

Autora: Laura Valdesoiro Navarrete. Unidad de Neumología y Alergia Pediátrica.

H.U. Parc Tauli. Sabadell.

Artículo original:

O'Byrne PM, FitzGerald JM, Bateman ED, Barnes PJ, Zhong N, Keen C, Jorup C, Lamarca R, Ivanov S, Reddel HK.

Inhaled Combined Budesonide-Formoterol as Needed in Mild Asthma.

N Engl J Med. 2018 May 17;378(20):1865-1876. doi: 10.1056/NEJMoa1715274.

Resumen

Estudio prospectivo, doble ciego, randomizado y con grupos paralelos. Se incluyeron 3849 pacientes mayores de 12 años, diagnosticados de asma y en escalón 3 de tratamiento (Criterios Gina 2012). Ensayo fase 3, con el objetivo de evaluar eficacia y seguridad de tres tratamientos:

1. Budesonida + formoterol (BDS+FOR) a demanda
2. placebo cada 12 horas + terbutalina (TER) a demanda
3. Budesonida (BDS) cada 12 horas+ terbutalina (TER) a demanda.

En pacientes con asma moderada, la combinación BDS+FOR a demanda es superior a TER a demanda en el control del asma y en la reducción del riesgo de tener una exacerbación de asma. La combinación BDS+FOR a demanda fue inferior a BDS cada 12 horas de mantenimiento, en relación al registro del número de semanas libres de síntomas, pero muy similares en relación a la reducción del número de exacerbaciones administrando una menor dosis de glucocorticoesteroides inhalados (GCI) y sin el problema de adherencia de la dosis de mantenimiento diaria.

Comentarios

La primera causa de falta de control el asma es la falta de cumplimiento del tratamiento de base o prevención del asma, especialmente el tratamiento continuado con GCI. Otro de los motivos pérdida del cumplimiento es la confusión entre los inhaladores de rescate y los de mantenimiento. El tercer problema es el abandono de los corticoides inhalados, que son sustituidos por agonistas beta 2 de corta duración durante las crisis, suspendiendo el tratamiento antiinflamatorio durante la fase aguda. Ofrecer un mismo dispositivo combinando fármacos para el tratamiento de mantenimiento y de rescate puede favorecer el cumplimiento y en consecuencia mejorar el control del asma en niños con asma.

Un problema serían los dispositivos que se comercializan actualmente en nuestro país. Una revisión Cochrane de 2006 muestra que la administración de broncodilatadores

con dispositivos pMDI (metered dosis inhalado) con cámara espaciadora o nebulizados son equivalentes en la mejora de la función pulmonar y en la dosis. Los dispositivos en polvo seco (DPI) tienen un buen porcentaje de depósito pulmonar, incluso mejor que para pMDI convencional y cámara de inhalación, siempre y cuando esté conservado el flujo de inspiratorio mínimo para realizar la técnica de modo correcto.

La terapia SMART parece ser una alternativa, pero los estudios de terapia SMART publicados suelen incluir pacientes con crisis de asma leve o moderadas, y sólo alguno incluye crisis moderadas-graves.

La mayoría de estudios publicados están realizados con FOR asociado a GCI (BDS o fuorato de mometasona). Quizá vilanterol podría ser una opción por su rapidez de inicio de acción.

Chew et al. concluyen que no existen diferencias en la mejora de los parámetros evaluados en los primeros 15 minutos de una crisis leve-moderada cuando ésta es tratada con BDS+FOR en pMDI con cámara espaciadora o salbutamol nebulizado en crisis de asma. Por tanto la combinación BDS+FOR podría ser una buena opción de tratamiento.

El presente artículo de O'Byrne et al. concluye también, que la terapia SMART reduce exacerbaciones graves y el uso de GC sistémicos si se compara con GCI a dosis altas o tratamiento combinado LABA/GCI junto a agonistas Beta 2 adrenérgicos de acción corta como tratamiento de fase aguda, en niños con asma grave y moderado no controlado con dosis medias de GCI. La Guía GEMA recoge evidencias sobre el uso de terapia SMART en mayores de 4 años, a pesar de que la ficha técnica de la combinación BDS+FOR no está indicada en menores de 6 años de edad.

La revisión Cochrane 2013 concluye que la combinación BDS+FOR de mantenimiento y a demanda, reduce el número de exacerbaciones que requieren GC Orales y el número de visitas a urgencias y hospitalizaciones, en comparación con el uso de una combinación fija de estos fármacos. Sugieren que esta pauta flexible de tratamiento puede ser más efectiva. Esta revisión no incluye pacientes menores de 12 años.

Bisgaard et al. publican un estudio que incluye 224 niños con asma de 4-11 años de edad, no controlados con BDS 200-500 mcg/día, que muestra evidencia de disminución de las exacerbaciones y/o tratamientos adicionales en los niños tratados con terapia SMART frente a los que se les aumentó la dosis de BDS inhalada. No hubo diferencias significativas en número de hospitalizaciones ni efectos adversos graves.

La evidencia actual muestra los beneficios que puede aportar la terapia SMART. Los estudios publicados en niños son pocos y tienen un tamaño de muestra pequeña. Por estos motivos aún no pueden darse recomendaciones de las guías acerca de la terapia SMART. La variabilidad de dosis y pautas de tratamiento, el rango de edad pediátrica y los sistemas y técnicas de inhalación de los que disponemos son factores a tener muy presentes para poder aplicar con éxito la terapia SMART en la población pediátrica con asma.

Apunte metodológico

Tal vez podría incluirse un cuarto brazo u opción terapéutica que evaluara la eficacia y seguridad del tratamiento con BDS+FOR pautaado de manera fija cada 12 horas, frente a BDS+FOR a demanda, en pacientes pediátricos. La actual oferta de dispositivos para terapia combinada permitiría también la inclusión de pacientes menores de 12 años.

En perspectiva

Es posible que, en pacientes seleccionados, especialmente en edad pediátrica, la combinación BDS+FOR sea una opción terapéutica en tratamiento a demanda o SMART (Single Maintenance And Reliever therapy).

Bibliografía

1. Comité ejecutivo de la GEMAS. Guía Española para el manejo del Asma. 2018. Disponible en www.gemasma.com
2. Cates CJ, Crilly JA, Rowe BH: Holding chambers (spacers) versus nebulizers for beta agonist treatment of acute asthma. Cochrane Database Syst Rev 2006, 2: CD000052.
3. Kew KM, Karner C, Mindus SM, Ferrara G. Combination formoterol and budesonide as maintenance and reliever therapy versus combination inhaler maintenance for chronic asthma in adults and children. Cochrane Database Syst Rev. 2013; 16;(12):CD009019.
4. Keng Sheng Chew, Hamizah Kamarudin and Che Wan Hashim. A randomized open-label trial on the use of budesonide/formoterol (Symbicort®) as an alternative reliever medication for mild to moderate asthmatic attacks. International Journal of Emergency Medicine 2012, 5:16 <http://www.intjem.com/content/5/1/16>
5. Bisgaard H, Le Roux P, Bjamer D, Dymek A Et al. Budesonide/formoterol maintenance plus reliever therapy: an effective asthma treatment option? Eur Resp J. 2005; 26(5):819-28