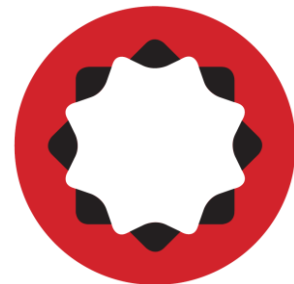




Analizando la nueva Guía GEMA 5.0.
Cuestiones claves en el manejo del asma del niño y el
adolescente

Agonistas
beta-2
adrenérgicos
de acción
prolongada

¿Cuál es el papel de los
LABA en el tratamiento
del asma en la infancia?





Conflicto de interés

- He recibido por parte de GSK remuneración por realizar esta ponencia.

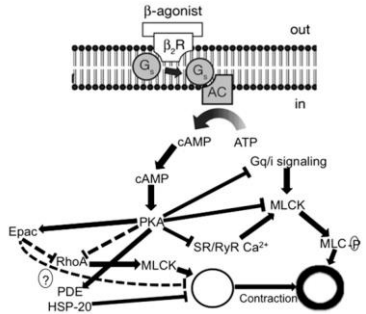


¿Cuál es el papel de los LABA en el tratamiento del asma en la infancia?



Tabla 3.2. Características de los agonistas β_2 adrenérgicos inhalados

Fármaco	Cantidad por inhalación (μg)		Tiempo del efecto (minutos)		
	Inhalador presurizado	Polvo seco	Inicio	Máximo	Duración
Acción corta					
Salbutamol	100	100	3-5	60-90	180-360
Terbutalina	-	500	3-5	60-90	180-360
Acción larga					
Formoterol	12	4,5-9-12	3-5	60-90	660-720
Salmeterol	25	50	20-45	120-240	660-720
Vilanterol	-	22	3-5	-	1.440



LABA siempre de la mano de un GCI



¿Cuál es el papel de los LABA en el tratamiento del asma en la infancia?

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

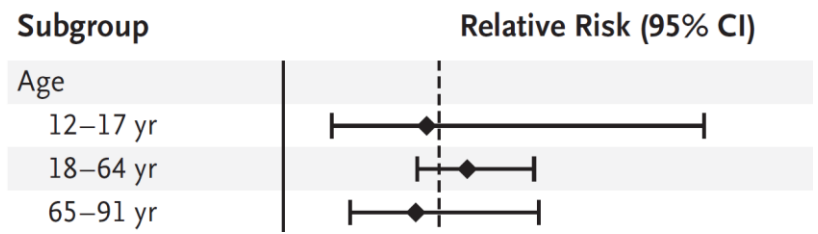
ORIGINAL ARTICLE

2018

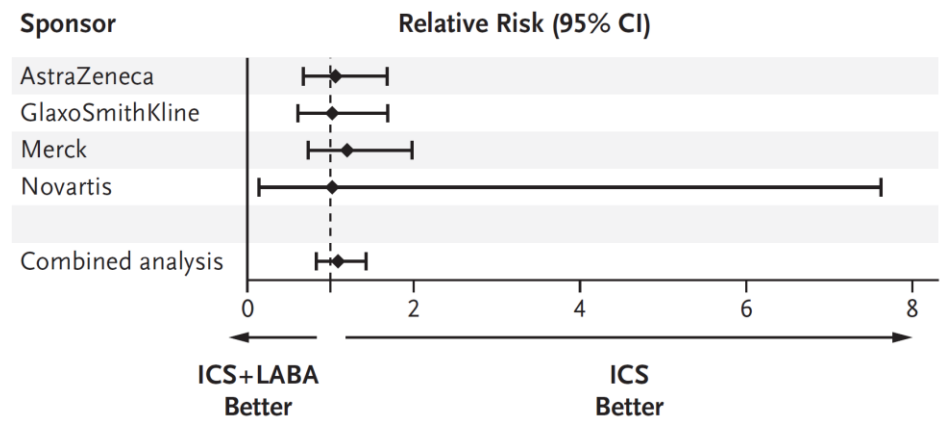
Combined Analysis of Asthma Safety Trials of Long-Acting β_2 -Agonists

William W. Busse, M.D., Eric D. Bateman, M.B., Ch.B., M.D.,
Arthur L. Caplan, Ph.D., H. William Kelly, Pharm.D., Paul M. O'Byrne, M.B.,
Klaus F. Rabe, M.D., Ph.D., and Vernon M. Chinchilli, Ph.D.

B Serious Asthma-Related Events, According to Subgroup



A Serious Asthma-Related Events, According to Sponsored Study



Inhaled Corticosteroids and LABAs — Removal of the FDA's Boxed Warning

¿Cuál es el papel de los LABA en el tratamiento del asma en la infancia?

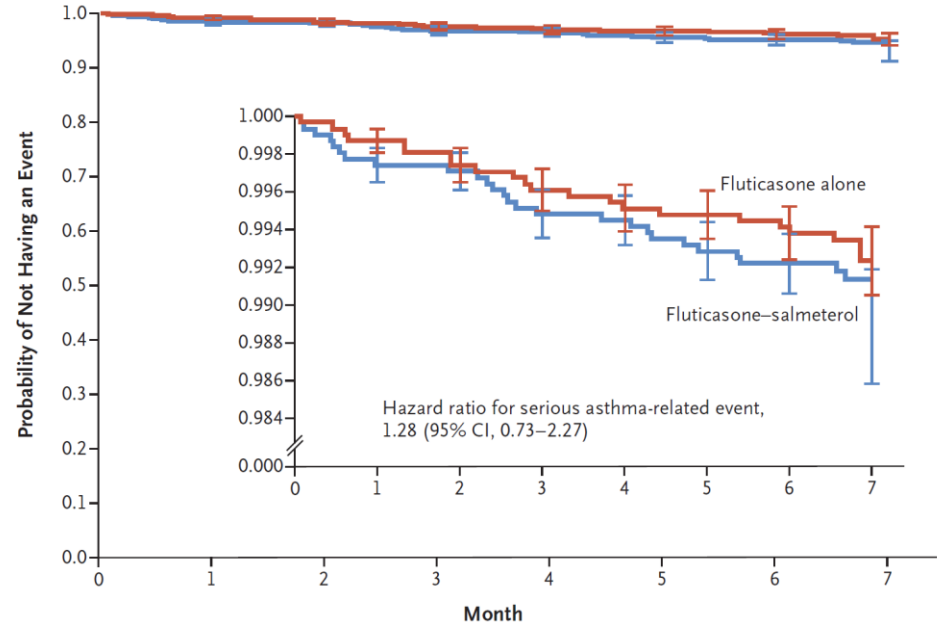
The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

2016

Safety of Adding Salmeterol to Fluticasone Propionate in Children with Asthma

David A. Stempel, M.D., Stanley J. Szefer, M.D., Søren Pedersen, Dr.Med., Robert S. Zeiger, M.D., Ph.D., Anne M. Yeakey, M.D., Laurie A. Lee, M.D., Andrew H. Liu, M.D., Herman Mitchell, Ph.D., Kenneth M. Kral, M.S., Ibrahim H. Raphiou, Ph.D., Barbara A. Prillaman, M.S., M.A., Kathleen S. Buaron, B.S.N., Suyong Yun Kirby, Ph.D., and Steven J. Pascoe, M.B., B.S., for the VESTRI Investigators*



- 6208 niños 4-11 años de edad
- Se excluyeron pacientes con asma de riesgo vital, con asma mal controlada y con diversas comorbilidades
- Ningún fallecimiento ni necesidad de intubación
- Hospitalización por asma: 27/21 (razón de riesgos: 1.28 (0.73 - 2.27))
- Crisis de asma moderada-grave: 8.5 % frente a 10 % (razón de riesgos: 0.86 (0.73–1.01))

¿Cuál es el papel de los LABA en el tratamiento del asma en la infancia?

Food and Drug Administration–mandated Trials of Long-Acting β -Agonist Safety in Asthma Bang for the Buck?

Samy Suissa^{1,2}, Elliot Israel³, James Donohue⁴, Scott Evans⁵, and James Kemp⁶ **2018**

¹Center for Clinical Epidemiology, Lady Davis Institute for Medical Research, Jewish General Hospital, Montreal, Quebec, Canada; ²Department of Epidemiology and Biostatistics, McGill University, Montreal, Quebec, Canada; ³Pulmonary and Critical Care Division, Brigham & Women's Hospital and Harvard Medical School, Boston, Massachusetts; ⁴University of North Carolina School of Medicine, Chapel Hill, North Carolina; ⁵Department of Biostatistics, Harvard School of Public Health, Boston, Massachusetts; and ⁶University of California San Diego, San Diego, California

the core issue of the link between LABA use and asthma-related death, remains uncertain

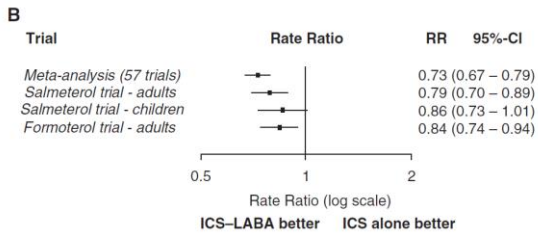
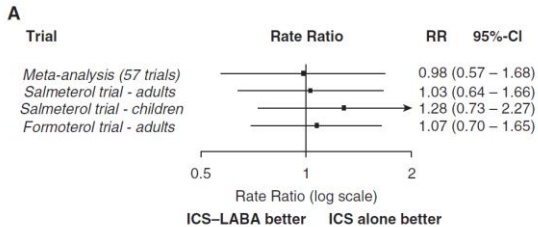


Table 1. Rate Ratios of Asthma-related and All-Cause Deaths Derived from Meta-analyses and from FDA-mandated Trials

	ICS-LABA		ICS Only		Rate Ratio (95% CI)
	Number of Patients	Number of Deaths	Number of Patients	Number of Deaths	
Asthma-related deaths					
Meta-analyses					
Any LABA (21)	17,212	3	14,202	0	2.96 (0.50–17.57)
Formoterol (13)	46,003	7	13,905	1	2.12 (0.26–17.20)
Three FDA-mandated trials					
Pooled data	14,787	2	14,793	0	3.00 (0.24–37.70)
Salmeterol (adults)	5,834	0	5,845	0	
Salmeterol (children)	3,107	0	3,101	0	
Formoterol (adults)	5,846	2	5,847	0	

¿Cuál es el papel de los **LABA** en el tratamiento del asma en la infancia?

Inhaled steroids with and without regular salmeterol for asthma: serious adverse events (Review)

2018

Cates CJ, Schmidt S, Ferrer M, Sayer B, Waterson S

Inhaled steroids with and without regular formoterol for asthma: serious adverse events (Review)

2019

Janjua S, Schmidt S, Ferrer M, Cates CJ



**Cochrane
Library**

Cochrane Database of Systematic Reviews

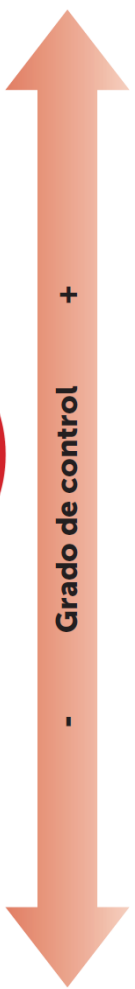
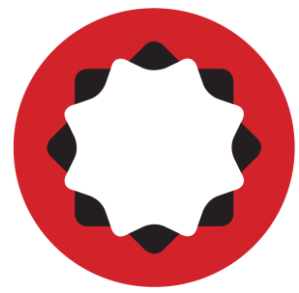
**Sin diferencias en muertes
o efectos adversos graves**

¿Cuál es el papel de los **LABA** en el tratamiento del asma en la infancia?



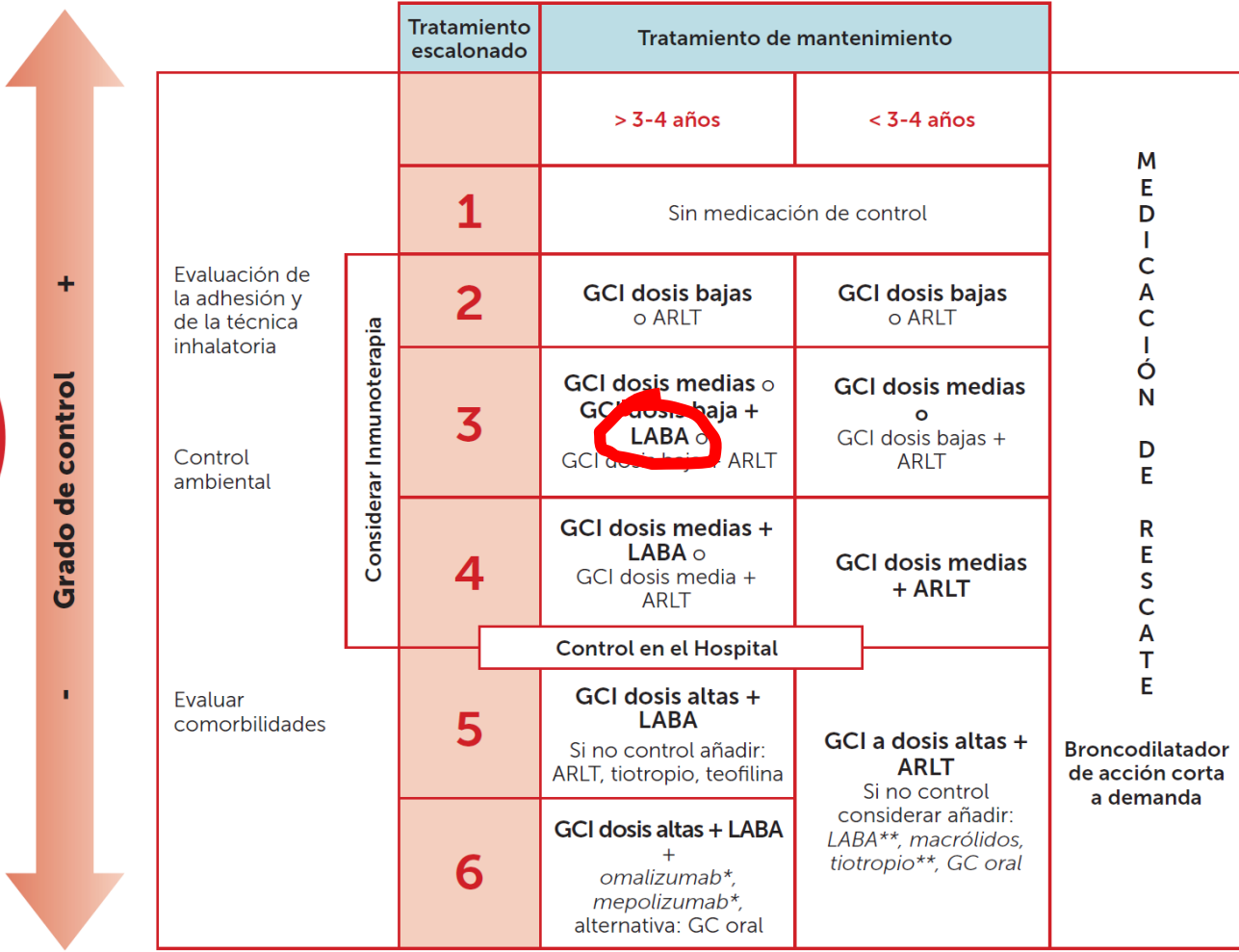
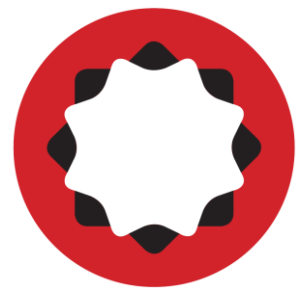
Combinación	Presentación farmacéutica	Dosificación	Limitaciones de uso (por edad)
Fluticasona (propionato) + Salmeterol	Aerosol 50+25, 125+25 y 250+25 mcg/dosis Polvo seco 100+50, 250+50 y 500+50 mcg/dosis	1-2 inhalaciones/12 h	A partir de 4 años
Budesonida + Formoterol	Polvo seco 80+4.5, 160+4.5 y 320+9 mcg/dosis	1-2 inhalaciones/12 h	A partir de 6 años
Fluticasona (propionato) + Formoterol	Aerosol 50+5, 125+5 y 250+10 mcg/dosis	1-2 inhalaciones/12 h	A partir de 12 años
Fluticasona (fuorato) + Vilanterol	Polvo seco 92+22, 184+22 mcg/dosis	1 inhalación/día	A partir de 12 años

¿Cuál es el papel de los LABA en el tratamiento del asma en la infancia?

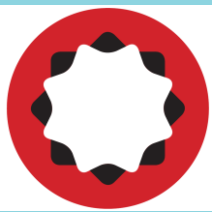


		Tratamiento escalonado	Tratamiento de mantenimiento		M E D I C A C I Ó N D E R E S C A T E
			> 3-4 años	< 3-4 años	
Evaluación de la adhesión y de la técnica inhalatoria	Considerar Inmunoterapia	1	Sin medicación de control		
		2	GCI dosis bajas o ARLT	GCI dosis bajas o ARLT	
		3	GCI dosis medias o GCI dosis baja + LABA o GCI dosis baja + ARLT	GCI dosis medias o GCI dosis bajas + ARLT	
		4	GCI dosis medias + LABA o GCI dosis media + ARLT	GCI dosis medias + ARLT	
Control ambiental			Control en el Hospital		
Evaluar comorbilidades		5	GCI dosis altas + LABA Si no control añadir: ARLT, tiotropio, teofilina	GCI a dosis altas + ARLT Si no control considerar añadir: LABA**, macrólidos, tiotropio**, GC oral	Broncodilatador de acción corta a demanda
		6	GCI dosis altas + LABA + omalizumab*, mepolizumab*, alternativa: GC oral		

¿Cuál es el papel de los LABA en el tratamiento del asma en la infancia?



¿Cuál es el papel de los LABA en el tratamiento del asma en la infancia?



Mayores de 12 años

De elección

Otras opciones

A demanda

Escalón 1

SABA o
GCI + *formoterol* o
GCI + *salbutamol*

Escalón 2

GCI a dosis bajas

ARLT

Escalón 3

GCI a dosis bajas + LABA

GCI a dosis medias

GCI a dosis bajas + ARLT

Escalón 4

GCI a dosis medias + LABA

GCI a dosis medias + ARLT

Escalón 5

GCI a dosis altas + LABA

Si mal control, añadir uno o más:
- *Tiotropio* y/o
- *ARLT* y/o
- *Teofilina* y/o
- *Azitromicina*

Escalón 6

Tratamiento del escalón anterior + biológico según fenotipos:
omalizumab, mepolizumab, reslizumab, benralizumab, dupilumab

Si fracaso opciones previas:
Termoplastia endobronquial

Si persiste mal control, considerar:
- Glucocorticoide VO
- *Triamcinolona* IM

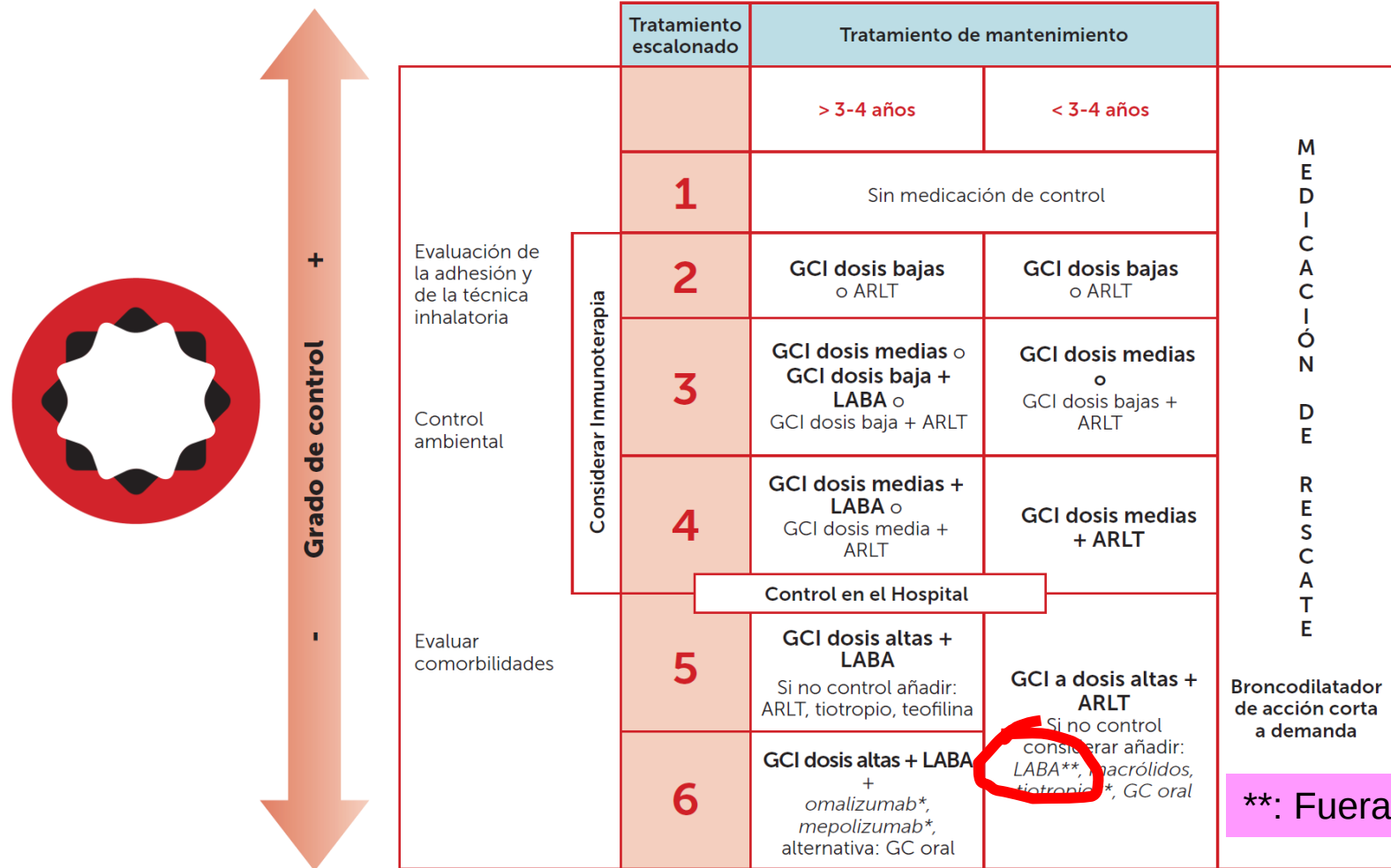
SABA o
GCI + *formoterol*

SABA o
GCI + *formoterol*

SABA o
GCI + *formoterol*

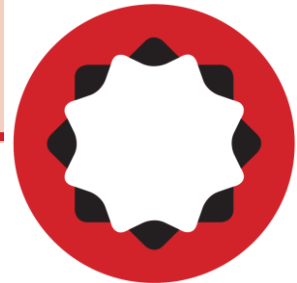
SABA o
GCI + *formoterol*

¿Cuál es el papel de los LABA en el tratamiento del asma en la infancia?



¿Cuál es el papel de los **LABA** en el tratamiento del asma en la infancia?

3



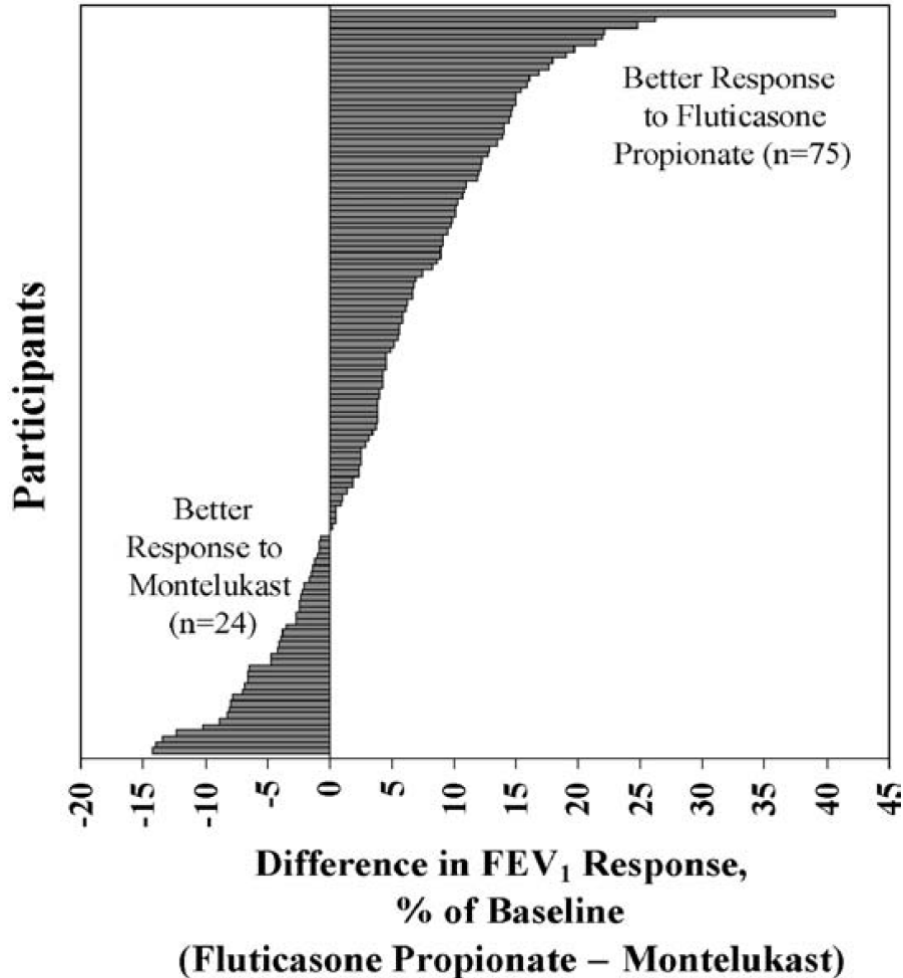
GCI dosis medias ○
GCI dosis baja +
LABA ○
GCI dosis baja + ARLT

¿Cuál es el papel de los LABA en el tratamiento del asma en la infancia?

Response profiles to fluticasone and montelukast in mild-to-moderate persistent childhood asthma

2006

Robert S. Zeiger, MD, PhD,^{a,b,*} Stanley J. Szeffler, MD,^c Brenda R. Phillips, MS,^d Michael Schatz, MD, MS,^b Fernando D. Martinez, MD,^e Vernon M. Chinchilli, PhD,^d Robert F. Lemanske, Jr, MD,^f Robert C. Strunk, MD,^g Gary Larsen, MD,^c Joseph D. Spahn, MD,^c Leonard B. Bacharier, MD,^g Gordon R. Bloomberg, MD,^g Theresa W. Guilbert, MD,^e Gregory Heldt, MD,^a Wayne J. Morgan, MD,^a Mark H. Moss, MD,^f Christine A. Sorkness, PharmD,^f and Lynn M. Taussig, MD,^c for the Childhood Asthma Research and Education Network of the National Heart, Lung, and Blood Institute*
San Diego, Calif, Denver, Colo, Hershey, Pa, Tucson, Ariz, Madison, Wis, and St Louis, Mo



¿Cuál es el papel de los LABA en el tratamiento del asma en la infancia?



U.S. Food and Drug Administration
Protecting and Promoting Your Health

Drug Safety Communications

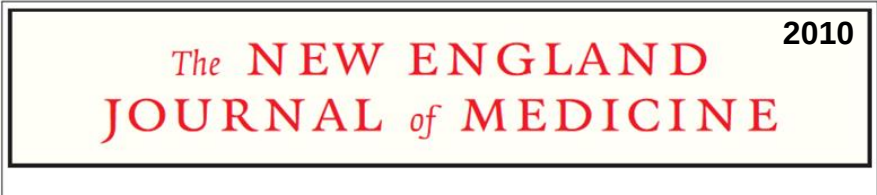
FDA requires Boxed Warning about serious mental health side effects for asthma and allergy drug montelukast (Singulair); advises restricting use for allergic rhinitis

Risks may include suicidal thoughts or actions

3-4-2020 FDA Drug Safety Communication

- | | |
|--|---|
| <ul style="list-style-type: none">• agitation, including aggressive behavior or hostility• attention problems• bad or vivid dreams• depression• disorientation or confusion• feeling anxious• hallucinations (seeing or hearing things that are not really there)• irritability | <ul style="list-style-type: none">• memory problems• obsessive-compulsive symptoms• restlessness• sleepwalking• stuttering• suicidal thoughts and actions• tremor or shakiness• trouble sleeping• uncontrolled muscle movements |
|--|---|

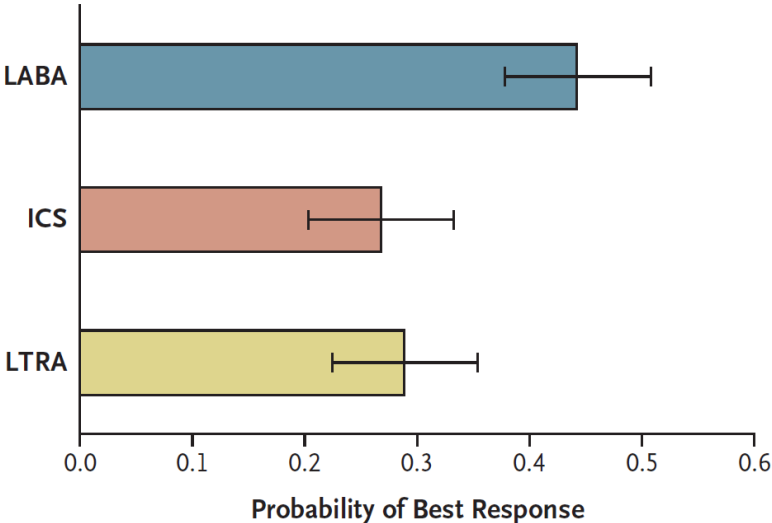
¿Cuál es el papel de los LABA en el tratamiento del asma en la infancia?



Step-up Therapy for Children with Uncontrolled Asthma Receiving Inhaled Corticosteroids

Robert F. Lemanske, Jr., M.D., David T. Mauger, Ph.D., Christine A. Sorkness, Pharm.D., Daniel J. Jackson, M.D., Susan J. Boehmer, M.S., Fernando D. Martinez, M.D., Robert C. Strunk, M.D., Stanley J. Szeffler, M.D., Robert S. Zeiger, M.D., Ph.D., Leonard B. Bacharier, M.D., Ronina A. Covar, M.D., Theresa W. Guilbert, M.D., Gary Larsen, M.D., Wayne J. Morgan, M.D., Mark H. Moss, M.D., Joseph D. Spahn, M.D., and Lynn M. Taussig, M.D., for the Childhood Asthma Research and Education (CARE) Network of the National Heart, Lung, and Blood Institute

Probability of Best Response



Addition of long-acting beta₂-agonists to inhaled corticosteroids for chronic asthma in children (Review)

2015

Chauhan BF, Chartrand C, Ni Chroinin M, Milan SJ, Ducharme FM



Cochrane Database of Systematic Reviews

Addition of LABA to ICS compared with ICS alone:

- no difference in exacerbations requiring oral steroids or in hospital admissions
- significantly greater improvement in FEV₁, morning peak expiratory flow (PEF) and reduction in use of daytime and nighttime rescue inhalations

Addition of LABA to ICS therapy versus an increased dose of ICS:

- greater improvement in morning PEF
- insufficient data on asthma symptoms, rescue medication use and nighttime awakening
- lower growth velocity in the higher ICS dose group

Addition to inhaled corticosteroids of long-acting beta₂-agonists versus anti-leukotrienes for chronic asthma (Review)

2014

Chauhan BF, Ducharme FM



**Cochrane
Library**

Cochrane Database of Systematic Reviews

- The addition of LABA to ICS is modestly superior to the addition of LTRA
- Because of the paucity of pediatric trials, we are unable to draw firm conclusions about the best adjunct therapy in children.

¿Cuál es el papel de los **LABA** en el tratamiento del asma en la infancia?

Stopping long-acting beta2-agonists (LABA) for children with asthma well controlled on LABA and inhaled corticosteroids (Review)

2015

Kew KM, Beggs S, Ahmad S



Cochrane Database of Systematic Reviews

We identified no trials matching the inclusion criteria

¿Cuál es el papel de los **LABA** en el tratamiento del asma en la infancia?

Qué es una dosis baja de GCI y cuáles son las dosis equivalentes de los GCI?

Inhaled corticosteroids in children with persistent asthma: dose-response effects on growth (Review)

2014

Pruteanu AI, Chauhan BF, Zhang L, Prietsch SOM, Ducharme FM

The ICS dose equivalence used for this review was based on Canadian Asthma Guidelines 2012 based on a combination of the dose equivalency mentioned in GINA and reported safety and efficacy data:

1 mg fluticasone = 2 mg budesonide



**Cochrane
Library**

Cochrane Database of Systematic Reviews

We report an ICS dose–dependent reduction in growth velocity in prepubescent school-aged children with mild to moderate persistent asthma.

¿Cuál es el papel de los **LABA** en el tratamiento del asma en la infancia?

Inhaled corticosteroids in children with persistent asthma: effects of different drugs and delivery devices on growth (Review)

2019

Axelsson I, Naumburg E, Prietsch SOM, Zhang L

ICS dose-equivalence used for this review is based on the British Thoracic Society (BTS) guideline:
1 mg fluticasone = 2 mg budesonide



**Cochrane
Library**

Cochrane Database of Systematic Reviews

The drug molecule and delivery device may impact the effect size of ICS on growth in children with persistent asthma. Fluticasone at an equivalent dose seems to inhibit growth less than beclomethasone and budesonide. However, the evidence from this review is not certain enough

¿Cuál es el papel de los LABA en el tratamiento del asma en la infancia?

Tabla 5.5. Dosis comparables de los glucocorticoides inhalados habitualmente utilizados en la edad pediátrica (µg/día)



Niños menores de 12 años

	Dosis bajas	Dosis medias	Dosis altas
Budesónida	100-200	> 200-400	> 400
Fluticasona propionato	50-100	> 100-250	> 250

Children 6–11 years – see notes above (for children 5 years and younger, see Box 6-6, p.153)

Budesonide (DPI)	100–200	>200–400	>400
Fluticasone propionate (DPI)	50-100	>100-200	>200



¿Cuál es el papel de los **LABA** en el tratamiento del asma en la infancia?

Therapeutic index of inhaled corticosteroids in asthma: A dose–response comparison on airway hyperresponsiveness and adrenal axis suppression

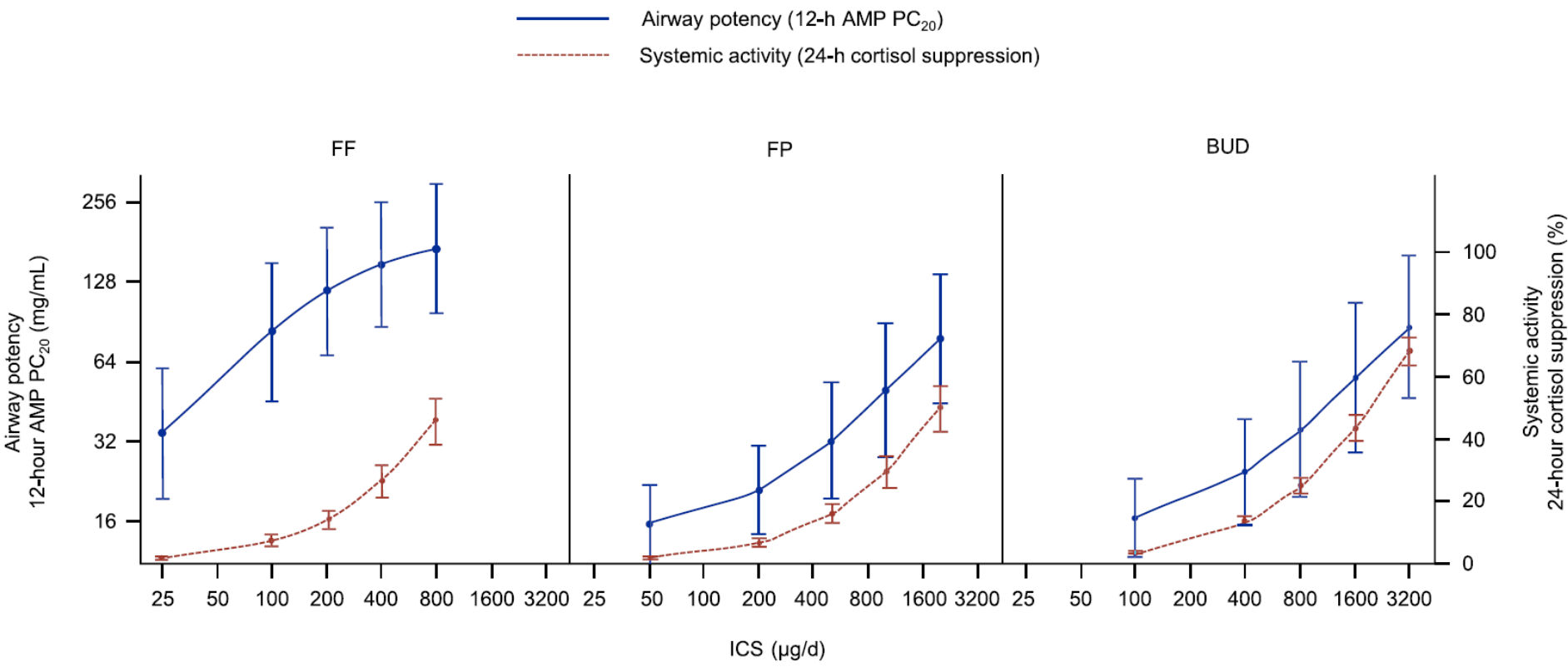
Peter Daley-Yates¹  | Noushin Brealey¹ | Sebin Thomas² | Daren Austin¹ |
Shaila Shabbir³ | Tim Harrison⁴ | Dave Singh⁵  | Neil Barnes^{6,7}

Br J Clin Pharmacol. 2020;1–11.

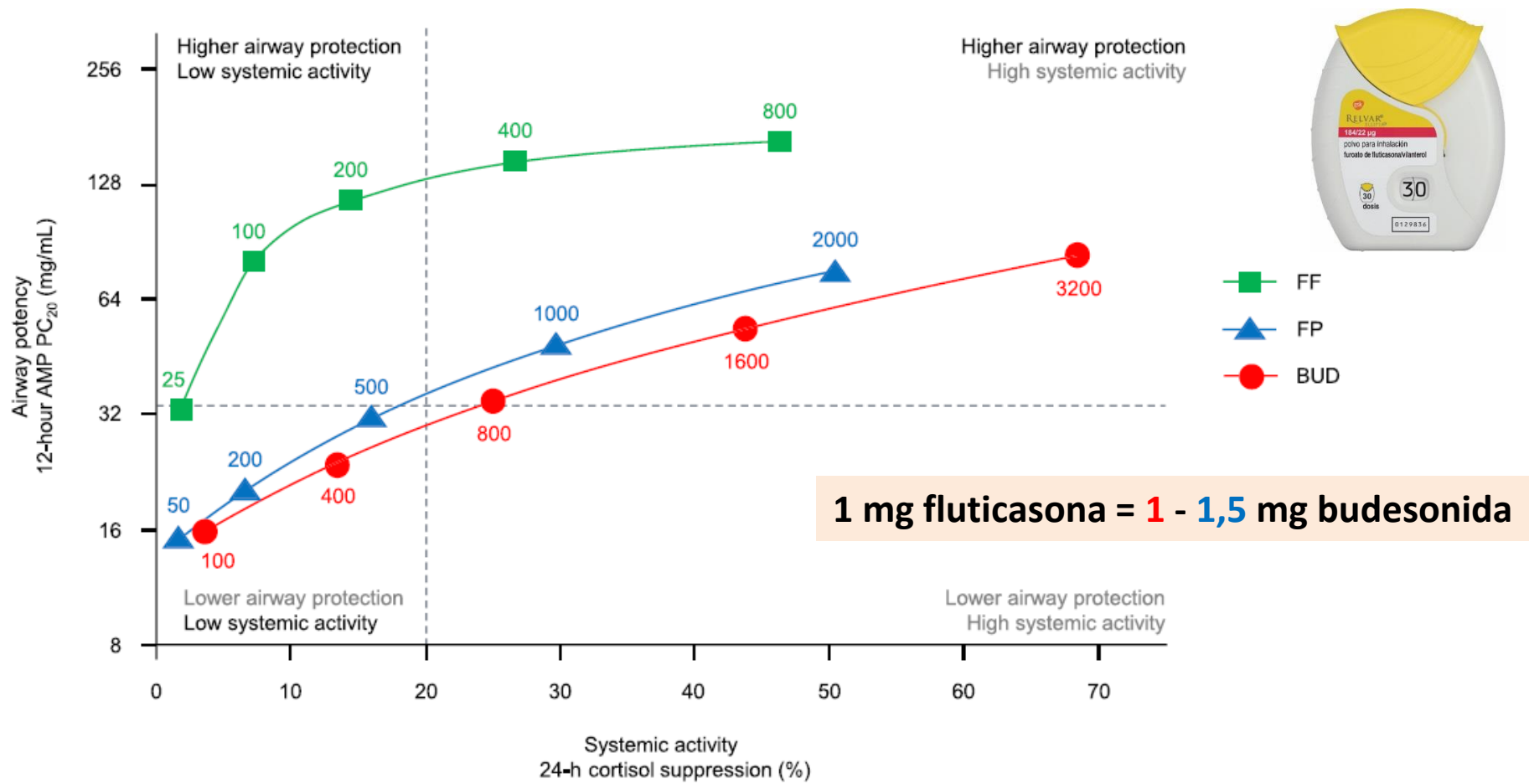


BRITISH
PHARMACOLOGICAL
SOCIETY

¿Cuál es el papel de los LABA en el tratamiento del asma en la infancia?



¿Cuál es el papel de los LABA en el tratamiento del asma en la infancia?



¿Cuál es el papel de los **LABA** en el tratamiento del asma en la infancia?

3

GCI dosis medias ○
GCI dosis baja +
LABA ○
GCI dosis baja + ARLT



Aumentar GCI

- Antiinflamatorio
- Efectos adversos (crecimiento)



GCI + LABA

- Eficaz
- Generalmente seguro



Antileucotrienos

- Menos eficaz
- Posibles efectos neuropsiquiátricos