

EVIDENCIAS EN PEDIATRÍA

Toma de decisiones clínicas basadas en las mejores pruebas científicas

www.evidenciasenpediatria.es

Artículos Valorados Críticamente

¿Podemos utilizar la combinación formoterol-budesonida en adolescentes con asma moderado o grave?

De Lucas García N¹, Gimeno Díaz de Atauri A²

¹SAMUR-Protección Civil. Madrid. España.

²Servicio de Pediatría. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid. España.

Correspondencia: Nieves de Lucas García, delucasn@gmail.com

Palabras clave en inglés: asthma, budesonide, budesonide formoterol drug combination, drug related side effects and adverse reactions.

Palabras clave en español: asma, budesonida, combinación de budesonida y fumarato de formoterol, efectos adversos, reacciones adversas.

Fecha de recepción: 2 de enero de 2017 • **Fecha de aceptación:** 4 de enero de 2017

Fecha de publicación del artículo: 11 de enero de 2017

Evid Pediatr. 2017;13:5.

CÓMO CITAR ESTE ARTÍCULO

De Lucas García N, Gimeno Díaz de Atauri A. ¿Podemos utilizar la combinación formoterol-budesonida en adolescentes con asma moderado o grave? Evid Pediatr. 2017;13:5.

Para recibir Evidencias en Pediatría en su correo electrónico debe darse de alta en nuestro boletín de novedades en <http://www.evidenciasenpediatria.es>

Este artículo está disponible en: artículo está disponible en: <http://www.evidenciasenpediatria.es/EnlaceArticulo?ref=2017;13:5>

©2005-17 • ISSN: 1885-7388

¿Podemos utilizar la combinación formoterol-budesonida en adolescentes con asma moderado o grave?

De Lucas García N¹, Gimeno Díaz de Atauri A²

¹SAMUR-Protección Civil. Madrid. España.

²Servicio de Pediatría. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid. España.

Correspondencia: Nieves de Lucas García, delucasn@gmail.com

Artículo original: Peters SP, Bleecker ER, Canonica GW, Park YB, Ramirez R, Hollis S, et al. Serious asthma events with budesonide plus formoterol vs. budesonide alone. *N Engl J Med.* 2016;375:850-60.

Resumen

Conclusiones de los autores del estudio: en pacientes mayores de 12 años con asma moderada o grave se observó un menor riesgo de exacerbaciones en los tratados con formoterol/budesonida con respecto a los tratados con budesonida sola, con un riesgo similar de efectos adversos graves.

Comentario de los revisores: aunque no se despejan completamente las dudas sobre la seguridad de la combinación de formoterol y budesonida, parece segura y eficaz en el control del asma moderado o grave, en pacientes mayores de 12 años sin episodios de riesgo vital. Se mantiene la duda sobre los niños menores de 12 años. Para poder recomendar definitivamente su uso se necesitarían estudios independientes de seguridad, eficacia y coste-efectividad comparándola con la budesonida aislada.

Palabras clave: asma, budesonida, combinación de budesonida y fumarato de formoterol, efectos adversos, reacciones adversas.

Can we use the combination formoterol-budesonide in teenagers with moderate or severe asthma?

Abstract

Authors' conclusions: among adolescents and adults with predominantly moderate-to-severe asthma, treatment with budesonide-formoterol was associated with a lower risk of asthma exacerbations than budesonide and a similar risk of serious asthma-related events.

Reviewers' commentary: although safety doubts about the combination of formoterol and budesonide are not completely clarified, it seems to be safe and effective in the management of moderate or severe asthma in patients over 12 years of age without life-threatening episodes. Doubts remain about children under 12 years of age. In order to definitively recommend its use, independent studies of safety, efficacy and cost-effectiveness comparing it with budesonide alone would be required.

Key words: asthma, budesonide, budesonide formoterol drug combination, drug related side effects and adverse reactions.

RESUMEN ESTRUCTURADO

Objetivo: evaluar si añadir formoterol al tratamiento con budesonida en asmáticos aumenta el riesgo de eventos adversos graves (EAG) por asma y valorar si mejora el control del asma.

Diseño: ensayo clínico aleatorizado (ECA) doble ciego. El protocolo fue elaborado en discusión con la Food and Drug Administration (FDA) de EE. UU.

Emplazamiento: 534 centros en 25 países de Europa, África, Asia y América.

Población de estudio: pacientes mayores de 12 años diagnosticados de asma y con al menos una exacerbación en el último año (pero no en el último mes). Debían estar en tratamiento con corticoide inhalado (CI) asociado o no a un β -agonista de larga duración, o tener indicación de emplearlo por la gravedad de asma o el grado de control. Criterios de exclusión: historia de asma de riesgo vital, más de cuatro exacerbaciones o dos hospitalizaciones por asma en el último

año, mal control de los síntomas en los siete días previos a la aleatorización o fumador de más de diez paquetes/año. Se aleatorizaron 11 693 pacientes. Completaron el estudio 11 551 pacientes, pero todos fueron analizados por intención de tratar.

Intervención en función de la gravedad y el grado de control: se asignó la dosis de budesonida (80 o 160 µg cada 12 horas). Se aleatorizó en proporción 1:1 en cada uno de estos subgrupos a recibir (grupo de intervención [GI]) o no (grupo de control [GC]) formoterol (4,5 µg) asociado en el mismo inhalador durante 26 semanas. La adherencia se evaluó mediante los contadores de dosis de los inhaladores. El seguimiento se hizo mediante tres visitas presenciales (a las 4, 12 y 26 semanas) y llamadas telefónicas mensuales.

Medición del resultado: la variable principal fue el riesgo de EAG por asma (muerte, intubación u hospitalización) y el tiempo hasta el primer evento de este tipo. Otras variables de seguridad: muerte por cualquier causa, abandono por efectos adversos o por exacerbación. El objetivo secundario del estudio fue evaluar la eficacia mediante el tiempo hasta la primera exacerbación que requiriera tratamiento con corticoides durante al menos tres días, ingreso o prescripción de corticoides en Urgencias. Variables secundarias sobre eficacia: evaluación del control del asma mediante el instrumento Asthma Control Questionnaire (ACQ-6), y datos de un diario autocumplimentado (medicación de rescate y frecuencia de síntomas). Para la variable principal se diseñó un test de no inferioridad de dos colas en el cual el límite superior del intervalo de confianza del 95% (IC 95) debía ser inferior a 2,0. Los datos de seguridad se recogieron al final del estudio o hasta siete días después de la última dosis recibida. Las variables sobre eficacia se recogieron hasta siete días después de la última dosis y fueron evaluadas estratificando por grado de control al inicio del estudio y por dosis de CI recibida.

Resultados principales: los grupos fueron homogéneos en sus características basales, un 9,9% no recibía CI al inicio del estudio y el 40,9% tenía asma mal controlada. En torno al 80% tuvieron una adherencia al tratamiento superior al 80%. Hubo EAG relacionados con asma en 43 pacientes del GI y 40 del GC, y dos de los EAG fueron muertes relacionadas con asma, ambas en el GI. Se demostró no inferioridad en el tiempo hasta un primer evento grave por asma: razón de tasas instantáneas o *hazard ratio* (HR): 1,07 (IC 95: 0,7 a 1,65), con similares resultados por subgrupos de dosis de CI. En cuanto a la eficacia, se observó un menor riesgo de exacerbación en el GI (HR 0,84; IC 95: 0,74 a 0,94) y un mejor control según los diarios y el ACQ-6.

Conclusión: en pacientes mayores de 12 años con asma moderada o grave se observó un menor riesgo de exacerbaciones en los tratados con formoterol/budesonida con respecto a los tratados con budesonida sola, con un riesgo similar de EAG.

Conflicto de intereses: la mayor parte de los autores han sido financiados por AstraZeneca y otros laboratorios farmacéuticos.

Fuente de financiación: AstraZeneca.

COMENTARIO CRÍTICO

Justificación: la Food and Drug Administration (FDA) de EE. UU. comunicó en 2010 que los β-agonistas de acción prolongada (BAAP) no debían utilizarse de forma aislada para el control del asma, debido a que se había detectado asociación a mayor riesgo de empeoramiento del asma, hospitalización y muerte tanto en adultos como en niños¹. Posteriormente, en 2011, la FDA solicitó a los laboratorios que los comercializaban que realizaran ensayos clínicos para valorar la seguridad de los BAAP combinados con esteroides frente a la administración de esteroides sin BAAP². El estudio aquí valorado, así como otro publicado en la misma revista³, se han realizado con este fin.

Validez: los autores concluyen priorizando el objetivo secundario (la eficacia), el menos protegido por el diseño y con riesgo de menor validez. Cabe la duda de que el asma aguda fuera insuficientemente tratada en algunos casos (falta de acceso a broncodilatadores tras agotar el inhalador de rescate proporcionado) y los BAAP supusieran una ventaja para el grupo de intervención. El límite superior del intervalo de confianza que se obtuvo para medir la eficacia es muy cercano al 1. No se empleó el patrón oro para medir adherencia (dispositivo electrónico) y el método empleado (contador de dosis incorporado al dispositivo) puede sobrevalorar la adherencia si el paciente activa el dispositivo pero no inhala la medicación. Existe un doble cegado; no parece que haya triple cegado, y la primera redacción del artículo, así como el análisis estadístico, fueron realizados por el laboratorio que comercializa el fármaco. El seguimiento de seis meses pudo ser insuficiente para evitar errores por omitir determinadas estaciones del año. Se hizo análisis por intención de tratar. El resultado principal valorado se compuso mezclando resultados menos relevantes (hospitalizaciones cortas por asma) con el fallecimiento por asma, lo que supone una limitación del estudio difícilmente evitable, dado el bajo número esperado de muertes relacionadas con asma. Los resultados en adolescentes no se han expresado por separado, aunque sí se indica que los dos fallecimientos relacionados con el asma se produjeron en adultos tratados con formoterol y corticoide.

Importancia clínica: el estudio sugiere que la combinación de formoterol y budesonida se puede usar para el control del asma moderado o grave (pero sin episodios de riesgo vital) en mayores de 12 años, sin que ello añada riesgos frente al uso aislado de budesonida. Se mantiene la duda sobre los niños menores de 12 años. En caso de dar por buena esa conclusión, la medicación utilizada para el control del asma se encarecería por la incorporación del formoterol. El ahorro posterior en cuanto a menos ingresos hospitalarios y el

menor absentismo laboral, así como el beneficio final por la mejora en la calidad de vida quedarían pendientes de estudio.

Aplicabilidad: el estudio no permite realizar cambios en el control del asma en niños menores de 12 años. Para los mayores de 12 años parece seguro utilizar la asociación de formoterol y budesonida en el control del asma, pero no se puede respaldar su uso habitual, para lo que se necesitarían estudios independientes de seguridad, eficacia y coste efectividad frente al uso aislado de budesonida.

Conflicto de intereses de los autores del comentario: no existe.

BIBLIOGRAFÍA

1. FDA announces new safety controls for long-acting beta agonists, medications used to treat asthma. En: US Food and Drug Administration [en línea] [consultado el 02/01/2016]. Disponible en: <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm200931.htm>
2. FDA Drug Safety Communication: FDA requires post-market safety trials for long-acting beta-agonists (LABAs). En: US Food and Drug Administration [en línea] [consultado el 02/01/2016]. Disponible en: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm251512.htm>
3. Stempel DA, Raphiou IH, Kral KM, Yeakey AM, Emmett AH, Prazma CM, *et al.* Serious asthma events with fluticasone plus salmeterol versus fluticasone alone. *N Engl J Med.* 2016;374:1822-30.