

Budesonida-formoterol a demanda en el asma leve

Elena Canal Casado, Silvia Aguado Ibañez. Servicio de Neumología, Hospital Universitario Del Sureste, Arganda

PALABRAS CLAVE: asma leve, exacerbaciones, a demanda (terapia de rescate), budesonida-formoterol

KEYWORDS: *mild asthma, exacerbations, as needed (reliever therapy), budesonide-formoterol*

Especialidades: Neumología, Alergología, Medicina General

Enlace revista original: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1901963>

ABSTRACT

Se han llevado a cabo menos ensayos clínicos sobre el asma leve que sobre estadios más graves, dada la escasa repercusión clínica diaria. Sin embargo, constituye un problema por el riesgo de exacerbaciones. El riesgo es menor con el uso de corticoides inhalados, pero este tratamiento no suele ser el de elección por las reticencias por parte de médicos y pacientes. Hasta ahora en este estadio la recomendación era el uso de beta2 agonistas de acción corta (SABA) a demanda. Una alternativa sería el uso de un inhalador con corticoide y un beta2 agonista de inicio rápido y acción larga (LABA) a demanda. Se habían llevado a cabo dos estudios previos que habían mostrado eficacia y seguridad de budesonida-formoterol a demanda, sin embargo, carecían de validez externa, por lo que se requerían más estudios para incluir esta combinación en este escalón terapéutico.

Less trials have been carried out for mild asthma than for more severe phases, given the low daily clinical consequences. However this is a problem because of exacerbations risk. Risk is lower with use of inhaled corticoids, but this treatment is not usually chosen because of concerns from doctors and patients. Until now the use of short-acting beta-agonist (SABA) as needed was recommended. An alternative would be the use of an inhaler containing a combination of a glucocorticoid and a fast-onset beta2 agonist as needed. Two trials have been carried showing the efficacy and safety of budesonide formoterol as needed. These trials lacked external validity; therefore more trials were needed to include this combination in the treatment.

ARTÍCULO

Se ha llevado a cabo un estudio controlado, aleatorizado en una proporción 1:1:1 de 52 semanas. Se reclutaron pacientes de entre 18 y 75 años con diagnóstico médico de asma y con uso de SABA a demanda como tratamiento único en los tres meses previos (uso mínimo en 2 ocasiones y en promedio 2 o menos al día). Fueron criterios de exclusión: hospitalización por asma en los 12 meses previos, consumo de cigarrillos mayor de 20 paquetes año e inicio de síntomas después de los 40 años en fumadores.

Se aleatorizaron en tres grupos de tratamiento: albuterol a demanda (ad) (100 µg 2 inh ad), budesonida pautada y albuterol ad (budesonida 200 µg 2 veces al día/albuterol 100 µg 2 inh ad) y budesonida-formoterol (200/6 µg 1 inh ad). Durante el estudio se excluyeron aquellos pacientes con fallo del tratamiento (exacerbación severa, tres exacerbaciones en 7 días, asma inestable)

El objetivo principal fue la tasa anual de exacerbaciones por paciente (uno más de los siguientes: consulta médica urgente (primaria, urgencias), prescripción de un glucocorticoide oral y uso mayor de 16 veces en 24 horas de albuterol o de 8 veces de budesonida-formoterol en 24 horas). Los objetivos secundarios fueron el número de exacerbaciones, el tiempo hasta la primera exacerbación, el número de exacerbaciones severas, el número de pacientes excluidos por fallo en el tratamiento, la puntuación del ACQ test (evalúa síntomas de asma, 0 sin limitación, 6 limitación grave), FEV1, FENO, la dosis de budesonida diaria, la dosis de SABA O LABA, los efectos adversos y el uso de prednisona. Un total de 675 pacientes fueron incluidos, con una distribución de características basales similar, con media de ACQ de 1,1.

La tasa anual de exacerbaciones en el grupo con budesonida-fomoterol ad fue inferior que en el grupo con albuterol ad (0,195 frente a 0,40, RR 0,49 P<0,001) y no difirió significativamente del grupo con budesonida de mantenimiento.

En cuanto a los objetivos secundarios destacaron: el riesgo de exacerbaciones en el grupo con budesonida-formoterol ad era menor que en el grupo con albuterol ad pero no difería significativamente del grupo con budesonida de mantenimiento. El número de exacerbaciones severas en el grupo con budesonida-formoterol fue inferior que en los otros dos grupos de tratamiento. La puntuación del ACQ-5 en el grupo con budesonida-formoterol fue menor que en grupo con albuterol, pero mayor que en el grupo con budesonida. El FEV1 no difería de forma significativa entre los grupos. La media del FENO era menor en el grupo con budesonida-formoterol que en el grupo con albuterol, pero mayor que en el grupo con budesonida. En cuanto a la media de dosis de budesonida era de 107 en el grupo con budesonida-formoterol ad y de 222 en el grupo con budesonida.

Los resultados del estudio muestran que, entre los pacientes que tomaban previamente SABA ad, el riesgo de exacerbaciones de asma era menor con el uso de budesonida-formoterol ad que con albuterol ad y que además el tratamiento con budesonida-formoterol era superior para reducir el riesgo de exacerbaciones severas que el tratamiento con SABA ad y que el tratamiento con budesonida de mantenimiento.

COMENTARIO

El primer escalón terapéutico en todas las guías mundiales del asma basadas en la evidencia es la administración intermitente a demanda de SABA, progresando a glucocorticoides inhalados cuando los SABA son empleados más de un número arbitrario de veces por semana. Así lo recoge la última guía española de asma GEMA 4.4 (1), en la que se propone SABA a demanda como primer escalón terapéutico.

En cambio, en el segundo escalón terapéutico en esta guía, aunque se sigue proponiendo corticoides inhalados con SABA ad, ya se mencionan dos ensayos clínicos (2,3) que mostraron que la estrategia de administración de la combinación formoterol-budesonida en un solo inhalador ad, en comparación con la del tratamiento continuo con glucocorticoides inhalados en el asma persistente leve, no era inferior en la prevención de exacerbaciones pero sí resultó inferior en el mantenimiento del control y en el incremento de la función pulmonar, por lo que en esta guía aún no se incluyen como tratamiento del asma leve. Estos estudios (SYGMA trials) mencionados en la GEMA 4.4 mostraron la eficacia y seguridad de budesonida-formoterol como terapia de rescate en pacientes sin terapia de mantenimiento como tratamiento de alivio en ausencia de tratamiento de mantenimiento y un menor riesgo de exacerbaciones frente al uso de SABA a demanda. Sin embargo, estos ensayos, pese a una elevada validez interna, carecían de validez. Por ello se llevó a cabo el estudio expuesto (con mayor validez externa que sus predecesores), que muestra que el uso budesonida-formoterol ad sería más efectivo que el uso de SABA en reducir la tasa de exacerbaciones y también reduciría el riesgo de exacerbaciones severas comparado con el uso de SABA y de corticoides pautados. Sin embargo, el tratamiento con budesonida pautada era superior para el control de síntomas de asma, lo que sugiere que para el paciente para el cual los síntomas son lo más molesto, el uso de tratamiento de mantenimiento sería adecuado.

Por todo esto en la GINA 2019 (4) ya propone en los escalones 1 y 2 correspondientes al tratamiento del asma leve el uso de budesonida-formoterol a demanda. En el escalón 1 exponen que existe riesgo en este grupo de exacerbaciones graves, pero que la adherencia a tratamientos de mantenimiento es baja, por lo que, teniendo en cuenta el estudio presentado, budesonida-formoterol ad sería el tratamiento de elección. En el escalón 2 proponen ambas opciones como tratamiento: corticoides de mantenimiento + SABA ad o budesonida-formoterol ad, ya que priorizan el control de exacerbaciones al control de síntomas.

Al igual que ya había ocurrido cuando se demostró que la combinación de LABA + corticoides inhalados (CI) de mantenimiento y ad reducía el riesgo de exacerbaciones severas frente a LABA + CI + CI a demanda (5), a raíz de este estudio se prevé por lo tanto un cambio en las estrategias de tratamiento del asma leve, sobre el que hasta la fecha se habían realizado pocos estudios por la escasa sintomatología presentada por el grupo. Sin embargo, la tasa de exacerbaciones no es desdeñable. Por ello la estrategia de budesonida-formoterol ad en el escalón inicial, que reduciría exacerbaciones frente SABA es muy interesante. También lo sería su uso ad en el escalón 2 como alternativa a corticoides en pacientes no limitados por los síntomas con una tasa de adherencia muy baja al tratamiento de mantenimiento, pese a los intentos de los clínicos de convencer a los pacientes de su uso.

Por supuesto ningún tratamiento es perfecto. Regímenes intermitentes requieren que el paciente perciba la sintomatología, por lo que, independientemente de los cambios de manejo del asma leve, la educación sanitaria sigue siendo la base de todo tratamiento.

BIBLIOGRAFIA

1. GEMA^{4.4}. Madrid: Luzán 5; 2019. p. 68-69

2. O'Byrne PM, FitzGerald JM, Bateman ED, Barnes PJ, Zhong N, Keen C, et al. Inhaled Combined Budesonide–Formoterol as Needed in Mild Asthma. *N Engl J Med.* 2018; 378(20): 1865-76. 19.
3. Bateman ED, Reddel HK, O'Byrne PM, Barnes PJ, Zhong N, Keen C, et al. As-Needed Budesonide-Formoterol versus Maintenance Budesonide in Mild Asthma. *N Engl J Med.* 2018; 17; 378(20): 1877-87
4. Global Initiative for Asthma. *Global Strategy for Asthma management and Prevention.* 2019. p. 47-50
5. Sobieraj DM, Weeda ER, Nguyen et al. Association of inhaled corticosteroids and long-acting beta-agonist as controller and quick relief therapy with exacerbations and symptom control in persistent asthma: a systematic review and meta-analysis.