

# Corticosteroides inhalados en pacientes con asma leve intermitente

Inhaled corticosteroids in mild intermittent asthma

Luciana Blanco Fazanes<sup>a</sup>, Lorena Quisbert<sup>a</sup>, Juan Víctor Ariel Franco<sup>b,c,d</sup>

## Resumen

Una joven de 23 años con asma leve intermitente se presenta a la consulta médica. Se plantea cuál es la mejor alternativa para su tratamiento: el uso de broncodilatadores de acción corta a demanda (SABA, por sus iniciales en inglés) o de broncodilatadores de acción rápida en asociación con corticoides inhalatorios (ICS/FABA, por sus iniciales en inglés) a demanda. Tras revisar la bibliografía se encontraron una revisión sistemática y dos ensayos clínicos que indican que los ICS/FABA serían superiores a los SABA; sin embargo este efecto fue solamente estudiado en casos de asma persistente. Es importante discutir estos hallazgos con los pacientes, junto a sus implicancias económicas, incorporando sus valores y preferencias a la hora de tomar una decisión terapéutica.

## Abstract

A 23-year-old woman with mild intermittent asthma comes to the doctor's office. The best alternative for treatment is considered: the use of short-acting bronchodilators on demand (SABA) or fast-acting bronchodilators in association with inhaled corticosteroids (ICS/FABA) on demand. After a literature search, a systematic review and two clinical trials were found, which indicate that the ICS/FABA would be superior to the SABA; however, this effect was only studied in cases of persistent asthma. It is important to discuss these findings with the patients, alongside with their economic implications, incorporating their values and preferences when making a therapeutic decision.

Palabras clave: asma, corticoides inhalatorios. Keywords: asthma, inhaled corticosteroids.

Blanco Fazanes L, Quisbert L, Franco JVA. Corticosteroides inhalados en pacientes con asma leve intermitente. Evid Actual Pract Ambul. 2019;22(3):e002021.

## Escenario Clínico

Una joven de 23 años refiere tener episodios de disnea, tos y sibilancias que se presentan hasta dos veces por semana. Durante los periodos interepisódicos no tiene síntomas. En la anamnesis se destaca que su madre tiene asma y su hermano mayor, rinitis alérgica. Como antecedente personal tuvo dos internaciones a los 13 y 18 meses de vida, por bronquiolitis. Su espirometría indica un volumen espiratorio forzado el primer segundo (VEF<sub>1</sub>) de 86% del valor teórico esperado y una variabilidad de 15% del teórico post-broncodilatadores. Se interpreta el cuadro como asma leve intermitente.

## Pregunta

Hay recomendaciones variables sobre cual es el tratamiento de elección para el asma leve intermitente según la fuente bibliográfica consultada, motivo por lo cual nos preguntamos: en adultos jóvenes entre 25 y 35 años con asma leve intermitente (población) la adición de corticoides inhalados (ICS, por sus iniciales en inglés) a la terapia a demanda con broncodilatadores de acción corta (SABA, por sus iniciales en inglés) o rápida (FABA, por sus iniciales en inglés) (intervención), en comparación con el uso de SABA a demanda solamente (comparación), ¿tiene mejor respuesta a largo plazo en términos de reducción de las exacerbaciones? (desenlace).

## Introducción al problema

El asma afecta a personas de todas las edades, pero por lo general comienza durante la infancia. Según la Iniciativa Global para el Asma (GINA, por sus iniciales en inglés) se estima que en el mundo 300 millones de individuos padecen esta enfermedad<sup>1</sup>. En Argentina casi 900 mil personas entre 20 y 44 años de edad,

aproximadamente el 6% de la población de ese grupo etario, es asmática, y la mayoría de las personas diagnosticadas usan el tratamiento de manera aislada<sup>2</sup>.

El asma leve intermitente se define como aquella condición que genera menos de dos episodios semanales de síntomas, entre los cuales hay periodos asintomáticos; las exacerbaciones son leves y de corta duración, y la función pulmonar, evaluada por espirometría, debe tener un VEF<sub>1</sub> o flujo espiratorio máximo (FEM) mayor de 80% del teórico esperado y una variabilidad del FEM menor de 20%. La bibliografía de consulta habitual de los médicos en formación<sup>3,4</sup> recomienda únicamente el uso de  $\beta$ -agonistas de corta duración (SABA) a demanda como tratamiento en este grado de severidad de la enfermedad.

En cambio, la guía de práctica clínica GINA 2019 toma como criterios de clasificación de severidad al tratamiento mínimo necesario para llegar a los objetivos terapéuticos (síntomas diurnos, síntomas nocturnos, uso de medicación de rescate y limitación en la actividad diaria). Además, asevera que incluso los pacientes con asma leve intermitente tienen riesgo de presentar exacerbaciones graves, y aclara que 'aunque la terapia con SABA provee alivio rápido de síntomas, el tratamiento exclusivo con SABA está asociado a un riesgo mayor de exacerbaciones y de disminución de la función pulmonar', mientras que 'su uso regular incrementa la respuesta alérgica y la inflamación de la vía aérea'. A partir de estas consideraciones, el tratamiento de elección sugerido siempre incluye una combinación de corticoides inhalados con agonistas beta adrenérgicos de rápida acción (ICS/FABA).

<sup>a</sup> Departamento de Salud (Carrera de medicina), Universidad Nacional de La Matanza. blanco.f.luciana@outlook.com lorenaquisbert1@gmail.com

<sup>b</sup> Departamento de Salud, Universidad Nacional de La Matanza.

<sup>c</sup> Servicio de Medicina Familiar y Comunitaria, Hospital Italiano de Buenos Aires.

<sup>d</sup> Departamento de Investigación, Instituto Universitario Hospital Italiano. juan.franco@hospitalitaliano.org.ar





## Estrategia de búsqueda

Se realizó una búsqueda en PubMed con términos MeSH y de texto libre y una búsqueda complementaria en Google Scholar en junio de 2019. Se aplicaron los filtros *Clinical Trial* y *Systematic Reviews*. Se utilizaron las siguientes palabras clave: 'asthma', 'mild', 'intermittent', 'corticosteroid\*', 'glucocorticoid\*' e 'inhaled'. Se obtuvieron 17 artículos que impresionaba podrían responder la pregunta, de los cuales se seleccionó una revisión sistemática por incluir la categoría de asma leve intermitente. Además, se incluyó un ensayo clínico recabado en la inspección de las referencias de la guía GINA 2019. En septiembre de 2019 se actualizó la búsqueda y se incluyó un ensayo clínico adicional, recientemente publicado. Se analizaron los artículos con la herramienta CASP para la lectura crítica<sup>5</sup>.

## Resumen de la Evidencia

**Wang G, et al. Corticosteroid plus  $\beta(2)$ -agonist in a single inhaler as reliever therapy in intermittent and mild asthma: a proof-of-concept systematic review and meta-analysis. *Respir Res.* 2017;18(1):203**

Esta revisión sistemática<sup>6</sup> cuyo objetivo fue comparar el uso de FABA a demanda, ICS/FABA a demanda, e ICS de manera regular, se analizaron seis ensayos clínicos. Sus autores realizaron una búsqueda exhaustiva en cinco bases de datos, se contactaron con expertos y las empresas farmacéuticas para identificar estudios no publicados, y además buscaron en los registros de ensayos clínicos de la Organización Mundial de la Salud y Clinicaltrials.gov. Se siguieron métodos adecuados para la selección y extracción de datos, valorando la confianza en la evidencia con el enfoque GRADE.

Resultados: El uso ICS/FABA redujo las exacerbaciones moderadas a severas y severas en comparación con el uso de FABA (Riesgo Relativo [RR] 0,56; Intervalo de Confianza [IC] 95 % 0,40 a 0,78; y RR 0,64; IC 95 % 0,44 a 0,95 respectivamente). Respecto a los efectos adversos, no se encontraron diferencias entre los grupos. La confianza de la evidencia es moderada (es probable que el efecto real esté cerca de la estimación del efecto, pero existe la posibilidad de que sea sustancialmente diferente). Los resultados se obtuvieron de la comparación de poblaciones con distintos criterios diagnósticos para asma. De los cuatro ensayos clínicos incluidos en esta comparación, solo un estudio publicado en 2006 incluyó pacientes con asma leve intermitente (N= 92 personas). Es relevante agregar que todos los estudios incluidos se completaron en un entorno ideal pero no en condiciones reales. Por último, uno de los autores de la revisión sistemática declara haber sido miembro de consejos de asesores científicos y haber recibido financiamiento para la investigación de varios laboratorios, incluido AstraZeneca.

**O'Byrne PM, et al. Inhaled Combined Budesonide-Formoterol as Needed in Mild Asthma. *N Engl J Med.* 2018;378(20):1865-1876**

Este ensayo clínico aleatorizado<sup>7</sup>, doble ciego, se realizó desde julio de 2014 hasta agosto de 2017. La muestra incluyó 3.849 pacientes, los cuales fueron sometidos a una preselección y solo 3.363 completaron el estudio, pero hubo datos para evaluar de 3.836 participantes. El objetivo fue comparar placebo dos veces al día más budesonide-formoterol a demanda (ICS/FABA), budesonide dos veces al día más terbutalina a demanda (ICS) y placebo dos veces al día más terbutalina a demanda (SABA), evaluando su eficacia en el control de los síntomas y en la reducción de las exacerbaciones moderadas a severas en el asma leve. Otros desenlaces evaluados fueron los eventos adversos y la adherencia al tratamiento.

Resultados: El uso de ICS/FABA fue superior al de SABA en el control de los síntomas por paciente, registrado en semanas

electrónicamente (34,4 % vs 31,1 % semanas; Odds Ratio [OR] 1,14; IC 95 % 1,00 a 1,30; P= 0,046). Sin embargo, el uso de ICS/FABA fue inferior al de ICS en el control del asma registrado de la misma manera (34,4 % vs 44,4 %; OR 0,64; IC 95 % 0,57 a 0,73). La combinación de ICS/FABA resultó en una tasa 64 % menor de exacerbaciones graves que SABA a demanda (exacerbación anualizada 0,07 vs 0,20; relación de tasa, 0,36; IC 95 % 0,27 a 0,49). Las tasas de exacerbaciones severas entre ICS/FABA y el grupo que recibió ICS no variaron significativamente (tasa de exacerbación anualizada, 0,07 y 0,09, respectivamente; relación de tasa, 0,83; IC 95 % 0,59 a 1,16). Los efectos adversos fueron más frecuentes en el grupo SABA (545/1277 pacientes, 42,7 %) que en el grupo de ICS/FABA o el grupo ICS (512/1282, 39,9 %).

Como fortaleza del estudio, el 87,4 % de los pacientes completó el ensayo, con una mínima pérdida de datos y un poder adecuado. Sin embargo, el estudio fue financiado y analizado por AstraZeneca AB, quien comercializa Symbicort® (FABA: budesonide/formoterol inhalado). Asimismo, la población incluye pacientes en el 'paso dos' de tratamiento de la guía GINA 2014, que corresponde a pacientes con asma leve persistente, por lo que no coincide con la población que buscamos analizar (asma leve intermitente).

**Hardy J, et al. PRACTICAL study team. Budesonide-formoterol reliever therapy versus maintenance budesonide plus terbutaline reliever therapy in adults with mild to moderate asthma (PRACTICAL): a 52-week, open-label, multicentre, superiority, randomised controlled trial. *Lancet.* 2019;394(10202):919-928**

Este ensayo clínico controlado aleatorizado<sup>8</sup>, abierto (no ciego), multicéntrico, de superioridad, de 52 semanas de duración (mayo de 2016 a diciembre de 2017), incluyó un total de 885 participantes con asma leve a moderado, quienes fueron asignados a recibir Budesonide-Formoterol a demanda (ICS/FABA) o Budesonide mantenimiento más Terbutalina según sea necesario (ICS).

Resultados: La tasa combinada de exacerbación de asma moderada y severa fue menor con ICS/FABA a demanda que con ICS basal más SABA a demanda (tasa absoluta por paciente por año 0,165 vs 0,237; tasa relativa 0,70; IC 95 % 0,51 a 0,95).

Como fortaleza del estudio, hubo pocas pérdidas en el seguimiento y buena adherencia en ambos grupos (mayor de 70 %). El estudio fue financiado por un organismo público, sin injerencia de la industria farmacéutica (si bien algunos autores tenían vínculo con AstraZeneca AB). Entre sus limitaciones podemos destacar que el estudio reclutó menos pacientes que lo planeado (2.112), logrando un menor poder estadístico. Por otro lado, se incluyeron personas con tratamiento previo de SABA únicamente a demanda y corticoides de mantenimiento, permitiendo así que se incorporara la población objetivo (asma persistente leve a moderado), que tampoco es la población exacta de nuestra pregunta PICO.

## Comentario

La asociación de ICS/FABA a demanda en el asma leve produciría una leve reducción en el riesgo de presentar exacerbaciones moderadas a severas en comparación con el uso de SABA a demanda, aunque la evidencia que avala esta afirmación tiene mayor consistencia en pacientes con asma leve persistente. Dado que no existe evidencia directa suficiente sobre la eficacia relativa de estas opciones terapéuticas en los paciente con asma leve intermitente, sería deseable que se desarrollen ensayos clínicos aleatorizados en este subgrupo de pacientes, para poder contar con información adecuada para la toma de decisiones.

Respecto a la comparación de ICS/FABA vs ICS, cabe destacar que los pacientes que realizan tratamiento preventivo tienen



un consumo mayor de corticoesteroides, y que es conocida la falta de adherencia al tratamiento en quienes tienen indicación de realizar mantenimiento con este tipo de fármacos.

La guía GINA 2019 sostiene que para tomar una decisión a nivel individual es necesario tener en cuenta las características de los pacientes o los fenotipos que puedan predecir una diferencia clínicamente importante en la respuesta terapéutica comparada con otros pacientes, junto con las preferencias de las personas y asuntos prácticos (como los costos, la habilidad para usar la medicación y la adherencia)<sup>1</sup>.

Al analizar el valor económico de las dos alternativas se llega a la conclusión de que el uso de ICS/FABA a demanda es más costoso a comparación del de SABA a demanda. Por este motivo, no consideramos adecuada su implementación masiva en las personas con asma leve intermitente, ya que esto incrementaría los gastos económicos en salud tanto para los prestadores como a nivel individual del paciente, en un contexto de incertidumbre sobre su eficacia en esta población. Anticipamos que aquellos

pacientes que puedan costear la medicación y tengan expectativas importantes en relación a la reducción del número de exacerbaciones, pueden verse beneficiados por esta alternativa terapéutica. Sin embargo, aquellos que no hayan sufrido crisis asmáticas y tengan síntomas muy leves, pueden no priorizar la reducción absoluta (pequeña en magnitud) de la incidencia de exacerbaciones por sobre el costo de la medicación.

### Conclusiones

Consideramos que lo más adecuado en el caso clínico descrito es implementar la toma de decisiones compartida, presentando los beneficios y los riesgos absolutos de cada una de las alternativas terapéuticas (ICS/FABA a demanda o SABA a demanda). Es importante aclarar que la evidencia disponible es indirecta y explicar las implicancias económicas, incorporando los valores y preferencias del paciente a la hora de tomar la decisión sobre qué alternativa es superior para él o ella.

### Referencias

1. Global Strategy for Asthma Management and Prevention; 2019 [Last access: 2019-11-11].
2. Departamento Programas de Salud – Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias “Emilio Coni” . Primera Encuesta de Prevalencia de Asma en población de 20 a 44 años en Argentina. Resumen ejecutivo; 2015. Available from: [http://www.msal.gov.ar/images/stories/bes/graficos/000000821cnt-2015-11\\_resumen-ejecutivo-ASMA-2015.pdf](http://www.msal.gov.ar/images/stories/bes/graficos/000000821cnt-2015-11_resumen-ejecutivo-ASMA-2015.pdf).
3. Kasper DL, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J, editors. Harrison Principios de Medicina Interna. 19th ed. McGRAW-HILL INTERAMERICANA EDITORES, S.A. de C.V; 2016.
4. Servicio de Medicina Familiar y Comunitaria del Hospital Italiano de Buenos Aires. Medicina Familiar y Práctica Ambulatoria. 3rd ed. Kopitowski K, Carrete P, Barani M, Rubinstein E, Terrasa S, Zárate M, et al., editors. Editorial Medica Panamericana; 2016.
5. CASP Checklists. Critical Appraisal Skills Programme; 2018. Available from: <https://casp-uk.net/casp-tools-checklists/> [Last access: 2019-11-11].
6. Wang G, Zhang X, Zhang HP, Wang L, Kang DY, Barnes PJ, et al. Corticosteroid plus  $\beta_2$ -agonist in a single inhaler as reliever therapy in intermittent and mild asthma: a proof-of-concept systematic review and meta-analysis. *Respiratory Research*. 2017;18(1):203. Available from: 10.1186/s12931-017-0687-6.
7. Obyrne PM, Fitzgerald JM, Bateman ED, Barnes PJ, Zhong N, Keen C, et al. Inhaled Combined Budesonide-Formoterol as Needed in Mild Asthma. *New England Journal of Medicine*. 2018;378(20):1865–1876. Available from: 10.1056/NEJMoa1715274.
8. Hardy J, Baggott C, Fingleton J, Reddel HK, Hancox RJ, Harwood M, et al. Budesonide-formoterol reliever therapy versus maintenance budesonide plus terbutaline reliever therapy in adults with mild to moderate asthma (PRACTICAL): a 52-week, open-label, multicentre, superiority, randomised controlled trial. *The Lancet*. 2019;394(10202):948–956. Available from: 10.1016/s0140-6736(19).