

# Estudio aleatorizado, cruzado, de no inferioridad para evaluar la eficacia, la seguridad y la tolerabilidad de dos formulaciones de budesonida/fumarato de formoterol en adultos asmáticos

*Randomized, Crossover, Non-Inferiority Study to Evaluate the Efficacy, Safety and Tolerability of Two Budesonide/Formoterol Fumarate Formulations in Asthmatic Adults.*

Esquivel Florencia<sup>1</sup>; Costantini Andrea<sup>2</sup>; Maspero Jorge<sup>3</sup>; Simón Gonzalo<sup>2</sup>; Moorat Anne<sup>2</sup>; Mallett Steve<sup>2</sup>; Carbone Ma. Florencia<sup>4</sup>; Penna Ma. Inés<sup>4</sup>

## RESUMEN

Recibido: 05/06/2021  
Aceptado: 03/10/2022

### Correspondencia

Florencia Esquivel  
E-mail:  
floresqui07@yahoo.com.ar

El asma es un grave problema de salud mundial. Según el último informe del Ministerio de Salud, 1 380 000 sujetos padecen asma en la Argentina.<sup>1</sup> Las guías internacionales (Europa, Estados Unidos, OMS) varían en su enfoque para definir la equivalencia y la posibilidad de intercambio de los productos para inhalación respiratorios. Si bien es posible un enfoque *in vitro*, en general las guías recomiendan brindar más indicios clínicos que avalen la posibilidad de intercambiar el producto innovador por otro posteriormente desarrollado con iguales principios activos en polvo seco para inhalar. Este estudio, aleatorizado de fase IV, se realizó para establecer la eficacia, seguridad y tolerabilidad de Neumoterol<sup>®</sup> 400 en comparación con el producto medicinal de referencia Symbicort forte budesonida/fumarato de formoterol 320/9 µg, indicados 2 veces al día en pacientes asmáticos. Además, se evaluó la preferencia de los pacientes por uno u otro dispositivo.

Se demostró la no inferioridad de la formulación evaluada en comparación con el producto medicinal de referencia. El límite inferior del IC del 95% para la diferencia entre los tratamientos fue mayor que el margen predefinido de no inferioridad de -125 mL (diferencia: 0,044 l [IC del 95%: -0,008 a 0,096]). Asimismo, se comprobaron valores más altos para el AUC<sub>0-10h</sub> del FEV<sub>1</sub> y un mayor cambio respecto del puntaje basal en la prueba de control del asma el día 29 para las cápsulas de budesonida/fumarato de formoterol 400/12 µg. En un análisis exploratorio sobre la preferencia de los pacientes por los dispositivos, una mayor proporción de participantes expresaron su preferencia global por la cápsula de budesonida/fumarato de formoterol 400/12 µg. No se informaron diferencias en la incidencia de AE o SAE (del inglés Adverse event: evento adverso y Severe Adverse Event: evento adverso severo) graves durante el tratamiento o después de este. El perfil de seguridad de ambos productos en general concordó con el perfil comprobado de budesonida/fumarato de formoterol.

**Palabras clave:** Asma; Budesonida; Fumarato de formoterol; Dispositivo inhalatorio

<sup>1</sup> Laboratorios Phoenix SAICF.

<sup>2</sup> GlaxoSmithKline Argentina.

<sup>3</sup> CIDEA Argentina.

<sup>4</sup> Laboratorios ELEA Phoenix S.A.

## ABSTRACT

Asthma is a serious worldwide health problem. According to the last report of the Ministry of Health, 1,380,000 subjects suffer from asthma in Argentina.<sup>1</sup> The International Guidelines (Europe, United States, WHO [World Health Organization]) have varying approaches to define the equivalence and possibility of switching respiratory inhalation products. Whereas an *in vitro* approach is possible, in general Guidelines recommend providing more clinical evidence that support the possibility of switching from the innovative product to another one subsequently developed with the same active ingredient in the form of dry powder inhaler. This randomized, phase IV study has been conducted to establish the efficacy, safety and tolerability of Neumoterol<sup>®</sup> 400 compared to the reference medicinal product Symbicort forte, budesonide/formoterol fumarate 320/9 µg twice a day in asthmatic patients. Also, the patients' preference for one device or the other has been evaluated.

The evaluated formulation has proven to be non-inferior compared to the reference medicinal product. The lower 95% CI (confidence interval) limit for the difference between treatments was higher than the predefined non-inferiority margin of -125 mL (difference: 0.044 l [95% CI: -0.008 to 0.096]). Also, higher values were evidenced for the AUC<sub>0-10h</sub> (area under the curve) of the FEV<sub>1</sub> (forced expiratory volume in the first second) and a more important change of the baseline score in the asthma control test on day 29 for the budesonide/formoterol fumarate capsules of 400/12 µg. In one exploratory test about the patients' preference for one device or the other, a higher proportion of participants expressed their global preference for the budesonide/formoterol fumarate capsule of 400/12 µg. No differences were reported in the incidence of AEs (adverse events) or SAEs (serious adverse events) during or after the treatment. The safety profile of both products in general agreed with the verified profile of budesonide/formoterol fumarate.

**Key words:** Asthma; Budesonide; Formoterol fumarate; Inhalation device.

## INTRODUCCIÓN

El asma es un trastorno inflamatorio crónico de las vías aéreas, caracterizada por una hiperreactividad de la vía aérea que produce episodios recurrentes de sibilancias, falta de aire, opresión de pecho y tos, en especial, por la noche o a la mañana temprano. El asma es una enfermedad de alta prevalencia y representa un importante problema de salud pública.<sup>2,3</sup>

Las pautas de la Iniciativa Global para el Asma (GINA)<sup>3</sup> destacan la necesidad de tratar la inflamación de las vías aéreas en el asma, así como también de reconocer la importancia de los medicamentos inhalados profilácticos, como los corticosteroides inhalados (ICS) y las combinaciones de ICS/β-agonistas adrenérgicos de acción prolongada (LABA) (también denominados β-2 agonistas de acción prolongada), como el producto que contiene la combinación de budesonida/fumarato de formoterol (BFF).<sup>3</sup>

Symbicort forte<sup>®</sup> (con inhalador turbuhaler<sup>®</sup>) fue autorizado en el año 2010 en la Argentina

para tratar el asma y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).<sup>4</sup>

El laboratorio Phoenix desarrolló Neumoterol<sup>®</sup> 400, una combinación de dosis fija con BFF en polvo seco (DPI), en cápsulas, a administrarse mediante un inhalador de dosis única provisto por la empresa Plastiaple. Esta formulación consiste en una cápsula que contiene una pequeña cantidad de polvo que comprende una mezcla de 400 µg de budesonida micronizada, 12 µg de fumarato de formoterol micronizado y excipientes. La formulación está indicada como terapia de mantenimiento para el asma y para tratar a los pacientes que sufren de EPOC. Las guías internacionales de Europa, los Estados Unidos y la OMS, entre otras, varían en cuanto al enfoque para establecer la posibilidad de intercambio y la equivalencia de los productos respiratorios para inhalación. Si bien es posible un enfoque *in vitro*, en general las guías recomiendan brindar más indicios clínicos que avalen la posibilidad de intercambiar diferentes formulaciones de iguales principios activos. No obstante, en las regiones con mercados emergentes, el enfoque

regulatorio de brindar licencias comerciales para los inhaladores respiratorios en general se basa en establecer una equivalencia farmacéutica solo a través de análisis *in vitro*. En el caso de la Argentina, la cápsula de BFF (Neumoterol® 400) se aprobó solamente sobre la base de indicios *in vitro*.

El actual estudio de fase IV se realizó para demostrar la no inferioridad (objetivo primario) y recoger indicios científicos en cuanto a la eficacia, la seguridad y la tolerabilidad, así como también la preferencia de los pacientes por la cápsula de BFF 400/12  $\mu\text{g}$  (Neumoterol®) en comparación con el producto medicinal de referencia (PMR) BFF 320/9  $\mu\text{g}$  (Symbicort forte®) en pacientes asmáticos.

## MÉTODOS

### Diseño del estudio

Se trató de un estudio de fase IV, multicéntrico, abierto, aleatorizado, cruzado en dos sentidos, de no inferioridad para comparar la eficacia, la seguridad y la tolerabilidad de Neumoterol® 400 (BFF 400/12  $\mu\text{g}$ ) administrado mediante su dispositivo inhalador específico y el PMR, Symbicort forte® (BFF 320/9  $\mu\text{g}$ ) administrado mediante su dispositivo turbuhaler® en sujetos asmáticos adultos. Figura 1.

El estudio se llevó a cabo de acuerdo con las Buenas Prácticas Clínicas (GCP) y Conferencia internacional de armonización (ICH) y todos los requisitos vigentes de privacidad del sujeto, además de los principios éticos que se detallan en la Declaración de Helsinki 2008. Se obtuvo el consentimiento informado escrito de cada sujeto antes de realizar cualquier procedimiento específico del estudio.

El estudio consistió en seis fases: la preselección, la selección/preinclusión (4 semanas), el período de tratamiento 1 (4 semanas), el reposo farmacológico (por lo menos, 4 semanas), el período de tratamiento 2 (4 semanas) y el seguimiento (1 semana). La duración total para cada sujeto fue de, al menos, 17 semanas. El cronograma incluyó hasta seis visitas del estudio y un llamado telefónico de seguimiento.

En la visita de preselección, se obtuvo el consentimiento informado antes de realizar cualquier evaluación y cambio en el régimen de medicación de cada participante. En la preselección, se instruyó a los pacientes acerca de la visita de selección y de preinclusión. En la visita 1 (visita de selección y de preinclusión), los sujetos que cumplieron con los criterios de inclusión ingresaron en un período de preinclusión de 4 semanas. La información sobre los criterios de inclusión y de exclusión se detalla en las Tablas 1 y 2.

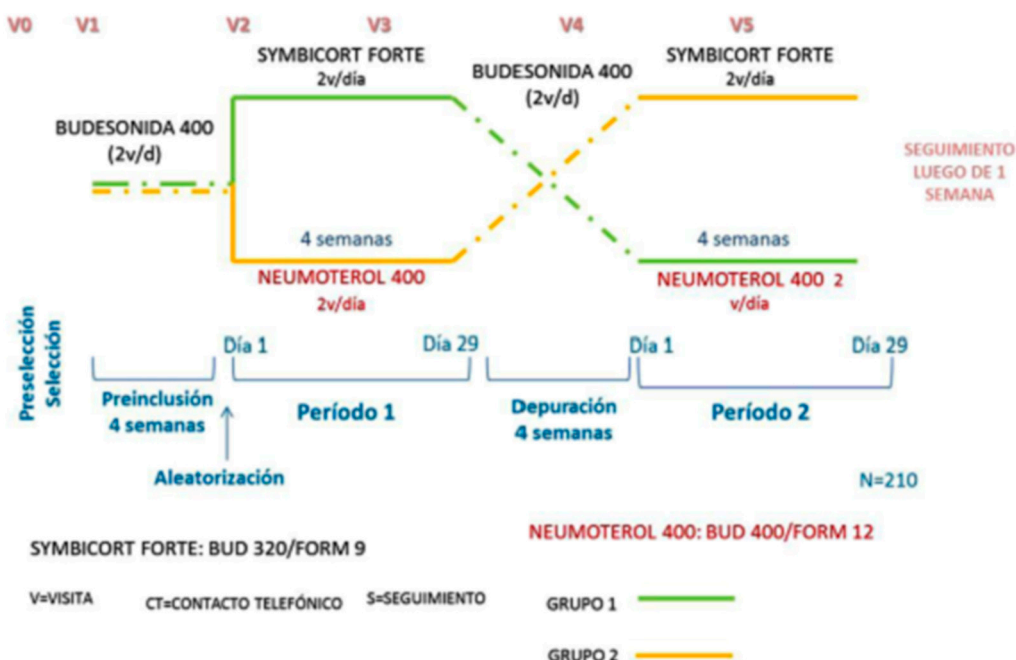


Figura 1. Diseño del estudio.

**TABLA 1.** Criterios de inclusión

Hombres o mujeres (de 18 a 80 años) con diagnóstico de asma al momento de firmar el consentimiento informado. Las participantes eran elegibles para participar si no tenían potencial reproductivo y, si lo tenían, acordaban ser abstinentes, o bien, aceptaban usar un método anticonceptivo durante un período adecuado.
<b>Gravedad de la enfermedad:</b> Un mejor FEV1, antes del broncodilatador, del 40% al 85% del valor normal previsto en la visita 1 (el porcentaje previsto se calculó usando las ecuaciones de referencia de la Iniciativa Global de la Función Pulmonar de la Sociedad Respiratoria Europea). <sup>5</sup>
<b>Reversibilidad de la enfermedad:</b> Reversibilidad demostrada del FEV1 del $\geq 12\%$ y de $\geq 200$ mL en un lapso de 10 a 40 min después de 2 a 4 inhalaciones de aerosol de salbutamol (o tratamiento de nebulización equivalente con solución de salbutamol) en la visita 1.
<b>Terapia actual para el asma:</b> Todos los sujetos deben haber estado usando un ICS $\pm$ LABA durante al menos 8 semanas y una dosis estable durante por lo menos 4 semanas antes de la visita 1. Dos poblaciones fueron elegibles para el enrolamiento: a) participantes que se mantuvieron con una monoterapia de ICS (budesonida de 400 $\mu$ g a 800 $\mu$ g 2 x d o equivalente) durante al menos 8 semanas y una dosis estable durante por lo menos 4 semanas antes de la visita 1 o b) sujetos que se mantuvieron con un producto de combinación de ICS/LABA durante al menos 8 semanas y una dosis estable durante por lo menos 4 semanas antes de la visita 1 (visita de selección y de preinclusión). Los sujetos que tomaron BFF según fuera necesario tuvieron que pasar a una dosis de mantenimiento (excepto la dosis más alta) usando un fármaco beta-adrenérgico de acción corta para aliviar los síntomas durante al menos 8 semanas y una dosis estable durante por lo menos 4 semanas antes de la visita 1. Los sujetos con una monoterapia con una dosis baja de ICS debían enrolarse solo si, según la opinión del investigador, y, luego de revisar su historia clínica y de realizar un examen clínico, podían beneficiarse gracias a un aumento en la dosis de ICS y la incorporación de una terapia con LABA a partir de una combinación de ICS/LABA.
<b>Capacidad de suspender la terapia con LABA:</b> Excepto lo que proporcionó durante el estudio, la terapia con LABA no estaba permitida ni el día de la visita 1 ni durante todo el estudio. La última dosis de las combinaciones de LABA y LABA/ICS antes del estudio debía tomarse el día previo a la visita 1. Según el criterio de los investigadores, los participantes tenían que haber podido suspender la terapia con LABA durante el período de preinclusión y de reposo farmacológico.
<b>Beta-adrenérgico de acción corta:</b> Todos los sujetos debían haber podido reemplazar su tratamiento actual con salbutamol de rescate en la visita 1 para usar según fuera necesario durante el estudio. Los participantes tenían que haber podido suspender el salbutamol durante al menos 6 h antes de cada visita del estudio.
<b>Criterios de seguridad hepática:</b> ALT $\leq 2 \times$ ULN, fosfatasa alcalina y bilirrubina total $\leq 1,5 \times$ ULN (una bilirrubina aislada $> 1,5 \times$ ULN era aceptable si la bilirrubina estaba fraccionada y la bilirrubina directa era $< 35\%$ ) en la visita 1.
<b>Criterios de seguridad del ECG:</b> Los sujetos no debían presentar anomalías en el ECG que, según la opinión del investigador, pudieran comprometer la seguridad del sujeto o afectar en forma significativa la capacidad del sujeto para completar el estudio. Como tal, el investigador determinó la significancia clínica de cualquier anomalía del ECG y determinó si el sujeto tenía impedido ingresar en el estudio. En la visita 1, los criterios de seguridad del ECG debían ser QTc $< 450$ ms o QTc $< 480$ ms para los pacientes con bloqueo de rama izquierda.
El sujeto o su tutor legal (si corresponde) debían ser capaces de prestar el <b>asentimiento/consentimiento informado</b> , incluido el cumplimiento de los requisitos y las restricciones del estudio que se mencionan en el formulario de consentimiento/asentimiento.

*Abreviaturas:* ALT: Alanina aminotransferasa; BFF: Budesonida/fumarato de formoterol; ECG: Electrocardiograma; ICS: Corticoides inhalados; LABA: Fármacos beta-adrenérgicos de acción prolongada. ULN: Límite superior de lo normal

Durante el período tanto de preinclusión como de reposo farmacológico, todos los sujetos recibieron 400  $\mu$ g de budesonida mediante el DPI 2 x d. Se permitió que todos los participantes usaran medicación de rescate (inhalador con medidor de dosis presurizado de salbutamol 100  $\mu$ g) durante todo el período del estudio y hasta la visita 5.

Al final del período de preinclusión, los pacientes volvieron a ser evaluados; se le indicó a cada sujeto que se autoadministrara el tratamiento del estudio en cada período de tratamiento durante 4 semanas de la siguiente manera, según el cronograma de aleatorización: a) inhalación de una cápsula de Neumoterol® 400 (BFF 400/12  $\mu$ g) mediante

su dispositivo, 2 veces por día: una cápsula por la mañana y otra por la tarde/noche (aproximadamente 12 h después). b) inhalación de PMR mediante turbuhaler® (BFF 320/9  $\mu$ g) 2 veces por día cada mañana y cada tarde (aproximadamente 12 h después). Luego de una fase de reposo farmacológico de 4 semanas, los participantes pasaron al tratamiento alternativo según el cronograma de aleatorización. Se llevaron a cabo evaluaciones de eficacia, farmacodinámica (PD), encuesta de preferencia de los pacientes por los dispositivos y evaluaciones de seguridad.

Los sujetos elegibles a fin de participar en el estudio debían tener en la visita 1 (visita de selección

TABLA 2. Criterios de inclusión

Antecedentes de asma con riesgo de muerte (episodios de asma que requirieron de intubación o que se asociaron con hipercapnia, paro respiratorio o convulsiones hipóxicas) en los últimos 10 años.
Infección respiratoria: Infección viral o bacteriana sospechada o documentada por cultivo del aparato respiratorio superior o inferior, senos paranasales u oído medio que no se resolvió en un lapso de 4 semanas desde la visita 1 y que produjo un cambio en el control del asma o que, según la opinión del investigador, se preveía que iba a afectar el estado de asma del sujeto o su capacidad para participar en el estudio.
Cualquier exacerbación de asma que requiriera de corticoides orales en un lapso de 12 semanas a la visita 1 o que requiriera la internación que exigió tratamiento adicional para el asma, durante los 6 meses previos a la visita 1.
Asma no controlado: Prueba de control del asma (ACT) menor de 15 en la visita 1.
Enfermedad respiratoria concurrente: Los sujetos no debían haber presentado indicios actuales de neumonía, neumotórax, atelectasia, enfermedad de fibrosis pulmonar, displasia broncopulmonar, bronquitis crónica, enfisema, EPOC u otras anomalías respiratorias, excepto el asma.
Otras enfermedades/anomalías concurrentes: Los sujetos no debían haber presentado ninguna condición no controlada o estado de enfermedad clínicamente significativa según la opinión del investigador, pusiera en riesgo la seguridad del sujeto o confundiera la interpretación de los resultados de eficacia si la condición/enfermedad se exacerbaba durante el estudio.
Indicios de una exacerbación grave (deterioro del asma que requiere el uso de corticoides sistémicos durante al menos 3 d, o la hospitalización del paciente, o una visita a la guardia a causa del asma que requirió de corticoides sistémicos entre las visitas 1 y 2).
Los sujetos no eran elegibles para la preinclusión si presentaban indicios visuales clínicos de candidiasis en la visita 1.
Medicamentos en investigación: No se le debía haber administrado al sujeto ningún fármaco en investigación en un lapso de 30 d antes de la visita 1 o en cinco vidas medias del fármaco en investigación anterior (lo que sea más prolongado de los dos).
Alergias: a) Alergia al fármaco: Cualquier reacción adversa, incluida hipersensibilidad inmediata o demorada, a cualquier fármaco beta 2-agonista simpaticomimético o cualquier terapia con corticoide intranasal, inhalada o sistémica; sensibilidad comprobada o sospechada a los componentes de los productos a testear BFF, ni a las cápsulas de BFF (p. ej., lactosa); b) antecedentes de alergia grave a las proteínas de la leche.
Medicamentos concomitantes: Administración de medicamentos recetados o de venta libre que afectarían de modo significativo el curso del asma o que interactuarían con el tratamiento del estudio, como anticonvulsivantes (barbitúricos, hidantoínas, carbamazepina), antidepresivos policíclicos, agentes bloqueantes beta-adrenérgicos, fenotiazinas e inhibidores de la monoamino oxidasa.
Medicamentos inmunosupresores: El sujeto no debe haber estado usando o no debe haber necesitado usar estos medicamentos durante el estudio. Se permitió la inmunoterapia para tratar alergias durante el estudio, siempre que se iniciara al menos 4 semanas antes de la visita 1 y que los sujetos permanecieran en la fase de mantenimiento mientras durara el estudio.
Inhibidores del citocromo P450 3A4 (CYP3A4): Sujetos que habían recibido inhibidores potentes de CYP3A4 en un lapso de 4 semanas desde la visita 1 (por ejemplo, ritonavir, ketoconazol, itraconazol).
El sujeto era incapaz de abstenerse de usar fármacos recetados o sin receta, incluso vitaminas, suplementos a base de hierbas y dietarios, en un lapso de 7 d (o 14 d si el fármaco es un potencial inductor enzimático) o cinco vidas medias (lo que sea más largo) antes de la primera dosis del tratamiento del estudio.
Cualquier sujeto que hubiera recibido omalizumab en un lapso de 12 semanas antes de la visita 1 o que recibiera omalizumab actualmente.
Cumplimiento: Los sujetos no eran elegibles si ellos, sus padres o sus tutores legales tenían una dolencia, una discapacidad, una enfermedad o una ubicación geográfica que pudiera llegar a afectar el cumplimiento (según la opinión del investigador) de cualquier aspecto de este protocolo del estudio, incluso el cronograma de visitas y el hecho de completar los diarios cotidianos.
Uso de tabaco: Fumador actual o antecedentes de tabaquismo de $\geq 10$ paquetes-año; el sujeto no debe haber usado productos inhalados de tabaco en los últimos 3 meses (por ejemplo, cigarrillos, cigarros o tabaco en pipa). Se definió como paquete-año a 20 cigarrillos manufacturados (1 paquete) fumados por día durante 1 año.
Mujeres embarazadas según se determinara mediante un análisis de orina en la visita 1 o antes de la 1° dosis. Se requería un análisis de embarazo en suero confirmatorio si el análisis de orina era cuestionable o positivo.
Mujeres en período de lactancia.
Un resultado positivo en la prueba del antígeno de superficie de la hepatitis B o de la hepatitis C.
El sujeto tenía una discapacidad mental o legal.
Falta de voluntad o incapacidad para seguir los procedimientos que se detallan en el protocolo.

y de preinclusión), un mejor volumen espiratorio forzado en el primer segundo ( $FEV_1$ ) antes del broncodilatador entre  $\geq 40\%$  al  $\leq 85\%$  del valor normal previsto. El porcentaje previsto se calculó usando las ecuaciones de referencia de la Iniciativa Global de la Función Pulmonar de la Sociedad Respiratoria Europea<sup>5</sup> y aplicando ecuaciones o ajustes por etnia según correspondiera. La reversibilidad de la enfermedad fue demostrada con la mejora del  $FEV_1$  ( $\geq 12\%$  y  $\geq 200$  mL) en un lapso de 10 min a 40 min luego de 2 a 4 inhalaciones de aerosol para inhalar de salbutamol (o tratamiento de nebulización equivalente con solución de salbutamol). Asimismo, el límite de estabilidad del  $FEV_1$  se consideró un punto de referencia del estado de asma del sujeto en la preinclusión y se usó para la comparación durante toda la fase de tratamiento a fin de evaluar la seguridad del sujeto. Se calculó en la visita 2 como el 75% del mejor  $FEV_1$  antes del salbutamol.

Los sujetos eran retirados del estudio si no asistían a la clínica para realizar una visita requerida por el estudio y si no regresaban para la visita reprogramada o no podían contactarse a fin de reprogramar la visita omitida. Si se continuaba sin poder contactar al participante, se consideraba que el sujeto se había retirado del estudio con un motivo primario de “perdido en el seguimiento”. Además, los sujetos se retiraban si se cumplía alguno de los siguientes criterios luego de tener en cuenta la duración promedio del QTc de electrocardiogramas por triplicado: a) QTc > 500 ms; b) QT sin corregir > 600 ms; c) aumento de al menos 60 ms en relación con el QTc basal.

No se permitían privilegios o exenciones al protocolo, excepto por inquietudes de seguridad inmediatas.

*Cumplimiento:* Los sujetos recibieron el tratamiento del estudio en su casa, excepto las dosis matinales de las visitas 2 a 5, que recibieron en la clínica, y fueron observados por el personal del estudio para garantizar una administración adecuada. El cumplimiento de los participantes se evaluó en las visitas clínicas 3 y 5 y en la discontinuación prematura revisando el contador de dosis del dispositivo del PMR y contando las cápsulas sin usar. Si la tasa de cumplimiento era inferior al 80% o superaba el 120%, se volvía a educar al paciente con respecto a la dosis indicada. Si el tratamiento se suspendía prematuramente durante el estudio o si el cumplimiento estaba reiteradamente fuera del rango aceptable, se contactaba al monitor del

centro a fin de analizar la elegibilidad del participante para continuar en el estudio.

El cumplimiento del tratamiento por parte del sujeto también se evaluó mediante un contacto telefónico al final de la segunda semana de cada período de tratamiento. El médico/el personal del centro le había mostrado a cada sujeto cómo leer con precisión los dispositivos antes de que comenzara el estudio.

*Criterios de valoración:* El criterio de valoración primario de eficacia fue el cambio respecto del valor basal en el  $FEV_1$  valle en la mañana del día 29. Se definió como  $FEV_1$  valle al valor matinal antes del broncodilatador y antes de la dosis, 12 h después de la última dosis vespertina (día 28), al concluir cada período de tratamiento.

Los criterios de valoración secundarios de eficacia incluyeron el área bajo la curva (AUC) del  $FEV_1$  de 0-10 h al inicio de cada período de tratamiento (0 [antes de la dosis], 5 min, 15 min, 30 min; 1, 2, 5 y 10 h después de la dosis matinal el día 1) y el cambio respecto del valor basal en el puntaje de la prueba de control del asma (ACT)<sup>6</sup> luego de las 4 semanas de cada período de tratamiento. Se obtuvieron mediciones de espirometría usando equipos que cumplieran con las recomendaciones mínimas de rendimiento de la Sociedad Torácica Estadounidense<sup>7</sup> o que las superaran. Todos los centros usaron su propio equipo de espirometría. Se registró el  $FEV_1$  más alto a partir de tres esfuerzos aceptables. Para determinar el  $AUC_{0-10 \text{ horas}}$ , se midió el  $FEV_1$  en las visitas clínicas 2 y 4, a los 0 (antes de la dosis), 5, 10 y 20 min; y a las 1, 2, 5 y 10 h después de la dosis matinal. La ACT fue un cuestionario autocompletado de 5 ítems desarrollado para medir el control del asma del sujeto y que podía completarse con rapidez y facilidad en la práctica clínica.<sup>6</sup>

La preferencia del sujeto por el dispositivo al final de cada período de tratamiento se definió como un criterio de valoración exploratorio. Dicha preferencia se analizó usando un cuestionario. Durante la visita 3, se les pedía a los participantes que completaran una encuesta de 3 preguntas; durante la visita 5 (fin del estudio), se completaba una encuesta de 4 preguntas.

Los criterios de valoración de seguridad incluyeron el cambio respecto del valor basal en los signos vitales (pulso y presión arterial), el electrocardiograma y las evaluaciones de la bioquímica clínica, la incidencia de eventos adversos (AE) durante cada período de tratamiento, la inciden-

cia de exacerbaciones del asma (definidas como el agravamiento del asma que exige un tratamiento que no sea el del estudio o salbutamol de rescate, incluso la necesidad de corticoides inhalados o sistémicos, o una visita a la guardia u hospitalización), la incidencia de exacerbaciones graves del asma (definidas como el deterioro del asma que requiere de corticosteroides sistémicos durante al menos 3 días u hospitalización o visita a la guardia a causa del asma que exigió corticoides sistémicos), la incidencia de candidiasis oral evaluada mediante examen y discontinuación prematura.

*Análisis estadístico:* Los cálculos del tamaño de la muestra se basaron en el criterio de valoración primario de eficacia. El cálculo de la variabilidad se obtuvo a partir de un estudio anterior,<sup>9</sup> en el que la desviación estándar intrasujeto observada fue de 210 mL. Asumiendo ese valor, se requerirían 168 sujetos para demostrar la no inferioridad del inhalador de Neumoterol® 400 (BFF 400/12 µg) y PMR con BFF 320/9 µg 2 veces por día, en adultos asmáticos, teniendo en cuenta una diferencia verdadera de -50 mL con una potencia del 90% y un nivel de significancia unilateral del 2,5%.

Se determinó -125 mL como margen de no inferioridad de según las diferencias clínicas mínimas importantes (MCID) para esta población de pacientes. Se demostró anteriormente que las MCID para un rango de pacientes asmáticos era de 230 mL.<sup>9</sup> A fin de considerar una tasa de abandono de 10% aproximadamente, el número planificado de sujetos para aleatorizar fue de 187 participantes. Debían seleccionarse alrededor de 234 sujetos y se suponía una tasa de fracaso del 20% para poder llegar a 187 sujetos aleatorizados y obtener 168 sujetos que completaran el estudio.

Se usó un análisis con intención de tratar (ITT) para el análisis primario de eficacia. Se llevó a cabo un análisis de eficacia de respaldo usando la población por protocolo (PP). Se hicieron análisis de seguridad con la población de seguridad. No se planeó un análisis interino para este estudio.

El análisis primario de eficacia se realizó usando un análisis de covarianza de efectos mixtos con el FEV<sub>1</sub> basal, el grupo de tratamiento y el período como efectos fijos, y el sujeto como coeficiente aleatorio. La no inferioridad se evaluó examinando el límite inferior del intervalo de confianza (0,025 nivel de significancia unilateral) comparándolo con el margen de no inferioridad de -125 mL. Se hicieron otras comparaciones entre el producto en

estudio (BFF 400/12 µg) administrado mediante un inhalador de cápsula y el PMR (BFF 320/9 µg) para los criterios de valoración secundarios. Se consideró que dichas comparaciones brindaban respaldo, y no se aplicaron ajuste de multiplicidad. Se usaron versiones actuales del *software* SAS.

## RESULTADOS

### Datos basales

Se enrolaron en el estudio un total de 239 sujetos, y fueron aleatorizados 199 sujetos (Figura 2). Entre los sujetos aleatorizados, 184 participantes (92%) completaron el estudio, y 15 sujetos (8%) se retiraron. Los motivos frecuentes para retirarse fueron el retiro del consentimiento ( $n = 6$ ; 3%) y desviaciones respecto del protocolo del estudio ( $n = 4$ ; 2%). Ningún sujeto se retiró por falta de eficacia. La disposición de los sujetos según el período de tratamiento se resume en la Tabla 3.

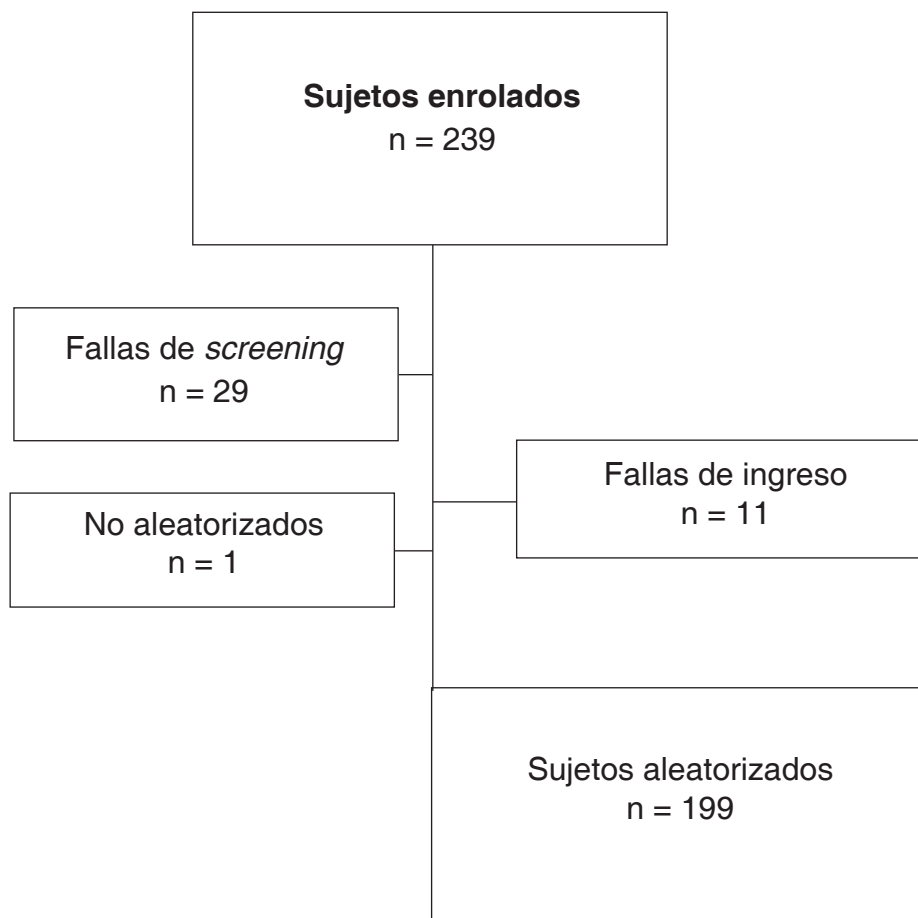
Todos los sujetos aleatorizados fueron incluidos en la población ITT y de seguridad ( $n = 199$ ) y 158 sujetos (79%) fueron incluidos en la población PP.

La demografía se aplica a ambos grupos debido al diseño cruzado del estudio. La mediana de edad de los participantes fue de 47 años, y la mayoría de los sujetos fueron mujeres (71%). Se brinda una descripción completa de las características basales en la Tabla 4.

En la visita de selección, la media del FEV<sub>1</sub> antes del broncodilatador fue de 1,922 L (66,31% del valor normal previsto), y la media del FEV<sub>1</sub> posterior al broncodilatador fue de 2,393 L (82,56% del valor normal previsto). La media de la reversibilidad del FEV<sub>1</sub> fue de 470,60 mL (25,38%).

Se informaron factores de riesgo cardiovascular en 49 sujetos (25%), incluidas hipertensión ( $n = 43$ ; 22%), hiperlipidemia ( $n = 10$ ; 5%) y diabetes ( $n = 9$ ; 5%). Durante el estudio, 106 participantes (53%) recibieron un medicamento concomitante o más. Los que se recetaron con más frecuencia fueron los analgésicos, los fármacos antihipertensivos y los antihistamínicos.

El cumplimiento del tratamiento fue de al menos el 80% para la mayoría de los participantes (188/191 sujetos [98,4%] para la cápsula de Neumoterol® 400 y 183/187 sujetos [97,8%] para el PMR. La mediana de cumplimiento estuvo en el rango del 94%-97% para ambas formulaciones durante cada período de tratamiento.



**Figura 2.** Disposición de sujetos.

**TABLA 3.** Resumen de la disposición de los sujetos (población con intención de tratar)

	Neumoterol® 400 (BFF 400/12 µg) / PMR (BFF 320/9 µg) (n = 100) n (%)	PMR (BFF 320/9 µg)/ Neumoterol® 400 (BFF 400/12 µg) / (n = 99) n (%)	Total (n = 199) n (%)
Estado de finalización			
Completado	93 (93)	91 (92)	184 (92)
Discontinuado	7 (7)	8 (8)	15 (8)
Motivo primario de la discontinuación			
Evento adverso	0	1 (1)	1 (1)
Falta de eficacia	0	0	0
Desviación del protocolo	2 (2)	2 (2)	4 (2)
El sujeto alcanzó los criterios de suspensión que se definen en el protocolo	1 (1)	0	1 (1)
Perdido en el seguimiento	1 (1)	1 (1)	2 (1)
Criterio del investigador	1 (1)	0	1 (1)
Retiro del consentimiento	2 (2)	4 (4)	6 (3)

**Resultados de eficacia:** El criterio de valoración primario de eficacia fue el cambio respecto del valor basal en el FEV<sub>1</sub> valle en la mañana del día 29. Para ambos tratamientos, hubo un aumento del FEV<sub>1</sub> valle matinal en la población ITT. La media del

aumento de los mínimos cuadrados (LS) ajustados al modelo fue de 0,194L para Neumoterol® 400 y de 0,150 L para el PMR. Quedó demostrada la no inferioridad de la cápsula de Neumoterol® 400 (BFF 400/12 µg): el límite inferior del intervalo de



**TABLA 4.** Características demográficas (población ITT, n = 19<sup>9</sup>)

Parámetro	n (%)
n	199
Media (desviación estándar)	46,2 (15,26)
Mediana (mín., máx.)	47 (18; 80)
Grupo etario (años)	
<18	0
18-64	176 (88)
65-74	18 (9)
≥75	5 (3)
Sexo	
Femenino	142 (71)
Masculino	57 (29)
Potencial reproductivo de las mujeres (*)	
Posmenopáusica	56 (39)
Estéril (en edad reproductiva)	5 (4)
Potencialmente capaz de tener hijos	81 (57)
Grupo étnico	
Hispanico o latino	165 (83)
No hispanico ni latino	34 (17)
Raza	
Blanca	199 (100)
Índice de masa corporal (kg/m <sup>2</sup> )	
n	199
Media (desviación estándar)	28,90 (6,378)
Mediana (mín., máx.)	28,13 (17,3; 53,0)

(\*) Los porcentajes se basan en el número total de mujeres participantes

confianza (IC) del 95% para la diferencia de tratamiento fue mayor que el margen de no inferioridad predeterminado de  $-125$  mL (diferencia de  $0,044$  L; IC del 95%:  $-0,008$ ;  $0,096$ ) (Figura 3).

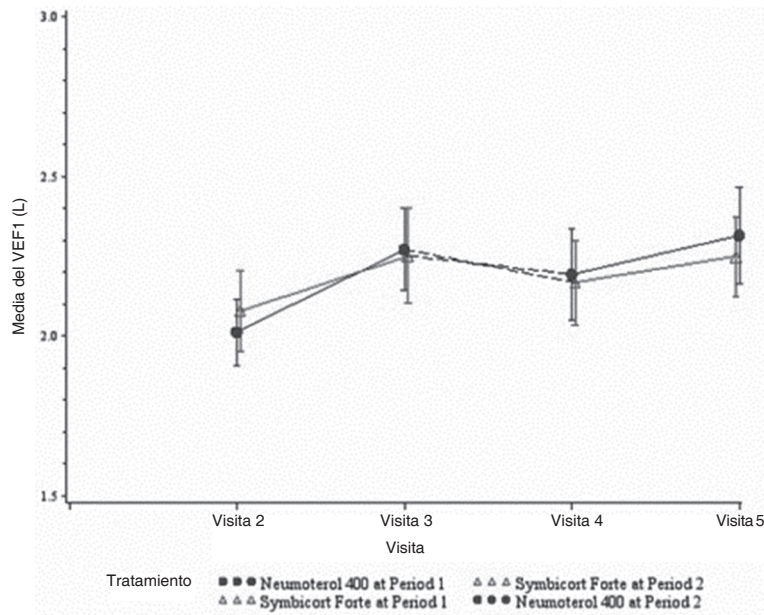
Un análisis realizado en la población PP concorrió con el análisis primario en la población ITT. La no inferioridad de la cápsula de Neumoterol<sup>®</sup> 400 (BFF 400/12  $\mu$ g) quedó demostrada al compararla con el PMR (BFF 320/9  $\mu$ g) (diferencia de tratamiento:  $0,043$  l; IC del 95%:  $-0,012$ ;  $0,098$ ).

Para ambos tratamientos, hubo una mejora en el FEV<sub>1</sub> valle desde el período basal hasta el día 29 del período 1 (de la visita 2 a la visita 3) y desde el período basal hasta el día 29 del período 2 (de la visita 4 a la visita 5). Si bien el FEV<sub>1</sub> valle descendió durante la fase de reposo farmacológico de 4 semanas entre los períodos 1 y 2, permaneció por encima del valor basal antes del tratamiento (es decir, la media del FEV<sub>1</sub> valle en el período basal

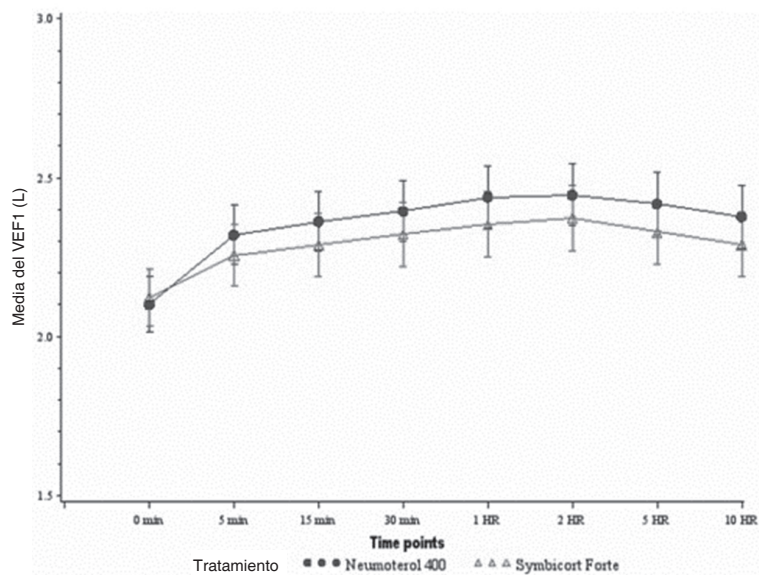
para el período 2 [visita 4] fue apenas mayor que el nivel observado en el período basal para el período 1 [visita 2], independientemente del tratamiento).

El AUC<sub>0-10 horas</sub> del FEV<sub>1</sub> al comienzo de cada período de tratamiento fue un criterio de valoración secundario de eficacia. En la población ITT, el AUC<sub>0-10 horas</sub> del FEV<sub>1</sub> el Día 1 fue  $0,98$  L\*h (IC del 95%:  $0,576$ ;  $1,384$ ) más alto para Neumoterol<sup>®</sup> 400 (BFF 400/12  $\mu$ g) (Figura 4).

En la población ITT, ambos tratamientos se asociaron con un aumento desde el período basal hasta el día 29 en el puntaje de la ACT (otro criterio de valoración secundario de eficacia). La media del aumento en los LS ajustada al modelo fue de  $1,6$  puntos para Neumoterol<sup>®</sup> 400 (BFF 400/12  $\mu$ g) y de  $1,0$  punto para el PMR (BFF 320/9  $\mu$ g). Esta diferencia de tratamiento favoreció a la cápsula de BFF 400/12  $\mu$ g, al haber una diferencia de  $0,6$  puntos (IC del 95%:  $0,1$ ;  $1,1$ ).



**Figura 3.** Media de los FEV1 (L) valle y los IC 95% en cada visita del estudio, por tratamiento (Población ITT).



**Figura 4.** Media de los FEV1 seriados y el IC del 95% a cada punto de tiempo (Población ITT).

**Resultados de seguridad:** Se informaron AE durante el tratamiento en 33 pacientes (17%) con la cápsula de BFF 400/12  $\mu\text{g}$  y 37 sujetos (19%) que recibieron BFF 320/9  $\mu\text{g}$ . Se informaron AE posteriores al tratamiento en 17 (9%) y en 22 participantes (11%), respectivamente. Se informó

cualquier AE durante el tratamiento o con posterioridad a este en 47 sujetos (24%) para la cápsula de BFF 400/12  $\mu\text{g}$  y en 51 pacientes (26%) para BFF 320/9  $\mu\text{g}$ . No hubo diferencia estadísticamente significativa en cuanto a la incidencia de al menos un AE durante el tratamiento o luego de este, entre

ambos grupos de tratamiento (índice de probabilidades: 0,8875; IC del 95%: 0,510; 1,544) (Tabla 5). No se informaron muertes y ninguna participante quedó embarazada durante el estudio.

Se informó un AE serio durante el tratamiento para la cápsula de BFF 400/12  $\mu\text{g}$  (colecistitis), y se informó un AE serio durante el tratamiento para BFF 320/9  $\mu\text{g}$  (erupción) que llevó a la discontinuación definitiva del fármaco del estudio).

El investigador no consideró que ninguno de estos AE serios estuviera relacionado con el fármaco del estudio. No se informaron SAE posteriores al tratamiento. Ningún sujeto interrumpió el tratamiento ni fue discontinuado del estudio a causa de un AE durante el tratamiento o después de este con la cápsula de BFF 400/12  $\mu\text{g}$ . Los AE informados con más frecuencia durante el tratamiento se resumen en la Tabla 6. Los AE que se informaron en, al

**TABLA 5.** Generalidades de los AE

	Neumoterol® 400 BFF 400/12 $\mu\text{g}$ cápsula (n = 193) n (%)	PMR BFF 320/9 $\mu\text{g}$ polvo seco (n = 194) n (%)
AE durante el tratamiento		
Cualquier AE	33 (17)	37 (19)
AE relacionado con el tratamiento del estudio	2 (1)	0
AE derivado en la discontinuación definitiva del fármaco del estudio o en el retiro del estudio	0	1 (1)
Cualquier SAE	1 (1)	1 (1)
SAE relacionado con el tratamiento del estudio	0	0
SAE fatal	0	0
SAE fatal relacionado con el tratamiento del estudio	0	0
AE posteriores al tratamiento		
Cualquier AE	17 (9)	22 (11)
AE relacionado con el tratamiento del estudio	1 (1)	0
AE derivado en la discontinuación definitiva del fármaco del estudio o en el retiro del estudio	0	0
Cualquier SAE	0	0
SAE relacionado con el tratamiento del estudio	0	0
SAE fatal	0	0
SAE fatal relacionado con el tratamiento del estudio	0	0
AE durante el tratamiento o luego de este		
Cualquier AE	47 (24) (*)	51 (26) (*)
AE relacionado con el tratamiento del estudio	3 (2)	0
AE derivado en la discontinuación definitiva del fármaco del estudio o en el retiro del estudio	0	1 (1)
Cualquier SAE	1 (1)	1 (1)
SAE relacionado con el tratamiento del estudio	0	0
SAE fatal	0	0
SAE fatal relacionado con el tratamiento del estudio	0	0

(\*) Diferencia respecto de PMR (BFF 320/9  $\mu\text{g}$ ): índice de probabilidades de 0,8875 (intervalo de confianza del 95%: 0,510-1,544).

En cada nivel de resumen del sujeto, este se contaba una sola vez si informaba un AE o más. SAE: AE serio.

**TABLA 6.** AE más frecuentes ( $\geq 2\%$ ) durante el tratamiento según la clase de sistema y órgano (población de seguridad)

Clase de sistema y órgano Término preferido	Neumoterol® 400 BFF 400/12 $\mu\text{g}$ en cápsula (n = 193) n (%)	PMR BFF 320/9 $\mu\text{g}$ en polvo seco (n = 194) n (%)
Cualquier AE durante el tratamiento (*)	33 (17)	37 (19)
Infecciones e infestaciones	15 (8)	23 (12)
Rinitis	4 (2)	6 (3)
Bronquitis	2 (1)	5 (3)
Trastornos del sistema nervioso	9 (5)	5 (3)
Dolor de cabeza	8 (4)	5 (3)
Trastornos gastrointestinales	3 (2)	5 (3)

(\*) Los AE se codificaron usando la versión 18.1 del MedDRA.

menos, 2% de los participantes de cualquier grupo fueron dolor de cabeza (4% y 3%, respectivamente), rinitis (2% y 3%) y bronquitis (1% y 3%).

Los AE informados con más frecuencia con posterioridad al tratamiento fueron infecciones e infecciones (4% para Neumoterol® 400 (BFF 400/12 µg) y 5% para el PMR (BFF 320/9 µg)), trastornos del sistema nervioso (1% y 4%, respectivamente), trastornos gastrointestinales (2% y 2%), y trastornos osteomusculares y del tejido conectivo (2% y 0%). El dolor de cabeza representó el único AE posterior al tratamiento que informaron al menos el 2% de los sujetos de cualquier grupo (2% para BFF 400/12 µg y 0% para BFF 320/9 µg).

El investigador consideró que dos AE durante el tratamiento (palpitaciones y dolor de cabeza) y 1 AE posterior al tratamiento (aumento de la creatina fosfoquinasa en sangre) estuvieron relacionados con la cápsula de BFF 400/12 µg. Para BFF 320/9 µg ninguno de los AE durante el tratamiento o luego de este se consideró relacionado con el producto.

Dos sujetos (1%) presentaron una exacerbación moderada del asma durante el tratamiento con BFF 400/12 µg. Un participante (1%) tuvo una exacerbación grave del asma durante el tratamiento en el tratamiento con BFF 320/9 µg. Todas estas exacerbaciones del asma se resolvieron luego de la intervención médica. Un paciente presentó una exacerbación moderada del asma después del tratamiento al concluir el período de tratamiento con BFF 320/9 µg, la cual se resolvió.

No se informaron diferencias clínicamente relevantes entre ambos tratamientos en la tendencia central para los valores de bioquímica clínica en el período basal o el día 29, ni cambios desde el período basal hasta el día 29, incluidos los niveles de glucosa y potasio. No se advirtieron diferencias entre ambos tratamientos en cuanto a los cambios en la presión arterial o la duración del intervalo QT desde antes de la dosis hasta 30 min después de la dosis el día 29.

Hubo un pequeño incremento de la frecuencia cardíaca desde antes de la dosis hasta 10 min después de la dosis el día 29 para BFF 400/12 µg (media del aumento de los LS de 1,3 latidos/min), mientras que la frecuencia cardíaca para BFF 320/9 µg permaneció esencialmente invariable. Esta diferencia entre tratamientos para el cambio en la frecuencia cardíaca fue estadísticamente significativa (diferencia: 1,2 latidos/min; IC del 95%:

0,1; 2,3). La diferencia fue transitoria, y no hubo diferencias entre la cápsula de BFF 400/12 µg y BFF 320/9 para el cambio en la frecuencia cardíaca desde antes de la dosis hasta 30 min después de la dosis el día 29 (diferencia: 0,2 latidos/minutos; IC del 95% -0,7; 1,2). No se informaron eventos de taquicardia durante el estudio, pero un participante tuvo un AE de palpitaciones leves 3 días después de iniciar el tratamiento con la cápsula de BFF 400/12 µg. No hubo diferencias entre los dos tratamientos para el cambio en la presión arterial sistólica o diastólica desde antes de la dosis hasta 30 min después de la dosis el día 29.

*Criterio de valoración exploratorio:* La preferencia de los sujetos por los dispositivos al final de cada período de tratamiento se definió como un criterio de valoración exploratorio. Una proporción más alta de sujetos informaron que Neumoterol® 400 (BFF 400/12 µg) era «muy cómodo de usar» en comparación con el PMR (BFF 320/9 µg), (41% frente al 27%, respectivamente), “muy simple de usar” (44% frente al 25%), y estuvieron muy seguros de haber usado el medicamento satisfactoriamente (41% frente al 21%). En general, más participantes manifestaron preferencia por el inhalador de Neumoterol® 400 (BFF 400/12 µg), 50% frente al 32%. Se dispone de una descripción detallada en la Tabla 7.

## DISCUSIÓN

El asma es un grave problema de salud mundial. Su prevalencia está en alza en muchos países, en especial, entre los grupos pediátricos. Esta enfermedad les impone una carga inaceptable a los sistemas sanitarios y la pérdida de la productividad laboral.<sup>2</sup>

En este estudio de fase IV, quedó demostrada la no inferioridad de la eficacia de un inhalador con cápsula de BFF 400/12 µg (Neumoterol® 400) en comparación con el PMR (BFF 320/9 µg) administrados 2 veces al día en adultos asmáticos. BFF 400/12 µg (Neumoterol® 400) demostró mejoras en los parámetros de la función pulmonar y el control de los síntomas al final del período de tratamiento de 4 semanas.

Es importante destacar que no se informó una diferencia entre ambos tratamientos en cuanto a la incidencia de AE o de AE serios durante el tratamiento o después de este. En general, el perfil de seguridad de ambas estrategias de tratamiento fue similar al que se informó antes para BFF.<sup>10</sup> Se

**TABLA 7.** Preferencia del paciente por el dispositivo (criterio de valoración exploratorio) al final de cada período de tratamiento (población ITT)

	Neumoterol® BFF 400/12 µg (n = 193) n (%)	PMR BFF 320/9 µg (n = 194) n (%)
¿Cuán cómodo le resulta inhalar el medicamento por el inhalador?		
Muy cómodo	79 (41)	52 (27)
Cómodo	97 (50)	97 (50)
Moderadamente cómodo	8 (4)	25 (13)
Incómodo	2 (1)	12 (6)
Muy incómodo	1 (1)	2 (1)
¿Cuán simple es usar el inhalador?		
Muy simple	84 (44)	48 (25)
Simple	96 (50)	104 (54)
Moderadamente simple	7 (4)	29 (15)
Difícil	0	6 (3)
Muy difícil	0	1 (1)
¿Cuán seguro está en que ha tomado el medicamento correctamente?		
Muy seguro	80 (41)	41 (21)
Seguro	99 (51)	79 (41)
Moderadamente seguro	8 (4)	31 (16)
Inseguro	0	33 (17)
Muy inseguro	0	4 (2)
¿Cuál de los inhaladores preferiría usar a diario?		
BFF 400/12 µg cápsulas	54 (28)	42 (22)
BFF 320/9 µg en Turbuhaler®	21 (11)	41 (21)
No tengo preferencia	16 (8)	9 (5)

informaron dos AE serios, pero ninguno de los dos se consideró relacionado con el fármaco del estudio.

No se informó una diferencia entre ambas estrategias de tratamiento en cuanto al cambio desde el período basal hasta el día 29 en la frecuencia cardíaca antes de la dosis, la presión arterial antes de la dosis, el QTc antes de la dosis, los niveles de glucosa o los niveles de potasio.

Es interesante destacar que una evaluación exploratoria de la preferencia de los participantes por los dispositivos reveló que una mayor proporción de sujetos manifestaron una preferencia global por la cápsula de BFF 400/12 µg en comparación con la inhalación del PMR con BFF 320/9 µg (50% frente al 32%, respectivamente). Pocos estudios examinaron las preferencias de los pacientes con diagnóstico de asma o EPOC<sup>11</sup> respecto a los dispositivos para inhalación. Este aspecto representa un factor clave a fin de mejorar el cumplimiento del tratamiento.

Este estudio tiene algunas limitaciones. Si bien podría considerarse una debilidad del presente que sea de diseño abierto, realizar un estudio ciego para medicamentos de vía inhalatoria en los cuales el

dispositivo no es intercambiable, no es factible. Por este motivo para mejorar la sensibilidad del estudio, se realizó un diseño cruzado en lugar de paralelo. Así mismo la modalidad abierta permitió adicionalmente la valoración exploratoria de preferencia del paciente por el tipo de dispositivo.

Otras limitaciones son la aleatorización por centros y la realización de espirometrías realizadas con equipos comparables pero distintos en cada centro y no centralizadas.

## CONCLUSIONES

Quedó demostrada la no inferioridad de la cápsula de Neumoterol® 400 (BFF 400/12 µg) evaluada en pacientes adultos asmáticos en comparación con el PMR (BFF 320/9 µg). Se observó una tendencia favorable con BFF 400/12 en la mejora en la función pulmonar el 1° día (AUC 0-10 FEV<sub>1</sub>) y en el control de los síntomas (ACT) del día 29.

Ambas formulaciones fueron bien toleradas y tuvieron un perfil de seguridad congruente con las investigaciones anteriores. No se informaron

AE serios vinculados con el fármaco del estudio. Se describió un cambio mínimo (pero estadísticamente significativo) en la frecuencia cardíaca desde antes de la dosis hasta 10 min después de la dosis el día 29 más alto para la cápsula de BFF 400/12  $\mu$ g en comparación con el PMR BFF 320/9  $\mu$ g, sin embargo, esta diferencia para el cambio de la frecuencia cardíaca fue transitoria, y no se observó a los 30 min (diferencia: 0,2 latidos/minutos; IC del 95% -0,7; 1,2). Una proporción más alta de participantes manifestó una preferencia global por la cápsula de Neumoterol<sup>®</sup> 400 (BFF 400/12  $\mu$ g). Consideramos que los resultados del estudio generan nuevos indicios clínicos de la seguridad y la eficacia de esta formulación tan usada en la Argentina.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Sergio J.Arias et al. Prevalencia y características clínicas del asma en adultos jóvenes en zonas urbanas de Argentina. *Arch Bronconeumol*.2018;54(3):134-139.
2. Mallol J, Solé D, Asher I, et al. Prevalence of asthma symptoms in Latin America: The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Pediatr Pulmonol*. 2000;30:439-44. [https://doi.org/10.1002/1099-0496\(200012\)30:6<439::AID-PPUL1>3.0.CO;2-E](https://doi.org/10.1002/1099-0496(200012)30:6<439::AID-PPUL1>3.0.CO;2-E)
3. Global Initiative for Asthma (GINA). GINA Report, Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2016. In: [www.ginasthma.org](http://www.ginasthma.org)
4. Symbicort Turbohaler 400/12, Inhalation powder.In: <https://www.medicines.org.uk/emc/medicine/11882> Accessed: September 20th, 2017.
5. Quanjer PH, Stanojevic S, Cole TJ, et al. Multi-ethnic reference values for spirometry for the 3-95-yr age range: the global lung function 2012 equations. *Eur Respir J*. 2012;40:1324-43. <https://doi.org/10.1183/09031936.00080312>
6. Nathan RA, Sorkness CA, Kosinski M, et al. Development of the asthma control test: a survey for assessing asthma control. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;113:59-65. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2003.09.008>
7. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, et al; ATS/ERS Task Force. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J*. 2005;26:319-38. <https://doi.org/10.1183/09031936.05.00034805>
8. GlaxoSmithKline. GSK Clinical Study Register. In: <http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/112202#ps> Accessed: Sep 21st, 2017.
9. Santanello NC, Zhang J, Seidenberg B, et al. What are minimal important changes for asthma measures in a clinical trial? *Eur Respir J*. 1999;14:23-7 <https://doi.org/10.1034/j.1399-3003.1999.14a06.x>
10. Buhl R. Budesonide/formoterol for the treatment of asthma. *Expert Opin Pharmacother*. 2003;4:1393-406. <https://doi.org/10.1517/14656566.4.8.1393>
11. Bereza BG, Troelsgaard Nielsen A, Valgardsson S, et al. Patient preferences in severe COPD and asthma: a comprehensive literature review. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2015;10:739-44. <https://doi.org/10.2147/COPD.S82179>