistémicos hallados en estudios de corto plazo no tienen relevancia clínica a largo plazo

# Uso de Medicación Antiasmática en USA

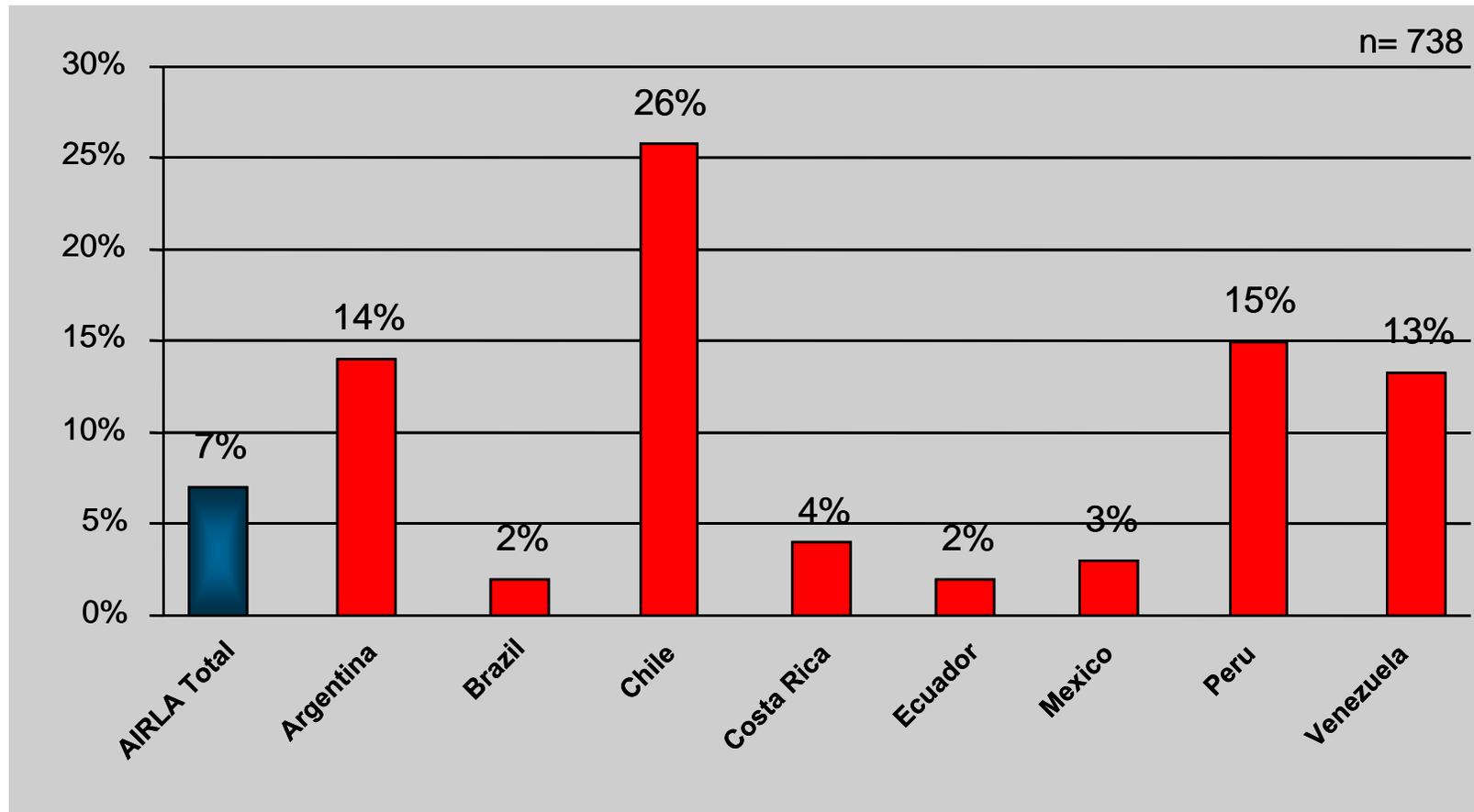


# Uso de Medicación Antiasmática en Europa, Oceanía y USA

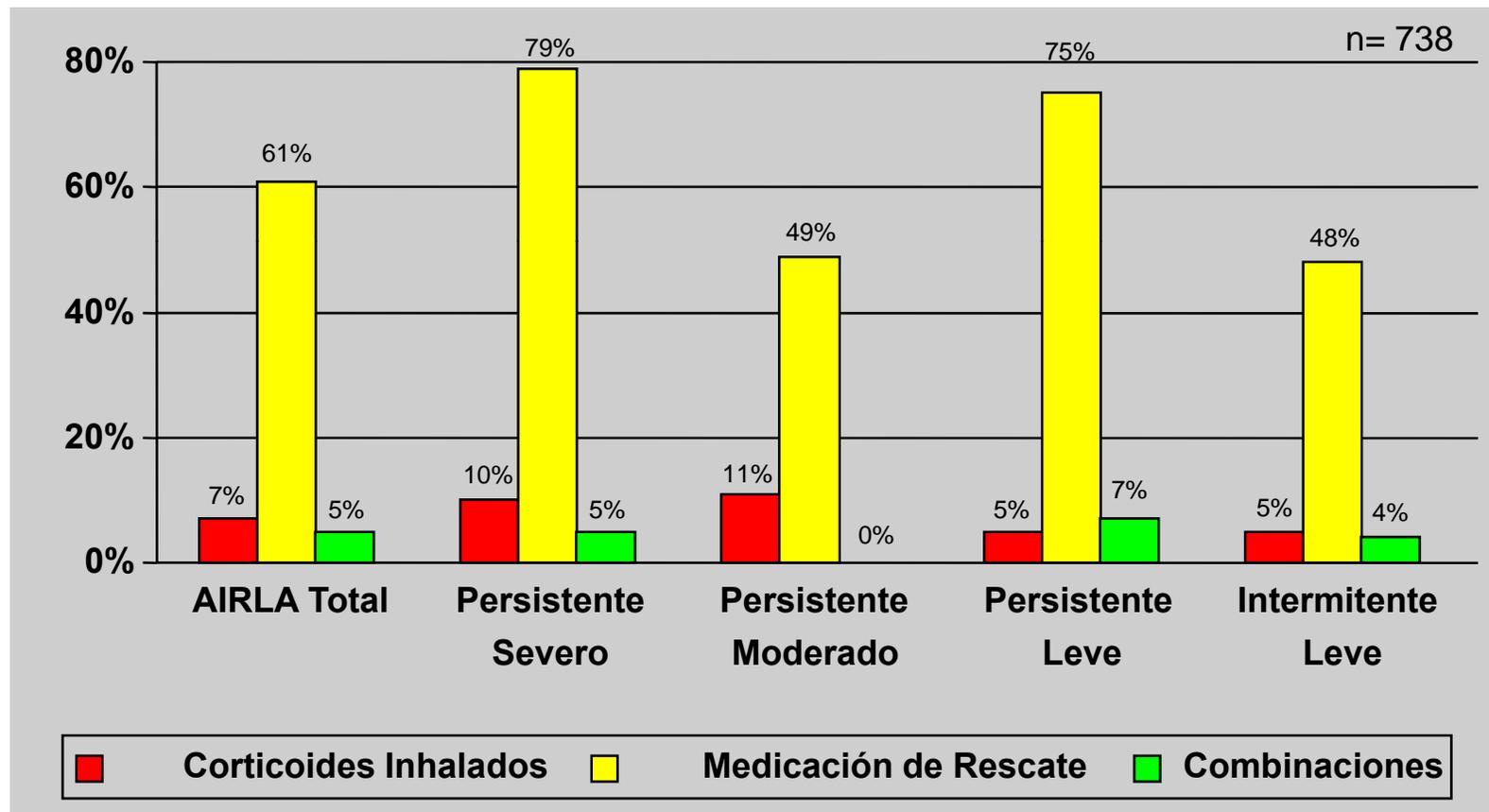
## Coeficiente CI:BD

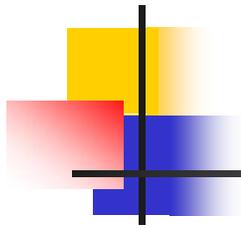


# Reporte sobre el uso activo de CI en Niños con Asma en Latino-América



## Medicamentos utilizados para tratar el asma según un Índice de severidad de síntomas

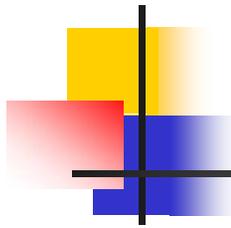




# Guías GINA y del NIH

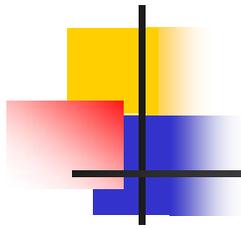
---

- La clasificación según *Niveles de Severidad* se recomienda para iniciar el tratamiento
- La evaluación según *Niveles de Control* se utiliza para el seguimiento y ajuste de la medicación



# Clasificación del Asma según Niveles de Severidad

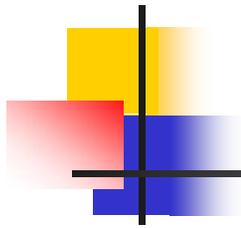
<b>Intermitente</b>
Síntomas <1 vez por semana Exacerbaciones leves Síntomas nocturnos no menos a 2 veces por mes VEF <sub>1</sub> PEF ≥ 80% y una variabilidad < 20%
<b>Persistente leve</b>
Síntomas > 1 vez por semana pero < 1 vez por día Exacerbaciones pueden afectar actividad y sueño Síntomas nocturnos > 2 veces al mes VEF <sub>1</sub> PEF ≥ 80% y una variabilidad < 20%- 30%
<b>Persistente moderado</b>
Síntomas diarios Exacerbaciones pueden afectar actividad y sueño Síntomas nocturnos > 1 vez por semana VEF <sub>1</sub> PEF entre 60 - 80% y una variabilidad > 30%
<b>Persistente severo</b>
Síntomas diarios Exacerbaciones frecuentes Síntomas nocturnos frecuentes Limitación de la actividad y el sueño VEF <sub>1</sub> PEF ≤ 60 % y una variabilidad > 30%



# Guías GINA y del NIH

---

- La clasificación según *Niveles de Severidad* se recomienda para iniciar el tratamiento
- La evaluación según *Niveles de Control* se utiliza para el seguimiento y ajuste de la medicación

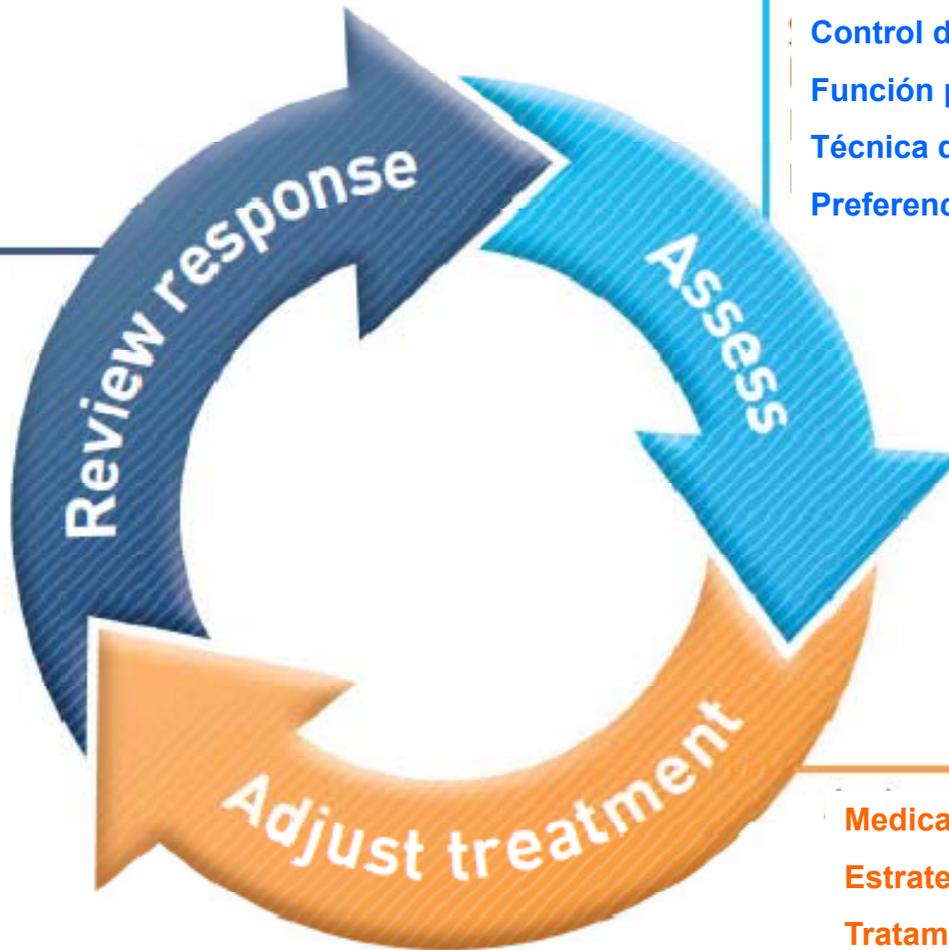


## Niveles de Control del Asma (GINA 2006)

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

# GINA: El Círculo del Tratamiento (2014)

Síntomas  
Exacerbaciones  
Efectos secundarios  
Satisfacción del paciente  
Función pulmonar



Diagnóstico

Control de síntomas y factores de riesgo

Función pulmonar

Técnica de uso del inhalador y adherencia

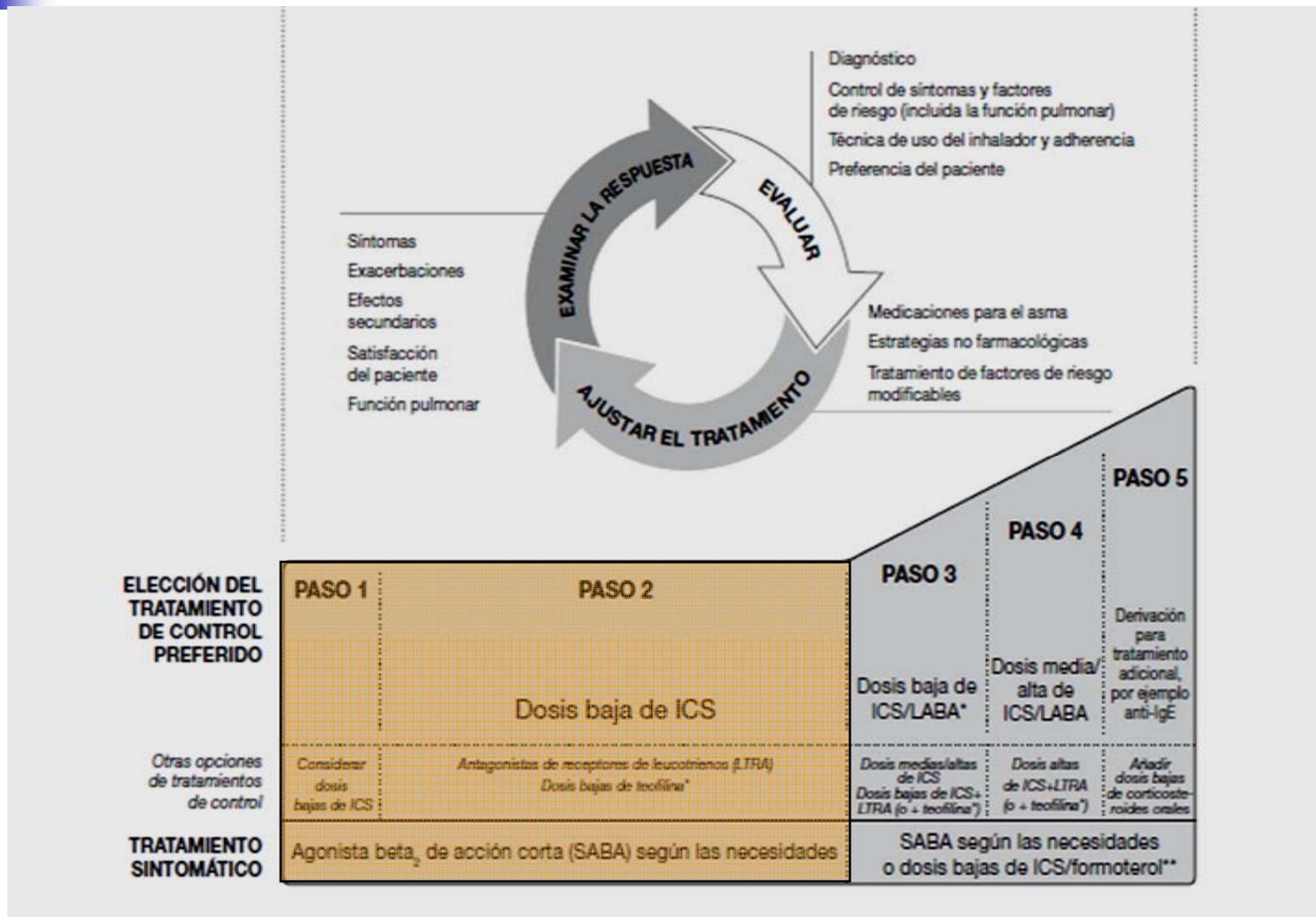
Preferencia del paciente

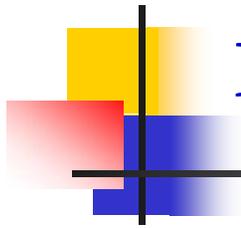
Medicamentos para el asma

Estrategias no farmacológicas

Tratamiento de factores de riesgo modificables

# Recomendaciones Terapéuticas, GINA 2014





# Recomendaciones Terapéuticas, GINA 2014

---

**NIVEL 2**

<b>Seleccionar uno</b>
CI (dosis baja)
Antileucotrienos

# CI: Dosis Diarias según Edad



Droga	Dosis Baja ( $\mu\text{g}$ )		Dosis Moderada ( $\mu\text{g}$ )		Dosis Alta ( $\mu\text{g}$ )	
	> 5a	Edad $\leq$ 5a	> 5a	Edad $\leq$ 5a	> 5a	Edad $\leq$ 5a
<b>Beclometasona</b>	200-500	100-200	>500-1000	>200-400	>1000	>400
<b>Budesonida</b>	200-600	100-200	600-1000	>200-400	>1000	>400
<b>Ciclesonida</b>	80 – 160	80-160	>160-320	>160-320	>320-1280	>320
<b>Flunisolide</b>	500-1000	500-750	>1000-2000	>750-1250	>2000	>1250
<b>Fluticasona</b>	100-250	100-200	>250-500	>200-500	>500	>500
<b>Mometasona</b>	200-400	100-200	>400-800	>200-400	>800-1200	>400
<b>Triamcinolona</b>	400-1000	400-800	>1000-2000	>800-1200	>2000	>1200



# CI: Dosis Diarias según Edad

Droga	Dosis Baja ( $\mu\text{g}$ )		Dosis Moderada ( $\mu\text{g}$ )		Dosis Alta ( $\mu\text{g}$ )	
	> 5a	Edad $\leq$ 5a	> 5a	Edad $\leq$ 5a	> 5a	Edad $\leq$ 5a
<b>Beclometasona</b>	200-500	100-200	>500-1000	>200-400	>1000	>400
<b>Budesonida</b>	200-600	100-200	600-1000	>200-400	>1000	>400
<b>Ciclesonida</b>	80 – 160	80-160	>160-320	>160-320	>320-1280	>320
<b>Flunisolide</b>	500-1000	500-750	>1000-2000	>750-1250	>2000	>1250
<b>Fluticasona</b>	100-250	100-200	>250-500	>200-500	>500	>500
<b>Mometasona</b>	200-400	100-200	>400-800	>200-400	>800-1200	>400
<b>Triamcinolona</b>	400-1000	400-800	>1000-2000	>800-1200	>2000	>1200

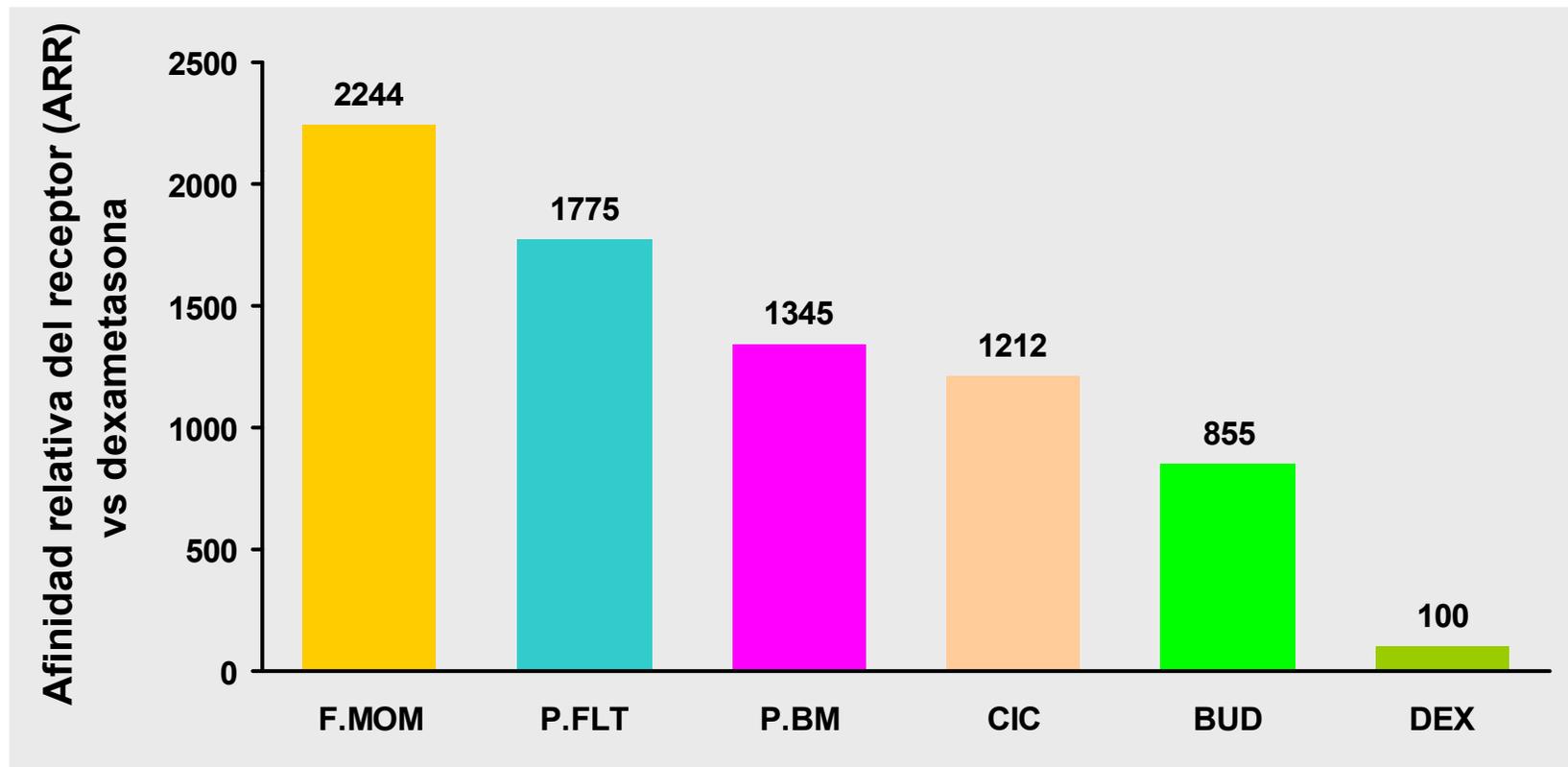
# CI: Dosis Diarias según Edad



Droga	Dosis Baja ( $\mu\text{g}$ )		Dosis Moderada ( $\mu\text{g}$ )		Dosis Alta ( $\mu\text{g}$ )	
	> 5a	Edad $\leq$ 5a	> 5a	Edad $\leq$ 5a	> 5a	Edad $\leq$ 5a
<b>Beclometasona</b>	200-500	100-200	>500-1000	>200-400	>1000	>400
<b>Budesonida</b>	200-600	100-200	600-1000	>200-400	>1000	>400
<b>Ciclesonida</b>	80 – 160	80-160	>160-320	>160-320	>320-1280	>320
<b>Flunisolide</b>	500-1000	500-750	>1000-2000	>750-1250	>2000	>1250
<b>Fluticasona</b>	100-250	100-200	>250-500	>200-500	>500	>500
<b>Mometasona</b>	200-400	100-200	>400-800	>200-400	>800-1200	>400
<b>Triamcinolona</b>	400-1000	400-800	>1000-2000	>800-1200	>2000	>1200

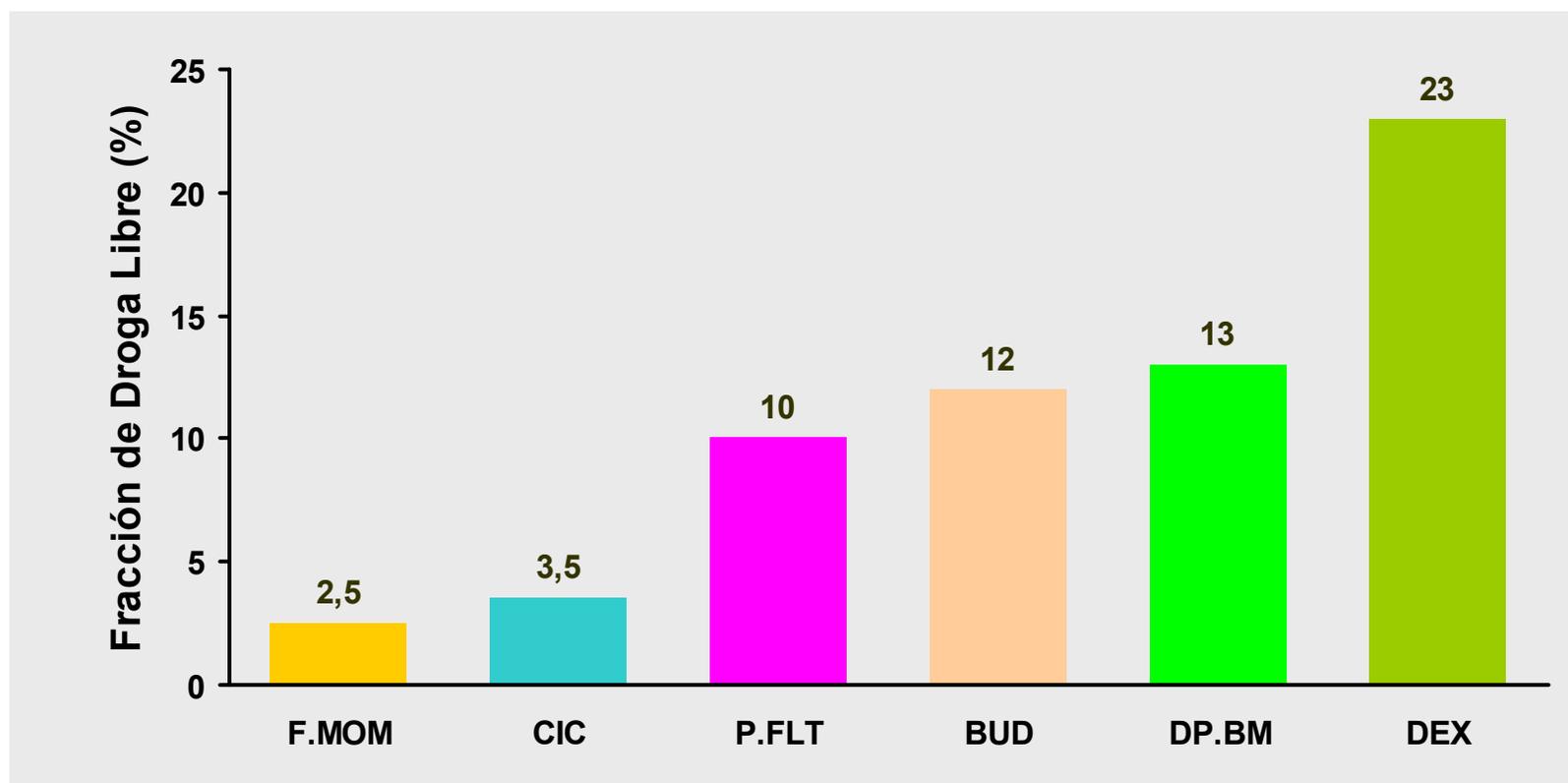
# Afinidad Relativa de Unión al Receptor

## Glucocorticoide de los CI



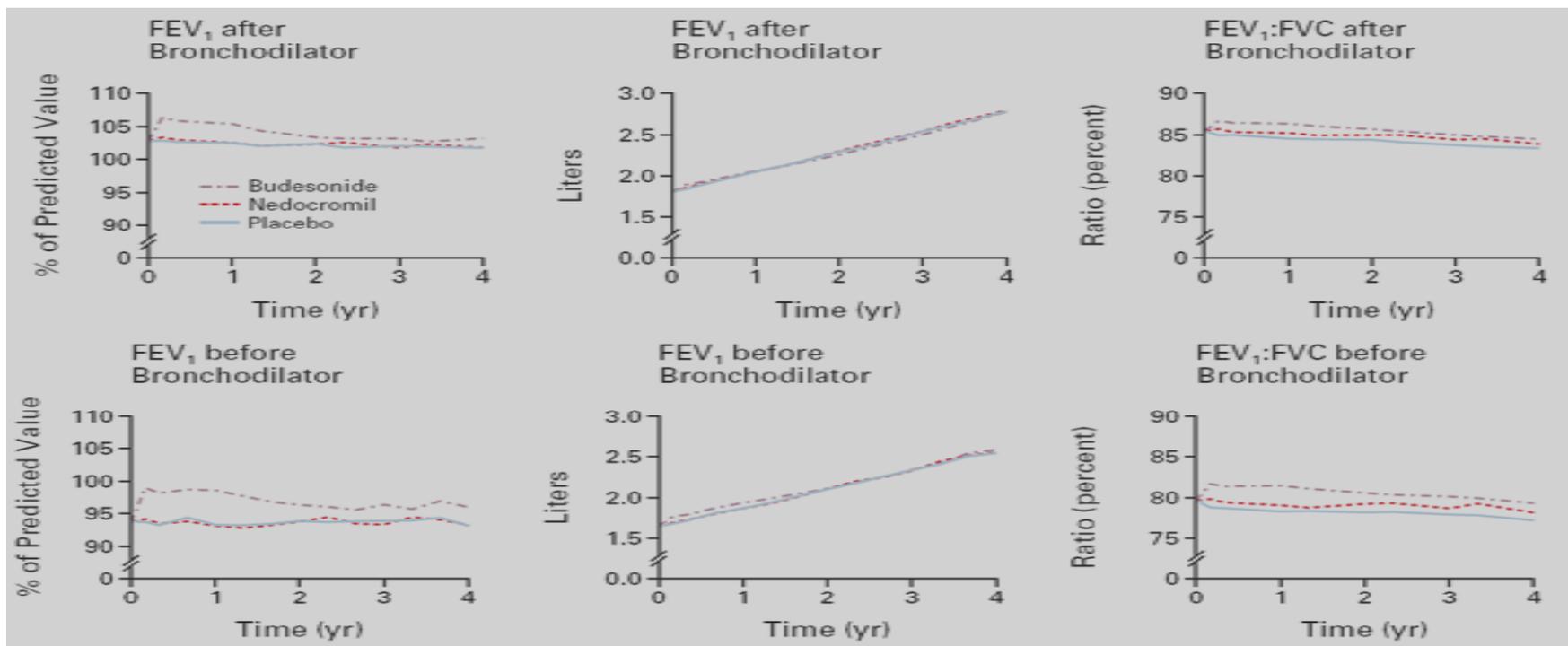
# Unión a la Proteína Transportadora

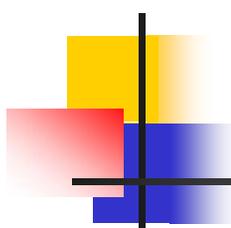
% Droga Libre



# Efectos a largo plazo de budesonida o nedocromilo en niños con asma

**Método:** 1041 niños (5 a 12 años) con asma leve o moderada, 311 fueron asignados para recibir BUD (200 mcg/día), 312 nedocromil (8 mg/día) y 418 placebo, dos veces por día. Todos fueron tratados durante 4 a 6 años.





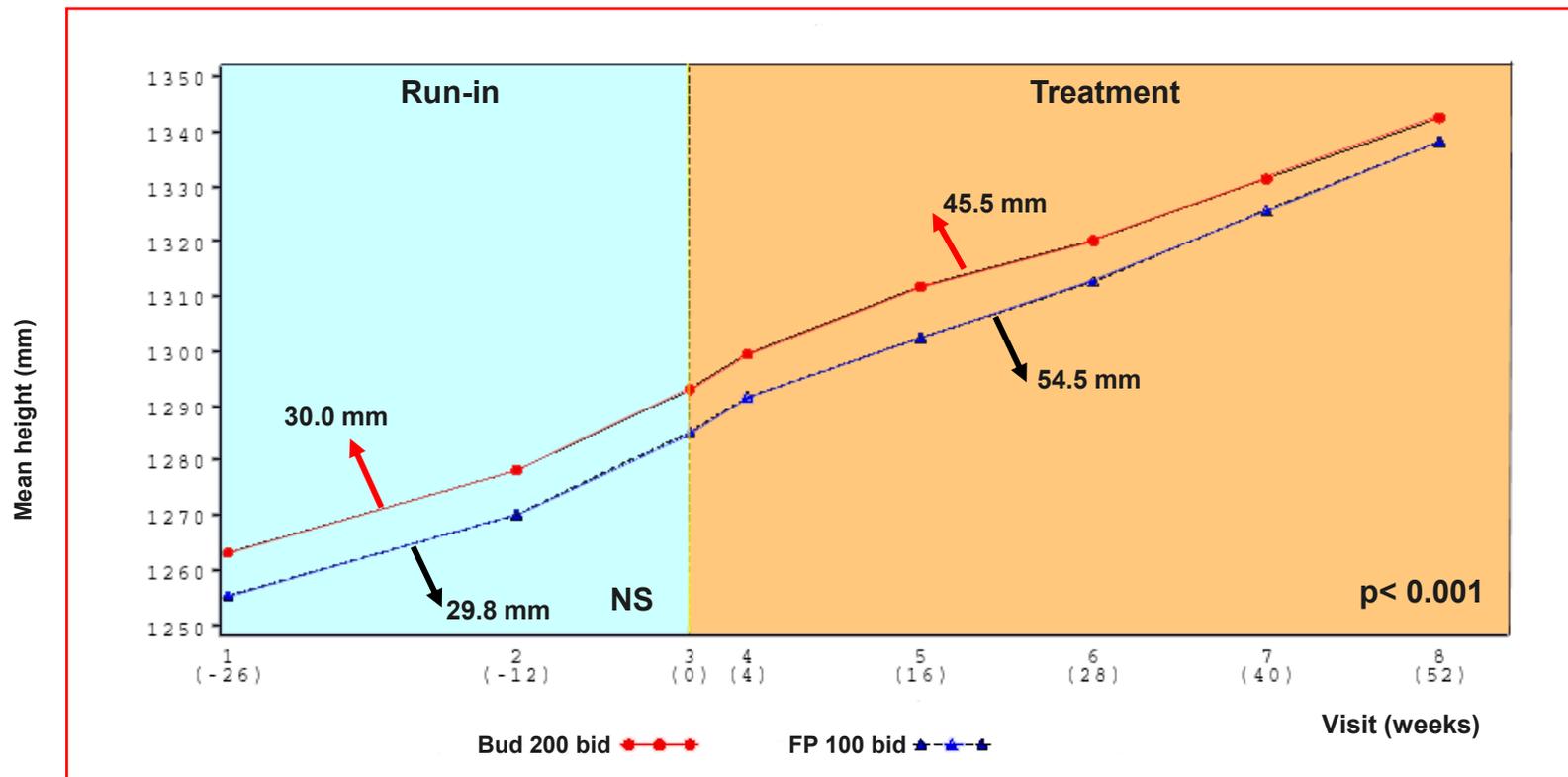
## Efectos a largo plazo de budesonida o nedocromilo en niños con asma

---

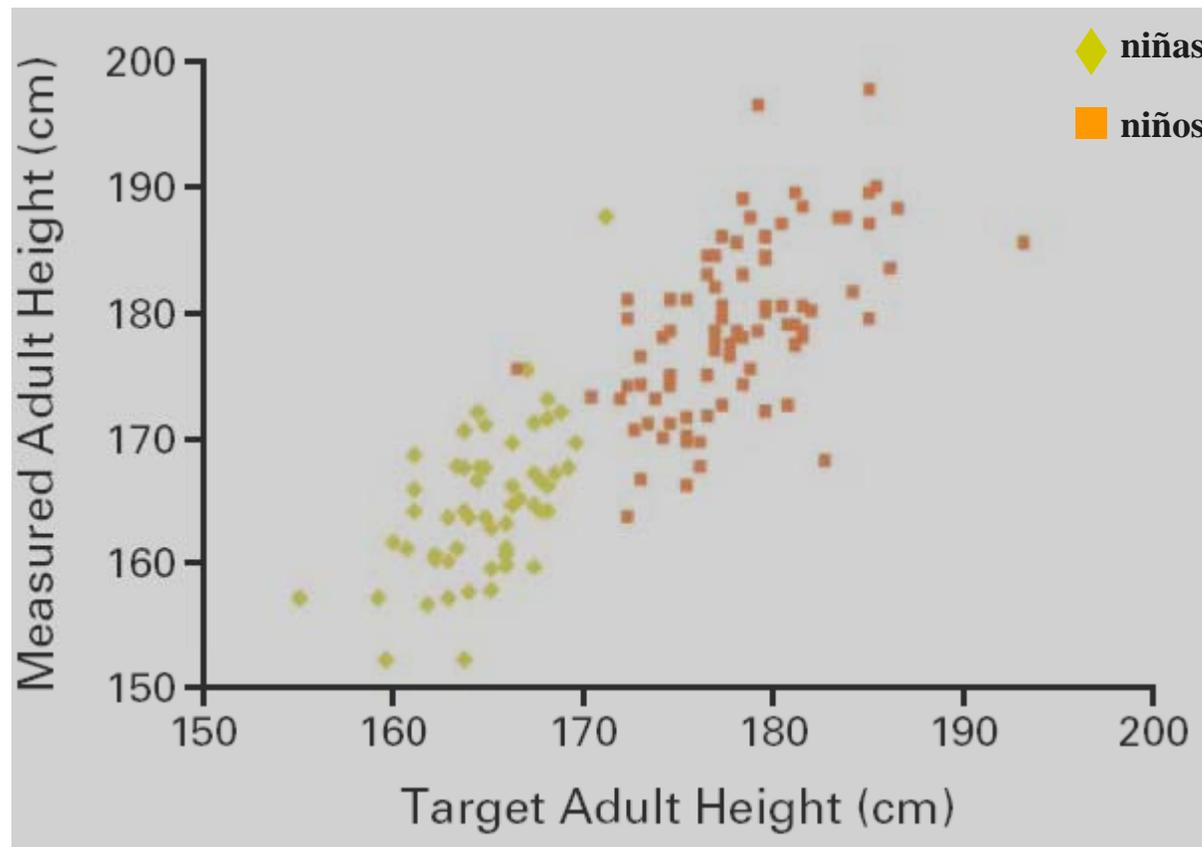
### **El uso de BUD estuvo asociado a:**

- Menos hospitalizaciones (2.5 vs. 4.4/ 100 persona-año)
- Menos visitas a Salas de Emergencia (12 vs. 22/100 p.a.)
- Menos cursos de prednisona (70 vs. 122/100 p.a.)
- Menor uso de  $\beta_2$  agonistas de rescate (puffs/sem -7.4 vs. -5.3)
- Mayor % de días libres de síntomas y menor % de días que utilizaron medicación adicional para el asma

# Evaluación del Crecimiento en Niños con Asma: Comparación de Fluticasona y Budesonide durante 1 año



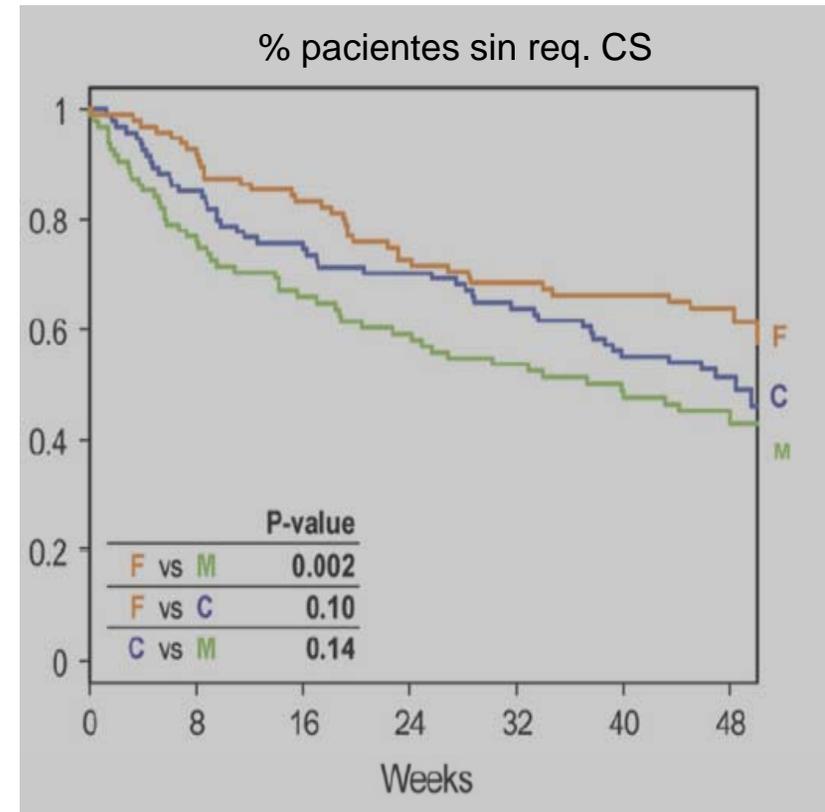
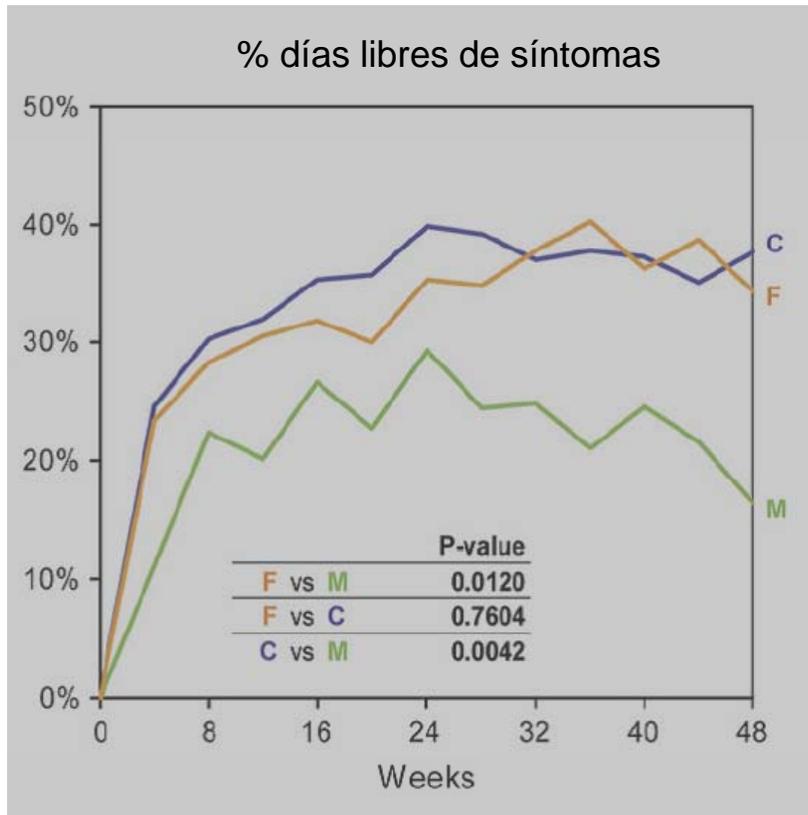
# Los niños tratados con budesonida durante períodos prolongados alcanzan la estatura adulta esperada



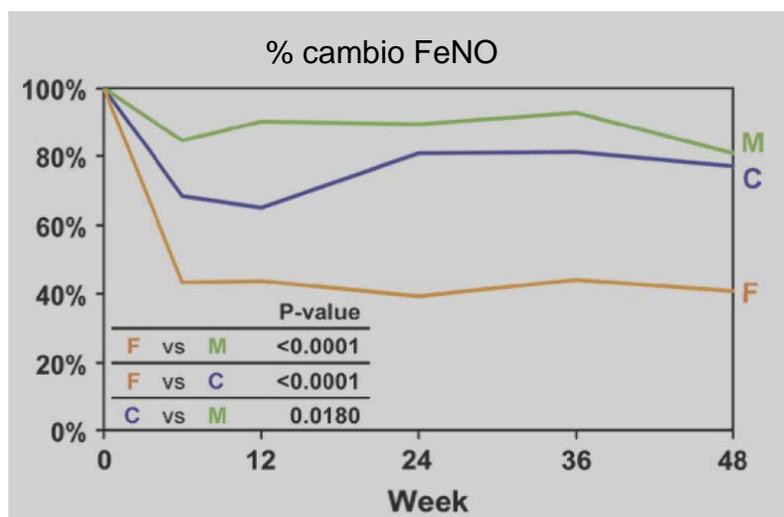
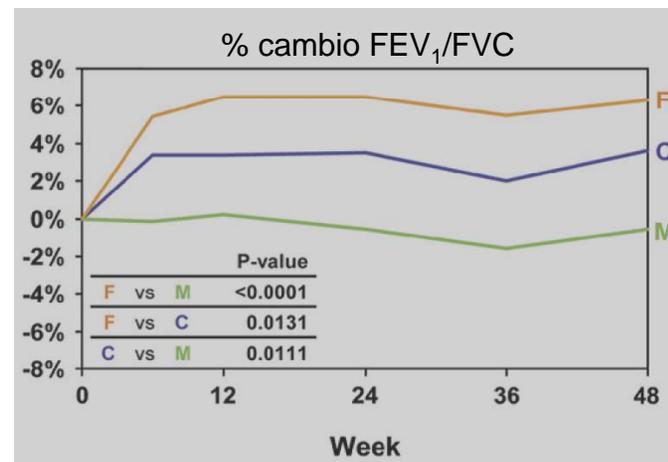
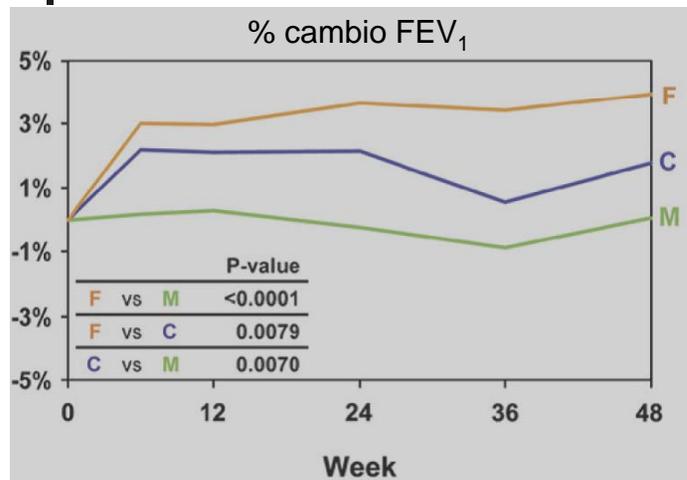
## Comparación de 3 Tratamientos Controladores en niños con Asma Persistente Leve/Moderada. Estudio PACT

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.

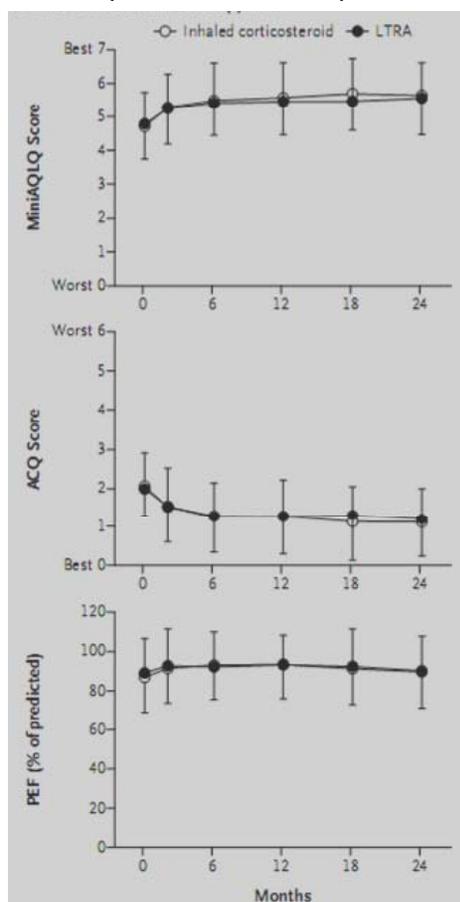


# Comparación de 3 Tratamientos Controladores en niños con Asma Persistente Leve/Moderada. Estudio PACT



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

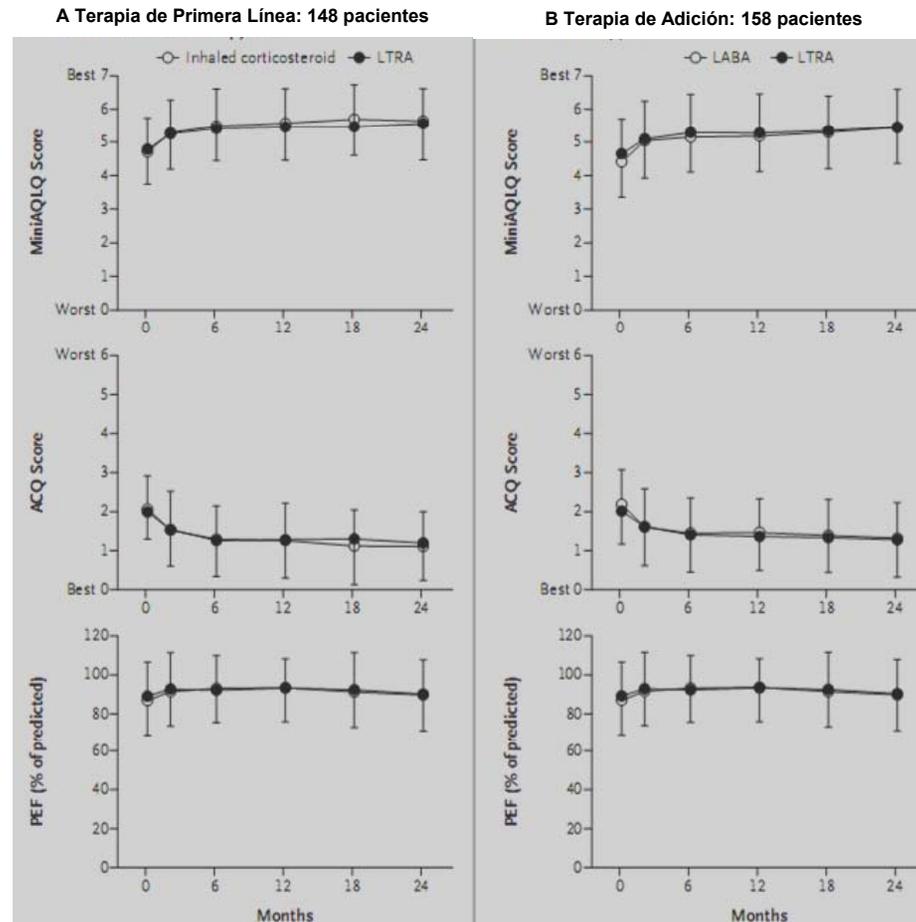
A Terapia de Primera Línea: 148 pacientes



## En pacientes asistidos en atención primaria:

- 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

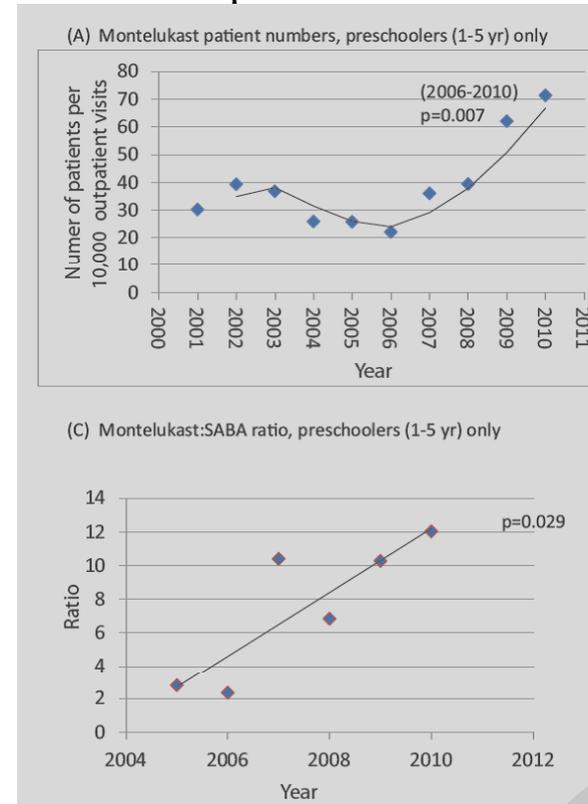
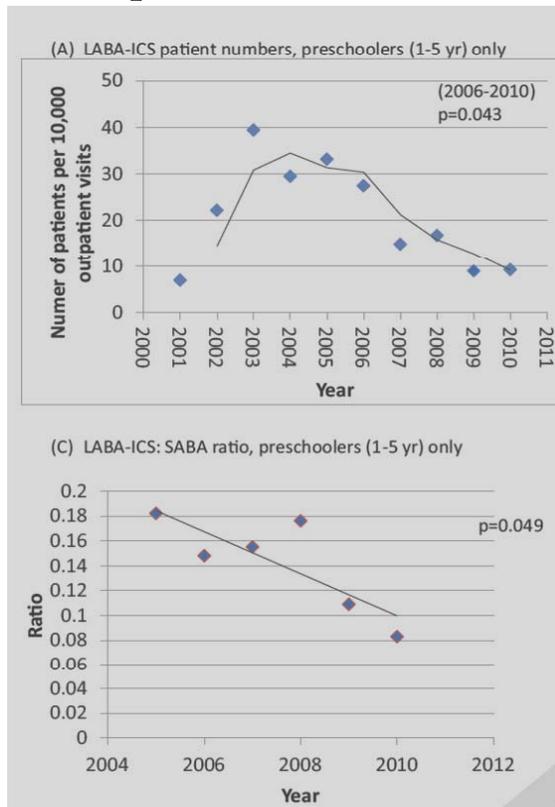


## En pacientes asistidos en atención primaria:

- Los antagonistas de los leucotrienos son equivalentes a los CI como terapia de primera línea
- Los antagonistas de los leucotrienos resultaron ser equivalentes a los BDAP como terapia de adición

# Tendencias de Prescripción de AI en Niños con Asma (2001 – 2010)

Estudio retrospectivo. Base de datos de prescripciones efectuadas en pacientes de 0 a 18 años.



En niños de 1–5 años se observó una significativa **disminución de la prescripción de CI + BDAP (32%; p= 0.003)** y un **incremento en la prescripción de MK (195%; p= 0.009)**. Estas tendencias son acordes a las recomendaciones de las actuales guías internacionales.

# Manejo del Asma (GINA/NIH)

NIVEL DE CONTROL

ACCION TERAPEUTICA

**Controlado**

Encontrar y mantener el mínimo tratamiento útil

**Parcialmente controlado**

Aumentar el nivel de tratamiento para alcanzar el control

**No controlado**

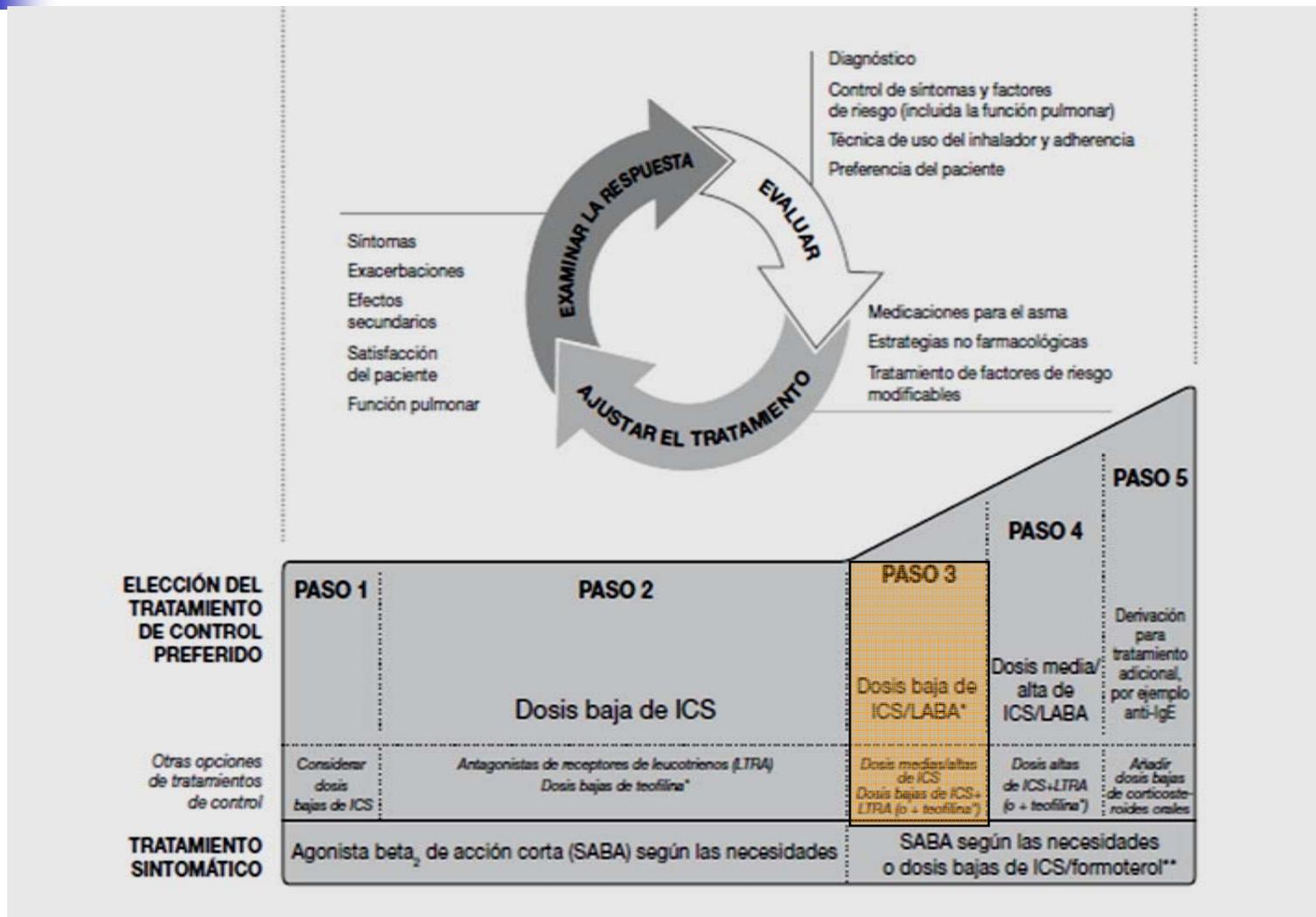
Aumentar el nivel de tratamiento para alcanzar el control

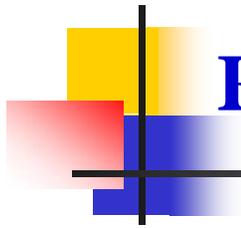
**Exacerbación**

Tratar como exacerbación

Aumentar

# Recomendaciones Terapéuticas, GINA 2014





# Recomendaciones Terapéuticas, GINA 2014

## NIVEL 3

### Seleccionar uno

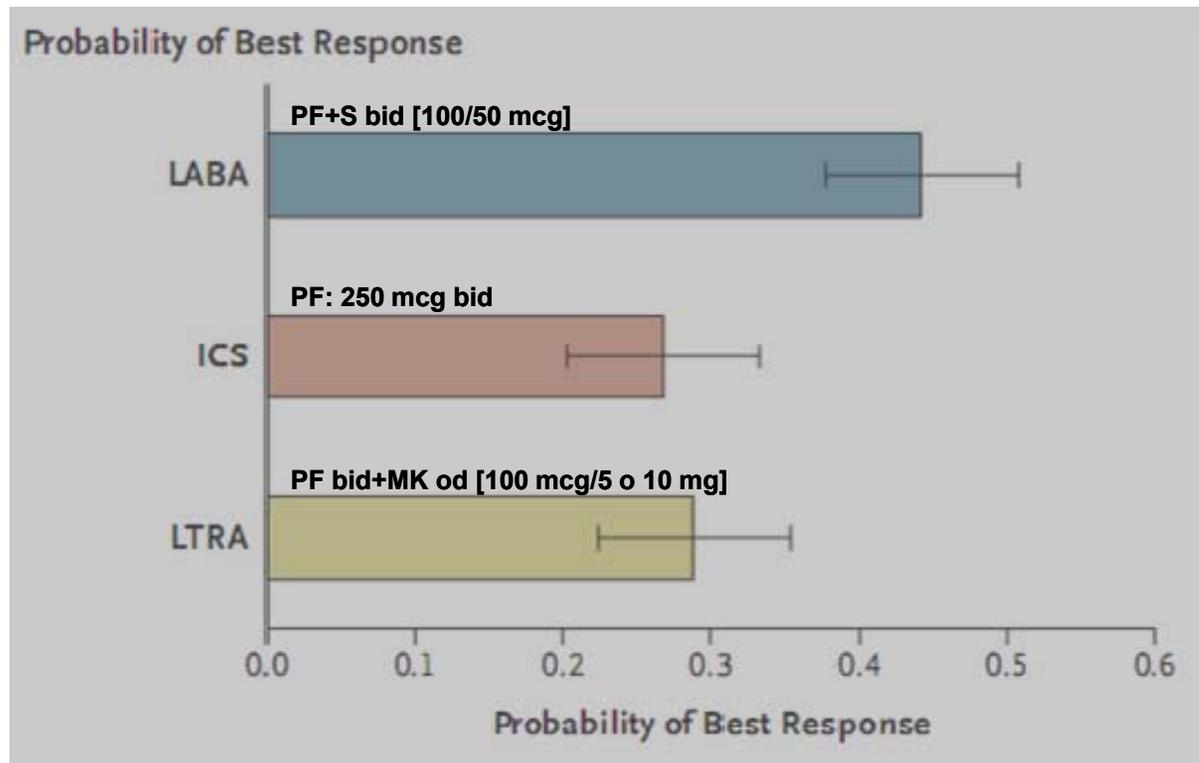
CI (dosis baja)  
+  $\beta_2$  acción prolongada

CI  
(dosis media/alta)

CI (dosis baja)  
+ Antileucotrienos

# 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 FEV<sub>1</sub>) 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. La estrategia LABA fue la que evidenció más probabilidades de ofrecer la mejor respuesta comparado con las estrategias ICS o LTRA. Sin embargo, muchos niños evidenciaron una mejor respuesta a las estrategias ICS o LTRA, destacando la necesidad de adecuar el tratamiento a cada niño y controlar el mismo con regularidad.

# Manejo del Asma (GINA/NIH)

NIVEL DE CONTROL

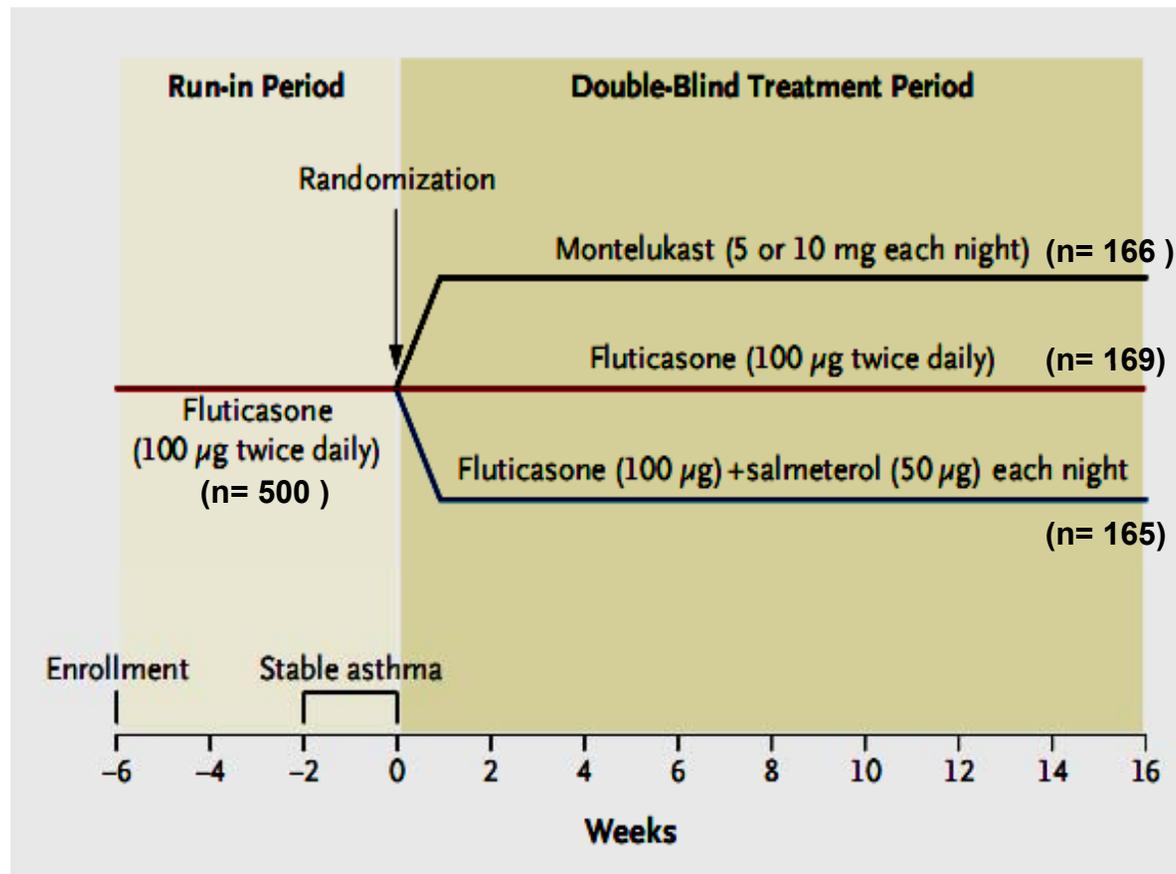
Reducir

ACCION TERAPEUTICA

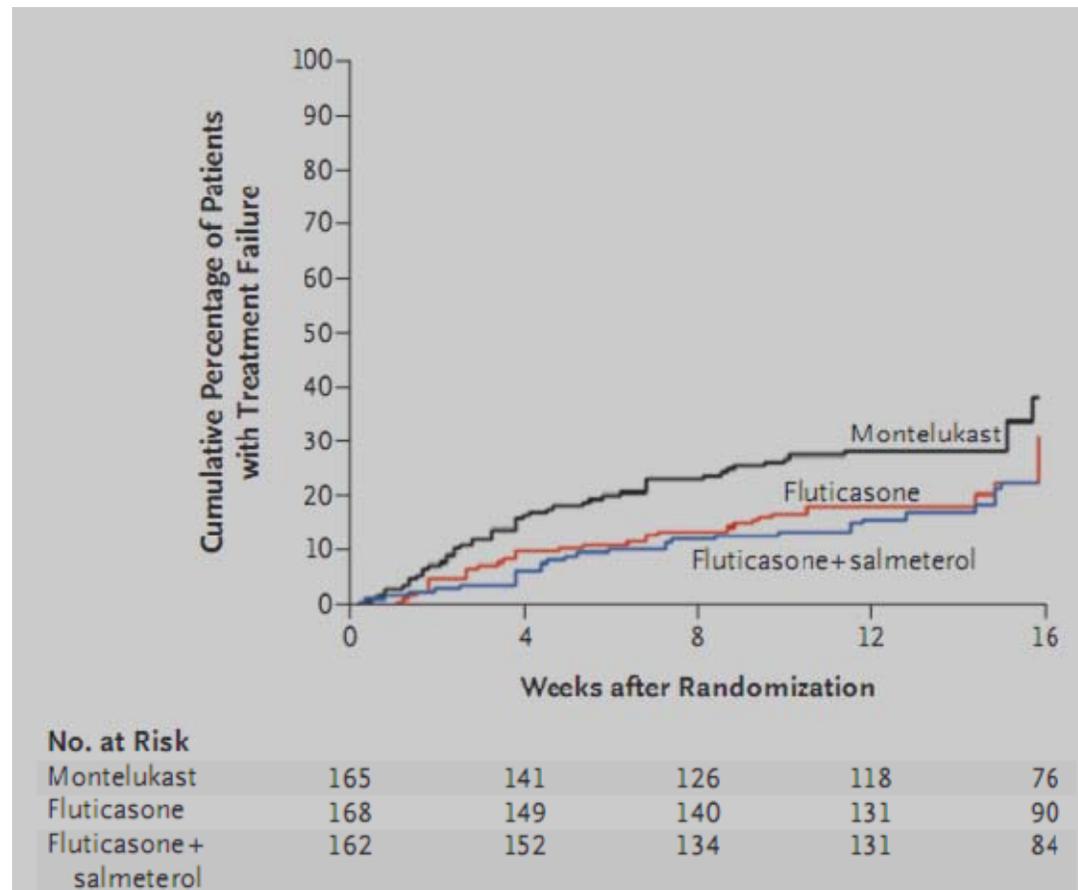
<b>Controlado</b>	Encontrar y mantener el mínimo tratamiento útil
<b>Parcialmente controlado</b>	Aumentar el nivel de tratamiento para alcanzar el control
<b>No controlado</b>	Aumentar el nivel de tratamiento para alcanzar el control
<b>Exacerbación</b>	Tratar como exacerbación

# 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.

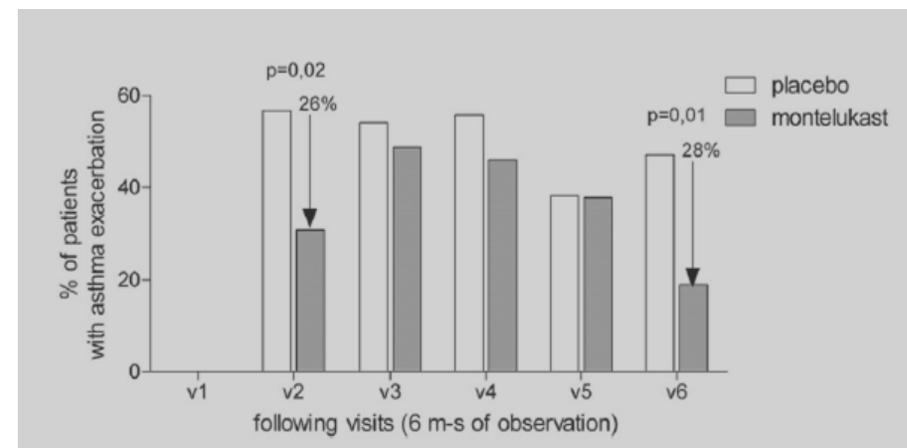
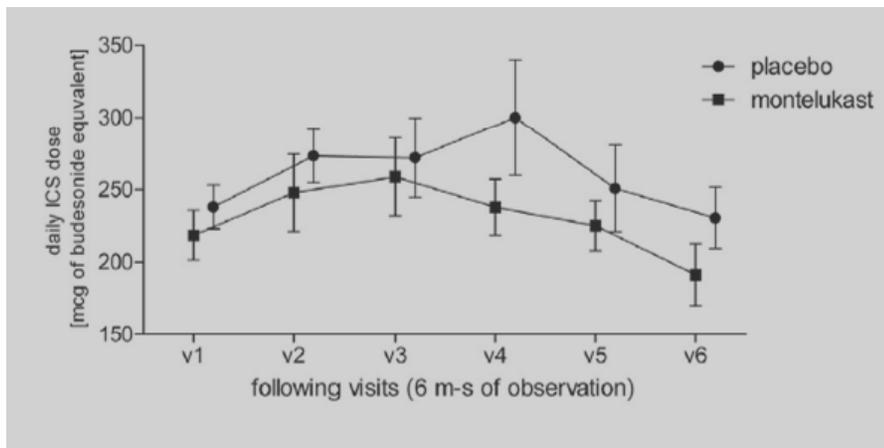


# Comparación de Estrategias para Reducir el Tratamiento en Asma Persistente Leve



**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%)

# Efecto del Agregado de MK en Asmáticos Estables con CI



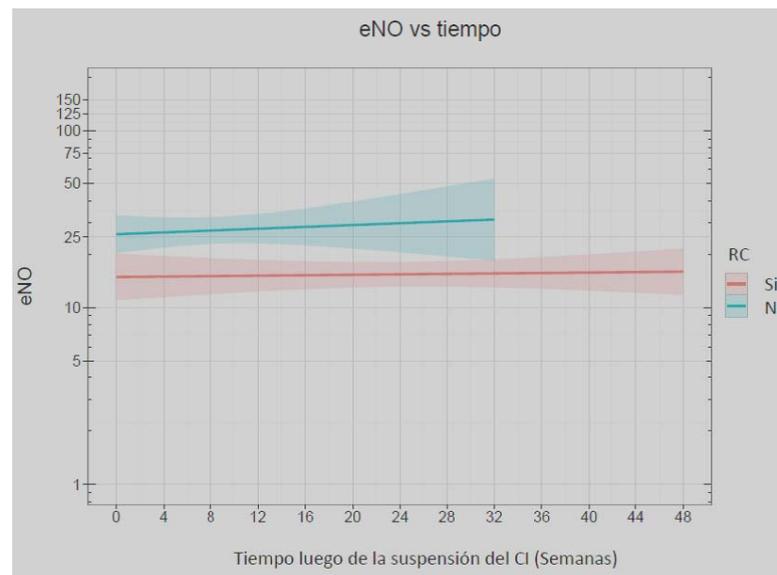
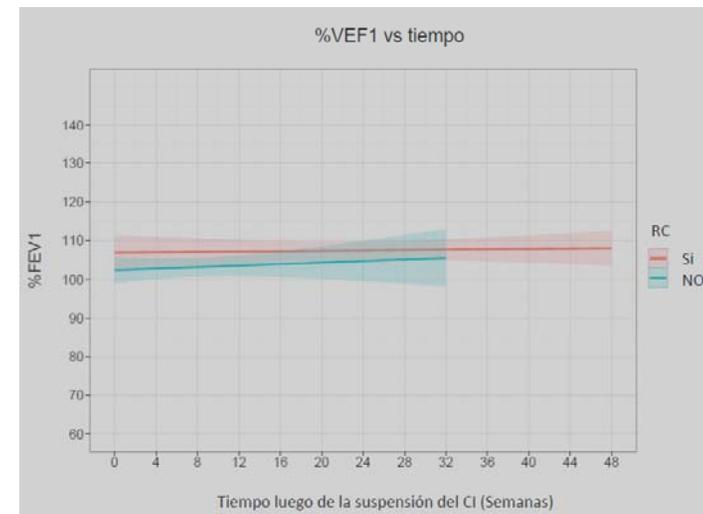
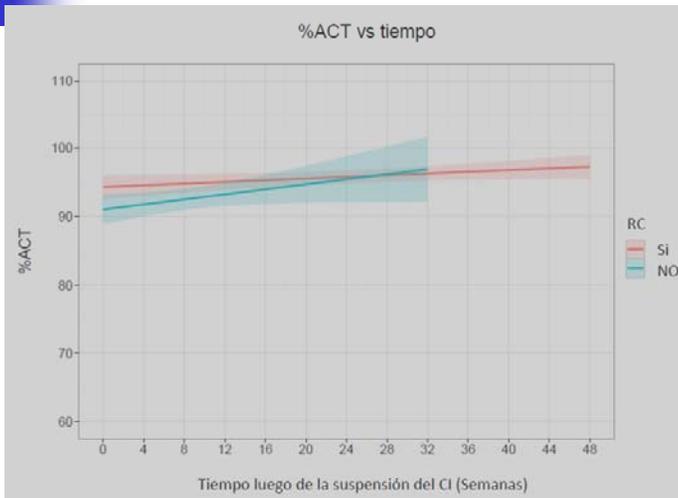
**Conclusiones:** En pacientes asmáticos estables con CI, el agregado de MK disminuye el requerimiento de CI y el número de exacerbaciones

# Marcadores de Remisión del Asma

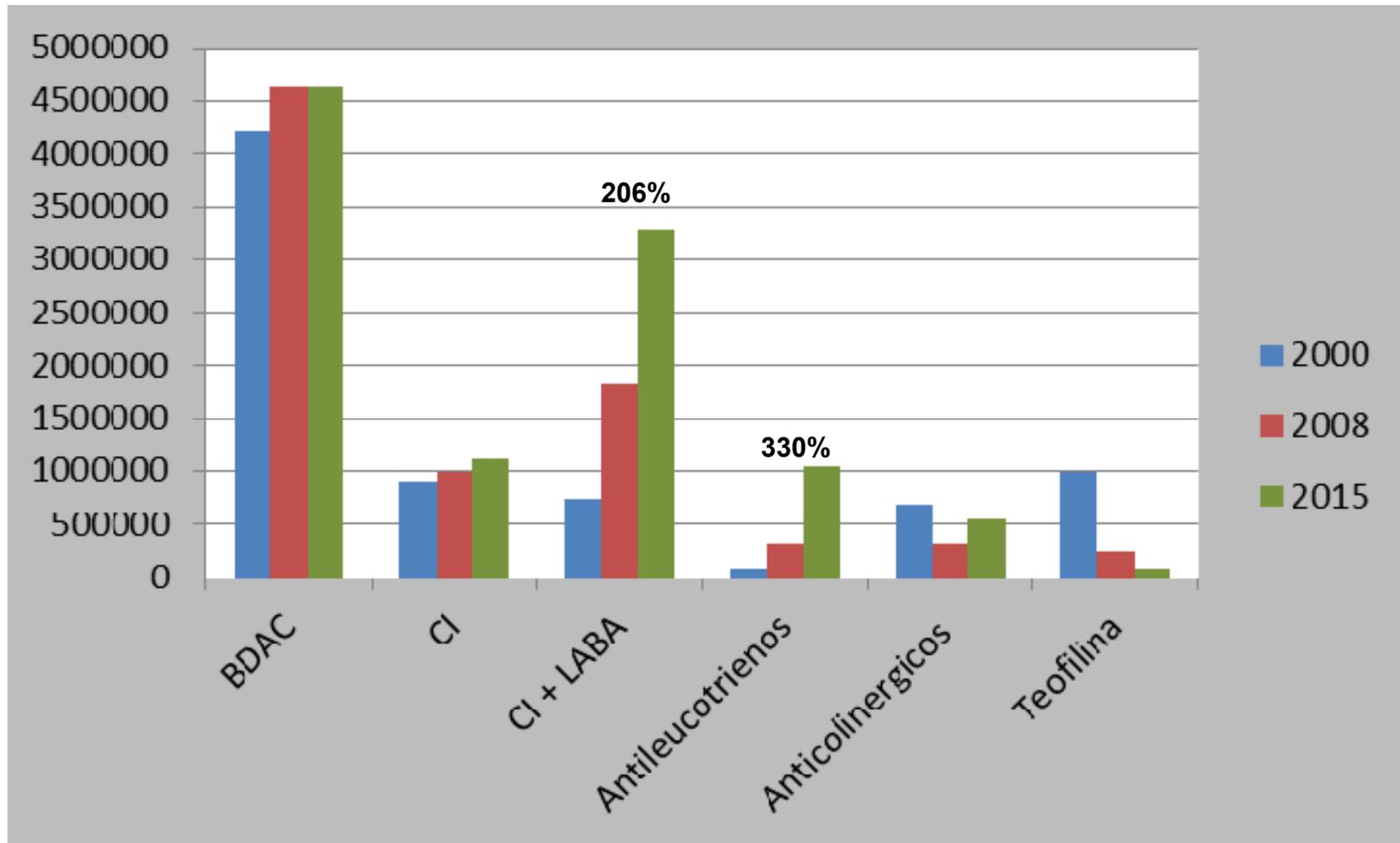
El objetivo del estudio fue evaluar la clínica, espirometría y los niveles de FeNO como parámetros de remisión clínica del asma durante la niñez.

Variables al ingreso	Grupo RC Media (DS)	Grupo PC Media (DS)	P-value*
<b>N</b>	<b>10</b>	<b>25</b>	
Edad, años	11.3 (2.2)	11.2 (2.7)	0.348
Sexo, masculino	60%	64%	0.825
Peso, kg	38.3 (14.6)	41.3 (12)	0.736
Talla, cm	139.3 (15.2)	140.3 (13.7)	0.891
<b>Antec. Paternos</b>			
Asma, si	40%	48%	0.668
Atopia, si	20%	40%	0.260
Fumadores, si	40%	40%	1
<b>Antec. Respiratorios</b>			
Hospitalizacion, si	50%	56%	0.748
P. Fluticasona, si	50%	56%	0.748
Tiempo con DBCI, semanas	7.1 (5.1)	5.5 (3.5)	0.306
EHC, si	30%	36%	0.735
<b>Lung function</b>			
CVF % pred.	102.6 (15.7)	100.6 (12.1)	0.688
VEF <sub>1</sub> % pred.	101 (11.6)	100.6 (12.7)	0.932
VEF <sub>1</sub> % post BD	6 (6.3)	4 (3.9)	0.249
VEF <sub>1</sub> /CVF	86.6 (6.7)	87.7 (6.6)	0.657
FEF <sub>25-75</sub> % pred.	90.9 (16.6)	97.6 (28)	0.476
<b>Atopia</b>			
Prick Test, positivo	80%	73.5%	0.708

# Marcadores de Remisión del Asma

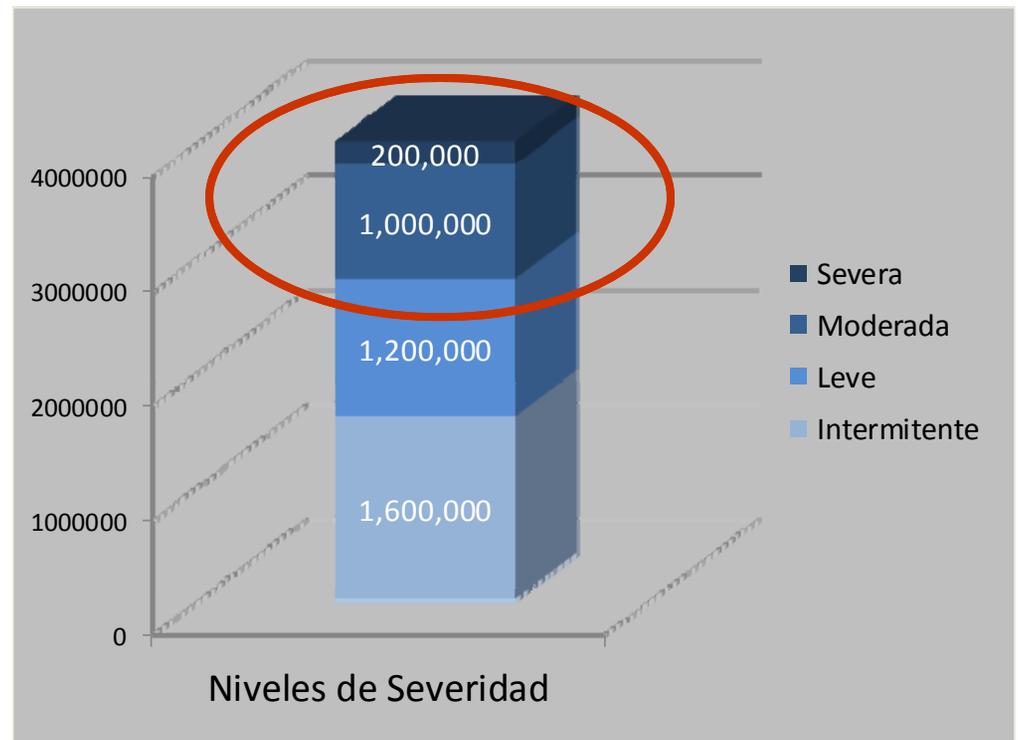
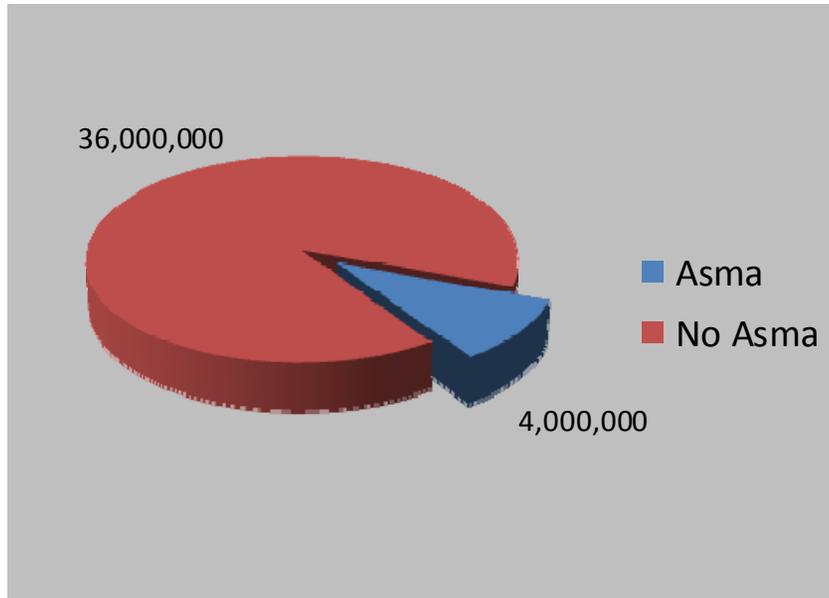


# Medicación Antiasmática: Cambios en la Prescripción en Argentina (2000/2008/2015)



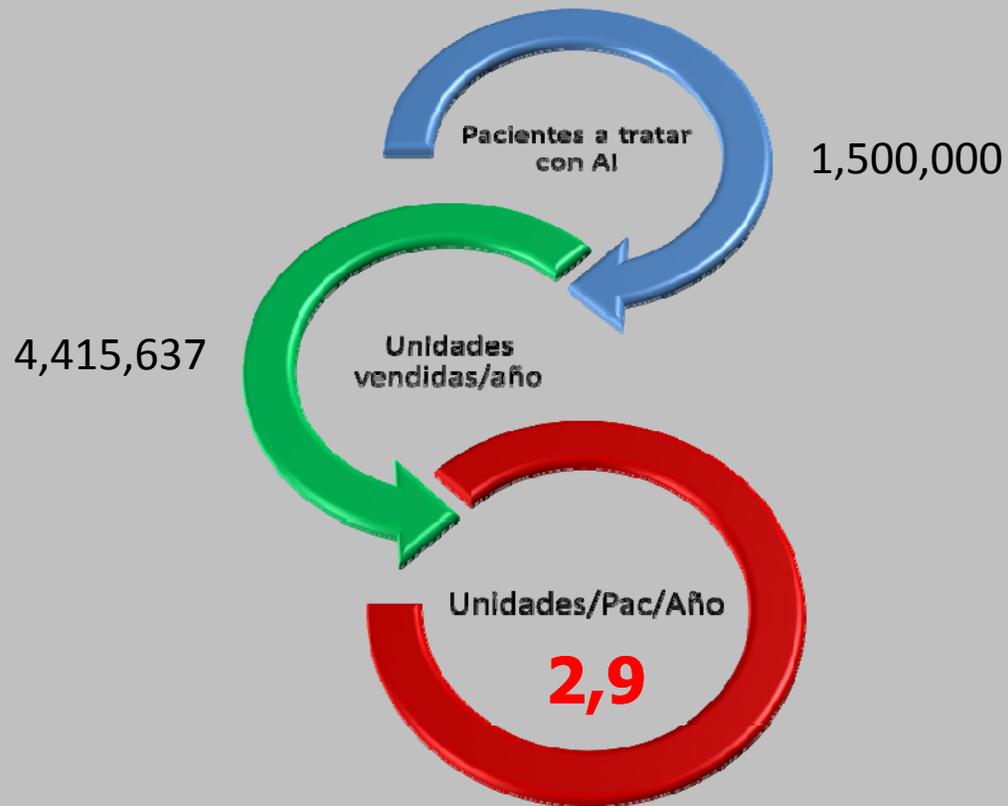
# Utilización de CI y CI + LABA en Argentina

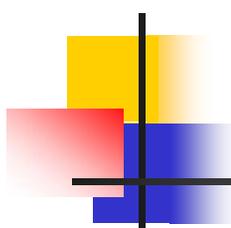
Fuente: IMS Argentina 2015



# Utilización de CI y CI + LABA en Argentina

Fuente: IMS Argentina 2015





# Control del Asma: Una Realidad Posible?

## Conclusiones

---

- Los CI y el MK son tratamientos eficaces
- La combinación CI/BDAP es la estrategia más efectiva de incremento del tratamiento
- La combinación CI/BDAP, una vez por día y/o el MK pueden ser útiles para disminuir el tratamiento
- El nivel de inflamación de la VA constituye un factor predictor de remisión
- En nuestro medio, aún, persiste el subtratamiento





# CI: Perfil de seguridad

## Impacto en el crecimiento:

Se ha observado que si bien en el comienzo del tratamiento se observa un enlentecimiento en la velocidad de crecimiento, esta desaceleración inicial no afecta la talla final esperada.

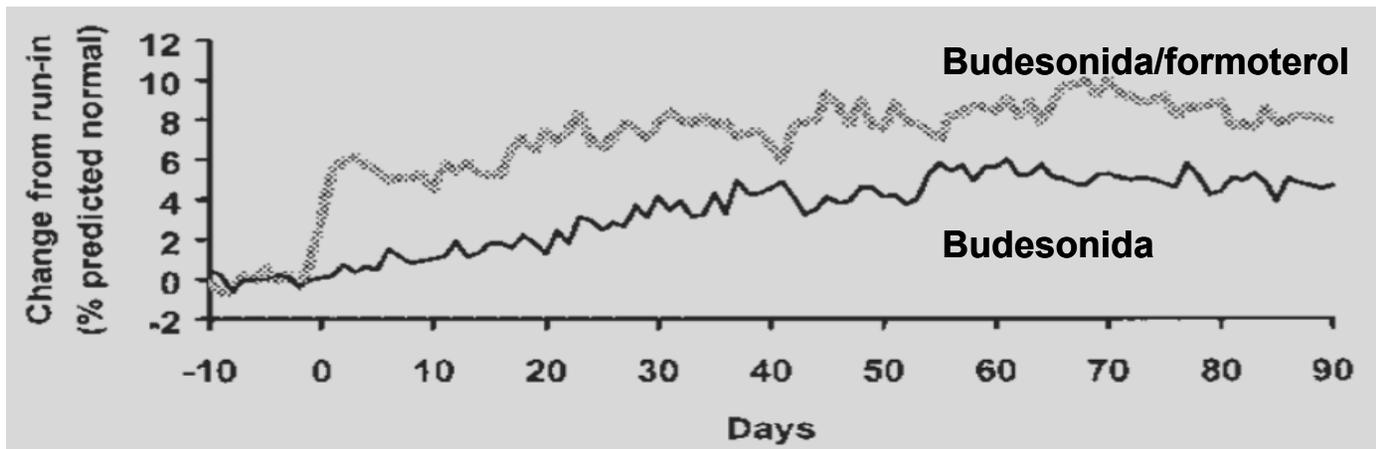
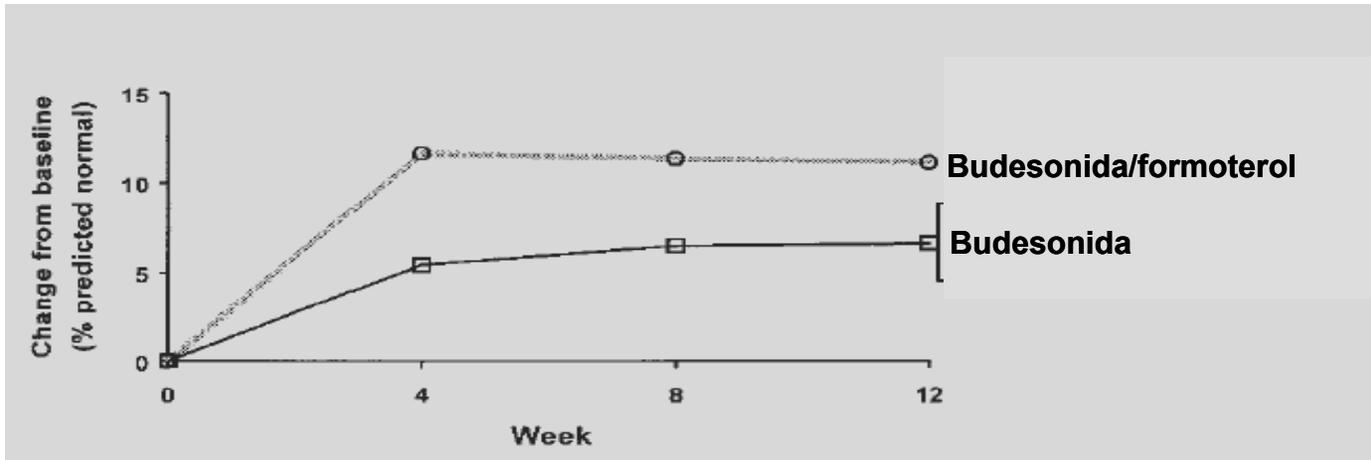
Agertoft L, Pedersen S. *N Engl J Med* 2000b; 343: 1064–9

Bacharier y cols. *PRACTALL. Allergy* 2008; 63: 5–34

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

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) <sup>2</sup>	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 <sub>1</sub> , % predicted (range)	74 (40–114) <sup>3</sup>	76 (40–100)
Mean reversibility, % (range) <sup>4</sup>	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) <sup>5</sup>	7 (0–80)	8.5 (0–90)
Mean symptom-free days, % (range) <sup>6</sup>	65 (0–100)	70 (0–100)

# BUD/FOR vs. BUD en el Tratamiento del Asma: Efecto sobre la Función Pulmonar



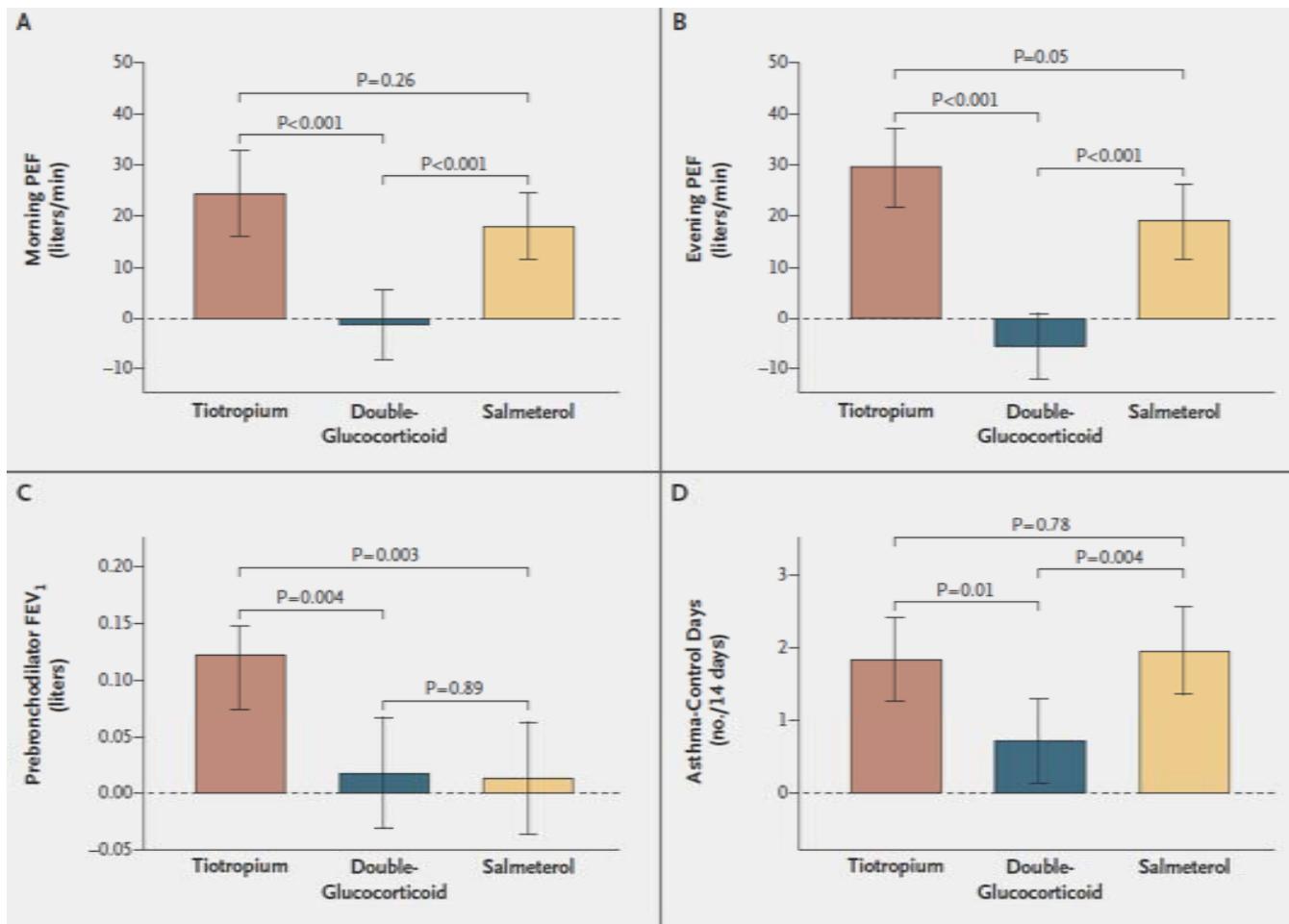
## Uso de PF/S como Terapia Controladora de Inicio en Niños con Asma: Estudio Retrospectivo

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  $\beta_2$  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, $\geq 365$ doses	918 (6.9)
Asthma-related urgent care or ED clinic visits <sup>†</sup>	488 (3.7)
Asthma-related hospitalization	376 (2.8)
No ICS use/milder disease	7351 (55.2)

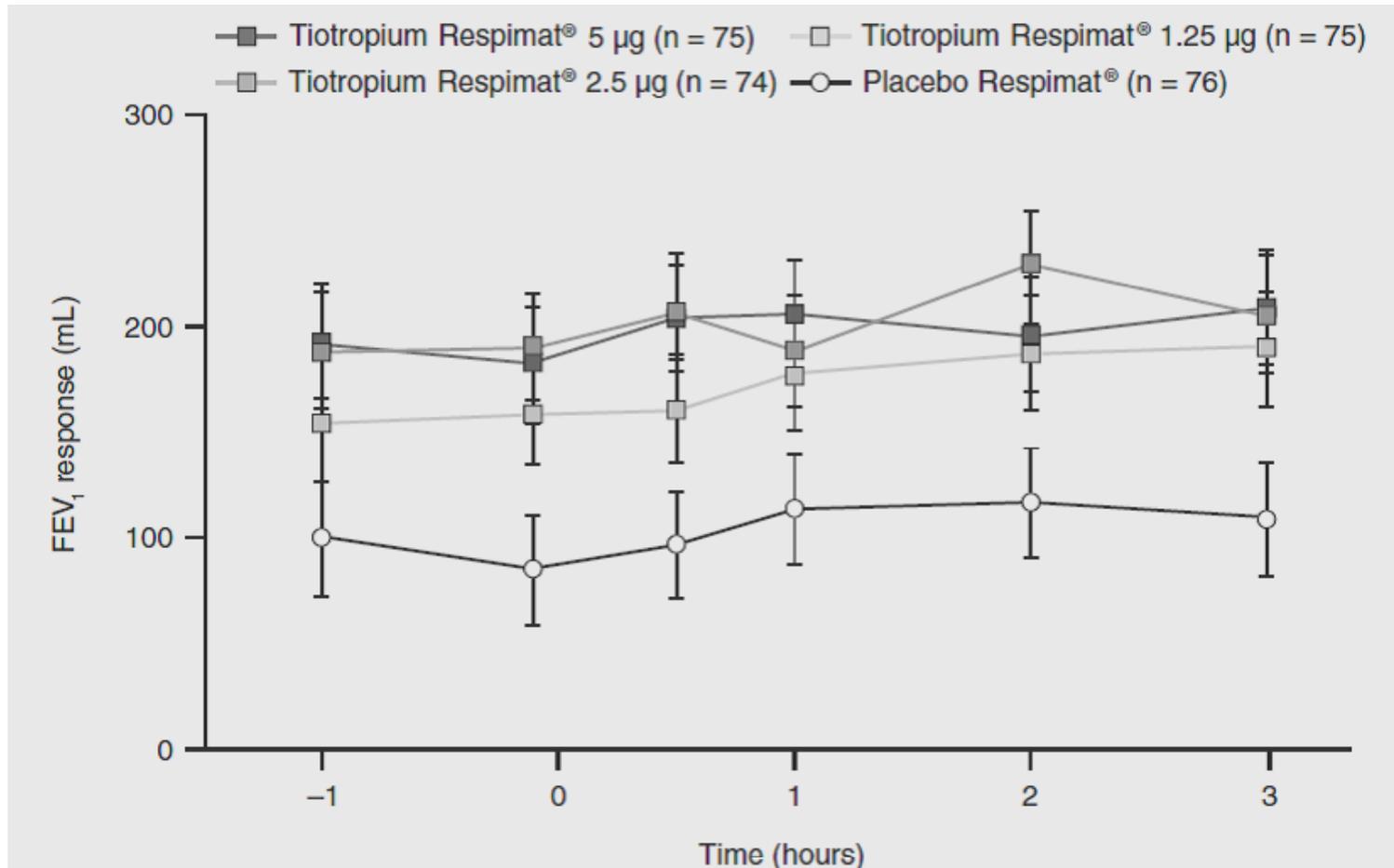
**Conclusiones:** La combinación PF/S fue utilizada como terapia controladora de inicio en mas de la mitad de los casos analizados. Situación contraria a las recomendaciones de las guías de tratamiento y los avisos de seguridad de la FDA.

# Efecto del Agregado de Tiotropium en Asma No Controlada



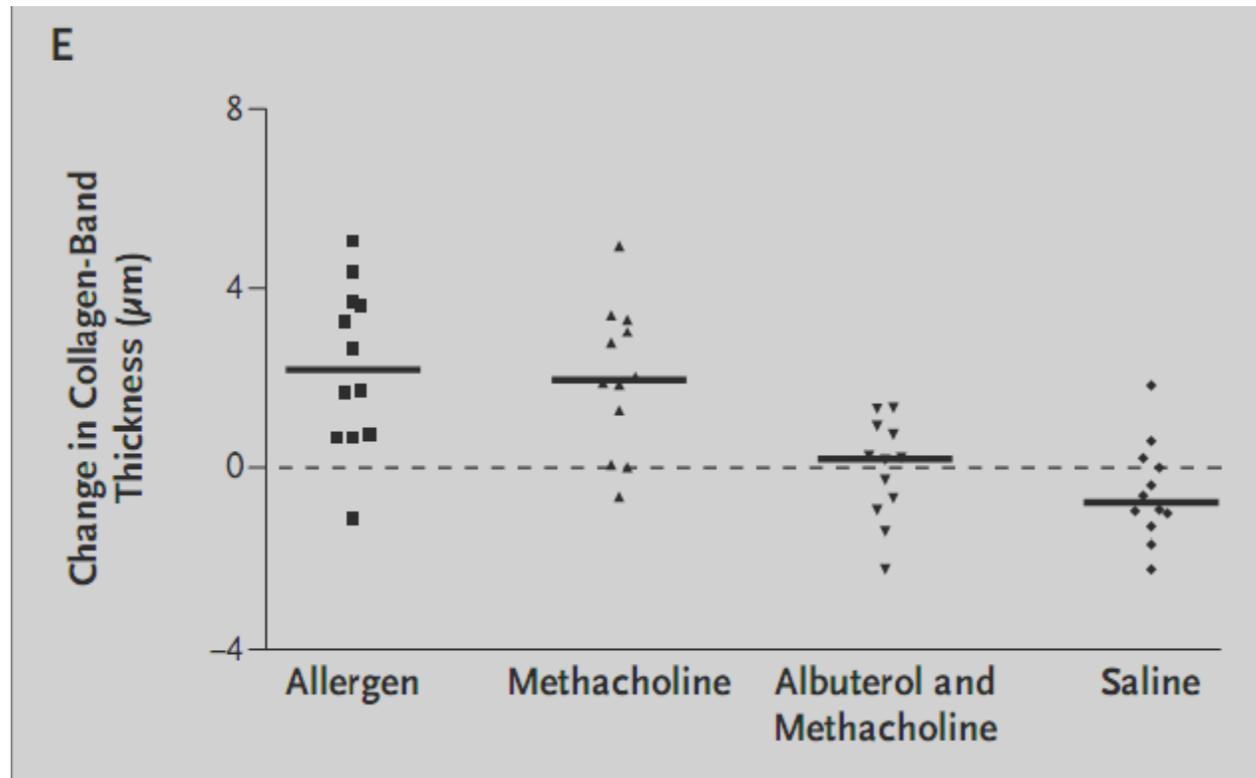
**Conclusiones:** El agregado de Tiotropium en pacientes asmáticos no controlados con CI, mejora los síntomas y aumenta la función pulmonar. Estos efectos son similares a los obtenidos con el agregado de Salmeterol

# Agregado de Tiotropium en Asmáticos no Controlados con CI (6 a 11 años)



**Conclusiones:** En niños asmáticos no controlados con CI, el agregado de Tiotropium fue eficaz y seguro

## 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.

# 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).

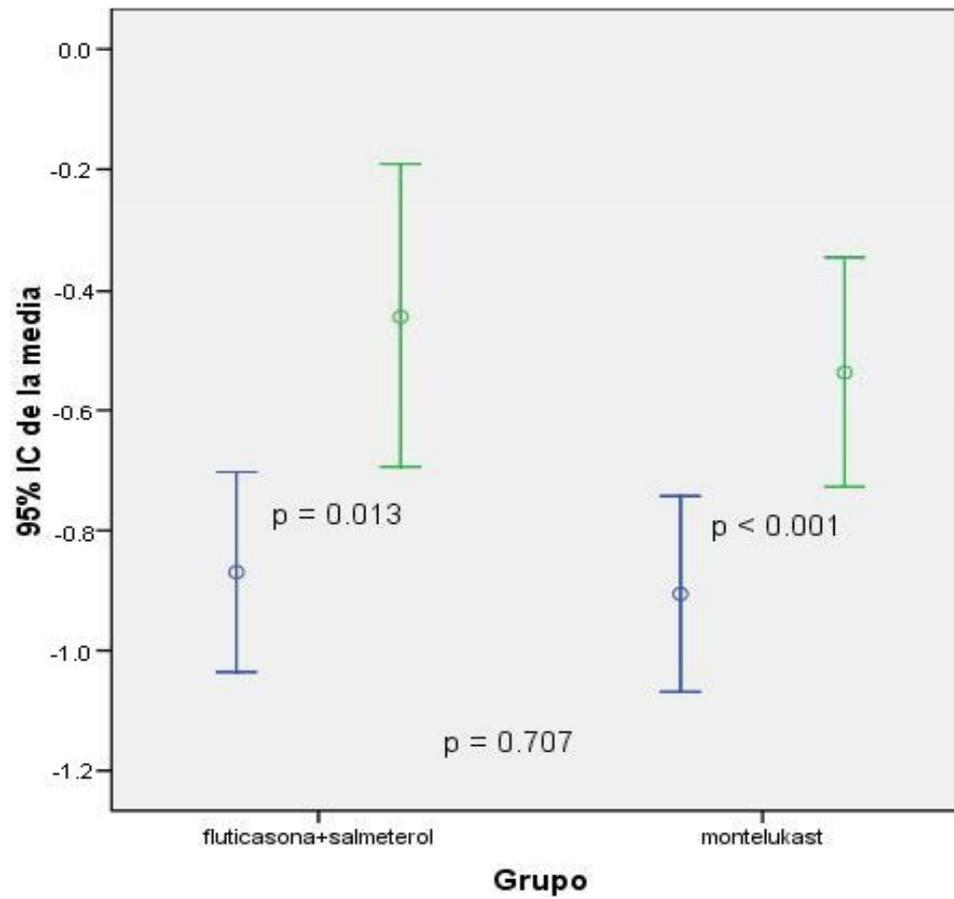
## TRATAMIENTO:

- Grupo Montelukast (MK): 5 mg/día n = 33
- Grupo Fluticasona + Salmeterol (PF+S): 125 mcg + 25 mcg/día n = 28  
MDI + Aerochamber<sup>MR</sup>. 52 semanas

## VARIABLES DE ESTUDIO:

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

# Cambio de la Reactividad Bronquial

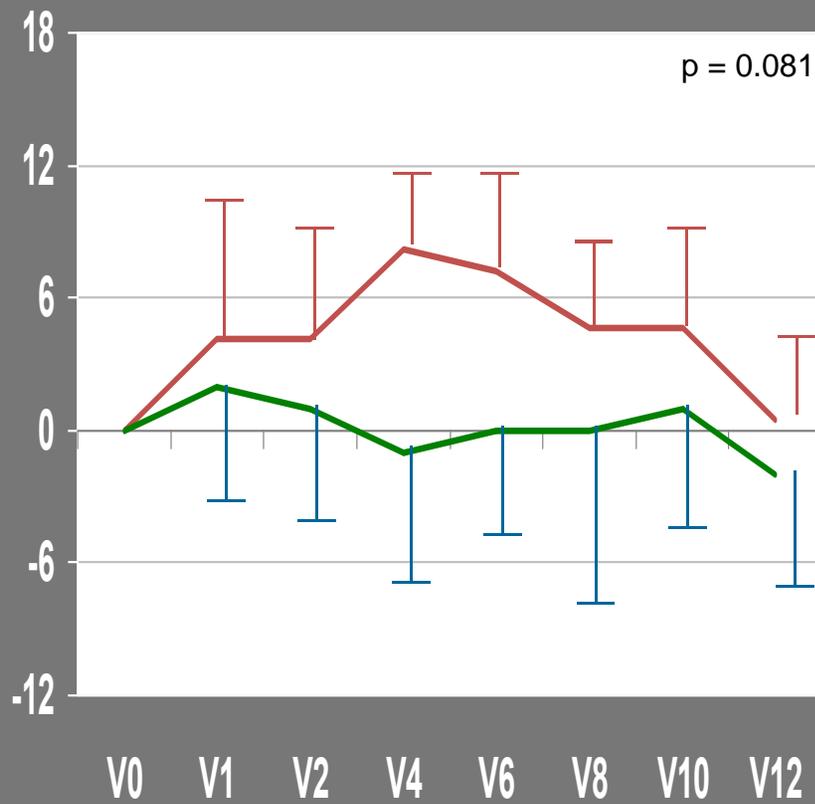


## Variables Clínicas

	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

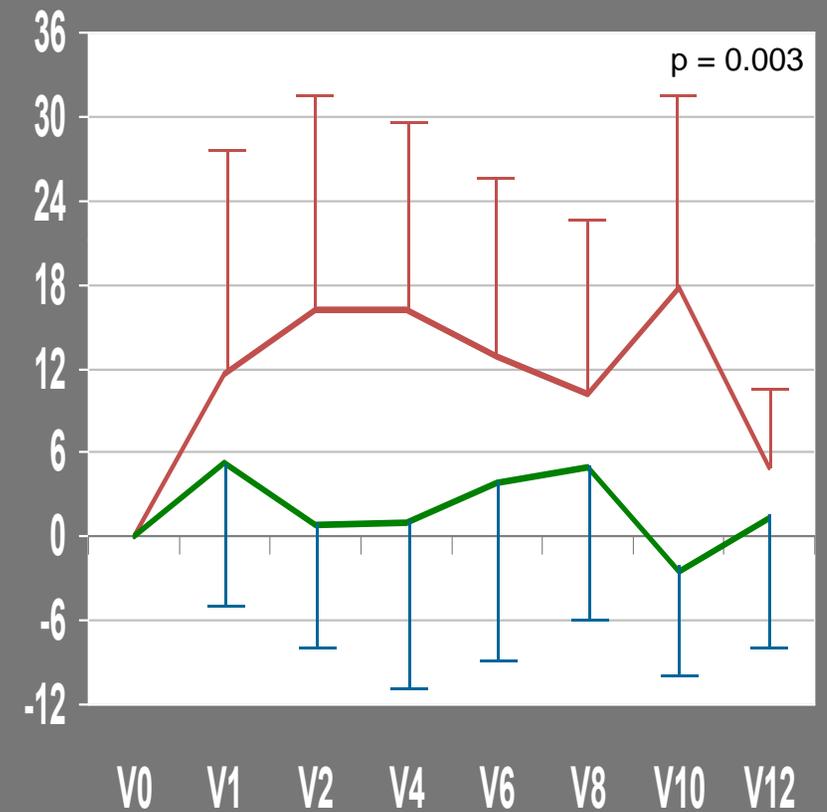
## Cambios de la Función Pulmonar

% cambio FEV<sub>1</sub> (mediana; cuartilos)



— PF+S — MK

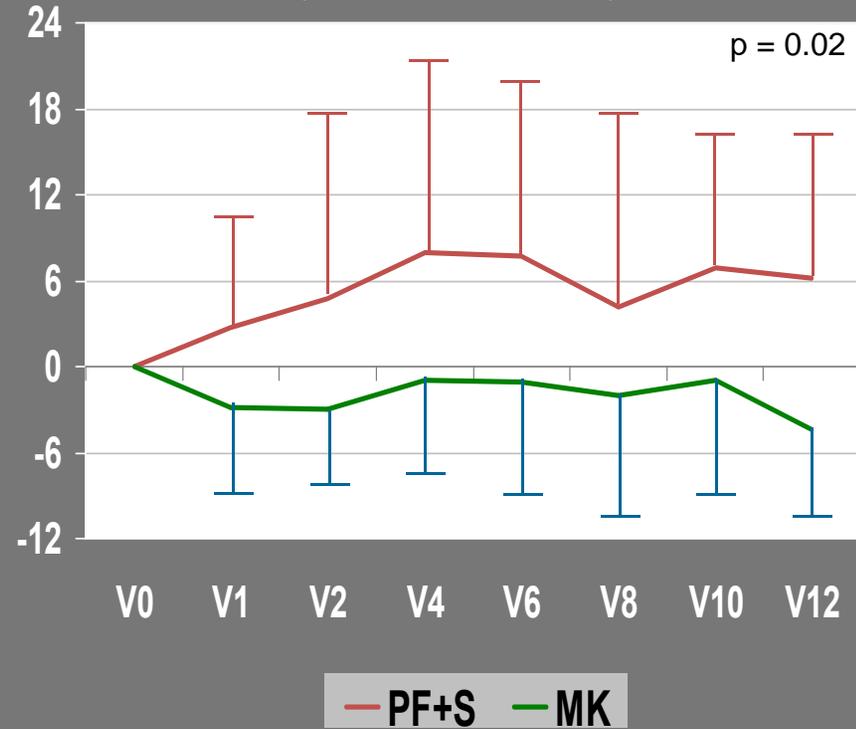
% cambio FMF (mediana; cuartilos)



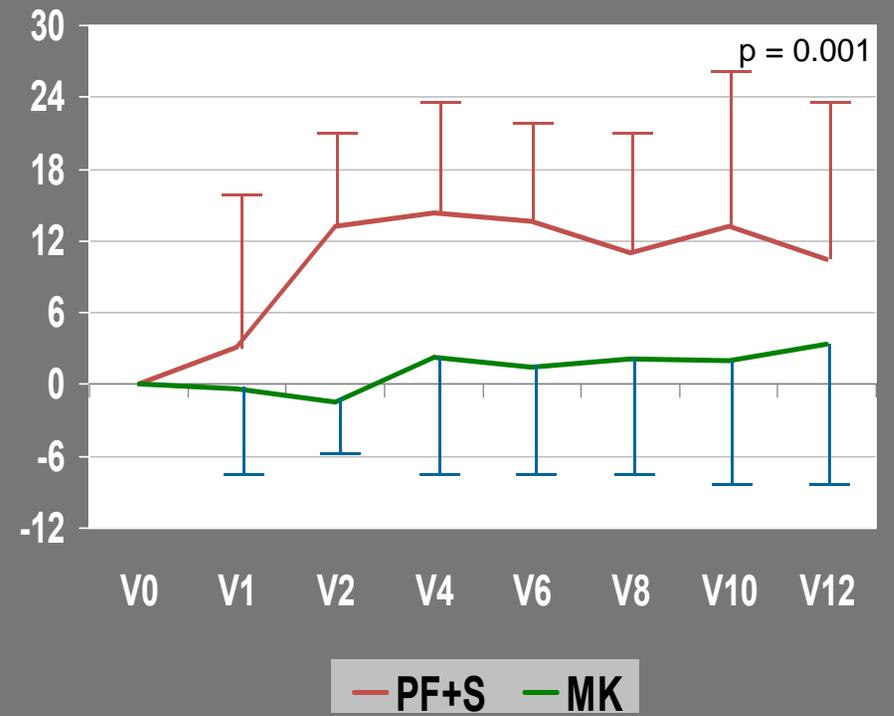
— PF+S — MK

# Cambios de la Función Pulmonar

% cambio FPEm (mediana; cuartiles)



% cambio FPEv (mediana; cuartiles)

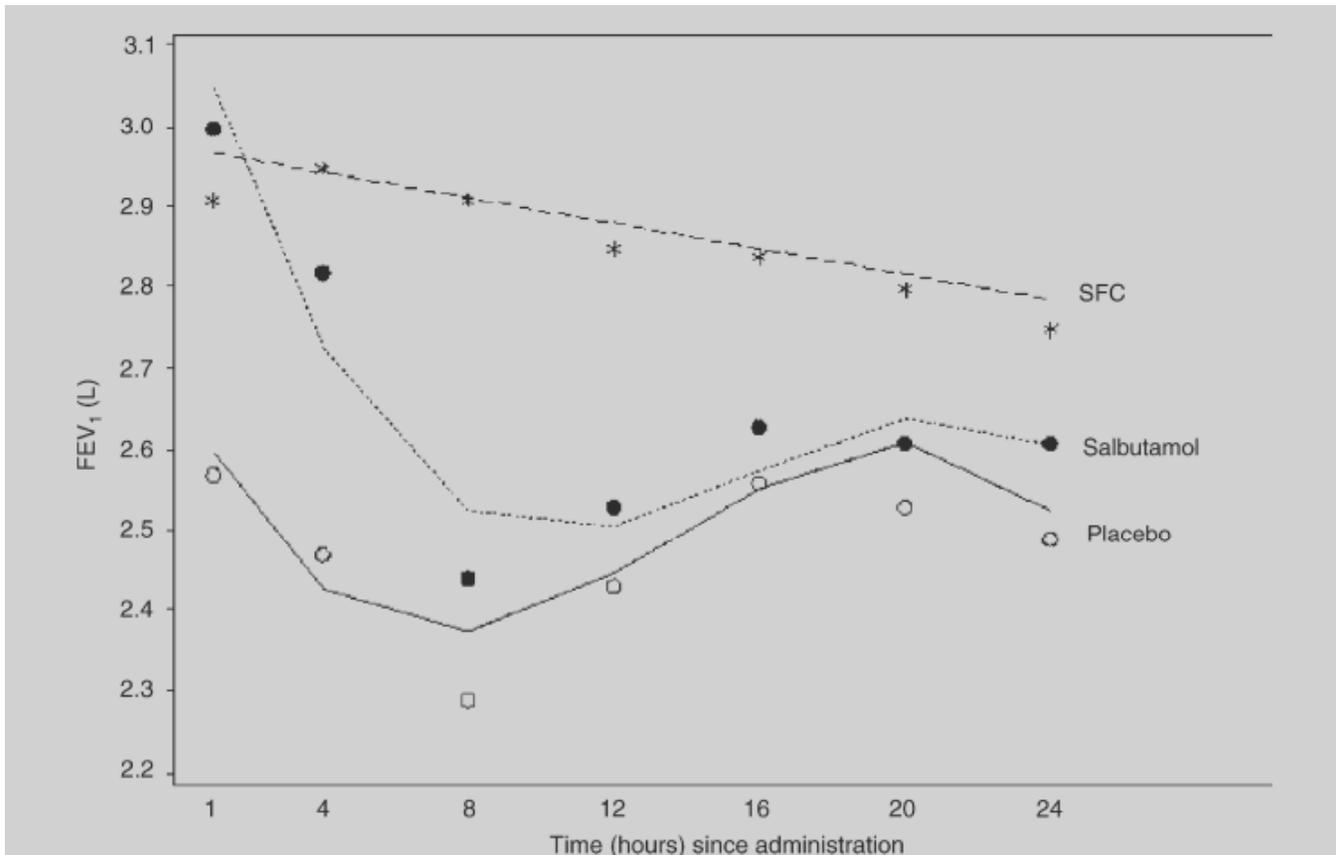


## Comparación del P. Fluticasona + Salmeterol vs. Montelukast en Asma Leve

### CONCLUSIONES

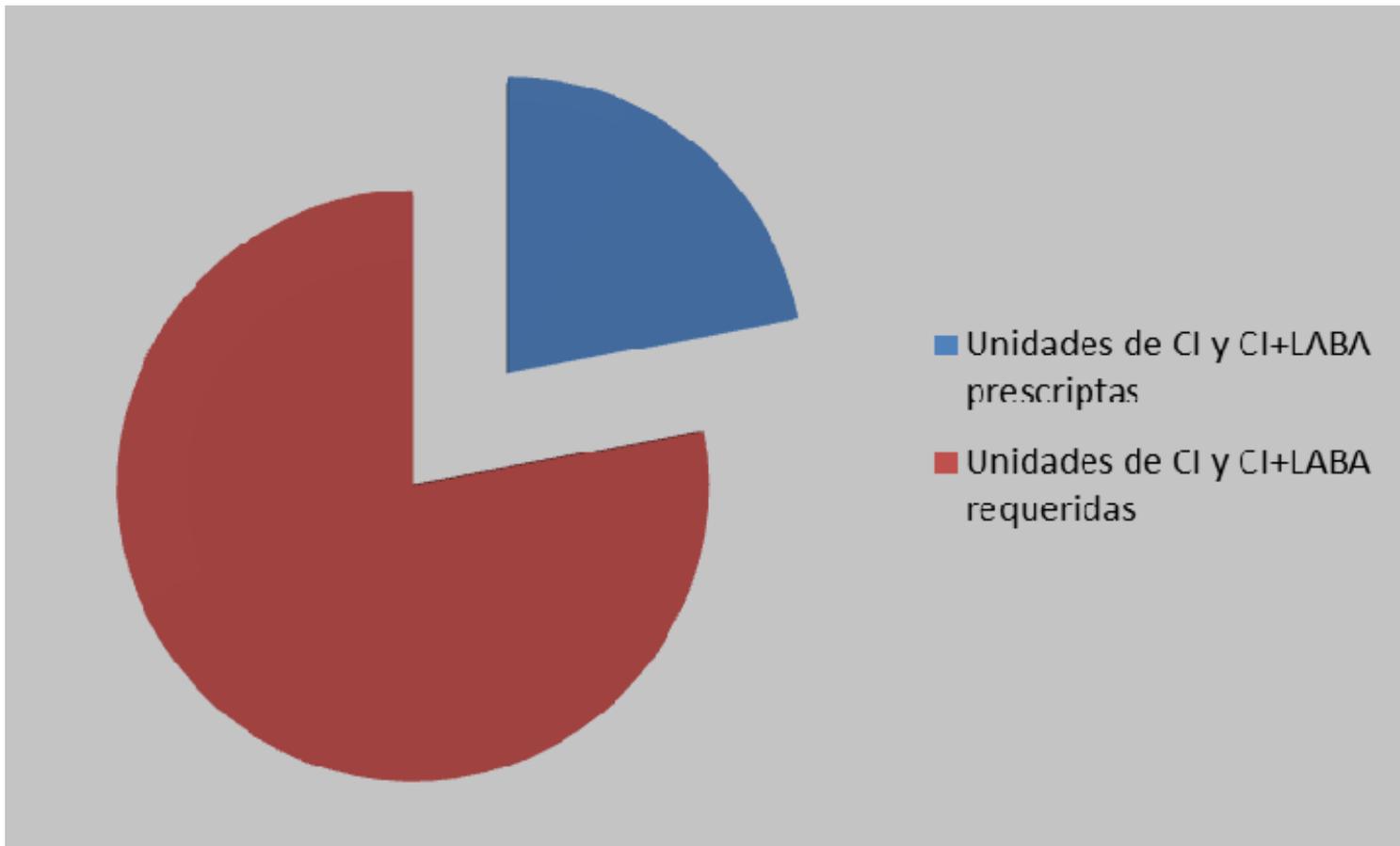
- En niños con asma persistente leve la combinación de PF+S y MK (ambos, una vez al día):
  - disminuyeron la RB en forma similar
  - controlaron adecuadamente los síntomas clínicos
- El cambio de la función pulmonar fue mayor en los pacientes tratados con PF+S

## 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 bloquea la variación circadiana del tono broncomotor, característico del asma.

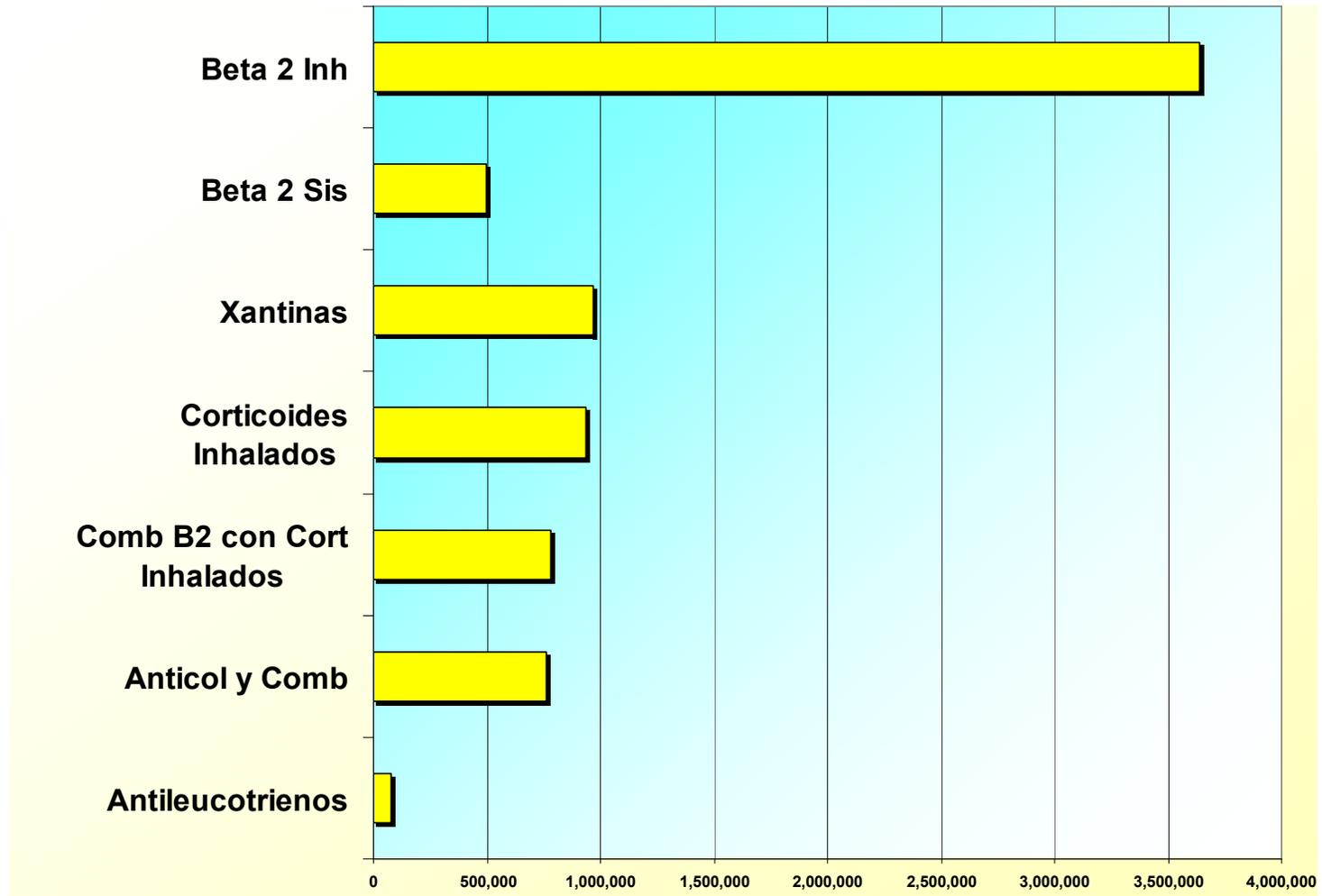
# Prescripción de CI y CI +LABA en Argentina (2015)



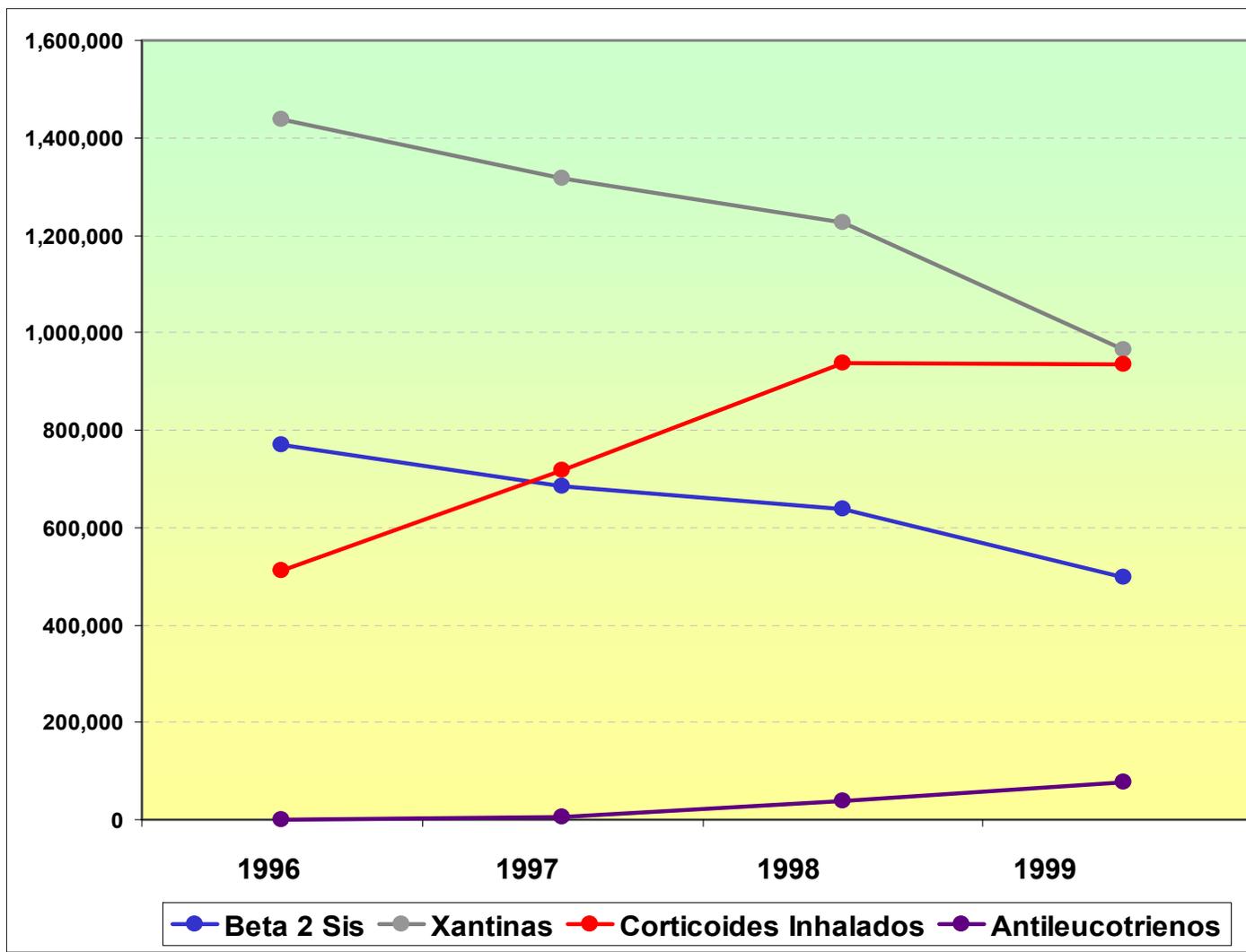
# MEDICACION ANTIASMATICA

Unidades Vendidas durante 2000

Fuente: I.M.S. Argentina

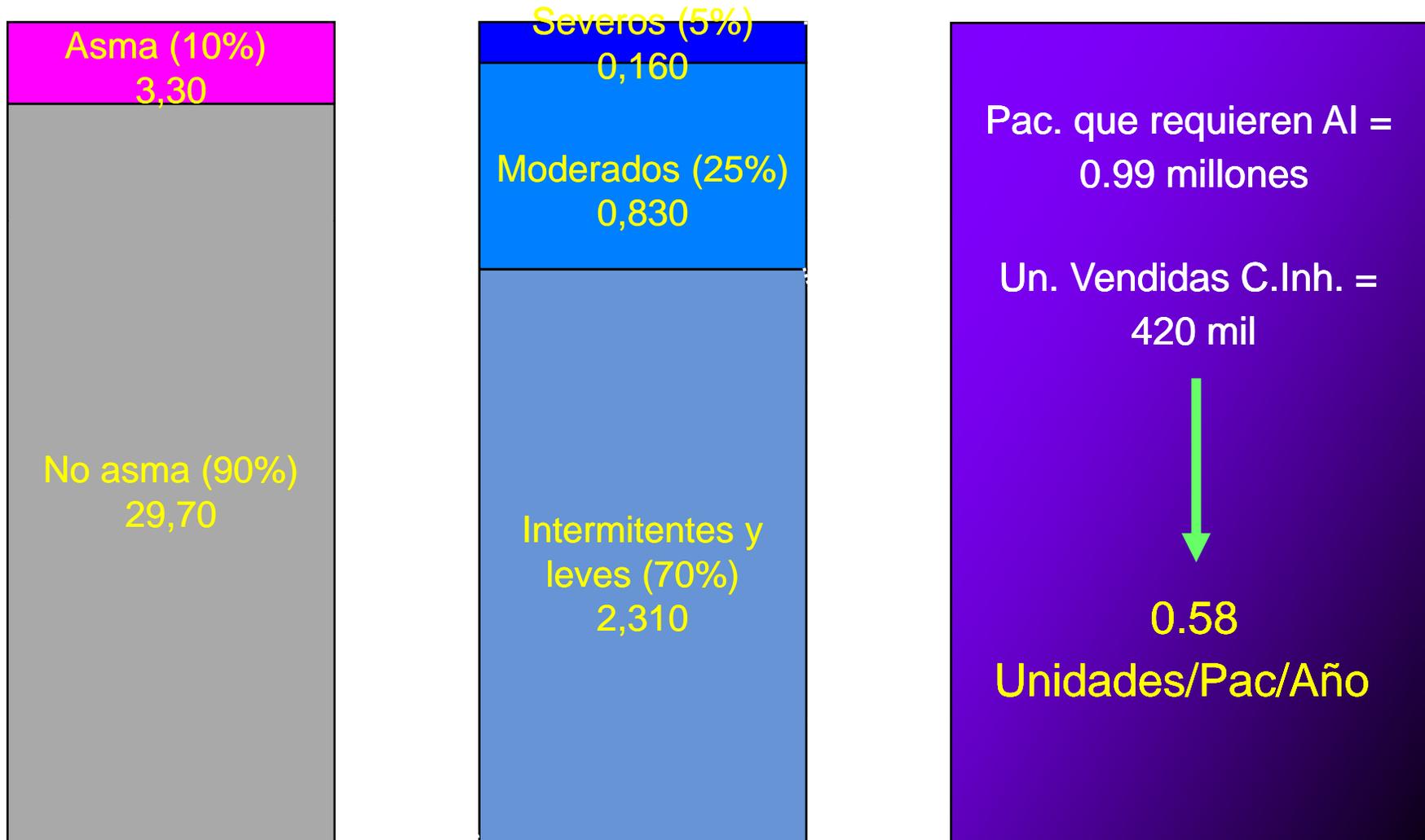


# Evolución del mercado argentino de drogas antiasmáticas excluyendo $\beta_2$ Inhalados



# Uso de Medicación Antiasmática en Argentina

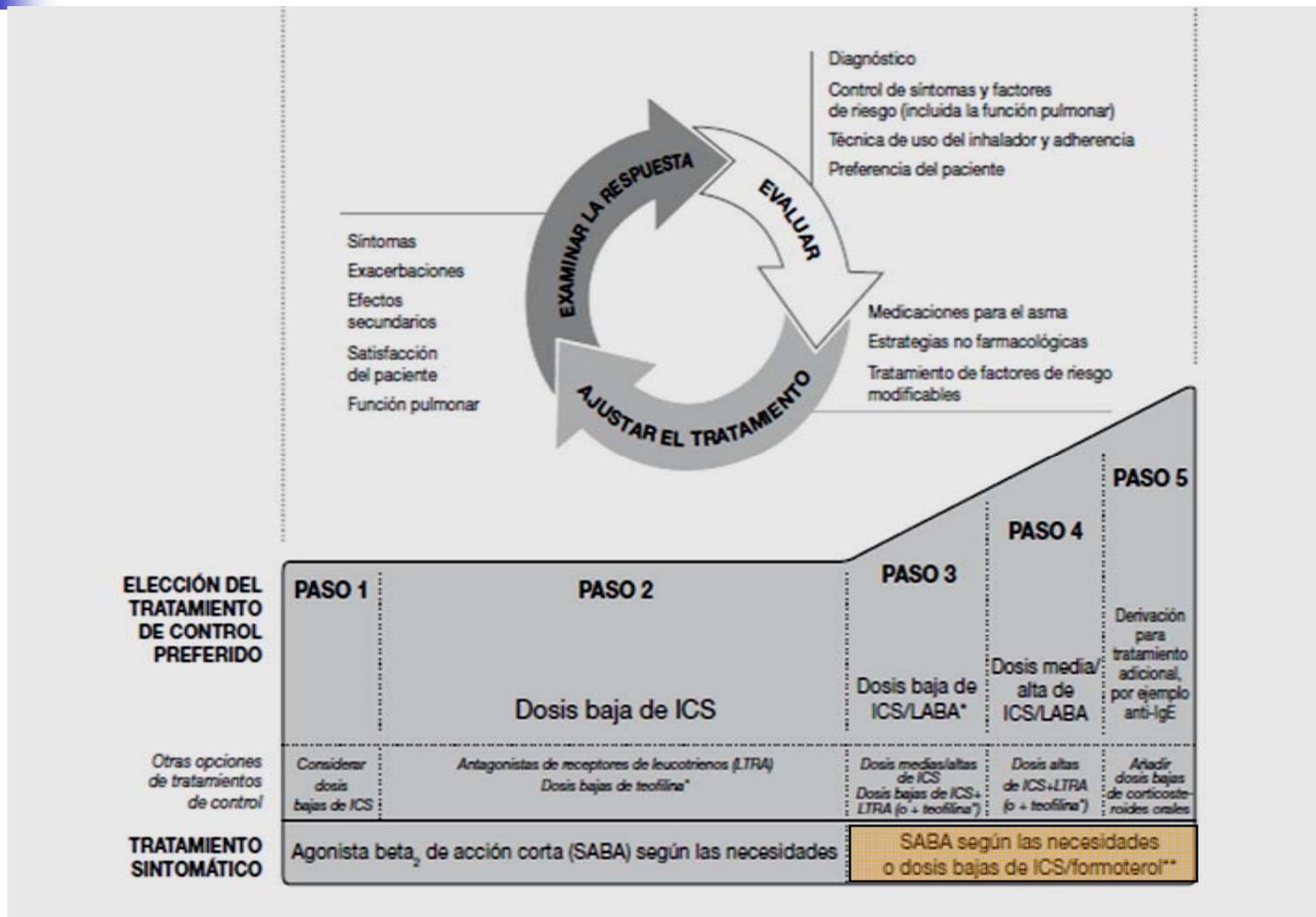
---

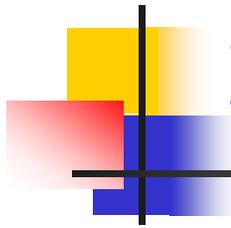






# Recomendaciones Terapéuticas, GINA 2014

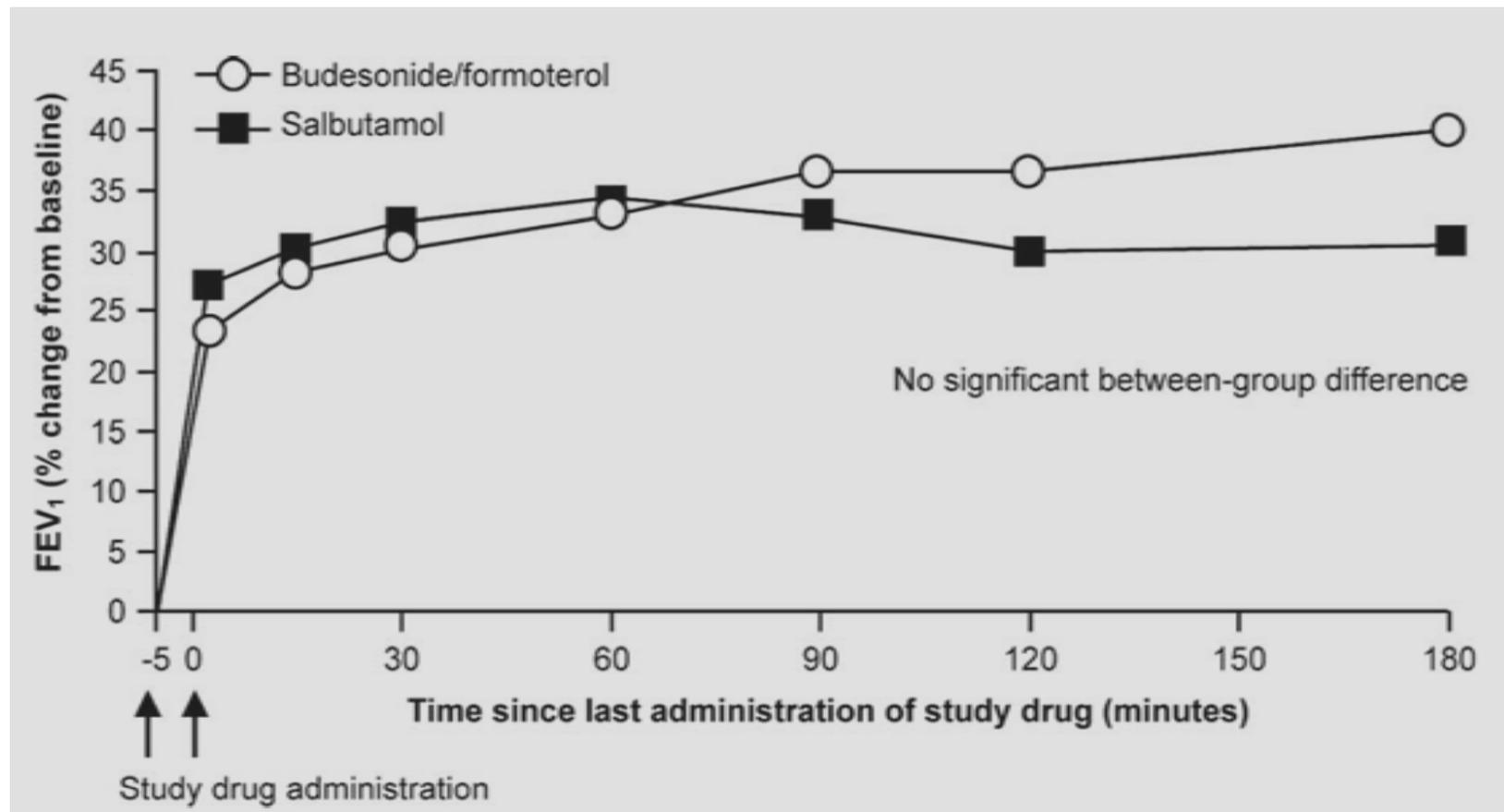




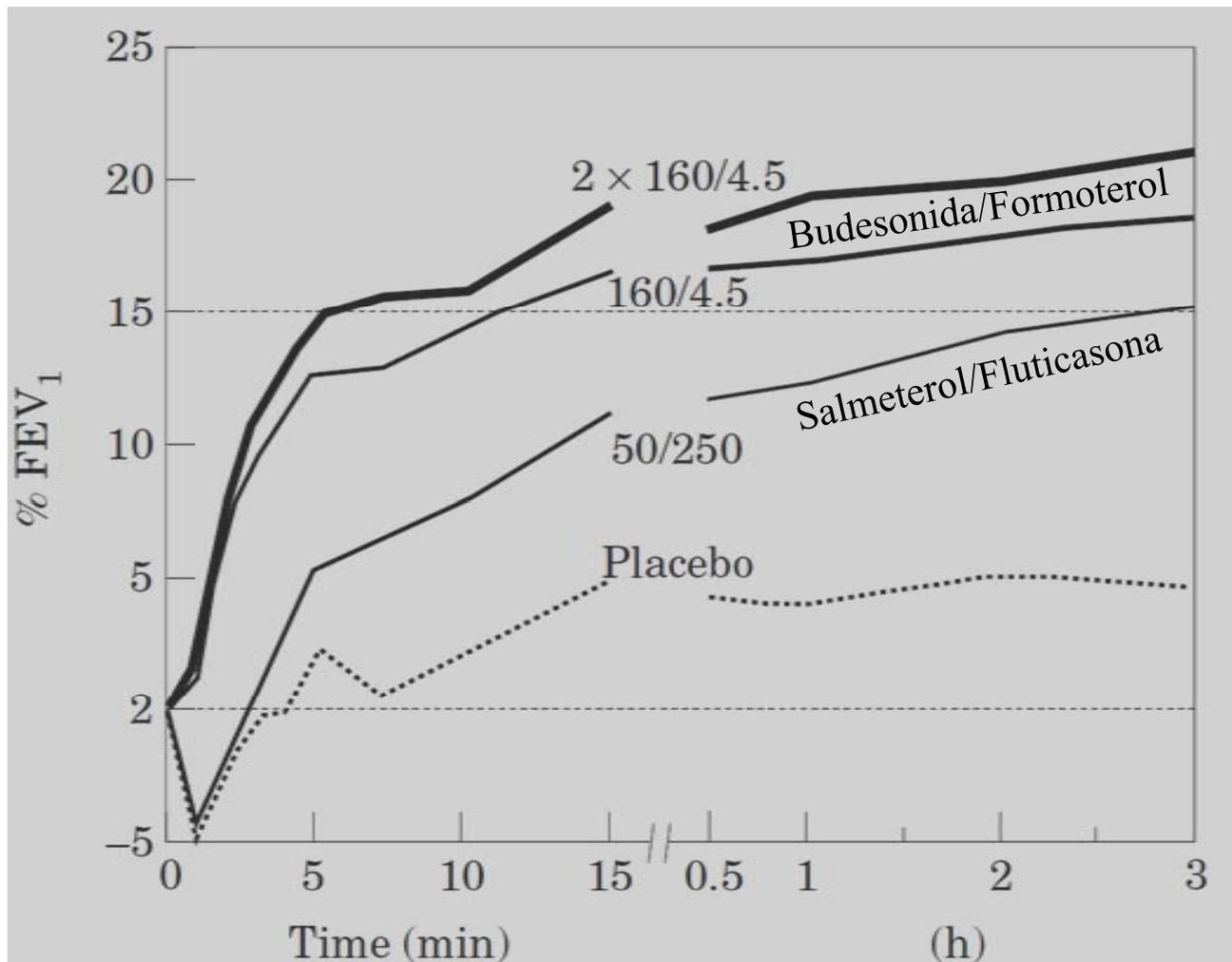
# Broncodilatadores de Acción Prolongada

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

# Rápida acción de Budesonida/Formoterol



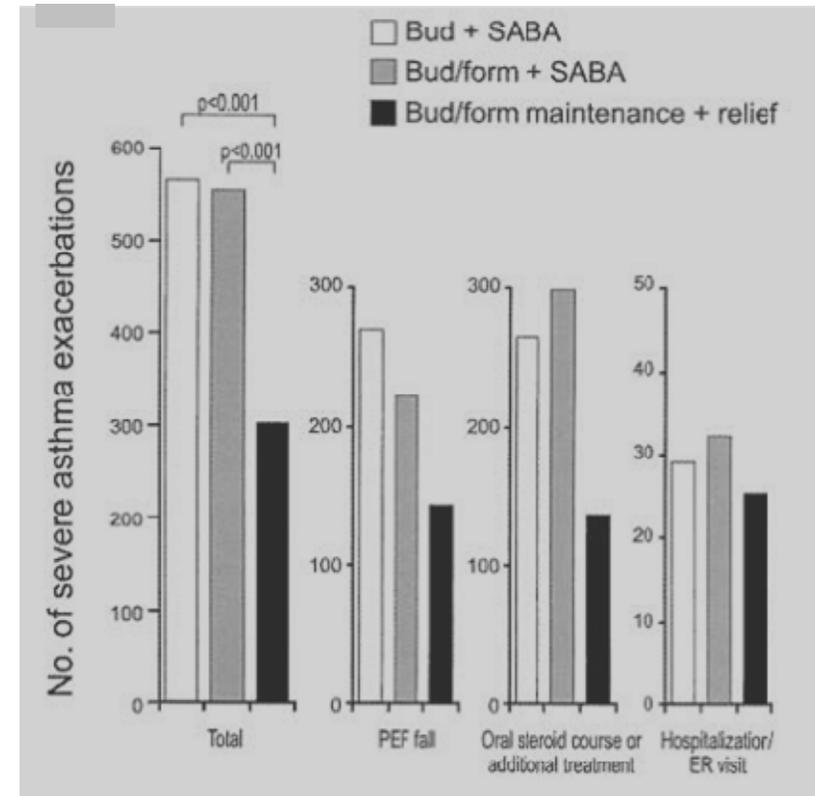
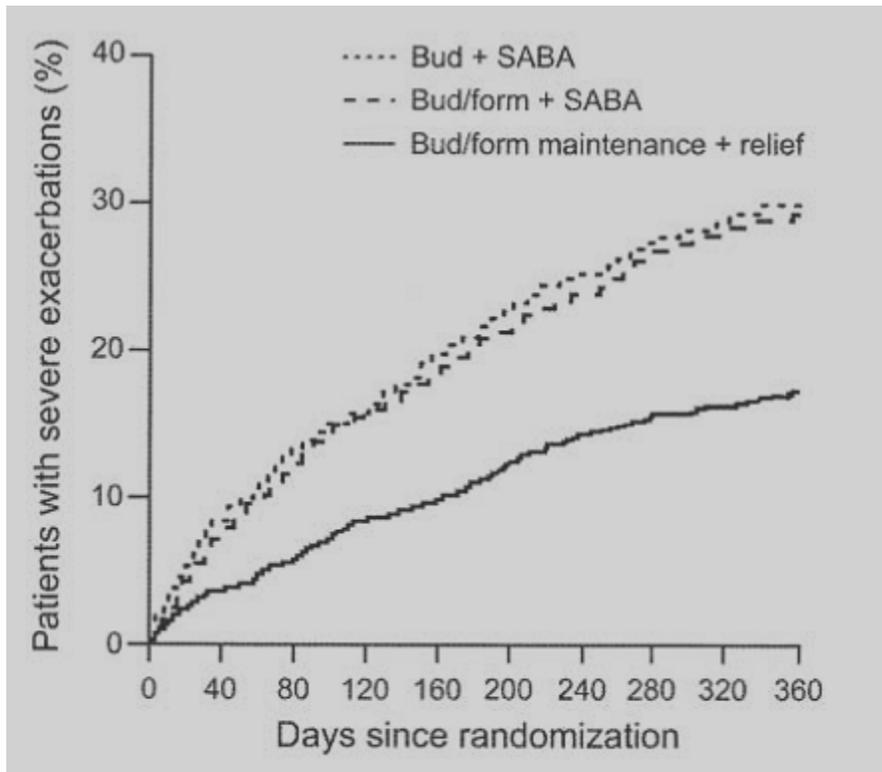
# Rápida acción de Budesonida/Formoterol



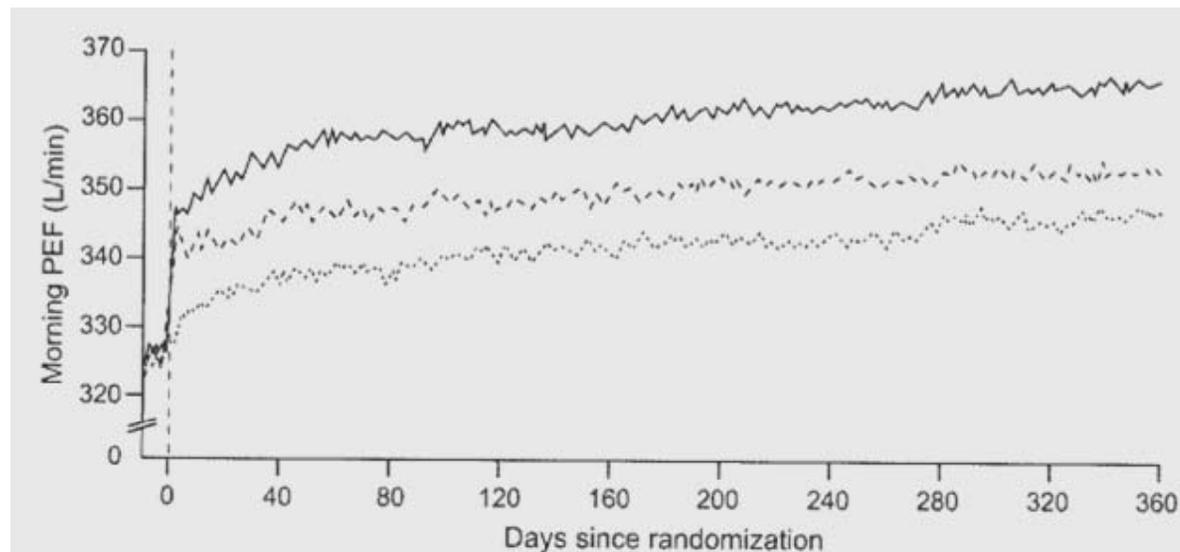
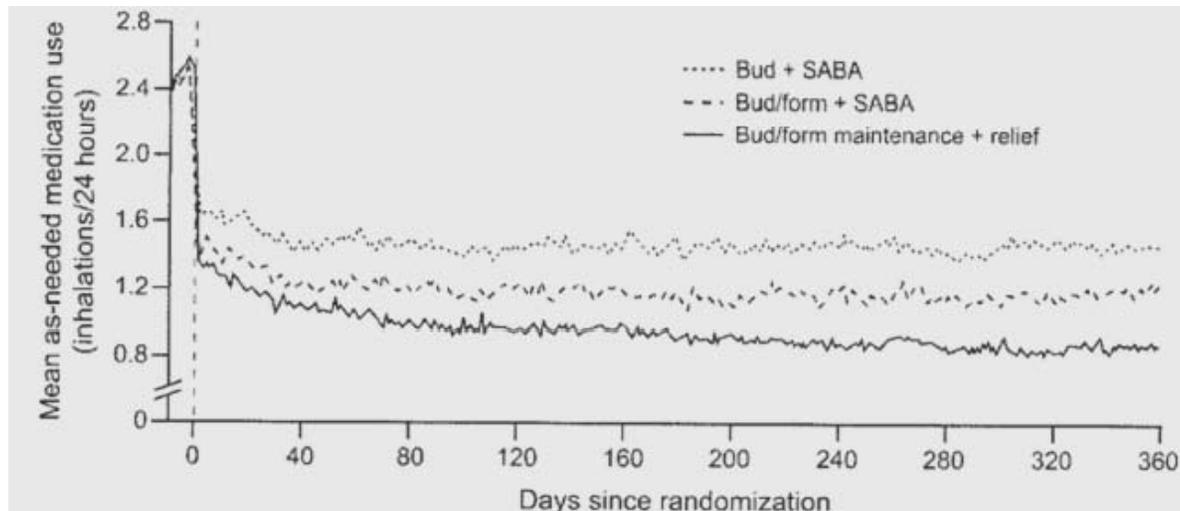
## Efecto de la combinación de Budesonida/Formoterol como Terapia de Mantenimiento y de Rescate

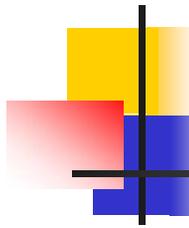
Characteristic	Bud + SABA (n = 926)	Bud/form + SABA (n = 909)	Bud/form Maintenance + Relief (n = 925)
Male/female, n	416/510	394/515	421/504
Age, yr	36 (4-79)	36 (4-79)	35 (4-77)
4-11 years, n (%)	106 (11)	117 (13)	118 (13)
Asthma duration, yr	9 (0-69)	9 (0-65)	9 (0-63)
FEV <sub>1</sub> , L	2.14 (0.64-4.02)	2.10 (0.62-4.50)	2.13 (0.65-4.28)
FEV <sub>1</sub> , % predicted normal	73 (49-100)	73 (46-108)	73 (43-108)
FEV <sub>1</sub> 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)

# Efecto de la combinación de Budesonida/Formoterol como Terapia de Mantenimiento y de Rescate



# Efecto de la combinación de Budesonida/Formoterol como Terapia de Mantenimiento y de Rescate





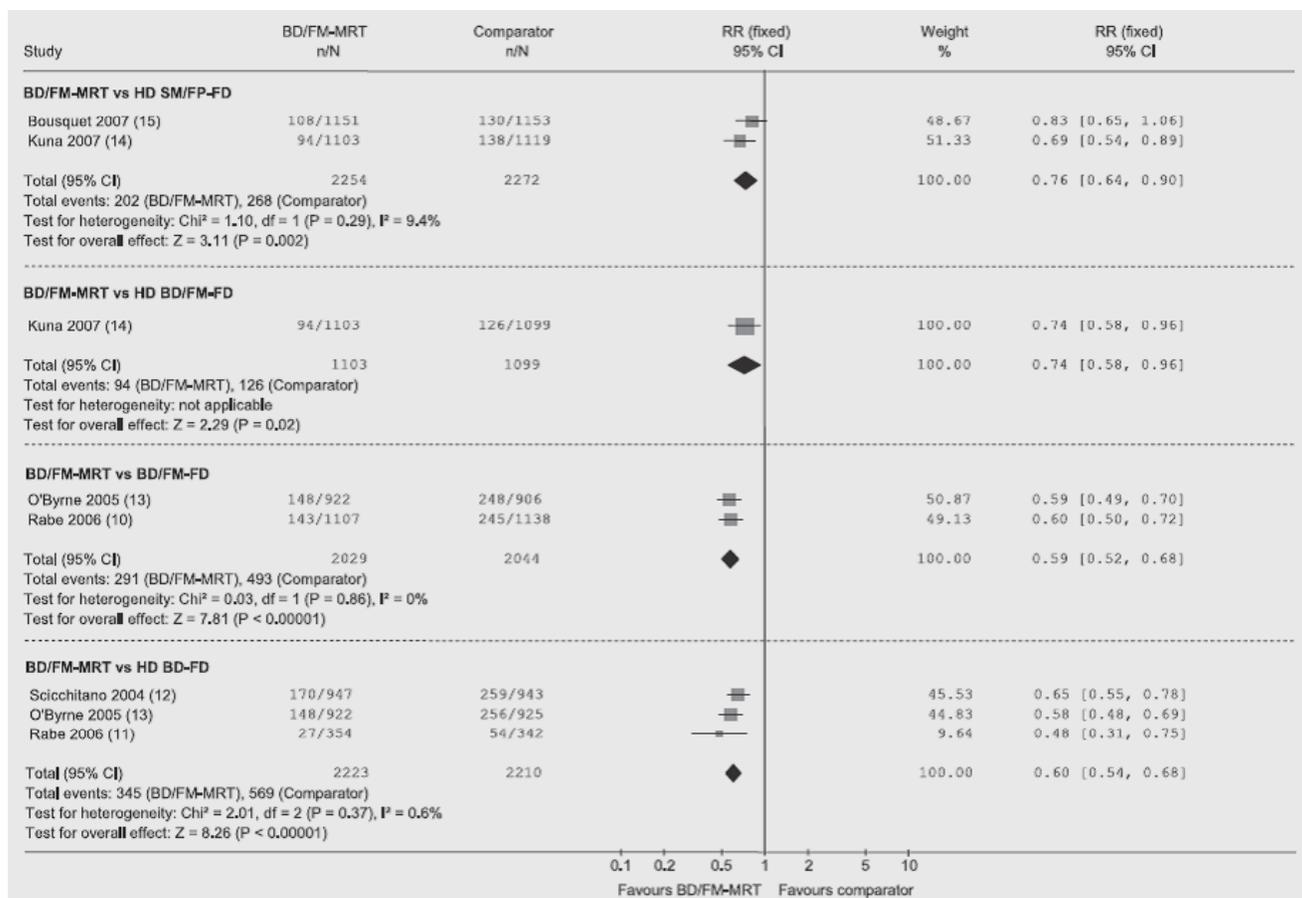
## Efecto de la combinación de Budesonida/Formoterol como Terapia de Mantenimiento y de Rescate

---

### **La combinación Bud/For como terapia de mantenimiento y de rescate:**

- Reduce el riesgo y la tasa de exacerbaciones severas
- Disminuye la necesidad de esteroides sistémicos
- Mejora los síntomas de asma
- Disminuye los despertares nocturnos
- Aumenta la función pulmonar
- Reduce la morbilidad y posiblemente la mortalidad de asma

# Uso de Bud/For como Terapia de Mantenimiento y Rescate

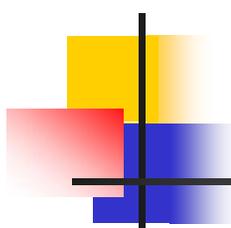


**Conclusiones:** Bud/For como terapia de mantenimiento y de rescate es más eficaz para reducir las exacerbaciones graves que dosis altas de CI o en combinación con BDAP.

# Efecto de la Bud y For sobre la replicación del RV y la respuesta de las células epiteliales

Mock-infected	Drugs			
	None	Budesonide	Formoterol	Both
CXCL8	3940 (3454, 4426)	3546 (2935, 4157)	4279 (3901, 4657)	3780 (3292, 4268)
CXCL10	7.2 (5.3, 9.8)	2.7 (1.6, 4.6)**	3.8 (2.4, 6.1)**	3.3 (1.8, 5.8)**
TNF $\alpha$	6.7 (3.9, 11)	0.5 (0.2, 1.4)**	2.4 (0.7, 7.8)*	0.8 (0.2, 2.6)**
<b>RV-infected</b>				
CXCL8	4163 (3540, 4786)	3504 (2993, 4015)**	4116 (3675, 4557)	3634 (3164, 4104)*
CXCL10	44 (7.0, 249)	29 (9.8, 84)	34 (11, 112)	34 (12, 99)
TNF $\alpha$	8.1 (4.7, 14)	1.5 (0.5, 4.6)**	2.7 (0.8, 9.2)**	1.3 (0.4, 4.4)**
IFNBI mRNA	2.2 (1.4, 3.2)	2.0 (1.2, 3.8)	2.8 (1.8, 4.3)	2.6 (1.7, 4.0)
IL28 mRNA	32 (14, 74)	19 (8.9, 42)	24 (9.4, 61)	17 (6.7, 42)

**Conclusiones:** La budesonida y formoterol pueden inhibir in vitro la respuesta inflamatoria de células epiteliales bronquiales sin interferir con la replicación viral o la producción de interferón. Estos efectos podrían contribuir a los resultados beneficiosos de la terapia combinada de budesonida/formoterol en la prevención de las exacerbaciones del asma inducida por rinovirus.

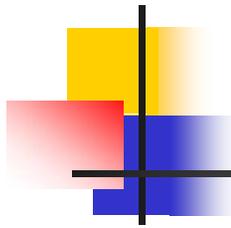


# Control del Asma: Quimera o Realidad?

## Conclusiones

---

- Los CI en dosis bajas son el tratamiento más eficaz
- La combinación CI/BDAP es la estrategia más efectiva de incremento del tratamiento
- La combinación CI/BDAP, una vez por día, puede ser útil para disminuir el tratamiento
- La combinación Bud/For puede ser utilizada como terapia de mantenimiento y de rescate

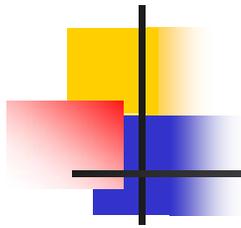


# TREXA: Pregunta del Estudio

## TREXA

**T**reating Children to Prevent  
**EX**acerbations of **A**sthma

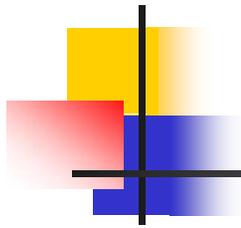
- En pacientes que reciben tratamiento diario con dosis bajas de CI y que están bien controlados, las dosis de CI puede ser reducida y, si es posible, ¿cuál es la mejor estrategia para hacerlo?



# TREXA: Criterios de Inclusión

---

- Pacientes de 6 a 18 años con historia de Asma Persistente Leve en los últimos 2 años
- Con al menos 1 de los siguientes:
  - Sin antecedentes de haber recibido una terapia controladora y haber presentado 1-2 exacerbaciones en el último año
  - Haber sido tratado con un antiasmático, no CI, en las últimas 8 semanas
  - Haber sido tratado con un CI en dosis bajas (beclometasona/equivalente  $\leq 160$  mcg/día) en las últimas 8 semanas
- Mantenerse controlado y sin exacerbaciones durante el Run-in



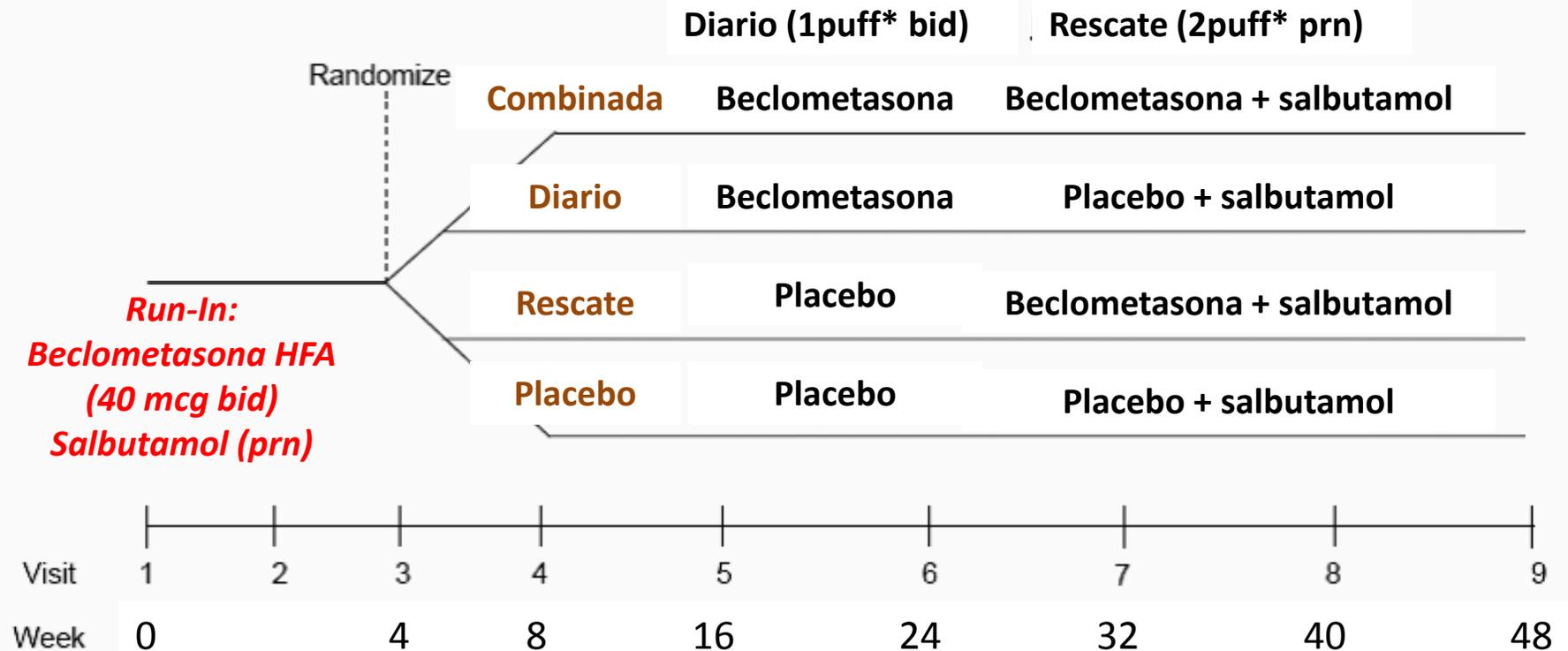
# TREXA: Variable Primaria

---

- Primera exacerbación que requirió CS
- Prescripción de CS en:
  - Uso de más de 6 actuaciones de salbutamol en 24 hs y presentar un aumento de síntomas (cartilla diaria) o un FPE <70% del valor de referencia, o
  - Presentar aumento de los síntomas durante 2 días consecutivos, o
  - Caída del FPE <50% del valor de referencia aún luego del tratamiento de rescate, o
  - Requerir una visita de emergencia debido a un empeoramiento de los síntomas

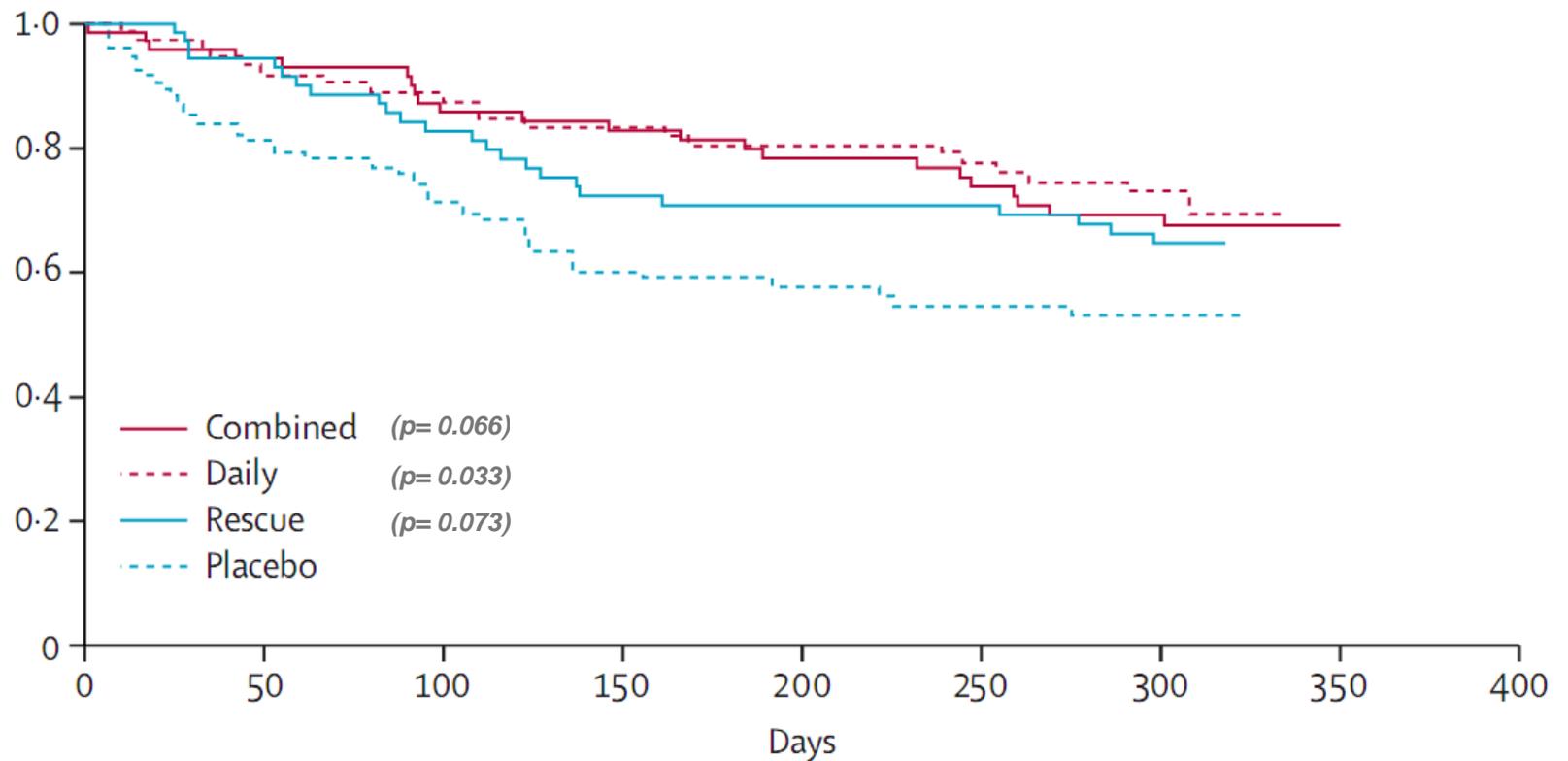
# TREXA: Diseño del Estudio

## Ramas del Tratamiento

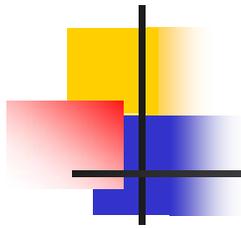


\*1puff= 40 mcg Beclometasona HFA

# TREXA: Primera Exacerbación



*p values adjusted for multiple comparisons (Hochberg-Bonferroni)*



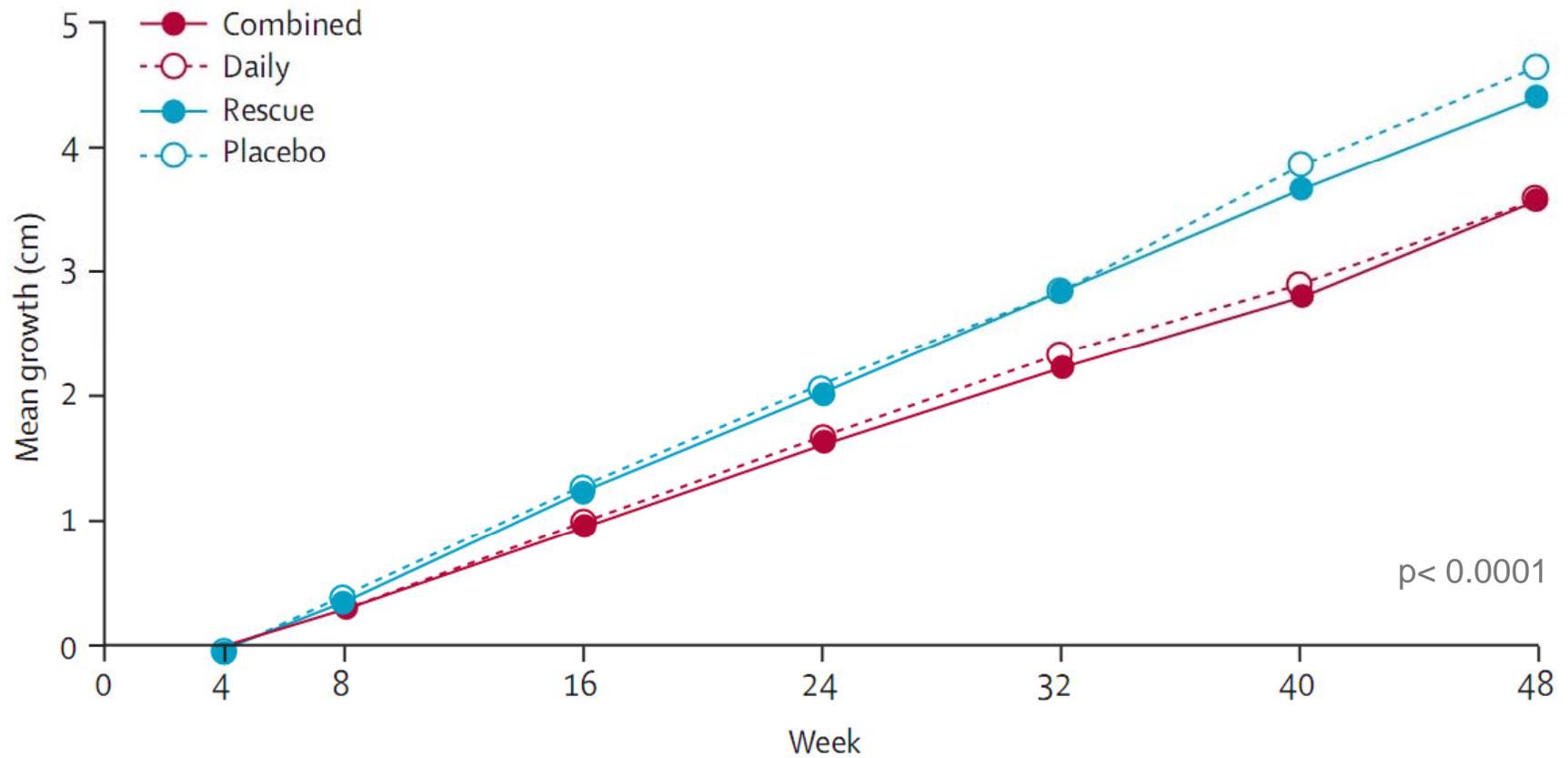
# TREXA: Falla del Tratamiento

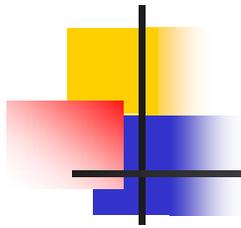
---

- Combinada: 5.6%\*
- Diaria: 2.8%\*
- Rescate: 8.5%\*
- Placebo: 23.0%

*\*p<0.05 compared to placebo*

# TREXA: Crecimiento lineal

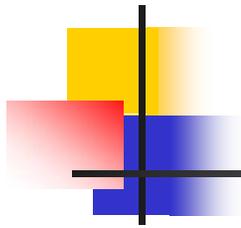




# TREXA: Variables Secundarias

---

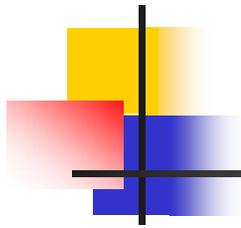
- Durante el estudio, no hubo diferencias entre los grupos en los días de control del asma, función pulmonar e índices de calidad de vida
- Sin embargo, los participantes asignados a las ramas placebo y rescate evidenciaron niveles de óxido nítrico exhalado mas elevados en comparación con las ramas diario y combinado



# TREXA: Conclusiones

---

- Los niños con asma leve persistente no deben ser tratados solo con salbutamol de rescate, y el tratamiento más eficaz para prevenir las exacerbaciones son los corticoides inhalados de uso diario
- Los corticoides inhalados con salbutamol, como medicación de rescate, puede ser una eficaz estrategia para niños con asma leve bien controlada, ya que es más eficaz en la reducción de las exacerbaciones que el uso de salbutamol de rescate solo
- Si se utiliza en forma intermitente el CI+ salbutamol como rescate, el costo del tratamiento diario con CI y sus efectos secundarios relacionados con la disminución del crecimiento pueden ser evitados



# Optimo Control del Asma

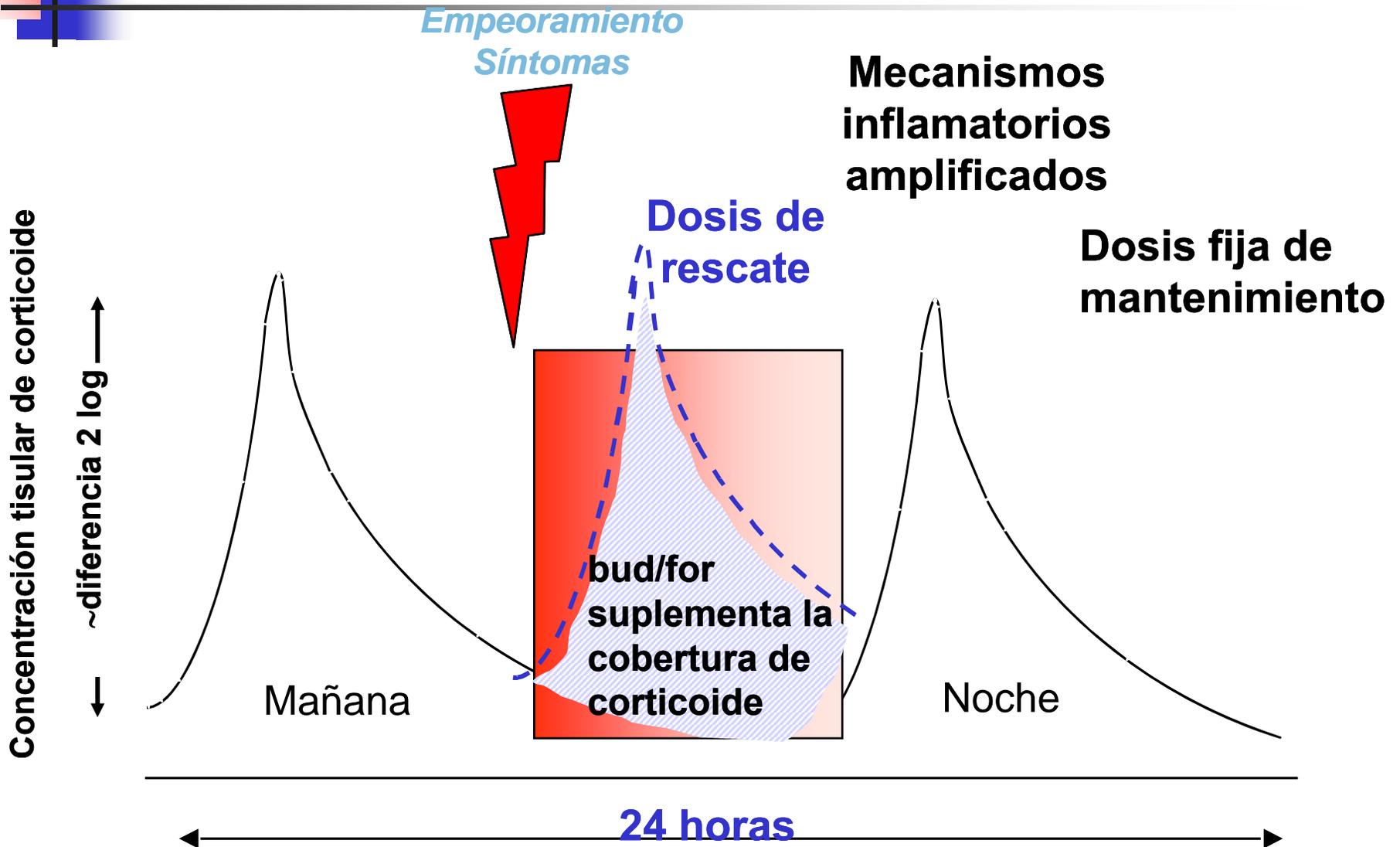
---

- Ausencia de síntomas diurnos
- Ausencia de síntomas nocturnos y despertares
- Ausencia de limitación de las actividades, incluyendo el ejercicio
- Mínimo o no necesidad de uso de  $\beta_2$  de rescate
- Mínimas o infrecuentes exacerbaciones
- Ausencia de visitas de emergencia
- Función pulmonar normal o cercana a lo normal

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



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)

- *mantenimiento diario y*
- *rescate para alivio*

# 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 <sub>1</sub> , L	2.41	2.43	2.51	0.09	< 0.001	< 0.001

# 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 <sub>1</sub> , L/min	2.01	1.91	5.5 (1.9, 9.3) <sup>2</sup>
% 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.